

越多,造影效果越好。分析不同样品间对比效果的显著性差异,对比所合成的4种新型造影剂和市售造影剂的造影效果。显著性差异分析数据见图4。

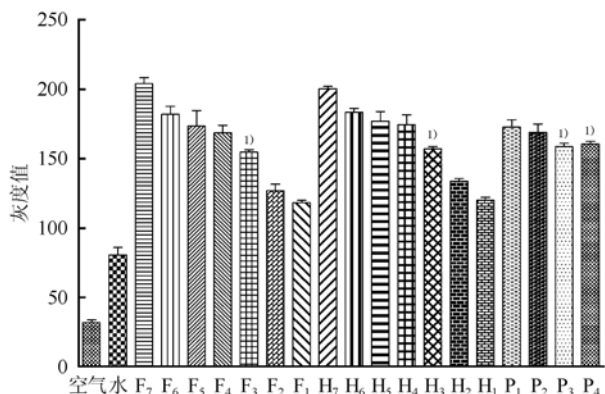


图4 造影效果显著性差异分析

¹⁾同浓度下的化合物之间无显著性差异

Fig 4 Significant differences analysis on contrast effect of different compounds

¹⁾represents no significant difference

从图4可见,在P₁~P₄化合物中,P₁和P₂的

图像灰度值较大,即造影效果稍好。P₃和P₄虽然稍差,但和同浓度的碘佛醇F₃及碘海醇H₃相比,并无显著性差异,这说明本研究所合成的4种新型造影剂造影效果完全不逊色于目前的市售造影剂。

REFERENCES

- [1] WEINMANN H, PLATZEK J, SCHIRMER H, et al. Contrast media: future aspects [J]. *European Radiology*, 2005, 15(Suppl 4): 70-73.
- [2] ZHANG L G. The synthesis of tetraiodo terephthalamide derivatives as non-ionic X-ray contrast agents [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2006.
- [3] KRAUSE W, SCHNEIDER P W. Chemistry of X-ray contrast agents [J]. *Topics in current chemistry*, 2002(222): 107-150.
- [4] LUO S N, ZOU P, LIU Y L, et al. Synthesis of ioversol, a non-ionic X-ray contrast agent [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2004, 13(4): 338-229.
- [5] LOU S N, XIE M H, XI Y F, et al. Synthesis of non-ionic X-CT contrast medium iohexol [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 1995, 26(10): 433-435.
- [6] HAN D X, CHEN M M, XU Z J, et al. Synthesis method of ioversol: China, ZL2008100713997 [P]. 2011-5-25.

收稿日期: 2012-08-10

比卡鲁胺相关物质 B 的合成和表征及理化性质

李艳芹¹, 诸慧¹, 倪旭晖¹, 朱京科² (1.杭州民生药业有限公司, 杭州 310011; 2.浙江大学生物质化工教育部重点实验室, 杭州 310027)

摘要: 目的 合成比卡鲁胺有关物质 B 并测定其理化性质。方法 以 1,2-环氧-2-甲基-N-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺为起始原料,经缩合、氧化两步反应制得 N-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(3-氟苯硫酰基)-2-甲基-2-羟基丙酰胺(比卡鲁胺有关物质 B),用 IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、质谱、元素分析及差热分析对其结构进行表征,使用 UV 和 DSC 对其在不同溶剂中的溶解度和熔点进行分析。结果 合成总收率达到 74.6%,纯度为 99.58%。通过溶解度的测定说明其在醇酮等有机溶剂中有一定的溶解度,但在不同 pH 值的水介质中几乎不溶。结论 本合成方法操作简单、反应条件温和,能容易地制备比卡鲁胺有关物质 B,在此基础上测定的物化数据可为相关研究提供有益参考。

关键词: 比卡鲁胺有关物质 B; 合成; 表征; 非甾体抗雄激素; 理化性质

中图分类号: R927.14

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)08-0847-04

Synthesis and Characterization of Physicochemical Properties of Bicalutamide Related Compound B

LI Yanqin¹, ZHU Hui¹, NI Xuhui¹, ZHU Jingke² (1. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Group Co., Ltd., Hangzhou 310011, China; 2. Key Laboratory of Biomass Chemical Engineering of Ministry of Education, Department of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize bicalutamide related compound B and determine its physical and chemical properties. **METHODS** The target compound B was synthesized from N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-epoxy-2-methylpropionamide via condensation and oxidation, and its structure was confirmed by ¹H-NMR and ¹³C-NMR, MS, IR,

作者简介: 李艳芹,女,硕士,高级工程师

Tel: 13067927582

E-mail: lyqin@mspharm.com

elemental analysis and differential thermal analysis. In addition, some physicochemical properties about compound B, such as solubility in different solvents and melt point, were determined using UV and DSC, respectively. **RESULTS** The total yield of synthesis route was 74.6% with 99.58% purity. Solubility determination demonstrated that the related compound B had a certain degree of solubility in organic solvent such as alcohol and ketone, but almost insoluble in aqueous media of different pH values. **CONCLUSION** Bicalutamide related compound B can be easily prepared by mild reaction conditions and simple synthetic method. The physicochemical data obtained in this experiment will provide a useful reference for related research.

KEY WORDS: bicalutamide related compound B; synthesis; characterization; nonsteroidal antiandrogen; physicochemical properties

比卡鲁胺(bicalutamide)是英国捷利康公司开发的一种较新的非甾体类抗雄激素药物^[1-2]。在合成比卡鲁胺过程中由原料 4-氟苯硫酚带入杂质 3-氟苯硫酚,在终产品中得到 *N*-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(3-氟苯硫酰基)-2-甲基-2-羟基丙酰胺(I, 比卡鲁胺有关物质 B), 该相关物质无活性, 视为药物杂质。比卡鲁胺有关物质 B 国内无对照品提供, 也未见文献对其合成的报道, 进口 USP 对照品价格昂贵。但在分析测试方法研究, 分离纯化工艺研究、毒性试验及有关的理化性质测试方面均需要一定量的该化学品。因此, 研究路线短、简便易行的比卡鲁胺有关物质 B 的合成纯化方法, 并测试相关理化常数十分必要。本实验结合相关文献^[3-6], 以环氧化物 1,2-环氧-2-甲基-*N*-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺(II)为起始原料, 经过缩合、氧化两步反应制得比卡鲁胺有关物质 B, 合成路线见图 1。对合成的产品进行各种结构表征和分析, 并测定其有关理化性质, 为相关研究提供参考。

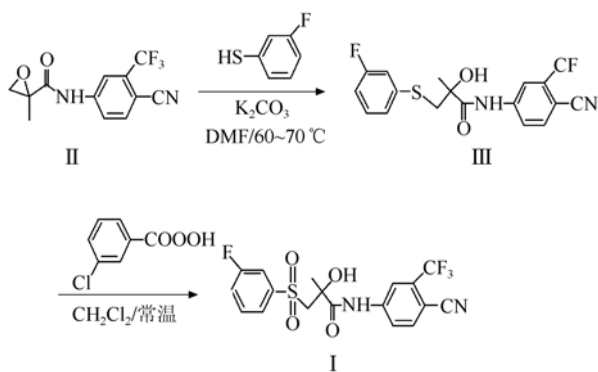


图 1 比卡鲁胺相关物质 B 的合成路线

Fig 1 The synthetic route of bicalutamide related compound B

1 试剂与仪器

WRS-1B 型数字熔点仪(上海精贤光电科技有限公司, 温度计未校正); Nicolet 560 型付立叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司, 溴化钾压片法); Avance DMX500 核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司); Esquire-LC 型电喷雾离子阱质谱(德国 Bruker

公司); Flash EA1112 型元素分析仪(美国 Thermo Finnigan 公司); UV-2550 紫外分光光度计(日本岛津); Waters 1525-2487 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)。

1,2-环氧-2-甲基-*N*-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺、3-氟苯硫酚和间氯过氧化苯甲酸为工业品, 其他试剂均为市售分析纯。

2 合成方法

2.1 *N*-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-*N*-[(3-氟苯基)硫]-2-羟基-2-甲基丙酰胺(III)的制备

在 250 mL 的三口瓶中, 加入 II 27.0 g(0.1 mol)、二甲基甲酰胺 300 mL、碳酸钾 25.0 g 和 3-氟苯硫酚 12.8 g(0.1 mol), 氮气保护下, 搅拌升温至 60~70 °C, 保温反应 18 h。反应完毕, 将反应液倾入 500 mL 水中, 用乙醚提取, 合并提取液, 用无水硫酸钠干燥, 回收溶媒, 残留物用乙酸乙酯重结晶, 即得白色结晶 III 36.5 g, 收率 91.7%, mp 89~92 °C。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=1.58(s, 3H), ~3.21(d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.61(br. s, 1H), ~3.74(d, *J*=14.0 Hz, 1H), ~6.80(m, 1H), ~7.09(dd, *J*=9.5, *J*=2.0 Hz, 1H), ~7.17(m, 2H), ~7.78(m, 2H), ~7.97(d, *J*=1.5 Hz, 1H), 9.07(br. s, 1H)。¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=26.3, 44.6, 75.8, 104.7, 114.4, 115.8, 117.5, 119.1, 124.4(q, ¹*J*_{CF}=272 Hz), 126.1(d, ⁴*J*_{CF}=2.8 Hz), 130.6(d, ³*J*_{CF}=8.1 Hz), 134(q, ²*J*_{CF}=33 Hz), 135.9, 136.6(d, ³*J*_{CF}=7.8 Hz), 141.5, 162(d, ¹*J*_{CF}=248 Hz), 173.3。ESI-MS *m/z*: 397.0 [M-H]⁺; 399.1 [M+H]⁺; 421.0 [M+Na]⁺。

2.2 比卡鲁胺相关物质 B(I)的制备

在 1 000 mL 的三口瓶中加入化合物 III 19.9 g (0.05 mol)及二氯甲烷 500 mL, 开动搅拌使固体溶解。室温下缓慢分次加入间氯过氧化苯甲酸 25.4 g (0.125 mol, 85%), 加毕, 室温下反应 16 h。将反应液依次用饱和亚硫酸钠水溶液、饱和碳酸钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 回收

溶媒, 残留物用乙醇重结晶, 得白色结晶 I 17.4 g, 收率 81.3%, HPLC 分析其纯度为 99.58%。元素分析(%): $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$ 实测值(计算值)C, 48.37(50.19); H, 3.308(3.252); N, 6.363(6.506); IR: 3 373(-OH 和 N-H), 3 087(不饱和双键 C-H), 2 974(甲基、亚甲基 CH), 2 247(Ar-CN), 1 610, 1 582, 1 526, 1 474(苯环骨架), 1 327, 1 166(-SO₂-), 1 294(Ar-F)cm⁻¹。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ =1.43(s, 3H), ~3.80(d, J =15 Hz, 1H), ~4.0(d, J =15 Hz, 1H), ~6.42(s, 1H), ~7.47(m, 1H), ~7.61(m, 1H), ~7.71(m, 2H), ~8.08(d, J =8.5 Hz, 1H), ~8.24(d, J =8.3 Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 10.42(s, 1H)。¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃): δ =27.5, 63.8, 73.7, 102.5, ~115.6(d, ² J_{CF} =24.4 Hz), 116.3, ~118.1(d, ³ J_{CF} =4.4 Hz), ~121(d, ² J_{CF} =21.1 Hz), ~122(q, ¹ J_{CF} =271.8 Hz), 123.4, 124.1, 124.7, ~131.7(d, ³ J_{CF} =7.6 Hz), ~132.1(d, ² J_{CF} =31.1 Hz), 136.6, ~143.6(t, ³ J_{CF} =6.6 Hz), ~162(d, ¹ J_{CF} =246.8 Hz), 174.3。

3 结果与讨论

3.1 工艺合成的改进

本实验对文献[4]的合成工艺进行了优化。在缩合反应这步, 原工艺需在低温、无水、无氧及强碱的苛刻条件下进行, 我们改用二甲基甲酰胺为溶剂、四丁基溴化铵为相转移催化剂、碳酸钾为缚酸剂, 使反应无需控制水分, 并可在温和条件下进行, 用于比卡鲁胺的合成, 反应收率由文献的 67.8%提高到 88.9%, 同样的方法用于有关物质 B, 收率提高到 91.7%, 更便于操作生产。

3.2 结构表征

通过 IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS 元素分析证实, 所合成产品的结构与比卡鲁胺有关物质 B 的分子结构一致。

在 IR 谱图上, 供试品红外光谱图中观测到 3 373 cm⁻¹ 的吸收峰, 该峰形较窄且为单峰, 是仲(酰)胺的特征, 结合 1 707 cm⁻¹ 的酰胺羰基特征吸收, 可确定仲酰胺基团的存在。3 100~3 000 cm⁻¹ 处的吸收峰为不饱和和碳氢键的特征吸收, 结合 1 610, 1 582, 1 526, 1 474 cm⁻¹ 处苯环骨架振动吸收, 指示供试品分子中存在芳环结构, 指纹区 853, 841, 801 和 885, 763, 695 cm⁻¹ 处的吸收峰指示 1, 2, 4 和 1, 3 取代苯结构。在 2 247cm⁻¹ 处吸收峰指示氰基的存在。1 327 和 1 166cm⁻¹ 处

的强吸收为砜基特征, 而 2 974 cm⁻¹ 等及 1 437, 1 388, 1 372 cm⁻¹ 处的吸收峰指示供试品分子中甲基与亚甲基的存在。

在 ¹H-NMR 谱图上, 观测到 10 组质子峰总 14 质子(不计未氘代溶剂 DMSO 中质子和水中质子), 质子数与比卡鲁胺杂质 B 相同。根据化学位移值, 2 组信号总 5 质子在烷烃区域, 6 组信号总 7 质子在芳烃区域, 另 2 个宽质子信号为 N-H 和 O-H 质子(其中 N-H 因共轭效应其质子呈酸性, 化学位移值大)。¹H-NMR 谱符合比卡鲁胺杂质 B 分子中分别存在 1 个甲基、1 个亚甲基、7 个芳质子和 2 个与杂原子直接相连质子的结构特征。

在 ¹³C-NMR 谱图上, 不计溶剂中碳信号峰, 观测到 18 组碳信号, 其中 7 组碳信号为裂分峰, 符合 C-F 耦合及远程耦合的情况, 3 组碳信号化学位移值在烷烃区域, 1 组碳信号化学位移值在羰基区域, 其余 14 组碳信号化学位移值在芳质子区域(或直接与强去屏蔽效应基团/原子相连的碳)。¹³C-NMR 谱中碳信号数及碳类型符合比卡鲁胺杂质 B 分子。

ESI-MS 质谱分析: 正离子检测模式通常可检测到试样分子所形成的[M+Na]⁺准分子离子, 负离子检测模式通常可检测到试样分子所形成的[M-H]⁻准分子离子。在正离子质谱图中, 主观测到 m/z : 453.2 的离子峰, 符合比卡鲁胺杂质 B 分子的[M+Na]⁺的离子质量。在负离子质谱图中, 主观测到 m/z : 429.2 的离子峰, 符合比卡鲁胺杂质 B 分子的[M-H]⁻的离子质量。

元素分析: 实验值与理论值相差<3%, 符合元素分析要求(含氟化合物元素分析时, 因部分碳与氟反应生成挥发性的氟碳化合物, 碳元素分析结果一般偏低)。

3.3 相关理化常数测定

3.3.1 熔点测定 合成产物熔程为 167~169 °C (1 °C·min⁻¹)。DSC 分析结果显示在 169.5 °C 处热流量变化达最大值, 为比卡鲁胺相关物质 B 的熔点。

3.3.2 溶解度测定 在 25 °C 下, 采用平衡法测定溶解度, 向溶剂中加入过量的固体溶质, 充分搅拌, 达到固-液相平衡后, 静置, 未溶解的固相在液相中彻底沉降下来后, 取上清液用紫外法在 270 nm 处测定吸收值分析其组成, 从而确定该温度下固体溶质在溶剂中的溶解度。比卡鲁胺相关物质 B 在不同溶剂中的溶解度结果见表 1。

表 1 不同溶剂中比卡鲁胺相关物质 B 的溶解度

Tab 1 The solubility of bicalutamide related compound B in different solvents

| 溶剂 | 四氢呋喃 | 丙酮 | 甲醇 | 乙醇 | 水 | HCl (0.1 mol·L ⁻¹) | NaOH (0.1 mol·L ⁻¹) |
|-----------------------------|--------|-------|-------|-------|---------|--------------------------------|---------------------------------|
| 溶解度/ μg mL ⁻¹ | 112.51 | 92.62 | 14.97 | 19.78 | 0.123 6 | 0.234 7 | 0.207 9 |

4 结论

总收率达到 74.6%，纯度为 99.58%。通过溶解度的测定说明其在醚、醇、酮等有机溶剂中有一定的溶解度，但在不同 pH 值的水介质中几乎不溶。本合成方法操作简单、反应条件温和，能容易地制备比卡鲁胺有关物质 B，在此基础上测定的物化数据可为相关研究提供有益参考。

REFERENCES

- [1] SEPP-LORENO L, SLOVIN S. Prostate cancer: therapeutic patent review [J]. *Exp Opin Ther Pat*, 2000, 10(12): 1833-1842.
- [2] THURLOW R J. Treatment options for benign prostatic hyperplasia [J]. *Exp Opin Emerg Drugs*, 1998, 3(1): 225-246.
- [3] MACCLESFIELD T H. Amide derivatives: EP, 0100172 [P]. 1984-02-08.
- [4] LIU Y R, FENG X S, MENG F H, et al. Synthesis of an antiandrogen drug named bicalutamide [J]. *J Chin Med Univ(中国医科大学学报)*, 2005, 34(6): 518-519.
- [5] TETSUYA S, TADASHI K, KIYOSHI S, et al. Method for producing bicalutamide: WO, 2005037777A1 [P]. 2005-04-28.
- [6] TUCKER H, CROOK J W, CHESTERSON G J. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxy propionanilides [J]. *J Med Chem*, 1988, 31(5): 954-959.

收稿日期: 2013-01-11

新疆紫草不同极性部位的抗氧化活性研究

祁英, 刘玉梅* (新疆大学化学化工学院, 乌鲁木齐 830046)

摘要: 目的 比较新疆紫草不同极性部位提取物的抗氧化活性。方法 采用超临界 CO₂ 萃取得到超临界提取物后, 萃余物依次用 95%乙醇和 60%的乙醇提取, 对得到的乙醇提取物分别采用不同极性的溶剂分步萃取得到紫草不同极性部位的 8 个提取物, 对上述 9 个提取物的清除羟基自由基、清除 DPPH 自由基、总抗氧化活性、抑制脂质过氧化能力等进行了评价。结果 超临界 CO₂ 萃取物的总抗氧化活性在所有试样中居中, 在 1 mg·mL⁻¹ 的浓度下, 其清除羟基自由基和 DPPH 自由基的活性接近或略低于对照品芦丁和 BHT, 而中等极性部分的乙酸乙酯提取物的抗氧化活性最强, 高于同等浓度的对照品 BHA 和芦丁, 但极性较大的部位试样的抗氧化活性总体上相对较弱。结论 紫草提取物的各极性部位均具有不同程度的抗氧化能力。

关键词: 新疆紫草; 抗氧化活性; 羟基自由基; DPPH 自由基; 脂质过氧化

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2013)08-0850-07

Study on Antioxidant Activities of Different Polarity Parts Derived from *Arnebia Euchroma* (Royle) Johnst

QI Ying, LIU Yumei* (*College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the different polarity extractions' antioxidant activity from *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst. **METHODS** The sample was extracted by using supercritical CO₂ extract, and then the residue was eluted followed by 95% ethanol and 60% ethanol, which was concentrated and fractional solvent extracted by different polarity solvents to obtain eight extracts derived from *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst. Antioxidant activities of 9 samples above-mentioned were evaluated using four complementary in assays: the inhibition of protection of β-carotene-linoleic acid model system, hydroxyl radicals scavenging, DPPH radicals scavenging, ferric thiocyanated method (FTC), and thiobarbituric acid(TBA) method. **RESULTS** The total antioxidant activities of supercritical CO₂ extract was placed in the middle in all samples. At 1 mg·mL⁻¹, antioxidant activity of acetic ether extracts was strong in some of experiment systems and other polar components were weak compared with a comparison (BHA or rutin), and CO₂ extract was nearly BHT or rutin for hydroxyl radicals scavenging and

基金项目: 新疆大学博士启动基金项目(BS080114)

作者简介: 祁英, 女, 硕士生 Tel: 15160892137
E-mail: xjdxlym@163.com

E-mail: 448161058@qq.com

*通信作者: 刘玉梅, 女, 博士, 教授级高工 Tel: