

# 硫酸甲酯新斯狄明之合成

姜宏哲 · 龔自琪

國立臺灣師範大學理學院化學研究所

## 摘要

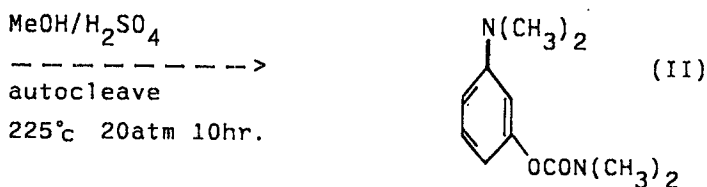
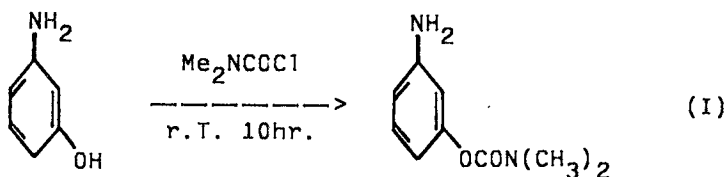
本合成法以 Bobranskii 法作藍本以二甲氨基苯為出發並經過五個合成步驟合成硫酸甲酯新斯狄明。Bobranskii 法中之由間二甲基氨基酚合成新斯狄明步驟部分經改良產率由原法之 57% 提高到 92%。

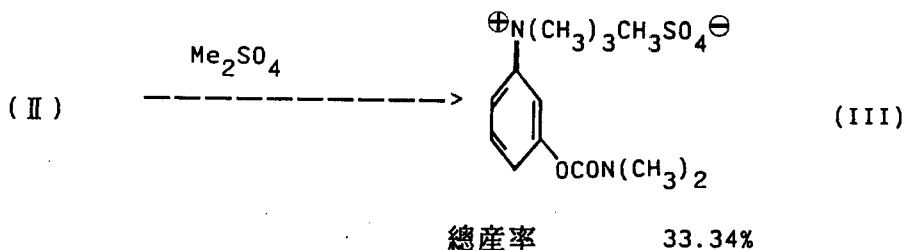
## 緒論

硫酸甲酯新斯狄明 (Neostigmine methylsulfate) 係副交感神經作用藥<sup>1)</sup>，依 1986-1987 Aldrich 試藥目錄該試藥 5 公克須 30 美元，價格十分昂貴且在國內尚無藥廠及研究機構研製，故本研究室進行該合成法的研究以期找出最經濟，最有效的方法，以配合國家經濟建設，期自給自足及顧及戰時藥品之需求。

經文獻調查對硫酸甲酯新斯狄明 (III) 有下列之合成方法：

1. Yanagisawa (A) 專利法<sup>2)</sup>

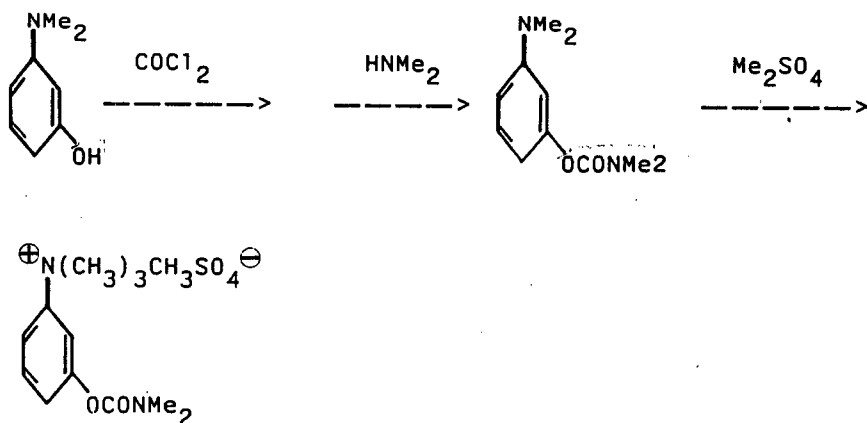




此法是以間氨基酚 (m-aminophenol) 為起始物質，加入二甲氨基氯甲醯胺於室溫下靜置 10 小時後再以氫氧化鈉將鹽酸及過剩的二甲氨基氯甲醯胺中和而得到 (I)，隨即以甲醇，硫酸於壓熱器 (autocleave) 內以 225℃, 20 atm 的條件下反應 10 小時得到 (II)，再經硫酸甲酯得到產物 (III)。

此反應由 (II) 至 (III) 所須之熱壓器為需要能耐到 300℃ 以上，且耐酸耐高壓 (40 atm) 以上之特殊壓熱器，在臺灣無法製造該設備，故本研究室在缺此設備下，無法進行此類高溫，高壓的反應，故此反應的後半部已不予以考慮

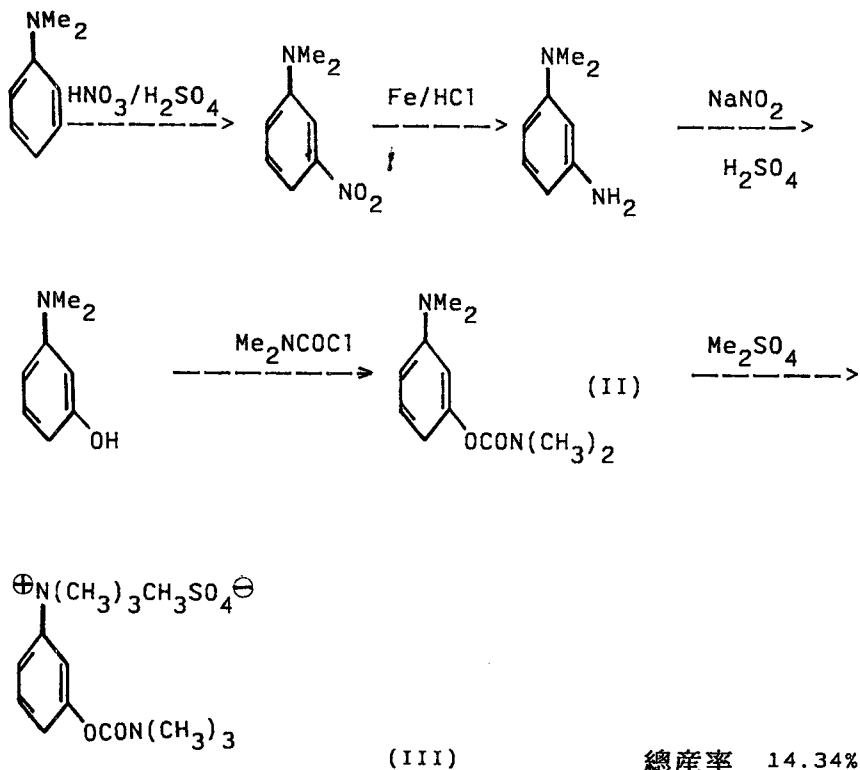
Yanagisawa (B) 專利<sup>3)</sup>



此法因須利用光毒性強，因此不予以採用。

## 2. Bobranskii 合成法<sup>4)</sup>

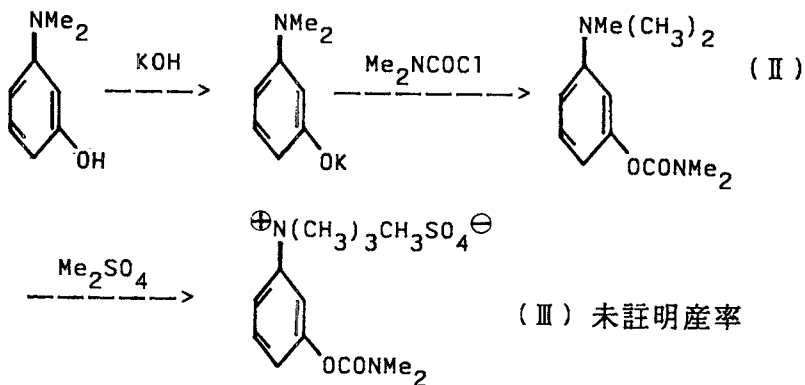
硫酸甲酯新斯狄明之合成



此反應是利用二甲氨基苯 (N,N- dimethyl aniline) 作為起始物先進行硝化反應，再接著以鐵在鹽酸中還原二氧化氮基，再進行重氮化，將氨基反應成重氮基後，再成為二甲氨基酚，再以二甲氨基氯甲醯胺及硫酸甲酯 (Dimethyl sulfate) 得到產物 (III)。

此法的缺點是試藥耗量極大，且反應過程繁雜費時，總產率低。

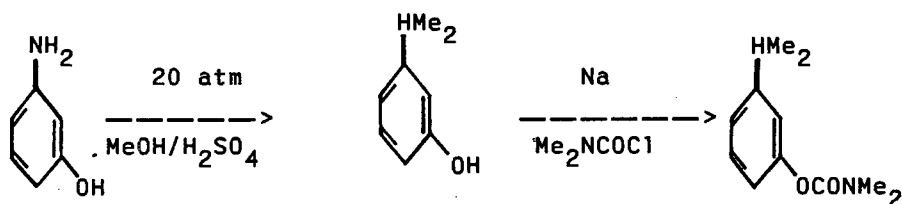
3. Hoffmann<sup>5.6.7)</sup> 專利法



此專利法是以間二甲其氨基酚為起始物，配以氫氧化鉀及二甲其氨基甲得到(II)再以硫酸甲酯得到產物(III)。

此反應與 Bobranski法<sup>4)</sup>不同處是利用氫氧化鉀先行成鹽再反應，與 Yanagisawa (A)<sup>2)</sup>法比較其起始物的價格較為昂貴。

#### 4. Gallett法<sup>8)</sup>



前半部因須用壓熱器故不予以採用，後半部產率 57%，依文獻記載間二甲氨基氨基甲酯胺的消耗其數比為 1: 20.37，二甲氨基氨基甲酯的用量太多，且產率只有 57%，故值得追試並作改進。

經比較研究結果 Bobranskii 法<sup>4)</sup>比較可行，但總產率偏低，因此先追試該合成法經參考 Gallett 法<sup>8)</sup>改良後總產率由 14.34% 提高到 23.15%

### 實驗部份

1. 熔點測定: Buchi SMP-20 熔點測定器。本文所列溫度均未經校正。
2. 紅外線光譜: Perkin-Elmer Model 521 Grating Inford Spectrophotometer 以 KBr 打片，波長以 Polystrene 校正。
3. 核磁共振光譜: JEOL-FX 100, 100MHz, FTNMR Spectrometer。
4. TLC detector: Mitamura Riken KoGyo INc.FL-UV Lamp 波長 2537Å, 吸附劑是矽膠 GF254 片 (Type 60, Merck)。
5. 藥品: 間氨基酚 Aldrich  
 間二甲基氨基酚 Aldrich  
 二甲氨基氨基甲酯胺 Aldrich  
 餘藥則採用 Woko 試藥級

#### Bobranskii 法<sup>4)</sup>追試 (分 A, B, C, D, E 五步)

##### (A) 間二甲基硝基苯胺 (m-N,N-dimethylnitroaniline) 的合成

取 20 克二甲氨基苯胺 (m-N,N-dimethylaniline) 溶於 400 克濃硫酸中，用水浴使水溫保持在 0°C 左右，慢慢加入 13.6 毫升濃硝酸與 32.6 毫升濃硫酸的混合液於其中，溫度保持在 0°C，用磁攪拌器攪拌 4 至 6 小時後，將上述混合液倒入 1 升的冰水中加入氫氧化鈉固體使其恰至紅色為止，將其過

甲氨基硝基苯，再慢慢加入氫氧化鈉固體直至紅色固體不再析出為止，再以苯萃取，將苯層取出後，將苯法除，於上述中加入 10 倍體積之 10% 鹽酸，再加入 5% 氫氧化鈉水溶液適量使紅色固體析出並過濾再以水洗之，於真空中抽乾得到產物 19.6 克，產率 71.4%，以甲醇作再結晶得產物 17.7 克，產率 64.5%，文獻值 65%。

(B) 間二甲氨基苯胺(m-N,N-dimethylaminoaniline) 的合成

取 25 克間二氨基硝基苯，鐵粉 33 克及 25 毫升水，放在 100°C 水浴中進行反應。將濃鹽酸 12.5 毫升及 9.0 毫升水的混合液慢慢的滴入上述混合液中，並以磁攪拌器攪拌 30 分鐘（在 100°C 水浴中），加入 32 克碳酸鈉後，以苯萃取，再用固體氫氧化鈉隔夜乾燥，將苯去除後，進行減壓蒸餾於  $b_{13}$  141°C—143°C 黃色液體得到產物 10.3 克 產率 50% 文獻值 80%。

(c) 間二甲氨基酚的合成 (m-N,N-dimethylaminophenol)

取 33 克 二甲氨基苯胺加入 85% 硫酸 330 克，溫度使奇保持在 20°C 以下用磁攪拌器攪拌並加入 17 克 亞硝酸鈉 (sodium nitrite)，再攪拌半小時以水浴於 50°C 加熱半小時，後以攪拌配合加入 1 升 冷水，並加熱至無揮發氣體跑出為止。將其放置冷卻，並用碳酸鈉中和，再用苯萃取，再置於真空中蒸乾後，進行減壓蒸餾於  $b_{12}$  152°C—154°C，21.60 克，產率 65%，文獻值 65%。

(D) 新斯狄格明 (Neostigmine) 合成法之改進

取 76 克 間二甲氨基酚加入 50 毫升苯及 1.28 克 鈉加以攪拌加熱沸騰 2 小時，再加入 7 毫升 二甲氨基氯甲醯胺，再攪拌加熱沸騰 6 小時後加入 5% 氫氧化鈉溶液 40 毫升，將苯層取出再將苯以濃縮迴轉器蒸出，將殘留物進行減壓蒸餾於  $b_{15}$  185—188°C 得到 10.60 克 新斯狄格明產率 92%。此改進法與 Bobranskii 原法最顯著不同處在於原法間二甲氨基苯溶於氫氧化鈉乙醇溶液中而本實驗改以直接加金屬鈉的苯作溶劑，並將二甲氨基氯甲醯胺的用量很顯著的降低，並提高產率。由 57% 增加至 92% 增加 35% 之多。

(E) 甲基硫酸新斯狄格明的合成法 (Neostigmine methylsulfate)

取 9.57 克 新斯狄格明，加於 20 毫升苯中，再加入 7 毫升硫酸二甲酯 (dimethylsulfate)，於 75°C 下攪拌 30 分鐘則分上下二層，取下層作再結晶，得到 10.58 克，m.p. 142°—143°C，產率 83%，文獻值 85%。文獻值 m.p. 143°C。以酒精:石油醚=2:5 再結晶後測定 IR 及 <sup>1</sup>H-NMR 光譜，該圖之 IR, NMR 光譜圖比較 結果相同。

Yanasawa (A) 專利法<sup>2)</sup> 追試

以50克 間氨基酚加入 200 毫升苯中，此混合物再滴入二甲基氨基氯甲醯胺與苯混合液於其中，於室溫下放置 10 小時後，將苯排除，雜質以氫氧化鈉鹼化，再加入甲苯於此混合物蒸發之，得 73 克 (A) 化合物。但 I.R. 譜圖上均無羰基之出現，因此不是目的物 (I)。

### 改進後的追試

取 5 克 間氨基酚於 20 毫升苯中，加以攪拌器攪拌之，將 10 毫升的二甲基氨基氯甲醯胺與 30 毫升 苯之混合液，及 5 毫升三乙胺以逐滴方式加入並攪拌 10 小時，依文獻記載處理，並於真空中抽乾後，由紅外線光譜圖中得知有羰基之吸收，但追試數次產率均介於 10-12 % 之間，與文獻值 90% 相差頗多。因此未進行合成下一步驟。

### Hoffmann 專利法<sup>5,6,7)</sup>追試

取 5 克 間二甲氨基酚，及 2.24 克 氫氧化鉀置於圓底燒瓶中，加入 20 毫升 無水酒精，另配製 4.5 毫升的二甲基氨基氯甲醯胺 溶於 20 毫升的無水酒精中，以逐滴的方式滴入上述燒瓶中，於滴完後，使此混合液沸騰迴流 4 小時，準備熱過濾設備，將上述沸騰的混合物進行熱過濾，將濾液於濃縮迴旋器內將酒精抽除，加入 40 毫升乙醚於上述剩留物中，再分三次每次以 20 毫升 0.1 N 氫氧化鈉萃取，將乙醚層中乙醚蒸乾，進行減壓蒸餾，但是無法得到新斯狄格明 (II)。並曾追試數次均無法得到產物

## 結果及討論

### Bobranskii 法<sup>4)</sup>

由二甲氨基苯開始至甲基硫酸新斯狄格明步驟共五步，十分費時，又總產率 14.34%，且依文獻記載追試在進行 (D) 步時無法成功。再參考 Gelllett 法<sup>8)</sup> 加以改進不用文獻記載以氫氧化鈉及乙醇於發光體 (illuminating gas) 中進行真空蒸餾，而直接以鈉與乙醇作用，雖鈉較氫氧化鈉為昂貴，但依該文所示須用乾燥乙醚 (dry ether) 則所須耗用的鈉相當可觀。

參考 Gelllett 法<sup>8)</sup>，對 (D) 步驟作數項改進：

不採用無水酒精和鈉先作用的步驟，直接改以脫水的苯加入鈉及間二甲氨基酚使其反應，可避免無水酒精仍然含水之慮，消耗昂貴的二甲基氨基氯甲醯胺的用量，而使得二甲基氨基氯甲醯胺的用量大為降低。且產率由 57 % 提高至 92 % 之多

依 Hoffmann 專利法<sup>5,6,7)</sup> 文獻記載實驗無法得到新斯的格明即使使用無

水酒精作溶劑，但仍不能避免反應自身所產生的水，而產生的水會使極易與水作用的二甲基氨基氯甲醯胺作用成酸，而使反應無法進行。

參考並比較 Bobranskii 法<sup>4)</sup>知，有相似之處，故應先將間二甲基酚及氫氧化鉀作用，將酒精抽乾並乾燥後，再加入二甲基氨基氯甲醯胺。但尚須使用乾燥乙醚，所耗用的鈉將是十分可觀的，故依市價計，此實驗並不合於經濟要求

本硫酸甲酯新斯狄明之改良合成法由二甲基苯經二個步驟合成間二甲基酚之部分及新斯狄明合成甲基硫酸新斯狄明部分依照 Bobranskii 法製造，但間二甲基酚合成新斯狄格明部分步驟參考 Gelllett 法改良後總產率由14.34% 提高到 23.15% 因此有經濟上之利用價值。

### 參 考 文 獻

1. 行政院衛生署編印，中華藥典第三版，p296，台北市，中華民國 69 年
2. N.Yanagisawa，Japan 1232 (1960) : C.A. 54，20984 (1960).
3. N.Yanagisawa，Japan 154, 283 (1942) : C.A. 43，3843g (1949).
4. B.R.Bobranskii & I.M.Eker，J. Applied chem. (USSR) 14，524 (1941); C.A. 36，3159(1942).
5. F.Hoffmann-La Roche ; Brit. 359, 865 (1931) ; C.A. 27，307 (1933).
6. F.Hoffmann-La Roche ; Brit. 342, 237 (1930) ; C.A. 26，4977 (1932).
7. F.Hofmann-La Roche ; Ger. 544 ,211 (1931); C.A. 26，2469 (1932)
8. C.F.Gelllett，J.P.Vacik and J.F.Stiven，Radiochem. Radioana 1.Letter,19，109 (1974) ; C.A. 82，124998u (1975).
9. Sadtler Research Lab. In.，Sadtler Standard Spectra. I.R. 20270k，Philadelphia，U.S.A. (1971).
10. Sadtler Research Lab. In.，Sadtler Standard Spectra. N.M.R. 10248 M，Philadelphia，U.S.A. (1971).

**Synthesis of Neostigmine Methylsulfate**

by

**Hung-Cheh Chiang and Tzu-Chi Kung**

**Abstract**

Neostigmine methylsulfate is a parasympathetic drug. After checking and improving the synthetic methods of various paper and patents, our laboratory has now found a valid and economic sythetic method, the modified Boracskii and Gellet method. The synthetic step of m-dimthylaminophenol to neostigmine in Bobranskii method is improved and the yield is increased from 57% to 92%