

·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

中图分类号: R917+.2; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0011-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.003



枸橼酸舒芬太尼绿色合成工艺优化*

王 辉¹, 曾令高², 赵俊豪¹, 谷翎薇¹, 高梓真¹, 杨相平^{1△}

(1. 江苏恩华药业股份有限公司·江苏省中枢神经药物研究重点实验室, 江苏 徐州 221100; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

专家简介:王辉,男,硕士,中级工程师,研究方向为药物合成。江苏省中枢神经药物研究重点实验室骨干,主持中枢神经系统药物研发项目10余项,获得生产批件4件,获批通过一致性评价产品1个;授权发明专利6件;发表论文2篇。



摘要:目的 优化枸橼酸舒芬太尼的绿色合成工艺。方法 以 *N*-叔丁氧羰基-哌啶酮、苯胺及 2-(2-噻吩)乙醇为原料,经 Bargellini、酯化、还原、甲基化、脱保护、磺酰化、*N*-烷基化、酰化反应得舒芬太尼,最后经成盐得枸橼酸舒芬太尼。结果 优化后的绿色合成工艺避免了使用剧毒试剂氯化物及钯炭加氢脱苄基工艺,终产品的纯度可达 99.5% 以上。结论 优化后的枸橼酸舒芬太尼合成工艺,原料廉价易得,反应条件温和,操作简便,工艺安全性高,可保证药品的质量及安全性,适合绿色工业化生产。

关键词:枸橼酸舒芬太尼;绿色合成;工艺优化

Optimization of the Green Synthesis Process of Sufentanil Citrate

WANG Hui¹, ZENG Linggao², ZHAO Junhao¹, GU Xuwei¹, GAO Zizhen¹, YANG Xiangping¹

(1. Pharmaceutical Research Institute of Jiangsu Nhua Pharmaceutical Co., Ltd. · Jiangsu Provincial Key Laboratory of Central Nervous System Drugs, Xuzhou, Jiangsu, China 221100; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To optimize the green synthesis process of sufentanil citrate. **Methods** With *N*-Boc-piperidone, aniline, and 2-(2-thiophene) ethanol as active pharmaceutical ingredients (API), sufentanil was obtained through Bargellini, esterification, reduction, methylation, deprotection, sulfonation, *N*-alkylation, and acylation reactions. Finally, sufentanil citrate was obtained by salt

*基金项目:重庆英才计划“包干制”项目[cstc2021ycjh-bgzxm0315]。

第一作者:王辉,男,硕士,中级工程师,研究方向为药物合成,(电子信箱)nhwawanghui@163.com。

△通信作者:杨相平,男,硕士,高级工程师,研究方向为药物合成,(电子信箱)yxp0907@aliyun.com。

- [6] SU Y, ZHANG BL, SUN RW, et al. Plga-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 1397-1418.
- [7] LIU GL, MCENNIS K. Glass transition temperature of plga particles and the influence on drug delivery applications[J]. Polymers (Basel), 2022, 14(5): 993.
- [8] SHEFFEY VV, SIEW EB, TANNER E, et al. Plga's plight and the role of stealth surface modification strategies in its use for intravenous particulate drug delivery[J]. Adv Healthc Mater, 2022, 11(8): e2101536.
- [9] HASHEMI M, SHAMSHIRI A, SAEEDI M, et al. Aptamer-conjugated plga nanoparticles for delivery and imaging of cancer therapeutic drugs[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 691: 108485.
- [10] SONKAR R, SONALI, JHA A, et al. Gold liposomes for brain-targeted drug delivery: formulation and brain distribution kinetics[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 120: 111652.
- [11] YANG MY, LI JP, GU P, et al. The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment[J]. Bioact Mater, 2021, 6(7): 1973-1987.
- [12] GABOLD B, ADAMS F, BRAMEYER S, et al. Transferrin-modified chitosan nanoparticles for targeted nose-to-brain delivery of proteins[J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 13(3): 822-838.
- [13] CICCARONE D. The rise of illicit fentanyls, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis[J]. Curr Opin Psychiatry, 2021, 34(4): 344-350.
- [14] 徐一洲, 柴旭煜, 王 健. 阿片类药物防滥用技术研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(6): 719-727.

(收稿日期: 2024-05-06)

formation. **Results** The optimal green synthesis process avoided the use of highly toxic reagents cyanides and palladium on carbon hydrogenation debenzoylation processes, and the purity of the final product could reach over 99.5%. **Conclusion** The optimal synthesis process of sufentanil citrate has the advantages of cheap and easily obtainable API, mild reaction conditions, simple operation, and high process safety, which can ensure the quality and safety of the drug and is suitable for green industrial - scale production.

Key words: sufentanil; green synthesis; process optimization

芬太尼的化学名称为 N -[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]- N -苯基丙酰胺,通过激动 μ 阿片受体发挥镇痛作用,效价约为吗啡的100倍,具有起效快、作用强、不良反应少、成瘾性较吗啡和哌替啶轻等优点^[1-4]。以芬太尼为先导化合物,通过对其结构改造和构效关系的评价,设计、合成和筛选得到了一系列活性更强的芬太尼类衍生物。枸橼酸舒芬太尼的化学名称为 N -[4-甲氧基甲基-1-[2-(2-噁吩基)乙基]-4-哌啶基]丙酰苯胺枸橼酸盐,作为一种特异性的受体激动剂,对受体的亲和力为芬太尼的5~10倍,作用强度约为吗啡的500倍,是目前已知镇痛药效最强的芬太尼类药物,临床广泛用于全身麻醉诱导、维持及术后镇静^[5-9]。绿色化学是当今国际化学领域研究的前沿,是从源头上阻止污染、解决环境问题和实现经济可持续发展战略的重要手段之一。绿色合成工艺是一种以可持续发展理念为基础的工艺,具有低能耗、低污染、高效率等特点,是传统化学合成工艺的优秀替代品^[10-11]。本研究中优化了枸橼酸舒芬太尼的绿色合成工艺,现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司); Agilent 6530 Q-TOF LC/MS 型联用仪, Agilent 1200 DAD 型高效液相色谱仪, Agilent 7890A 型气相色谱仪,均购自美国 Agilent 公司。

1.2 试剂

苯胺(>99%), N -叔丁氧羰基(Boc)-哌啶酮(>98%),硫酸二甲酯(>98%),四氢锂铝(>97%),氢氧化钠(60%),碘甲烷(>99%),甲磺酰氯(>98%),丙酰氯(>98%),2-(2-噁吩)乙醇(>98%),碘化钾(>99%),无水柠檬酸(97%),均购自上海麦克林生化科技有限公司;氢氧化钠(>96%),碳酸钾(>99%),碳酸氢钠(>99%),氯化钠(>99%),硫酸钠(>99%),氯仿(>99%),乙酸乙酯(>99%),乙醚(>99%),乙酸(>99%),正己烷(>97%),四氢呋喃(>99%),丙酮(>99%),氯化氢甲醇溶液(30%),氨水(25%~28%),三乙胺(>99%),异丙醇(>99%),乙醇(>99%),二氯甲烷(>99%),均购自上海凌峰化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 合成路线

以 N -Boc-哌啶酮、苯胺和2-(2-噁吩)乙醇为起始物料制备枸橼酸舒芬太尼。合成路线: N -Boc-哌啶酮与苯胺经 Bargellini 反应得化合物1;化合物1与硫酸二甲酯发生酯化反应得化合物2;化合物2经四氢锂铝还原得化合物3;化合物3与碘甲烷发生甲基化反应得化合物4;化合物4在氯化氢甲醇溶液中脱保护基得化合物5;2-(2-噁吩)乙醇与甲磺酰氯发生磺酰化反应得化合物6;化合物5与化合物6发生 N -烷基化反应得化合物7;化合物7与丙酰氯发生酰化反应得化合物8;化合物8与无水柠檬酸成盐得化合物9。详见图1。

2.2 合成工艺

2.2.1 4-苯氨基-1-叔丁氧羰基-哌啶-4-甲酸

将20.0 g 苯胺(0.215 mol)、30.0 g 氢氧化钠(0.75 mol)、90.0 g N -Boc-哌啶酮(0.452 mol)、1.2 L 四氢呋喃加入3 L 反应瓶中,降温至0℃,缓慢滴加90.0 g 氯仿(0.75 mol);滴加完毕,于0~10℃搅拌1 h,再在室温下搅拌12 h。反应结束,抽滤,将滤饼溶于400 mL 水,用乙醚洗涤2次,每次100 mL,水相用乙酸调pH至3~4,用乙酸乙酯萃取3次,每次100 mL,合并有机相,用水洗涤2次,每次50 mL,有机相浓缩至干,加入200 mL 正己烷,搅拌1 h,滤过,滤饼于50~55℃干燥8 h,得类白色固体化合物1 44.0 g(收率为64.0%),纯度为99.0%。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 6.66~7.26(m, 5H), 3.75(m, 2H), 3.33(ddd, J = 13.4, 10.1, 3.1 Hz, 2H), 2.13(ddd, J = 14.1, 10.1, 4.2 Hz, 2H), 1.98(dt, J = 13.8, 3.6 Hz, 2H), 1.46(s, 9H)。ESI-MS m/z : 343.16 [M+Na]⁺。

2.2.2 1-Boc-4-苯基氨基哌啶-4-甲酸甲酯

将600 mL 丙酮、42.0 g 化合物1(0.13 mol)、36.5 g 碳酸钾(0.26 mol)、18.3 g 硫酸二甲酯(0.14 mol)加入2 L 反应瓶中,加热至回流温度,搅拌1 h。反应结束,冷却至室温,滤过,滤液浓缩至干,加400 mL 二氯甲烷,依次用200 mL 饱和碳酸氢钠水溶液、200 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相减压浓缩至干,加300 mL 正己烷,搅拌1 h,滤过,滤饼于50~55℃干燥8 h,得类白色固体化合物2 38.9 g(收率为88.7%),纯度为99.2%。

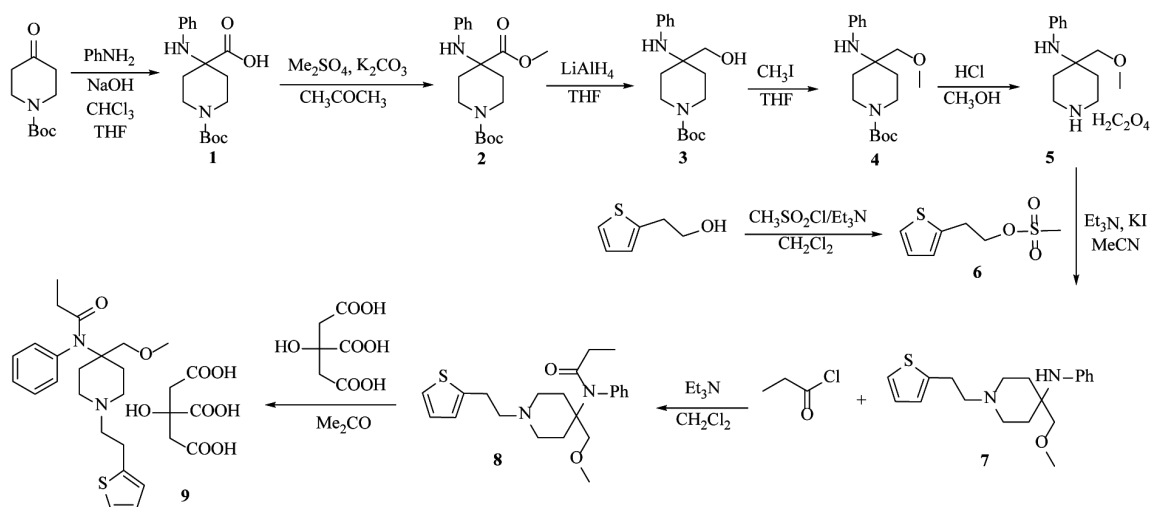


图1 枸橼酸舒芬太尼合成路线

Fig. 1 Synthetic route of sufentanil citrate

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 ~ 7.21 (m, 2H), 6.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.68 (s, 5H), 3.33 (ddd, $J = 13.4, 10.1, 3.1$ Hz, 2H), 2.13 (ddd, $J = 14.1, 10.1, 4.2$ Hz, 2H), 1.98 (dt, $J = 13.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。ESI-MS m/z : 357.18 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

2.2.3 1-Boc-4-苯基氨基-4-羟甲基哌啶

将200 mL四氢呋喃和26.8 g化合物2(80 mmol)加入1 L反应瓶中,降温至0~10℃,缓慢滴加含3.5 g四氢铝锂(92 mmol)的四氢呋喃混悬液240 mL,滴加完毕,于0~10℃搅拌1 h。反应结束后,依次加入6 mL 20%氢氧化钠水溶液、10 mL水、50 g无水硫酸钠,搅拌30 min,滤过,滤液用2%柠檬酸水溶液洗涤2次,每次100 mL,分出有机相,浓缩至干,加160 mL正己烷,搅拌1 h,滤过,滤饼于50~55℃干燥8 h,得类白色固体化合物3 22.6 g(收率为92.0%),纯度为99.6%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.76 ~ 6.90 (m, 3H), 3.66 (d, $J = 32.1$ Hz, 4H), 3.13 ~ 3.25 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.52 ~ 1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。ESI-MS m/z : 329.18 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

2.2.4 1-Boc-4-苯基氨基-4-甲氧甲基哌啶

将100 mL四氢呋喃和2.9 g氯化钠(0.12 mol)加入500 mL反应瓶中,缓慢滴加90 mL含18.4 g化合物3(60 mmol)的四氢呋喃溶液,滴加完毕,搅拌1 h,再缓慢滴加30 mL含10.6 g碘甲烷(75 mmol)的四氢呋喃溶液,滴加完毕,搅拌3 h。反应结束,反应液用饱和食盐水洗涤3次,每次50 mL,有机相浓缩至干,加75 mL正己烷,搅拌1 h,滤过,滤饼于40~45℃干燥8 h,得类白色固体化合物4 15.4 g(收率为80.0%),纯度为99.5%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.79 ~ 6.94 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.23 ~ 3.42 (m, 7H), 1.87 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.58 ~ 1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。ESI-MS m/z : 343.20 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

2.2.5 4-苯氨基-4-(甲氧甲基)哌啶草酸盐

将65 mL氯化氢甲醇溶液加入500 mL反应瓶中,冷却至20℃以下,加13.0 g化合物4(40 mmol),室温反应4 h。反应结束,浓缩至干,再加入40 mL甲醇使溶解,用30%甲醇钠甲醇溶液调pH至8~9,滤过,滤液浓缩至干,加60 mL二氯甲烷和4.0 g无水硫酸镁;滤过,滤液浓缩至干,加100 mL乙醇使溶解,用草酸调pH至3~4,滤过,滤饼于50~55℃干燥8 h,得类白色固体化合物5 12.2 g(收率为98.3%),纯度为99.8%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 ~ 7.43 (m, 5H), 3.96 (s, 2H), 3.31 ~ 3.34 (m, 3H), 2.45 ~ 2.57 (m, 4H), 2.01 ~ 2.06 (m, 2H), 1.56 ~ 1.65 (m, 2H)。ESI-MS m/z : 221.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

2.2.6 2-(2-噻吩基)乙基甲磺酸酯

将25.6 g 2-(2-噻吩基)乙醇(0.2 mol)、28.3 g三乙胺(0.28 mol)、400 mL二氯甲烷加入1 L反应瓶中,于0~10℃下滴加27.5 g甲磺酰氯(0.24 mol),滴加完毕,于0~10℃继续搅拌2 h。反应结束,加水250 mL,分液,水相用二氯甲烷萃取2次,每次150 mL,合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤3次(每次130 mL)、水洗涤1次(130 mL),有机相浓缩至干,得黄色油状物化合物6 42.8 g(收率按100.0%计算),纯度为99.4%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 ~ 7.40 (m, 1H), 6.94 ~ 6.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.90 ~ 6.91 (m, 1H), 4.22 ~ 4.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.13 ~ 3.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H)。ESI-MS m/z : 207.01 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

2.2.7 1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-甲氧甲基-4-苯氨基哌啶

将60 mL水和11.4 g化合物5(36.7 mmol)加入500 mL烧杯中,搅拌,用40%氢氧化钠水溶液调pH至9~10,滤过,滤饼用60 mL水洗涤,滤液减压浓缩至干,得4-甲氧甲基-4-苯氨基哌啶。将上述4-甲氧甲基-4-苯氨基哌啶、6.3 g化合物6(30.5 mmol)、6.2 g三乙胺(61.4 mmol)、0.25 g碘化钾(1.5 mmol)和100 mL乙腈加入500 mL反应瓶中,回流反应20 h。反应结束,浓缩至干,加50 mL水,搅拌,乙酸乙酯萃取3次,每次100 mL,合并有机相,用水洗涤3次,每次50 mL,有机相浓缩至干,加50 mL 70%异丙醇水溶液,重结晶,滤过,滤饼于50~55 °C真空干燥10 h,得类白色固体化合物7 7.4 g(收率为72.9%),纯度为99.8%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.26~7.27(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.51~7.05(m, 7H), 4.69(s, 1H), 3.46~3.48(d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.31~3.34(m, 3H), 2.90~2.95(m, 2H), 2.48~2.56(m, 4H), 2.29~2.36(m, 2H), 1.85~1.90(d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.62~1.73(m, 2H)。ESI-MS *m/z*: 331.18[M+H]⁺。

2.2.8 舒芬太尼

将6.1 g化合物7(18.4 mmol)和60 mL二氯甲烷加入500 mL反应瓶中,搅拌,于0~10 °C依次滴加2.0 g丙酰氯(21.6 mmol)和0.56 g三乙胺(5.5 mmol),继续搅拌2 h。反应结束,加30 mL水,用氨水调pH至9~10,分液,水相用二氯甲烷萃取2次,每次50 mL,合并有机相,依次用饱和食盐水洗涤1次(50 mL)、水洗涤2次(每次50 mL),有机相浓缩至干,加40 mL乙醇使溶解,再缓慢滴加50 mL水,析出固体,滤过,滤饼于50~55 °C干燥10 h,得类白色固体化合物8 6.9 g(收率为97.0%),纯度为99.7%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.29~7.42(m, 6H), 7.13(s, 1H), 6.94~6.96(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.64~2.69(m, 2H), 2.50~2.57(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.42~2.47(m, 2H), 2.12~2.16(m, 4H), 1.67~1.75(m, 2H), 1.55~1.62(m, 2H), 0.75~0.82(t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 387.21[M+H]⁺。

2.2.9 枸橼酸舒芬太尼

将30 mL含3.1 g无水柠檬酸(16.3 mmol)的丙酮溶液滴加至60 mL含6.3 g化合物8(16.3 mmol)的丙酮溶液中,于0~10 °C搅拌4 h,滤过,滤饼于80~85 °C干燥20 h,得白色固体化合物9 9.1 g(收率为96.5%),纯度为99.9%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.35(brs, 4H), 7.38~7.46(m, 5H), 7.35~7.36(m, 1H),

6.94~6.97(d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 4.00(s, 2H), 3.36(s, 3H), 3.08(s, 1H), 3.05(s, 1H), 3.02~3.08(t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.78~2.85(t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.55~2.69(m, 4H), 2.16~2.21(m, 2H), 1.83~1.90(m, 2H), 1.71~1.78(m, 2H), 0.79~0.84(t, *J* = 9.7 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 387.21[M+H]⁺。

3 讨论

3.1 绿色合成路线的选择依据

已有报道中,枸橼酸舒芬太尼的合成方法多以1-苄基-4-哌啶酮为原料,通过Strecker降解、酸水解、酯化、还原、醚化、酰化、脱苄基、缩合、成盐反应,得枸橼酸舒芬太尼^[12-19]。该工艺的主要缺点:1)使用了剧毒试剂氰化钾,放大生产的安全隐患较大,“三废”排放量较大,不利于绿色工业化生产;2)采用钯炭加氢脱苄基工艺,反应条件苛刻,操作烦琐,存在很大的安全问题,不利于工业化生产。本研究中优化的合成路线避免了使用剧毒试剂氰化钾和钯炭加氢脱苄基工艺,可实现绿色工业化生产。

3.2 *N*-Boc-哌啶酮作为起始物料的选择依据

化合物5为合成舒芬太尼的关键中间体,其质量影响成品质量,绿色、安全、高效地合成化合物5尤为重要,故对化合物5的合成工艺进行了优化。

常用的保护基有苄氧羰基、苄基、苯磺酰基、Boc等。舒芬太尼母核哌啶酮的常用保护基有苄基和Boc,对应的脱保护基方法分别为钯炭加氢催化脱苄基、氯化氢脱Boc^[20-22],故对该反应体系进行了优化,结果采用脱苄基工艺制备舒芬太尼关键中间体化合物5,需在冰醋酸-水-盐酸中采用钯炭加氢进行,反应温度为50~60 °C,反应时间超过20 h,所得化合物5的纯度约为90%,产品质量较差,需增加纯化步骤,生产成本较高,同时钯炭加氢反应安全隐患极大,不利于工业化生产;采用氯化氢脱Boc工艺制备化合物5,反应时间较短,反应条件温和,所得纯度较高,工艺简单、易操作,可实现绿色工业化生产。故本研究中优选*N*-Boc-哌啶酮作为合成舒芬太尼的起始物料。

3.3 反应温度、反应时间及四氢铝锂用量对化合物3质量的影响

化合物3为合成舒芬太尼的重要中间体,其质量影响成品质量,故对其制备工艺进行了优化。在制备化合物3时发现,反应温度、反应时间及还原剂四氢铝锂用量是反应控制的关键因素。反应温度过高、反应时间过长、四氢铝锂用量过高,会导致Boc被还原而产生*N*-甲基化杂质,严重影响化合物3及化合物9的质量。故对本工艺进行了优化,结果当四氢铝锂与化合物2的摩

尔比为1.1:1.0时,化合物2不能反应完全;当摩尔比为1.2:1.0时,副产物N-甲基化杂质含量明显增加,且随反应温度的增加和反应时间的延长,N-甲基化杂质含量逐渐升高,在20~30℃反应温度内反应2h,该杂质的含量可增至10%以上;当摩尔比为1.15:1.0时,反应温度控制在0~10℃,反应1h,副产物N-甲基化杂质含量可控制在1%以下,在后续处理过程中用柠檬酸洗涤可有效清除。故确定了该步骤的反应温度为0~10℃,反应时间为1h,四氢铝锂与化合物2的摩尔比为1.15:1.0。

3.4 无水柠檬酸用量和成盐溶剂对枸橼酸舒芬太尼质量的影响

在制备化合物9时发现,无水柠檬酸用量和成盐溶剂是反应控制的关键因素,严重影响化合物9的质量。故对无水柠檬酸用量和成盐溶剂进行了优化,结果当无水柠檬酸与化合物8的摩尔比高于1.0:1.0时,主产物含量低于99.5%;当摩尔比低于1.0:1.0时,收率较低(74.6%);当摩尔比为1.0:1.0时,所得产品质量较好,且收率较高(96.0%)。故确定了该步骤中无水柠檬酸与化合物8的摩尔比为1.0:1.0。对成盐溶剂进行了优化,结果当选用无水乙醇作为成盐溶剂时,成品的收率较低(68.8%),成本较高,不适合工业化生产;当选用异丙醇作为成盐溶剂时,收率较高(88.2%),但异丙醇残留量(0.51%)超标(2020年版《中国药典》中规定异丙醇残留量不得过0.5%),产品质量不合格;当选用丙酮作为成盐溶剂时,收率较高(96.0%),且溶剂残留量(0.16%)合格。故确定该步骤中的成盐溶剂为丙酮。

3.5 方法评价

本研究中优化后的枸橼酸舒芬太尼合成工艺,原料廉价易得,反应条件温和,避免了使用剧毒试剂氰化钾及钨炭加氢脱苄基工艺,安全性高,操作简便,终产品的纯度可达99.5%以上,提高了药品的质量及安全性能,适合绿色工业化生产。

参考文献

- [1] BARRIENTOS AC, RAMIREZ RA, CONTRERAS MO, et al. Sufentanyl: an option to the classic paradigm[J]. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 2024, 47(2): 102 - 107.
- [2] FONSECA NM, GUIMARAES GM, PONTES JP, et al. Safety and effectiveness of adding fentanyl or sufentanyl to spinal anesthesia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2023, 73(2): 198 - 216.
- [3] 陈菲, 唐华, 彭金林, 等. 芬太尼类药物制剂与临床应用研究进展[J]. *中国药业*, 2023, 32(19): 6 - 12.
- [4] ARMENIAN P, VO KT, BARR - WALKER J, et al. Fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt A): 121 - 132.
- [5] HU Y, DU MC, ZHU GH, et al. 50% efficacy dose of intravenous lidocaine in suppressing sufentanyl-induced cough in children: a randomised controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 149.
- [6] 王哲, 王海燕, 吕志敢, 等. 艾司氯胺酮与舒芬太尼联合丙泊酚用于宫腔镜手术麻醉效果比较[J]. *中国药业*, 2023, 32(1): 91 - 93.
- [7] 蓝秋. 氟比洛芬酯复合舒芬太尼用于老年骨科术后镇痛效果观察[J]. *中国药业*, 2023, 32(S01): 114 - 116.
- [8] 丁维强, 武巧云. 妇科手术后等效剂量舒芬太尼与芬太尼静脉自控镇痛效果及安全性比较[J]. *中国药业*, 2015, 24(7): 126 - 127.
- [9] SCHOLZ J, STEINFATH M, SCHULZ M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanyl[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 31(4): 275 - 292.
- [10] 王京山. 绿色化学发展及相关技术分析[J]. *化工设计通讯*, 2021, 47(11): 40 - 41.
- [11] 仲惟. 绿色化学在有机合成中的应用[J]. *化工设计通讯*, 2022, 48(11): 76 - 78.
- [12] PAUL AJJ, VOSSELAAR, GEORGES HPVD, et al. N-(4-piperidinyl)-N-phenylamides and carbamates: US 3998834[P]. 1976 - 12 - 21.
- [13] THOMAS GG, SARSHAR S. Substituted 4-amino-piperidines: US 20100016365[P]. 2010 - 01 - 21.
- [14] JACAB M, FENTON M. Preparation of piperidine derivatives: US 5489689[P]. 1996 - 02 - 06.
- [15] JACOB M, KILLGORE JK. New methods for the syntheses of alfentanil, sufentanyl and remifentanyl: WO 0140184 [P]. 2001 - 06 - 07.
- [16] KAKALIK I, KRALOVA J, VALACHOVIC P, et al. Synthesis of fentanyl analogs: EP 2455377[P]. 2010 - 11 - 11.
- [17] PUTHUPARAMPII PK, ETURI SR. Improved method of making sufentanyl: WO 2008005423[P]. 2008 - 01 - 10.
- [18] 石子白, 张玉琳, 马少华. N-(4-甲氧基甲基哌啶-4-基)-N-苄基丙酰胺盐酸盐的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(11): 1091 - 1093.
- [19] 张肖杰, 苗庆柱, 贾晋阳, 等. 枸橼酸舒芬太尼有关物质的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(10): 1419 - 1423.
- [20] SRIMURUGAN S, MURUGAN K, CHEN CP. A facile method for preparation of [³H₃] - sufentanyl and its metabolites[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2009, 57(12): 1421 - 1424.
- [21] YANG Q, JAMES SN, BALLARD MJ, et al. Gas Capture Process: WO 2012142668[P]. 2012 - 12 - 26.
- [22] WANG Z, MILLER EJ, SCALIA SJ. Modular synthesis of functionalized bis-bispidine tetraazamacrocycles[J]. *Org Lett*, 2011, 13(24): 6540 - 6543.

(收稿日期: 2024-04-26; 修回日期: 2024-06-03)