研究论文

盐酸司来吉兰的合成新方法

田 磊，廖结海，程 俊，蔡玉磊，彭介伟
（安徽贝克生物制药有限公司，安徽合肥 230088）

摘要：盐酸司来吉兰的经典合成路线使用安非他明或（－）-（*R*）- 甲基苯丙胺作为起始原料，涉及管制品，对企业来说获得生产许可的难度很大。近年来报道的新合成方法多需经历叠氮化、格氏反应等危险操作，收率低、成本较高，不易实现工业化生产。本研究以 *N*,*N*- 二甲基 -（*S*）-2- 苄基 - 氮杂环丙烷基 -1- 磺酰胺（可比司他中间体）为手性源，经硼氢化钠开环、缩合、脱保护、胺化还原得到盐酸司来吉兰。本工艺反应条件温和，后处理只需采用重结晶、成盐等简便操作，无需柱色谱分离等，更适合工业化生产，总收率约 29.4%。

关键词：司来吉兰；合成；开环反应；缩合；脱保护；胺化还原
中图分类号：R971^{+}.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2022）06-0833-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.008

A New Synthetic Method of Selegiline Hydrochloride

TIAN Lei, LIAO Jiehai, CHENG Jun, CAI Yulei, PENG Jiewei
(*Anhui Biochem Bio-Pharmaceutical Co., Ltd., Hefei 230088*)

ABSTRACT: The classic synthetic route of selegiline hydrochloride uses amphetamine or（－）-（*R*）-methamphetamine, which are classified as controlled substances, as the starting material, so it is difficult for enterprises to obtain the production license. Most of the new synthetic methods reported in recent years involved some dangerous operations such as azide and Grignard reactions, with low yields and high cost. In this study, selegiline hydrochloride was synthesized from the chiral pool compound *N*,*N*-dimethyl-（*S*）-2-benzyl-aziridine-1-sulfonamide（the intermediate of cobicistat） via ring-opening reaction, condensation, deprotection and reductive amination. The reaction conditions of this process were mild, the post-processing only needed simple operations such as recrystallization and salification, and didn't need column chromatographic separation. This process with a total yield of 29.4% was more suitable for industrial production.

Key Words: selegiline; synthesis; ring-opening reaction; condensation; deprotection; reductive amination

盐酸司来吉兰（selegiline hydrochloride，**1**），化学名为（*R*）-*N*,α- 二甲基 -*N*-（2- 丙炔基）苯乙胺盐酸盐，于 1989 年经美国 FDA 批准上市，临床用于治疗帕金森病。已有很多文献报道了 **1** 的合成方法[1—3]，经典合成路线需要使用安非他明（amphetamine，又称苯丙胺）或（－）-（*R*）- 甲基苯丙胺作为起始原料，涉及管制品，对于企业来说获得生产许可的难度很大。近些年报道的新合成方法多需经历叠氮化、格氏反应等危险操作[4—7]，工艺路线长且需使用易燃易爆的四氢铝锂、氢化钠等，还需低温条件，成本较高，很难实现工业化生产。

本研究参考类似物合成工艺[8—13]，以手性源化合物 *N*,*N*- 二甲基 -（*S*）-2- 苄基 - 氮杂环丙烷基 -1- 磺酰胺（**2**，系可比司他的中间体，主要由 L- 苯丙胺醇经酯化、环合、缩合制得[14]）为原料，经硼氢

收稿日期：2021-11-29
作者简介：田 磊（1982—），男，工程师，从事药物合成研究。
E-mail：tl@bcpharm.com

化钠开环制得（*R*）-α- 甲基 -*N*-（*N*,*N*- 二甲基氨磺酰基）苯乙胺（**3**）[8]，**3** 与 3- 溴丙炔反应制得（*R*）-α- 甲基 -[*N*-（*N*,*N*- 二甲基氨磺酰基）-*N*-（2- 丙炔基）]- 苯乙胺（**4**）[9—10]，**4** 经脱保护制得（*R*）-α- 甲基 -*N*-（2- 丙炔基）苯乙胺盐酸盐（**5**），**5** 和甲醛发生胺化还原反应制得 **1**[11—13]，总收率为 29.4%。本路线未见文献报道，其中化合物 **3** 和 **4** 均为新化合物，合成路线见图 1。

本路线中起始原料 **2** 价廉易得（售价约每公斤 1 500 元），且直接用手性源引入手性结构单元，可避免手性拆分；工艺步骤少，各中间体转化率均较高（HPLC 监测显示为 90%左右），反应条件温和，后处理简便，只需采用重结晶、成盐等简便操作，无需柱色谱分离等，更适合工业化生产。

实验部分

（*R*）-α- 甲基 -*N*-（*N*,*N*- 二甲基氨磺酰基）苯乙胺（3）

反应釜中加入 **2**（江苏森萱医药化工股份有限公司，纯度 >99%，20 kg，83.2 mol）和乙醇（80 kg），于 25 ～ 30 ℃搅拌溶清。同温滴加含硼氢化钠（3.46 kg，91.5 mol）的水溶液（7 kg），滴毕升温至 40 ～ 45 ℃反应 15 h。冷却至 0 ～ 5 ℃，滴加 6 mol/L 盐酸（约 11.4 kg）调至 pH 5 ～ 6，期间控温≤ 15 ℃。再滴加 15%氢氧化钠溶液（6.2 kg）调至 pH 7 ～ 8，期间控温≤ 30 ℃。搅拌 30 min，抽滤，滤饼用乙醇（16 kg）淋洗，滤液减压蒸除乙醇，剩余物中加入甲苯（53 kg）和水（20 kg），静置，水层用甲苯（16 kg）提取，合并有机相，减压蒸除溶剂，得油状物 **3**（约 20 kg，98%）。纯度 98%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液：乙腈（69 ∶ 31）；流速 1.0 ml/min；检测波长 210 nm］。*ee* 值 100%［HPLC 归一化法：色谱柱 Chiralpak AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷∶异丙醇（97.5 ∶ 2.5）；流速 1.0 ml/min；检测波长 215 nm］。ESI-MS（*m*/*z*）：243.12［M］$^+$；^{1}H NMR（$CDCl_3$, 400 MHz）δ: 1.39（q, 3H, CH_3）, 2.45 ～ 2.67［m, 6H, N（CH_3）$_2$］, 2.78（t, 2H, CH_2）, 3.60 ～ 3.67（m, 1H, CH）, 4.00（d, *J*=7.6 Hz,1H, NH）, 7.18 ～ 7.33（m, 5H, C_6H_5）。

（*R*）-α- 甲基 -［*N*-（*N*,*N*- 二甲基氨磺酰基）-*N*-（2- 丙炔基）］苯乙胺（4）

反应釜中加入如上所得 **3**（20 kg，80.9 mol）和乙腈（60 kg），于 20 ～ 30 ℃搅拌溶清，加入氢氧化钾（含量 85%，8 kg，121.2 mol），搅拌分散，滴加 3- 溴丙炔（12 kg，100.8 mol），滴毕同温反应 2 h，抽滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物中加入甲苯（70 kg）和水（50 kg），搅拌 30 min，静置分层，甲苯层用水（20 kg）洗涤，水层合并后再用甲苯（32 kg）萃取。合并甲苯层，用 10%氯化钠溶液（21 kg）洗涤，加入无水硫酸钠（2.4 kg）和活性炭（1.2 kg），室温搅拌脱色 1 h，抽滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物中加入乙醇（15 kg）和正己烷（28 kg），于 40 ～ 45 ℃搅拌溶清，缓慢冷却至 10 ～ 15 ℃析晶 2 h，再冷却至 0 ～ 5 ℃保温 1 h，抽滤，滤饼用正己烷（10 kg）淋洗，减压干燥得类白色固体 **4**（16 kg，70%），mp 52.4 ～ 53.3 ℃。纯度 99%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex C_{18} 柱（4.6 mm×

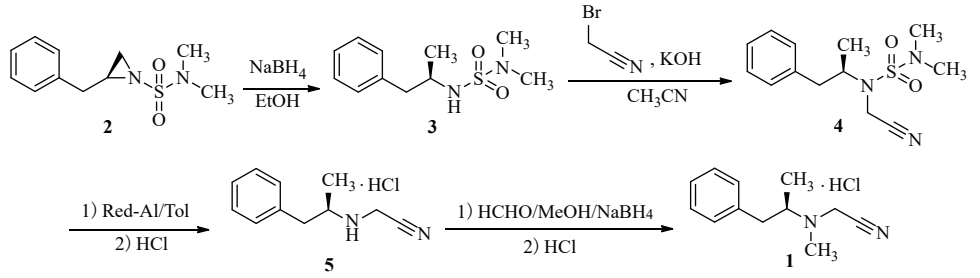


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

250 mm，5 μm）；流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液：乙腈（50 ∶ 50）；流速 1.0 ml/min；检测波长 210 m]。*ee* 值 100%［HPLC 归一化法：色谱柱 Chiralpak AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷：异丙醇（98 ∶ 2）；流速 1.0 ml/min；检测波长 220 nm］。ESI-MS（*m*/*z*）：281.13［M］$^+$；^{1}H NMR（$CDCl_3$, 400 MHz）δ：1.27（q, 3H, CH_3），2.27（t, 1H, CCH），2.71［s, 6H, N（CH_3）$_2$］，2.76 ～ 2.82（m, 1H, $PhCH_2$），3.06（q, 1H, $PhCH_2$），3.96（q, 2H, NCH_2），4.06 ～ 4.11（m, 1H, NCH），7.19 ～ 7.31（m, 5H, C_6H_5）。

（*R*）-α- 甲基 -*N*-（2- 丙炔基）苯乙胺盐酸盐（5）

反应釜内加入 70% Red-Al 甲苯溶液（90.6 kg）和甲苯（42 kg），于 60 ～ 70 ℃滴加含 **4**（16 kg，56 mol）的甲苯（42 kg）溶液，约 2 h 滴毕。保温反应 4 ～ 6 h，反应液降至室温，待用。

在另一反应釜中加入 10% 氢氧化钠溶液（160 kg），降温至 5 ～ 10 ℃，滴加上述反应料液，滴毕静置，水层用甲苯（28 kg）萃取，合并甲苯层，依次用 5% 碳酸氢钠溶液（32 kg）、10% 氯化钠溶液（32 kg）洗涤，减压蒸除甲苯，剩余油状物加异丙醇（38 kg）溶清，控温 10 ～ 25 ℃滴加浓盐酸（6 kg），滴毕同温搅拌 4 h，再降至 0 ～ 5 ℃搅拌 1 h，抽滤，滤饼用冷异丙醇（8 kg）淋洗，减压烘干得白色固体 **5**（8 kg，68%），mp 160.3 ～ 162.4 ℃。纯度 99%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液：甲醇（50 ∶ 50）；流速 1.0 ml/min；检测波长 210 nm］。*ee* 值 100%［HPLC 归一化法：色谱柱 Chiralpak AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷：异丙醇（98.5 ∶ 1.5）；流速 1.0 ml/min；检测波长 220 nm］。ESI-MS（*m*/*z*）：174.13［M］$^+$；^{1}H NMR（DMSO-d_6, 400 MHz）δ：0.97 ～ 1.30（m, 3H, CH_3），2.68（t, 1H, NCH），3.27 ～ 3.35（m, 1H, $PhCH_2$），3.39 ～ 3.71（m, 1H, $PhCH_2$），3.72（s, 1H, CCH），3.98（t, 2H, NCH_2），7.23 ～ 7.37（m, 5H, C_6H_5），9.84（s, 2H, NH·HCl）。

盐酸司来吉兰（1）

反应釜中加入 **5**（8 kg，37.4 mol）和甲醇（30 kg），搅拌溶清，降温至 0 ～ 5 ℃，缓慢滴入 37% ～ 40% 甲醛水溶液（4.8 kg），滴毕于 0 ～ 10℃保温反应 2 h。同温滴加含硼氢化钠（2.12 kg，56.1 mol）的水溶液（4.8 kg），滴毕反应 1 ～ 2 h。缓慢滴入 6 mol/L 盐酸（11 kg）调至 pH 5 ～ 6，继续滴加 15% 氢氧化钠溶液（14.6 kg）调至 pH 7 ～ 8。减压蒸除甲醇，剩余物中加入甲苯（28 kg）和水（16 kg），静置，水层用甲苯（14 kg）提取。合并甲苯层，依次用饱和氯化钠溶液（8 kg）、纯化水（30 kg）洗涤，减压蒸除甲苯，剩余油状物中加入乙酸乙酯（32 kg），于 30 ℃以下滴入浓盐酸（3.8 kg），滴毕于 20 ～ 30 ℃搅拌 2 h。减压蒸除溶剂，加入乙酸乙酯（32 kg），升至回流搅拌 1 h，缓慢降温至 10 ～ 15 ℃搅拌 1 h，抽滤，滤饼用冷乙酸乙酯（7 kg）洗涤，抽干。滤饼减压烘干，得白色固体 **1**（6.4 kg，76%）。将 **1**（6.4 kg，28.6 mol）和异丙醇（16.6 kg）转入反应釜中，升温至 55 ～ 60 ℃搅拌至完全溶解。同温搅拌 0.5 h，趁热用氮气经粗过滤器（铺硅藻土）和微孔过滤器热压滤进洁净区内结晶釜中。用异丙醇（3.6 kg）热洗反应釜、管道和过滤器，一并热压滤进结晶釜中。降温析晶，过滤后干燥，得 **1**（5.3 kg，83%），mp 141 ～ 143 ℃（《中华人民共和国药典》2020 年版：141 ～ 145 ℃）。纯度 99.9%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.1 mol/L 磷酸二氢铵溶液：乙腈（83 ∶ 17）；流速 1.0 ml/min；检测波长 205 nm］。*ee* 值 100%［HPLC 归一化法：色谱柱 Chiralpak AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 环己烷：异丙醇（99.8 ∶ 0.2）；流速 1.0 ml/min；检测波长 220 nm］。ESI-MS（*m*/*z*）：188.14［M］$^+$；^{1}H NMR（DMSO-d_6, 400 MHz）δ：1.11 ～ 1.17（m, 3H, CH_3），2.51 ～ 2.73（m, 1H, NCH），2.79（s, 3H, NCH_3），3.35 ～ 3.68（m, 2H, $PhCH_2$），3.85（s, 1H, CCH），4.14（t, 2H, NCH_2），7.25 ～ 7.37（m, 5H, C_6H_5），11.81（s, 1H, HCl）。

致谢：安徽贝克制药股份有限公司首席科学家岳祥军博士给予指导。

参考文献：

[1] HÁJICEK D I C, HRBATA J P, PIHERA P, *et al*. Method of the production of selegiline hydrochloride: EP, 0344675A2 [P]. 1989-05-29.

[2] OTT-DEMBROWSKI S, CYRUS R, SCHMIDT J, *et al*. Preparation of selegiline: US, 5847216 [P]. 1998-12-08.

[3] 西蒂M. 药物制造百科全书[M]. 苏换臣, 曲秉杰, 李晓东, 译. 长春: 长春出版社, 1991: 788.

[4] 孙　郁, 梁丽莉, 施小新. 盐酸司来吉兰的合成[J]. 科技资讯, 2008, (31): 228-229.

[5] 赵　旭, 张学景, 鄢　明. 盐酸司来吉兰的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(9): 943-945.

[6] BORNHOLDT J, FELDING J, CLAUSEN R P, *et al*. Ring opening of pymisyl-protected aziridines with organocuprates [J]. *Chem Eur J*, 2010, **16**(41): 12474-12480.

[7] KONDEKAR N B, KUMAR P. Synthesis of (*R*)-selegiline via hydrolytic kinetic resolution [J]. *Synth Commun*, 2011, **41**(9): 1301-1308.

[8] FENG X, QIU G, LIANG S, *et al*. Efficient synthesis of chiral β- and γ-*N*-tosylaminoalcohols from 1-aryl-2-aminopropane-1,3-diols [J]. *Russ J Org Chem*, 2006, **42**(4): 496-500.

[9] NAG S, LEHMANN L, HEINRICH T, *et al*. Synthesis of three novel fluorine-18 labeled analogues of L-deprenyl for positron emission tomography (PET) studies of monoamine oxidase B (MAO-B) [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(20): 7023-7029.

[10] MÉDOC M, SOBRIO F. Nucleophilic fluorination and radiofluorination via aziridinium intermediates: *N*-substituent influence, unexpected regioselectivity, and differences between fluorine-19 and fluorine-18 [J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(20): 10086-10097.

[11] RICHARD P, STEVEN P, RICHARD Y, *et al*. Methods and intermediates for preparing pharmaceutical agents: WO, 2010115000 [P]. 2010-04-01.

[12] MEHTA G, PRABHAKAR C. A short, general access to folded, all-*cis*-azatetraquinane ring systems [J]. *J Org Chem*, 1995, **60**(14): 4638-4640.

[13] LEE O Y, LAW K L, HO C Y, *et al*. Highly chemoselective reductive amination of carbonyl compounds promoted by $InCl_3/Et_3SiH$/MeOH system [J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(22): 8829-8837.

[14] 童贞明, 马　峰, 顾维龙, 等. (D)-2-苄基-*N*,*N*-二甲基氮杂环丙烷基-1-磺酰胺合成方法: 中国, 104447472A [P]. 2015-03-26.