

ECNU-NDT 联合实验室

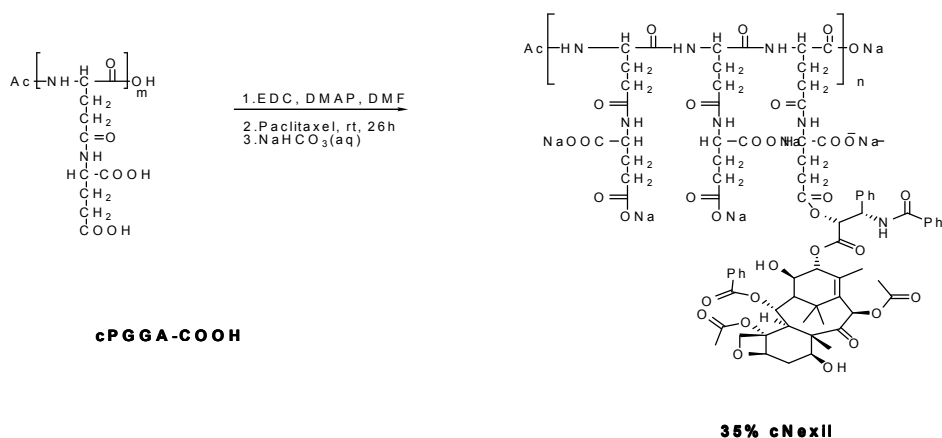
文件类别及编号：（实验）SOP- 3.7

版次： 01

cNexil 合成标准操作规程		修订年份：2012 年
修 订 人：束英毅	审 核 人：	批 准 人：
修订日期：2012.9	审核日期：	批准日期：
颁发部门：	分发部门：	生效日期：

cNexil 合成标准操作规程

1. cNexil 反应式



2. 试剂和材料

试剂和材料	供应商	投料量 (g)	体积 (ml)	摩尔 mmol	分子量	当量比
cPGGA-COOH	自制	20.0		77.52		1.0
1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸 (EDC HCl)	吉尔生化	19.3		100.78	191.70	1.3
4-二甲氨基吡啶(DMAP)	吉尔生化	2.84		23.26	122.17	0.3
Paclitaxel		10.76		12.60	853.91	0.16
N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (重蒸)	国药		1000			
去离子水						

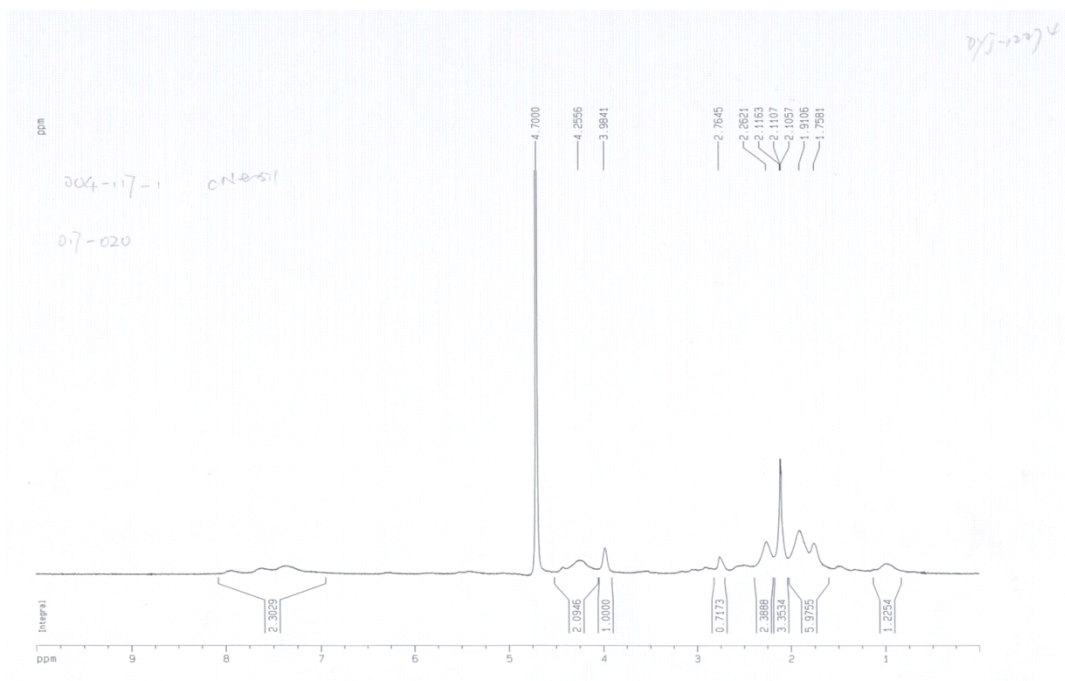
3.试剂准备：DMF 重蒸步骤

- 3.1. 反应容器和材料：10L 三口反应瓶,搅拌杆，套管，量筒于 110℃烘干过夜。
- 3.2. 外购 N,N-二甲基甲酰胺 5L 倒入反应瓶，将氢化钙缓缓加入反应瓶中，机械搅拌 200-250rpm，加热回流过夜。
- 3.3. 次日，减压蒸馏得到 N,N-二甲基甲酰胺，密封保存。

4. 合成步骤：

- 4.1. 2L 圆口反应瓶,加料漏斗，量筒于 110℃烘干过夜，反应当天取出后氮气干燥 5min。
- 4.2. 将 20.0g PGGA-COOH 投入反应瓶后，加入 1000ml N,N-二甲基甲酰胺，室温下磁力搅拌 700rpm，搅拌 60min。
- 4.3. 将 2.84g 4-二甲氨基吡啶，19.3g 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸加入反应瓶，磁力搅拌 700rpm，室温搅拌 30min。
- 4.4. 将 10.76g Paclitaxel，加入反应瓶，磁力搅拌 700rpm，室温搅拌 26hr，
- 4.5. TLC 观察反应是否完全。室温下继续搅拌，26hr TLC 观察反应是否完全。（展开剂 EA: Hexane=2:1）
- 4.6. 反应完全后，冰水浴环境中将反应液倒入 2400ml 0.2NHCl 溶液中，白色固体析出，机械搅拌 200-250rpm，15min。
- 4.7. 减压过滤抽干，200ml×2 0.2NHCl 溶液洗涤，200ml×2 去离子水洗涤。抽干得到白色固体。
- 4.8. 2500ml 0.3N NaHCO₃ 溶液搅拌溶解过夜。
- 4.9. 加入去离子水稀释至 5L，TFF（3×10K_a）透析，废液测试电导和酸碱度，收集废液 30L，测试电导<0.05ms/cm，记录废液数据。浓缩液最终体积至 1.0L。过滤。
- 4.10. 产物保存条件： -20℃密封保存。
- 4.11. 产物质量标准：
 - 4.11.1. 收率 95-99%
 - 4.11.2. 将产物溶解于 D₂O 中，NMR 检查无杂质峰。

标准 NMR 图谱



4.11.3. GPC 检测分子量约为 80kDa，PTX 载药量 35%。

4.11.4. 根据 NMR 图谱计算载药量 35%。

4.12.安全措施：所有接触该反应的操作人员都应做好防护工作，包括工作服，口罩，手套，防毒面具。整个反应都应在有良好通风的环境下进行