

盐酸氨溴素安全合成工艺研究

孟德成¹ 孙晓²

1. 弘润石化（昌邑）有限责任公司；2. 寿光域盟化工有限公司

摘要：本文研究了盐酸氨溴素的两种合成工艺路径，包括以 6,8-二溴靛红酸酐为中间体的绿色合成新工艺与传统以苯甲醛为中间体的路线，分析了各路径在中间体制备、还原策略与酸化工艺中的差异与优化条件。通过引入硼氢化锌原位还原、温和氧化、一步酸化结晶等措施，提升了目标产物的收率与纯度。研究表明，新工艺操作简便、安全环保，适合工业化放大，为盐酸氨溴素的绿色合成提供了高效可行的技术路径。

关键词：盐酸氨溴素；绿色安全合成；还原工艺

盐酸氨溴素是一种常用于治疗呼吸系统疾病的黏液溶解剂，因其良好的药效与安全性在临床应用广泛。当前工业合成方法多存在原料昂贵、操作复杂或环境污染等问题，亟须开发绿色、高效的新型合成工艺。本文围绕其关键中间体与还原策略展开研究，探索更加安全、经济、环保的合成路径^[1]。

1 以靛红酸酐为中间体的新工艺

1.1 合成路线概述

本研究开发了一种以 6,8-二溴靛红酸酐为中间体合成盐酸氨溴素的新工艺，以邻苯二甲酰亚胺为原料，经次溴酸钠一锅法 Hoffmann 降解与双溴代反应生成 2-氨基-3,5-二溴苯甲酸，再与三光气关环制得靛红酸酐，如图 1 所示。靛红酸酐与反式-4-氨基环己醇选择性胺解生成酰胺中间体，最后通过硼氢化锌原位生成的硼烷还原并盐酸酸化获得盐酸氨溴素。该工艺流程简洁、原料廉价、操作温和以及收率高，具备良好的工业化与绿色合成前景。

1.2 盐酸氨溴素的还原制备

1) 硼氢化锌原位生成硼烷还原酰胺。由于常规还原剂如 NaBH₄ 无法有

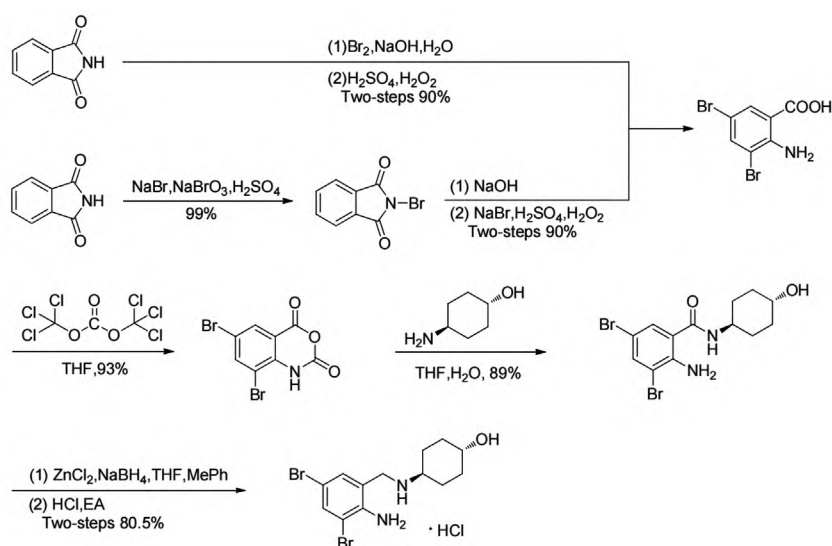


图 1 盐酸氨溴素合成路线

效还原酰胺，而 LiAlH₄ 虽具还原性但对羟基不耐受，且操作复杂、成本高，因此本研究采用硼氢化锌为还原剂。通过 NaBH₄ 与无水 ZnCl₂ 在 THF 中原位生成硼烷，在 THF-甲苯（1:2）混合溶剂中于 93℃ 下还原 N-（反式-4-羟基环己基）-2-氨基-3,5-二溴苯甲酰胺。该体系兼顾了反应温度、硼烷释放速率与体系溶解度，确保了还原效率。优化试验显示，当底物与 NaBH₄、ZnCl₂ 摩尔比分别为 1:2.2:1.1、溶剂总量 90mL 时，目标产物的收率达到 80%，3 组平行试验平均收率为 80%，粗品纯度超

过 99.5%，可直接进行酸化^[2]。

2) 盐酸酸化得盐酸氨溴素。还原反应完成后，体系中生成的胺产物通过盐酸进行酸化，形成盐酸氨溴素。酸化过程在室温下完成，反应温和、操作简便，最终目标产物析出为高纯度结晶。该反应避免了脱卤、副反应等问题，产品易于分离纯化，适合工业化推广。本研究所开发的还原-酸化工艺不仅兼顾了安全性与选择性，还提高了整体合成收率与经济性，显著优于传统 LiAlH₄ 还原路线，为盐酸氨溴素的大规模绿色合成提供了可行技术路径。

2 基于苯甲醛中间体的传统路线

2.1 合成路线概述

传统工业合成盐酸氨溴素多以 2-氨基-3,5-二溴苯甲醛为关键中间体,先与反式-4-氨基环己醇发生缩合反应形成亚胺,再经还原和盐酸酸化得到目标产物,盐酸氨溴素合成工艺如图 2 所示。2-氨基-3,5-二溴苯甲醛的常规制备路线包括:先将 2-氨基-3,5-二溴苯甲酸甲酯还原成苯甲醇,再氧化为苯甲醛。然而此过程通常需使用 $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$ 还原体系,反应慢、成本高、能耗大。本研究在此基础上对该路线进行了优化,采用硼氢化钠直接还原活性更高的 6,8-二溴靛红酸酐,生成 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇,再以 MnO_2 选择性氧化为苯甲醛,避免了传统方法中的酯化步骤和高成本催化体系。随后与反式-4-氨基环己醇缩合形成亚胺,最终通过 NaBH_4 还原、盐酸酸化获得盐酸氨溴素。该路线虽然步骤较多,但反应条件温和、原料通用性强,便于企业在现有技术基础上调整实施,因此在实际生产中具有较强的适应性和成熟度^[3]。

2.2 关键步骤的优化试验

1) 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇的还原制备。本步骤采用硼氢化钠直接还原 6,8-二溴靛红酸酐,避免传统酯化-还原路径。由于原料和产物均不溶于水,选用四氢呋喃(THF)与水组成的混合溶剂体系,可显著提升反应速率与产率。优化结果显示,当 THF 与水体积比为 15:6,温度控制在 0℃、还原剂用量为底物的 1.2 当量时,仅需 2 h 即可

完成还原,产物收率达 89.1%,且副产物较少。该方法缩短了反应流程,避免了 LiCl 等昂贵助剂的使用,具有良好的绿色合成价值。

2) 2-氨基-3,5-二溴苯甲醛的氧化制备。选用二氧化锰对苯醇中间体进行温和氧化,是该工艺中重要且高效的一步。优化试验表明,以 DCM 为溶剂、 MnO_2 用量为 4 倍当量,在回流条件下反应 12 h,可获得收率达 99% 的 2-氨基-3,5-二溴苯甲醛。相比高温强氧化剂,该方法反应选择性好,不影响氨基与溴原子的位置,粗产品纯度 $\geq 97\%$,无需进一步提纯。该步骤工艺简便,反应条件温和,适用于放大生产。

3) 亚胺中间体的缩合反应。在无水乙醇中回流,2-氨基-3,5-二溴苯甲醛与反式-4-氨基环己醇进行缩合反应,生成稳定的亚胺中间体。为提高产率,反式-4-氨基环己醇略过量使用。当两者摩尔比为 1:1.1,乙醇用量 15 mL 时,产率可达 92%。该反应历时 4 h,条件温和、副反应少。多组试验结果表明,底物转化完全,反应重复性好,且中间体粗品纯度高,可直接用于还原步骤,适合工业流程中连续反应操作。

4) 盐酸氨溴素的最终还原及酸化。采用 NaBH_4 对亚胺进行还原,再经盐酸酸化生成盐酸氨溴素。试验优化发现,在 0℃ 条件下, NaBH_4 为亚胺的 1.1 当量,乙醇用量 15 mL 时,还原反应可在 1 h 内完成,产率达到 83.1%。温度升高或还原剂不足都会引起副反应或未反应原料残留。酸化步骤在室温下进行,

目标产物以高纯度结晶析出。该还原-酸化路线具有成本低、易操作、选择性高等优势,适合常规设备规模化应用。

3 试验工艺设计与对比分析

3.1 各关键步骤试验设计

1) 一锅法与两步法制酸的对比试验设计与参数优化。为制备关键中间体 2-氨基-3,5-二溴苯甲酸,本文对比了一锅法(次溴酸钠法)与两步法($\text{NaBr}-\text{NaBrO}_3-\text{H}_2\text{SO}_4$ 法)的工艺特点及试验优化。前者采用邻苯二甲酰亚胺与次溴酸钠在 $-5 \sim 0^\circ\text{C}$ 下反应, Hoffmann 降解与芳环双溴代在同一体系中连续完成。优化试验控制 NaOH 、 H_2SO_4 投料比例及体系酸碱度,水用量为 80 mL,反应中通过双氧水将 Br 原位氧化为 Br_2 ,目标产物收率达 90.7%。该法工艺集中、原子利用率高,但使用液溴存在一定挥发与安全隐患。相对地,两步法通过 $\text{NaBr}/\text{NaBrO}_3$ 体系实现温和溴化,第一步生成 N-溴代中间体,第二步碱性降解并完成芳环溴代,虽然操作步骤增多,但避免了液溴使用,系统更为安全。

综合来看,一锅法适合具备安防条件的企业快速反应, $\text{NaBr}-\text{NaBrO}_3$ 法更适用于中小企业在安全控制受限环境下推广。

2) 酰胺与亚胺路径的反应条件优化。本文开发的两条合成路径中,分别采用靛红酸酐制备酰胺中间体与苯甲醛制备亚胺中间体。酰胺路径中,6,8-二溴靛红酸酐与反式-4-氨基环己醇在四氢呋喃回流条件下反应,通过胺基的亲核性选择性开环,反应摩尔比控制为 1:1.05,溶剂用量 45 mL,反应时间 1 h,产物纯度 $\geq 99\%$,收率达 89.1%。由于羟基未参与反应,副产物极少,且粗品可直接用于还原步骤,工艺整合性强。而亚胺路径中,2-氨基-3,5-二溴苯甲醛与反式-4-氨基环己醇在无水乙醇中缩合,生成稳定的亚胺结构。优化

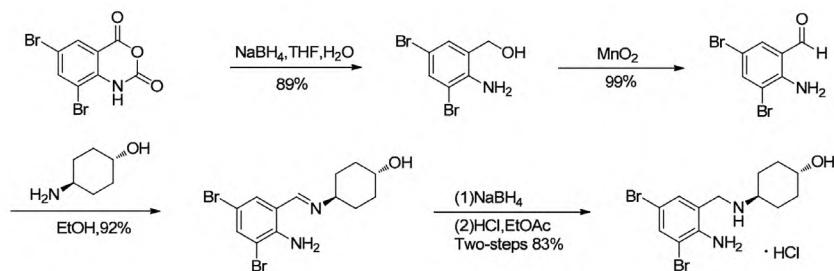


图 2 盐酸氨溴素合成工艺

表 1 两条路线的综合对比分析

对比项目	靛红酸酐路线	苯甲醛路线
中间体来源	6,8- 二溴靛红酸酐	2- 氨基 -3,5- 二溴苯甲醛
关键反应结构	酰胺还原	亚胺还原
还原剂类型	硼氢化锌 / 硼烷（原位生成）	NaBH ₄
工艺复杂程度	步骤集中，一般操作比例高	步骤相对较多，分段优化空间大
安全性与环保性	高（避免液溴、无 LiAlH ₄ ）	中等（用 NaBH ₄ 但涉及氧化剂使用）
原料成本与通用性	低，部分为廉价易得原料	中，依赖部分氧化与醇类结构
工业放大潜力	高，适合连续化和自动控制	中高，适合传统生产线升级改造
总收率（试验值）	约 80%，酰胺还原控制好，副反应少	83% 左右，缩合与还原副产物可控
纯度（粗品）	≥ 99.5%，无需重结晶	≥ 99%，有时需轻度精制

试验中，摩尔比设定为 1:1.1，乙醇用量 15 mL，回流时间为 4 h，最终产率达 92%。两者对比，酰胺法更易控制选择性，适合自动化连续反应；亚胺法则具备反应温和、底物来源广泛的优势，更适合在既有产线中导入。两种路径均展现出良好的反应重复性与工业可行性。

3) 还原策略试验设计。为实现关键中间体的高效还原，本研究分别采用硼氢化锌原位生成硼烷与传统 NaBH₄ 策略进行试验对比。酰胺路径中，由于常规还原剂如 NaBH₄ 无法直接还原酰胺，采用 NaBH₄ 与无水 ZnCl₂ 在 THF 中原位生成硼烷，在 THF/ 甲苯 (1:2) 混合溶剂中于 93℃ 下回流还原。试验设置底物与 NaBH₄、ZnCl₂ 摩尔比分别为 1:2.2:1.1，总溶剂量 90 mL，反应 4 h，粗品收率达 80.5%，纯度 ≥ 99.5%，可直接结晶。

该法避免了 LiAlH₄ 等高风险还原剂的使用，安全性高，还原选择性强。亚胺路径采用 NaBH₄ 在无水乙醇中进行常温还原，优化条件为 NaBH₄ 为底物 1.1 当量，反应温度 0℃，时长 1 h，产率为 83.1%。此方法操作简便，适合标准反应条件下的规模化还原。两种策略分别适用于不同中间体结构，在满足目标还原的前提下实现了成本、效率与安全的多重优化^[4]。

4) 酸化条件控制与结晶纯度评估。无论采用酰胺还是亚胺路径，盐酸氨溴

素的最终制备均依赖于酸化结晶过程。试验中在还原反应结束后，直接向反应体系中加入 36.5% 的盐酸进行酸化。为控制酸碱中和反应稳定性，酸加入以滴加方式进行，底物与盐酸摩尔比控制为 1:1。在搅拌状态下于室温中缓慢反应，产物形成白色结晶析出，易于过滤分离。

在优化试验中，最终盐酸氨溴素的收率稳定在 80% ~ 83%，纯度均超过 99.5%。酸化反应未见副反应产生，产品结晶性优良，表明中间体还原完整且杂质少。相较传统方法，该酸化步骤无需复杂后处理，仅以简单洗涤与干燥即可获得药典级成品。该工艺在实现高收率、高纯度基础上，确保了操作安全性和环境友好性^[5]。

3.2 两条路线的综合对比分析

本研究分别建立了以靛红酸酐为中间体的绿色合成路线与以苯甲醛为中间体的传统优化路线。两者在关键原料来源、反应步骤、操作安全性及工业适用性等方面具有显著差异。靛红酸酐路线通过次溴酸钠或 NaBr-NaBrO 体系制备二溴酸类中间体，反应集中、收率高，结合酰胺还原与酸化一步结晶，流程简洁，整体绿色环保、操作温和，适用于工业放大。相比之下，苯甲醛路线虽步骤较多，但各环节成熟稳定，尤其适合传统工艺体系中调整升级，具有良好的技术兼容性与实用性，表 1 总结了两条路线的关键对比项。

4 结语

通过对靛红酸酐法与苯甲醛法两条工艺路线的试验验证与对比分析，本文系统优化了盐酸氨溴素的关键合成步骤，确立了一套绿色、可控、高收率的工艺流程。特别是在原料选择、还原剂使用与结晶纯度控制方面取得显著成效。结果表明，新开发的靛红酸酐法具有更优的操作安全性与工业放大潜力，能为传统药物制造流程提供绿色升级方案，具有广泛的推广应用前景。

参考文献：

[1] 蔡利新. 化工生产过程的溴素损失与资源利用研究 [J]. 清洗世界, 2024, 40 (08):76-78.

[2] 蔡利新. 溴素生产工艺的优化及其环境影响分析 [J]. 清洗世界, 2024, 40 (07):124-126.

[3] 袁文东, 朱广辉, 牛超超, 等. 溴素装置生产影响因素及改进措施 [J]. 清洗世界, 2023,39(09):16-18.

[4] 姚凤浩, 王泽尧, 冯忠祥, 等. 溴化氢资源化用于四溴双酚 A 合成工艺 [J]. 化学工程, 2023,51(05):8-12+69.

[5] 李聪豪, 潘鹏, 郭红云. 合成盐酸氨溴素的新方法 [J]. 合成化学, 2019, 27 (10):820-822+855.