

文章编号: 1008-1542(2008)04-0328-04

消旋托莫西汀的合成研究

李爱军¹, 靳淑委¹, 段颖², 张亚通²

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018; 2. 河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018)

摘要: 对盐酸托莫西汀的关键中间体消旋托莫西汀的合成工艺进行了优化研究, 设计了一条以 3-甲基氨基-1-苯基丙醇为原料, 经过醚化反应、提纯、成盐的合成路线。在醚化反应中考察了原料物质的量比、反应温度、相转移催化剂对反应的影响, 研究了提纯方式及成盐的影响, 得到了最佳的反应条件。用 3-甲基氨基-1-苯基丙醇与邻氟甲苯在 DMSO/KOH 体系中进行醚化反应, 成盐制得消旋托莫西汀, 总收率为 68.1%, 纯度为 99.5%。

关键词: 托莫西汀; 抗抑郁药; 合成

中图分类号: R914 文献标识码: A

Study on synthesis of atomoxetine hydrochloride

LI Aijun¹, JIN Shuwei¹, DUAN Ying², ZHANG Yatong²

(1. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 2. College of Sciences, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: In this paper, we did a research on optimization for synthesis of racemic atomoxetine which is a very important intermediate for the synthesis of atomoxetine hydrochloride. It was synthesized using 3-methylamino-1-phenylpropanol as the starting material via such three steps as etherification, purification and salt formation. Optimum reaction conditions were obtained while the effects of raw materials molar ratio, reaction temperature and phase transfer catalyst on the reaction were studied in etherification, and the influence of purification methods and salt formation was investigated. Atomoxetine hydrochloride was prepared by reaction of 3-methylamino-1-phenylpropanol with 1-fluoro-2-methylbenzene in DMSO/KOH and salt formation, with the total yield of 68.1%, and purity of 99.5%.

Key words: atomoxetine; antidepressants; synthesis

盐酸托莫西汀(atomoxetine hydrochloride), 化学名称为(*R*)-*N*-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺盐酸盐(结构式见图 1), 是由美国礼来制药公司研制开发的治疗小儿多动症的非兴奋型药物, 于 2002 年 11 月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 自 2003 年 1 月在美国正式上市后, 迅速受到医生和患者的青睐, 致使该药投放市场第 1 年销售额就达 3.87 亿美元, 获得了 20% 的市场份额。据悉, 世界七大药物市场上注意力缺陷多动症治疗药物的总销售额可望从 2002 年的 14 亿美元增至 2012 年的近 33 亿美元, 届时盐酸托莫西汀预计能获得近

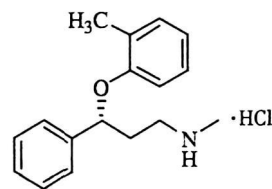


图 1 盐酸托莫西汀结构式
Fig. 1 Structure of atomoxetine hydrochloride

收稿日期: 2008-09-01; 修回日期: 2008-09-26; 责任编辑: 张士莹

作者简介: 李爱军(1968-), 男, 河北鹿泉人, 副教授, 博士, 主要从事药物合成方面的研究。

联系人: 张亚通, 副教授, 硕士生导师, E-mail: zhangyatong_68@126.com

45% 的市场份额, 约为 15 亿美元。因此开发先进的合成工艺, 从而生产出质量稳定的国产盐酸托莫西汀, 具有较为重要的意义^[1]。

盐酸托莫西汀合成主要有不对称合成^[2,3]与拆分^[4]2种方法。不对称合成方法或是原料难以获得, 或是催化剂价格昂贵, 因此仅限于实验室研究工作。拆分法主要是采用邻氟甲苯与 3-甲氨基-1-苯基丙醇进行醚化反应生成中间体消旋托莫西汀, 然后用拆分剂拆分得到托莫西汀, 本法简单易行, 为目前的主要合成方法。消旋托莫西汀的合成一般是在 150 °C 左右的温度下进行的^[5], 易产生大量的重排产物, 而且不易提纯, 严重影响了托莫西汀的质量。为了减少重排产物, 反应也可在 120 °C 时进行, 但反应时间长达 20 h, 收率低^[6]。

笔者主要对消旋托莫西汀的合成进行了改进, 加入了相转移催化剂聚乙二醇-6000, 使反应温度降低, 反应时间缩短至 4 h。另外, 又对提纯方式进行了改进, 将生成的消旋托莫西汀制成草酸盐, 可有效地与杂质分离。合成路线如图 2 所示。消旋托莫西汀的研制成功对于获得手性的托莫西汀具有重要的意义。

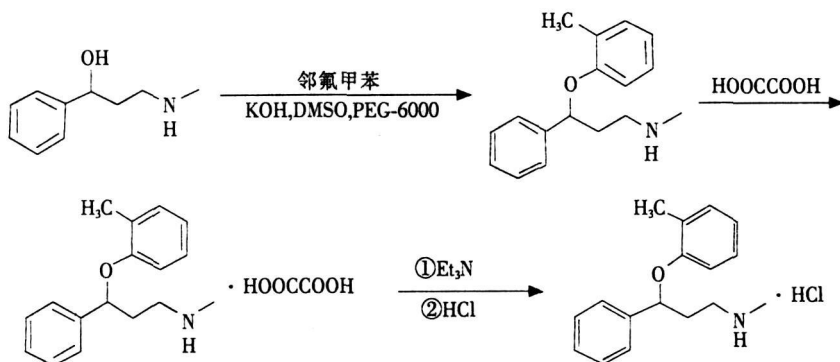


图 2 消旋托莫西汀合成路线

Fig. 2 Route of synthesis of racemic atomoxetine hydrochloride

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

邻氟甲苯, 工业品; 其他试剂均为分析纯。

UNITY-PLUS 500 型核磁共振仪, 熔点采用 WRS-1B 数字熔点仪测定。

1.2 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺的合成

依次向三口瓶中加入 80 mL 溶剂二甲基亚砜、3-甲氨基-1-苯基丙醇 8.11 g (0.049 mol), 搅拌下加入氢氧化钾 13.71 g (0.244 mol)、聚乙二醇-6000 的质量为 0.88 g (0.000 147 mol)、邻氟甲苯 8.07 mL (0.073 mol), 升温至 120 °C, 反应 4 h。静置冷却至室温后, 加入乙酸乙酯 (50 mL × 6) 萃取, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL × 6), 再经无水硫酸钠干燥、脱色(活性炭)、过滤, 滤液备用。

1.3 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺草酸盐的合成

将上步滤液倒入单口瓶中, 在搅拌下向内加入草酸 6.16 g (0.049 mol), 不断析出白色固体, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (30 mL × 2), 经抽干、真空干燥得到白色固体托莫西汀草酸盐 13.5 g, 两步收率为 79.8%, 熔点为 153~155 °C。

1.4 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺盐酸盐的合成

将草酸盐 13.5 g (0.039 mol) 溶于 30 mL 二氯甲烷和 30 mL 水的混合溶剂中, 滴加三乙胺, 调节 pH 值至 9 左右, 搅拌 3 h, 经二氯甲烷 (30 mL × 6) 萃取、水洗 (30 mL × 3), 减压蒸除溶剂得到黄色油状物, 加入 50 mL 乙酸乙酯溶解后, 通入氯化氢气体, 调节 pH 值至 3 左右, 析出白色结晶, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 洗涤, 抽干, 真空干燥, 得到消旋托莫西汀盐酸盐 9.7 g, 收率为 85.2%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.20~7.32 (m, 5H), 6.75~6.92 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 5.38 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42~2.50 (m, 3H), 2.28 (m, 2H)。

2 结果分析与讨论

醚化反应有 2 个关键因素: 一是反应需在强碱性条件下进行; 二是反应是由游离的氧负离子进攻邻氟甲苯中与氟相连的碳原子, 发生亲核取代反应。反应一般在非质子极性溶剂中进行。这样, 生成的离子对中只有阳离子被溶剂化, 而阴离子裸露出来, 就能提高氧负离子的浓度, 使其更容易进攻与氟相连的碳, 提高反应收率。综合考虑后, 笔者选用二甲基亚砜。

2.1 碱量对托莫西汀草酸盐收率的影响

醚化反应中, 首先要将 3-甲氨基-1-苯基丙醇进行离子化, 再进行加成消除反应, 因此该反应需在强碱条件下进行, 选择合适的碱以及控制反应加入碱的量对反应有很大的影响。碱量对于托莫西汀草酸盐收率的影响见表 1, 其中反应温度为 120 °C, 反应时间为 4 h, 催化剂聚乙二醇-6000 物质的量为 0.000 147 mol。

表 1 碱量对托莫西汀草酸盐收率的影响

Tab. 1 Effect of base amount on yield of atomoxetine oxalate

组号	$n(\text{氢氧化钾}): n(3\text{-甲氨基-1-苯基丙醇})$	收率/ %
1	9: 1	78.0
2	7: 1	79.4
3	5: 1	79.8
4	4: 1	75.9
5	3: 1	67.8

由表 1 可以看出, 选择氢氧化钾与 3-甲氨基-1-苯基丙醇物质的量比为 5: 1 为最佳投料比。

2.2 邻氟甲苯量对收率的影响

为了提高 3-甲氨基-1-苯基丙醇的转化率, 向反应液中加入过量的邻氟甲苯, 不同比例下邻氟甲苯量对产物收率的影响见表 2, 其中反应温度为 120 °C, 反应时间为 4 h, 催化剂聚乙二醇-6000 物质的量为 0.000 147 mol。

表 2 邻氟甲苯量对托莫西汀草酸盐的影响

Tab. 2 Effect of 1-fluoro-2-methylbenzene amount on yield of atomoxetine oxalate

组号	$n(\text{邻氟甲苯}): n(3\text{-甲氨基-1-苯基丙醇})$	收率/ %
1	2.5: 1	76.3
2	2.0: 1	76.8
3	1.5: 1	79.4
4	1.3: 1	67.7

由表 2 可以看出, 邻氟甲苯的加入量较少时, 反应进行不完全, 仍存在未反应的原料 3-甲氨基-1-苯基丙醇, 反应收率较低; 当邻氟甲苯的加入量达到一定比例时, 继续增加收率不再有所提高, 因此确定邻氟甲苯与 3-甲氨基-1-苯基丙醇物质的量比为 1.5: 1 为最佳值。

2.3 反应温度对收率的影响

不同的醚化反应对于温度的要求差异很大, 笔者对温度与产物收率的影响进行了研究, 结果见表 3, 其中反应时间为 4 h, 催化剂聚乙二醇-6000 物质的量为 0.000 147 mol。

表 3 反应温度对于托莫西汀草酸盐收率的影响

Tab. 3 Effect of reaction temperature on yield of atomoxetine oxalate

组号	反应温度/ °C	收率/ %
1	90	61.8
2	120	79.6
3	150	66.8

由表 3 可以看出, 温度对于醚化反应的收率影响较大, 当温度较低时, 反应十分缓慢, 延长反应时间也无法提高反应的转化率; 而温度过高则副反应增加, 反应液颜色变深, 收率降低, 因此反应温度选择在 120 °C 左

右。

2.4 相转移催化剂对收率的影响

醚化反应是固体氢氧化钾与液相的原料进行的非均相反应, 为了促进反应的进行, 考虑加入一定量的相转移催化剂是必要的。在非质子极性溶剂中, 离子对中只有阳离子被溶剂化, 而阴离子不被溶剂化, 但其浓度并不是很大, 所以只要设法破坏该紧密离子对, 就可以提高氧负离子的裸露程度, 从而增大氧负离子的有效浓度。破坏离子对常用的方法是采用催化剂将 K^+ 摄取。文献中对于 K^+ 的摄取常采用冠醚为催化剂, 但是由于冠醚价格较贵, 不适合于工业化生产, 而聚乙二醇-6000 具有与冠醚类似的性质, 所以笔者采用 PEG-6000 作为催化剂。加入聚乙二醇-6000 后收率提高, 反应时间缩短。相转移催化剂对于托莫西汀草酸盐收率的影响见表 4, 其中反应温度为 $120\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间为 4 h。

表 4 相转移催化剂对于托莫西汀草酸盐收率的影响

Tab.4 Effect of phase transfer catalyst amount on yield of atomoxetine oxalate

组号	$n(\text{聚乙二醇-6000}): n(\text{3-甲氨基-1-苯基丙醇})$	收率/ %
1	0	71.0
2	0.003: 1	77.7

由表 4 可以看出, 加入聚乙二醇-6000 后收率略有提高, 因此在反应过程中加入 0.003 mol 左右的聚乙二醇-6000 来提高反应收率。

2.5 提纯及成盐

由于醚化反应不能反应完全, 因此未反应的原料 3-甲氨基-1-苯基丙醇为主要的杂质, 其与托莫西汀较难分离, 如何将二者从反应混合物中有效分离是提高醚化产物纯度的一个关键的问题。由于二者在结构上的差异导致二者溶解度的差异, 所以可通过在乙酸乙酯中形成草酸盐的方法来提纯。草酸的分子质量较大, 利于产物的析出, 向含有 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺的乙酸乙酯溶液中加入草酸, 搅拌下即可得到白色固体 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺草酸盐。这样既除去未反应完的 3-甲氨基-1-苯基丙醇, 又除去了过量的邻氟甲苯。

经过草酸盐提纯后, 所有杂质几乎均可除去, 再进行中和后, 得到较纯的 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺, 进一步可制成 N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺盐酸盐, 总收率为 68.1%, 纯度为 99.5%。

3 结 语

通过对药物盐酸托莫西汀进行合成研究可得出以下结论: 3-甲氨基-1-苯基丙醇与邻氟甲苯在 DMSO/KOH 体系中, 在聚乙二醇-6000 存在下进行醚化反应, 于 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 4 h, 提纯成盐得到消旋托莫西汀, 总收率为 68.1%, 纯度为 99.5%。本工艺具有步骤少、收率高、成本低的特点, 适合工业化生产。

参考文献:

- [1] KOENIG T M, MITCHELL D. A convenient method for preparing enantiomerically pure norfluoxetine, fluoxetine and tomoxetine[J]. Tetrahedron Lett, 1994, 35 (9): 1 339-1 342.
- [2] GAO Y, SHARPLESS K B. A symmetric synthesis of both enantiomers of tomoxetine and fluoxetine[J]. J Org Chem, 1988, 53(17): 4 081-4 084.
- [3] CASTELLI E, MONACO G, MANTOVANI S, et al. Process for the optical resolution and recycling of tomoxetine[P]. US: 2006009530, 2006.
- [4] KJELL D P, LORENZ K T. Methods for preparing 3-alkoxy-3-arylpropylamines and intermediates thereof[P]. US: 6541668, 2003.
- [5] 奚倬勋, 吴范宏, 张俊, 等. 抗抑郁药盐酸托莫西汀的合成工艺研进[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(5): 282-284.
- [6] 马培奇. 盐酸托莫西汀及其市场展望[J]. 药学进展, 2005, 29(3): 142-143.