

• 实验研究 •

(R)-(+)-脱水芽子碱甲酯的合成工艺研究及结构表征于江^{1,2}, 段玉清³, 魏会强³, 李伟亮^{3*}, 侯文彬^{1,2*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘要: 目的 对(R)-(+)-脱水芽子碱甲酯的合成工艺进行研究和结构表征。方法 以托品酮为原料, 经克莱森缩合、拆分、还原和消除得到目标产物, 并以成盐的方式得到其富马酸盐, 以溶剂挥发法培养单晶, 采用 X 射线单晶衍射对结晶形态进行表征。结果 优化了合成工艺, 总收率为 36%。测试结果表明不对称单位化学计量式为 $C_{14}H_{19}NO_6$, 相对分子质量为 297.30, 晶体密度为 1.359 g/cm^3 , 该晶胞属于正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$ 。结论 本合成工艺简化了实验操作, 更适合大规模制备, 且为脱水芽子碱的结构确证提供了新的依据。

关键词: (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯; 帕金森病; 多巴胺转运蛋白; 显像剂; 单晶

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)03-0445-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.001

Synthetic of (R)-(+)-anhydroecgonine methyl ester technology and their structure confirmationYU Jiang^{1,2}, DUAN Yu-qing³, WEI Hui-qiang³, LI Yi-liang³, HOU Wen-bin^{1,2}

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the synthetic technology and accurate structure of (R)-(+)-Anhydroecgonine methyl ester. **Methods** Tropinone was used as starting materials to synthesize the target compound by a series of chemical reactions including Claisen condensation, resolution, reduction, and elimination. Evaporation method was used to grow single crystals of (R)-(+)-Anhydroecgonine methyl ester fumarate, which were then characterized using single crystal X-ray diffraction. **Results** The synthetic technology was optimized with the yield of 36 %. Results showed that the unit stoichiometric of the single crystals was $C_{14}H_{19}NO_6$, and the relative molecular mass was 297.30, and crystal density was 1.359 g/cm^3 . The unit cell belonged to an orthorhombic system, and the space group was $P2_12_12_1$. **Conclusion** The synthetic technology simplifys the reaction procedure, and is more suitable for large-scaled preparation, which provides a new evidence for the structure confirmation of (R)-(+)-Anhydroecgonine methyl ester.

Key words: (R)-(+)-Anhydroecgonine methyl ester; Parkinson's disease; dopamine transporter; imaging agents; single crystal

帕金森病是一种慢性进行性神经系统变性疾病, 主要症状包括静止时手、头或嘴不自主震颤, 肌肉僵直, 运动缓慢等, 严重的可导致患者生活不能自理, 该病主要影响中老年人, 尤其是 60 岁以上

收稿日期: 2018-01-28

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-I2M-3-022、2017-I2M-3-019)

作者简介: 于江 (1993—), 男, 汉族, 河北沧州人, 硕士生, 从事辐射防护药物和抗肿瘤药物的研究。E-mail: 13622196592@163.com

*通信作者 侯文彬 Tel: (022)23006295 E-mail: houwb@tjipr.com

李伟亮 Tel: (022)85682077 E-mail: liyiliang75@163.com

老年人的健康^[1]。临床上主要依据患者的症状、体征以及对多巴制剂有无治疗反应等方面进行综合评价来对帕金森病进行诊断,但帕金森病症状出现时黑质多巴胺能神经元毁损往往已经达到 50%~80%^[2]。帕金森病的病理变化主要是黑质多巴胺能神经元脱失变性,黑质和蓝斑区神经元内路易小体形成^[3],多巴胺转运蛋白是位于黑质-纹状体多巴胺能神经元末梢突触前膜的一种膜蛋白,研究表明,帕金森病患者神经元变性脱失会伴随多巴胺转运蛋白数量及功能的明显下降,且两者的变化一致^[4],因此多巴胺转运蛋白直接、灵敏的异常变化,十分适用于帕金森病的早期诊断。

近年来文献报道合成了众多多巴胺转运蛋白显像剂应用于帕金森病的早期成像诊断, PET 显像剂包括 ^{11}C -甲基-*N*-2 β -甲基酯-3 β -(4-氟苯基)托为烷(^{11}C - β -CFT)^[5]、 ^{11}C -甲基-*N*-2 β -甲基酯-3 β -(4-碘苯基)托为烷(^{11}C - β -CIT)^[6]、 ^{11}C -甲基-2 β -甲基酯-3 β -(4-

氟苯基)-*N*-(3-碘-*E*-烯丙基)托烷(^{11}C -altropane)^[7]等, SPECT 显像剂包括 ^{123}I -*N*-3-氟乙基-2 β -甲酯基-3 β -(4-碘苯基)去甲基托烷(^{123}I -FE-CIT)^[8]和 ^{123}I -*N*-3-氟丙基-2 β -甲酯基-3 β -(4-碘苯基)去甲基托烷(^{123}I -FP-CIT)^[8]等。本文设计合成的目标化合物 (*R*)-(+)-脱水芽子碱甲酯(*R*-3)为以上显像剂合成的重要中间体,它的纯度、收率和绝对构型的表征对显像剂在体内的活性表达以及帕金森病早期诊断结果有着重要的影响。

化合物 *R*-3 的合成包括以下几个部分:以托品酮为原料在氢化钠存在下与碳酸二甲酯(DMC)反应,发生克莱森缩合,在 2 位引入甲氧羰基得到外消旋体(*RS*)-(+)-2-甲氧羰基-3-托品酮(*RS*-1);经酒石酸拆分得到(*R*)-(+)-2-甲氧羰基-3-托品酮(*R*-1);化合物 *R*-1 经硼氢化钠还原后,中间体 *R*-2 在三氯氧磷的作用下发生消除反应,经纯化后得到目标化合物 *R*-3,总收率 36%,合成路线见图 1。

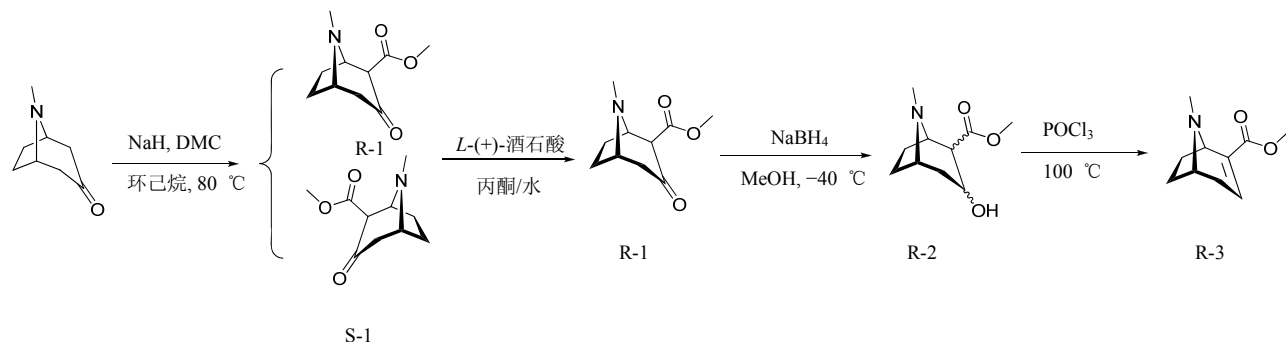


图1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compound

1 仪器与试剂

Bruker AV 400 MHz 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); Rudolph Autopol IV 型旋光仪(美国鲁道夫公司); Waters 3100 质谱仪(美国 Waters 公司); Rigaku Xtalab P200 单晶衍射仪(日本理学公司); 岛津 SPD-M20A 高效液相色谱仪(日本岛津公司)

托品酮(质量分数为 98%, 天津希恩思生化科技有限公司); 碳酸二甲酯(质量分数为 99%, 阿拉丁); 环己烷(质量分数 $\geq$ 99%, 阿拉丁); 氢化钠(质量分数为 60%, 阿拉丁); 三氯氧磷(质量分数为 99%, 南京皇泰医药科技有限公司); 硼氢化钠(质量分数为 98%, 阿拉丁); *L*-(+)-酒石酸(质量分数为 99%, 北京百灵威科技有限公司); 富马酸(质量分数为 99%, 天津希恩思生化科技有限公司); 其他

试剂均为市售分析纯, 未经进一步纯化处理。

2 方法与结果

2.1 合成工艺

2.1.1 (*RS*)-(+)-2-甲氧羰基-3-托品酮(*RS*-1)的合成 将托品酮(50 g, 0.35 mol)置于 1 000 mL 四口瓶中, 用环己烷 700 mL 溶解, 搅拌至澄清; 反应瓶插入温度计, 做好密封和回流装置, 将反应体系充满氮气; 反应瓶置于冰浴中, 小流速氮气保护, 分批加入氢化钠(28 g, 0.70 mol); 加毕, 升至室温, 转油浴回流 1 h, 滴加 DMC(70 mL, 0.77 mol); 滴毕, 继续回流 5 h。反应完成, 冷却至室温, 冰浴下滴加 100 mL 水终止反应; 减压蒸除溶剂环己烷, 水层用二氯甲烷萃取, 干燥浓缩得 *RS*-1, 棕色固体 69.5 g, 粗品不计算产率, 不进行柱分离纯化直接进

行下一步拆分纯化。ESI-MS m/z : 198.1 $[M+H]^+$ 。

2.1.2 (R)-(+)-2-甲氧羰基-3-托品酮 (R-1) 的拆分 将 RS-1 (65.30 g, 0.33 mol) 和 *L*-(+)-酒石酸 (49.78 g, 0.33 mol) 加入 2 000 mL 单口瓶中, 加入 1 150 mL 拆分溶剂丙酮-水 (9:1), 油浴加热回流至澄清。缓慢降温, 析出结晶, 滤过, 滤饼用拆分溶剂和丙酮各洗一遍, 晾干后得 R-1 的 *L*-(+)-酒石酸盐, 少量水溶解, 搅拌下分批加入 Na_2CO_3 固体, 调节 pH 值至碱性, 二氯甲烷萃取, 有机层干燥浓缩得 R-1, 棕色固体 21 g, 产率 64.32% (以 R 构型计算)。mp 105.2~106.7 °C; ESI-MS m/z : 198.2 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{20} +15.54$ (c 1.00, CH_3OH)。对映体过量 (e.e.) 值 >99%。

2.1.3 芽子碱甲酯 (R-2) 的合成 将 R-1 (21 g, 0.11 mol) 加入 500 mL 三口瓶中, 加入甲醇 250 mL 搅拌至澄清; 反应瓶插入温度计, 做好密封, 将反应体系充满氮气; 反应瓶降温至 -40 °C, 小流速氮气保护, 分批加入硼氢化钠 (12.48 g, 0.33 mol); 加毕, 继续反应 5 h; 浓盐酸破坏剩余硼氢化钠, 蒸除甲醇, 残留油状产物用少量水溶解, Na_2CO_3 固体调节 pH 值至碱性, 水层用二氯甲烷萃取, 有机层干燥浓缩得油状芽子碱甲酯, 不再继续纯化直接进行下一步反应。

2.1.4 (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯 (R-3) 的合成 将上述油状粗品化合物 R-2 加入 100 mL 单口瓶中, 冰浴搅拌下小心加入 20 mL 三氯氧磷, 将体系充满氮气, 回流 4 h。反应完成, 减压蒸除剩余三氯氧磷; 冰浴下, 滴加甲醇破坏残留三氯氧磷, 蒸除甲醇溶剂; 产物用少量水溶解, 二氯甲烷萃取, 弃去有机层, 水层用 Na_2CO_3 固体调节 pH 至碱性, 水层用二氯甲烷萃取, 有机层干燥浓缩得含化合物 R-3 的混合物。将粗品溶解于 60 mL 无水乙醇中, 加入富马酸 (12.77 g, 0.11 mol), 加热回流至澄清透明, 停止加热, 冷却析晶, 得到化合物 R-3 的富马酸盐 22.97 g。经 Na_2CO_3 碱化游离即得到高纯度的化合物 R-3, 淡黄色油 11.16 g, 还原与合成两步总收率 56%。ESI-MS m/z : 182.32 $[M+H]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.44~1.48 (m, 1H, H-6 α), 1.77~1.79 (m, 2H, H-4 α , 7 α), 2.08~2.12 (m, 2H, H-6 β , 7 β), 2.31 (s, 3H, NCH_3), 2.57~2.62 (d, 1H, H-4 β), 3.21 (s, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.75~3.76 (d, 1H, H-1), 6.77 (s, 1H, H-3)。 ^{13}C -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 29.9 (C-6),

31.6 (C-7), 34.3 (C-4), 36.2 (NCH_3), 51.6 (OCH_3), 56.9 (C-5), 58.4 (C-1), 133.8 (C-2), 135.8 (C-3), 166.4 (CO_2), 上述数据与文献报道一致^[9]。

本合成路线的总收率为 36%。

2.2 绝对构型表征

2.2.1 单晶的培养 本课题组对 (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯富马酸盐进行了单晶的培养, 实验于 10 mL 试管中进行, 每组样品用量约 20 mg, 筛选了一系列常用溶剂, 包括水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、四氢呋喃等, 溶剂用量为 1 mL, 超声或加热等手段使富马酸盐溶解至澄清透明, 于室温放置, 自然冷却析晶, 历时 10 d, 异丙醇溶剂组得到透明块状晶体。

2.2.2 单晶解析 单晶的测试使用日本理学公司 Rigaku Xtalab P200 单晶衍射仪, 单晶检测温度为 295.15 K, 在 Olex2 集成环境中使用 ShelXT 对结构进行直接解析, 使用 Intrinsic Phasing 进一步进行结构解析, 使用 ShelXL 进行结构优化, 对相关参数采用全矩阵最小二乘法进行修正。检测到衍射点为 11 935 个 ($9.054^\circ \leq 2\theta \leq 158.278^\circ$), 独立衍射点为 3 061 个, 最终的 $R_1=0.027 1$ ($I>2\sigma(I)$), $wR_2=0.076 5$, 结构可靠因子 $S=1.074$, 接近于 1.0, 表明权重方案合适、结构准确。用石墨单色器的 Cu K α 收集数据, 利用 flack 系数获得绝对构型, 单晶属于正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数: $a=0.730 160(10)$ nm, $b=1.219 040(10)$ nm, $c=1.632 720(10)$ nm, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, 晶胞体积 $V=1.453 27(2)$ nm³, 晶胞内分子数 $Z=4$ 。单位化学计量式为 $C_{14}H_{19}NO_6$, 相对分子质量为 297.30, 理论密度为 1.359 g/cm³。

单晶原子坐标和等价各向同性位移参数见表 1, 键长数据见表 2, 键角数据见表 3, 扭转角数据见表 4, 氢键数据见表 5, 图 2 为截取单个 (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯富马酸盐的立体结构, 直观的证明了目标化合物为 R 构型。(R)-(+)-脱水芽子碱甲酯富马酸盐的晶胞结构见图 3。

3 讨论

3.1 合成工艺优化

3.1.1 路线的优化选择 文献报道目标化合物合成方法主要有两种: 一是以可卡因为原料, 经水解, 消除两步反应即可得到, 优点是步骤简便收率较高, 但由于原料可卡因为世界性主要毒品之一, 其来源受到管制, 故不适用于脱水芽子碱甲酯的大量合成^[10]; 二是以托品酮为原料, 经克莱森缩合, 拆分, 还原,

表1 原子坐标参数和等价各向同性位移参数

Table 1 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters

原子	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	$U(\text{eq})/(\text{nm}^2 \times 10)$	原子	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	$U(\text{eq})/(\text{nm}^2 \times 10)$
O ₁	5 931(2)	4 900.2(10)	1 744.9(7)	56.4(4)	C ₉	5 382(3)	6 442.8(17)	613.8(10)	55.6(5)
O ₂	5 116(18)	6 637.9(10)	1 477.4(7)	47.1(3)	C ₁₀	2 349(2)	5 578.5(16)	4 125.6(11)	48.1(4)
N ₁	4 355(18)	5 442.3(10)	4 215.0(7)	35.5(3)	O ₃	4 793(19)	3 853.7(10)	5 334.3(7)	49.7(3)
C ₁	5 236(2)	6 090.8(12)	2 851.1(8)	36.5(3)	O ₄	3 489(18)	5 158.7(9)	6 075.8(7)	47.0(3)
C ₂	5 054(3)	7 116.5(13)	3 105.9(9)	45.2(4)	O ₅	4 904(2)	2 393.3(11)	8 245.0(7)	61.7(4)
C ₃	4 993(3)	7 405.6(13)	3 994.9(10)	52.6(4)	O ₆	6 417(2)	1 119.9(10)	7 547.3(7)	52.9(3)
C ₄	5 411(3)	6 415.5(13)	4 535.5(9)	43.7(4)	C ₁₁	4 260(2)	4 243.8(12)	6 002.8(9)	37.9(3)
C ₅	7 382(3)	6 000.9(17)	4 457.9(12)	54.4(4)	C ₁₂	4 525(3)	3 588.7(13)	6 769.4(9)	43.6(4)
C ₆	7 345(2)	5 086.3(17)	3 806.8(11)	51.4(4)	C ₁₃	5 315(3)	2 631.0(13)	6 814.4(9)	43.5(4)
C ₇	5 410(2)	5 159.3(12)	3 455.5(8)	36.3(3)	C ₁₄	5 498(2)	2 043.1(12)	7 610.1(9)	41.0(3)
C ₈	5 456(2)	5 794.3(12)	1 974.0(9)	38.4(3)					

表2 成键原子的键长数据

Table 2 Bond lengths of bonded atoms

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
O ₁ -C ₈	0.120 3(2)	C ₁ -C ₇	0.1510(2)	O ₃ -C ₁₁	0.1253(19)
O ₂ -C ₈	0.1333(19)	C ₁ -C ₈	0.1486(2)	O ₄ -C ₁₁	0.1255(19)
O ₂ -C ₉	0.1443(19)	C ₂ -C ₃	0.1494(2)	O ₅ -C ₁₄	0.1202(2)
N ₁ -C ₄	0.1509(19)	C ₃ -C ₄	0.1526(2)	O ₆ -C ₁₄	0.1314(2)
N ₁ -C ₇	0.1500(18)	C ₄ -C ₅	0.1530(3)	C ₁₁ -C ₁₂	0.1497(2)
N ₁ -C ₁₀	0.1481(2)	C ₅ -C ₆	0.1541(3)	C ₁₂ -C ₁₃	0.1304(2)
C ₁ -C ₂	0.1324(2)	C ₆ -C ₇	0.1527(2)	C ₁₃ -C ₁₄	0.1490(2)

表3 成键原子键角数据

Table 3 Bond angles for bonded atoms

原子键	键角/(°)	原子	键角/(°)	原子	键角/(°)
C ₈ -O ₂ -C ₉	116.24(13)	N ₁ -C ₄ -C ₅	101.08(13)	O ₃ -C ₁₁ -O ₄	124.03(14)
C ₇ -N ₁ -C ₄	101.85(12)	C ₃ -C ₄ -C ₅	113.65(15)	O ₃ -C ₁₁ -C ₁₂	119.06(13)
C ₁₀ -N ₁ -C ₄	116.84(13)	C ₄ -C ₅ -C ₆	106.23(13)	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂	116.91(13)
C ₁₀ -N ₁ -C ₇	116.86(12)	C ₇ -C ₆ -C ₅	103.49(14)	C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₁	125.57(14)
C ₂ -C ₁ -C ₇	120.88(13)	N ₁ -C ₇ -C ₁	108.92(12)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	121.28(14)
C ₂ -C ₁ -C ₈	122.91(13)	N ₁ -C ₇ -C ₆	100.23(11)	O ₅ -C ₁₄ -O ₆	123.74(14)
C ₈ -C ₁ -C ₇	115.97(12)	C ₁ -C ₇ -C ₆	111.53(14)	O ₅ -C ₁₄ -C ₁₃	123.30(14)
C ₁ -C ₂ -C ₃	122.06(14)	O ₁ -C ₈ -O ₂	124.29(14)	O ₆ -C ₁₄ -C ₁₃	112.93(13)
C ₂ -C ₃ -C ₄	111.67(13)	O ₁ -C ₈ -C ₁	123.44(14)		
N ₁ -C ₄ -C ₃	108.61(13)	O ₂ -C ₈ -C ₁	112.24(13)		

表 4 成键原子扭转角数据

Table 4 Torsion angles for bonded atoms

原子键	扭转角/(°)	A	扭转角/(°)	A	扭转角/(°)
N ₁ -C ₄ -C ₅ -C ₆	22.40(17)	C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₇	8.65(18)	C ₉ -O ₂ -C ₈ -O ₁	-1.2(3)
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	7.4(3)	C ₅ -C ₆ -C ₇ -N ₁	-36.50(16)	C ₉ -O ₂ -C ₈ -C ₁	177.06(15)
C ₂ -C ₁ -C ₇ -N ₁	31.1(2)	C ₅ -C ₆ -C ₇ -C ₁	78.69(16)	C ₁₀ -N ₁ -C ₄ -C ₃	-54.80(18)
C ₂ -C ₁ -C ₇ -C ₆	-78.6(2)	C ₇ -N ₁ -C ₄ -C ₃	73.77(15)	C ₁₀ -N ₁ -C ₄ -C ₅	-174.63(13)
C ₂ -C ₁ -C ₈ -O ₁	166.86(18)	C ₇ -N ₁ -C ₄ -C ₅	-46.05(14)	C ₁₀ -N ₁ -C ₇ -C ₁	63.37(17)
C ₂ -C ₁ -C ₈ -O ₂	-11.4(2)	C ₇ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-0.6(3)	C ₁₀ -N ₁ -C ₇ -C ₆	-179.50(15)
C ₂ -C ₃ -C ₄ -N ₁	-44.8(2)	C ₇ -C ₁ -C ₈ -O ₁	-7.6(2)	O ₃ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	1.6(3)
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	66.9(2)	C ₇ -C ₁ -C ₈ -O ₂	174.15(13)	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	-179.08(18)
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-93.76(17)	C ₈ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-174.71(17)	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-179.57(16)
C ₄ -N ₁ -C ₇ -C ₁	-65.19(14)	C ₈ -C ₁ -C ₇ -N ₁	-154.31(13)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -O ₅	1.7(3)
C ₄ -N ₁ -C ₇ -C ₆	51.94(14)	C ₈ -C ₁ -C ₇ -C ₆	95.99(16)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -O ₆	-176.49(17)

表 5 成键原子氢键数据

Table 5 Hydrogen bonds for bonded atoms

D	H	A	<i>d</i> (D-H)/nm	<i>d</i> (H-A)/nm	<i>d</i> (D-A)/nm	D-H-A/°
C ₄	H ₄	O ₄	0.098	0.261	0.326 2(2)	124.1
C ₅	H _{5B}	O ₅	0.097	0.252	0.341 8(3)	153.1
C ₉	H _{9A}	O ₃	0.096	0.242	0.332 4(2)	157.0
C ₉	H _{9C}	O ₃	0.096	0.261	0.357 1(3)	173.6
C ₁₀	H _{10C}	O ₅	0.096	0.243	0.330 0(2)	150.5
N ₁	H ₁	O ₃	0.096(2)	0.172(2)	0.268 2(17)	176.9(19)
N ₁	H ₁	O ₄	0.096(2)	0.255(2)	0.312 3(17)	118.5(15)
O ₆	H ₆	O ₄	0.099(3)	0.155(3)	0.253 6(15)	173(3)

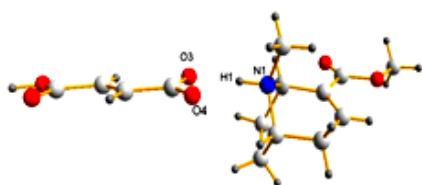


图 2 (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯富马酸盐的立体结构
Fig. 2 Stereostructure of (R)-(+)-anhydroecgonine methyl ester fumarate

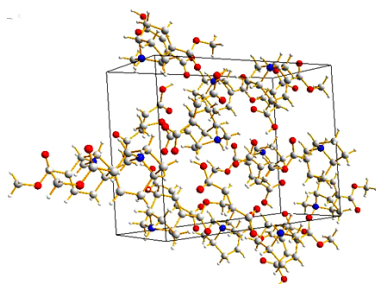


图 3 (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯富马酸盐的晶胞结构
Fig. 3 Cell structure of (R)-(+)-anhydroecgonine methyl ester fumarate

消除 4 步反应得到^[11], 路线较方法一复杂, 但原料托品酮廉价易得, 且后续步骤经过优化也可大幅提高收率, 所以本课题组采用了路线二的合成方法。

3.1.2 R-1 的拆分 选用以托品酮为原料的合成路线有一个缺点, 就是与碳酸二甲酯发生克莱森缩合反应时会生成等比例的 R 和 S 两个构型甲氧羰基托品酮异构体, 需要进行拆分才能进行后续反应。本课题组对拆分条件进行了摸索, 包括溶剂的类型、溶剂的比例、结晶的方式及拆分剂的选择等。最终优选出以 10 倍量丙酮-水 (9:1) 的混合溶剂为拆分溶剂, 以 L-(+)-酒石酸为拆分剂, 溶清后缓慢降温, 保持 30 ℃ 恒温搅拌析晶, 经过一次拆分 e.e. 值达到 99% 以上, 大大缩短了工作量并提高了 R 构型异构体的纯度。

3.1.3 还原消除过程的优化 R-1 的还原反应理论上会生成不同比例的 4 个异构体: 2 α , 3 α ; 2 α , 3 β ; 2 β , 3 α ; 2 β , 3 β 。但考虑到下一步消除就会消除异构体成为结构单一的化合物, 因此该步骤采取还原

完成粗处理后直接进行后续消除反应。通过工艺优化可尽量减少副产物的生成,且经富马酸成盐纯化后即可除掉。

3.2 (R)-(+)-脱水芽子碱甲酯的绝对构型

目前应用于临床的多巴胺转运蛋白显像剂的构型无一例外均为R构型,但至今为止,经托品酮合成得到的脱水芽子碱甲酯未见报道绝对构型的最直观证据,大多以核磁等手段进行表征,因此对脱水芽子碱甲酯绝对构型表征的工作十分有必要,本课题组经过一系列实验,获得了(R)-(+)-脱水芽子碱甲酯富马酸盐的单晶,并首次报道了(R)-(+)-脱水芽子碱富马酸盐的单晶衍射数据,为(R)-(+)-脱水芽子碱甲酯的结构提供了最直接的证据,为以后多巴胺转运蛋白显像剂的合成奠定了很好的基础。

参考文献

- [1] 程琦,杨燕,姜国鑫. 帕金森病流行病学研究进展[J]. 山东医药, 1999, 12(2): 197-199.
- [2] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 368-376.
- [3] 张旺明,徐如祥. 帕金森病的病理生理研究进展[J]. 新医学, 2002, 33(5): 165-167.
- [4] 刘晓华,谭建,张富海. 不同临床分级帕金森病多巴胺转运蛋白显像研究[J]. 生物医学工程与临床, 2007, 11(2): 118-121.
- [5] Dutta A K, Zhang S J, Kolhatkar R, *et al.* Dopamine transporter as target for drug development of cocaine dependence medications [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 479(1/3): 93-106.
- [6] Wu X, Cai H, Ge R, *et al.* Recent progress of imaging agents for Parkinson's disease [J]. *Curt Neuropharmacol*, 2014, 12(6): 551-563.
- [7] Fischman A J, Bonab A A, Babich J W, *et al.* [^{11}C , ^{127}I] Altoprane: a highly selective ligand for PET imaging of dopamine transporter sites [J]. *Synapse*, 2001, 39(4): 332-342.
- [8] Djaldetti R, Treves T A, Ziv I, *et al.* Use of a single [^{123}I]-FP-CIT SPECT to predict the severity of clinical symptoms of Parkinson disease [J]. *Neurol Sci*, 2009, 30(4): 301-305.
- [9] Isomura, S, Hoffman, T Z, Wirsching P, *et al.* Synthesis, properties, and reactivity of cocaine benzoylthio ester possessing the cocaine absolute configuration [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(14): 3661-3668.
- [10] Rami-Mark C, Bornatowicz B, Fink C, *et al.* Synthesis, radiosynthesis and first *in vitro* evaluation of novel PET-tracers for the dopamine transporter: [^{11}C]IPCIT and [^{18}F]FE@IPCIT [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(24): 7562-7569.
- [11] Meltzer P C, Liang A Y, Madras B K, *et al.* The discovery of an unusually selective and novel cocaine analog: difluoropine. Synthesis and inhibition of binding at cocaine recognition sites [J]. *J Med Chem*, 1994, 37(13): 2001-2010.