

· 论 文 ·

托莫西汀合成工艺改进

张秋月¹, 尤启冬^{1*}, 杨金鹏²

(¹中国药科大学江苏省药物设计与优化重点实验室, 南京 210009; ²南京卡文迪许生物工程技术有限公司, 南京 210000)

摘 要 托莫西汀是一种高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。本文在文献方法的基础上, 对托莫西汀的合成工艺进行了改进。以 3-氯-1-苯基丙-1-酮为原料, 经不对称还原、Mitsunobu 反应、缩合反应 3 步得到光学纯的目标产物, 总收率 26%。本研究将第 3 步甲胺化的封管操作改为了常压下反应, 增大了工业化可行性。改进后的工艺操作简化, 反应条件温和, 为托莫西汀的制备提供了一种新的方法。

关键词 托莫西汀; 工艺改进; 不对称还原; 合成

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)04-0405-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190404

引用本文 张秋月, 尤启冬, 杨金鹏. 托莫西汀合成工艺改进[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(4): 405–409.

Cite this article as: ZHANG Qiuyue, YOU Qidong, YANG Jinpeng. Process improvement on the synthesis of atomoxetine[J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(4): 405–409.

Process improvement on the synthesis of atomoxetine

ZHANG Qiuyue¹, YOU Qidong^{1*}, YANG Jinpeng²

¹China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Nanjing Cavendish Bio-engineering Technology Co., Ltd., Nanjing 210000, China

Abstract Atomoxetine is a highly selective norepinephrine reuptake inhibitor. Based on the analysis of the literature methods, the synthesis process of atomoxetine was improved. Using 3-chloropropiophenone-1 as the raw material, optically pure target product was obtained by asymmetric reduction, Mitsunobu reaction and condensation reaction in three steps, with a total yield of 26%. The third-step methylation sealing operation was changed to the reaction under normal pressure, which increased the feasibility of industrialization. The improved process operation was simplified and the reaction conditions were mild, which would provide a new method for the preparation of atomoxetine.

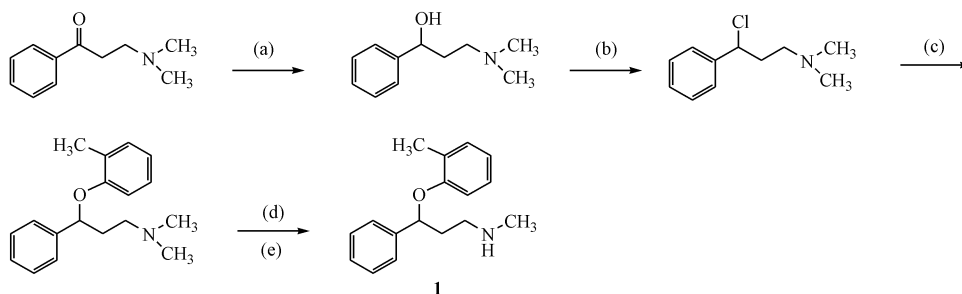
Key words atomoxetine; process improvement; asymmetric reduction; synthesis

托莫西汀(atomoxetine, **1**)是一种高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(norepinephrine reuptake inhibitor, NRI), 通过选择性地与神经突触前膜上的去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)再摄取转运体结合, 抑制 NE 再摄取, 而与其他神经递质亲和力极低。托莫西汀是第 1 个用于治疗注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的非兴奋性药物, 目前已经在美国、澳大利亚、加拿大、英国、中国等多个国家上市并应用^[1]。在 2016 版《中国注意缺陷多动障碍防治指南》中,

托莫西汀被推荐为一线治疗药物之一, 其治疗效果显著, 不良反应的发生率低^[2]。

文献报道的托莫西汀的合成方法主要有以下 4 种。

路线 1^[3]以 3-(二甲基氨基)-苯丙酮-1 为原料, 经硼烷还原、氯代、Williamson 醚化和去甲基化 4 步反应得到外消旋托莫西汀, 且中间体氨基醇的氯代会产生脱水副产物, 而且在最后一步反应采用了毒性较大的去甲基化试剂(BrCN)进行 N-去甲基化反应。

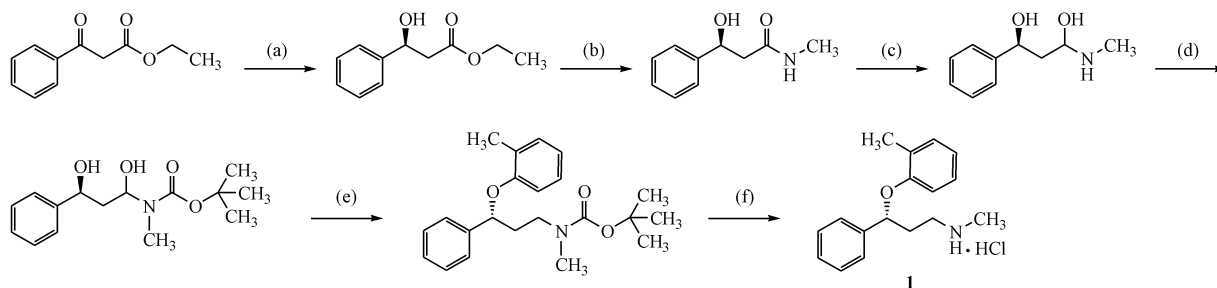


Scheme 1 Synthesis of tomoxetine by Route 1

Reagents and conditions: (a) diborane in tetrahydrofuran, r. t., overnight; (b) HCl, SOCl₂, reflux, 5 h; (c) *o*-cresol, NaOH, methanol, reflux, 5 days; (d) BrCN, benzene, N₂, r. t., overnight; (e) KOH, ethylene glycol, reflux, 20 h

路线 2^[4] 采用酶催化的不对称合成, 以苯甲酰基乙酸乙酯为原料, 经酶催化还原、甲胺缩合、四氢铝锂还原、Boc 保护仲氨基、Mitsunobu 反应及脱 Boc 保护基 6 步反应得到托莫西汀, 但反应

过程中涉及复杂酶催化操作和无水、无氧条件下的 LiAlH₄ 还原, 反应路线较长, 工业化制备难度较大。

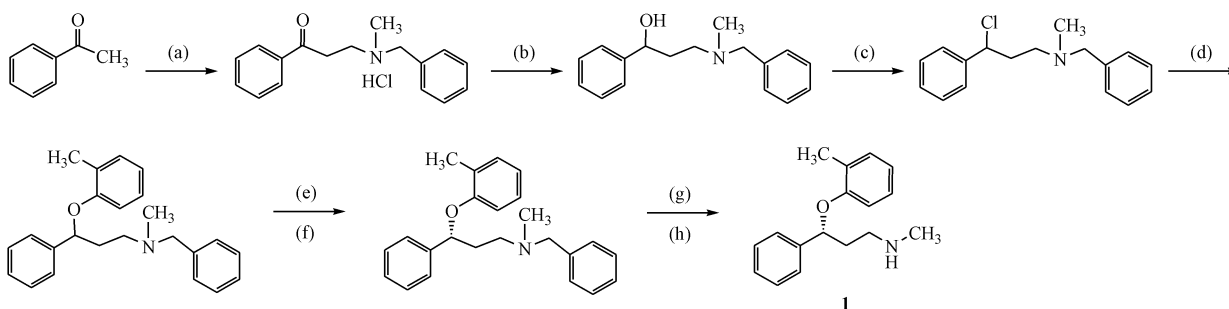


Scheme 2 Synthesis of tomoxetine by Route 2

Reagents and conditions: (a) Baker's yeast, glucose, water; (b) MeNH₂ in water; (c) LAH, ether; (d) di-*t*-butyldicarbonate, CH₂Cl₂; (e) *o*-cresol, DIAD, triphenylphosphine, ether; (f) HCl (gas), ethanol

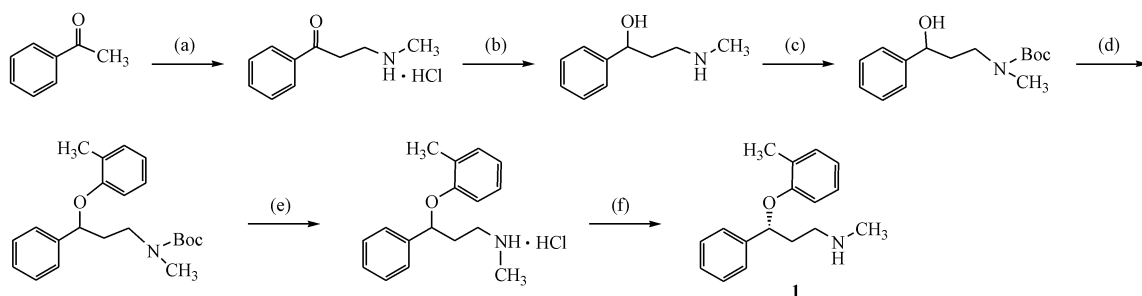
路线 3^[5] 和路线 4^[6] 采用苯乙酮为原料, 经过 6 步反应得到托莫西汀, 反应路线较长, 且均需通过化学拆分的方法得到关键中间体或目标产物, 收

率较低 (路线 3 总收率 9.3%、路线 4 总收率分别为 10.5%)。



Scheme 3 Synthesis of tomoxetine by Route 3

Reagents and conditions: (a) HCl, benzylmethylamine, paraformaldehyde, 2-propanol, reflux, 6 h; (b) NaOH, NaBH₄, methanol/water, 0-10 °C, 4 h; (c) SOCl₂, CHCl₃, reflux, 3 h; (d) *o*-cresol, K₂CO₃, DMSO, r. t., 24 h; (e) (S)-mandelic acid, toluene; (f) NaOH, toluene, r. t., 0.5 h; (g) phenylchloroformate, toluene, 80 °C, 0.5 h; (h) KOH, DMSO, 100 °C

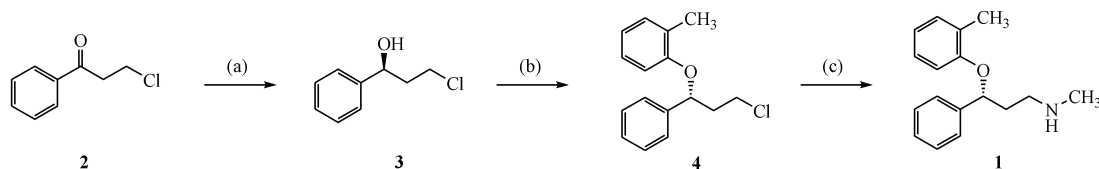


Scheme 4 Synthesis of tomoxetine by Route 4

Reagents and conditions: (a) $\text{NH}_2\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$, paraformaldehyde, ethanol, 65 °C, 6 h; (b) K_2CO_3 , NaBH_4 , water/methanol, 0–5 °C, 36 h; (c) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 35 °C, 1 h; (d) *o*-cresol, DIAD, triphenylphosphine, toluene, r. t., 24 h; (e) HCl , EA, r. t., 6 h; (f) L-(–)-DPTTA, EA, 55 °C, 2 h; (g) NH_3 (gas), ethanol, 30–40 °C, 4 h

本研究在分析文献方法的基础上,对托莫西汀的制备工艺进行改进,采用 CBS (Corey-Bakshi-Shibata) 不对称还原法制备托莫西汀。CBS 还原是一种常用的不对称还原法,具有催化剂用量少,操作简便的特点^[7]。本研究以 3-氯-1-苯基丙-1-酮(2)为起始原料,通过 CBS 不对称还原得到高光学纯的(S)-3-氯苯丙醇,再通过 Mitsunobu 反应,翻转构

型,得到(R)-1-(3-氯-1-苯基丙氧基)-2-甲基苯(化合物 4);最后甲胺化得到托莫西汀,合成路线见图 5。第三步甲胺化反应,文献[8–9]采用 130 °C 封管反应,收率为 60%,本研究采用常压甲胺化,收率 41%,易于工业化。改进后的工艺操作简化,反应条件温和,为托莫西汀的制备提供了一种新的方法。



Scheme 5 Synthetic route of tomoxetine

Reagents and conditions: (a) NaBH_4 , SnCl_2 , (*R*)-(+)- α , α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol, THF, reflux, 1 h; (b) *o*-cresol, DIAD, triphenylphosphine, THF, 0–5 °C, 2 h; (c) 25%–30% methylamine in aqueous solution, ethanol, reflux, 48 h

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

LC-10ATVP 高效液相色谱仪(日本岛津公司);Micromass LCT 液质联用仪(美国 Waters 公司)及 Agilent 1100SL 型离子阱质谱仪(美国安捷伦公司);AV-400 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司, TMS 为内标);WZZ-3 型自动旋光仪(上海精密科学仪器有限公司);YRT-3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂)。

3-氯-1-苯基丙-1-酮(2)(上海嵩爱化工科技有限公司,含量:≥98.3%,批号:20180825-SY6);*R*-(+)- α , α -二苯基脯氨酸(上海嵩爱化工科技有限公司,含量:99.4%,批号:20180911-SY4);甲胺水溶液(安徽泽钜化工有限公司,含量:28.2%,批

号:AHZJ-2018092403);所用溶剂均为工业级(南京润升石化有限公司);其他所用试剂均为市售分析纯。

1.2 实验步骤

1.2.1 (S)-3-氯-1-苯基丙醇(3)的制备 向二水合氯化亚锡(46.8 g, 0.21 mol)中加入甲苯 100 mL,在 120 °C 下回流分水(约分出水 7.5 mL),保持温度,常压蒸出甲苯,降温至 15 °C 后,加入四氢呋喃 200 mL,配制氯化亚锡的四氢呋喃溶液备用。

向 1 L 四颈瓶中加入硼氢化钠(33.7 g, 0.89 mol)和四氢呋喃 200 mL, N_2 保护下,控温 15 ~ 23 °C,滴加氯化亚锡的四氢呋喃溶液;滴完后,控温 15 °C 搅拌 1 h; N_2 气流下,分批加入 *R*-(+)- α , α -二苯基脯氨酸(7.5 g, 0.03 mol);逐渐升温,回流 30 min;TLC 检测 *R*-(+)- α , α -二苯基脯氨酸反应

完毕(展开剂:正己烷-乙酸乙酯,5:1),催化体系已形成后,缓慢滴加 3-氯-1-苯基丙-1-酮(**2**)溶液(50.0 g, 0.30 mol, 溶于干燥四氢呋喃 25 mL 中);回流反应 1 h, TLC 检测 3-氯-1-苯基丙-1-酮反应完毕,冰水浴降温,并滴加水淬灭;抽滤反应液,滤液减压浓缩;加入 1 mol/L 盐酸 100 mL 和乙酸乙酯 100 mL,搅拌 30 min,萃取分液,水相用乙酸乙酯 30 mL 再次萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤;滤饼用乙酸乙酯淋洗;滤液减压浓缩;残留物用硅胶柱色谱分离(洗脱液:正己烷-乙酸乙酯,10:1),得白色絮状固体(50.6 g, 100%,): mp: 50.7 ~ 51.9 °C (文献值 56 ~ 57 °C^[10]), HPLC 法检测纯度为 93.08% [面积归一化法, 色谱柱: Phenomenex Luna C₁₈ (5 μm, 250 mm × 4.6 mm); 流动相: 0.1% 磷酸水溶液-甲醇-乙腈(体积比 40:30:30); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 210 nm; 柱温: 室温], MS(*m/z*): 188.084 57 [M + NH₄]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.28 ~ 7.37 (5H, m, Ar-H), 4.92 ~ 4.95 (1H, dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, CH), 3.70 ~ 3.77 (1H, m, CH₂), 3.53 ~ 3.58 (1H, m, CH₂), 2.19 ~ 2.28 (1H, m, CH₂), 2.05 ~ 2.12 (2H, m, CH₂, -OH)。

1.2.2 (R)-1-(3-氯-1-苯基丙氧基)-2-甲基苯(**4**)的制备 向 100 mL 四颈瓶中加入化合物**3**(6.0 g, 0.04 mol)、邻甲酚(4.6 g, 0.04 mmol)、三苯基膦(11.1 g, 0.04 mmol)和四氢呋喃 75 mL; N₂ 保护, 控温 0 ~ 5 °C, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD, 8.5 g, 0.04 mmol), 滴加完毕, 在 0 ~ 5 °C 下反应 2 h。TLC 检测**3**反应完毕, 45 °C 浓缩反应液, 得粗品橙黄色油状物, 用硅胶柱色谱分离(洗脱剂: 正己烷), 得到无色油状物(4.6 g, 63%): 纯度 96.87% (HPLC 归一法, 方法同上), MS(*m/z*): 261 [M + H]⁺, 283 [M + Na]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 ~ 7.37 (4H, m, Ar-H), 7.26 ~ 7.28 (1H, m, Ar-H), 7.11 ~ 7.13 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar-H), 6.94 ~ 6.99 (1H, m, Ar-H), 6.77 ~ 6.81 (1H, m, Ar-H), 6.62 ~ 6.64 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 5.37 ~ 5.40 (1H, dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, CH), 3.78 ~ 3.84 (1H, m, CH₂), 3.560 ~ 3.66 (1H, m, CH₂), 2.46 ~ 2.53 (1H, m, CH₂), 2.31 (3H, s, CH₃), 2.20 ~ 2.28 (1H, m, CH₂)。

1.2.3 (R)-N-甲基-3-苯基-3-(邻甲苯氧基)丙胺(托莫西汀,**1**)的制备 80 °C、密闭气球微压下, 将化合物**4**的乙醇溶液(5.0 g, 0.02 mol, 溶于乙醇 35 mL 中)缓慢滴加至 25% ~ 30% 甲胺水溶液(22.2 g, 0.19 mol)中, 回流 48 h。反应液冷却至室温, 45 °C 浓缩除去乙醇, 加入二氯甲烷萃取(25 mL × 2), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇体, 50:1), 得橙黄色固体 3.78 g, 加入乙酸乙酯 10 mL 打浆, 得类白色固体粉末(2.0 g, 41%): mp 158.7 ~ 159.8 °C, [α]_D²² -43.8° (c 1.0, MeOH, 文献值 -44°^[8]), 纯度 99.08% (HPLC 归一法, 方法同上), MS(*m/z*): 256 [M + H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.29 ~ 7.35 (4H, m, Ar-H), 7.23 ~ 7.26 (1H, m, Ar-H), 7.10 ~ 7.12 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar-H), 6.93 ~ 6.97 (1H, t, Ar-H), 6.75 ~ 6.79 (1H, t, Ar-H), 6.59 ~ 6.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 5.24 ~ 5.27 (1H, dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, CH), 2.75 ~ 2.79 (2H, m, CH₂), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.32 (3H, s, CH₃), 2.1 ~ 2.22 (1H, m, CH₂), 1.20 ~ 2.07 (1H, m, CH₂), 1.46 (1H, s, NH)。

文献值^[11]: ¹H NMR (free base, CDCl₃) 7.29 ~ 7.22 (m, 4H), 7.18 ~ 7.14 (m, 1H), 7.04 ~ 7.03 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.19 (dd, 1H), 2.73 ~ 2.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H, NCH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.17 ~ 2.09 (m, 1H), 2.00 ~ 1.95 (m, 1H), 1.64 (s, NH)。

2 结果与讨论

本研究以 3-氯-1-苯基丙-1-酮(**2**)作为合成起始原料, 经过 CBS (Corey-Bakshi-Shibata) 不对称还原、Mitsunobu 反应和缩合 3 步反应得到托莫西汀, 经高效液相检测纯度为 99.08%, 测得比旋度数 -43.8° (c 1.0, MeOH), 与文献值 -44° (c 1.0, MeOH)^[8]基本一致。经改进后, 工艺路线明显缩短, 反应条件温和, 而且避免了价格贵和高毒性试剂的使用, 为托莫西汀的制备提供了一种新的方法。

参考文献

- [1] Du YS. New drug for the treatment of ADHD-tomoxetine [J].

- Chin J Child Health Care*(中国儿童保健杂志),2008 ,**16**(1): 65 – 69.
- [2] Li H. Improvement of the efficacy of atomoxetine in children with dysmotility and attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Maternal Child Health Care Chin*(中国妇幼保健),2018 ,**33**(22):5165 – 5167.
- [3] Molly BB, Schmiegel KK. Aroxyphenylpropylamines: US, 4314081[P]. 1982-02-02[2019-02-27].
- [4] Ashok K, Dilip HN, Suneel Y. A new chemoenzymatic enantioselective synthesis of *R*-(-)-tomoxetine, (*R*)- and (*S*)-fluoxetine [J]. *Tetrahedr Lett*, 1991, **32**(16):1901 – 1904.
- [5] Ridvan L, Hruby P, Radl S, *et al.* A method for the preparation of (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropylamine hydrochloride(Atomoxetine): WO, 2007009405 [P]. 2007-01-25 [2019-02-27].
- [6] Bai CM. Study on synthesis of duloxetine and atomoxetine(度洛西汀和托莫西汀的合成工艺研究) [D]. Shanghai : East China Normal University, 2011.
- [7] Wu JQ, Zhou P, Liu Y, *et al.* An improved preparing process for rivastigmine [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2015, **46**(4):421 – 425.
- [8] Liu HL, Hoff BH, Anthonsen T. Chemoenzymatic synthesis of the non-tricyclic antidepressants fluoxetine, tomoxetine and nisoxetine [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 2000, **11**:1767 – 1769.
- [9] Vogl M, Kratzer R, Nidetzky B, *et al.* Candida tenuis xylose reductase catalyzed reduction of aryl ketones for enantioselective synthesis of active oxetine derivatives [J]. *Chirality*, 2012, **24**(10):847 – 853.
- [10] Fu, BY, Zhang N, Duan CG, *et al.* A method for the chiral preparation of a key intermediate of dapoxetine hydrochloride (一种盐酸达泊西汀关键中间体的手性制备方法): CN, 105732309 [P]. 2016-07-06[2019-02-27].
- [11] Chumpradit S, Kung MP, Panyachotipun C, *et al.* Iodinated tomoxetine derivatives as selective ligands for serotonin and norepinephrine uptake sites [J]. *J Med Chem*, 1992, **35**(23): 4492 – 4497.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》获得 OSID 开放科学计划资助

7月23日,国家新闻出版署出版融合发展(武汉)重点实验室公示了促进学术交流、推动科研诚信的 OSID(Open Science Identity)开放科学标识计划的 A 类项目资助名单,《中国药科大学学报》获得资助。

OSID 开放科学计划,是面向学术期刊的公益计划,以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能。OSID 码包含以下内容:

①作者介绍论文的语音,内容包括研究方向、研究目的、研究意义,还可以介绍自己在研究前的准备工作、研究过程中的趣事等,从而展现更多的研究细节;

②论文附加说明,可上传论文的相关图片和视频,使纸刊无法呈现的动态试验过程、模拟计算结果等,得到更直观的展示;

③作者与读者在线交流问答,建立起论文的学术交流圈。

《中国药科大学学报》加入 OSID 计划,一方面能给读者带来全新的阅读和讨论体验,另一方面能使作者更严肃负责地对待所著论文,促进优秀论文更好地传播,具有双向的促进作用。

(本刊编辑部)