

医药及中间体

他达那非合成研究

要少波¹, 蔡明德², 卢小逸², 姜申德^{1*}

(1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 浙江启明药业有限公司, 浙江 上虞 312300)

摘要: 他达那非为口服磷酸二酯酶5(PDE 5)抑制剂, 用于治疗男性勃起功能障碍 (MED)。笔者以 D-色氨酸为原料, 先甲酯化反应, 生成的 D-色氨酸甲酯盐酸盐在异丙醇中与胡椒醛发生 Pictet-spengler 反应, 得到顺式四氢吡啶化合物, 然后再依次与氯乙酰氯和甲胺反应, 总收率为 56%, 经过筛选, 冰醋酸作为重结晶溶剂进行进一步纯化。

关键词: 他达那非; 非对映选择性合成; Pictet-spengler 反应

中图分类号: R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1009-9212(2010)06-0039-04

Study on the Synthesis of Tadalafil

YAO Shao-bo¹, CAI Ming-de², LU Xiao-yi², JIANG Shen-de^{1*}

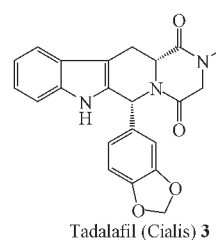
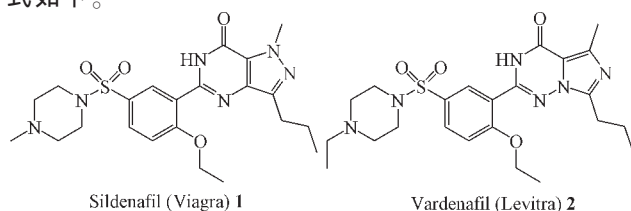
(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Zhejiang Qiming Pharmaceutical Co., Ltd., Shangyu 312300, China)

Abstract: Tadalafil is a new phosphodiesterase 5 inhibitor used for the treatment of male erectile dysfunction (MED). For the preparation of tadalafil, D-tryptophan was used as the starting material. It was converted to its methyl ester, then underwent Pictet-spengler reaction with heliotropin in isopropanol to give the cis-tetrahydrocarboline, which was further reacted with chloroacetyl chloride, followed by methylamine. Tadalafil was obtained in an overall yield of 56% and was recrystallized from acetic acid.

Key words: tadalafil; diastereoselective synthesis; Pictet-spengler reaction

1 前言

磷酸二酯酶 5 (PDE 5) 抑制剂是一种重要的药物, 主要是用于治疗男性性功能障碍 (MED)^[1-2]。目前在市场上该类物质主要有 3 种, 分别是西地那非 1 (Sildenafil, 商品名 Viagra, 万艾可), 伐地那非 2 (Vardenafil, 商品名 Levitra, 艾力达) 和他达那非 3 (Tadalafil, 商品名 Cialis, 希爱力), 结构式如下。



目前, 磷酸二酯酶 5(PDE 5)抑制剂更多的临床用途仍在开发和研究, 其中包括治疗肺动脉高压^[3-5]。PDE 5 抑制剂类药物自投入市场后, 其市场销售额呈逐年上升趋势, 第一个用于治疗 MED 的 PDE 5 抑制剂是西地那非柠檬酸盐, 它在 1998 年由 FDA 批准在美国上市, 很快成为市场上畅销的重磅药物。他达那非由 GSK 研发, 并转让给

作者简介: 要少波 (1986-), 男, 河北邢台人, 硕士研究生, 研究方向: 药物化学。(E-mail: yaoshaobo@tju.edu.cn)

联系人: 姜申德 (1963-), 男, 教授, 研究方向: 药物化学。(E-mail: jianggroup@tju.edu.cn)

收稿日期: 2010-11-16

Lilly-ICOS 公司, 2003 年经 FDA 批准在美国上市, 是继西地那非、伐地那非之后第三个用于治疗 MED 的药物。还有很多文献对他达那非进行了详细的介绍^[6-8]。与同类药物相比, 其具有选择性高, 半衰期长, 患者有更大的自主性等优点^[9]。

Daugan^[10]报道了他达那非第一条合成路线, 该路线以 D-色氨酸甲酯为起始原料, 在三氟乙酸的催化下于 4℃ 下发生 Pictet-spengler 反应 (P-S 反应), 反应 5 d, 得到 2 个顺式和反式四氢吡喃非对应异构体, 经柱层析分离, 得顺式四氢吡喃, 再依次与氯代乙酰氯和甲胺反应, 得到他达那非, 总收率为 25%。这条路线, 成功合成了他达那非, 但存在反应时间长、试剂腐蚀性强等缺点。

Revell^[11]报道将 P-S 反应与酰化反应合并成为一步反应, 成功通过酰化反应来促进 P-S 反应, 他达那非总收率为 38%。但是该路线存在立体选择性差、收率低以及分离困难等缺点。

Orme^[12]所报道的路线中, D-色氨酸甲酯盐酸盐与胡椒醛在异丙醇中发生 P-S 反应, 生成的顺式四氢吡喃在异丙醇中的溶解度极低, 随反应的进行便会从溶液中逐渐析出, 过滤即得所需产物, 然后再依次与氯代乙酰氯和甲胺反应, 最终以 76% 收率制得他达那非。但所报道的方法使用多种溶剂, 操作较繁琐, 比如顺式四氢吡喃和氯乙酰氯这一步反应, 用了四氢吡喃和水两相反应体系, 反应完后先将反应溶剂蒸除约 30%, 然后加入一定量水和异丙醇, 再蒸除约 20% 溶剂, 此时将反应溶液置于 20~25℃ 结晶。该反应步骤需补加溶剂和反复蒸除溶剂, 加大了操作的难度。

Zhang^[13]针对反应路线中 P-S 反应的溶剂和催化剂做了改进, 用甲醇作溶剂浓盐酸催化反应, 生成了 2 个顺式和反式非对映异构体, 之后将其置于冰箱中过夜, 顺式产物便从溶液中不断析出, 过滤即得, 收率在 85% 左右。随后的 2 步反应均以较高的收率获得, 最终以 53% 的总收率制得他达那非。该路线虽然以较高收率得到产物, 但是第一步反应就需要回流 36 h, 反应时间过长, 并且处理过程较复杂。

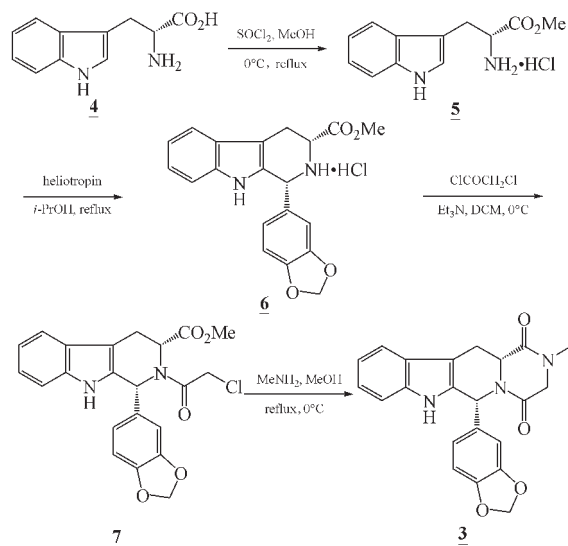
纵观上述文献, 笔者采用 D-色氨酸甲酯与胡椒醛进行非对映选择性合成, 每一步反应完成后不进行纯化, 直接投往下一步反应, 最终在制备终产物他达那非后, 再对其进行重结晶, 这样简化了反

应过程中的操作步骤, 并最终以较高的收率得到纯度很高的他达那非。

2 实验部分

2.1 反应方程式

他达那非的合成路线如下。



2.2 仪器与试剂

仪器: Reichert-Thermovar 熔点仪 (奥地利 Reichert 公司)、N-1001 型旋转蒸发仪 (上海爱朗仪器公司)、Bruker Avance III 400 MHz 核磁仪 (德国布鲁克公司)、Merck 60F254 硅胶板 (德国默克公司)、WZZ-3 自动旋光仪 (上海精密科学仪器有限公司)。

试剂: D-色氨酸、胡椒醛、二氯甲烷、甲醇、氯化亚砷、异丙醇、氯乙酰氯、25% 甲胺水溶液、乙酸乙酯, 石油醚 (以上试剂均为 AR)。

2.3 D-色氨酸甲酯盐酸盐 (5) 的合成

冰浴温度下, 向反应瓶中加入 6.0 g (29 mmol) D-色氨酸 (4) 和 120 mL 甲醇, 缓缓滴加 5.1 mL (70 mmol) 氯化亚砷。滴加完毕后, 在此温度下搅拌 10 min, 加热至回流, 反应约 5 h 停止反应, 之后旋干溶剂, 得到灰白色粉末状固体; 此时向该反应瓶中加入 50 mL 冷的乙酸乙酯, 搅拌 30 min, 充分洗涤固体产物, 抽滤得 6.78 g 白色固体 5, 收率为 92%, m.p. 200~202℃, $[\alpha]_D^{20} = -17.9$ (c 1.5, MeOH), [文献^[14]值: 204~205℃, $[\alpha]_D^{20} = -16.7$ (c 1.5, MeOH)]。

2.4 (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸甲酯盐酸盐 (6) 的合成

向反应瓶中加入 5 g (20 mmol) D-色氨酸甲酯盐酸盐(5), 3.3 g (22 mmol) 胡椒醛, 和 100 mL 无水异丙醇, 在氩气保护下加热至回流, 5 h 后停止加热, 继续搅拌下将温度缓慢降至室温, 之后置于冰浴中搅拌约 2 h, 使产物充分析出。抽滤, 用少量冷的异丙醇洗涤滤饼, 将滤饼置于空气中干燥, 得到 6.64 g 淡黄色固体, 收率为 86%, m.p. 237~238°C, $[\alpha]_D^{20} = +89.5$ (c 1.1, MeOH), [文献^[15]值: 239~241°C, $[\alpha]_D^{20} = +92.9$ (c 1.1, MeOH)]。

2.5 (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-2-氯乙酰基-1-(3,4-亚甲二氧苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸甲酯(7)的合成

向 60 mL 无水二氯甲烷中加入 4.6 g (12 mmol) 四氢吡啶盐酸盐(6), 5.2 mL (36 mmol) 三乙胺, 冰浴温度和氩气的保护下, 缓缓滴加 2.2 mL (28 mmol) 氯代乙酰氯。在此温度下继续反应 2 h 后, 向反应瓶中加入 50 mL 蒸馏水, 用二氯甲烷(50 mL×2)萃取, 合并二氯甲烷层并用无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 所得固体置于空气中干燥, 得到棕黄色固体 4.34 g, 收率为 85%, m.p. 231~233°C, $[\alpha]_D^{20} = -126.5$ (c 1.17, CHCl₃), [文献^[10]值: 233°C, $[\alpha]_D^{20} = -125.4$ (c 1.17, CHCl₃)]。

2.6 他达那非(3)的合成

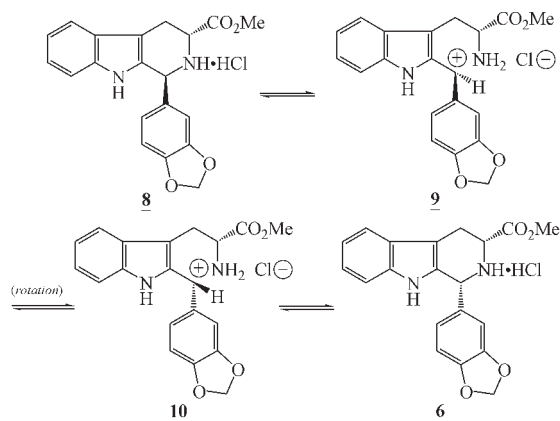
向 85 mL 甲醇中加入 5.1 g (12 mmol) 氯代乙酰四氢吡啶(7), 7.15 g (60 mmol) 25% 的甲胺水溶液, 加热至回流反应 5 h 后, 冷却至室温, 之后在冰浴下继续搅拌 1 h, 抽滤并用少量甲醇洗涤滤饼, 室温下干燥得到 3.6 g 浅黄色的粉末状他达那非, 收率 84%。并用冰醋酸重结晶, 得到白色片状固体, 用少量冷的乙酸乙酯洗去固体产物上残留的冰醋酸, 置于空气中晾干, m.p. 289~291°C, $[\alpha]_D^{20} = +65$ (c 1.0, CHCl₃), [文献^[16]值: m.p. 290~292°C, $[\alpha]_D^{20} = +71.0$ (c 1.0, CHCl₃)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 3.07 (s, 3H), 3.24 (dd, $J=16.0$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=16.0$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.96 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=11.6$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 5.89 (dd, $J=9.2$ Hz, 1.4 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.22~7.15 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=4.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=6.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H)。

3 结果与讨论

3.1 Pictet-spengler 反应

在该反应过程中, D-色氨酸甲酯盐酸盐和胡椒醛发生的 Pictet-spengler 反应, 是合成他达那非的关键步骤。在该反应过程中, 发生了结晶诱导非对称性转变 (crystallization-induced asymmetric transformation, CIAT)^[12,15]的过程, 以在异丙醇中进行 P-S 反应为例, 由于顺式和反式产物在溶液中处于一种动态平衡, 如果其中一方的浓度降低, 那么另一方便会逐渐向这个结构转变。

根据反应机理, 在该 P-S 反应中生成了顺式和反式四氢吡啶异构体, 异丙醇对反式异构体的溶解度极好, 而对顺式异构体即使在回流条件下也几乎不溶解。由于顺式四氢吡啶(6)和反式四氢吡啶(8)在异丙醇中的溶解度的差异, 顺式产物(6)在生成后便会直接从异丙醇中析出, 它在溶液中的浓度很低; 相反, 生成的反式四氢吡啶(8)全都溶于异丙醇中。因为这两种结构化合物在异丙醇中存在浓度差, 反式四氢吡啶(8)便会通过 CIAT 过程, 逐渐转变为顺式四氢吡啶(6), 而逐渐从溶液中析出^[17]。这样, 所需的顺式产物便可以高选择性获得。其反应过程如下。



在反应温度为回流温度, 考察了溶剂对反应收率的影响, 结果如表 1。

表 1 溶剂对 P-S 反应收率的影响
Table 1 Solvent effect on the yield of P-S reaction

溶剂	时间/h	收率/%
<i>i</i> -PrOH	8	86
MeOH	9	47
EtOH	11	51
CH ₃ CN	8	88

从表 1 中可以看出, 当用乙腈或异丙醇为反应溶剂时收率较高, 但是考虑到乙腈价格较高, 最终选择较廉价的异丙醇做为 P-S 反应的溶剂。

如果用甲醇或乙醇做溶剂, 生成的顺式和反式四氢吡啶结构化合物均不会从反应溶剂中析出, 反应完后必须经过柱层析才能将二者分离; 如果将反应溶剂甲醇或乙醇减压蒸除, 重新加入相应量异丙醇或乙腈, 加热至回流, 随着反应的进行, 顺式四氢吡啶(6)便会不断从溶液中析出, 最终, 所得收率与直接用异丙醇或乙腈做溶剂的收率接近。

3.2 他达那非的重结晶

考察利用不同溶剂对他达那非进行重结晶, 用冰醋酸重结晶, 得到白色片状固体, 收率为 90%; 用二氯甲烷和乙酸乙酯混合溶剂 [$v(\text{CH}_2\text{Cl}_2):v(\text{EtOAc})=9:1$]重结晶, 得到白色针状晶体, 收率为 93%, 但是该混合溶剂体系对他达那非的溶解度不太好, 需要较多的溶剂才能溶解他达那非。因他达那非几乎不溶于乙酸乙酯式异丙醇, 故他们都不宜, 作其深结晶溶剂。

4 结论

成功合成了他达那非, 总收率为 56%; 并尝试多种溶剂进行重结晶, 最终确定冰醋酸为最适溶剂; 通过熔点、旋光度和 $^1\text{H NMR}$ 对终产品进行了表征。反应条件温和、操作简单、收率稳定、具有较好的应用价值。

参考文献:

[1] Rajfer J, Aronson W J, Bush P A, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, Noncholinergic neurotransmission [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326: 90-94.

[2] 王佳宁, 吴松. 磷酸二酯酶 5 抑制剂研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(7): 523-527.

[3] Stoclet J C, Keravis T, Komars N, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases as therapeutic targets in cardiovascular

diseases[J]. *Exp Opin Invest Drugs*, 1995, 4: 1 081-1 100.

- [4] Czarniecki M, Ahn H S, Sybertz E J, et al. Inhibitors of types and phosphodiesterase: elevation of cgmp as a therapeutic strategy[J]. *Annu Rep Med Chem*, 1996, 31: 61-70.
- [5] Galie N, Brundage B H, Ghofrani H A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2009, 119 (22): 2 894-2 903.
- [6] 储刚, 王进欣, 李念光, 等. 治疗勃起功能障碍新药他达那非[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15 (3): 235-237.
- [7] 蒋先镇. 磷酸二酯酶 5(PDE 5)抑制剂在勃起功能障碍治疗中的应用选择[J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20 (4): 1-3.
- [8] 李鹏, 梅丹. 治疗勃起功能障碍新药-他达那非[J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40 (4): 314-315.
- [9] Hatzimouratidis K, Hatzichristou D G. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient[J]. *Drugs*, 2005, 65(12): 1 621-1 650.
- [10] Daugan A C M. Tetracyclic derivatives, process of preparation and use: US, 5859006[P]. 1999-01-12.
- [11] Revell J D, Srinivasan N, Ganesan A. Two concise syntheses of cialis via the *N*-acyliminium Pictet-Spengler reaction[J]. *Synlett*, 2004: 1 428-1 430.
- [12] Orme M W, Martinelli M J, Doecke C W, et al. Modified pictet-spengler reaction and products prepared therefrom: WO, 2004011463[P]. 2004-02-05.
- [13] Zhang Y L, He Q, Ding H S, et al. Improved synthesis of tadalafil[J]. *Org Prep Proced Int*, 2005, 37: 99-102.
- [14] Hvidt T, Szarek W A. Synthesis of enantiomerically pure β -amino- α -methylene- γ -butyrolactones by way of ozonolysis of aromatic α -amino acids[J]. *Can J Chem*, 1988, 66 (4): 779-782.
- [15] Shi X X, Liu S L, Xu W, et al. Highly stereoselective pictet-spengler reaction of D-tryptophan methyl ester with piperonal: convenient synthesis of cialis (Tadalafil), 12a-epi-Cialis, and their deuterated analogues[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19: 435-442.
- [16] Bhushan L B, Bhushan L V, Indulal P S. Process for preparing tadalafil and its intermediates: WO, 2005068464[P]. 2005-07-28.
- [17] Xiao S, Lu X, Shi X X, et al. Synthesis of chiral 1,3-disubstituted tetrahydro- β -carboline via CIAT process: highly stereoselective Pictet-spengler reaction of D-tryptophan ester hydrochlorides with various aldehydes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20: 430-439.

(上接第 38 页)

- [3] 余建鑫, 张万年, 姚建忠, 等. 抗肿瘤药物卡培他滨的合成工艺改进[J]. *中国药物化学杂志*, 2005, 15 (3): 173-175.
- [4] 霍强, 武鹏, 张翔, 等. 卡培他滨的合成[J]. *华西药理学杂志*, 2009, 24 (6): 571-572.
- [5] 陈越磊, 岑均达. 卡培他滨类似物的合成及体内抗肿瘤活性[J]. *中国药物化学杂志*, 2004, 14 (5): 277-279.
- [6] 李志裕, 车文军, 尤启冬. 卡培他滨的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39 (11): 804-807.
- [7] 朱仁发, 陈仕云, 何勇. 合成卡培他滨的新方法[J]. *合成化学*, 2008, 16 (1): 120-121.
- [8] 钟国琛, 马祥. 卡培他滨合成工艺改进 [J]. *安徽医药*, 2010, 14 (4): 395-397.