

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

只有拥有完善的供应链管理体系，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, 邱玥珩, 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 -11*H*- 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

SponsorShanghai 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

中枢镇痛药琥珀酸去氢他喷他多酯的合成

陶俊钰¹, 徐 奎²

(1. 合肥市食品药品检验中心, 安徽合肥 230001; 2. 安徽省逸欣铭医药科技有限公司, 安徽合肥 230051)

摘要: 1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮和间甲氧基苯基溴化镁经格氏反应制得 1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-戊醇盐酸盐(2), 2用氯化亚砷氯代, 经三溴化硼脱甲基得 3-[3-氯-1-(二甲氨基)-2-甲基戊基-3-基]苯酚盐酸盐(4), 4在 4-叔丁基环己醇中用 4-叔丁基环己醇钠顺式脱氯得去氢他喷他多(5), 5与琥珀酸酐酯化得(Z)-3-[1-(二甲氨基)-2-甲基-2-戊烯-3-基]苯基丁二酸单酯(6), 再经甲酯化、硼氢化钾还原、成盐得(Z)-3-[1-(二甲氨基)-2-甲基-2-戊烯-3-基]-苯基-4-羟丁酸酯琥珀酸盐(1), 总收率 31.8%。目标化合物为正在 II 期临床试验的候选中枢性镇痛新药, 命名为琥珀酸去氢他喷他多酯。

关键词: 琥珀酸去氢他喷他多酯; 中枢性镇痛药; 合成

中图分类号: R971[†].1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2016)07-0838-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2016.07.004

Synthesis of Central Analgesic Succinate Dehydro-tapentadol Ester

TAO Junyu¹, XU Kui²

(1. Hefei Food and Drug Inspection Center, Hefei 230001; 2. Anhui Yixinming Drug R&D Ltd., Hefei 230051)

ABSTRACT: 1-Dimethylamino-2-methyl-3-pentanone reacted with *m*-methoxyphenyl magnesium bromide by Grignard reaction to give 1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-3-pentanol hydrochloride(2), 2 was chlorinated with thionyl chloride, and then demethylated by boron tribromide to give 3-[3-chloro-1-(dimethylamino)-2-methylpentan-3-yl]phenol hydrochloride(4), 4 reacted with 4-*tert*-butyl-cyclohexanol sodium in 4-*tert*-butyl-cyclohexanol to give dehydro-tapentadol(5) by *cis*-antichlorination, 5 was esterificated with succinic anhydride to give (Z)-3-[1-(dimethylamino)-2-methyl-2-penten-3-yl]phenyl succinic acid monoester(6), followed by esterification, reduction and salinization to give (Z)-3-[1-(dimethylamino)-2-methyl-2-penten-3-yl]phenyl-4-hydroxybutyrate succinate(1) with an overall yield of 31.8%. Compound 1, named as succinate dehydro-tapentadol ester, is a new candidate central analgesic drug in phase II clinical trial.

Key Words: succinate dehydro-tapentadol ester; central analgesic; synthesis

琥珀酸去氢他喷他多酯(succinate dehydro-tapentadol ester, 1), 化学名为(Z)-3-[1-(二甲氨基)-2-甲基-2-戊烯-3-基]苯基-4-羟丁酸酯琥珀酸盐, 是他喷他多类似物。本品是一种新型的兼有阿片受体激动和去甲肾上腺素重吸收抑制双重作用的强中枢性镇痛药, 镇痛作用比他喷他多强 3 倍, 作用时间延长 2 倍, 几乎无首过效应^[1]。本品是安

徽省逸欣铭医药科技有限公司自行研发并在进行 II 期临床试验的候选新药, 国内外无合成报道。

本研究参考类似物工艺制得 1^[2-6]: 以 1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮和间甲氧基苯基溴化镁为原料, 经格氏反应制得关键中间体 1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-戊醇盐酸盐(2), 2用氯化亚砷氯代制得[3-氯-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊基]二甲胺盐酸盐(3), 3经三溴化硼脱甲基得 3-[3-氯-1-(二甲氨基)-2-甲基戊基-3-基]苯酚盐酸盐(4), 4在 4-叔丁基环己醇中用 4-叔丁基环己醇钠顺式脱氯得去氢他喷他多(5), 5与琥珀

收稿日期: 2016-01-20

作者简介: 陶俊钰(1973—), 女, 副主任药师, 从事新药研究与开发、食品药品检验研究。

Tel: 13856570105

E-mail: sinoxp@163.com

珀酸酐酯化, 再经甲酯化、硼氢化钾还原、成盐得 **1**, 并进行了工艺改进。制备 **4** 时, 采用三溴化硼二氯甲烷溶液使反应定向完成, 收率为 92.1%, 纯度 98.3%; 制备 **5** 时, 优化了 4-叔丁基环己醇钠与 **4** 的摩尔量配比, 两者为 1.06 : 1 时收率最高 (83.4%); 中间体 **6**、**7**、**8** 均为新化合物。总收率为 31.8%。

实验部分

1-二甲氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-戊醇盐酸盐 (**2**)

氮气保护下, 将间甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液 (80 ml, 0.08 mol, 1.0 mol/L) 加入无水 THF (350 ml) 中并冷至 0 ~ 5 °C, 搅拌下滴入 1-二甲氨基-2-甲基-3-戊酮 (安耐吉化学, 纯度 98.5%,

11.5 g, 0.08 mol) 的无水 THF (100 ml) 溶液, 室温搅拌 15 h 后, 降温至 0 ~ 5 °C, 滴入 1 mol/L 的氯化铵溶液 (50 ml), 搅拌 10 min, 加入乙酸乙酯 (300 ml), 搅拌 20 min, 静置分层, 水层用乙酸乙酯 (150 ml×3) 萃取, 合并有机相, 并用 10% 的氯化钠溶液 (250 ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物加入甲基异丁酮 (400 ml), 用浓盐酸 (约 6 ml) 调至 pH 2.5 ~ 3.5, 0 ~ 5 °C 下搅拌 1 h, 析出大量白色粉末状固体, 过滤, 固体于 60 ~ 65 °C 减压干燥 6 h, 得白色结晶性固体 **2** (15.3 g, 75.1%), 纯度 97.6% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Lichrospher C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 甲醇: 水 (1 : 5); 检测波长 260 nm; 流速 1 ml/min; 柱温 30 °C], mp 199 ~ 201 °C。TOF-MS (*m/z*): 252[M-HCl+1]⁺。

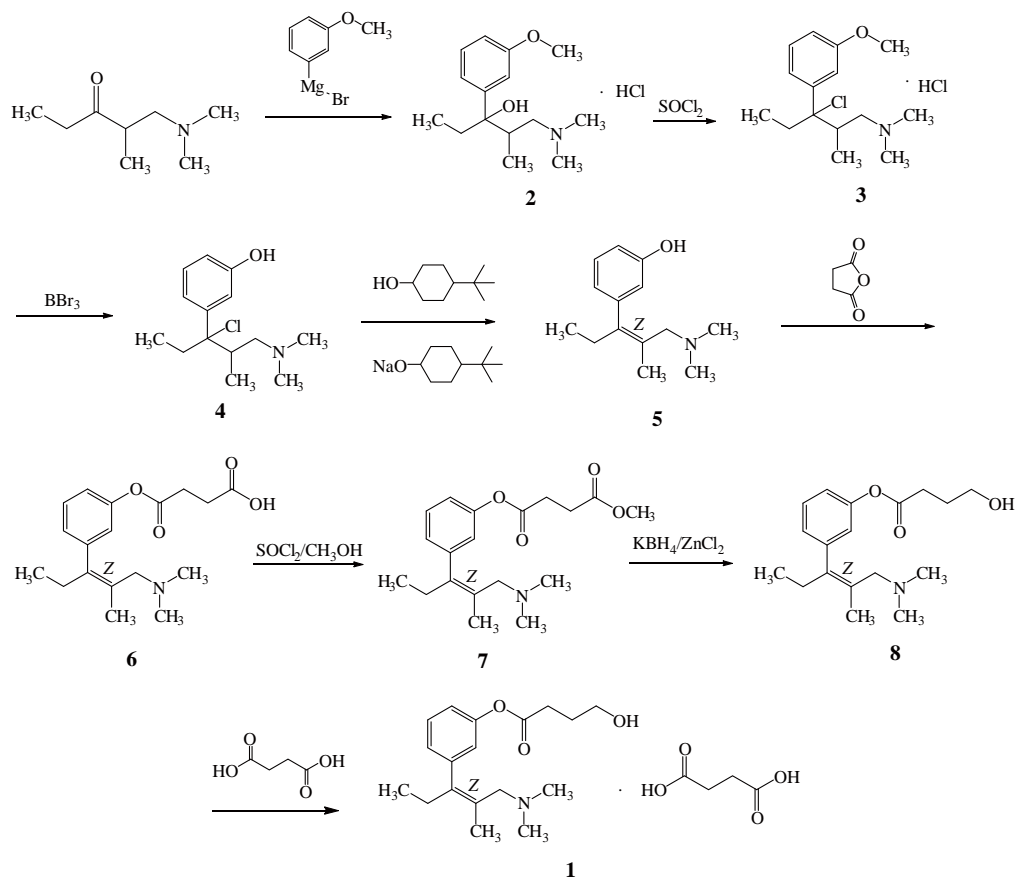


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic route of **1**

[3-氯-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基戊基]二甲胺盐酸盐 (3)

氯化亚砷 (60 ml) 冷至 0 ~ 5 °C, 搅拌下分 3 次加入 **2** (15 g, 59.6 mmol), 升温至 50 ~ 55 °C 搅拌反应 6 h, 减压浓缩至干, 残余物加入甲基异丁酮 (150 ml), 0 ~ 5 °C 下搅拌 1 h, 析出大量白色固体, 过滤, 60 ~ 65 °C 减压干燥 8 h, 得白色结晶性固体 **3** (15.1 g, 94.0%), 纯度 99.1% (HPLC 归一化法, 同上), mp 263 ~ 267 °C (分解)。TOF-MS (m/z): 270[M-HCl+1]⁺。

3-[3-氯-1-(二甲氨基)-2-甲基戊基-3-基]-苯酚盐酸盐 (4)

氮气保护下将无水 THF (250 ml)、二氯甲烷 (250 ml) 及 **3** (15.0 g, 56 mmol) 冷至 0 ~ 5 °C, 搅拌下滴入 17% 的三溴化硼二氯甲烷溶液 (56 ml, 56.0 mmol), 保温搅拌反应 2 h, 0 ~ 5 °C 滴入 1 mol/L 的氯化铵溶液 (80 ml), 搅拌 20 min, 静置分层, 水层用二氯甲烷 (100 ml×3) 萃取, 合并有机相, 用 10% 的氯化钠溶液 (250 ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 残余物加入甲基异丁酮 (400 ml), 用浓盐酸 (约 4 ml) 调至 pH 3.5 ~ 4.5, 0 ~ 5 °C 下搅拌 1 h, 析出白色固体, 过滤, 固体于 60 ~ 65 °C 减压干燥 6 h, 得白色结晶性固体 **4** (13.2 g, 92.1%), mp 218 ~ 221 °C, 纯度 98.3% (HPLC 归一化法, 同上)。TOF-MS (m/z): 256[M-HCl+1]⁺。

去氢他喷他多 (5)

4-叔丁基环己醇 (300 ml) 和 **4** (12.0 g, 47.0 mmol) 冷却至 -5 ~ 0 °C, 搅拌下加入 4-叔丁基环己醇钠 (8.9 g, 50.0 mmol), 保温搅拌反应 6 h, -5 ~ 0 °C 下滴入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (16 ml), 调至 pH 2.0 ~ 2.5, 搅拌 1 h, 有白色固体析出, 过滤, 固体加入甲醇 (300 ml) 中, 回流 15 min, 加入丙酮 (150 ml), 缓慢冷至 -5 ~ 0 °C 保持 5 h, 过滤, 固体用冷丙酮洗涤, 70 ~ 75 °C 减压干燥 10 h, 得白色结晶性固体 **5** (8.6 g, 83.4%), 纯度 99.6% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Lichrospher C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 乙腈: 水 (2 : 3); 检测

波长 232 nm; 流速 1 ml/min; 柱温 30 °C。相对保留时间 11.621, *E* 型相对保留时间 11.974]。mp 281 ~ 286 °C (分解)。TOF-MS (m/z): 220[M-HCl+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 7.55 ~ 7.60 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.81 ~ 3.87 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.51 ~ 2.58 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.11 ~ 1.17 (t, *J*=12.6 Hz, 3H)。

(Z)-3-[1-(二甲氨基)-2-甲基-2-戊烯-3-基]-苯基丁二酸单酯 (6)

将 **5** (7.6 g, 35 mmol) 加至干燥的二氯甲烷 (80 ml) 中, 搅拌下加入琥珀酸酐 (3.53 g, 35 mmol) 及 *N,N*-二甲氨基吡啶 (0.2 g, 35 mmol), 回流反应 7 h, 冷却至室温, 水 (100 ml×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得浅黄色油状物 **6** (9.87 g, 88.6%), 纯度 97.7% (HPLC 归一化法, 同上)。相对保留时间 9.143, *E* 型相对保留时间 9.452)。TOF-MS (m/z): 320[M-HCl+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 7.54 ~ 7.59 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.80 ~ 3.85 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.51 ~ 2.59 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.12 ~ 1.19 (t, *J*=12.6 Hz, 3H), 2.64 ~ 2.71 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.50 ~ 2.57 (t, *J*=6.7 Hz, 2H)。

(Z)-3-[1-(二甲氨基)-2-甲基-2-戊烯-3-基]-苯基-4-羟丁酸酯琥珀酸盐 (1)

将氯化亚砷 (5 ml) 滴入 **6** (9 g, 28 mmol) 的无水甲醇 (40 ml) 溶液中, 逐渐升温至回流, 反应 2 h, 减压浓缩至干得 **7**, 加入无水 THF (60 ml), 直接用于下一步反应。

将新熔融的氯化锌 (2.3 g, 16.4 mmol) 溶于无水 THF (20 ml) 中, 室温搅拌下加入硼氢化钾 (1.5 g, 29.0 mmol), 反应 2 h, 缓慢滴入 **7** 的无水 THF 溶液, 约 1.5 h 滴完, 继续搅拌反应 1 h 后升温至回流反应 1 h, 冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩至干, 加入水 (30 ml), 用 10% 碳酸钠水溶液 (约 11 ml) 调至

(下转第 847 页)

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. β -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*]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 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-NH₂, 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 β - 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 μ 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]