

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0075-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.015



盐酸阿芬太尼绿色合成工艺优化

王 辉, 高梓真, 赵俊豪, 杨相平[△]

(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)

摘要:目的 优化盐酸阿芬太尼的绿色合成工艺。方法 以异氰酸乙酯、三甲基硅叠氮和三(4-苯氨基-4-(甲氧甲基)哌啶)草酸盐为原料,经环化、两步N-烷基化、酰化反应得阿芬太尼,最后经成盐反应得盐酸阿芬太尼。结果 优化后的绿色合成工艺避免使用剧毒试剂氰化物及易爆的叠氮化钠,终产品纯度高于99.5%。结论 优化后的盐酸阿芬太尼工艺,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: 盐酸阿芬太尼;绿色合成;工艺优化

Optimization of the Green Synthesis Process for Alfentanil Hydrochloride

WANG Hui, GAO Zizhen, ZHAO Junhao, YANG Xiangping

(Pharmaceutical Research Institute of Jiangsu Nwha Pharmaceutical Co., Ltd. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Central Nervous System Drugs, Xuzhou, Jiangsu, China 221000)

Abstract: Objective To optimize the green synthesis process for alfentanil hydrochloride. **Methods** The ethyl isocyanate, trimethylsilyl azide, and 4-phenylamino-4-(methoxymethyl) piperidinol oxalate were selected as raw materials, alfentanil was obtained through cyclization, two-step N-alkylation, and acylation reactions, followed by a salt formation reaction to yield alfentanil hydrochloride. **Results** The optimized green synthesis process avoided the use of highly toxic cyanide reagents and explosive sodium azide. The purity of final product was higher than 99.5%. **Conclusion** The optimized process for alfentanil hydrochloride has the advantages of cheap raw materials, mild reaction conditions, simple operation, and high safety. It can ensure the quality and safety of drugs and is suitable for green industrial production.

Key words: alfentanil hydrochloride; green synthesis; process optimization

芬太尼(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、不良反应少及成瘾性较吗啡和哌替啶轻等优点

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。

- [7] KIM HJ, SEO KA, KIM HM, et al. Simple and accurate quantitative analysis of 20 anti-tuberculosis drugs in human plasma using liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 102:9-16.
- [8] MERCIER T, DESFONTAINE V, CRUCHON S, et al. A battery of tandem mass spectrometry assays with stable isotope-dilution for the quantification of 15 anti-tuberculosis drugs and two metabolites in patients with susceptible-, multidrug-resistant- and extensively drug-resistant tuberculosis [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2022, 1211:123456.
- [9] KÖHLER N, KARAKÖSE H, GROBBEL HP, et al. A Single-Run HPLC-MS Multiplex Assay for Therapeutic Drug Monitoring of Relevant First- and Second-Line Antibiotics in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis [J]. Pharmaceuticals, 2023, 15(11):2543.
- [10] ZHENG X, JONGEDIJK EM, HU Y, et al. Development and validation of a simple LC-MS/MS method for simultaneous determination of moxifloxacin, levofloxacin, prothionamide, pyrazinamide and ethambutol in human plasma [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2020, 1158:122397.
- [11] STURKENBOOM MGG, MÄRTSON AG, SVENSSON EM, et al. Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(6):685-710.
- [12] 雷倩,赵娜,王皓,等.3种二线抗结核药物血药浓度测定及其影响因素[J].药物分析杂志,2020,40(8):1405-1412.
- [13] ALSULTAN A, PELOQUIN CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update [J]. Drugs, 2014, 74(8):839-854.
- [14] 刘其会,张文宏.抗结核药物药动学/药效学研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(5):662-666.

(收稿日期:2024-10-24;修回日期:2025-06-20)

点^[1-3]。以芬太尼为先导化合物,通过对其结构改造并评价构效关系,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。盐酸阿芬太尼(化学名称为*N*-苯基-*N*-[1-[2-(4-乙基-4,5-二氢-5-氧代-1*H*-四唑-1-基)乙基]-4-(甲氧甲基)-4-哌啶基]丙酰胺盐酸盐一水合物)是一种阿片类镇痛药物,属芬太尼的四唑衍生物,可速效、短效、强效激动 μ 型阿片受体。与芬太尼和舒芬太尼等类似麻醉药比较,盐酸阿芬太尼的效价更低,起效更快,作用时间更短,镇痛效能为吗啡的15倍,单次静脉注射30 s起效,1.4 min作用达峰,维持时间10~15 min,分布容积小,符合三室模型,经肝脏代谢^[4-8]。盐酸阿芬太尼具有呼吸抑制发生率低、术中应用不增加反流误吸风险、全麻诱导时不易诱发呛咳、术后恶心呕吐发生率低等优势^[9-14],可显著提高患者围术期安全性。本研究中对其绿色合成工艺进行了优化,现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

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

1.2 试剂

异氰酸乙酯(>98%)、三氟化硼乙醚(>98%)、三甲基硅叠氮(>98%)、1,2-二溴乙烷(>98%)、丙酰氯(>98%)、碘化钾(>99%),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%)、硫酸镁(>99%)、乙酸乙酯(>99%)、甲苯(>99%)、正己烷(>97%)、乙腈(>99%)、草酸(>98%)、三乙胺(>99%)、氨水(25%~28%)、二氯甲烷(>99%)、氯化钠(>99%),均购自上海凌峰化学试剂有限公司;盐酸(国药集团化学试剂有限公司,36%~38%)。

2 方法与结果

2.1 合成路线

以异氰酸乙酯、三甲基硅叠氮和4-苯氨基-4-

(甲氧甲基)哌啶草酸盐为起始原料制备盐酸阿芬太尼。合成路线:异氰酸乙酯与三甲基硅叠氮经环化反应得到化合物1;化合物1与1,2-二溴乙烷发生*N*-烷基化反应得到化合物2;化合物2与4-苯氨基-4-(甲氧甲基)哌啶草酸盐发生*N*-烷基化反应得到化合物3;化合物3与丙酰氯发生酰化反应得到化合物4;化合物4与盐酸成盐得到化合物5。详见图1。

2.2 合成工艺

4-苯氨基-4-(甲氧甲基)哌啶草酸盐:合成路线参考文献[15]。

1-乙基-四唑-5-酮:取三甲基硅叠氮172.8 g、异氰酸乙酯71.0 g,置500 mL反应瓶中,搅拌;0~10℃条件下缓慢滴加三氟化硼乙醚溶液(46.5%)5 mL;加热,回流搅拌16 h。反应结束,减压浓缩除去溶剂,得黄色油状物;向浓缩物中加入甲苯50 mL和正己烷50 mL,加热,回流搅拌30 min;冷却,于0~10℃条件下搅拌1 h;滤过,滤饼于40~45℃条件下干燥8 h,得类白色固体化合物1 68.5 g(收率60.0%),纯度为99.5%。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 3.84(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.32(t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 115.061 2 [M + H]⁺。

1-(2-溴乙基)-4-乙基-1*H*-四唑-5(4*H*)-酮:取化合物1 66.0 g、1,2-二溴乙烷436.0 g、三乙胺58.6 g、乙腈400 mL,置1 L反应瓶中,加热,70~80℃条件下搅拌6 h。反应结束,减压浓缩除去溶剂,得油状物;向浓缩物中加入水400 mL和二氯甲烷200 mL,搅拌10 min,分液;水相用二氯甲烷继续萃取2次(每次200 mL),合并有机相;减压浓缩除去溶剂,得黄色油状物;将所得油状物进行减压蒸馏,收集114~120℃馏分(体系压强50~70 Pa),得无色透明液体化合物2 73.1 g(收率57.0%),纯度为99.8%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 4.40(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.04(q, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 2H), 3.71(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45(t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 221.002 8 [M + H]⁺。

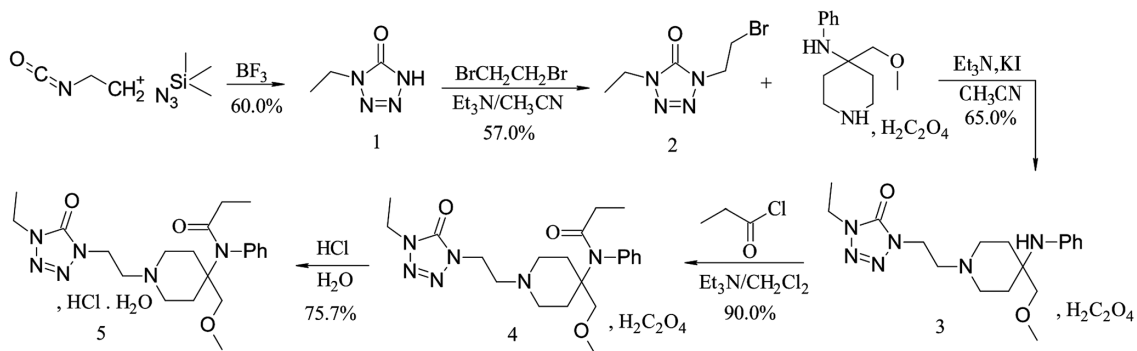


图1 盐酸阿芬太尼合成路线

Fig. 1 Synthetic route of alfentanil hydrochlorid

1-乙基-4-[2-[4-(甲氧甲基)-4-(苯氨基)哌啶-1-基]乙基]-1H-四唑-5(4H)-酮草酸盐:取水200 mL和4-苯氨基-4-(甲氧甲基)哌啶草酸盐52.0 g,置500 mL烧杯中,搅拌;用40%氢氧化钠水溶液调pH为9~10,滤过;滤饼用60 mL水洗涤,滤液减压浓缩干,得4-甲氧甲基-4-苯氨基哌啶。取上述4-甲氧甲基-4-苯氨基哌啶、化合物2 48.6 g、三乙胺34.3 g、碘化钾1.0 g、乙腈400 mL,置1 L反应瓶中,回流搅拌12 h。反应结束,减压浓缩除去溶剂,加入200 mL水和50 mL乙酸乙酯,搅拌10 min,分液;水相继续用乙酸乙酯萃取2次,每次150 mL,合并有机相;有机相用10%稀盐酸洗涤3次,每次150 mL,合并水相;水相用40%氢氧化钠溶液调pH为9~10,控制温度在30 °C以下;用二氯甲烷萃取3次,每次200 mL,合并有机相;有机相用100 mL水洗涤,用无水硫酸镁干燥1 h;滤过,取滤液进行减压浓缩除去溶剂,得黄色油状物;向油状物中加入乙醇100 mL,加热至40~45 °C,分批加入草酸21.2 g,搅拌30 min;冷却,室温搅拌1 h;滤过,滤饼于40~45 °C干燥8 h,得类白色固体化合物3 49.8 g(收率65.0%),纯度为99.0%。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.08(t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.79(d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.64(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.31(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.92(q, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 3.44(t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.40(s, 2H), 3.34~3.36(m, 2H), 3.21(s, 3H), 3.14(t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.12(d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.91~1.95(m, 2H), 1.32(t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 361.2342[M - H₂C₂O₄ + H]⁺。

草酸阿芬太尼:取化合物3 45.0 g和水700 mL,置2 L反应瓶中,加入16.0 g碳酸钾,调体系pH为9~10;用二氯甲烷萃取3次,每次100 mL;合并有机相,水洗2次,每次100 mL,无水硫酸镁干燥1 h;滤过,收集滤液。取上滤液,置1 L反应瓶中,控制温度在15 °C以下,滴加丙酰氯46.3 g;滴加完毕,于0~15 °C条件下反应5 h,滴加三乙胺25.3 g;滴加完毕,于室温搅拌1 h。反应结束,加入水300 mL,用氨水调体系pH为9~10;水相用二氯甲烷继续萃取3次(每次200 mL),合并有机相;有机相依次用水洗涤2次(每次150 mL),用150 mL饱和氯化钠溶液洗涤1次,用无水硫酸镁干燥1 h;滤过,减压浓缩除去溶剂,得黄色油状物;向油状物中加入乙酸乙酯300 mL,加热至50~60 °C,用草酸调体系pH为3~4,搅拌30 min;冷却至室温,搅拌3 h;滤过,取滤饼于40~45 °C干燥8 h,得类白色固体化合物4 45.6 g(收率90.0%),纯度为99.5%。¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.82(brs, 2H), 7.64(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38(t, *J* = 7.2 Hz, 1H),

7.27(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.37(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.13(s, 1H), 3.88~3.92(m, 2H), 3.73(s, 1H), 3.47(d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 3.34(s, 2H), 3.12(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.94(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.52(s, 1H), 2.34(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.70~1.79(m, 2H), 1.33(t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.81(t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 417.2607[M - H₂C₂O₄ + H]⁺。

盐酸阿芬太尼:取化合物4 40.5 g、水500 mL,置1 L反应瓶中,搅拌,用碳酸钾调体系pH为10~11;用二氯甲烷萃取3次(每次150 mL),合并有机相;用200 mL水洗涤1次,用无水硫酸镁干燥1 h;滤过,减压浓缩除去溶剂,得黄色油状物;向油状物中加入100 mL水,控制温度在15 °C以下,滴加盐酸调pH为3~4,搅拌30 min;继续向反应瓶中加入盐酸16 mL;冷却,于0~5 °C条件下搅拌6 h;滤过,滤饼于80~85 °C干燥10 h,得类白色固体化合物5 28.5 g(收率75.7%),纯度为99.9%。¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.45(s, 1H), 7.64(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.37(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.13(s, 1H), 3.88~3.92(m, 2H), 3.73(s, 1H), 3.47(d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 3.34(s, 2H), 3.12(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.94(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.52(s, 1H), 2.34(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.70~1.79(m, 2H), 1.33(t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.81(t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*: 417.2607[M - HCl + H]⁺。

3 讨论

3.1 路线选择依据

已有报道中,盐酸阿芬太尼的合成方法中多采用苯胺和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,得到盐酸阿芬太尼^[16-20]。其中,侧链通过异氰酸乙酯和叠氮化钠环合、再与1,2-二溴乙烷缩合而制得。该工艺的主要缺点:1)使用了剧毒试剂氰化钾,放大生产中存在安全隐患,“三废”排放量较大,不利于绿色工业化生产;2)使用了易爆的叠氮化钠,但由于其易爆、有毒和腐蚀性等特点,在储存、运输、使用和废弃物处理等环节都存在安全隐患,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氰化钾和易爆的叠氮化钠,环境更加友好,可实现绿色工业化生产。

3.2 反应温度、反应时间及1,2-二溴乙烷用量对化合物2质量的影响

在化合物2的制备时,发现1,2-二溴乙烷用量、反应温度和反应时间均影响化合物2的质量,是反应控制关键因素,故对本工艺进行了考察。结果显示,增加1,2-

二溴乙烷用量,可减少双取代杂质的产生;随着反应温度的升高和反应时间的延长,化合物1的转化率明显升高,同时也减少了杂质的生成。故确定该步骤的反应温度为70~80℃,反应时间为6h,1,2-二溴乙烷与化合物1的摩尔比为4.0:1.0。

3.3 反应时间及化合物2用量对化合物3质量的影响

在化合物3的制备时,反应时间和化合物2用量是反应控制关键因素,故对此进行了考察。结果显示,当反应时间过短及化合物2用量较低时会导致化合物3收率降低。故确定该步骤的反应时间为12h,化合物2与4-苯氨基-4-(甲氧甲基)哌啶草酸盐的摩尔比为1.3:1.0。

3.4 反应时间及化合物3用量对化合物4质量的影响

在化合物4的制备时,发现反应时间和化合物3用量是反应控制关键因素,故对此进行了考察。结果显示,当反应时间过短及化合物3用量较低时会导致化合物4收率较低。故确定该步骤的反应时间为5h,丙酰氯与化合物3的摩尔比为5.0:1.0。

3.5 成盐溶剂对化合物5质量的影响

在制备化合物5时发现,成盐溶剂是反应控制的关键因素,严重影响化合物5的质量,故对成盐溶剂和结晶时间进行了优化。结果显示,选用乙醇作为成盐溶剂时,收率较低;当选用丙酮作为成盐溶剂时,收率较高,但在酸性条件下,两分子丙酮会发生缩合反应,产生杂质异丙叉丙酮,残留在成品中,影响产品质量;选用水作为成盐溶剂时,收率75.7%,产品质量较好,且绿色环保,适合工业化生产。故确定该步骤的成盐溶剂为水。

3.6 结晶时间对化合物5收率的影响

在制备化合物5时,分别考察了结晶2h、4h、6h和8h后产品的收率,结果显示,结晶时间≤4h时,收率<60%;结晶时间≥6h时,收率>75%,且结晶8h时与结晶6h时收率无明显差异。故确定该步骤结晶时间为6h。

3.7 方法评价

优化后的盐酸阿芬太尼合成工艺,原料廉价易得,反应条件较温和,且避免了剧毒氰化物及易爆物叠氮化物的使用,工艺安全性高,操作简便,终产品纯度高于99.5%,提高了药品的质量及安全性能,更适合绿色工业化生产。

参考文献

[1] LILIC J, MARJANOVIC VG, BUDIC I, et al. The impact of opioid receptor gene polymorphism on fentanyl and alfentanil's analgesic effects in the pediatric perioperative period [J]. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2024, 17:41-49.
[2] LIU JY, KUO IT, CHANG WK, et al. Pharmacodynamic

modeling of moderate sedation and rationale for dosing using midazolam, propofol and alfentanil [J]. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2023, 24(1):1-10.

- [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] 支娟,戴蓉,龚晓琳. 阿芬太尼与舒芬太尼用于妇科腹腔镜手术麻醉效果比较[J]. *中国药业*, 2024, 33(Z1):21-23.
[5] 陈亚华,尹君,王彬,等. 阿芬太尼复合丙泊酚在无痛纤维支气管镜检查中的镇静效果[J]. *医学综述*, 2024, 30(17):2165-2171.
[6] 代文化,刘玲,石子苑,等. 瑞马唑仑复合阿芬太尼麻醉用于肥胖患者无痛胃镜检查效果观察[J]. *中国药业*, 2023, 32(21):124-127.
[7] 黎颖红,杨丽娟,梁宇鹏,等. 阿芬太尼复合瑞马唑仑在全身麻醉中的应用进展[J]. *北方药学*, 2023, 20(10):194-196.
[8] 李赞赞. 芬太尼与阿芬太尼用于腹腔镜手术的临床麻醉效果分析[J]. *青海医药杂志*, 2023, 53(1):16-17.
[9] 王金伙,郭建荣. 阿芬太尼的临床药理特性及其麻醉应用进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(7):824-829.
[10] 郝梦琳,焦文强,刘彦鹏,等. 不同剂量阿芬太尼复合丙泊酚行胃镜麻醉效果比较[J]. *潍坊医学院学报*, 2021, 43(2):84-86.
[11] 陈明华,薛富善,冯艺,等. 盐酸阿芬太尼注射液在全身麻醉中有效性和安全性研究:一项多中心、双盲、对照研究[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(10):1504-1510.
[12] VEARRIER D, GRUNDMANN O. Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids [J]. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 61(S2):70-88.
[13] KISSIN I. High-impact clinical studies that fomented new developments in anesthesia: history of achievements, 1966-2015 [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, 15:2495-2505.
[14] 陈园园,李香豫,许鹏飞,等. 芬太尼类药物研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51(6):724-730.
[15] 王辉,曾令高,赵俊豪,等. 枸橼酸舒芬太尼的绿色合成工艺优化[J]. *中国药业*, 2024, 33(17):11-15.
[16] LI H, SONG YT. Tetrazolone substituted steroids and use thereof: WO, 2020150210[P]. 2020-07-23.
[17] XU L, WANG Y, WU DF, et al. Identification and monitoring of fentanyl-related substances in east china sewage water samples by LC-MS for drug enforcement [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 797:149109.
[18] MARCO P, SAADYAH A, SCOTT R, et al. Fentanyl haptens, Fentanyl hapten conjugates, and methods for making and use: WO, 2021183913[P]. 2021-09-16.
[19] ZHANG JX, SHU QC, WEI Y, et al. Synthesis method for preparing anilino piperidine medicine by using continuous flow microchannel reactor: CN, 114262320[P]. 2021-12-28.
[20] SHI WG, LI J, ZHANG T, et al. μ/δ Opioid receptor dual agonist and medical use thereof: WO, 2022267798[P]. 2022-12-29.

(收稿日期:2025-01-06;修回日期:2025-06-29)