

Study on Improvement of Bupropion Hydrochloride Bromination Process

Liping Deng^{1,2,3*}, Jianfeng Shen³, Wei Wang²

¹Department of Pharmacology, Chemistry and Chemical Engineering Institute, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Shaoxing University Yuanpei College, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

³Zhejiang Supor Pharmaceuticals, Shaoxing Zhejiang

Email: *wwdip@126.com

Received: Apr. 23rd, 2020; accepted: May 8th, 2020; published: May 15th, 2020

Abstract

By utilizing the oxidation of sodium bromide under acidic conditions, bromine is generated immediately, and a bromination reaction occurs with m-chlorophenylacetone. After amination, the salt is prepared to obtain bupropion hydrochloride. At the same time of synthesizing and preparing drugs, the shortcomings of the original aralkyl ketone bromination reaction are overcome, the danger of using bromine is eliminated, and the utilization rate of bromine element is greatly improved. And the recovery process of bromine element after the reaction is designed, and the closed-loop circulation of bromine is realized in the whole preparation process. The improved preparation process with a yield 78.5%, which eliminates the pollution of bromine, reduces the consumption of raw materials, realizes the clean production of medicines, and has higher application value.

Keywords

Bupropion Hydrochloride, 3'-Chlorophenylacetone, Bromination Reaction

盐酸安非他酮溴化工艺的改进研究

邓莉平^{1,2,3*}, 沈剑锋³, 王 玮²

¹绍兴文理学院, 化学化工学院药学系, 浙江 绍兴

²绍兴文理学院元培学院, 医药与健康分院, 浙江 绍兴

³浙江苏泊尔制药有限公司, 浙江 绍兴

Email: *wwdip@126.com

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月8日; 发布日期: 2020年5月15日

*通讯作者。

摘要

利用溴化钠在酸性条件下的氧化, 即时生成溴素, 与间氯苯丙酮发生溴代反应, 经过胺化, 成盐制备得到盐酸安非他酮。合成制备药物的同时, 克服了原有芳烷基酮溴代反应的缺点, 革除了溴素的使用危险, 大幅提高了溴元素的利用率。并且设计了反应后溴元素的回收工艺, 在整个制备过程中实现了溴的闭环循环。改进后的制备工艺产率达到78.5%, 消除了溴的污染, 减少了原料的消耗, 实现药物的清洁生产, 具有较高的应用价值。

关键词

盐酸安非他酮, 间氯苯丙酮, 溴化反应

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言与介绍

盐酸安非他酮(图 1, bupropion hydrochloride), 化学名为(±)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮·盐酸盐, 1989 年在美国首次上市, 是一种安全、有效的氨基酮类抗抑郁药, 尤其适合于对其它抗抑郁药物治疗效果不明显的患者[1] [2]。此外, 盐酸安非他酮对戒烟也有良好的治疗效果, 因此, 1997 年在美国被批准为首例非尼古丁类型的戒烟药物。

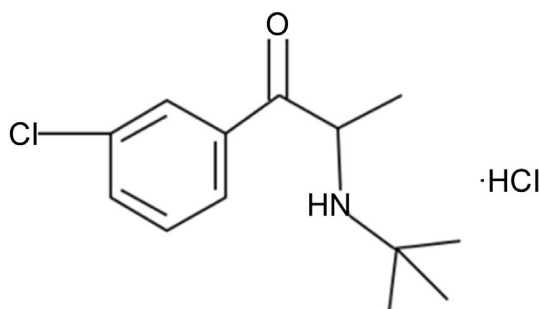


Figure 1. Bupropion hydrochloride

图 1. 盐酸安非他酮

盐酸安非他酮在世界各国陆续上市, 各国对其制备技术的研究也一直未曾中断。综合各种文献报道, 比较成熟的制备盐酸安非他酮的方法是使用间氯苯丙酮为原料, 经过溴代, 得到中间体 3'-氯- α -溴代苯丙酮后, 与叔丁胺胺化, 再经盐酸酸化制备盐酸安非他酮[3]-[12]。然而这些制备方法都是用溴素作为溴代试剂, 溴素是一个重点监管的强腐蚀性、高毒性的化学品, 在采购和使用中受到诸多制约。也有一些改进的报道, 夏闽等使用溴代吡咯烷酮代替溴素[13] [14], 其它的一些溴化试剂, 如溴代丁二酰亚胺(NBS)或 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺等也能起到同样的效果, 但这类物质原子经济性较差。由于存在上述的溴代反应的制约, 盐酸安非他酮的制备技术一直处在安全环保的高风险之下。

CN105968023A 公布了一种盐酸安非他酮的新方法对以上技术方案做了改进[15], 以间氯苯丙酮为原

料, 在氢溴酸-双氧水体系中进行溴化, 合成溴代物, 随后经叔丁胺取代、HCl-乙醇酸化, 得到盐酸安非他酮。这种方案在反应中生成溴, 即时反应, 革除了溴素的直接使用, 具有一定的环保安全的价值。但在下一步的胺化反应中, 中间体上的溴又被脱下, 成为含溴离子的废水, 因此, 该技术并没有完全解决溴污染的根本问题。

综合以上各种盐酸安非他酮的制备技术, 我们设计了如下的制备工艺(图 2): 以间氯苯丙酮为原料, 与溴化钠、硫酸、双氧水发生溴化反应制备得到 3'-氯- α -溴代苯丙酮中间体, 溴代物与叔丁胺反应制备安非他酮的自由碱, 反应完成后, 加入水将反应生成的副产物叔丁胺氢溴酸盐溶解, 进入水层, 与产物分离开。安非他酮成盐得到产品, 回收的叔丁胺氢溴酸盐水溶液用氢氧化钠调至碱性, 蒸馏回收叔丁胺, 含溴离子的水层浓缩处理, 用硫酸调 pH 值到中性, 所得的溴化钠水溶液套用到第一步的溴代反应中。

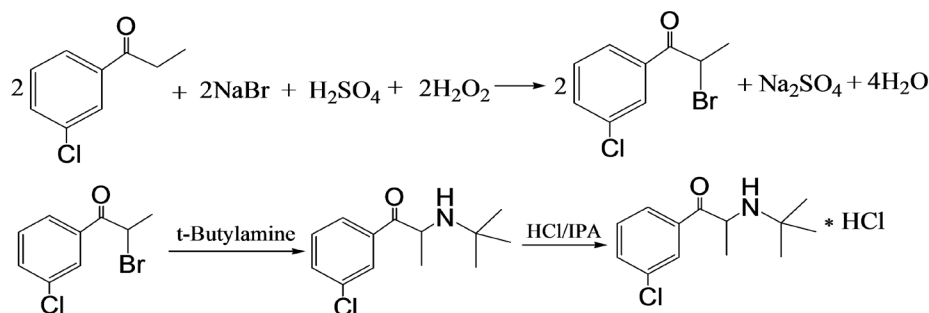


Figure 2. The improved preparation process of bupropion hydrochloride
图 2. 盐酸安非他酮的制备工艺

2. 仪器试剂与实验方法

2.1. 仪器与试剂

本研究所用的主要仪器有: ZE-2 三用紫外分析仪(上海市安亭电子仪器厂); YRE-2000A 旋转蒸发仪(巩义市予华仪器有限责任公司); SHZ-95B 循环水式多用真空泵(上海邦西仪器科技有限公司)。

所用试剂有: 间氯苯丙酮、二氯甲烷、30%过氧化氢、40%氢溴酸、叔丁胺、甲基叔丁基醚、石油醚、浓盐酸、异丙醇、无水乙醇、甲苯; 所用试剂均为分析纯或工业纯。

2.2. 实验方法

2.2.1. 3'-氯- α -溴代苯丙酮的制备

室温下, 向反应瓶内加入水 10 mL, 浓硫酸 5 g (50 mmol), 温度降至常温, 加入 6.9 g (67 mmol) 溴化钠, 30 mL 二氯甲烷, 搅拌 20 分钟。加入间氯苯丙酮 10 g (60 mmol), 搅拌至固体完全溶解, 升温至 40°C, 慢慢滴加 9.3 mL 30% 的双氧水(83 mmol), 滴毕, 在 40°C 搅拌反应 2 小时, TLC 监测反应至完全。反应结束后, 冷却至常温, 静置分层, 有机层用 30 mL 水洗涤两次, 收集有机层得到溴代间氯苯丙酮的二氯甲烷溶液, 直接进入下步反应。纯度(GC): 99.3%。

2.2.2. 安非他酮的合成

室温下, 向上述有机层中加入叔丁胺 13.8 mL (130 mmol), 升温回流, 反应 16 小时, TLC 监测反应至完全。降至室温, 加入 30 mL 水洗涤, 分出水层备用。有机层再用 30 mL 水洗涤两次后, 减压蒸馏得到安非他酮, 加入 25 mL 异丙醇搅拌溶清, 室温下滴加氯化氢异丙醇溶液至 PH = 2, 冷却至 0°C~5°C, 搅拌 1 小时后过滤, 真空干燥, 得盐酸安非他酮 14 g, 收率 85%, 纯度(HPLC)99.5%。IR(KBr) ν : 3415,

1690, 1559, 1458, 1239, 903, 780, 705 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR(DMSO)}$, δ : 1.320 (s, 9H, -3CH_3), 1.54 (d, 3H, $-\text{CH}_3$), 5.32 (m, 1H, $-\text{CH}$); 7.65~8.28 (m, 4H, ArH), 8.64 (w, 1H, $-\text{NH}$), 9.64 (w, 1H, HCl)。

2.2.3. 产物分析

本实验采用正交实验考察了反应时间、反应温度、溶剂种类对溴代反应的影响, 结果见表 1。

Table 1. Orthogonal experimental table of factors affecting bromination yield

表 1. 影响溴化实验产率因素的正交实验表

试验号	A 反应时间/h	B 反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	C 溶剂种类	D	试验结果产率/%
1	8	20	二氯甲烷	1	51.2
2	8	30	甲苯	2	45.6
3	8	40	乙酸乙酯	3	63.4
4	12	20	甲苯	3	48.7
5	12	30	乙酸乙酯	1	59.6
6	12	40	二氯甲烷	2	75.3
7	16	20	乙酸乙酯	2	57.6
8	16	30	二氯甲烷	3	68.5
9	16	40	甲苯	1	78.5
K1	160.2	157.5	195.0		
K2	183.6	173.7	172.8		
K3	204.6	217.2	180.6		
\bar{K}_1	53.4	52.5	65.0		
\bar{K}_2	61.2	57.9	57.6		
\bar{K}_3	68.2	72.4	60.2		
R	14.8	19.9	7.4		
优水平	16	40	二氯甲烷		
主次因素	反应温度 > 反应时间 > 溶剂类型				

根据表 1 实验结果, 由正交试验分析方法计算所得的极值(R)表明, 三种因素对反应产率影响的主次顺序为反应温度, 反应时间和溶剂类型。随着时间和温度的增加, 产率逐渐增大; 而原料在二氯甲烷中的溶解度最好。优化方案为 A3B3C1。最佳适宜水平: 反应温度为 40°C , 反应时间为 16 小时, 溶剂类型为二氯甲烷。按最佳反应方案, 产率为 78.5%。

2.2.4. 含溴水溶液的套用处理

胺化反应分出的水层加入氢氧化钠, 将溶液 pH 值调至 10~11, 蒸馏回收叔丁胺。剩余溶液浓缩至 10 mL, 冷却, 用硫酸将 pH 值调至 6~7。所得的溴化钠水溶液经测定溴含量, 重新投入第一步反应。

3. 结果与讨论

3.1. 溴化反应

目前, 芳烷基酮的 α -溴代反应通常是酸催化下与溴素反应, 存在溴素毒性大, 而且由于溴浓度较高, 容易生成二取代或芳环上取代的副产物。本实验使用溴化钠在酸性条件下进行氧化, 即时生成溴素, 发生药物的溴化反应, 克服了芳烷基酮溴代的缺点。同时, 现有技术使用溴素时, 生成一分子 HBr 被排放, 溴素只有 50% 被利用, 而使用本实验方法, 反应中的 HBr 又可以在这个氧化体系下转化为溴素再度进入反应, 溴元素可以 100% 被利用进入溴代物中间体。

3.2. 胺化反应后含溴物质的回收

产物制备完成后, 中间体的溴元素被叔丁胺取代, 掉下的溴离子进入环境中依然造成污染。我们将含溴废水经过回收过量的叔丁胺后, 浓缩处理得到含溴化钠的水溶液, 再套用到安非他酮的溴代反应过程中。溴元素在整个工艺中实现了闭环循环, 除了少量补充操作中的溴化钠损耗, 无需添加新的溴原料。

本文设计了一种盐酸安非他酮的绿色合成溴化技术, 不但实现了用溴化钠替代危险的溴素, 大幅提高了溴元素的利用率, 而且工艺中所有的溴元素在体系内循环使用, 整个制备流程除了补充少量的溴损耗, 无须外界提供新的溴源。工艺消除了溴的污染, 减少了原料的消耗, 实现药物的清洁生产, 具有重要的环保和经济意义。

致 谢

感谢 2019 年浙江省科技厅公益性项目 GF20H300011 资助。

参考文献

- [1] 陈芬儿. 有机药物合成法[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 722-724.
- [2] 胡治国, 刘宏艳, 卓永宁, 等. 抑郁症患者的情绪冲突研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2010, 18(1): 37-40.
- [3] Mehta, N.B. and Raleigh, N.C. (1974) Meta Chloro Substituted- α -Butyl-Amino-Propiophenones. US Patent No. 3819706.
- [4] Mehta, N.B. and Raleigh, N.C. (1975) Meta Chloro or Fluoro Substituted- α -Butyl-Amino-Propiophenones in the Treatment of Depression. US Patent No. 3885046.
- [5] 靳广毅, 侯宁. 盐酸安非拉酮的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28(3): 121.
- [6] Dabak, K., Keskin, H. and Yurdakul, A. (2002) Process for the Preparation of Bupropion Hydrochloride. WO Patent No. 2004024674.
- [7] 陈科, 胡艾希, 陈声宗, 等. 盐酸安非他酮的合成研究[J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(5): 286-287.
- [8] Kalendra, D.M. and Sickles, B.R. (2003) Diminished Reactivity of Ortho-Substituted Phenacyl Bromides toward Nucleophilic Displacement. *Journal of Organic Chemistry*, **68**, 1594. <https://doi.org/10.1021/jo011042o>
- [9] Diane, M. and Barry, R. (2003) Diminished Reactivity of Ortho-Substituted Phenacyl Bromides toward Nucleophilic Displacement. *Journal of Organic Chemistry*, **68**, 1594-1596. <https://doi.org/10.1021/jo011042o>
- [10] 徐自奥, 周伟斌, 刘宏亮, 等. 盐酸安非他酮的合成工艺研究[J]. 安徽大学学报(自然科学版), 2006, 30(5): 87-90.
- [11] 吴朝刚, 向华友, 虞相华, 等. 盐酸安非他酮的合成方法[P]. CN101088985. 2007-12-19.
- [12] 李冰峰. 盐酸安非他酮的合成工艺优化[J]. 煤炭与化工, 2011, 34(7): 11-12. <https://doi.org/10.12968/eyed.2011.12.11.34>
- [13] 张竞, 陈声宗, 吴灿, 等. 溴素法 α -溴代间氯苯丙酮合成研究[J]. 化学世界, 2003(2): 91-93.
- [14] 夏闽, 徐宝峰. 盐酸安非他酮的合成研究[J]. 山东化工, 2003, 13(3): 3-5.
- [15] 闵庆祥, 韩龙坤, 姚岩, 等. 一种盐酸安非他酮的制备方法[P]. CN105968023. 2015-9-22.