

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 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

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

近年醇质体制备工艺及制剂研究进展

贺梦媛，丛竹凤，张兵，高鹏，高树中

功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展

刘家信，杨硕晔，徐晴晴，张梦玮，张璐



微信号: cjph-yygy



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



11
2021年11月

第52卷

Vol.52 No.11

中国医药工业杂志

二〇二一年

第五十二卷

第十一期

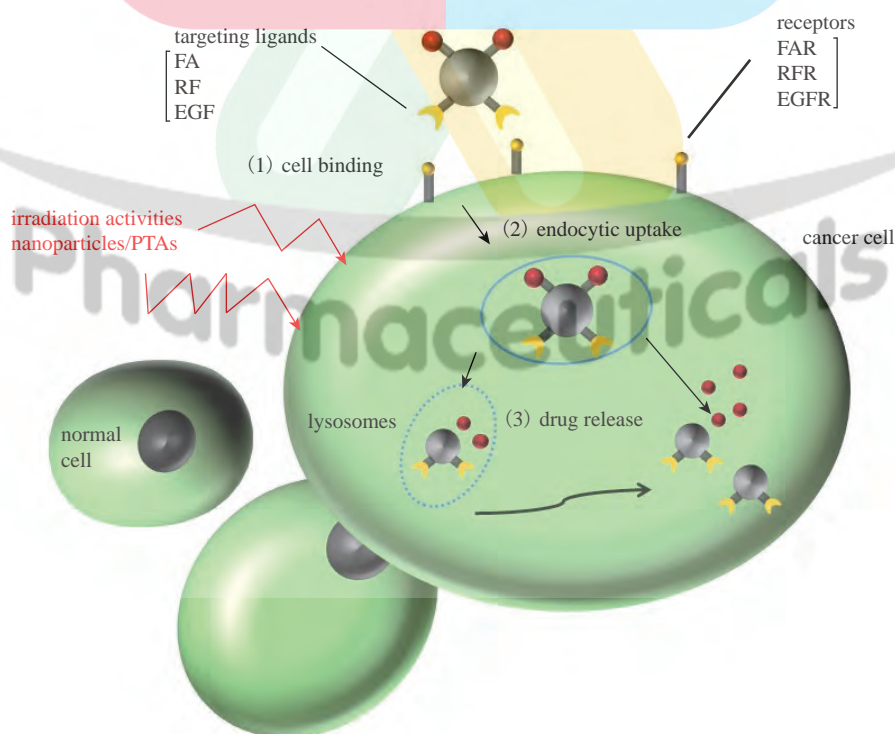
第1409-1548页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

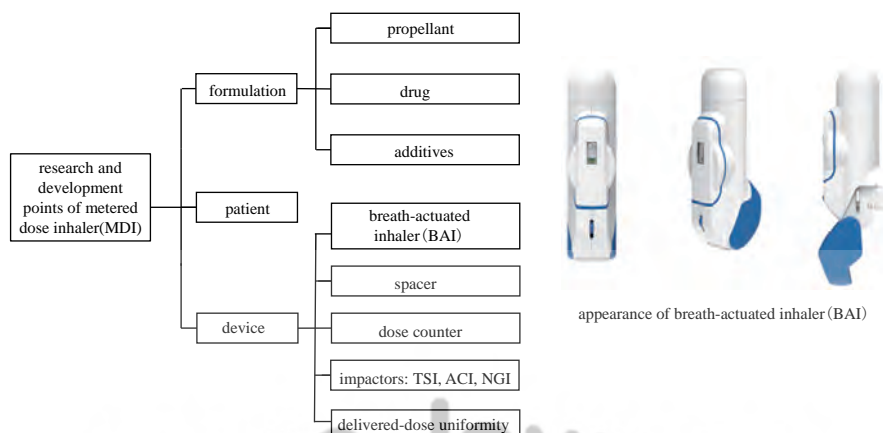
- 1409** 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展·····贺梦媛, 丛竹凤, 张 兵, 高 鹏*, 高树中
Research Progress in Preparation and Pharmaceutical Dosage Forms of Ethosomes in Recent Years
·····HE M Y, CONG Z F, ZHANG B, GAO P*, GAO S Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.001



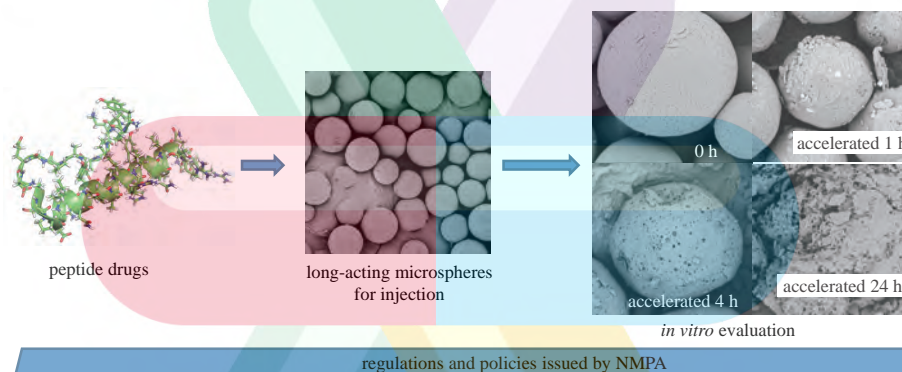
- 1418** 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展···刘家信, 杨硕晔*, 徐晴晴, 张梦玮, 张 璐
Research Progress of Functional Nanomaterials in Application of Photothermal Therapy for Tumors
·····LIU J X, YANG S Y*, XU Q Q, ZHANG M W, ZHANG L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.002



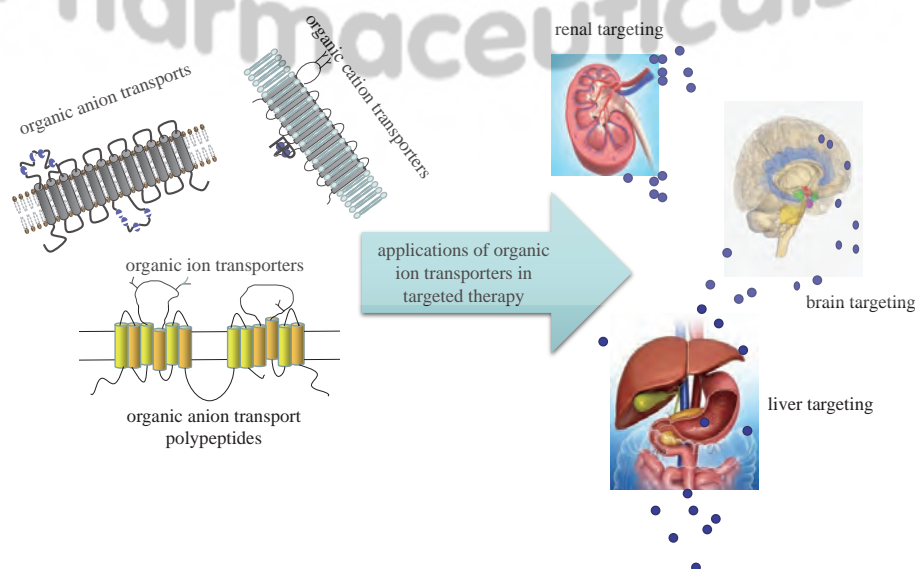
- 1429** 吸入气雾剂研发要点概述.....封安杰, 李凌军*
 Overview of Main Points of Metered Dose Inhaler.....FENG A J, LI L J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.003



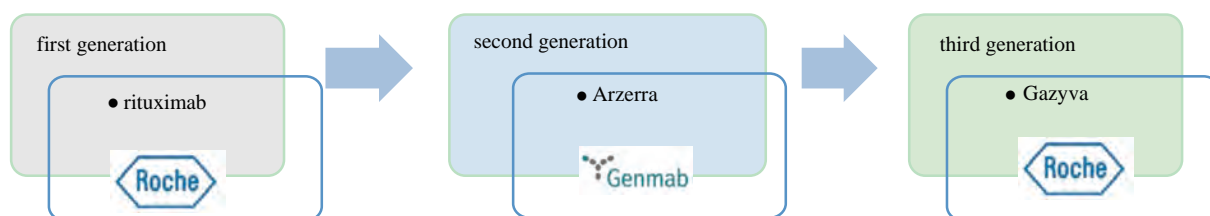
- 1436** 多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析...顾玲玲, 吴忠虹, 尹霞, 苏日佳, 徐朋
 Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs.....GU L L, WU Z H, YIN X, SU R J, XU P
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.004



- 1444** 有机离子转运体相关靶向药物的应用进展.....王立, 冯俊宇, 任君刚, 王淑静, 张文君
 Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters.....WANG L, FENG J Y, REN J G, WANG S J, ZHANG W J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

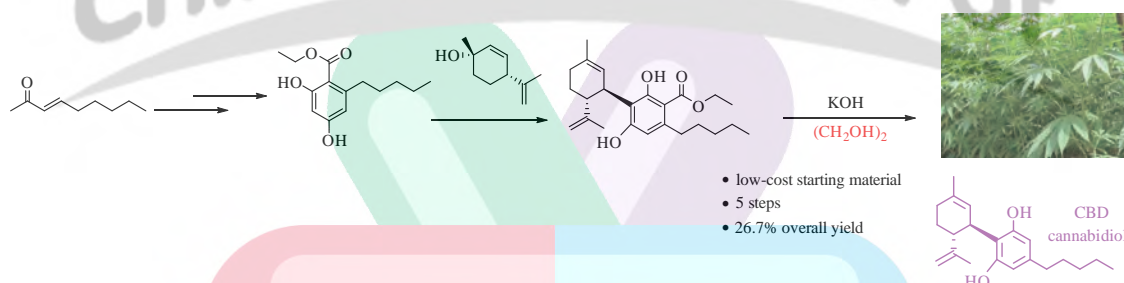


- 1452** 抗 CD20 单克隆抗体药物的研发进展.....郑淑贞, 周逢云, 代 虎, 朱建伟*
 Research and Development Progress of Anti-CD20 Monoclonal Antibody Drugs.....
ZHENG S Z, ZHOU F Y, DAI H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006

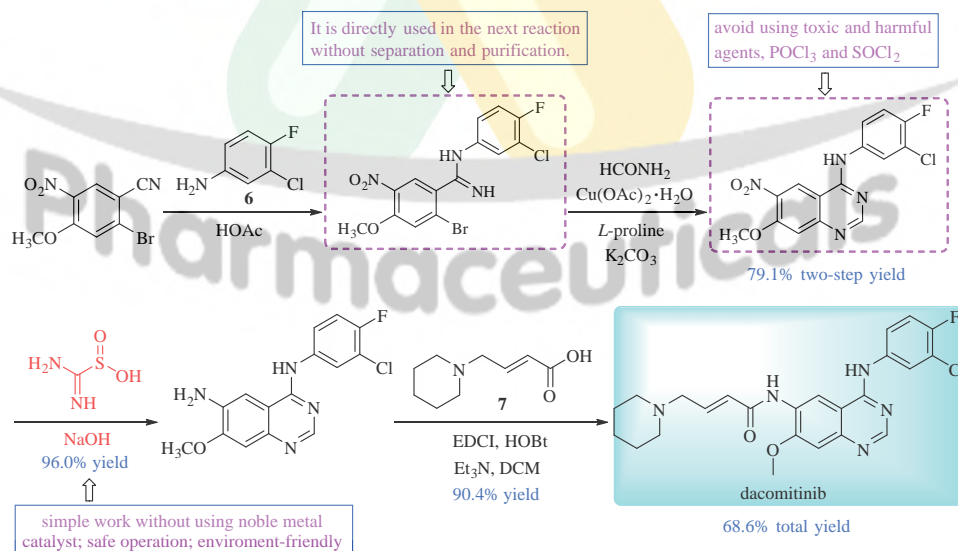


· 研究论文(Paper) ·

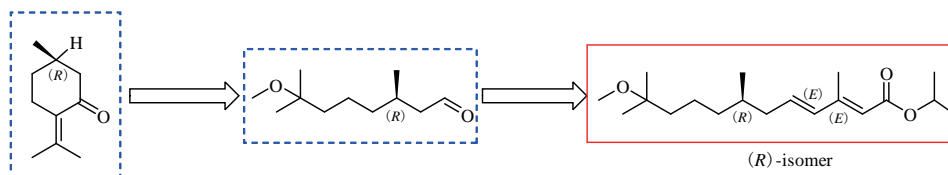
- 1460** 大麻二酚的合成工艺优化.....焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 李建其, 张庆伟*
 Improved Synthetic Process of Cannabidiol.....
JIAO M R, HUANG Z Y, PENG X Y, LI J Q, ZHANG Q W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007



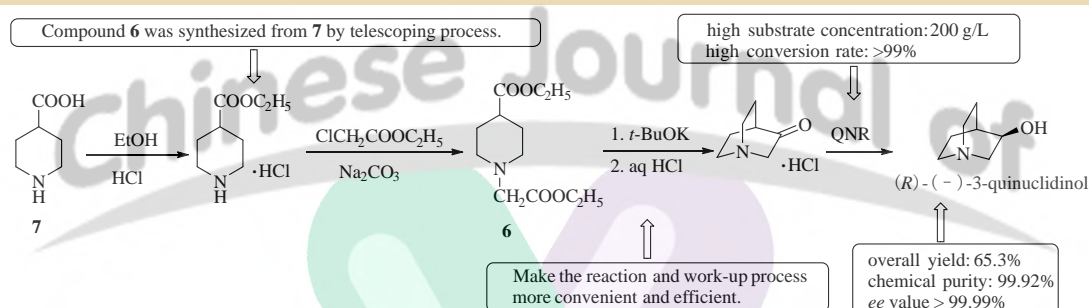
- 1464** 达克替尼的合成工艺改进.....刘长春, 周鑫鑫, 闵 沁, 侯跃阳, 陈秋云
 Improved Synthesis of Dacomitinib.....
LIU C C, ZHOU X X, MIN Q, HOU Y Y, CHEN Q Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.008



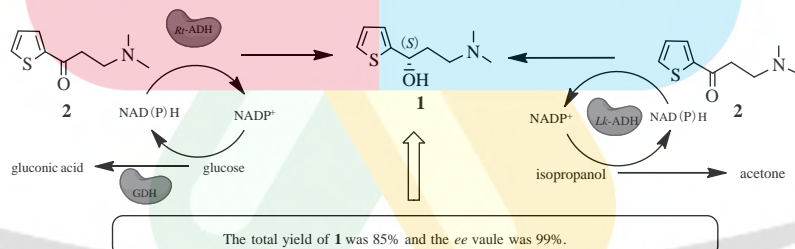
- 1468** 甲氧普烯中手性杂质的合成.....蔡建光, 阳 凯, 林塘煊, 王灵辉, 王 冠*
 Synthesis of Chiral Impurity in Methoprene...CAI J G, YANG K, LIN T H, WANG L H, WANG G*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.009



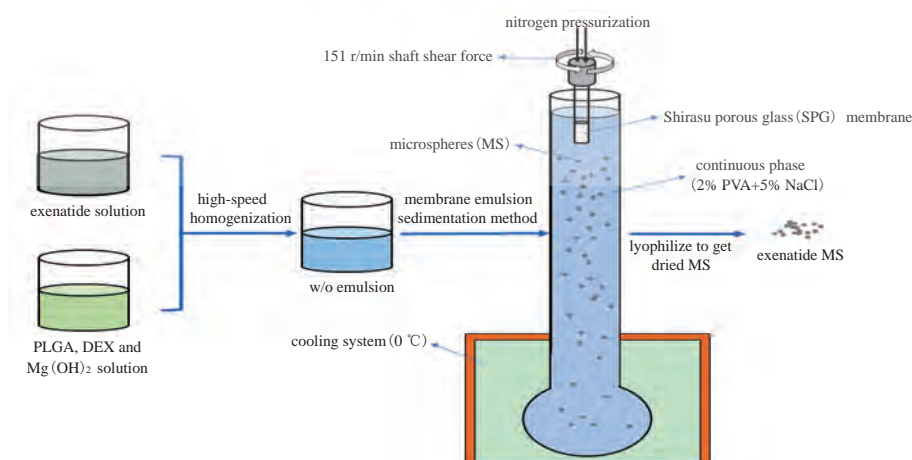
- 1472** (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化.....吴泽农, 蔡青峰, 张福利, 陈少欣, 余 俊*
 Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol.....
WU Z N, CAI Q F, ZHANG F L, CHEN S X, YU J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010



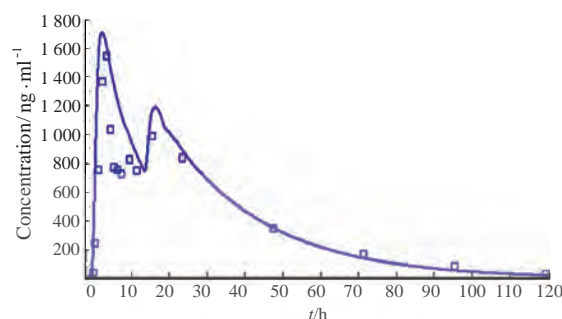
- 1476** 度洛西汀手性中间体的生物合成.....陈宇涵, 鄢定玉, 阳小姣, 钟国寿
 Biosynthesis of Chiral Intermediate for Duloxetine...CHEN Y H, YAN D Y, YANG X J, ZHONG G S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.011



- 1480** 艾塞那肽长效缓释微球的研制.....王 猛, 张宇桐, 郜珍叶, 吴 飞, 金 拓*
 Preparation of Exenatide Long-acting Sustained-release Microspheres.....
WANG M, ZHANG Y T, GAO Z Y, WU F, JIN T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.012

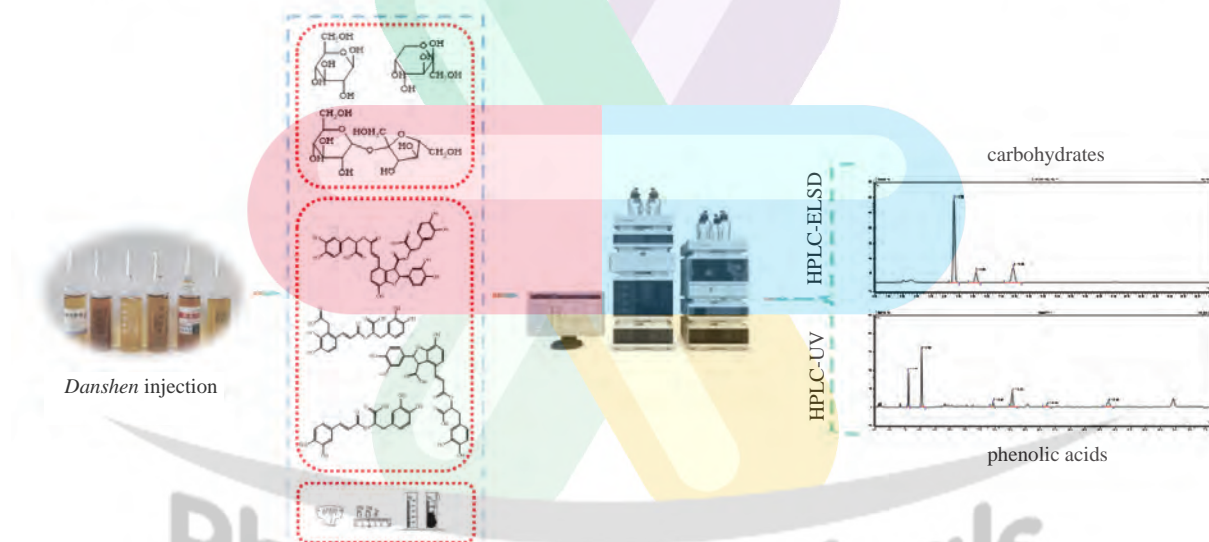


- 1487** GastroPlus 软件在预测甲苯磺酸索拉非尼片生物等效性中的应用.....孙运栋, 王小雷, 曾 金, 曹 祥, 徐翰林
Application of GastroPlus Simulation in Bioequivalence Study of Sorafenib Tosylate Tablets.....
.....SUN Y D, WANG X L, ZENG J, CAO X, XU H L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.013

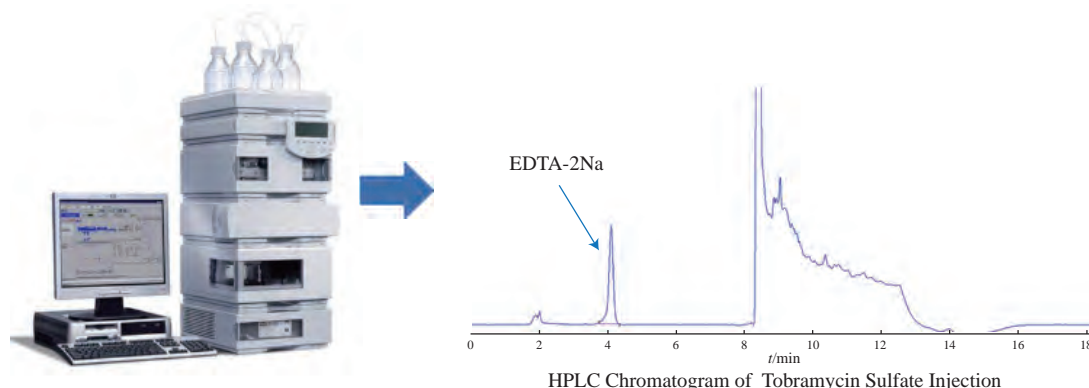


The figure shows drug concentration-time curve of sorafenib tosylate tablets predicted by GastroPlus software, which is basically consistent with the measured values.

- 1495** 市售丹参注射液的质量比较研究.....张 蓓, 李默影, 吴 彤, 周海凤*
Comparative Study on the Quality of Commercially Available *Danshen* Injection.....
.....ZHANG B, LI M Y, WU T, ZHOU H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014

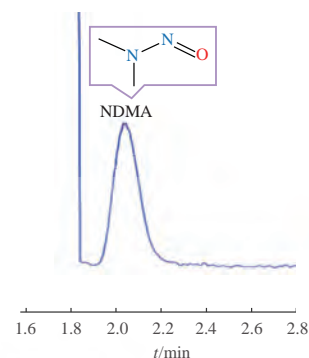


- 1501** HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量.....范 迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦 峰, 刘 浩*
Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC.....
.....FAN D, ZHAO J D, WEN H L, QIN F, LIU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015

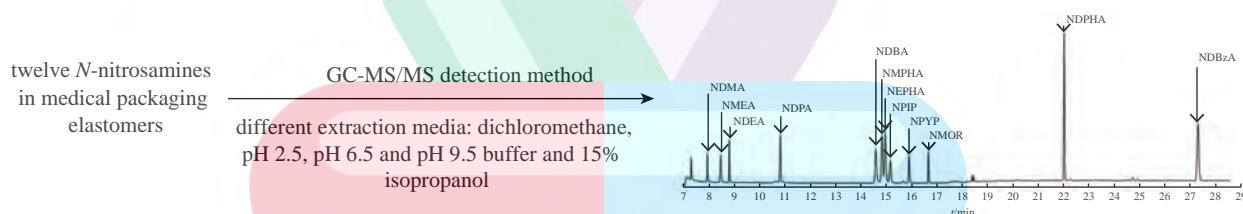


- 1504** LC-MS/MS 法测定盐酸二甲双胍缓释片中 *N*-亚硝基二甲胺及其产生原因初探.....张一平, 鲍梦娟, 贾永娟, 夏学军*
Determination of *N*-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets by LC-MS/MS and Preliminary Study on Its Causes.....ZHANG Y P, BAO M J, JIA Y J, XIA X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.016

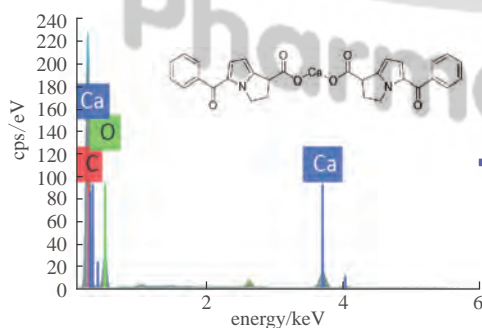
stress conditions	concentration of detected NDMA/ng.ml ⁻¹		
	metformin hydrochloride	pharmaceutical excipients	sustained-release tablets
initial	—	—	—
thermal degradation	—	—	—
photolysis	—	1.7	3.1
acid hydrolysis	—	—	—
alkaline hydrolysis	1.0	0.5	1.2
oxidation	9.8	18.5	38.9



- 1510** GC-MS/MS 法测定医药包装弹性体中的 12 种亚硝胺.....张 静, 翟小语, 吴 莹, 林黄静, 张毅兰*
Determination of Twelve Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers by GC-MS/MS
.....ZHANG J, ZHAI X Y, WU Y, LIN H J, ZHANG Y L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.017



- 1516** 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制.....郝贵周, 冯 中, 秦士慧, 庞黎玲, 朱 鹏, 张贵民*
Control and Analysis of Visible Particles in Ketorolac Tromethamine Injection.....HAO G Z, FENG Z, QIN S H, PANG L L, ZHU P, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.018



PP ampoules with lower calcium content should be selected as the packaging material for ketorolac tromethamine injection.

- 1522 美国 FDA 橙皮书的介绍及启示·····孙 搏, 陈桂良, 宁黎丽*
Introduction and Enlightenment of the US Food and Drug Administration's Orange Book·····
·····SUN B, CHEN G L, NING L L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.019

- 1529 澳大利亚非处方药上市审评分类管理路径研究·····孟思梦, 吴 茹, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Investigation on Management Path of Classification Management of Australian Over-The-Counter
Medicines Marketing Review·····MENG S M, WU R, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.020

- 1534 中国医药工业发展现状浅析与未来挑战·····汤 涵, 苗采烈, 林凡钰, 李宗阳, 李彩霞, 柳鹏程*
Development Status Analysis and Future Challenges of China's Pharmaceutical Industry·····
·····TANG H, MIAO C L, LIN F Y, LI Z Y, LI C X, LIU P C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.021

· 其他 ·

广告索引 (1463)

制药工程专业英语特点与实践应用 刘莹 (1545)

制药行业英语教育教学理论与应用研究 姚晓超 (1546)

雷公藤多苷片的提取工艺研究及慢性肾病的改善 王姗姗 (1548)

Pharmaceuticals

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.11 November 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
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	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信作者, 如为第一作者则不加“*”号。*To whom correspondence should be addressed.

对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 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*140*zh*P*20.00* *21*2021-11

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。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy



微博: weibo.com/cjph

2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

读者对象：医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

主要栏目：专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 cjph@pharmadl.com

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 lsj@pharmadl.com

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jia sheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan), 刘文晗 (LIU Wenhan)

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao), 张丽冰 (ZHANG Libing)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司

研究论文

大麻二酚的合成工艺优化

焦民茹¹, 黄子依^{1,2}, 彭新艳¹, 李建其¹, 张庆伟^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 上海 201203; 2. 复旦大学药学院, 上海 201203)

摘要: 用 3-壬烯-2-酮(2)与丙二酸二乙酯(3)经 Michael 加成、羟醛缩合反应生成 3-氧代-4-(乙氧羰基)-5-戊基-1-环己烯-1-醇钠(4), 4 经溴代制得 2,4-二羟基-3,5-二溴-6-戊基苯甲酸乙酯(5)。5 再经催化氢化生成 2,4-二羟基-6-戊基苯甲酸乙酯(6), 采用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 作为路易斯酸, 6 与 (1*S*,4*R*)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-醇(7)经亲电取代反应生成 2,4-二羟基-3-[(1*R*,6*R*)-3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-基]-6-戊基苯甲酸乙酯(8), 8 经乙二醇/KOH 回流脱羧制得大麻二酚(1)粗品, 柱色谱纯化后用 8%乙醇重结晶得 1。优化后的工艺操作简便, 1 纯度可达 99.5%, 总收率为 26.7%。

关键词: 大麻二酚; 合成; 优化**中图分类号:** R282.71; R287**文献标志码:** A**文章编号:** 1001-8255(2021)11-1460-04**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007

Improved Synthetic Process of Cannabidiol

JIAO Minru¹, HUANG Ziyi^{1,2}, PENG Xinyan¹, LI Jianqi¹, ZHANG Qingwei^{1*}

(1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;

2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

ABSTRACT: In this report, the synthetic process of cannabidiol(1) was improved. Sodium 3-oxo-4-(ethoxycarbonyl)-5-pentylcyclohex-1-en-1-olate(4) was prepared from non-3-en-2-one(2) and diethyl malonate(3) by Michael addition reaction and aldol condensation reaction. Then, the compound 4 was brominated to give ethyl 2,4-dihydroxy-3,5-dibromo-6-pentylbenzoate(5). Next, ethyl 2,4-dihydroxy-6-pentylbenzoate(6) was prepared by catalytic hydrogenation of 5. Then, the electrophilic substitution reaction of compound 6 with (1*S*,4*R*)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-ol(7) gave ethyl 2,4-dihydroxy-3-[(1*R*,6*R*)-3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-6-pentylbenzoate(8). Crude 1 was obtained by decarboxylation of compound 8 in ethylene glycol/KOH under reflux conditions. The final product was obtained by purification with column chromatography and recrystallization in 8% ethanol. This improved process was easy to operate with an overall yield of 26.7% and purity of 99.5%, which was suitable for industrial production.

Key Words: cannabidiol; synthesis; optimization

大麻二酚(cannabidiol, CBD, 1), 化学名为 2-[(1*R*,6*R*)-3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯-

1-基]-5-戊基-1,3-苯二醇, 是一种非致幻性大麻提取物, 具有降血糖、抗肿瘤、抗精神病、抗焦虑、止痛及抗炎等多种生物活性^[1-4]。2018年6月, 主要成分为 1 的药物 Epidiolex 被美国 FDA 批准用于治疗 2 岁及以上患者的 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征相关的癫痫发作; 2020 年 7 月, 又被批准用于治疗 1 岁及以上患者与结节性硬

收稿日期: 2021-09-10

作者简介: 焦民茹(1994—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 靶向性新药研发及药物产业化。

通信作者: 张庆伟(1983—), 男, 副研究员, 从事靶向性抗肿瘤、中枢神经及心脑血管原创性新药研发及医药品种的产业化开发研究。

E-mail: sipiqingwei@163.com

化复合症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 相关的癫痫发作。目前 **1** 主要从工业大麻中提取获得, 但由于其分子组成与大麻中致幻活性成分四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol, THC) 完全一致, 两者理化性质十分接近, 提取高纯度 **1** 存在一定难度。采用化学合成手段可制备收率稳定、纯度较高的 **1**, 具有一定的工业应用前景。

已有文献以 3-壬烯-2-酮 (**2**) 为起始物料^[5], 与丙二酸二乙酯 (**3**) 经 Michael 加成、羟醛缩合生成 3-氧代-4-(乙氧羰基)-5-戊基-1-环己烯-1-醇钠 (**4**), **4** 经溴代制得 2,4-二羟基-3,5-二溴-6-戊基苯甲酸乙酯 (**5**), **5** 再经催化氢化生成 2,4-二羟基-6-戊基苯甲酸乙酯 (**6**), **6** 与 (1*S*,4*R*)-1-甲基-4-(1-甲基乙烯基)-2-环己烯-1-醇 (**7**) 经亲电取代反应生成 2,4-二羟基-3-[(1*R*,6*R*)-3-甲基-6-(1-甲基乙烯基)-2-环己烯-1-基]-6-戊基苯甲酸乙酯 (**8**), **8** 最后经脱羧反应制得 **1** (图 1)。本研究参考文献并进行以下优化^[5]: ①按文献方法制备 **8** 时, 发现 **6** 始终反应不完全, 体系中副产物较多且难以纯化, 优化后采用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 为路易斯酸, 甲苯为溶剂, 60 °C 反应 3 h 即可基本转化完全, 反应结束后水层用枸橼酸溶液调至 pH 4 ~ 6, 经乙酸乙酯萃取后有机相直接浓缩制得 **8**, 收率 75.3%。②制备 **1** 时, 按文献用甲醇和氢氧化锂溶液混合溶剂加热回流反应 24 ~ 48 h 后发现 **8** 仍有大量剩余, 优化后采用乙二醇和氢氧化钾溶液为溶剂, 氮气保护下回流反应 2 h 即可, 收率 66.5%。优化后的工艺操

作方便, 产品纯度 99.5%, 总收率为 26.7% (文献^[5]: 22.4%)。

实验部分

3-氧代-4-(乙氧羰基)-5-戊基-1-环己烯-1-醇钠 (**4**)

于 20 °C 向 **3** (上海毕得医药科技有限公司, 含量 99%, 75.73 g, 0.47 mol) 中滴加 20% 乙醇钠溶液 (160 ml, 0.47 mol), 滴毕加热至 45 °C, 滴加 **2** (上海毕得医药科技有限公司, 含量 96%, 70.42 g, 0.50 mol), 滴毕升温至 70 °C 反应 3 h。将反应液冷却至 0 °C 后搅拌 2 h。过滤, 粗品用无水乙醇 (250 ml) 打浆, 过滤得白色固体 **4** (107.56 g, 82.3%), mp > 250 °C (文献^[5]: 收率 82%, mp 244 ~ 251 °C)。LRMS-ESI (m/z): 275.39 [$\text{M} - \text{H}$]⁻; ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.37 (s, 1H), 3.99 ~ 4.04 (m, 2H), 2.71 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.05 ~ 2.13 (m, 1H), 1.99 (dd, $J=15.7$ 、4.4 Hz, 1H), 1.66 (dd, $J=15.7$ 、12.1 Hz, 1H), 1.08 ~ 1.34 (m, 11H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

2,4-二羟基-3,5-二溴-6-戊基苯甲酸乙酯 (**5**)

将 **4** (60.12 g, 0.22 mol) 和乙酸钠 (71.38 g, 0.87 mol) 溶解于乙酸 (300 ml) 中, 55 °C 滴加液溴 (86.40 g, 0.54 mol), 滴毕继续搅拌反应 3 h。将反应液冷却至室温, 搅拌下滴加水 (500 ml), 析出沉淀, 过滤, 滤饼用石油醚 (200 ml) 打浆, 抽滤得白色固体 **5** (71.04 g, 80.2%), mp 67.1 ~ 67.6 °C (文献^[5]: 收率 80%, mp 69 ~ 71 °C)。LRMS-ESI (m/z): 480.54 [$\text{M} - \text{H}$]⁻; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ :

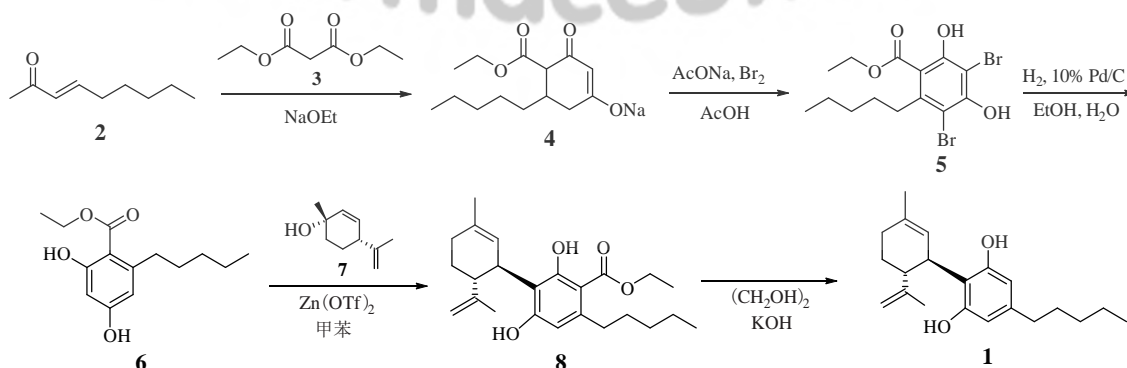


图 1 **1** 的合成路线
Fig.1 Synthetic Route of **1**

12.32(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.46(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.05 ~ 3.15(m, 2H), 1.53 ~ 1.60(m, 2H), 1.28 ~ 1.46(m, 7H), 0.93(t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

2,4-二羟基-6-戊基苯甲酸乙酯 (6)

将 **5** (51.12 g, 0.12 mol)、枸橼酸钠 (67.07 g, 0.31 mol)、10% 钨炭 (8.0 g) 加入氢化釜中, 加入乙醇 (100 ml) 和水 (150 ml)。将容器密封加氢至 0.5 MPa, 65 °C 搅拌反应 24 h。将反应液冷却至室温, 经硅藻土过滤, 滤渣用甲苯 (150 ml) 洗涤, 滤液和洗液合并后分液, 有机相依次以饱和碳酸氢钠溶液 (80 ml) 及饱和氯化钠溶液 (80 ml×2) 洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用正庚烷 (75 ml) 重结晶, 得白色固体 **6** (24.84 g, 80.7%), mp 65.5 ~ 67.8 °C (文献^[5]: 收率 71%, mp 67 ~ 69 °C)。LRMS-ESI(m/z): 250.85[M - H]⁻; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11.79(s, 1H), 6.27(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.22(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 4.40(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.82 ~ 2.88(m, 2H), 1.52 ~ 1.58(m, 2H), 1.41(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.34(dq, $J=7.1$ 、3.6 Hz, 4H), 0.90(t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

2,4-二羟基-3-[(1R,6R)-3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-基]-6-戊基苯甲酸乙酯 (8)

将 **6** (5.01 g, 19.87 mmol) 和 Zn(OTf)₂ (2.89 g, 7.95 mmol) 混合, 加入甲苯 (150 ml), 氮气保护下于 60 °C 搅拌 30 min, 滴加含 **7** (6.05 g, 39.73 mmol) 的甲苯 (100 ml) 溶液, 滴毕继续搅拌反应 3 h。将反应液冷却至室温, 加入水 (150 ml), 分液, 有机相减压浓缩, 剩余物用乙醇 (30 ml) 复溶, 加入 5% 氢氧化锂溶液 (50 ml), 加入正庚烷 (25 ml), 室温搅拌 1 h。分层, 水层以 30% 枸橼酸溶液 (50 ml) 调至 pH 4 ~ 6, 加入乙酸乙酯 (90 ml), 分液, 有机相依次以饱和碳酸氢钠溶液 (50 ml×2) 及饱和氯化钠溶液 (50 ml×2) 洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 得无色油状物 **8** (5.78 g, 75.3%)。纯度 98.08% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Welch Ultimate XB-C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A 为甲醇溶液, B 为 0.05% 三氟乙酸水溶液, 梯度洗脱 (0—20 min, A 20%; 20—50 min, A 90%;

50—60 min, A 20%); 检测波长 220 nm; 柱温 30 °C; 流速 1 ml/min]。LRMS-ESI(m/z): 384.89[M - H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.10(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.21(s, 1H), 5.55(s, 1H), 4.52(s, 1H), 4.33 ~ 4.42(m, 3H), 4.09(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.81 ~ 2.93(m, 1H), 2.70 ~ 2.80(m, 1H), 2.38(dd, $J=15.1$ 、7.9 Hz, 1H), 2.22(dt, $J=16.5$ 、8.3 Hz, 1H), 2.09(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.77 ~ 1.85(m, 5H), 1.71(s, 3H), 1.47 ~ 1.57(m, 2H), 1.40(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.28 ~ 1.36(m, 4H), 0.89(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

大麻二酚 (1)

将 **8** (5.01 g, 12.96 mmol) 用乙二醇 (150 ml) 溶解, 加入 20% 氢氧化钾溶液 (30 ml), 氮气保护下回流反应 2 h。将反应液冷却至室温, 加入 20% 枸橼酸溶液 (80 ml) 调至 pH 4 ~ 6, 再加入乙酸乙酯 (90 ml), 分液, 有机相依次以饱和碳酸氢钠溶液 (50 ml×2) 及饱和氯化钠溶液 (50 ml×2) 洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱色谱 [洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (30 : 1)] 纯化, 所得黄色油状物用 8% 乙醇 (40 ml) 复溶, 0 °C 冷冻静置 48 h, 抽滤, 干燥后得淡黄色粉末 **1** (2.71 g, 66.5%), mp 61.9 ~ 62.6 °C (文献^[5]: 43 ~ 47 °C)。纯度 99.5% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Welch Ultimate XB-C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A 为 35% 乙腈水溶液, B 为 0.05% 三氟乙酸水溶液, 梯度洗脱 (0—25 min, A 10%; 25—40 min, A 90%; 40—45 min, A 10%); 检测波长 220 nm; 柱温 30 °C; 流速 1 ml/min]。[α]_D²⁵ - 124.164 °(c 1.0, 乙酸乙酯) [文献^[5]: [α]_D²⁵ - 121 °(c 1.0, 乙酸乙酯)]。LRMS-ESI(m/z): 312.90[M - H]⁻; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 6.09(s, 2H), 5.30(s, 1H), 4.47(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.43(dd, $J=2.4$ 、1.3 Hz, 1H), 3.90 ~ 3.97(m, 1H), 2.90(td, $J=10.4$ 、5.2 Hz, 1H), 2.32 ~ 2.44(m, 2H), 2.15 ~ 2.26(m, 1H), 2.00(d, $J=18.0$ Hz, 1H), 1.72 ~ 1.77(m, 2H), 1.68(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.55(dt, $J=15.0$ 、7.6 Hz, 2H), 1.25 ~ 1.37(m, 4H), 0.89(t, $J=7.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ:

157.30, 150.28, 142.66, 134.26, 127.29, 115.93, 110.51, 108.31, 46.36, 37.44, 36.59, 32.64, 32.00, 31.68, 30.70, 23.65 (d, $J=19.6$ Hz), 19.50, 14.41。

参考文献:

- [1] CHAVES Y C, GENARO K, STERN C A, *et al.* Two-weeks treatment with cannabidiol improves biophysical and behavioral deficits associated with experimental type-1 diabetes [J]. *Neurosci Lett*, 2020, **729**: 135020.
- [2] OPITZ B J, OSTROFF M L, WHITMAN A C. The potential clinical implications and importance of drug interactions between anticancer agents and cannabidiol in patients with cancer [J]. *J Pharm Pract*, 2020, **33**(4): 506-512.
- [3] ZUARDI A W, DE S C J A, HALLAK J E C, *et al.* Handbook of cannabis and related pathologies: the anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) [M]. New York: Academic Press, 2017: 131-139.
- [4] 何锦凤, 杜军强, 陈天鹏. 汉麻叶的生物活性成分研究现状[J]. 中国食品学报, 2011, **11**(8): 133-140.
- [5] DICKMAN D, LEVIN D. Crystalline form of cannabidiol: US, 2017349518 [P]. 2017-12-07.

广告索引

封二: 鲁南厚普制药有限公司

封三: 天津市天大天发科技有限公司

封底: 苏州海顺包装材料有限公司

中彩插 1: 中国医药保健品进出口商会

中彩插 2: 《中国医药工业杂志》征订信息