

升高, 肝细胞脂肪变性得到修复, GT 高剂量组小鼠肝脏组织形态接近正常状态。研究表明, GT 对于非酒精性脂肪肝有治疗作用, 值得进一步深入研究开发。

REFERENCES

- [1] GONG F, YANG Y. Research progress in treatment of fatty liver [J]. J Navy Med(海军医学杂志), 2008, 29(3): 281-285.
- [2] LI H, ZHU Z M, YAO W X, et al. Study progress on triterpenoids from *Ganoderma lucidum* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(2): 165-171.
- [3] HUANG Y J, XIAO G L. The progress of pharmacology on ganoderma triterpene [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2008, 14(9): 87-89.
- [4] ZHANG W J, YU M L, WU N. Effect of ganoderma triterpene on reduced jaundice and enzyme in the jaundice model of rats induced by α -naphthyl isothiocyanate [J]. Pharm J Chin PLA(解放军药学报), 2011, 27(4): 318-324.
- [5] HUANG Z X, CHEN G M, LI H, et al. Protection research of ganoderma triterpenes on chemical liver injury in mice [J]. J Prev Med Inf(预防医学情报杂志), 2010, 26(11): 928-930.
- [6] WANG J J, FANG H L, LI C W, et al. Establishment of non-alcoholic fatty liver model in mice [J]. J Clin Rehabil Tiss Eng Res(中国组织工程研究与临床康复), 2007, 28(1): 67-69.
- [7] LIU N, XIE W. Research progress of the traditional Chinese medicine in treatment of fatty liver [J]. China Med Her(中国医药导报), 2010, 7(34): 9-12.
- [8] LIU H, TANG Q. The progress of pharmacology on Ganoderma [J]. China Med Her(中国医药导报), 2009, 6(5): 153-154.

收稿日期: 2013-04-18

去甲文拉法辛的合成

薛娜¹, 张恺^{2*}, 郝晓飞², 郝六平¹, 王乐¹(1.河北化工医药职业技术学院, 石家庄 050026; 2.河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 合成去甲文拉法辛。方法 以对羟基苯乙酸为原料, 经羟基保护, 水解得对苄氧基苯乙酸(3), 再经二氯亚砷氯代, 二甲胺胺解得 *N,N*-二甲基-4-苄氧基苯乙酰胺(5), 5 在正丁基锂催化下与环己酮反应得 *N,N*-二甲基-2-(1-羟基环己基)-4-苄氧基苯乙酰胺(6), 6 经 BH_3/THF 还原, Pd/C 催化氢解后制得目标化合物去甲文拉法辛(1)。结果 目标化合物经元素分析、氢谱、质谱和红外光谱确证其化学结构, 总收率为 28.8%。结论 本方法原料易得, 收率高, 产品纯度好, 适合工业化生产。

关键词: 去甲文拉法辛; 抗抑郁药; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)02-0151-04

Synthesis of Desmethylvenlafaxine

XUE Na¹, ZHANG Kai^{2*}, HAO Xiaofei², HAO Liuping¹, WANG Le¹(1. Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize *O*-desmethylvenlafaxine. **METHODS** Desmethylvenlafaxine was synthesized from *p*-hydroxyphenylacetic acid via etherification, chlorination and amination to give *N,N*-dimethyl-4-benzyloxy phenylacetamide (5), which was subjected to condensation with cyclohexanone in the presence of *n*-BuLi to give 1-[(4-benzyloxyphenyl)-dimethylaminocarbonylmethyl] cyclohexanol (6), and then followed by reduction using BH_3/THF and hydrogenolysis with Pd/C to give desmethylvenlafaxine (1). **RESULTS** The total yield of *O*-desmethylvenlafaxine was 28.8%, and its structure was confirmed by EA, ¹H-NMR, MS and IR. **CONCLUSION** The synthetic route for *O*-desmethylvenlafaxine is convenient for industrial manufacture with high yield and good purity.

KEY WORDS: *O*-desmethylvenlafaxine; anti-depressant drug; synthesis

去甲文拉法辛(desmethylvenlafaxine, 1), 化学名为 1-[2-*N,N*-二甲氨基-1-(4-羟基苯基)乙基]环

己醇, 是美国惠氏公司开发的新型苯乙胺类抗抑郁药, 已于 2008 年 2 月 29 日通过 FDA 批准在美

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2012206125); 河北省科技计划项目(13272611); 河北省教育厅青年基金项目(Q2012028); 河北省科技支撑计划自筹经费项目(13272614)

作者简介: 薛娜, 女, 硕士, 讲师 Tel: 13833197526 E-mail: xuena61@126.com *通信作者: 张恺, 男, 博士, 讲师 Tel: (0311)86265624 E-mail: zhk810728@163.com

国上市。作为经典抗抑郁药物文拉法辛的活性代谢产物,其药理活性与文拉法辛类似,但不良反应更小,疗效更加确切。**1**在人体内抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的重摄取,使其在突触间隙有足够的浓度,增强中枢神经系统内其神经递质活性,从而改善情绪,发挥抗抑郁作用^[1]。

据报道,**1**的合成共有4种方法^[2-7]:①对苄氧基苯乙酸经草酰氯氯代,与二甲胺气体胺化得*N,N*-二甲基-4-苄氧基苯乙酰胺。在-78℃,*n*-BuLi催化下与环己酮反应得*N,N*-二甲基-2-(1-羟基环己基)-4-苄氧基苯乙酰胺,再经LiAlH₄还原、去保护基得目标物**1**,收率未报道。此方法胺化步骤中,使用了易燃易爆且毒性较大的二甲胺气体,安全性差,污染大,危害操作人员健康;还原步骤中使用LiAlH₄为还原剂,价格昂贵且要求绝对无水操作,反应收率低,后处理操作繁琐,规模化生产受到限制。②以对甲氧基苯乙腈为原料,在-78℃,*n*-BuLi催化下与环己酮反应得 α -(1-羟基环己基)-对甲氧基苯乙腈,再经NaBH₄还原,甲基化及去保护基制得目标物**1**,总收率为38%,此方法收率较高,但起始原料对甲氧基苯乙腈价格昂贵,且为高毒试剂,生产成本过高,无法实现规模化生产。③以文拉法辛为原料,在硫醇盐阴离子作用下脱甲基制得目标物**1**,总收率约为75%。此方法以文拉法辛为原料,直接脱甲基操作得到目标物,需长时间高温反应条件,杂质多,产品纯度差。起始原料文拉法辛也需要多步化学反应制得,并不能达到简化生产工艺、降低生产成本的目标。④以化合物1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇为原料,在硫醇盐阴离子、钴或二苯基磷锂的催化作用下脱甲基得1-[2-氨基-1-(4-羟基苯基)乙基]环己醇,经环糊精包合后,与甲醛或多聚甲醛和甲酸发生*N*-甲基化反应制得目标物**1**,总收率约为70%。此方法和方法③相似,起始原料1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇经脱甲基后,再在氨基上进行*N*-甲基化得到目标物。此方法*N*-甲基化步骤反应20h以上仍不完全,同样也存在脱甲基反应条件剧烈,起始原料不易得且价格昂贵等缺点,不适于工业化生产。

笔者在文献^[2]的基础上进行了工艺改进,以对羟基苯乙酸为起始原料,与氯化苄反应得对苄氧基苯乙酸苄酯(**2**),经水解制得对苄氧基苯乙酸(**3**),再经SOCl₂氯代和二甲胺胺化得*N,N*-二甲基-4-苄

氧基苯乙酰胺(**5**),**5**在*n*-BuLi催化下与环己酮反应得*N,N*-二甲基-2-(1-羟基环己基)-4-苄氧基苯乙酰胺(**6**),**6**经BH₃/THF还原酰胺、Pd/C氢解后得目标物去甲文拉法辛(**1**)。所用起始原料对羟基苯乙酸廉价易得,以二甲胺盐酸盐代替易燃易爆的二甲胺气体,操作安全并减少环境污染;以BH₃/THF代替LiAlH₄,避免了严格的无水操作,降低了成本。改进后的工艺收率达到了28.8%(以对羟基苯乙酸计),具体合成路线见图1。

1 仪器和试剂

WRS-1A 数字熔点仪(温度计未经校正,上海索光光电技术有限公司);Inova 500 型傅里叶变换核磁共振仪(美国 Varian 公司);3200 Q TRAP 型液相色谱质谱联用仪(美国 AB 公司);Perkin-Elmer 2400 series 元素分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司);所用试剂均为分析纯。

2 试验方法

2.1 4-苄氧基苯乙酸苄酯(**2**)的制备

将对羟基苯乙酸(39.5 g, 0.260 mol)悬浮于*N,N*-二甲基甲酰胺(280 mL)中,加入碳酸钾(91.1 g, 0.660 mol)、碘化钾(3.8 g, 0.024 mol)和氯化苄(74.4 mL, 0.590 mol),95℃下搅拌3.5 h。放冷,加入蒸馏水600 mL,室温下搅拌10 min,过滤,30%乙醇(80 mL)洗涤滤饼,滤饼干燥后得白色固体**2**(80.4 g,收率:92.0%),mp. 58.0~58.9℃,ESI-MS(*m/z*): 333[M+H]⁺, 355[M+Na]⁺, 371[M+K]⁺。

2.2 4-苄氧基苯乙酸(**3**)的制备

向**2**(60.0 g, 0.181 mol)中加入20%氢氧化钾溶液(216 mL),80℃保温搅拌1 h,放冷,乙醚洗涤(80 mL×3),用浓盐酸调pH值至2.0,过滤,蒸馏水(20 mL)洗涤,得白色固体**3**(42.3 g,收率:97.0%),mp. 120.0~121.2℃(文献^[8]: mp. 120℃)。ESI-MS(*m/z*): 243[M+H]⁺, 265[M+Na]⁺, 281[M+K]⁺。

2.3 4-苄氧基苯乙酰氯(**4**)的制备

向**3**(30.5 g, 0.126 mol)中加入氯化亚砷(72 mL),搅拌下加入*N,N*-二甲基甲酰胺2滴,室温下搅拌1 h,减压蒸除过量的氯化亚砷,加入二氯甲烷(120 mL),制成**4**的二氯甲烷溶液直接用于下一步反应。

2.4 *N,N*-二甲基-4-苄氧基苯乙酰胺(**5**)的制备

0℃下向15%氢氧化钠水溶液(75.0 mL)中加入二甲胺盐酸盐(24.0 g, 0.296 mol),待完全溶解,缓慢滴加上步制得的**4**的二氯甲烷溶液,滴毕,

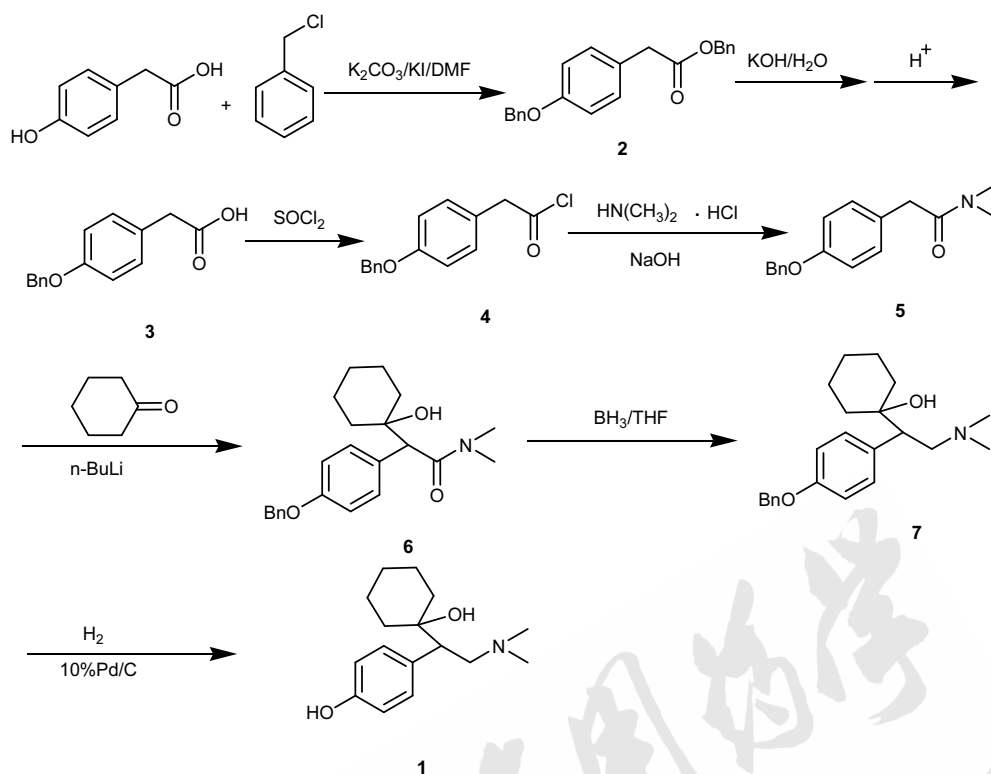


图1 去甲文拉法辛的合成路线

Fig 1 The synthesis of desmethylvenlafaxine

室温搅拌 1 h。分液，有机层用 3%碳酸氢钠溶液洗涤至水相 pH 值 9.0，再用饱和食盐水洗涤至中性，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干溶剂，得白色固体 5(29.6 g，以 3 计产率：87.3%)，mp. 106.5~107.0℃(文献^[9]：mp. 108~110℃)。ESI-MS(m/z): 270[M+H]⁺, 292[M+Na]⁺, 308[M+K]⁺。

2.5 *N,N*-二甲基-2-(1-羟基环己基)-4-苄氧基苯乙酰胺(6)的制备

将 5(15.0 g, 0.056 mol)溶于四氢呋喃(360 mL)中，-78℃氮气保护下，缓慢注入含 15%正丁基锂正己烷溶液 33 mL，保温搅拌 30 min，缓慢滴入环己酮(6.6 g, 0.067 mol)，滴毕，保温搅拌 1 h。将反应液倾入饱和氯化铵溶液中，室温搅拌 5 min，分取有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干溶剂得剩余物，用异丙醇重结晶得白色固体 6(10.5 g，产率：51.3%)，mp. 148.0~148.5℃。ESI-MS(m/z): 368[M+H]⁺, 390[M+Na]⁺, 406[M+K]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO)δ: 1.03~1.86(m, 10H, cyclohexyl-H), 2.93~2.96[d, 6H, N(CH₃)₂], 3.49~3.71(m, 1H, CH), 5.03(s, 2H, CH₂), 5.59(s, 1H, OH), 6.92~7.30(m, 4H, ArH), 7.32~7.42(m, 5H, ArH)。

2.6 1-[2-*N,N*-二甲基-1-(4-苄氧基苯基)乙基]

环己醇(7)的制备

将 6(10.0 g, 0.027 mol)溶解于四氢呋喃(100 mL)中，0℃滴加 1 mol·L⁻¹硼烷-四氢呋喃络合物(136 mL, 0.136 mol)，滴毕，保温搅拌 20 min 后加热回流 3 h，加入 10%盐酸(50 mL)，继续回流 3 h，冷却至 10℃，用 10%氢氧化钠溶液调 pH 8.0，减压蒸除四氢呋喃，加水 100 mL，甲苯提取(200 mL×3)，合并提取液，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干溶剂，剩余物中加入正己烷 200 mL，搅拌 15 min，过滤得白色固体 7(7.9 g，产率：82.5%)，mp. 89.0~90.0℃。ESI-MS(m/z): 354[M+H]⁺, 376[M+Na]⁺, 392[M+K]⁺。

2.7 去甲文拉法辛(1)的制备

将 7(7.5 g, 0.021 mol)溶解于乙醇(160 mL)中，加入 10%Pd/C 7.5 g，常压下通入氢气，30℃下保温搅拌 6 h，滤除不溶物，蒸干溶剂得剩余物，加入正己烷(200 mL)，室温下搅拌 30 min，过滤，用无水乙醇重结晶得白色固体 1(4.9 g，产率：87.0%)，mp 227~228℃(文献^[10]：mp. 228~231℃)。元素分析(C₁₆H₂₅NO₂)计算值：C(72.96%)，H(9.57%)，N(5.32%)，实测值：C(72.92%)，H(9.59%)，N(5.34%)。ESI-MS(m/z): 264[M+H]⁺, 286[M+Na]⁺, 302[M+K]⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) 0.96~1.63(m, 10H,

cyclohexyl-H), 2.27[s, 6H, N(CH₃)₂], 2.51~2.63(m, 1H, CH), 2.80~3.18(m, 2H, CH₂), 6.70~7.04(m, 4H, ArH)。IR(KBr, cm⁻¹): 3 425(OH), 2 938(C-H), 1 517, 1 270, 842(Ph)。¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-d₆) 155.64, 131.70, 130.11, 114.50, 72.62, 60.47, 51.65, 45.32, 37.21, 32.35, 27.74, 21.32, 21.25。纯度: 99.6%[色谱条件: 色谱柱 Diamonsil C₁₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-水-正丁胺-冰乙酸(54:60:1.5:1.2), 流速: 0.8 mL·min⁻¹, 检测波长: 229 nm]。

3 结论

本研究的工艺路线起始原料易得,且价格低廉,各步骤化学反应收率稳定,总收率为 28.8%(以对羟基苯乙酸计),生产成本低于已有文献工艺路线,具有一定的工业化前景。终产品经元素分析、氢谱、质谱和红外光谱检测证实其化学结构正确无误。

REFERENCES

[1] PERRY R, CASSAGNOL M. Desvenlafaxine: A new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment

- of adults with major depressive disorder [J]. Clin Ther, 2009, 31(1): 1374-1404.
- [2] SHEPARD RG. Preparation of cyclohexanol derivatives and novel thioamide intermediates: US, 5043466 [P]. 1991-08-27.
- [3] MORRIS G E, YARDLEY J P, MILLS G, et al. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl or 1-hydroxycycloalk-2-enyl) ethylamine derivatives: US, 4535186 [P]. 1985-08-13.
- [4] YARDLEY J P, MORRIS G E, STACK G, et al. 2-phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity [J]. J Med Chem, 1990, 33(10): 2899-2905.
- [5] JERUSSI T P, SENANAYAKE C H. Derivatives of (-)-venlafaxine and methods of preparing and using the same: US, 6342533 [P]. 2002-01-29.
- [6] WEIBO B T. Preparation of *O*-desmethylvenlafaxine: China, 1625546 [P]. 2005-06-08.
- [7] WU J K, WU M D, CAI Y X, et al. The new method of preparation of *O*-desmethylvenlafaxine: China, 101117320 [P]. 2008-02-06.
- [8] VAGHANI D D, MERCHANT J R. Reactions of nitriles: Condensation of methyleneaminoacetonitrile with aldehydes [J]. J Chem Soc, 1961, 1066-1068.
- [9] CAI F P. The method of preparation of *N,N*-dimethyl-4-benzyloxy phenylacetamide: China, 101597238A [P]. 2009-12-09.
- [10] SKRABANJA V, ZUPANCIC S. Process for preparation of *O*-demethylvenlafaxine and its analogue: WO2007147564 [P]. 2007-12-27.

收稿日期: 2012-11-05

半合成紫杉醇工艺杂质研究

王永毅¹, 冯锋², 田连忠¹, 王琼¹, 喻琼林¹(1.红豆集团江苏红豆杉药业有限公司, 江苏 无锡 214199; 2.中国药科大学, 南京 210009)

摘要:目的 研究半合成紫杉醇工艺杂质,结合合成路线推测工艺杂质的来源。方法 利用硅胶柱色谱制备分离了 kingston 半合成路线中的 4 个工艺杂质,通过质谱及核磁共振波谱鉴定化学结构。结果 4 个工艺杂质分别是 5β,20-环氧-1,7β-二羟基-9-羧基紫杉-11-烯-2α,4,10β,13α-四取代基 4,10-二乙酰氧基 2-苯甲酰氧基 13-[(2*R*,3*S*)]-3-氨基-2-苯甲酰氧基-3-苯基丙酸酯(1)、7-乙酰基紫杉醇(2)、13-Tes-巴卡亭 III(3)、7-表紫杉醇(4)。结论 杂质(1)尚未被美国药典和欧洲药典收载,研究结果为半合成紫杉醇的质量控制提供了依据。

关键词: 半合成紫杉醇; 质量控制; 工艺杂质

中图分类号: R284.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)02-0154-05

Study on the Process-related Impurities of Semi-synthetic Paclitaxel

WANG Yongyi¹, FENG Feng², TIAN Lianzhong¹, WANG Qiong¹, YU Qionglin¹(1. Jiangsu Yew Pharmaceutical Co., Ltd., Hodo Group, Wuxi 214199, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the process-related impurities of semi-synthetic paclitaxel and discuss the formation mechanism according to the synthetic route. **METHODS** The process-related impurities of semi-synthetic paclitaxel in kingston route were isolated by silica gel column chromatography and identified by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance analysis. **RESULTS** Their structures were 5β,20-epoxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-ene-2α,4,10β, 13α-tetrayl 4,