

盐酸文拉法辛光降解杂质的合成

陈仕云¹, 杨士伟², 何勇², 韩冬², 吴宗好², 高永好^{2*} (1.合肥学院分析测试中心, 合肥 230601; 2.合肥华方医药科技有限公司, 合肥 230088)

摘要: 目的 合成盐酸文拉法辛的光降解杂质 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧苯基)乙基]-1-环己烷(杂质 I), 加强对二环类非典型抗抑郁药盐酸文拉法辛原料药的质量控制。方法 对甲氧基苯乙腈与环己酮经缩合反应, LiAlH₄ 还原反应, 甲酸/甲醛双甲基化反应得到光降解杂质 I。结果 杂质 I 的结构经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 MS 确证, 纯度经 HPLC 检测>99.0%。结论 杂质 I 可作为盐酸文拉法辛原料药质量控制的杂质对照品。

关键词: 抗抑郁; 盐酸文拉法辛; 光降解杂质; 有机合成

中图分类号: R914.5 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)03-0266-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.002

引用本文: 陈仕云, 杨士伟, 何勇, 等. 盐酸文拉法辛光降解杂质的合成[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(3): 266-268.

Synthesis of Photodegradation Impurities from Venlafaxine Hydrochloride

CHEN Shiyun¹, YANG Shiwei², HE Yong², HAN Dong², WU Zonghao², GAO Yonghao^{2*} (1.Analytical & Testing Center, Hefei University, Hefei 230601, China; 2.Hefei Huafang Pharmaceutical Science & Technology Co., Ltd., Hefei 230088, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To perform the quality control of the bicyclic atypical antidepressant venlafaxine hydrochloride bulk medicine, the venlafaxine hydrochloride photodegradable impurities I[2-cyclohexylidene-2-(4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylethanamine] was prepared. **METHODS** Through condensation reaction of *p*-methoxyphenylacetonitrile and cyclohexanone, LiAlH₄ reduction reaction, formic acid/formaldehyde double methylation reaction, photodegradable impurities I was obtained. **RESULTS** The structures of impurities I were confirmed by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, and the HPLC indicated that the purity of product was higher than 99.0%. **CONCLUSION** The impurities I can be used as impurity reference for quality control of venlafaxine hydrochloride active pharmaceutical ingredient.

KEYWORDS: antidepressant; venlafaxine hydrochloride; photodegradable impurities; organic synthesis

盐酸文拉法辛为苯乙胺衍生物, 是二环类非典型抗抑郁药。化学名为(±)-1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧苯基)乙基]-环己醇盐酸盐, 由惠氏公司研发, 其片剂和缓释胶囊分别于 1994 年和 1997 年在美国上市, 盐酸文拉法辛及其活性代谢物 *O*-去甲基文拉法辛能有效低拮抗 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取, 对多巴胺的再摄取也有一定的作用, 具有抗抑郁作用。临床主要用于治疗各种类型抑郁症^[1-2], 多年来均居世界畅销药物的前列。

目前文献报道的盐酸文拉法辛合成工艺较多, 主要的合成方法是以 4-甲氧基苯乙酸和环己酮为原料^[3-6]或者是对甲氧基苯乙腈和环己酮为原料^[7-15], 经过一系列化学反应最终得到盐酸文拉法辛。反应过程中醇羟基脱水形成双键, 欧洲药典 9.0 版^[16]中收录了杂质 F 为 1-[2-(二甲氨基)-1-

(4-甲氧苯基)乙基]-1-环己烯, 盐酸文拉法辛原料药在储存过程中容易被光降解产生 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧苯基)乙基]-1-环己烷杂质, 专利 CN105884630B^[17]提供了一种光降解的制备办法, 以盐酸文拉法辛作为原料, 先采用冷白荧光灯和紫外荧光灯对盐酸文拉法辛进行光照破坏, 正相硅胶柱和反向相硅胶柱的分离纯化得到该杂质。该专利采用 50 g 盐酸文拉法辛投料得到 850 mg 光降解产物。通过对盐酸文拉法辛合成工艺的分析 and 原料药的稳定性研究, 确定了光降解杂质为 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧苯基)乙基]-1-环己烷(杂质 I), 样品经光照 5 d, HPLC 检测, 含量为 0.04%。相关结构式见图 1。

为了对盐酸文拉法辛原料药进行质量控制, 本研究采用化学合成方法得到光降解杂质。以对

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2017ZX09201003)

作者简介: 陈仕云, 女, 硕士, 实验师 Tel: (0551)62158367 E-mail: yun0145@163.com *通信作者: 高永好, 男, 助理研究员 Tel: (0551)65312033 E-mail: 838582708@qq.com

甲氧基苯乙腈和环己酮为起始原料,经缩合反应得到中间体 II, LiAlH_4 还原,甲酸/甲醛二甲基化得到光降解杂质 I,总收率 45.4%。光降解杂质 I 的合成路线见图 2。

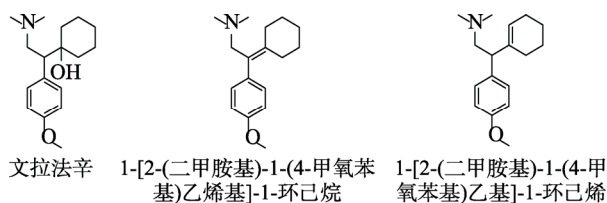


图 1 文拉法辛、1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-1-环己烷、1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-1-环己烯的结构式

Fig. 1 Structures of venlafaxine, 2-cyclohexylidene-2-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylethanamine, 2-(cyclohex-1-en-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylethanamine

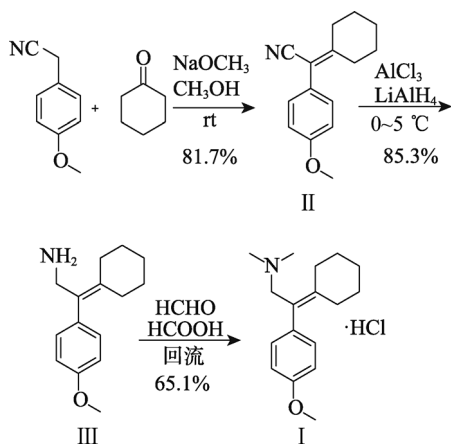


图 2 光降解杂质的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of photodegradable impurities

1 仪器与试剂

岛津 LC-20AD 高效液相色谱仪(日本岛津公司),色谱柱为 Wondasil C₈ 键合硅胶(250 mm×4.6 mm, 5 μm); MS205DU 型电子分析天平(瑞士梅特勒公司); AVANCE-600 核磁共振仪(Bruker 公司, TMS 为内标,以氘代 CDCl_3 或氘代 DMSO 为溶剂);薄层色谱采用薄层色谱硅胶板(青岛海洋化工厂);SCIEX API 4000 三重四极杆液质联用仪(美国 AB 公司)。甲醇钠(分析纯,上海麦克林化学有限公司);对甲氧基苯甲腈、氯化铝锂均为分析纯,均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;环己酮、三氯化铝均为分析纯,均购自上海润捷化学有限公司;乙醚(分析纯)、甲酸均购自上海苏懿化学试剂有限公司;甲醛水溶液(分析纯,西陇科技股份有限公司);甲醇、异丙醇、乙酸乙酯均为分析纯,均购自江苏强盛功能股份有限公司;水为

超纯水。

2 杂质制备与结构鉴定

2.1 环己亚甲基-(4-甲氧基-苯基)-乙腈(中间体 II)的制备

氮气保护下,向反应瓶中加入对甲氧基苯乙腈(1.00 g, 6.8 mmol)、甲醇 5 mL,缓慢加入甲醇钠(0.36 g, 6.8 mmol),搅拌 15 min,再缓慢加入环己酮(0.80 g, 8.2 mmol),室温搅拌 4 h,向反应体系加入 10%氯化铵水溶液 20 mL 淬灭反应,减压浓缩有机溶剂,用 30 mL 乙酸乙酯萃取 2 次,合并有机层,减压浓缩,残留物采用石油醚/乙酸乙酯柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到 1.26 g,收率 81.7%; LC-MS(m/z): 228.1[$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H-NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.20(2H, d, $J=9.0$ Hz, Ar-H), 6.90(2H, d, $J=9.0$ Hz, Ar-H), 3.82(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.68~2.64(2H, m, $-\text{CH}_2$), 2.33~2.29(2H, m, $-\text{CH}_2$), 1.79~1.73(2H, m, $-\text{CH}_2$), 1.67~1.61(2H, m, $-\text{CH}_2$), 1.61~1.55(2H, m, $-\text{CH}_2$)。

2.2 2-环己亚甲基-2-(4-甲氧基苯基)-乙胺(中间体 III)的制备

向反应瓶中加入三氯化铝(0.79 g, 5.9 mmol)、乙醚 20 mL 搅拌,体系降温至 0~5 °C,分批加入氯化铝锂(0.71 g, 18.7 mmol),加入完毕搅拌 15 min,再加入中间体 II(0.90 g, 4.0 mmol),室温搅拌 2 h,降温至 0~5 °C,10%氯化铵水溶液 10 mL 淬灭反应,用 1 mol·L⁻¹ 盐酸调节 pH 至 1~2,20 mL 乙酸乙酯萃取 2 次,将水相用 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠调节 pH 至 8~9,体系用乙酸乙酯 20 mL 萃取 2 次,合并有机相,减压浓缩即得到油状物 0.78 g,收率 85.3%。LC-MS(m/z): 232.2[$\text{M}+\text{H}$]⁺。

2.3 文拉法辛杂质 I 的制备

向反应瓶中加入(0.50 g, 2.2 mmol)中间体 III、3 mL 水,搅拌溶解,加入 6 mL 88%甲酸,6 mL 37% 甲醛水溶液,回流反应 8 h,降温至室温,乙酸乙酯 20 mL 萃取 2 次,水相用 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠调节 pH 至 8~9,体系用乙酸乙酯 20 mL 萃取 2 次,合并有机相,浓缩即得到粗品,粗品用 20 mL 乙醚溶解,滴加饱和氯化氢异丙醇溶液 1 mL,析出固体,过滤,干燥,得到 0.42 g,收率 65.1%。HPLC 纯度为 99.1%[以 0.1 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节 pH 至 3)-乙腈(75:25)为流动相;检测波长 225 nm;流速 1.0 mL·min⁻¹;柱温为 35 °C]。LC-MS(m/z): 260.3[$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H-NMR(600 MHz,

DMSO- d_6) δ : 7.18(2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 6.96(2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 4.10(2H, d, $J=4.8$ Hz, $-\text{CH}_2$), 3.77(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.64(3H, s, N- CH_3), 2.63(3H, s, N- CH_3), 2.43(2H, t, $J=6.0$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.03(2H, t, $J=6.0$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.62(2H, q, $J=6.0$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.57(2H, q, $J=5.7$ Hz, $-\text{CH}_2$), 1.49(2H, q, $J=6.0$ Hz, $-\text{CH}_2$)。 ^{13}C -NMR(150 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.93, 147.56, 131.40, 130.97, 122.65, 114.45, 58.02, 55.57, 42.33, 32.42, 31.25, 28.25, 28.18, 26.42。

3 讨论

本实验通过简易的化学合成方法制备文拉法辛光降解杂质 I, 并经 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR 和 MS 等波谱手段确证了杂质 I 的结构。本实验设计的杂质合成路线简便, 反应条件温和, 原料易得。通过对光降解杂质 I 的研究, 为盐酸文拉法辛原料药质量控制提供了杂质对照品。

REFERENCES

- [1] HOWELL S R, HICKS D R, SCATINA J A, et al. Pharmacokinetics of venlafaxine and *O*-desmethylvenlafaxine in laboratory animals[J]. *Xenobiotica*, 1994, 24(4): 315-327.
- [2] YARDLEY J P, HUSBANDS G E M, STACK G, et al. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives: Synthesis and antidepressant activity[J]. *J Med Chem*, 1990, 33(10): 2899-2905.
- [3] TROY S M, PARKER V P, HICKS D R, et al. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine[J]. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37(10): 954-961.
- [4] LUO S N, ZOU P, XIE M H, et al. Synthesis of novel heterocyclic antidepressant venlafaxine[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 1999, 16(3): 34-35.
- [5] 程国候, 卓超, 张巍巍, 等. 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇盐酸盐的制备方法: CN1240206[P]. 2000-01-05.
- [6] CHAVAN S P, KHOBRAGADE D A, THAKKAR M, et al. Practical synthesis of ($\pm$)-venlafaxine[J]. *Synth Commun*, 2007, 37(22): 3901-3906.
- [7] PANUNZIO M, BANDINI E, D'AURIZIO A, et al. Synthesis of venlafaxine from azadiene via a hetero-diels-alder approach: New microwave-assisted transketalization and hydroxymethylation reactions[J]. *Synthesis*, 2008(11): 1753-1756.
- [8] CHAVAN S P, KHOBRAGADE D A, KAMAT S K, et al. An efficient and green protocol for the preparation of cycloalkanols: A practical synthesis of venlafaxine[J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(39): 7291-7295.
- [9] 石岳峻, 王玮, 吕建国, 等. 万拉法新的制备方法: CN1850781[P]. 2006-10-25.
- [10] GOKHALE U B, PARENKY C. A process for the manufacture of venlafaxine and intermediates thereof: WO, 2006035457[P]. 2006-04-06.
- [11] CHANDER T P, DEEPTHI K S, CHAKRAVARTHY A K, et al. Preparation of venlafaxine-antidepressant drug[J]. *Asian Chem*, 2007, 19(7): 5157-5160.
- [12] JERUSSI T P, SENANAYAKE C H. Derivatives of (+)-venlafaxine and methods of preparing and using the same: US6342533[P]. 2002-01-29.
- [13] BASAPPA, KAVITHA C V, RANGAPPA K S. Simple and an efficient method for the synthesis of 1-[2-dimethylamino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexanol hydrochloride: ($\pm$) Venlafaxine racemic mixtures[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(12): 3279-3281.
- [14] TAO H H. Research on the synthesis of venlafaxine hydrochloride[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.
- [15] QIAN Y F, YU H P. Synthesis of venlafaxine hydrochloride[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2006, 37(6): 373-374.
- [16] 欧洲药典. 9.0 版[S]. 2017: 3903.
- [17] PAN L, LI Y G, LI X B, et al. Related substances of venlafaxine hydrochloride and analysis and detection method of related substances: CN105884630A[P]. 2016-08-24.

收稿日期: 2020-01-04
(本文责编: 蔡珊珊)