

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:

质量源于设计(QbD)在干粉吸入剂开发中的应用

董子豪, 吴闻哲

艾氯胺酮的不对称合成研究进展

郭明清, 廖宗权, 石莹, 陈永盛, 周海峰



微信号: cjph-cjph



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

ISSN 1001-8255



9 771001 825213

2021年2月

第52卷

Vol.52 No.2

中国医药工业杂志

二〇二一年

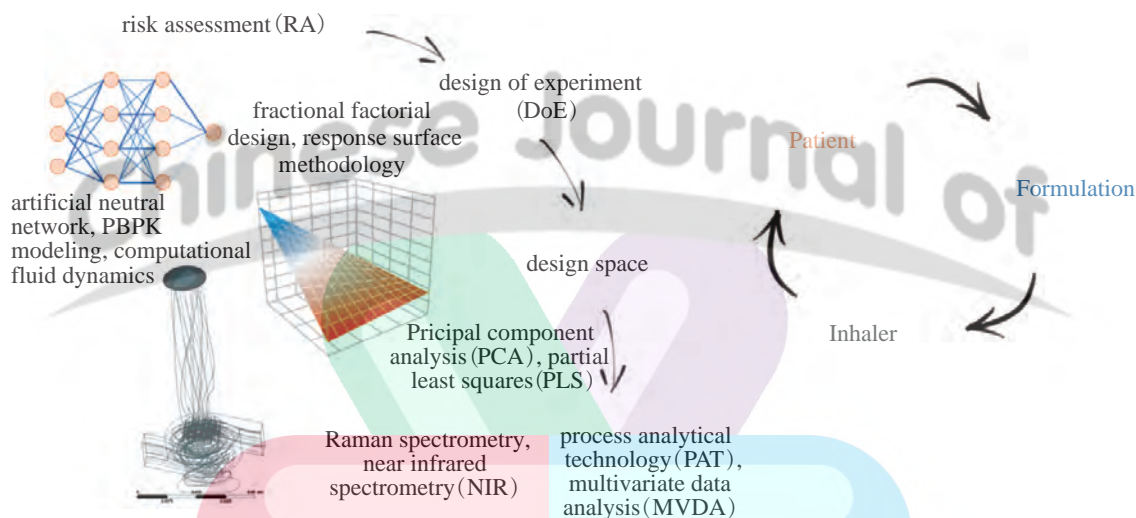
第五十二卷

第二期

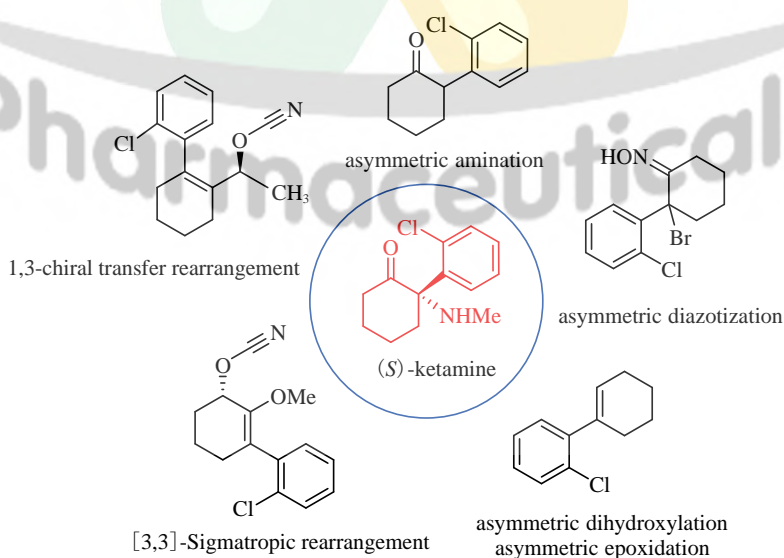
第151-282页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

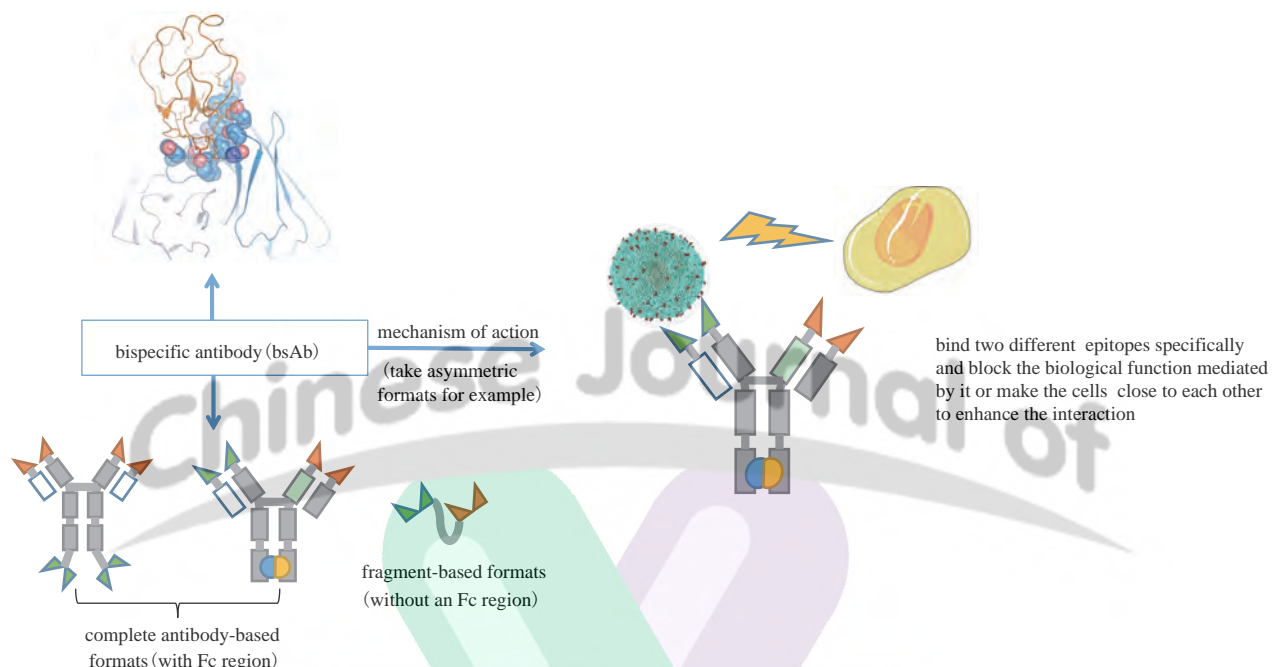
- 151 质量源于设计 (QbD) 在干粉吸入剂开发中的应用.....董子豪, 吴闻哲*
 Application of Quality by Design (QbD) in the Development of Dry Powder Inhalers.....
DONG Z H, WU W Z*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.001



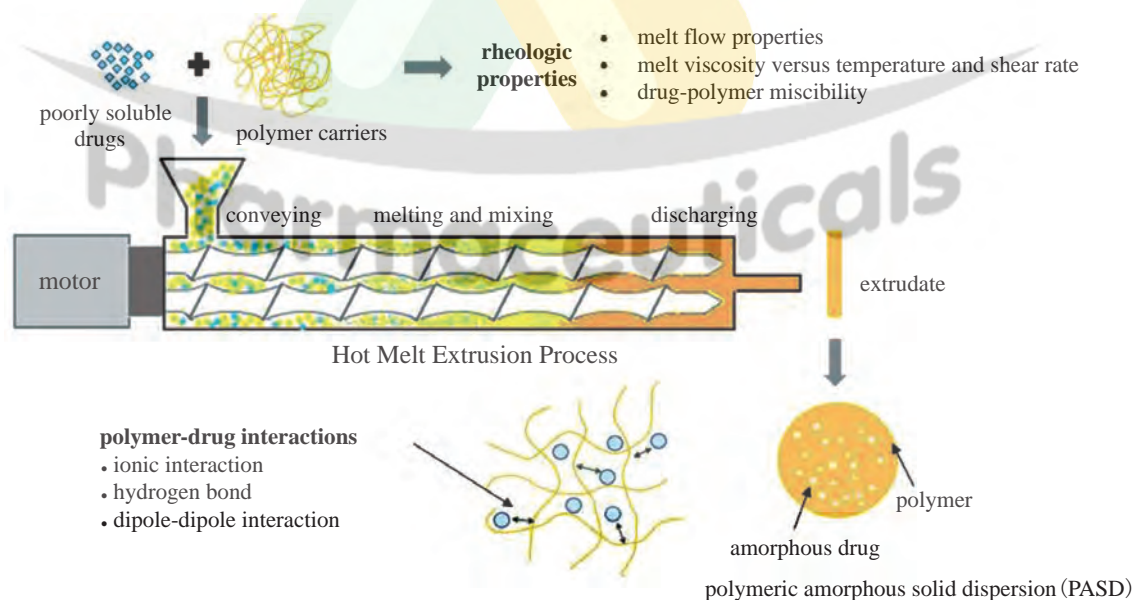
- 163 艾氯胺酮的不对称合成研究进展.....郭明清, 廖宗权, 石莹, 陈永盛, 周海峰*
 Recent Progress in Asymmetric Synthesis of Esketamine.....
GUO M Q, LIAO Z Q, SHI Y, CHEN Y S, ZHOU H F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.002



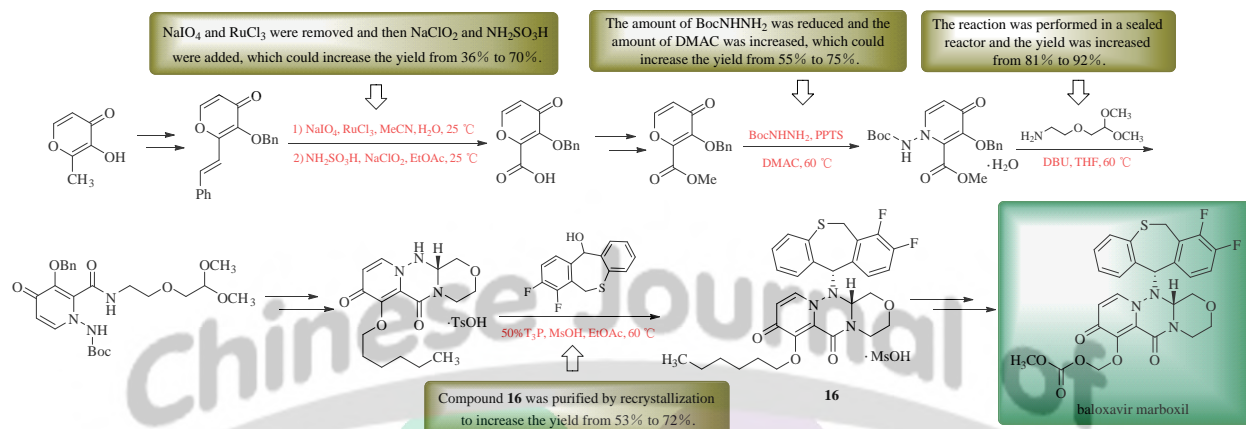
- 170 双特异性抗体产品基于结构的设计及其作用机制.....宋 硕, 钱仪敏, 王若男, 洪 敏, 李 华*
 Design and Mechanism of Bispecific Antibody Products Based on Formats.....SONG S, QIAN Y M, WANG R N, HONG M, LI H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.003



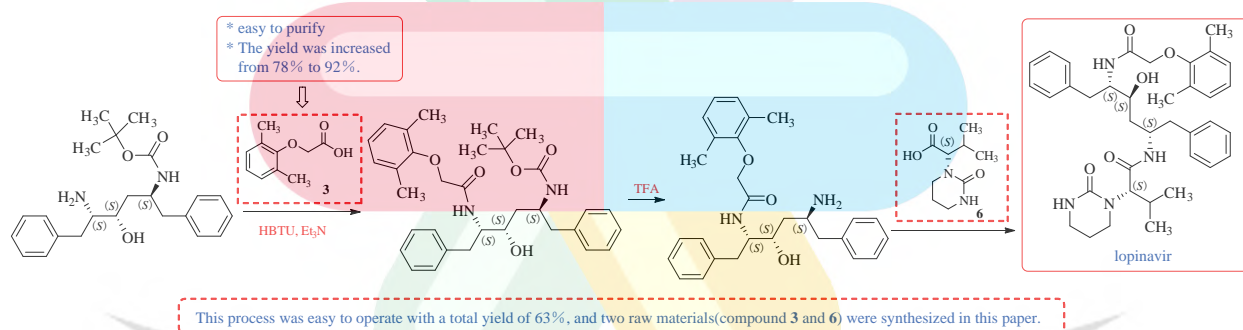
- 180 热熔挤出工艺中促进难溶性药物溶出的聚合物载体概述.....李凌晖, 涂迎盈, 赵新宇, 蒋曙光*
 An Overview of Polymer Carriers for Promoting the Dissolution of Poorly Soluble Drugs in Hot Melt Extrusion Process.....LI L H, TU Y Y, ZHAO X Y, JIANG S G*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.004



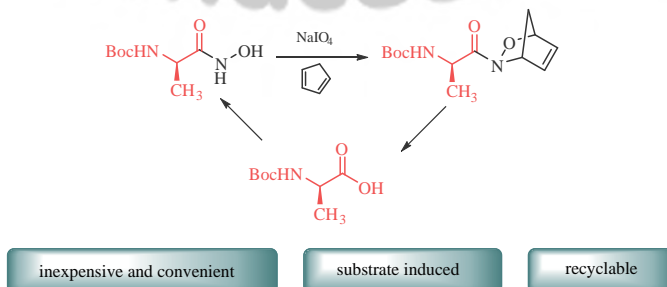
- 190** 新型抗流感病毒药物玛巴洛沙韦的合成工艺优化.....周立昕, 彭嘉娟, 贾中天, 朱雪焱, 张 鹏*
Improved Synthetic Process of Novel Anti-influenza Virus Drug Baloxavir Marboxil.....
.....ZHOUL X, PENG J J, JIA Z T, ZHU X Y, ZHANG P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.005



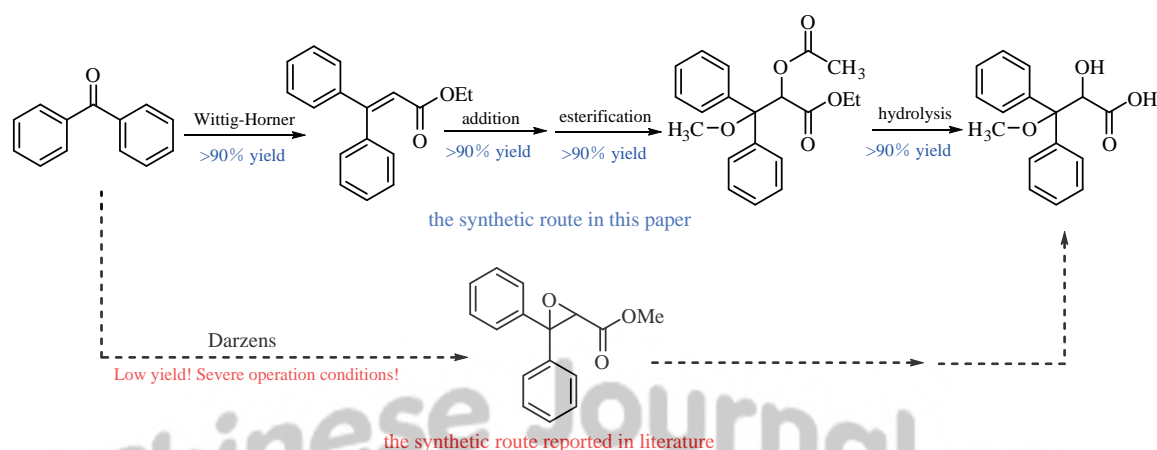
- 198** 洛匹那韦的合成工艺优化.....何茶生, 翟自然, 周 阳, 王 冠*
Improved Synthetic Process of Lopinavir.....HE C S, ZHAI Z R, ZHOU Y, WANG G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.006



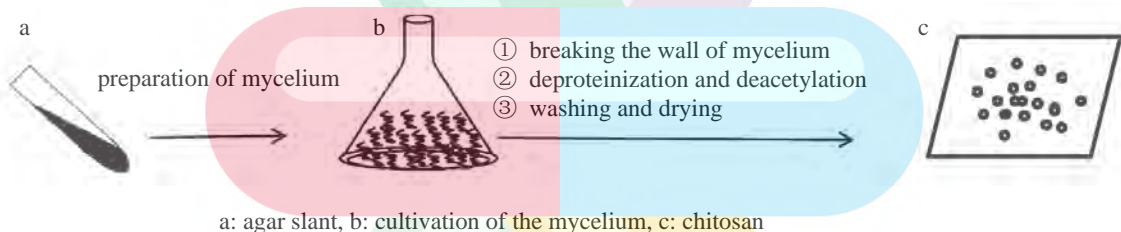
- 203** 比特拉韦关键中间体的合成工艺改进.....于立国, 孙光祥, 张云然, 朱怡君, 王 兵
Improvement of Synthetic Process for the Key Intermediate Bictegravir.....
.....YU L G, SUN G X, ZHANG Y R, ZHU Y J, WANG B
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.007



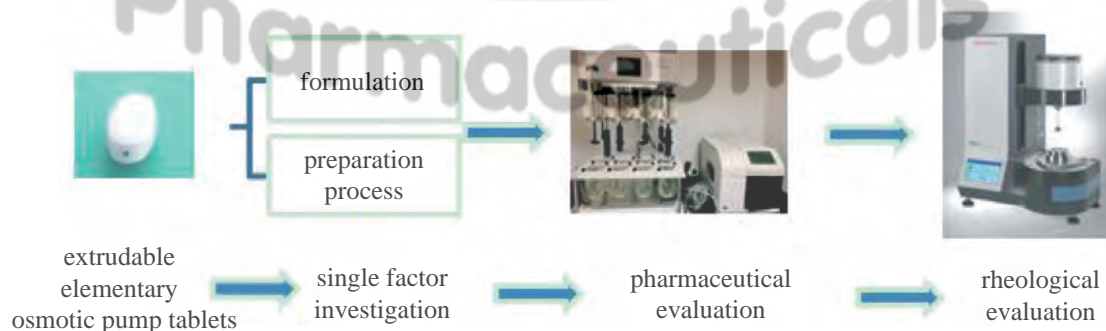
- 207** 安立生坦关键中间体的合成新方法.....贾 姝, 张聪聪, 王 硕, 姚晓敏*
A Novel Synthetic Route for the Key Intermediate of Ambrisentan.....
.....JIA S, ZHANG C C, WANG S, YAO X M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.008



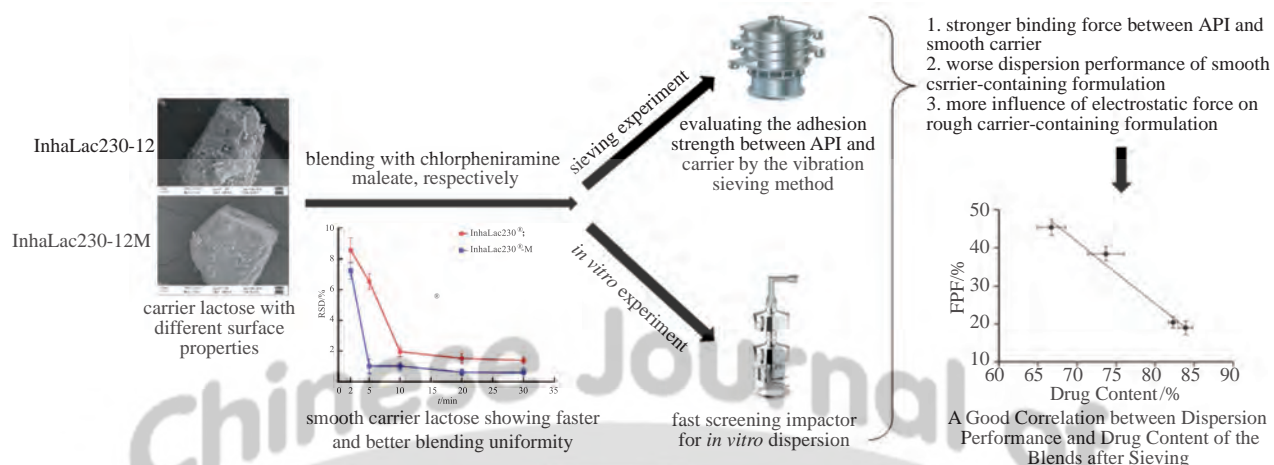
- 211** 微生物源壳聚糖的发酵工艺优化及初步结构表征.....
.....荣绍丰, 耿懂懂, 肖 刚, 薛 勇, 于 颖, 管世敏*
Fermentation Process Optimization and Preliminary Structure Characterization of Microbial Chitosan
.....RONG S F, GENG D D, XIAO G, XUE Y, YU Y, GUAN S M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.009



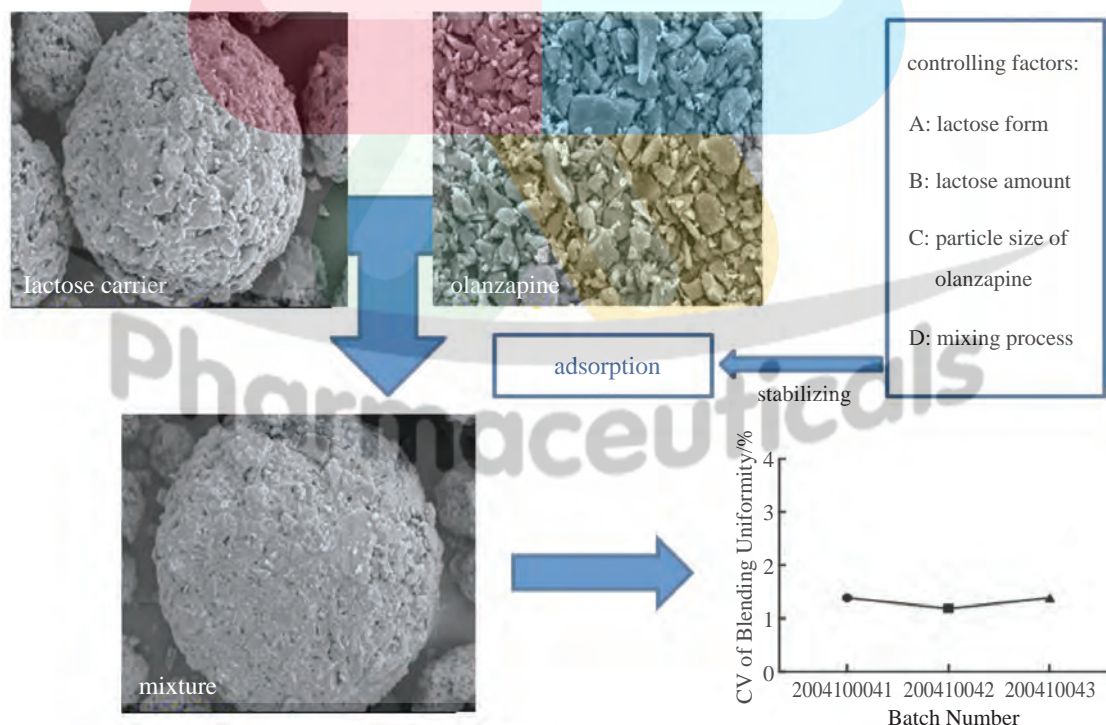
- 219** 挤出型单室渗透泵片释药性能的影响因素考察.....张栋梁, 奚 泉*, 苗佳颖
Evaluation of Influence Factors on Drug Release Performance of Extrudable Elementary Osmotic Pump
.....ZHANG D L, XI Q*, MIAO J Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.010



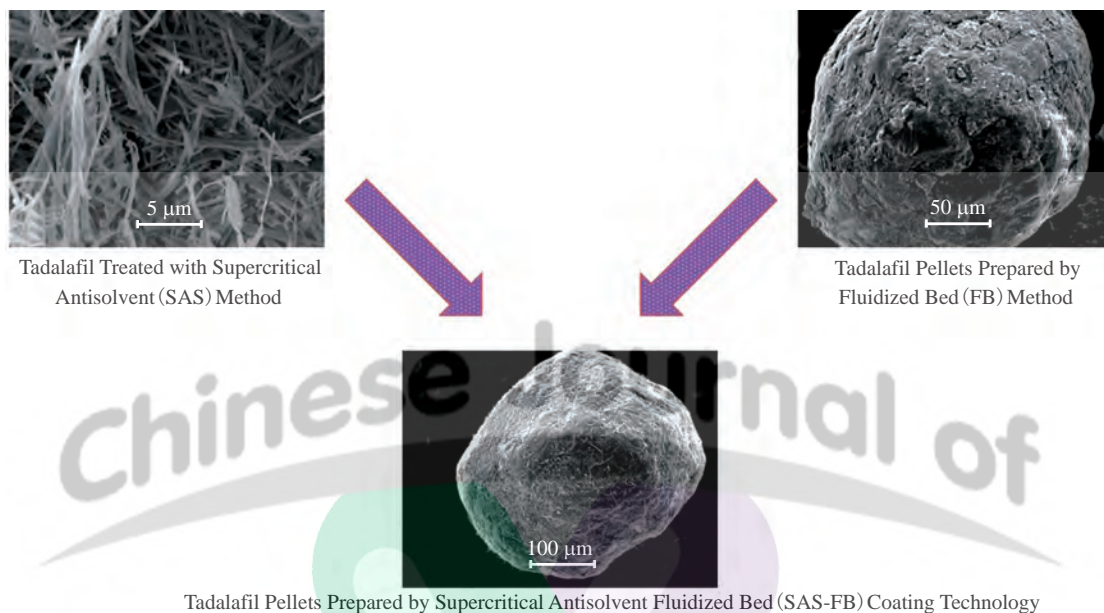
- 226 乳糖载体表面形态对吸入粉雾剂处方混合及分散性能的影响.....董徐晟, 汪 朋, 陈 岚*, 陈东浩
Effect of Surface Morphology of Lactose Carrier on Blending Process and Dispersibility of Dry Powder Inhaler Formulations.....DONG X S, WANG P, CHEN L*, CHEN D H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.011



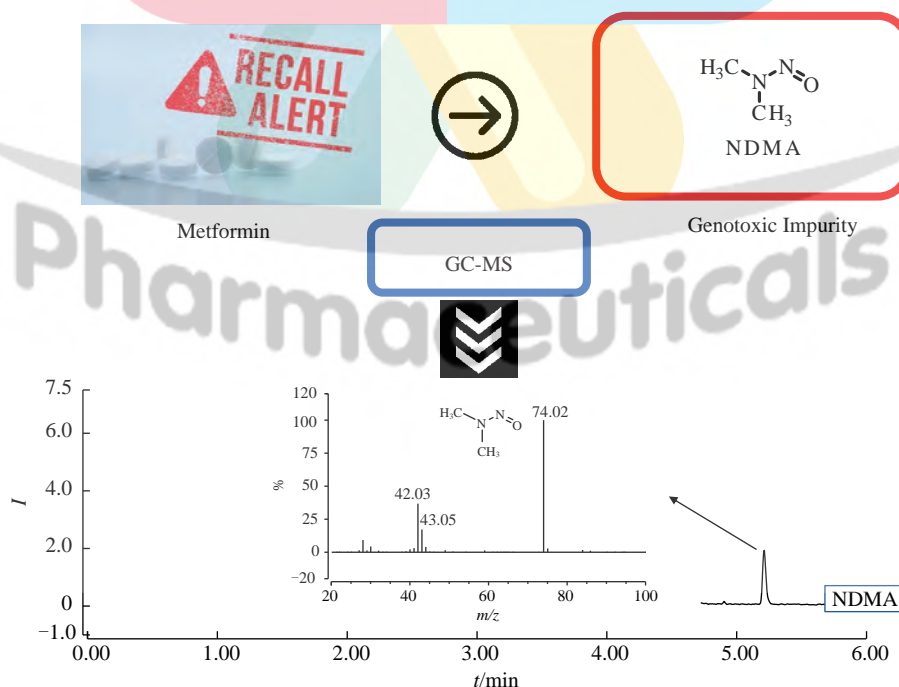
- 233 利用乳糖载体吸附性改善粉末直压奥氮平片的混合均匀度.....黎玄哲, 张鑫鑫, 易鹏艳, 丁劲松*
Improving the Blending Uniformity of Direct Compressed Olanzapine Tablets by Adsorption Effect of Lactose Carrier.....LI X Z, ZHANG X X, YI P Y, DING J S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.012



- 239 超临界反溶剂流化包衣技术制备他达拉非微丸.....何鸿玲, 张 磊, 陈婷婷, 马志敏, 李庆国*
Preparation of Tadalafil Pellets by Supercritical Antisolvent Fluidized Bed Coating Technology.....HE H L, ZHANG L, CHEN T T, MA Z M, LI Q G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.013



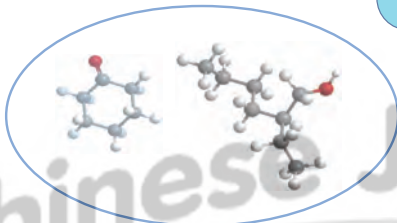
- 244 气相色谱-质谱联用法测定盐酸二甲双胍及制剂中的痕量 *N*-亚硝基二甲胺.....文松松, 牛 冲, 刘 琦, 陈 真, 徐玉文*
Determination of *N*-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride and Its Preparations by GC-MS.....WEN S S, NIU C, LIU Q, CHEN Z, XU Y W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.014



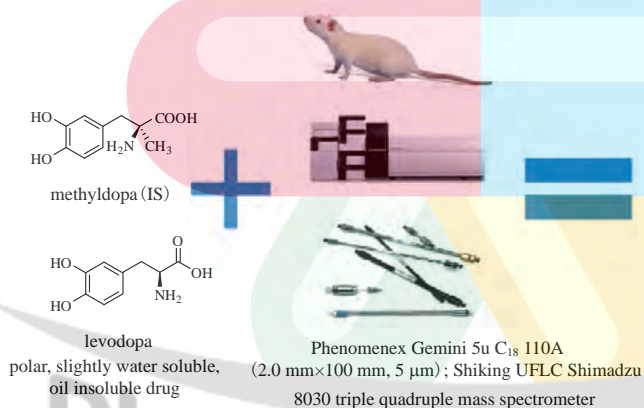
- 250 顶空气相色谱法研究一次性输液器中环己酮和 2-乙基己醇的迁移.....梁 波, 郑 烨, 王蓉佳, 张芳芳, 蔡 荣*
Migration of Cyclohexanone and 2-Ethyl-1-hexanol in Disposable Infusion Sets Determined by Headspace Gas Chromatography.....LIANG B, ZHENG Y, WANG R J, ZHANG F F, CAI R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.015



- Adding low molecular weight compounds, such as cyclohexanone and 2-ethylhexanol, to the infusion set may cause some safety issues.
- A gas chromatography method was established to determine the cyclohexanone and 2-ethyl-1-hexanol in disposable infusion sets.
- Summarize the migration law of cyclohexanone and 2-ethylhexanol when the infusion set is in contact with drugs.



- 254 UFLC-MS/MS 法测定左旋多巴大鼠血药浓度及其静脉注射给药药动力学研究.....杨 阳, 吴闻哲*, 陈洪月, 董子豪
Determination of Plasma Concentration of Levodopa in Rats by UFLC-MS/MS and Its Pharmacokinetics by Intravenous Administration.....YANG Y, WU W Z*, CHEN H Y, DONG Z H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.016



In the range of 100 - 6 000 ng/ml, the calibration curve of levodopa was linear, with a lower limit of quantitation (LLOQ) of 100 ng/ml. Average recovery of levodopa in plasma was in the range of 98.87% - 101.34%.

An UFLC-MS/MS method for the determination of levodopa in rat plasma was developed and validated.

- 261 HPLC 法测定一次性输液器中可沥滤物苯酐和苯酚.....郝贵周, 杨 永, 崔祥祯, 姚 娜, 张贵民*
Determination of Phenol and Phthalide in Disposable Infusion Set by HPLC.....HAO G Z, YANG Y, CUI X Z, YAO N, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.017

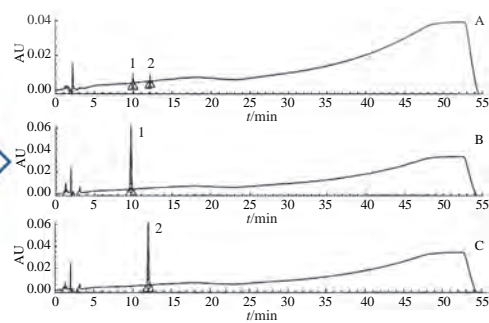


disposable infusion sets

unknown leachables
LC-MS

phthalide
 m/z 135.05 [M+H]⁺
phenol
 m/z 93.04 [M-H]⁻

HPLC



A: reference solution, B: test solution, C: blank solution
1 - phthalide; 2 - phenol

- 267 《中华人民共和国药典》2020 年版和国外药典的药包材标准体系概述.....陈 超, 王丹丹, 程 磊, 蔡志威, 陈 悦
Overview of Pharmaceuticals Packaging Materials Standard System in Chinese Pharmacopoeia
2020 Edition and Foreign Pharmacopoeia.....CHEN C, WANG D D, CHENG L, CAI Z W, CHEN Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.018

- 272 上市许可持有人制度下中欧药品委托生产质量管理政策比较研究.....杨睿雅, 梁 毅*
Comparative Research on the Quality Management Policy of China-EU Pharmaceutical Contract
Manufacturing under the Marketing Authorization Holder System.....YANG R Y, LIANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.019

- 280 中药自动化提取系统的清洁模式.....张英明, 孙 裕, 冯晓云
Cleaning Modes of Automated Extraction System in the Traditional Chinese Medicine Production
Process.....ZHANG Y M, SUN Y, FENG X Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.020

· 其他 ·

广告索引 (202)

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2期 2月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.2 February 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	许文倩	Executive Editor	XU Wenqian
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 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*132*zh*P*20.00* *20*2021-02

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-cjph



微博: weibo.com/cjph



《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 Jiasheng)

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), 许文倩 (XU Wenqian), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

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; 山东罗欣药业集团股份有限公司; 浙江海正集团有限公司



艾氯胺酮的不对称合成研究进展

郭明清¹, 廖宗权², 石莹², 陈永盛^{1,2}, 周海峰^{1*}

(1. 三峡大学生物与制药学院, 天然产物研究与利用湖北省重点实验室, 湖北宜昌 443002;

2. 宜昌人福药业有限责任公司, 湖北宜昌 443002)

摘要: 麻醉药物氯胺酮的单一异构体艾氯胺酮已作为抗抑郁药物上市, 其不对称合成研究是近年来合成化学家研究的热点。本文总结了不对称重排、不对称胺化和烯烃不对称双官能团化 3 种合成艾氯胺酮的策略, 为从事艾氯胺酮不对称合成的研究者提供参考。

关键词: 艾氯胺酮; 去甲氯胺酮; 麻醉药物; 抗抑郁药; 不对称合成

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)02-0163-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.02.002

Recent Progress in Asymmetric Synthesis of Esketamine

GUO Mingqing¹, LIAO Zongquan², SHI Ying², CHEN Yongsheng^{1,2}, ZHOU Haifeng^{1*}

(1. Hubei Key Lab. of Natural Products Research & Development, College of Biological & Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002; 2. Yichang Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd., Yichang 443002)

ABSTRACT: Esketamine, a single isomer of the anesthetic drug ketamine, has been marketed as an antidepressant. Its asymmetric synthesis has become a research focus for synthetic chemists in recent years. In this review, three strategies including asymmetric rearrangement, asymmetric amination and asymmetric difunctionalization of alkene for the synthesis of esketamine have been summarized, which will be benefit to the researchers engaged in asymmetric synthesis of esketamine.

Key Words: esketamine; norketamine; anesthetic drug; antidepressive drug; asymmetric synthesis

氯胺酮(ketamine, **1**, 图 1)是一种非常重要的小分子麻醉剂, 具有药效好、安全性高、起效快等优点。麻醉剂苯环己哌啶(phencyclidine, PCP)虽然能产生较好的麻醉效果, 但是由于存在诸多不良反应, 例如高血压、焦虑、呼吸问题、自杀倾向、成瘾和癫痫等^[1], 一度被多国政府禁止。为了减少此类麻醉剂的不良反应, 研究人员在 PCP 的基础

上进行了一系列结构修饰和优化。1963 年 CALVIN 首次合成了 **1**^[2], 药理学研究发现其具有良好的麻醉效果且不良反应小, 此后 **1** 作为 PCP 的安全替代药物被广泛用于临床, 早期主要用于战场受伤士兵的止痛, 后来由于其安全性和速效的特点也被用于儿童急诊。与传统麻醉药相比, **1** 能明显降低心血管疾病患者在麻醉中的风险, 其进入血液循环后大部分进入脑组织作用于丘脑内核, 然后分布于全身组织以及肝、肺等器官中, 脂肪内也分布着较高浓度的药物^[3-5]。**1** 主要在肝脏通过酶的生物转化代谢为去甲氯胺酮(作用强度约为 **1** 的 1/5 至 1/3, 因此使用 **1** 麻醉的患者神志恢复后仍有较长时间的嗜睡状态), 去甲氯胺酮再逐步代谢为无活性的化合

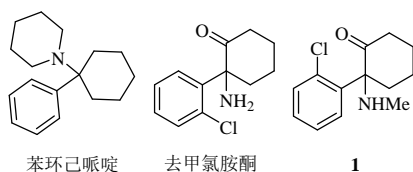
收稿日期: 2020-06-05

作者简介: 郭明清(1993—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物合成工艺开发。

E-mail: 1519432657@qq.com

通信联系人: 周海峰(1979—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事不对称催化和手性药物合成及工艺研究。

E-mail: zhouhf@ctgu.edu.cn

图 1 苯环己哌啶、去甲氯胺酮和 **1** 的结构Fig.1 Structures of Pencycildine, Norketamine and **1**

物,即脱氢去甲氯胺酮(16%)和葡萄糖醛酸苷结合物(80%),最后经肾脏排出。近30年来,**1**被广泛用于各种浅小手术、不合作小儿的诊断性麻醉以及辅助麻醉等。

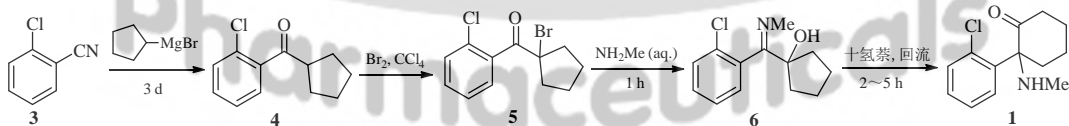
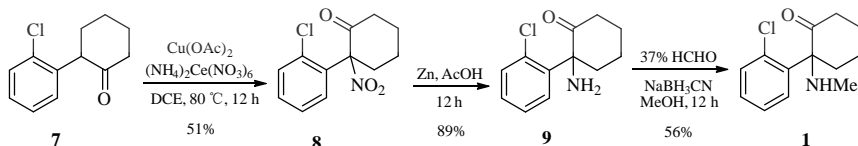
据统计,在过去的几十年里全球存在3亿抑郁症患者,传统的抗抑郁药需要数周才能发挥药效,因此速效的抗抑郁药的研究受到了广泛关注。2006年,一项研究表明注射低剂量的消旋体**1**可在2 h内产生抗抑郁作用,这为抑郁症患者带来了曙光^[6]。临床试验表明,**1**在治疗难治型的单极性和双极性抑郁症方面具有良好的疗效^[7]。**1**能刺激突触转移和分泌脑源性神经因子,该神经因子可以与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体结合,阻止N-甲基-D-门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)与AMPA受

体的结合,影响NMDA激活离子通道进而产生药理作用。静脉注射**1**通常在数小时内血浆药物浓度达到峰值,之后可持续数周使抑郁症患者不再复发。起初,临床使用的**1**是消旋体。进一步研究表明,右氯胺酮[S-(+)-ketamine, **2**,也称艾氯胺酮,esketamine]的药效是消旋体**1**的2倍、左氯胺酮的4倍。与消旋体**1**相比,**2**的麻醉、镇痛效应更强,不良反应更小,苏醒时间更短^[8-9]。2019年3月5日,美国FDA批准强生公司研发的**2**(商品名Spravato™)鼻喷雾剂上市,用于治疗抵抗性抑郁症。

1 消旋体 **1** 的合成

CALVIN首次合成**1**的路线见图2。以邻氯苯腈(**3**)为起始原料,与溴代环戊烷的格氏试剂加成得(2-邻氯苯基)环戊基甲酮(**4**),然后在四氯化碳中与溴素反应得(2-邻氯苯基)-1-溴环戊基甲酮(**5**),再与甲胺溶液反应形成亚胺化合物,最后在苯烷中回流2~5 h发生重排反应得外消旋体**1**。该合成方法中,重排反应需要190℃的高温,此步收率仅20%,而且用到了溴、四氯化碳、十氢萘等有毒试剂,但是起始原料便宜,合成步骤操作简单,依然是合成**1**的常用路线^[10-11]。

自**1**的原研合成路线报道以来,研究者一直在开发更优的合成路线,其中最具有代表性的是2017年ZHANG研究组报道的硝化合成法^[12]。如图3

图 2 **1** 的原研合成路线Fig.2 Original Synthetic Route of **1**图 3 **1** 的硝化合成路线Fig.3 Synthetic Route of **1** by Nitration

所示, 以 2-(2-氯苯基)环己酮 (**7**) 为原料, 在乙酸铜催化下, 以硝酸铈铵为硝化试剂, 得 2-(2-氯苯基)-2-硝基环己酮 (**8**), 然后硝基在锌粉和乙酸作用下还原生成 2-(2-氯苯基)-2-氨基环己酮 (**9**), 最后用氰基硼氢化钠、甲醛进行甲基化得到 **1**。该合成方法反应条件温和、合成步骤简短, 核心步骤是硝化反应。

2.1 的不对称合成

鉴于 **2** 在麻醉和抗抑郁等方面具有高活性、速效、不良反应少等优势, 制备高光学活性的 **2** 越来越受到关注。手性拆分是目前规模化制备 **2** 的主要方法。文献报道了照图 2 所示路线合成 **1**, 再经手性拆分得到 **2** 的方法^[13-14]。残留在母液中的左氯胺酮在路易斯酸催化作用下可转化成外消旋化合物, 再次拆分, 如此反复, 用以提高拆分的总收率。近年来有一些关于 **2** 的不对称合成方法报道, 主要有不对称重排、不对称胺化和烯烃不对称双官能团化 3 种策略。

2.1 不对称重排

2009 年, KIYOOKA 研究组率先报道了 **2** 的不对称重排合成路线 (图 4)^[15]。起始原料 1-乙酰基

-2-(2-氯苯基)-1-环己烯 (**10**) 经不对称还原得到手性醇。该手性醇与三氯乙酰基异氰酸酯反应生成氨基甲酸酯, 然后脱水得到氰酸烯丙酯化合物, 再经 1,3-手性迁移重排反应生成异氰酸酯化合物 **14**, 重排反应是本路线的关键步骤, 此步骤巧妙地构建了手性季碳中心。**14** 在四氢铝锂作用下还原成仲胺化合物 **15**, **15** 的烯烃部分经臭氧裂解成酮, 得到最终产物 **2**。该合成路线总收率 21%, 产物 *ee* 值可达 99%。第一步不对称还原反应尝试了 2 种不同的催化剂, 结果表明, 使用催化剂 Ru[(*R,R*)-Ts-DPEN](*p*-cymene) 只有 68% 的收率和 77% 的 *ee* 值, 而使用 (*S*)-BINAL-H 可得到 85% 的收率和 97% 的 *ee* 值。该合成路线虽然步骤较长、总产率不高, 但是通过重排反应巧妙构建手性季碳中心的策略为 **2** 的不对称合成提供了较好的思路。

2019 年, LU 研究组也报道了一种重排反应合成 **2** 的策略^[16]。如图 5 所示, 2-甲氧基-3-(2-氯苯基)-2-环己烯-1-酮 (**16**) 经不对称转移氢化还原生成手性醇, 然后与三氯乙酰基异氰酸酯反应转化成氨基甲酸酯, 再脱水生成手性氰酸烯丙酯化合物 **19**。**19** 经 [3,3]-Sigmatropic 重排反应直接转化

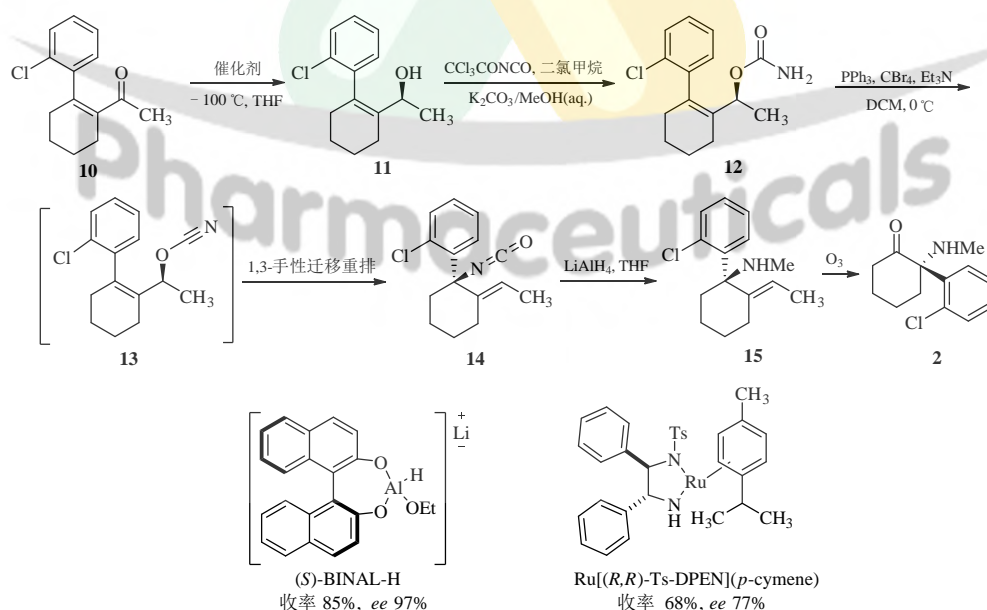


图 4 1,3-手性迁移重排合成 **2**

Fig.4 Synthesis of **2** via 1,3-Chiral Transfer Rearrangement

成含手性季碳中心的异氰酸酯化合物，再经四氢铝锂还原和去甲基化反应，以 99.9% 的 *ee* 值得到 **2**。此路线的关键步骤也是由氰酸烯丙酯得到异氰酸酯的重排反应，此重排反应构建了手性季碳中心，重排过程中对映选择性保持不变。与图 4 所示路线相比，该路线步骤更少，反应条件更温和。

2.2 不对称胺化

2015 年，TOSTE 小组报道了一种手性磷酸催化 α -芳基环烷酮的不对称胺化方法，并成功应用到 **2** 的不对称合成中^[17]。如图 6 所示，化合物 **7** 在手性磷酸 (*R*)-**C₈**-TCYP 催化作用下，与偶氮二甲酸二叔丁酯发生不对称胺化反应得到 (*S*)-2-(2-氯苯基)-2-[(1,2-二叔丁氧羰基)肼基]环己酮 (**22**)，收率 78%。**22** 经三氟乙酸 (TFA) 脱保护、锌粉还

原得 (*S*)-去甲氯胺酮 (**23**)。最后在甲醛、三乙酰氧基硼氢化钠等作用下发生甲基化反应得到 **2**，*ee* 值高达 99%。

2019 年，COREY 团队报道了一种烯醇硅醚不对称胺化合成 α -氨基环己酮的新方法，并成功应用到 **2** 类似物的合成中^[18]。如图 7 所示，以 *O*-(4-硝基苯基)羟胺 (**25**) 为氮源， α -苯基环己酮三异丙基烯醇硅醚 (**24**) 在手性铈络合物催化下发生不对称胺化反应，然后在四丁基氟化铵 (TBAF) 作用下脱去三异丙基硅基保护基，得到 (*R*)-2-氨基-2-苯基环己酮 (**26**)，*ee* 值高达 91%。反应过程中采用三氟乙醇：四氢呋喃 (THF) (4 : 1) 为溶剂，三氟乙醇与 **25** 直接形成氢键有利于氨基的转移，是决定反应速率的步骤。同年，COREY 团队还报

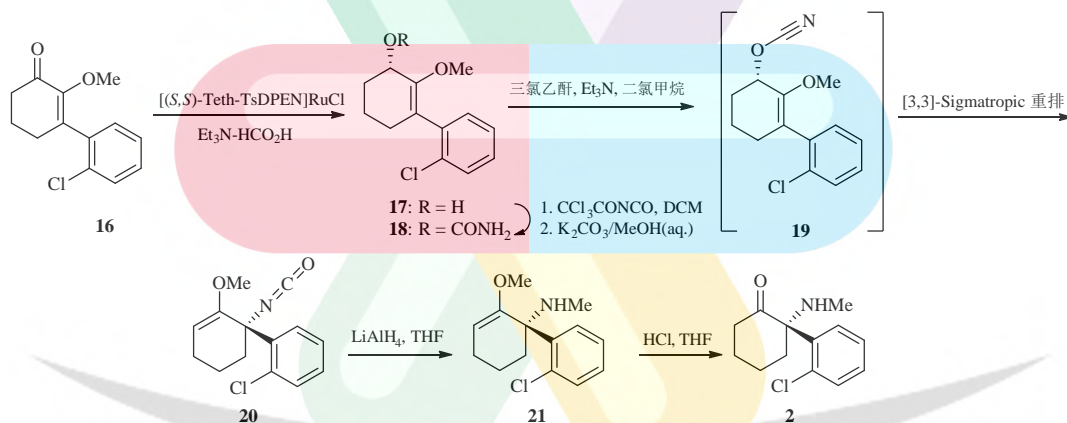


图 5 [3,3]-Sigmatropic 重排合成 **2**

Fig.5 Synthesis of **2** via [3,3]-Sigmatropic Rearrangement

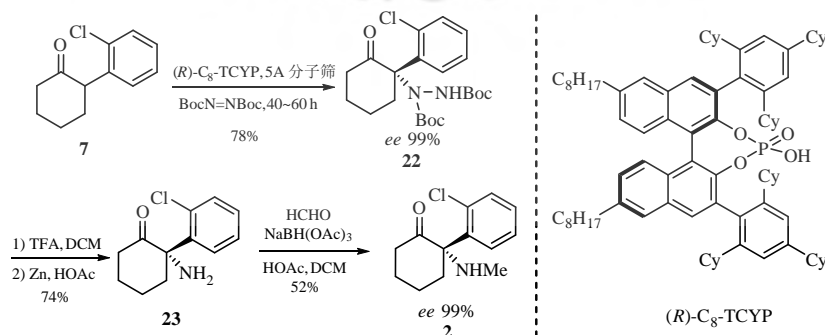


图 6 不对称胺化合成 **2**

Fig.6 Synthesis of **2** via Asymmetric Amination

道了手性相转移催化合成 α -氨基酮的方法, 成功应用到 **2** 类似物的合成中^[19]。如图 8 所示, 以 2-溴-2-苯基环己酮 (**27**) 为原料, 与盐酸羟胺反应生成肟。肟在四甲基胍 (TMG) 作用下, 原位生成 α,β -不饱和亚硝基中间体, 然后在手性相转移催化剂季铵盐 $[Q^+Br^-]$ 催化下与 NaN_3 发生不对称迈克尔加成反应, 得到手性叠氮化合物, ee 值可达 95%。最后经三甲基膦还原得 **26**, ee 值不变。此方法步骤少, 无金属参与, 催化剂可重复利用。虽然作者没有将以上 2 种方法直接应用到 **2** 的合成中, 但为 **2** 的规模化不对称合成提供了可选择的新方法。

2.3 烯烃不对称双官能团化

2015 年, CROOKS 小组报道了 **23** 的合成, 核心步骤是通过烯烃不对称双羟基化反应构建手性中心^[20]。如图 9 所示, 先将邻氯溴苯 (**30**) 制成格氏试剂, 再与环己酮加成得到 1-(2-氯苯基)环己醇 (**31**), 脱水后生成 2-(2-氯苯基)环己烯 (**32**)。烯

烃化合物 **32** 经 Sharpless 不对称双羟基化反应生成手性邻二醇化合物, 再经 Ritter 胺化反应生成手性胺醇化合物, 最后其羟基经 Jones 氧化成羰基得到 **23**。此路线的核心步骤是 Sharpless 不对称双羟基化反应, 重结晶后 ee 值可达 85%。

2017 年, COREY 研究组报道了 (*R*)-去甲氯胺酮 (**37**) 的合成, 核心步骤是烯烃不对称环氧化反应构建手性季碳中心^[21]。如图 10 所示, 起始原料 **32** 在 Jacobsen 催化剂作用下, 以次氯酸钠为氧化剂经不对称环氧化得到手性环氧化合物 (ee 值为 86%), 再用叠氮试剂对环氧开环得羟基叠氮化合物, 羟基经 Dess-Martin 氧化得到手性 α -叠氮环己酮化合物, 重结晶后 ee 值可达到 99%, 最后经还原得到 **37**。该路线中, 催化剂 A 的叔丁基位阻效应导致不对称环氧化反应的速率和收率都较低, 而采用位阻效应较小的催化剂 B 效果更好。该路线的另一个挑战是手性环氧化合物的开环反应, 因为环

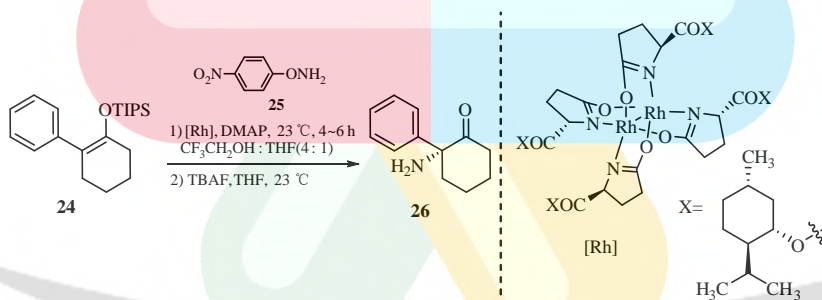


图 7 铑催化的右氯胺酮类似物的合成

Fig.7 Rh-Catalyzed Synthesis of (*S*)-Ketamine Analogue

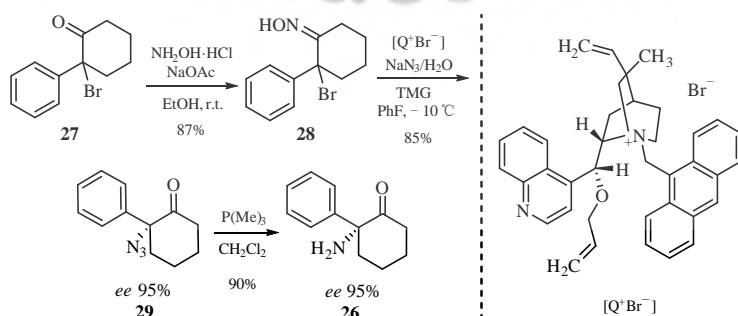
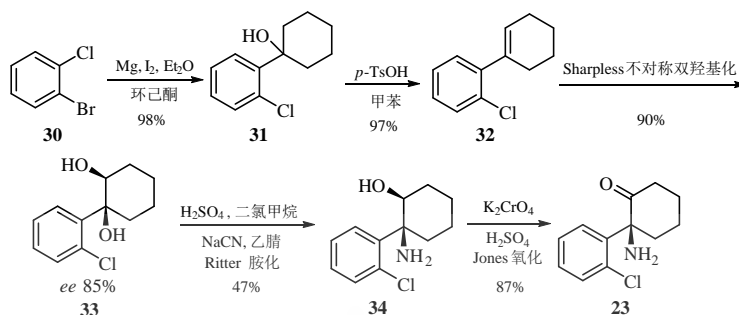
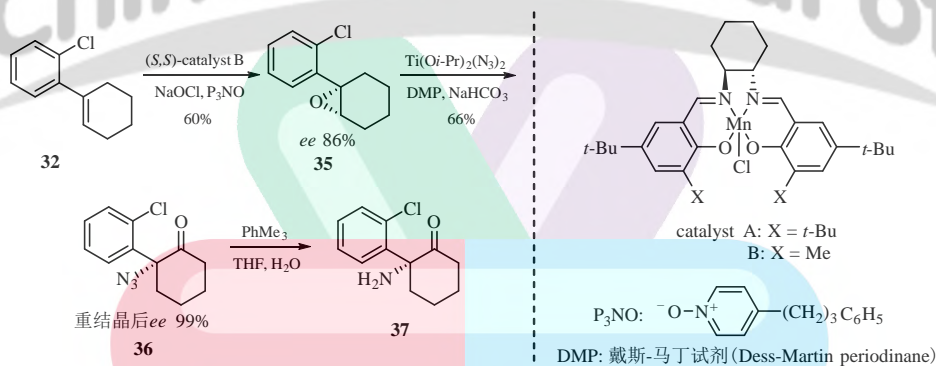


图 8 相转移催化的右氯胺酮类似物的合成

Fig.8 Synthesis of (*S*)-Ketamine Analogue by Phase Transfer Catalysis

图9 烯烃不对称双羟基化合成 **23**Fig.9 Synthesis of **23** via Asymmetric Dihydroxylation of Alkene图10 **37** 的合成Fig.10 Synthesis of **37**

氧化合物容易发生缩环反应形成 1- 邻氯苯基环戊基甲醛。研究发现只有二异丙氧基二叠氮化钛 $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2]$ 可得到较高的产率。叠氮基团从叠氮试剂转移到叔碳上实现开环的过程是该路线的关键步骤。

3 展望

近年来,随着 **2** 在麻醉和抗抑郁等医疗领域的广泛应用,其不对称合成研究越来越受关注。目前主要有不对称重排、不对称胺化和烯烃不对称双官能团化 3 种合成策略,均具有很强的原创性和启发性。由于原料难合成、催化剂价格昂贵以及反应条件苛刻等限制了 **2** 的规模化生产应用,因此发展更价廉、更高效、更温和的 **2** 不对称合成的新方法依然具有挑战性。本综述将为从事 **2** 不对称合成的研究者提供参考。

参考文献:

- [1] TYLER M W, YOURISH H B, IONESCU D F, *et al.* Classics in chemical neuroscience: ketamine [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, **8**(6): 1122-1134.
- [2] STEVENS C L. Aminocotones et leurs procedes de preparation: BE, 634208 [P]. 1963-11-04.
- [3] WIJK A V, PATEL P, BOVIS J, *et al.* Use of ketamine sedation for the management of displaced paediatric forearm fractures [J]. *World J Orthop*, 2018, **9**(3): 50-57.
- [4] STEVIC M, RISTIC N, BUDIC I, *et al.* Comparison of ketamine and ketofol for deep sedation and analgesia in children undergoing laser procedure [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, **32**(7): 1525-1533.
- [5] BEY T, PATEL A. Phencyclidine intoxication and adverse effects: a clinical and pharmacological review of an illicit drug [J]. *Calif J Emerg Med*, 2007, **8**(1): 9-14.
- [6] ZARATE C A, SINGH J B, CARLSON P J, *et al.* A

- randomized trial of an *N*-methyl-*D*-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**(8): 856-864.
- [7] RONALD S D, AGHAJANIAN G K, SANACORA G, *et al.* Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants [J]. *Nat Med*, 2016, **22**(3): 238-249.
- [8] WEBER F, WULF H, GRUBER M, *et al.* (*S*)-ketamine and (*S*)-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children [J]. *Pediatr Anesth*, 2004, **14**(12): 983-988.
- [9] 董成燕, 马加海, 李志, 等. 右旋氯胺酮在成年人临床麻醉中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2016, **37**(2): 149-152.
- [10] STEVENS C L. 2-Methylamino-2-(*o*-chlorophenyl)-cyclohexanon und seine pharmakologisch verträglichen saureaddition sverbindungen: DE, 1793315B1 [P]. 1972-05-25.
- [11] STEVENS C L. Aminoketones and methods for their production: US, 3254124A [P]. 1966-05-31.
- [12] ZHANG Z Q, CHEN T, ZHANG F M, *et al.* Copper-assisted direct nitration of cyclic ketones with ceric ammonium nitrate for the synthesis of tertiary α -nitro- α -substituted scaffolds [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(5): 1124-1127.
- [13] GAO S, GAO X, LI H, *et al.* Lewis acid-catalyzed racemization and recycling of the undesired (*R*)-ketamine [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(2): 301-305.
- [14] GAO S, GAO X, YANG Z, *et al.* Process research and impurity control strategy of esketamine [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(4): 555-566.
- [15] REIKO Y, SATOSHI M, SATOSHI N, *et al.* Enantioselective construction of nitrogen-substituted quaternary carbon centers adjacent to the carbonyl group in the cyclohexane ring: first asymmetric synthesis of anesthetic (*S*)-ketamine with high selectivity [J]. *Tetrahedron*, 2009, **65**(27): 5181-5191.
- [16] CHEN C, LU X. Enantioselective syntheses of (*S*)-ketamine and (*S*)-norketamine [J]. *Org Lett*, 2019, **21**(16): 6575-6578.
- [17] YANG X, TOSTE F D. Direct asymmetric amination of α -branched cyclic ketones catalyzed by a chiral phosphoric acid [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, **137**(9): 3205-3208.
- [18] HAN Y, COREY E J. Method for the direct enantioselective synthesis of chiral primary α -amino ketones by catalytic α -amination [J]. *Org Lett*, 2019, **21**(1): 283-286.
- [19] GOMES R DA S, COREY E J. A method for the catalytic enantioselective synthesis of chiral α -azido and α -amino ketones from racemic α -bromo ketones, and its generalization to the formation of bonds to C, O, and S [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(51): 20058-20061.
- [20] BIERMANN M, ZHENG G, HOJAHMAT M, *et al.* Asymmetric synthesis of (*S*)- and (*R*)-norketamine via Sharpless asymmetric dihydroxylation/Ritter amination sequence [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, **56**(20): 2608-2610.
- [21] HAN Y, REDDY K M, COREY E J. Simple enantioselective syntheses of (*2R,6R*)-hydroxynorketamine and related potential rapid-onset antidepressants [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(19): 5224-5227.