

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志



**2016-7**  
**第47卷·第7期**

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

Colorcon®

## 卡乐康的安全供应链

原料及供应商的识别 供应链管理 从工厂到客户的供应链布局图

只有拥有完整的供应链管理体系，才能确保产品质量，才能赢得客户信任。

卡乐康和你一起生产安全的药品

供应链的安全是至关重要的，一环薄弱会造成全链不强，卡乐康关注产品供应的全过程，令你的供应链控制有保障，是你安全的合作伙伴。

辅料供应商数量

卡乐康 — 从片芯到包衣，你可信赖的供应商

上海闵行区莘庄工业区春东路688号 | 021-61982300 / 400-100-9611 | www.colorcon.com.cn

ISSN 1001-8255



主 办

上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会



微信号: cjph-cjph

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

CODEN: ZYGZEA

1970年11月创刊  
月刊

主 管 上海医药工业研究院

主 办 上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

协 办 浙江海正集团有限公司

上海数图健康医药科技有限公司

山东罗欣药业集团股份有限公司

上海东富龙科技股份有限公司

编辑出版 《中国医药工业杂志》编辑部

总 编 辑 周伟澄

副 总 编 辑 沈蓓苓, 黄志红, 刘玲玲

编辑部地址 上海市北京西路1320号

邮 政 编 码 200040

电 话 021-62793151

传 真 021-62473200

电 子 邮 件 cjph@pharmadl.com

网 址 www.cjph.com.cn

www.pharmadl.com

责任编辑: 王 盈

## 目 次

### 化学药物与合成技术

#### 828 甲磺酸沙芬酰胺合成工艺改进

黄 建, 毕光庆, 谢建树, 吴嘉杰

#### 832 二盐酸沙丙蝶呤的合成

武 梅, 邱珩珩, 郑云小竹, 邓 勇\*

#### 835 托匹司他的合成工艺

高 瑞, 王德才\*, 许 斌, 王 鑫, 苏 鹏

#### 838 中枢镇痛药琥珀酸去氢他喷他多酯的合成

陶俊钰, 徐 奎

#### 841 更昔洛韦的合成工艺改进

李 英

#### 843 8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-酮 的新合成方法

王宏博, 张柯华, 周后元

#### 848 2-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑-5-甲酰胺的合成

刘长春, 王天扬, 张雨晴

### 微生物药物与生物技术

#### 851 重组抗HER2人源化单克隆抗体的瞬时表达及其抗肿瘤活性

刘东晨, 洪 坡, 詹显龙, 夏倩坤, 谢秋玲\*

#### 857 铜绿假单胞菌催化阿糖2,6-二氨基嘌呤核苷合成阿糖鸟苷

刘国生, 许 航, 曹 倩, 邢善涛, 黎 梦

### 中药与天然药物

#### 861 槲寄生化学成分的研究

曹 朵, 成 亮, 李建其, 何泉泉, 杨培明\*

#### 865 3种龙胆属药用植物叶中主要有效成分的积累

韩 多, 赵志莲, 刘卫红, 李跃华, 李海峰\*

### 药物制剂

#### 870 基于K5多糖的pH响应型药物载体的制备及其抗肿瘤活性

张艺壤, 彭换换, 叶宝彤, 陈荆晓, 陈敬华\*

#### 877 自制醋酸艾司利卡西平片与原研药溶出曲线比较

韩 松, 阮建山, 丁仲杰, 陈祥伟

#### 881 伊拉地平缓释片的研制及体外评价

谈永进, 陈 志

#### 885 虫草素羧甲基壳聚糖纳米粒的制备及表征

吕 丹, 顾欣霞, 朱 迪, 陈 琴, 葛晓群\*

#### 891 甘草酸对鬼臼毒素酊剂经皮渗透的双向调控性及减轻不良反应的初步研究

王雅甜, 赵博欣, 王胜奇, 梁倩莹, 李国锋\*

### 药品分析与质控

#### 897 乌头属药材中单酯型乌头碱的ELISA法测定

袁 帅, 许 玉, 黄 磊, 徐云辉, 华茉莉\*



广告发行联系

电 话 021-62896800

传 真 021-62473200

电 子 邮 件 hqshi@pharmadl.com

印 刷 上海欧阳印刷厂有限公司

发 行 范 围 公开发行

国 内 发 行 上海市报刊发行局

国 外 发 行 中国国际图书贸易集团有限公司

(北京399信箱, 100044)

国外发行代号M6070

国 内 订 阅 全国各地邮政局

邮 发 代 号 4-205

广告经营许可证号 3100620090006

国 内 定 价 每册20.00元

2016年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有  
除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊  
编委会的观点。

902 两种仪器用于乳糖粉末流动特性动态评价的对比研究

黄琳, 陈岚\*, 陆向云

907 滇白珠糖浆中儿茶素和滇白珠苷A的HPLC测定

孙佳, 孙绪, 王霞, 陈青凤, 李勇军\*

910 中成药及保健品中违禁添加20种非甾体抗炎药的SPE-HPLC-DAD测定

侯小梅, 冯安勇, 袁平, 陈志琼\*

915 楂曲平胃合剂中6个成分的HPLC法测定

张立, 刘金英\*, 马灵珍

918 盐酸头孢他美酯及其制剂中有关物质的HPLC法测定

李丹凤, 黄丽丽, 刘庄蔚, 朱健萍

综述与专论

924 盘状微/纳米粒的制备、作用机制及应用 时晔, 贺芬

929 处方及工艺因素对多囊脂质体质量影响的研究进展

张然然, 孙艳冬, 赵源, 陆伟根\*

933 无机纳米材料及作为药物载体的抗氧化作用研究进展

黄一可, 万敬员\*

药物合成路线图解

940 奥拉帕尼合成路线图解

张广霞, 朱启华, 徐云根\*

943 贝他斯汀合成路线图解

夏俊, 王海平\*, 许关煜

药学管理与信息

946 毒理学关注阈值在药物与包装系统相容性研究及评价中的应用

蒋煜, 马磊, 马玉楠, 霍秀敏

952 药品集中采购政策框架下的“一票制”配送模式研究

丁锦希, 田然, 李伟

957 制药工业中近红外光谱分析技术的重要标准和指导原则简介

冯艳春, 易夏, 胡昌勤\*

963 全球药品研发进展(2016.02)

吴霖萍

其他

《中国医药工业杂志》征订信息 《世界临床药物》征订信息(869)

《中国医药工业杂志》第十三届编辑委员会(插6)

无菌检查隔离器的应用

高可溶性药物使用乙基纤维素粉末层积上药掩味的可行性研究

2016 上海发酵展推动生物制药行业创新发展

广告索引(831) 消息(837)

有机文摘 S47-57~60(962)

制剂技术文摘 P47-31~32(890) P47-33~34(939)

生物技术文摘 B47-15(847) B47-16(901) B47-17(907)

B47-18~19(923)

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数]

CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*139\*zh\*P\*20.00\* \*31\*2016-07



## MAIN CONTENTS

**Chemical Drug & Synthetic Technology**

- 828** Improved Synthesis of Safinamide Mesilate  
HUANG J, BI GQ, XIE JS, WU JJ
- 832** Synthesis of Sapropterin Dihydrochloride  
WU M, QIU YH, ZHENG YXZ, DENG Y\*
- 835** Synthesis of Topiroxostat  
GAO R, WANG DC\*, XU B, WANG X, SU P
- 838** Synthesis of Analgesic Succinate Dehydro-tapentadol Ester  
TAO JY, XU K
- 841** Improved Synthetic Process of Ganciclovir  
LI Y
- 843** Novel Synthesis of 8-Chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepten[1,2-b]pyridine-11-one  
WANG HB, ZHANG KH, ZHOU HY
- 848** Synthesis of 2-Amino-N-(2-chloro-6-methylphenyl) thiazole-5-carboxamide  
LIU CC, WANG TY, ZHANG YQ

**Microbial Medicine & Biotechnology**

- 851** Transient Expression of rhHER2-mAb and Its Antitumor Activity  
LIU DC, HONG P, ZHAN XL, XIA QK, XIE QL\*
- 857** Synthesis of Guanine Arabinoside from 2,6-Diaminopurine Arabinoside by *Pseudomonas aeruginosa* TX16  
LIU GS, XU H, CAO Q, XING ST, LI M

**Traditional Chinese Medicine & Natural Drug**

- 861** Study on Chemical Constituents from *Viscum coloratum* (Komar.) Nakai  
CAO D, CHENG L, LI JQ, HE QQ, YANG PM\*
- 865** Accumulation of Main Active Ingredients in the Leaves of Three Gentianaceous Medicinal Plants  
HAN D, ZHAO ZL, LIU WH, LI YH, LI HF\*

**Pharmaceutics**

- 870** Preparation and Antitumor Activity of pH-Responsive Drug Carriers Based on K5 Polysaccharide  
ZHANG YR, PENG HH, YE BT, CHEN JX, CHEN JH\*
- 877** A Comparison of Dissolution Curves between Self-prepared Eslicarbazepine Acetate Tablets and Reference Listed Drug  
HAN S, RUAN JS, DING ZJ, CHEN XW
- 881** Preparation and *in vitro* Evaluation of Isradipine Extended-release Tablets  
TAN YJ, CHEN Z
- 885** Preparation and Characterization of Cordycepin-loaded Carboxymethyl Chitosan Nanoparticles  
LÜ D, GU XX, ZHU D, CHEN Q, GE XQ\*
- 891** Bi-directional Regulation of Glycyrrhizic Acid on Transdermal Permeation of Podophyllotoxin Tincture and Preliminary Investigation on Attenuation of Adverse Effects  
WANG YT, ZHAO BX, WANG SQ, LIANG QY, LI GF\*

**Director**

Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry

**Sponsor**

Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry  
Chinese Pharmaceutical Association  
China Pharmaceutical Industry Association

**Assist Sponsor**

Zhejiang Hisun Group Co., Ltd.  
China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd.  
Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., LTD.  
Shanghai Tofflon Sci &Tech Co., Ltd.

**Editor & Publisher**Editorial Board of *Chinese Journal of Pharmaceuticals***Managing Editor** ZHOU Weicheng

**Associate Managing Editor** SHEN Beiling  
HUANG Zhihong  
LIU Lingling

**Address for Foreign Subscriber**

1320 Beijing Xi Lu, Shanghai 200040, China

Tel 0 086-21-62793151

Fax 0 086-21-62473200

E-mail cjph@pharmadl.com

Web Site www.cjph.com.cn, www.pharmadl.com

Printed by Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

CODEN. ZYGZEA

Executive Editor WANG Ying

Yipin

www.yipincolorant.com

医药用着色剂  
食品用着色剂  
化妆品着色剂

中国上海嘉松北路4839号 201814

t e l : 0 2 1 - 5 9 5 0 5 0 1 5

f a x : 0 2 1 - 5 9 5 0 7 8 9 3

一品着色剂

YIPIN COLORANT

\*To whom correspondence should be addressed

**Analysis & Quality Control**

- 897 Determination of Mono-ester Alkaloids in *Aconitum* Plants by ELISA YUAN S, XU Y, HUANG L, XU YH, HUA ML\*
- 902 A Comparison of Dynamic Flowability Evaluations of Lactose Powder by Two Analyzers HUANG L, CHEN L\*, LU XY
- 907 Determination of Catechin and Gaultheroside A in *Dianbaizhu* Syrup by HPLC SUN J, SUN X, WANG X, CHEN QF, LI YJ\*
- 910 Determination of 20 NSAIDs Added Illegally in Chinese Patent Drugs and Health Products by Solid Phase Extraction-HPLC-DAD HOU XM, FENG AY, YUAN P, CHEN ZQ\*
- 915 Determination of Six Constituents in *Zhaqu Pingwei* Mixture by HPLC ZHANG L, LIU JY\*, MA LZ
- 918 Determination of the Related Substances in Cefetamet Pivoxil Hydrochloride and Its Preparations by HPLC LI DF, HUANG LL, LIU ZW, ZHU JP

**Review**

- 924 Preparation, Mechanism and Application of Discoid Micro/nano-particles SHI Y, HE F
- 929 Research Advances in Effects of Formulation and Process Parameters on Quality of Multivesicular Liposomes ZHANG RR, SUN YD, ZHAO Y, LU WG\*
- 933 Progress of Antioxidant Effects of Inorganic Nanomaterials and Their Use as Nanocarriers for Drug Delivery HUANG YK, WAN JY\*

**Graphical Synthetic Route**

- 940 Graphical Synthetic Routes of Olaparib ZHANG GX, ZHU QH, XU YG\*
- 943 Graphical Synthetic Routes of Bepotastine XIA J, WANG HP\*, XU GY

**Pharmaceutical Management & Information**

- 946 Application of the Threshold of Toxicological Concern to the Research and Evaluation of the Compatibility of Drug Products and Container Systems JIANG Y, MA L, MA YN, HUO XM
- 952 The Drug "One Receipt" Distribution System under the Centralized Drug Purchasing Policy DING JX, TIAN R, LI W
- 957 A Brief Introduction of Important Standards and Guidelines for the Near Infrared Spectroscopy Used in the Pharmaceutical Industry FENG YC, YI X, HU CQ\*
- 963 Progress in Global Pharmaceutical R&D in February 2016 WU LP

## 8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-酮的新合成方法

王宏博, 张柯华, 周后元

(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 201203)

**摘要:** 8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-酮(**1**)是氯雷他定的重要中间体。本研究以间二氯苯和环氧乙烷为起始原料, 经格氏反应和溴化得2-(3-氯苯基)乙基溴(**3**)、先后与丙二酸二乙酯和2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环(**5**)发生亲核取代反应得到2-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]丙二酸二乙酯(**6**), **6**经水解脱羧得2-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-4-(3-氯苯基)丁酸(**7**), **7**与甲基锂反应得到3-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)-乙基]-5-(3-氯苯基)戊-2-酮(**8**), **8**与盐酸羟胺反应、环合得到3-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-甲基吡啶(**9**), **9**经二氧化硒氧化得到3-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-吡啶甲酸(**10**), **10**经分子内傅-克环合反应制得**1**。新路线未见文献报道, 具产业化前景。

**关键词:** 氯雷他定; 中间体; 8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-酮; 合成方法

**中图分类号:** R914.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-8255(2016)07-0843-05

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2016.07.006

## Novel Synthesis of 8-Chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepten[1,2-b]pyridine-11-one

WANG Hongbo, ZHANG Kehua, ZHOU Houyuan

(State Key Lab. of New Drug & Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry,  
China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

**ABSTRACT:** A novel synthetic route of 8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepten[1,2-b]pyridine-11-one(**1**), an important intermediate of loratadine was described. Diethyl 2-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]malonate (**6**) was synthesized from 1,3-dichlorobenzene and epoxyethane via Grignard reaction and bromination, followed by the nucleophilic substitutions successively with diethyl malonate and 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane. Then compound **6** was converted to 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-4-(3-chlorophenyl)butanic acid (**7**) by hydrolysis and decarboxylation. 3-[2-(3-Chlorophenyl)ethyl]-2-methylpyridine (**9**) was obtained by methylation of **7** with lithium methide, followed by condensation with hydroxylamine hydrochloride and cyclization. Finally, **1** was prepared by oxidation of **9** with SeO<sub>2</sub> and Friedel-Craft cyclization. The new route was unprecedentedly reported and showed a potency for manufacture in industrial scale.

**Key Words:** loratadine; intermediate; 8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepten[1,2-b]pyridine-11-one; synthesis

氯雷他定(loratadine)是美国 Schering-Plough 公司开发的第二代抗组胺药物, 1988 年在比利时首次上市。氯雷他定与外周 H<sub>1</sub> 组胺受体具有特异性

亲和力, 不易透入中枢神经系统, 与第一代抗组胺药相比, 无镇静、嗜睡等不良反应, 临床主治过敏性鼻炎、慢性荨麻疹等变态反应疾病<sup>[1]</sup>。由于治疗效果良好、不良反应少, 其处方已在第二代抗组胺药中占领先地位, 市场广阔。

8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-酮(**1**)是合成氯雷他定的重要中

收稿日期: 2015-11-06

作者简介: 王宏博(1979—), 男, 助理研究员, 从事药物合成工艺研究。

Tel: 13818607906

E-mail: whb6267707@126.com

中间体。本课题组曾综述 **1** 的合成方法<sup>[2]</sup>。**1** 分子中含有 3 个环结构: A 环为吡啶环、B 环为七元环酮、C 环为苯环。现有合成思路均为: 含 A 环结构的原料(如 2-氨基-3-甲基吡啶、烟酸乙酯等吡啶衍生物)和含 C 环结构的原料(如间氯氯苄、间氯苯甲醛等)先反应偶联, 再分子内环合构建 B 环从而制得 **1**。由于吡啶衍生物以及间氯氯苄等原料的价格相对较高, 现有合成方法制约了进一步降低氯雷他定生产成本的空间。

本研究设计了新的路线合成 **1**: 以间二氯苯和环氧乙烷为起始原料, 经格氏反应得到 2-(3-氯苯基)乙醇(**2**), **2** 经溴化反应得到 2-(3-氯苯基)乙基溴(**3**); 在碱性条件下, **3** 先后和丙二酸二乙酯、2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环(**5**)发生亲核取代反应得到 2-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]丙二酸二乙酯(**6**), **6** 经水解脱羧反应得到 2-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-4-(3-氯苯基)丁酸(**7**), **7** 与甲基锂反应得到 3-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-5-(3-氯苯基)戊-2-酮(**8**), **8** 与盐酸羟胺反应、环合得到 3-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-甲基吡啶(**9**), **9** 经二氧化硒氧化得到 3-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-吡啶甲酸(**10**), **10**

经分子内傅-克环合反应制得 **1**(图 1)。原料价格低廉易得, 反应条件温和, 具有潜在工业化价值。新路线未见文献报道, 为降低氯雷他定成本提供一种新思路。

## 实验部分

### 2-(3-氯苯基)乙醇(**2**)

将间二氯苯(扬州宇辰化工有限公司, 纯度 99%, 50.0 g, 0.34 mol)、镁屑(16.5 g, 0.68 mol)和无水 THF(300 ml)投入反应瓶中, 加入 1,2-二溴乙烷(0.5 ml), 升温回流至反应引发, 控制反应体系保持微沸状态, 再缓慢加入间二氯苯(50.0 g, 0.34 mol), 回流反应过夜后, 得亮黑色溶液。冰盐浴冷却, 控制反应液温度在 10 °C 以下, 缓慢滴加环氧乙烷(30.0 g, 0.68 mol), 加料完成后维持内温 5 ~ 10 °C 反应 1 h, 然后升温至回流, 反应 1 h, 蒸馏回收 THF。冷却后, 向料液中加入 3 mol/L 盐酸(300 ml), 剧烈搅拌。用甲苯(50 ml×3)萃取, 合并甲苯液, 依次用 5% 碳酸氢钠溶液(50 ml)、饱和氯化钠溶液(30 ml)和水(30 ml)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸除溶剂后继续减压蒸馏, 收集 121 ~ 122 °C / 1 kPa 的馏分(文献<sup>[3]</sup>: 125 ~ 128 °C / 1 kPa), 得无色液体 **2**(45.1 g, 42.3%)。

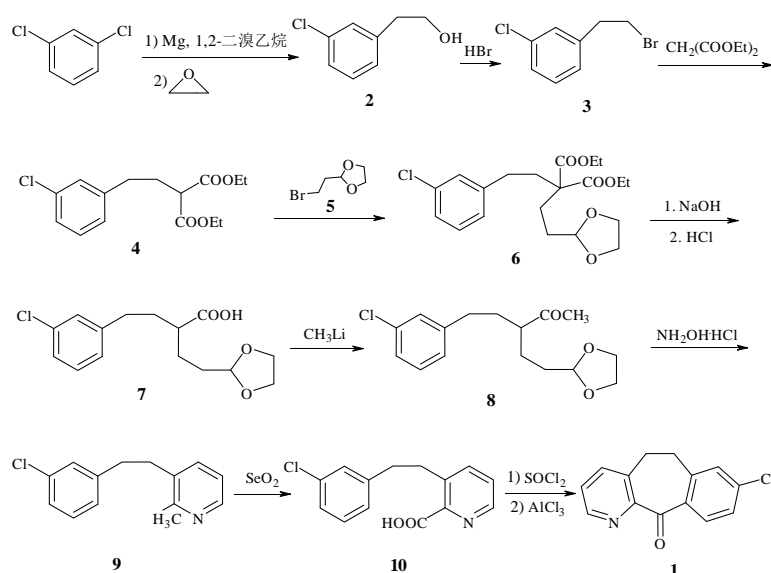


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

### 2-(3-氯苯基)乙基溴(3)

将 **2** (50.0 g, 0.32 mol)、40% 氢溴酸 (150 ml) 投入反应瓶中, 搅拌下升温蒸馏。馏分分层, 将有机层再投入反应瓶中。待内温升至 123 °C, 改蒸馏为回流装置, 继续回流反应 5.5 h 后停止反应。冷却, 静置分层, 分出有机层, 水层用甲苯 (40 ml×3) 萃取, 合并有机层, 经饱和氯化钠溶液 (40 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液蒸除溶剂, 剩余物继续减压蒸馏, 收集 116~118 °C /1.3 kPa 的馏分 (文献<sup>[4]</sup>: 107~109 °C /0.6 kPa), 得无色液体 **3** (62.6 g, 89.3%)。

### 2-[2-(3-氯苯基)乙基]丙二酸二乙酯(4)

将 **3** (100.0 g, 0.46 mol)、丙二酸二乙酯 (73.7 g, 0.46 mol) 和 DMF (100 ml) 投入反应瓶中, 搅拌升温至 50 °C, 控制内温在 50~60 °C 分批加入氢氧化钠 (23.9 g, 0.60 mol), 加料完成后继续反应 3 h。冷却, 加入水 (150 ml) 和甲苯 (100 ml), 搅拌, 加浓盐酸 (约 50 ml) 调至 pH 5, 静置分层, 分出有机层, 水层用甲苯 (50 ml×3) 萃取, 合并有机层, 用水 (50 ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 在 0.4 kPa、外温 130 °C 条件下减压蒸除低沸馏分, 得浅黄色液体 **4** (133.4 g, 98.0%)。产物不经纯化, 即可投料于下步反应。

### 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环(5)<sup>[5]</sup>

将新蒸的丙烯醛 (湖北新景新材料有限公司, 纯度 98%, 56.0 g, 1.0 mol) 和二氯甲烷 (375 ml) 投入反应瓶中, 加入二苯基壬四烯酮 (50 mg) 指示剂得黄色溶液, 冰浴冷却至 0~5 °C, 搅拌下通入溴化氢气体, 至反应液颜色变为深红色且 5 min 不褪色时停止通溴化氢气体。撤去冰浴, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.5 g) 和乙二醇 (62.0 g, 1.0 mol), 得黄色反应液, 室温搅拌反应 10 h, 减压浓缩得黄色油状液体。用饱和碳酸氢钠溶液 (125 ml×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸馏, 收集 71~72 °C /1.3 kPa 的馏分 (文献<sup>[6]</sup>: 72~73 °C /1.3 kPa), 得无色液体 **5** (79.5 g, 43.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.98 (t, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.83~3.96 (m, 4H), 3.44 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.17~2.22

(m, 2H)。

### 2-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]丙二酸二乙酯(6)

将金属钠 (9.3 g, 0.42 mol) 投入反应瓶中, 加入无水乙醇 (500 ml), 搅拌, 待钠屑全部消失, 加入 **4** (100.0 g, 0.34 mol), 室温搅拌 0.5 h, 加入 **5** (67.7 g, 0.37 mol), 升温回流反应, TLC [展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (20:3)] 跟踪反应, 16 h 后原料消失。冷却, 减压蒸除溶剂, 加水 (500 ml) 搅拌, 用乙酸乙酯 (200 ml×3) 萃取。合并有机层, 经水 (100 ml×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 得黄色液体 **6** (122.7 g, 91.9%)。产物不经纯化, 即可投料于下步反应。ESI-MS (*m/z*): 399.27 [*M*+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.03~7.18 (m, 4H), 4.88 (t, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.16~4.22 (m, 4H), 3.94~3.97 (m, 2H), 3.82~3.85 (m, 2H), 2.49~2.54 (m, 2H), 2.06~2.18 (m, 4H), 1.59~1.64 (m, 2H), 1.24~1.28 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.16, 143.58, 134.20, 129.61, 128.50, 126.55, 126.21, 104.02, 64.95, 61.22, 57.01, 34.38, 30.32, 28.76, 26.81, 14.07。

### 2-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-4-(3-氯苯基)丁酸(7)

将 **6** (10.0 g, 25.1 mmol)、95% 乙醇 (100 ml) 投入反应瓶中, 加入 50% 氢氧化钠溶液 (6.0 g, 75.2 mmol), 搅拌下升温回流反应 3 h, 冷却, 减压蒸除溶剂, 加水 (200 ml), 搅拌, 用甲苯 (30 ml) 洗涤, 水层加 6 mol/L 盐酸 (约 15 ml) 酸化至 pH 3, 用氯仿 (20 ml×3) 萃取, 合并氯仿层, 经水 (20 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 剩余油状物置 140 °C 油浴中加热脱羧, 2 h 后得油状物 **7** (4.8 g, 64.1%)。ESI-MS (*m/z*): 297.10 [*M*-H]<sup>-</sup>。产物不经纯化, 即可投料于下步反应。

### 3-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-5-(3-氯苯基)戊-2-酮(8)

将 **7** (5.0 g, 16.7 mmol)、无水乙醚 (100 ml) 投入反应瓶中, 搅拌, 冰盐浴冷却, 控制内温 0 °C 以下, 缓慢滴加 1.6 mol/L 甲基锂乙醚溶液 (21 ml,



33.6 mmol), 1 h 滴加完毕。撤去冰盐浴, 室温搅拌反应 4 h, 冰浴冷却, 剧烈搅拌下加入饱和氯化铵溶液 (100 ml), 搅拌 0.5 h, 静置分层, 分出有机层, 水层用乙醚 (30 ml) 萃取, 合并有机层, 经饱和碳酸氢钠溶液 (30 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 得油状物 **8** (4.0 g, 80.6%)。ESI-MS ( $m/z$ ): 297.12  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.03 ~ 7.18 (m, 4H), 4.82 (t,  $J=4.2$  Hz, 1H), 3.80 ~ 3.94 (m, 4H), 2.51 ~ 2.58 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 ~ 1.97 (m, 1H), 1.71 ~ 1.76 (m, 2H), 1.56 ~ 1.60 (m, 4H)。

### 3-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-甲基吡啶 (**9**)

将 **8** (7.9 g, 26.7 mmol)、盐酸羟胺 (4.6 g, 66.7 mmol)、乙酸钠 (3.2 g, 38.4 mmol)、对甲苯磺酸 (70 mg) 和无水乙醇 (100 ml) 投入反应瓶中, 升温回流反应 2 h, 冷却, 减压蒸除溶剂, 加入水 (150 ml), 搅拌, 用乙酸乙酯 (30 ml $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 依次用饱和氯化钠溶液 (20 ml) 和水 (20 ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂。加入乙酸 (60 ml), 升温回流 0.5 h, 冷却, 减压蒸除溶剂。加入水 (40 ml) 搅拌, 加 10% 氢氧化钠溶液 (约 10 ml) 调至 pH 8, 用乙酸乙酯 (25 ml $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 依次用饱和氯化钠溶液 (10 ml) 和水 (10 ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 得油状物 **9** (5.6 g, 90.3%)。产物不经纯化, 即可投料于下步反应。

取少量产物, 投入氯化氢无水乙醇溶液中, 搅拌 10 min, 减压蒸除溶剂, 剩余油状物用异丙醇重结晶, 得类白色固体 **9** 盐酸盐, ESI-MS ( $m/z$ ): 232.01  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8.59 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J=7.6$ 、6.0 Hz, 1H), 7.21 ~ 7.36 (m, 4H), 3.05 ~ 3.09 (m, 2H), 2.91 ~ 2.95 (m, 2H), 2.74 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 152.39, 145.11, 142.92, 139.39, 138.88, 133.05, 130.18, 128.45, 127.30, 126.25, 124.26, 33.89, 32.07, 17.22。

### 3-[2-(3-氯苯基)乙基]-2-吡啶甲酸 (**10**)

反应瓶中加入 **9** (2.0 g, 8.6 mmol)、二氧化硒

(2.5 g, 22.5 mmol) 和吡啶 (20 ml), 升温回流反应 3.5 h, 冷却, 加入氯仿 (20 ml), 搅拌, 经硅藻土过滤, 减压蒸除溶剂, 剩余油状物溶于浓氨水 (10 ml) 和水 (20 ml) 中, 活性炭脱色, 过滤, 滤液经乙醚洗涤, 加乙酸 (约 10 ml) 酸化水相至 pH 5, 用氯仿 (10 ml $\times$ 3) 萃取, 合并氯仿层, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物用甲苯重结晶, 得类白色固体 **10** (1.3 g, 57.8%), mp 122 ~ 125  $^{\circ}C$  (文献<sup>[7]</sup>: 126 ~ 128  $^{\circ}C$ )。ESI-MS ( $m/z$ ): 262.03  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3+DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=4.4$ 、1.2 Hz, 1H), 7.58 ~ 7.60 (m, 1H), 7.41 ~ 7.45 (m, 1H), 7.10 ~ 7.23 (m, 4H), 3.35 ~ 3.39 (m, 2H), 2.91 ~ 2.95 (m, 2H)。

### 8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-酮 (**1**)

反应瓶中加入 **10** (0.90 g, 3.4 mmol) 和氯化亚砷 (5.0 ml, 6.9 mmol), 室温搅拌 10 min, 升温回流 1.5 h 后, 减压蒸除过量氯化亚砷, 得到红褐色油状物, 加入二氯甲烷 (10 ml), 搅拌至均相后加入无水三氯化铝 (0.9 g, 6.8 mmol), 室温搅拌反应 2 h 后加入 1 mol/L 盐酸 (25 ml), 搅拌, 用二氯甲烷 (10 ml $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 用异丙醚重结晶, 得淡黄色固体 **1** (0.38 g, 45.5%), mp 99 ~ 100  $^{\circ}C$  (文献<sup>[8]</sup>: 98.4 ~ 100.5  $^{\circ}C$ )。ESI-MS ( $m/z$ ): 243.99  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.66 (dd,  $J=4.4$ 、1.2 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.60 ~ 7.61 (m, 1H), 7.23 ~ 7.36 (m, 3H), 3.16 ~ 3.23 (m, 4H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 193.17, 154.50, 148.69, 143.05, 138.88, 137.28, 136.55, 135.77, 132.83, 129.56, 127.21, 125.90, 34.46, 32.42。

致谢: 中国医药集团新产品开发基金 (2012YS01) 提供资助。

### 参考文献:

- [1] Dubuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias [J]. *Clin Ther*, 1999, 21(2): 281-285.
- [2] 张广, 庄守群, 周后元. 8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]-

环庚烷并 [1,2-*b*] 吡啶 -11- 酮的合成工艺研究进展 [J]. 化学通报, 2014, 77(4): 312—318.

- [3] Rolf H, Horst K, Arthur RL. Neue Ringschlüsse ber Arine [J]. *Chem Ber*, 1960, 93(7): 1496—1506.
- [4] Bott RW, Eaborn C, Leyshon K. 307. Organosilicon compounds. Part X X VII. The reaction between trichlorosilane and 4-chlorophenylbut-1-enes [J]. *J Chem Soc*, 1964, 1548—1553.
- [5] Stowell JC, Keith DR, King BT.  $\beta$ -Haloacetals and ketals [J]. *Org Syn*, Coll Vol 7: 59—62.

- [6] Hill HS, Potter GJC. The action of metallic sodium on brominated cyclic acetals [J]. *J Am Chem Soc*, 1929, 51(5): 1509—1515.
- [7] 苏熠东, 吴范宏. 8- 氯 -10,11- 二氢 -4- 氮杂 -5*H*- 二苯并 [*a,d*]-5- 环庚酮的合成 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2002, 28(6): 665—667.
- [8] 谢 艳, 吾国强, 郑士才. 8- 氯 -10,11- 二氢 -4- 氮杂 -5*H*- 二苯并 [*a,d*]-5- 环庚酮的合成新方法 [J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(1): 49—50.

(上接第 840 页)

pH 8 ~ 9, 乙酸乙酯 (100 ml×3) 萃取, 合并有机相, 10% 的氯化钠水溶液 (100 ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 **8**, **8** 溶解于丙酮 (100 ml) 中, 搅拌下加入琥珀酸 (3.3 g, 28 mmol) 的丙酮 (15 ml) 液, 升温至 40 ~ 45 °C 搅拌反应 1 h, 冷至 0 ~ 5 °C, 析出大量白色粉末状固体, 过滤, 固体用丙酮洗涤, 60 ~ 65 °C 减压干燥 6 h, 得白色结晶性固体 **1** (7.8 g, 18.4 mmol, 66.1%)。mp 183 ~ 186 °C, 纯度 99.7% (HPLC 归一化法, 同上。相对保留时间 13.762, *E* 型相对保留时间 13.938)。MS (*m/z*): 290 [*M*]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 7.58 ~ 7.65 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=9.6 Hz), 3.85 ~ 3.89 (m, 2H), 3.66 ~ 3.69 (t, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.73 ~ 2.79 (t, *J*=7.7 Hz, 4H), 2.54 ~ 2.60 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.06 ~ 2.12 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.10 ~ 1.16 (t, *J*=12.6 Hz, 3H)。

#### 参考文献:

- [1] Tzscentke TM, Christoph T, Kogel B, *et al.* (-)-(1*R*,2*R*)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol-hydrochloride (Tapentadol HCl): a novel popioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad spectrum analgesic properties [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(1): 265—269.
- [2] Bushmann H, Strassburger W, Friderichs E. Preparation of 1-phenyl-3-dimethylaminopropane derivatives as analgesics: EP, 95110864 [P]. 1995-07-12.
- [3] Filliers WFM, Broeckx RLM. Preparation of (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyphenyl)-*N,N*-trimethyl-pentanamine: WO, 2008012283 [P]. 2008-01-31.
- [4] Hell W, Zimmer O, Buschmann HH, *et al.* Process for the preparation of (1*R*,2*R*)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol: WO, 2008012047 [P]. 2008-01-31.
- [5] Hell W. Preparation of 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-phenol: WO, 2008012046 [P]. 2008-01-31.
- [6] Tzscentke TM, De Vry J, Terlinden R, *et al.* Tapentadol hydrochloride [J]. *Drug Future*, 2006, 31(12): 1053—1061.

**B47-15** 一种分离自帝王芋螺的短肽芋螺肽 **Im10A** Yu S 等 [Peptides, 2016, 81:15]

本研究从帝王芋螺 (*Conus imperialis*) 中分离并合成了一种新型芋螺肽 **Im10A**, 它由 11 个氨基酸组成, 氨基酸序列为 NTICCEGCMCY-NH<sub>2</sub>, 采用 NMR 进行了结构鉴定。与其他芋螺肽含有 4 个半胱氨酸残基不同, **Im10A** 只有 3 个半胱氨酸残基, 位于 loop 1 (2 个) 和 loop 2 (1 个) (CC-loop1-C-loop2-C), 由此

形成了一种稳定的与 I 型  $\beta$ - 转角连接的二硫键 “I-IV、II-III” (框架 X)。对实施了坐骨神经部分结扎术的大鼠注射 **Im10A** 2 h 后, **Im10A** 展示出 50.7% 的镇痛作用。然而, 10  $\mu$ mol/L **Im10A** 对神经烟碱乙酰胆碱受体并未显示出显著的作用, 而且它并非靶向神经元电压依赖性钠、钾、钙离子通道以及阿片受体。**Im10A** 是迄今发现的二硫键最集中的芋螺肽。

[吴霖萍 编译]