

# Synthesis of Venlafaxine Hydrochloride\*

Yuanyuan Zhu<sup>1</sup>, Tingting Li<sup>2</sup>, Shuangxi Gu<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>Key Lab for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan

<sup>2</sup>Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan  
Email: #shuangxigu@163.com

Received: Aug. 20<sup>th</sup>, 2013; revised: Sep. 5<sup>th</sup>, 2013; accepted: Sep. 15<sup>th</sup>, 2013

Copyright © 2013 Yuanyuan Zhu et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Abstract:** Venlafaxine hydrochloride was synthesized via 7-step reactions in the total yield of 56.7% from anisic alcohol. The synthetic route is concise and efficient, and suitable for industrialization due to its mild reaction conditions and simple post-treatment.

**Keywords:** Venlafaxine Hydrochloride; Synthesis; Antidepressant; Anisic Alcohol

## 盐酸文拉法辛的合成\*

朱园园<sup>1</sup>, 李婷婷<sup>2</sup>, 古双喜<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>武汉工程大学化工与制药学院, 绿色化工过程教育部重点实验室, 武汉

<sup>2</sup>中国科学院武汉水生生物研究所, 武汉  
Email: #shuangxigu@163.com

收稿日期: 2013年8月20日; 修回日期: 2013年9月5日; 录用日期: 2013年9月15日

**摘要:** 以廉价易得的茴香醇为原料, 经7步反应以56.7%的总收率合成得到盐酸文拉法辛。该路线简捷高效, 反应条件温和, 后处理操作简单, 适合工业化生产。

**关键词:** 盐酸文拉法辛; 合成; 抗抑郁药; 茴香醇

### 1. 引言

盐酸文拉法辛(Venlafaxine hydrochloride, **1**, 图 1), 是由美国 Wyeth-Ayerst 公司开发的全球首个选择性 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)双重再摄取抑制剂类抗抑郁药, 于 1993 年获得美国 FDA 批准上市。文拉法辛(**2**, 图 1)化学结构中含有一个手性中心, 两种对映异构体中左旋异构体对 NE 摄取抑制活性更强, 而右旋异构体对 5-HT 摄取抑制活性更强, 因此该药物以消旋体形式被开发上市<sup>[1]</sup>。盐酸文拉法辛具有不同

于其他抗抑郁药的独特化学结构和神经药理学作用, 口服吸收性良好, 起效快, 不良反应少, 临床上适于各类抑郁症<sup>[1,2]</sup>, 多年来均居世界畅销药物 Top 200 的前列。

目前报道的盐酸文拉法辛的合成方法较多, 其中: 以对甲氧基苯甲酸为原料的合成方法在构建含有环己醇片段的化合物骨架时一般须用到格氏试剂、氯化铝锂或硼烷等反应条件较为苛刻的试剂<sup>[3-5]</sup>, 因而在工业上应用受到一定限制; 以对甲氧基苯甲酰氯为原料的合成路线中须用到三甲基硅基苯甲胺、三氟化硼乙醚和氯化铝锂等试剂及微波反应条件, 显然不适合

\*基金项目: 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室开放基金(No. RGCT201201); 武汉工程大学科学研究基金(No. 10128301).  
#通讯作者。

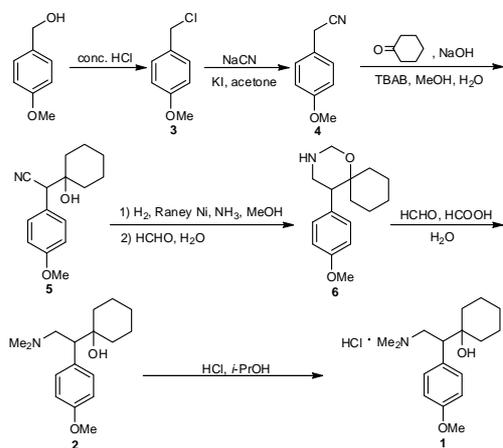


Figure 1. Synthetic route of Venlafaxine hydrochloride  
图 1. 盐酸文拉法辛的合成路线

工业生产<sup>[6]</sup>；以苯甲醚或茴香醛为原料的合成路线因剧毒氰化钠和强刺激性三溴化磷的使用而不具有竞争力<sup>[7,8]</sup>；以对甲氧基苯乙腈为原料的合成路线一般是在碱(氢氧化钠、乙醇钠、氯化钾、丁基锂或二异丙氨基锂)的作用下与环己酮发生亲核加成反应得到 2-(1-羟基环己基)-2-(4-甲氧基)乙腈，然后再经 H<sub>2</sub>/Raney Ni (或 Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/EtOH、NaBH<sub>4</sub>、Red-Al 或 H<sub>2</sub>-Pd/C) 还原、Eschweiler-Clark 胺甲基化反应和成盐反应得到 **1**<sup>[9-16]</sup>，该法路线较短，条件温和，是工业生产上主要采用的合成方法。

在综合评估上述合成方法的基础上，本文参考文献<sup>[16]</sup>的合成方法，以更廉价易得的茴香醇为原料，经 7 步简单高效的反应即可得到 **1**(图 1)。

## 2. 实验方法

### 2.1. 主要仪器与试剂

熔点使用 SGW X-1 显微熔点仪测定，<sup>1</sup>H NMR 用 Bruker AV 400 型核磁共振仪测定，TMS 为内标，CDCl<sub>3</sub> 或 D<sub>2</sub>O 为溶剂。

茴香醇(97%)、环己酮(AR)、37%甲醛水溶液(AR)、甲酸水溶液(CP)、碘化钾(AR)、四丁基溴化铵(AR)均购自国药集团化学试剂有限公司，未经进一步处理。

### 2.2. 合成方法

#### 2.2.1. 对甲氧基苯乙腈(3)的合成

在 150 mL 单口烧瓶中，加入 27.63 g (0.20 mol)

茴香醇和 70 mL 浓盐酸，于室温下剧烈搅拌 15 min，静置，分出有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，得 30.07 g 无色油状物 **3**，收率 96%，全部投入下一步反应。

#### 2.2.2. 对甲氧基苯乙腈(4)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中，依次加入 30.07 g (0.19 mol)**3**、13.72 g (0.28 mol)氰化钠、2.49 g (0.015 mol)碘化钾和 120 mL 无水丙酮，加热回流 12 h。将反应液冷却至室温，过滤，滤饼用丙酮洗涤，合并滤液和洗液，减压回收溶剂，向剩余物中加入 100 mL 乙酸乙酯，水洗，无水硫酸钠干燥，减压回收溶剂得粗品微黄色油状物 **4**。减压蒸馏，收集 95℃~97℃/40 Pa 馏分，得 24.02 g 无色透明油状物 **4**，收率 85%。

#### 2.2.3. 2-(1-羟基环己基)-2-(4-甲氧基)乙腈(5)的合成

在 1000 mL 三口烧瓶中，先加入 20.60 g (0.14 mol)**4** 和 20.61 g (0.21 mol)环己酮，然后于室温下缓慢滴加 8 g (0.20 mol)氢氧化钠和 1.61 g (5.0 mmol)四丁基溴化铵(TBAB)溶于 200 mL 甲醇和 200 mL 水的混合溶液，2 h 滴毕，继续搅拌 15 h，过滤，滤饼依次用水和正己烷洗涤，合并滤液和洗液，回收溶剂，冷却后析出固体，过滤，干燥得 32.63 g 白色粉末 **5**，收率 95%。mp 122℃~124℃ (lit.<sup>[16]</sup> mp 122℃~124℃)。

#### 2.2.4. 5-(4-甲氧基)-1-氧杂-3-氮杂螺[5,5]十一烷(6)的合成

将雷尼镍(10 g)和氨(12 g)的甲醇溶液(600 mL)加入到高压釜中，再加入 **5**(30 g, 0.122 mol)，用氮气置换，于 1 MPa 氢压和常温下搅拌 4h。然后向反应液中加入 150 mL 37%甲醛水溶液，于 40℃ 下继续搅拌 3h，过滤回收催化剂。减压回收大部分甲醇后，将剩余物冷却至 10℃，放置过夜后析出大量固体，过滤，滤饼用冷正己烷洗涤，干燥，得 27.10 g 白色结晶性粉末 **6**，收率 85%。mp 120℃~122℃；(lit.<sup>[16]</sup> mp 121℃-123℃)。

#### 2.2.5. 盐酸文拉法辛(1)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中，加入 20 g (76.5 mmol)**6**、30 mL 98% 甲酸、15 g 37%甲醛水溶液和 100 mL 水，加热回流 15 h，反应毕，反应液冷却至室温，用 20% 氢氧化钠溶液调节至 pH 12，用庚烷提取(3 × 200 mL)，合并有机层，水洗，回收溶剂得剩余物粗品 **2**。无须纯化，于室温搅拌下直接向粗品 **2** 中滴加饱和的氯化氢异丙醇溶液至 pH ≈ 2，于室温继续搅拌 10 h。

析出固体, 过滤, 滤饼用正己烷洗涤, 干燥, 得 20.65 g 白色粉末 **1**, 收率 86%(以 **6** 计)。mp 216°C~218°C (lit.<sup>[16]</sup> mp 215°C~218°C); 纯度 99.7%(HPLC); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.14 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>), 3.34 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.55 (s, 6H, (NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88~1.36(m, 10H, cyclohexyl)。

### 3. 结果与讨论

以廉价易得的茴香醇为原料, 经 7 步简单高效的反应以 56.7%的总收率合成得到 **1**。

制备中间体 **3** 的氯代反应操作非常简单, 仅需常温搅拌和分液即可得到 **3**。在氰化反应制备中间体 **4** 的过程中, 采用丙酮作为溶剂比甲醇、乙醇和 DMF 等作为溶剂对反应更有利, 且碘化钾的加入可以明显提高反应速率和收率。碘化钾易溶于丙酮, 在加入反应体系后与氯代物 **3** 反应生成甲氧基碘化苯和不溶于丙酮的氯化钠, 因碘原子较氯原子具有更好的离去性因而可加快反应速率。

中间体 **5** 的制备过程中采用氢氧化钠作碱、TBAB 作相转移催化剂, 反应条件温和, 收率高达 95%。制备中间体 **6** 采用的催化剂 Raney Ni 比文献<sup>[3,15]</sup>报道的 Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和 Pd/C 等更廉价。该催化剂重复使用 5 次后, 收率未有明显降低。

**6** 最后经 Eschweiler-Clark 胺甲基化反应得到 **2**, **2** 不经纯化于室温下在饱和的氯化氢异丙醇溶液中直接成盐, 两步反应总收率高达 86%。

### 4. 结论

以廉价易得的茴香醇为原料, 经 7 步反应以 56.7%的总收率合成得到盐酸文拉法辛(**1**)。该路线简洁高效, 反应条件温和, 后处理操作简单, 适合工业化生产。

### 参考文献 (References)

- [1] S. Howell, D. Hicks, J. Scatina, et al. Pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in laboratory animals. *Xenobiotica*, 1994, 24(4): 315-327.
- [2] S. Troy, V. Parker, D. Hicks, et al. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 37(10): 954-961.
- [3] J. P. Yardley, G. E. M. Husbands, G. Stack, et al. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl) ethyl amine derivatives: synthesis and antidepressant activity. *Journal of Medical Chemistry*, 1990, 33(10): 2899-2905.
- [4] 程国厚, 卓超, 张巍巍, 唐海霞. 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇盐酸盐的制备方法[P]. 中国专利: 1240206, 2000-01-05.
- [5] S. P. Chavan, D. A. Khobragade, M. Thakkar, et al. Practical synthesis of (±)-venlafaxine. *Synthetic Communications*, 2007, 37(22): 3901-3907.
- [6] M. Panunzio, E. Bandini, A. D'Aurizio, et al. Synthesis of Venlafaxine from azadiene via a Hetero-Diels-Alder approach: New microwave-assisted transketalization and hydroxymethylation reactions. *Synthesis*, 2008, 11: 1753-1756.
- [7] D. M. Rathod, S. Rengaraju, M. M. Gharpure, et al. Intermediate and processes for its preparation and conversion into a pharmacologically-active agent. US Patent: 6756502, 2004-06-29.
- [8] 周金培, 张惠斌, 黄雪珍等. 抗抑郁药文拉法辛的合成研究[J]. *中国药科大学学报*, 1999, 30(4): 249-250.
- [9] S. P. Chavan, D. A. Khobragade, S. K. Kamat, et al. An efficient and green protocol for the preparation of cycloalkanols: A practical synthesis of venlafaxine. *Tetrahedron Letters*, 2004, 45: 7291-7295.
- [10] 石岳峻, 王玮, 吕建国等. 万拉法新的制备方法[P]. 中国专利: 1850781, 2006-10-25.
- [11] U. B. Gokhale, C. Parenky. A process for the manufacture of venlafaxine and intermediates thereof. WO Patent: 2006035457, 2006-04-06.
- [12] T. P. Jerussi, C. H. Senanayake. Derivatives of venlafaxine and methods of preparing and using the same. EP Patent: 1466889, 2004-10-13.
- [13] 钱玉飞, 俞慧萍. 盐酸文拉法辛的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(6): 373-374.
- [14] 赵志全. 万拉法新及其盐的制备方法[P]. 中国专利: 1640867, 2005-07-20.
- [15] T. P. Chander, K. S. Deepthi, A. K. Chakravarthy, et al. Preparation of Venlafaxine-Antidepressant Drug. *Asian Journal of Chemistry*, 2007, 19(7): 5157-5160.
- [16] C. V. K. Basappa, K. S. Rangappa. Simple and an efficient method for the synthesis of 1-[2-dimethyl-amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol hydrochloride: (±)-venlafaxine racemic mixtures. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14(12): 3279-3281.