

合成盐酸曲马多新工艺

作者：王 伟 李瑞建 盖艳书 苏景林 苏永青 孟同福

来源：《中国医药导报》2008 年第 24 期

[摘要] 目的：杜绝使用有致癌嫌疑的二氧六环，提升产品质量。方法：利用 1-间甲氧苯基-2-二甲胺甲基环己醇的顺反异构体在丙酮（水）溶液中的溶解度不同的特点，将顺反异构体分离；改进成盐析晶操作，提高盐酸曲马多的澄清度稳定性。结果：反式异构体的液相含量高。结论：盐酸曲马多的新合成方法切实可行。

[关键词] 顺反异构体；溶解度；分离；析晶

[中图分类号] R914[文献标识码] A [文章编号] 1673-7210 (2008) 08 (c) -037-02

New technology of synthesis tramadol hydrochloride

WANG Wei, LI Rui-jian, GAI Yan-shu, SU Jing-lin, SU Yong-qing, MENG Tong-fu

(CSPC Ouyi Pharmaceutical Limited Company, Shijiazhuang 050091, China)

[Abstract] Objective: To avoid the use of dioxane which may cause cancer to improve the quality of the product. Methods: According to the different solubility of the cis-trans-isomer of 1-3-methoxyphenyl-2-[(dimethylamino)methyl] cyclohexanone in acetone(water) to separate the isomers. Improving the process of salification and crystallization to enhance

the stability of clarity of tramadol hydrochloride. Results: The content of trans-isomer is higher analyzed by HPLC. Conclusion: The new synthesis process of tramadol hydrochloride is practicable.

[Key words] M-bromoanisole; Tramadol hydrochloride; Separation; Rystallization

盐酸曲马多化学名（±）-E-2-[(二甲氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐，属非吗啡类镇痛药，起效快，生物利用度高，无耐受性，是国家二类新药。广泛用于外科手术、术后疼痛及关节肌肉疼痛、晚期癌性疼痛的治疗 [1]。其合成路线在一些文献中有报道 [2-5]。国内生产工艺中，用提纯效果较好的二氧六环提纯曲马多。随着环保、健康意识的增强，国外不断报道二氧六环有致癌嫌疑，基于这点，我们对原工艺进行了改进。

1 仪器与试药

1.1 仪器

JJ-1 精密定时电动搅拌（江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司），BJ6402-D 型电子继电器（黄骅市亚龙仪器仪表有限公司），高效液相色谱仪 LC-10A（日本岛津），自动水分测定仪 DL31（梅特勒托力多）。

1.2 试剂

间溴苯甲醚（天津维智精细化工有限公司）、镁屑（鹤壁格兰达镁业有限公司）、四氢呋喃（THF）（江苏华宇化工有限公司）、丙酮（中国石化北京燕化石油化工股份有限公司）、环己烷（天津市国迪化工有限公司）以上试剂为工业级；二甲胺基甲基环己酮（自制）。

2 方法与结果

2.1 曲马多异构体的制备 [6]

见图 1。

向 500 ml 反应瓶加 THF 60 ml、镁屑 5.0 g，搅拌升温，回流滴加间溴苯甲醚的 THF 溶液（40 ml THF+37.5 g 间溴苯甲醚）1 h，反应 2 h，得间甲氧基苯溴化镁溶液，降温到 40℃，滴加 25.6 g 自制的 2-二甲胺甲基环己酮和 40 ml THF 组成的溶液，反应 6 h，40~50℃减压浓缩蒸净 THF，得到 1-间甲氧基-2-二甲胺甲基环己醇。加丙酮：水=3：5 的混合溶液搅拌

30 min，降温至 1℃，在 0~3℃析晶 6 h，过滤得曲马多。HPLC（色谱条件：色谱柱柱长 0.25 m，直径 4.0 mm, 5 μm, 固定相 C8 硅胶色谱柱，检测波长 270 nm，流速 1 ml/min，柱温室温，进样体积 20 μl，流动相乙腈：三氟醋酸溶液=295：705）检测 E-曲马多异构体和 Z-曲马多异构体的含量 [7]，见表 1。

2.2 盐酸曲马多的制备

见图 2。

向 250 ml 反应瓶中加曲马多粗品和 80 ml 环己烷，升温溶解，减压浓缩将环己烷和水蒸净，加 80 ml 丙酮溶液，通干

干燥 HCl 气体调节 pH=1~2, 回流 30 min, 过滤干燥得盐酸曲马多粗品, 收率为 46.23%。HPLC 检测[8]: 含 E-盐酸曲马多异构体 $\geq 99.4\%$, 含 Z-盐酸曲马多异构体 $\leq 0.3\%$, 见表 2。

粗品精制得 23 g 盐酸曲马多成品, 收率为 92.0%。HPLC 检测: E-盐酸曲马多异构体含量 $\geq 99.6\%$, 含 Z-盐酸曲马多异构体 $\leq 0.18\%$, 见表 3。

3 讨论

通过 1-间甲氧苯基-2-二甲胺甲基环己醇的顺反异构体在丙酮(水)溶液中的溶解度不同, 将顺反异构体分离, 得到的曲马多反式含量达到 98.0%以上, 质量达到理想状态; 经检测分析知道影响澄清度的成分是曲马多, 所以在新工艺中对成盐析晶进行了改进, 增加回流溶解过程, 确保曲马多完全转成盐酸曲马多, 增强了盐酸曲马多澄清度的稳定性。

[参考文献]

- [1]吴冠青,孙燕.盐酸曲马多镇痛效果的临床观察[J].中国新药杂志,1992,19(1):39.
- [2]Kurt Flick,Bochum-Stieped,Erust Frankus.1-(m-substituted phenyl)-2-aminomethyl cyclohexanols[P].US:3 652 589,1972-04-28.
- [3]张锁庆,张琳,刘卉娟,等.盐酸曲马多的合成[J].河北化工,2005,(5):36,78.
- [4]陈玉忠,许桂艳,施金艳,等.盐酸曲马多的合成[J].黑龙江医药科学,2001,(24)5:108.
- [5]乔本志,晋春,孙文阳.1-间甲氧苯基-2-二甲胺甲基环己醇合成与结构研究[J].高等学校化学学报,1997,18:902-905.
- [6]闻韧.药物合成反应[M].北京:化学工业出版社,1998.202,204.
- [7]中华人民共和国国家药典委员会..中华人民共和国药典[S].二部.北京:化学工业出版社,2000.
- [8]李力更,李素哲,毕淑华.HPLC 法测定盐酸曲马多中顺式异构体[J].中国现代应用医药杂志, 2000, 17 (6) : 478-479.

(收稿日期: 2008-05-15)