

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志



2018-11
第49卷·第11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



关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商

www.colorcon.com.cn

Colorcon®



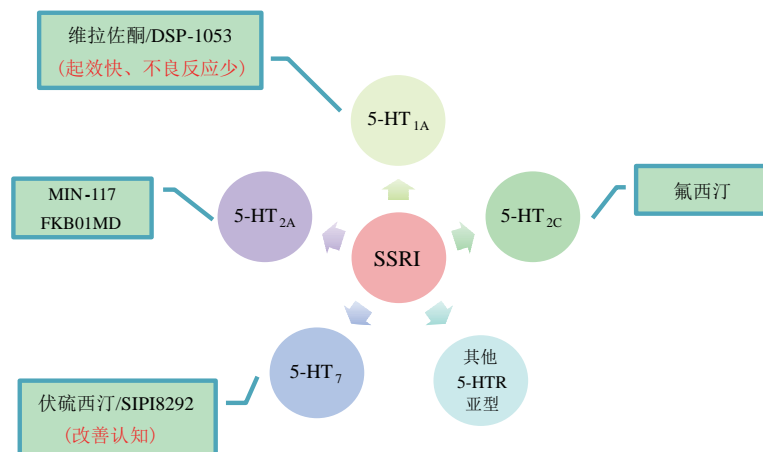
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



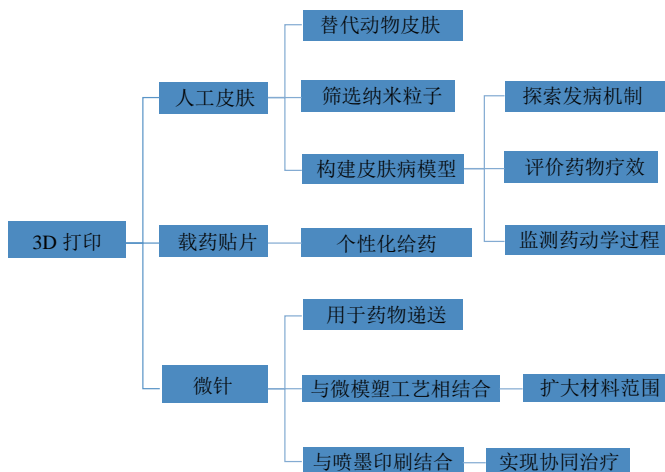
微信号: cjph-cjph

· 专论与综述 ·

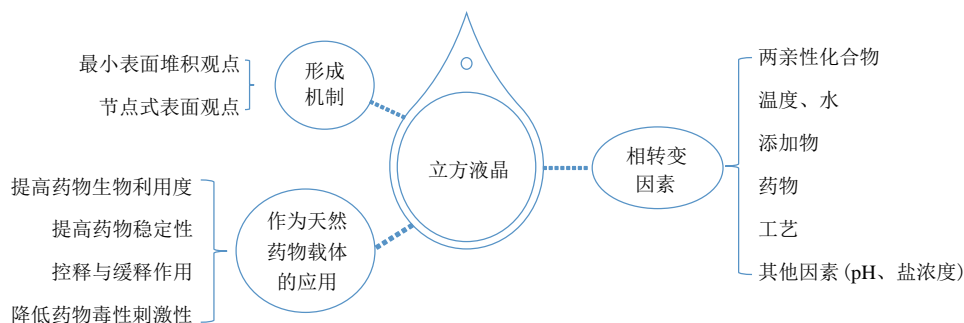
- 1481** 5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展……………谷正松, 李建其*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



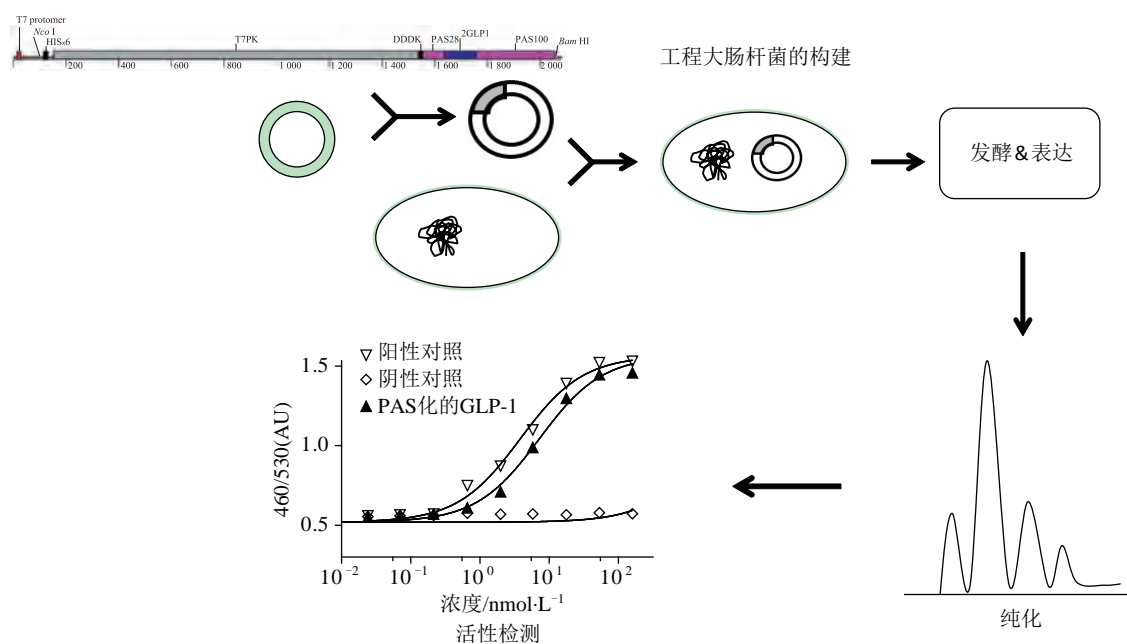
- 1492** 3D 打印技术在透皮领域的研究进展……………杨雅丽, 童想柳, 边 琼, 罗华菲*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002



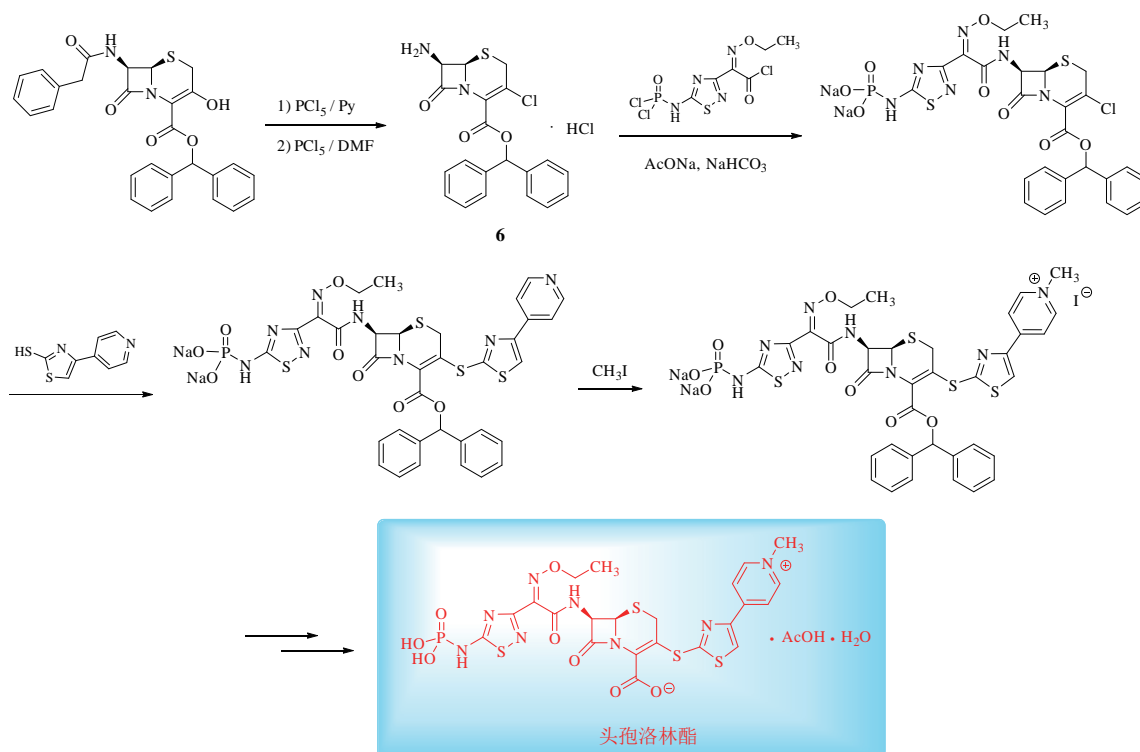
- 1500** 立方液晶作为天然药物载体的研究进展……………徐玲霞, 申宝德, 金 晨, 朱卫丰*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



1508 GLP-1 融合蛋白的表达、纯化及其初步活性分析……姜旖旎, 黄宗庆, 马 洁, 冯 军*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

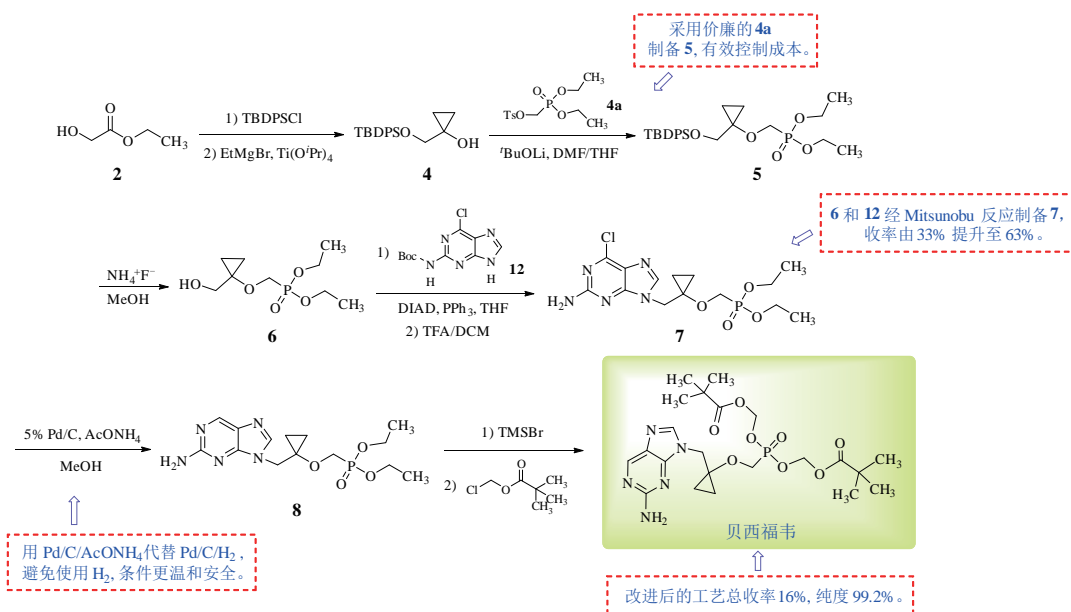


1518 头孢洛林酯的合成新工艺.....郭新亮, 张乃华, 鲍广龙, 张仲奎, 张贵民*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

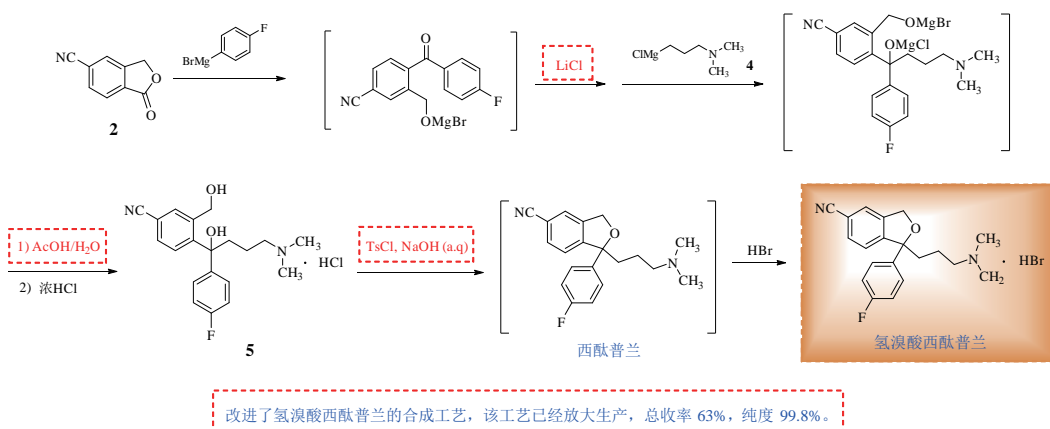


采用新工艺合成了头孢洛林酯，纯度99.56%，总收率34.8%，本工艺已经过中试验证。

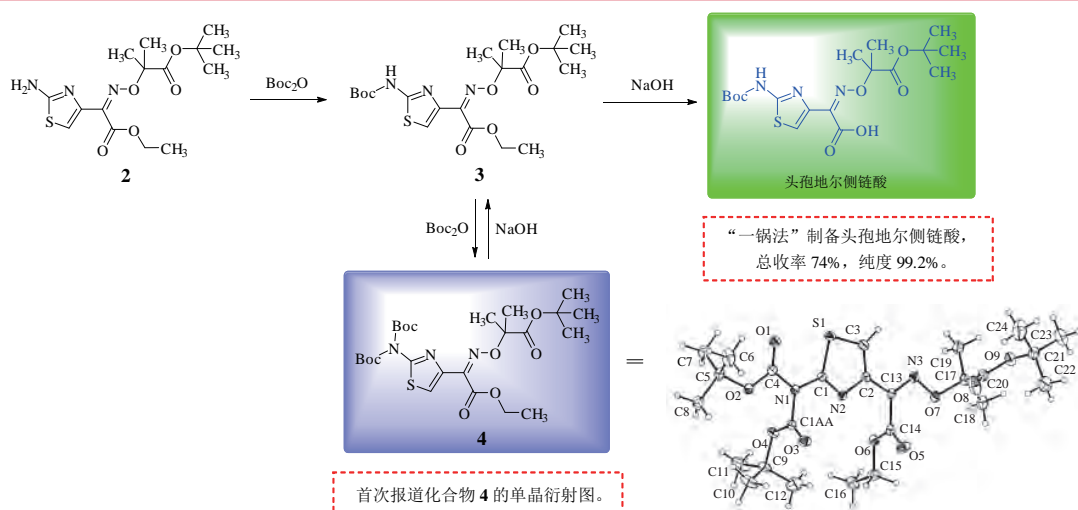
1524 贝西福韦合成工艺改进.....吴 阳, 廖国超, 郝玲花, 王鹏程, 孙平华*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



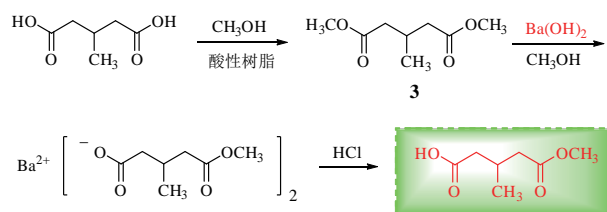
1530 西酞普兰氢溴酸盐的工艺改进.....黄文锋, 余文龙, 胡佳兴, 张 剑*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007



1534 头孢地尔侧链酸的合成.....唐志勇, 阳学文, 卢凯恺, 毛侦军
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008

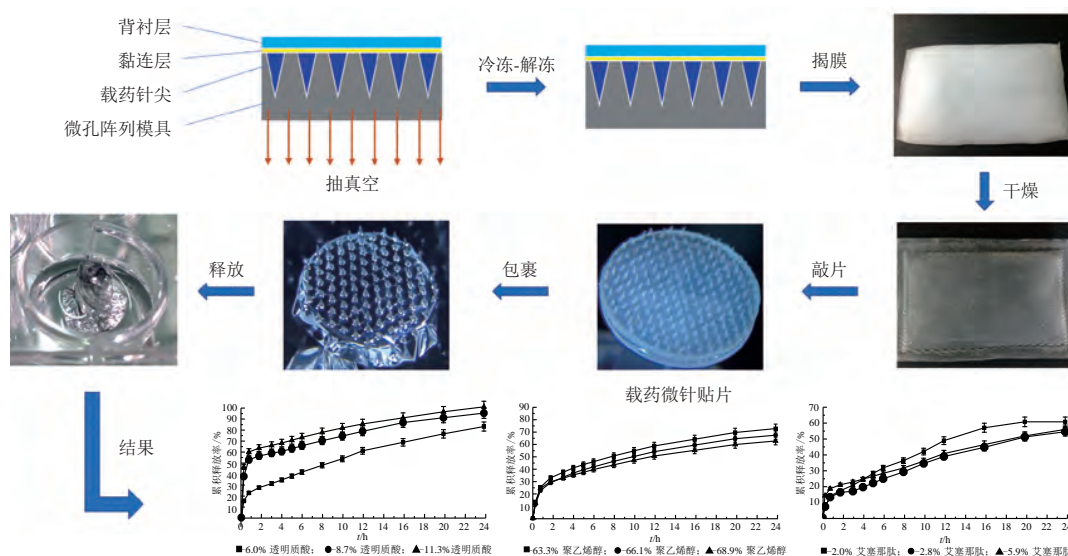


1538 β -甲基戊二酸单甲酯的合成.....赵丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

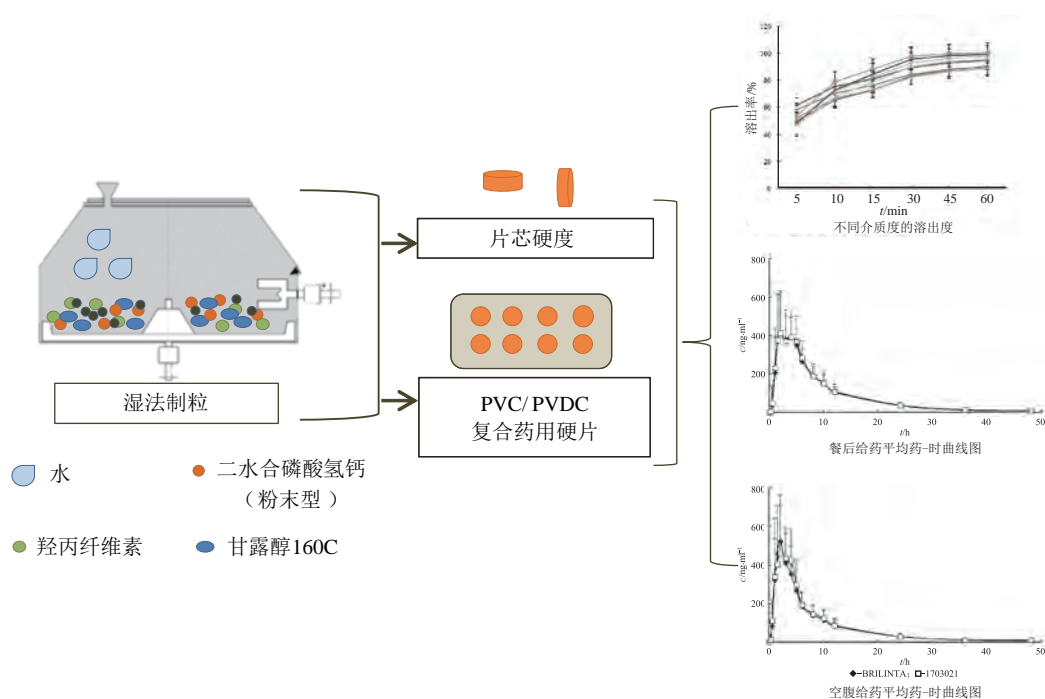


利用氢氧化钡对酯的温和碱解反应，开发了一条合成 β -甲基戊二酸单甲酯的新路线，总收率 90.3%。此工艺已经过中试验证。

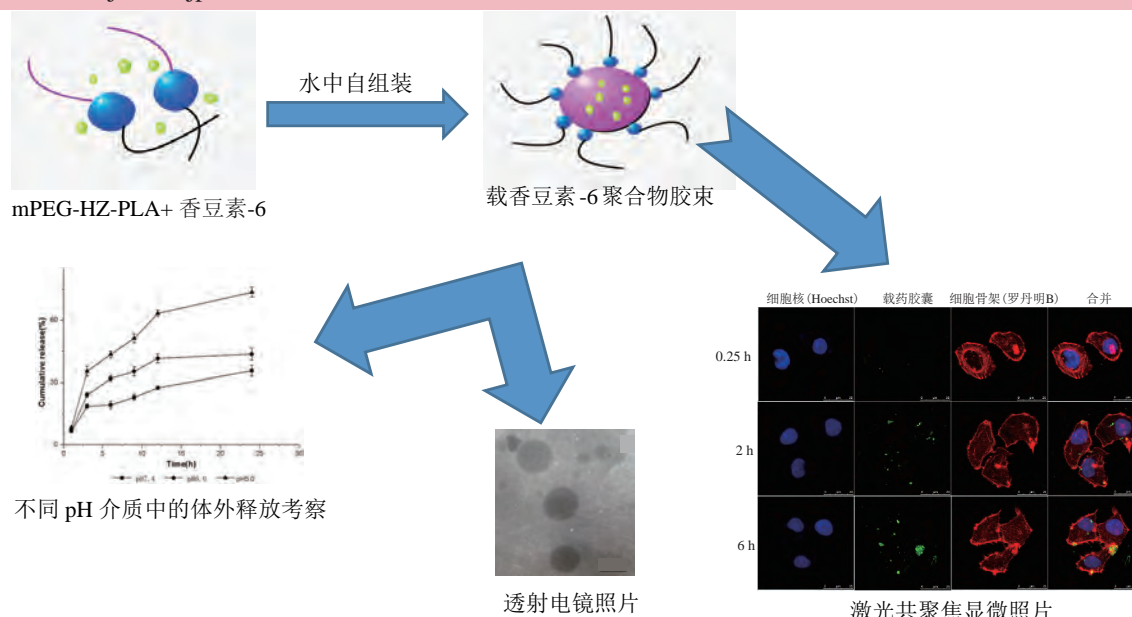
1541 艾塞那肽相转化微针的制备及处方优化.....朱嗣文, 刘 锋, 吴 飞, 金 拓*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



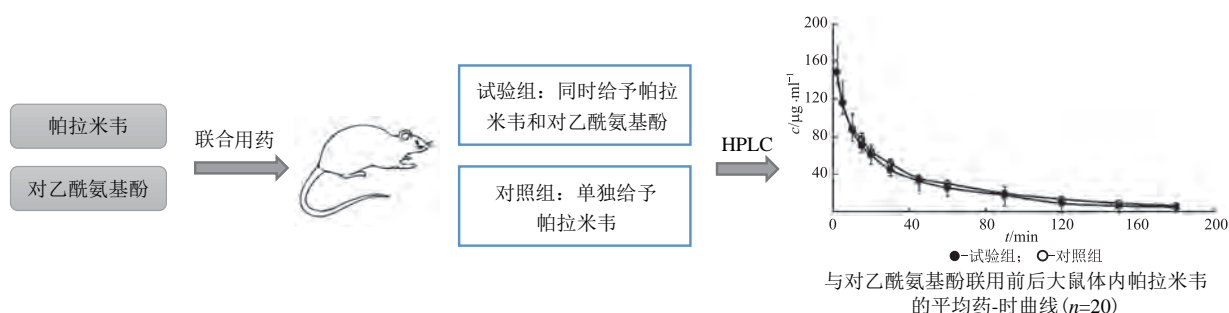
1548 替格瑞洛片处方工艺考察及其人体生物等效性.....刘 双, 屈 芮, 唐 云, 朱永强*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



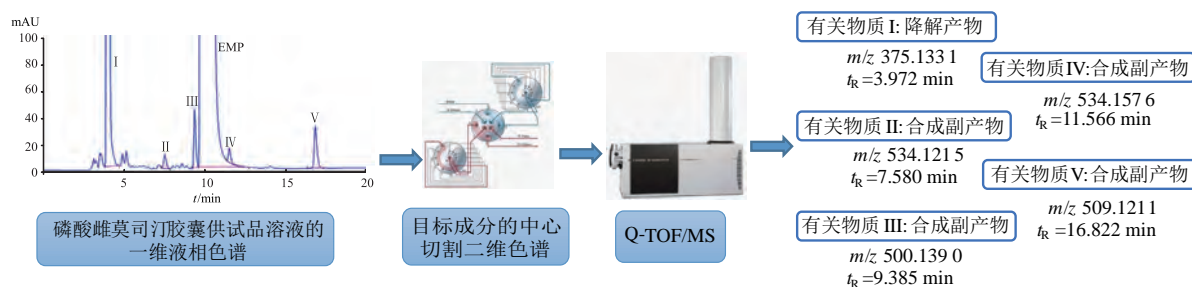
1559 包载荧光探针香豆素-6的pH敏感型聚合物胶束的制备与评价.....赵善科, 尹美林, 郑岩, 史淑丹, 孙玉琦*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



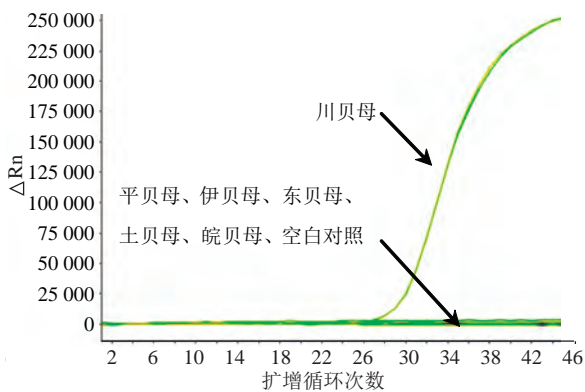
1567 对乙酰氨基酚对帕拉米韦在大鼠体内药动学的影响.....赵晓娟, 黄博雅, 刘秀菊, 赵永红, 张志清*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



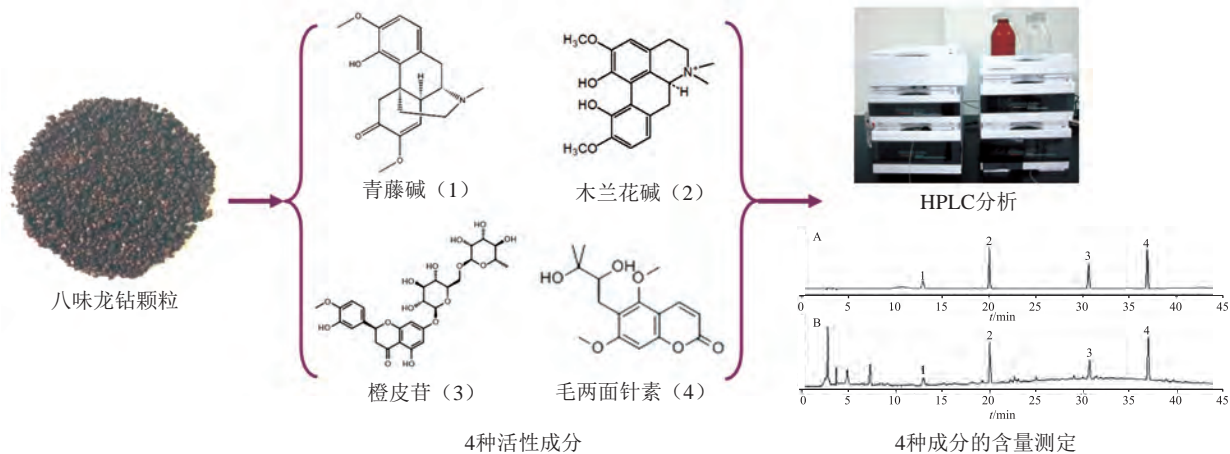
1571 中心切割二维高效液相色谱质谱联用法分析磷酸雌莫司汀胶囊中的有关物质.....邓云菲, 王林波, 吴晓鸾*, 彭兴盛, 林梅
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



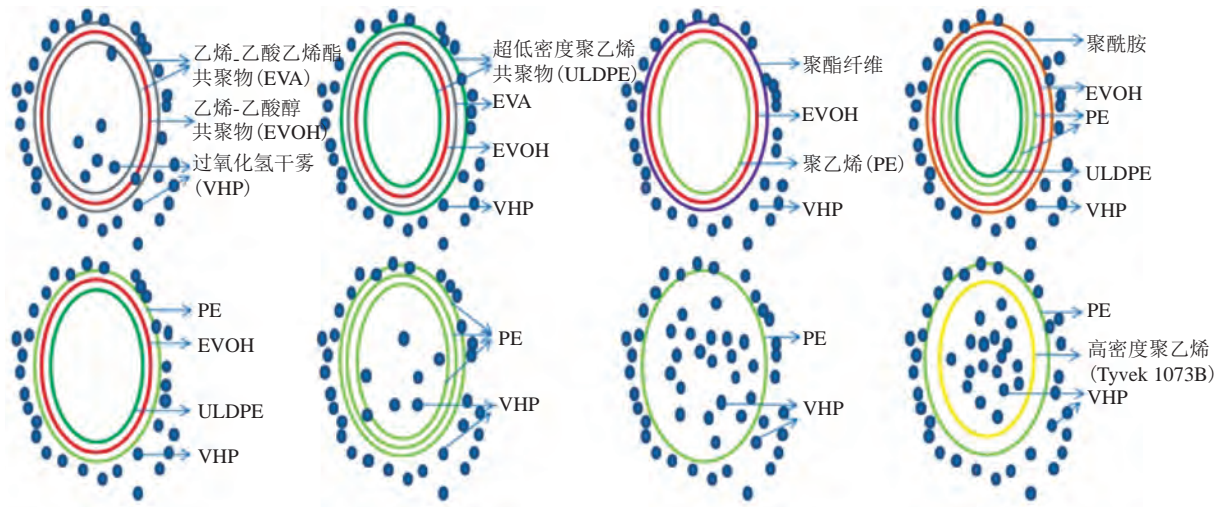
1581 川贝母物种特异性 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 方法的建立.....王 成, 常志远, 兰青阔, 赵 新, 兰 璞*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



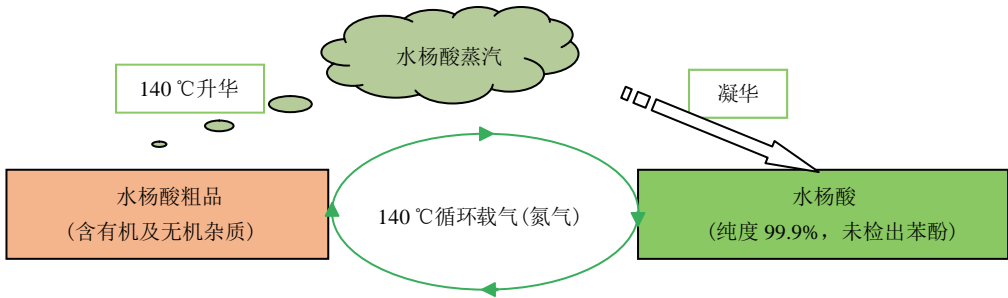
1586 壮药八味龙钻颗粒中 4 种有效成分的 HPLC 法测定.....李海娇, 李 琪, 方 刚, 王 平, 范 刚*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



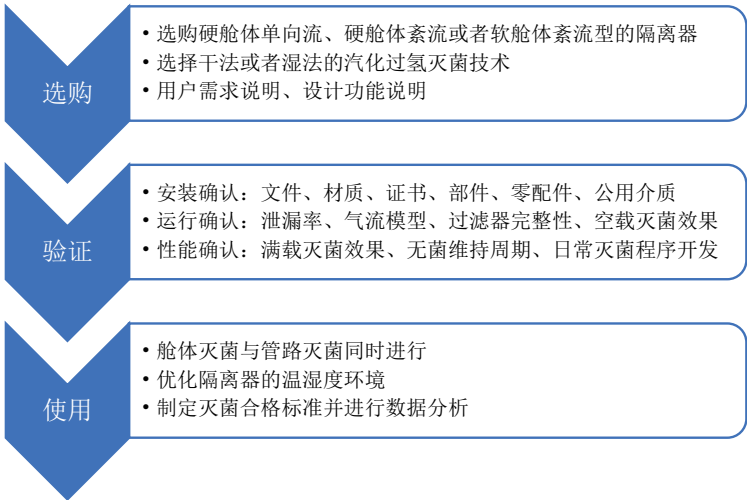
1591 隔离器 VHP 灭菌时呼吸袋及储液袋穿透性探究.....刘向东, 梁开宇, 邓 启, 徐 威, 王 威*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



1595 升华法精制水杨酸的工艺研究.....徐 龙, 徐 旋, 林 波, 刘 芬, 赵国标*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

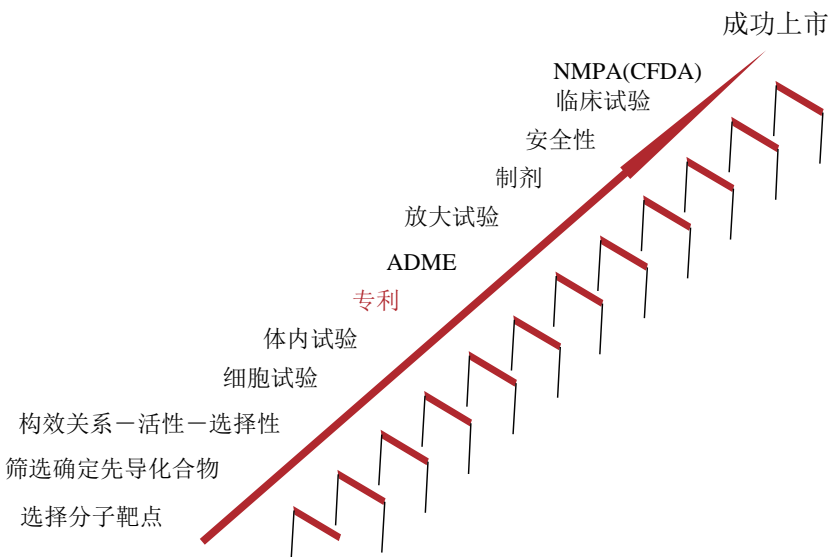


1602 无菌检查用隔离器选购、验证和使用的探讨.....黄家乐, 王 玥*, 何 睿, 徐雪娥
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019

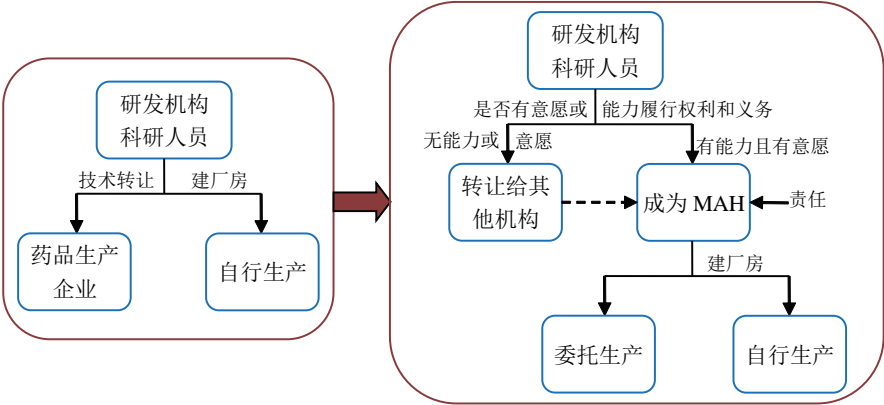


· 药学管理与信息 ·

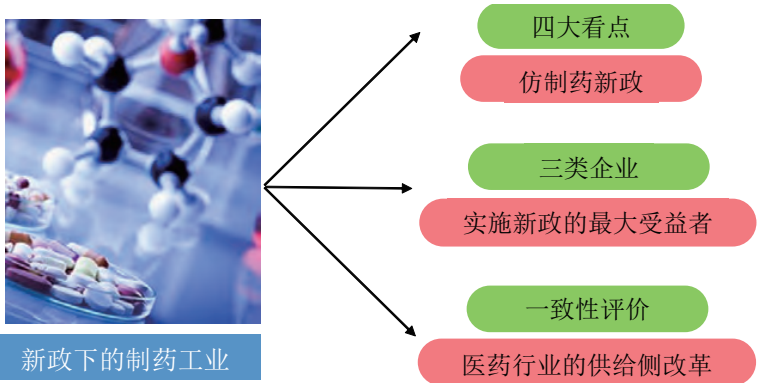
1610 新药研发专利保护策略.....刘桂明, 黄超峰
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020



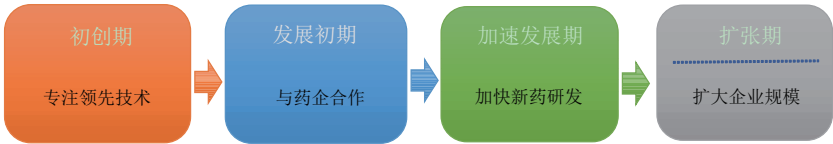
1615 药品上市许可持有人制度与现行制度的衔接问题探讨.....赵华婷，颜建周，邵 蓉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.021



1624 医药新政下我国制药行业发展的新思路.....徐培红，刘天尧*，干荣富
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.022



1629 创新型医药中小企业发展路径研究及启示——以约尼斯制药为例.....陆 杰，颜建周，邵 蓉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023



创新型医药中小企业发展路径

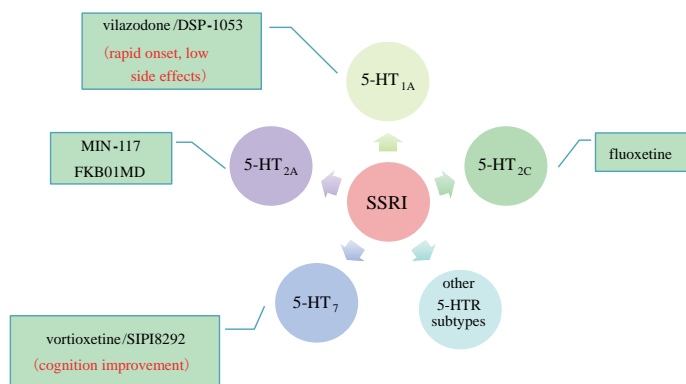
· 其他 ·

广告索引(1516)

Perspectives & Review

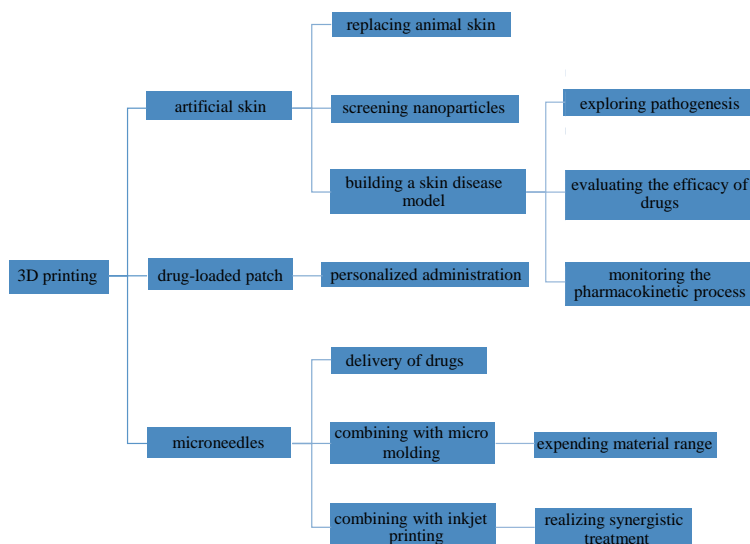
- 1481** Research Progress of Multi-target Antidepressants with SSRI and 5-HT Receptor Subtypes Activity *GU Z S, LI J Q**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



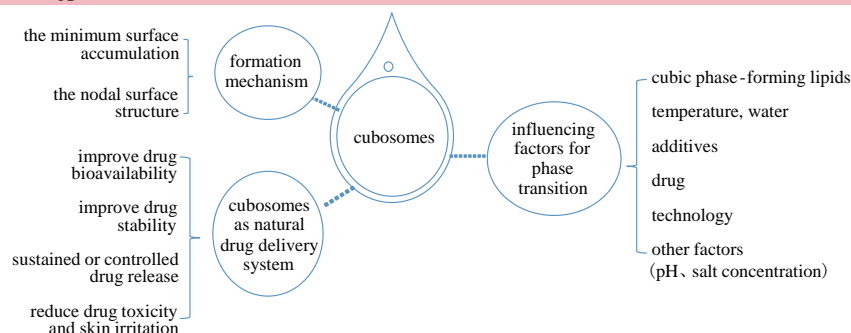
- 1492** Recent Advances of 3D Printing Technology in Transdermal Drug Delivery System *YANG Y L, TONG X L, BIAN Q, LUO H F**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002

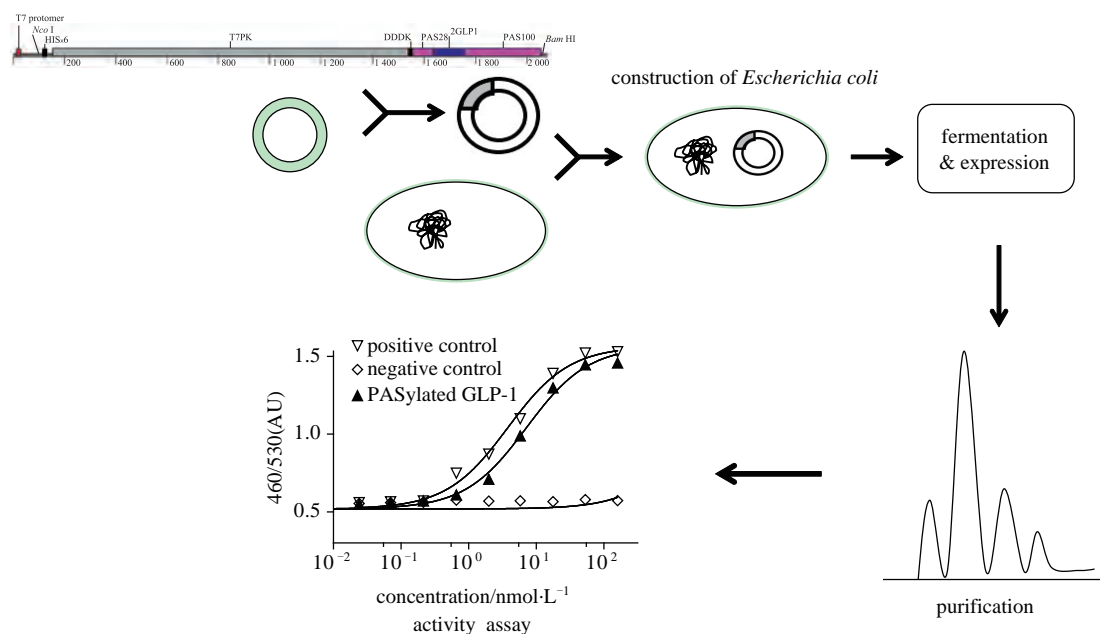


- 1500** Research Advance in Cubosomes as Carriers for Natural Medicines *XU L X, SHEN B D, JIN C, ZHU W F**

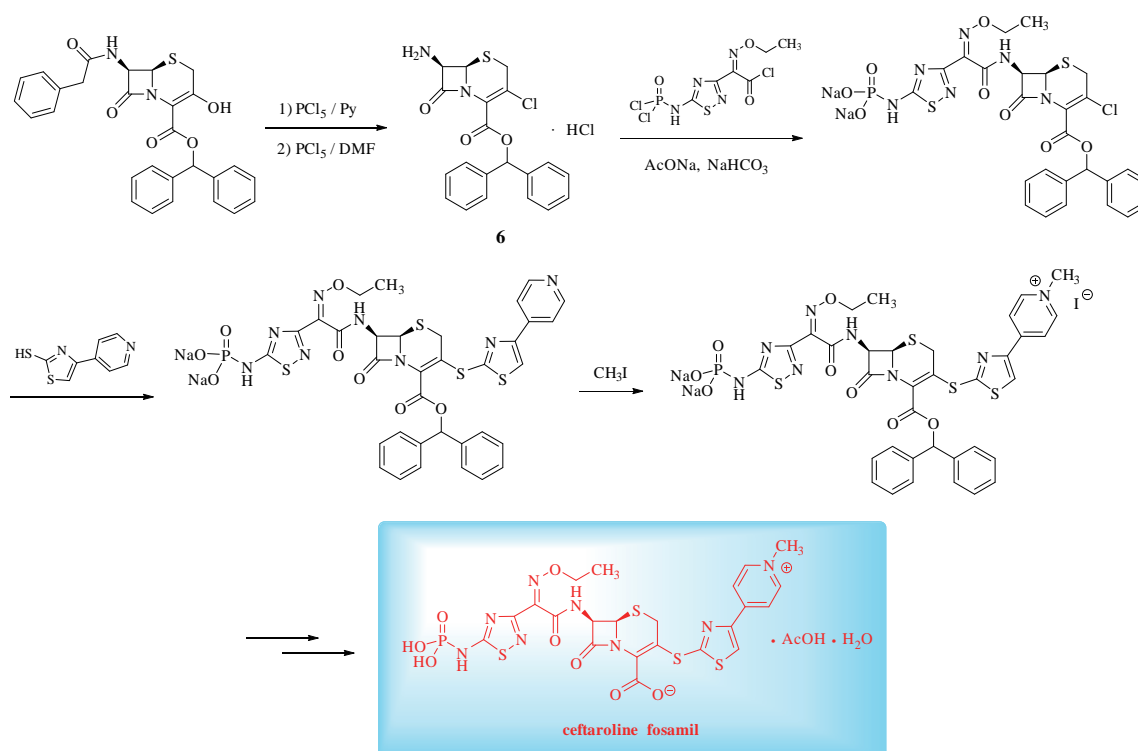
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



- 1508** Expression, Purification and Preliminary Activity Analysis of GLP-1 Fusion Protein.....
JIANG Y N, HUANG Z Q, MA J, FENG J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

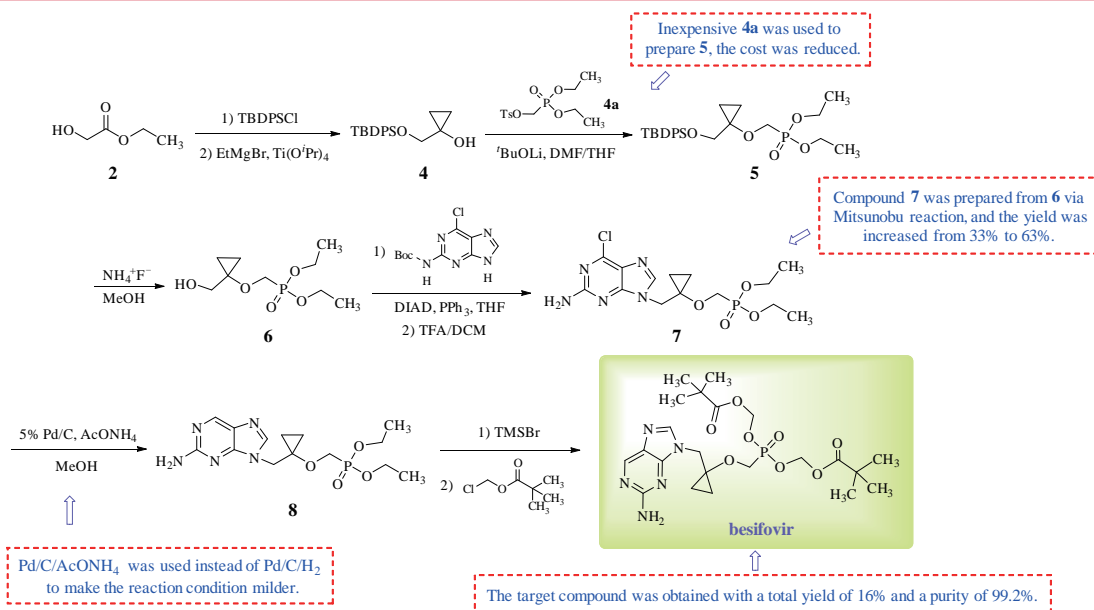


- 1518** A Novel Synthetic Process for Ceftaroline Fosamil.....
GUO X L, ZHANG N H, BAO G L, ZHANG Z K, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

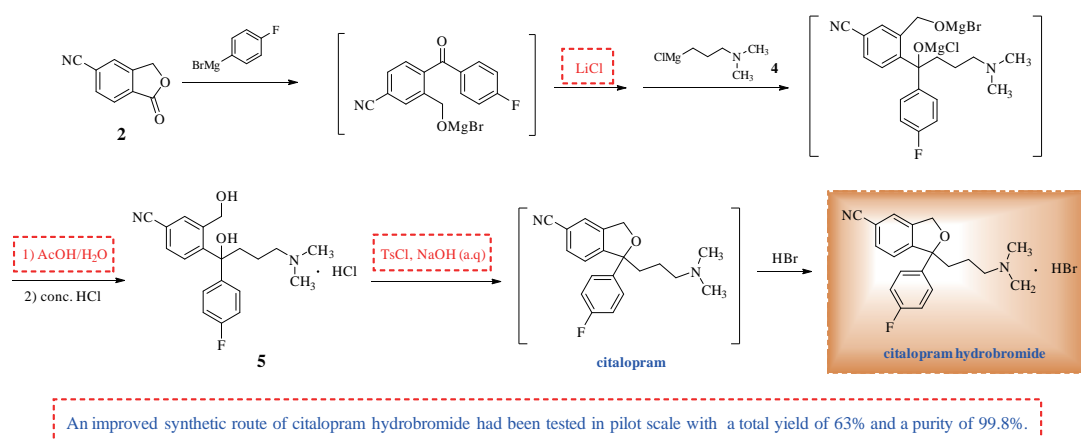


Ceftaroline fosamil was synthesized with a purity of 99.56% and a total yield of 34.8%, and this new process had been tested in pilot scale.

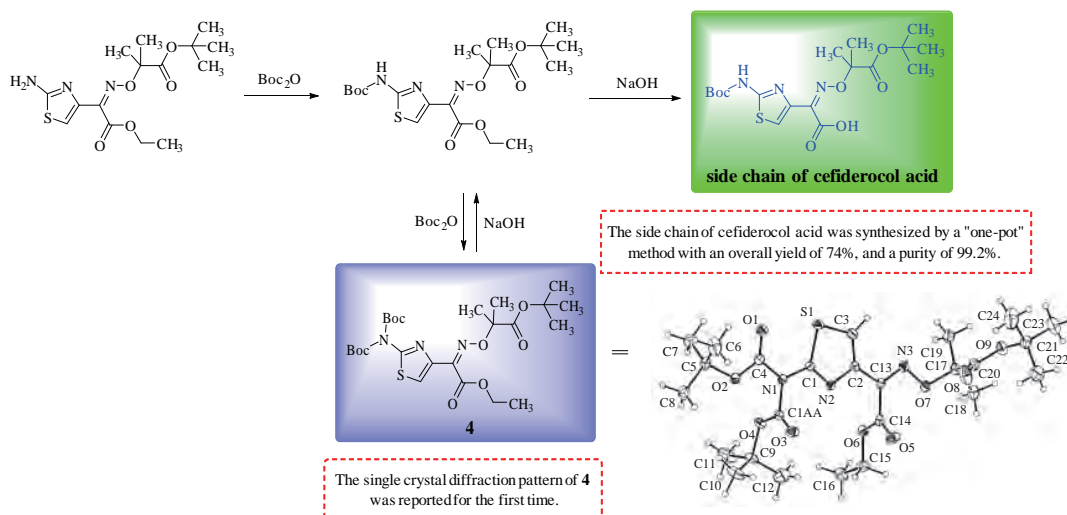
1524 Synthesis Improvement of Besifovir.....WU Y, LIAO G C, HAO L H, WANG P C, SUN P H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



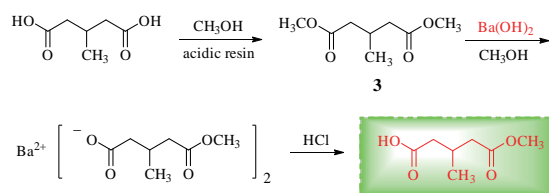
1530 Process Improvement for Citalopram Hydrobromide.....HUANG W F, YU W L, HU J X, ZHANG J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007



1534 Synthesis of the Side Chain of Cefiderocol Acid.....TANG Z Y, YANG X W, LU K K, MAO Z J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008

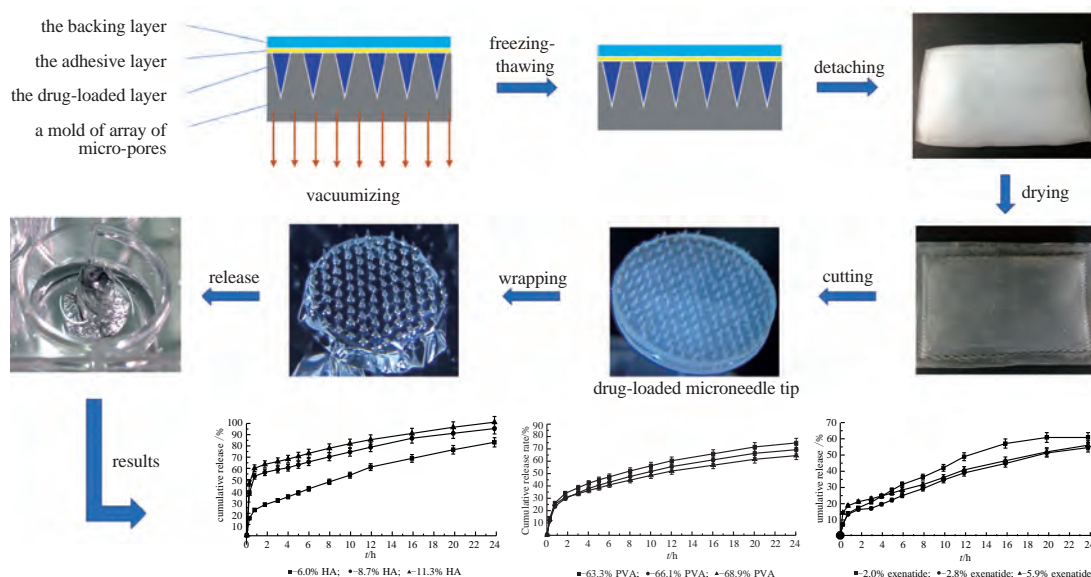


1538 Synthesis of Monomethyl β -Methylglutarate.....ZHAO L H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

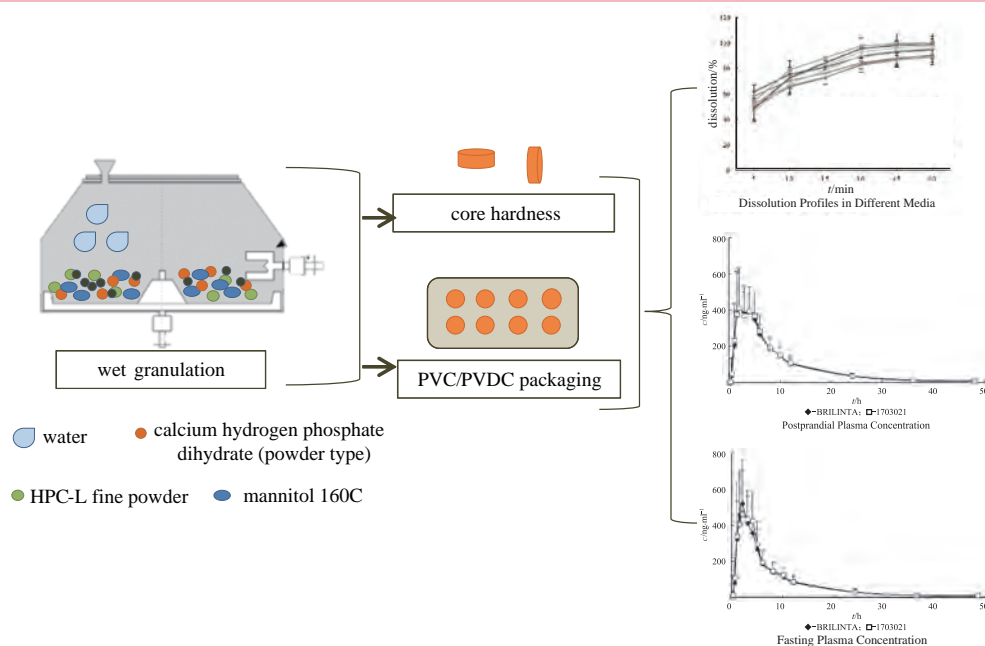


A novel synthetic process for monomethyl β -methylglutarate by utilizing the mild alkaline hydrolysis of barium hydroxide was developed. This new process had been validated in pilot scale with a total yield of 90.3%.

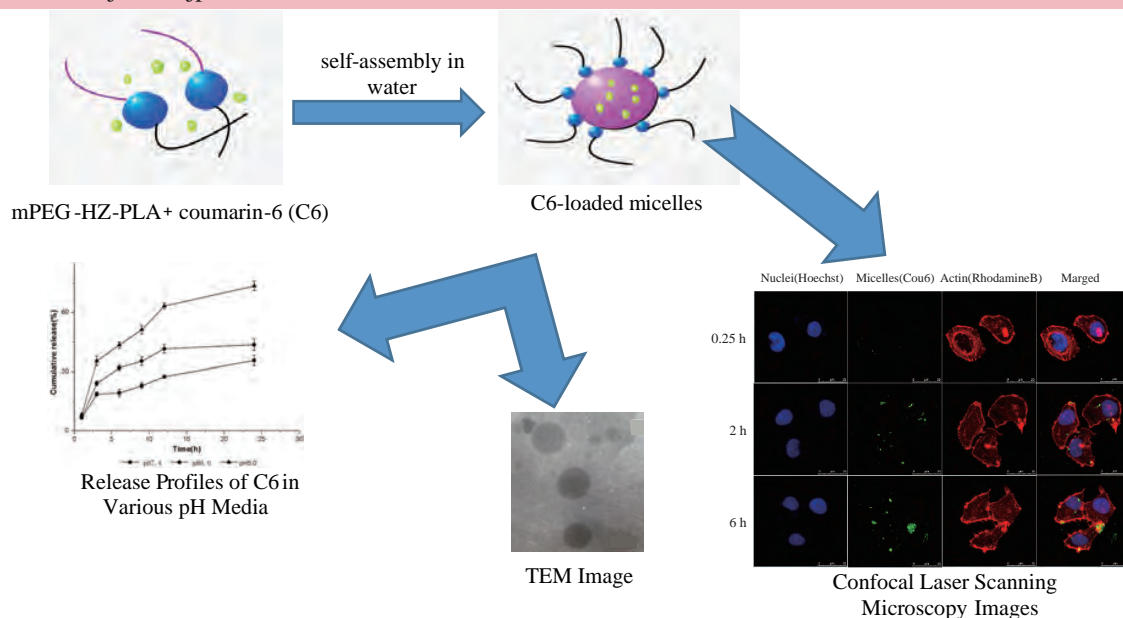
1541 Preparation and Formulation Optimization of the Exenatide Phase-transition Microneedle Tips.....ZHU S W, LIU F, WU F, JIN T*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



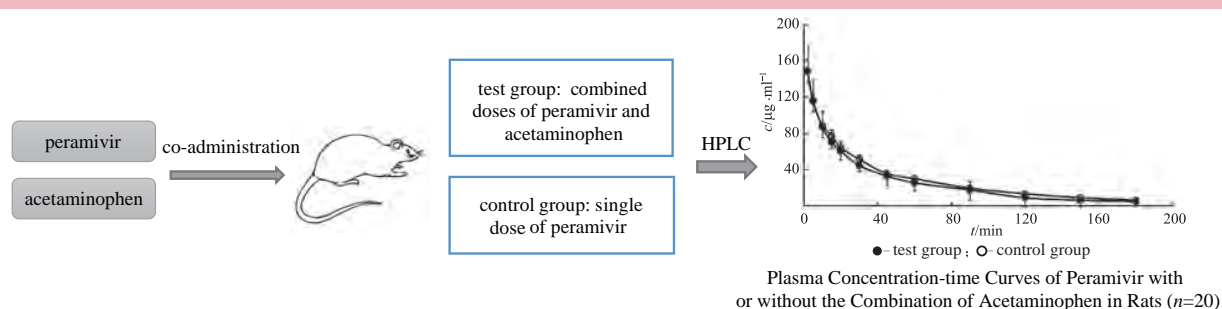
1548 Investigation on Formulation and Process of Ticagrelor Tablets and Their Human Bioequivalence.....LIU S, QU R, TANG Y, ZHU Y Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



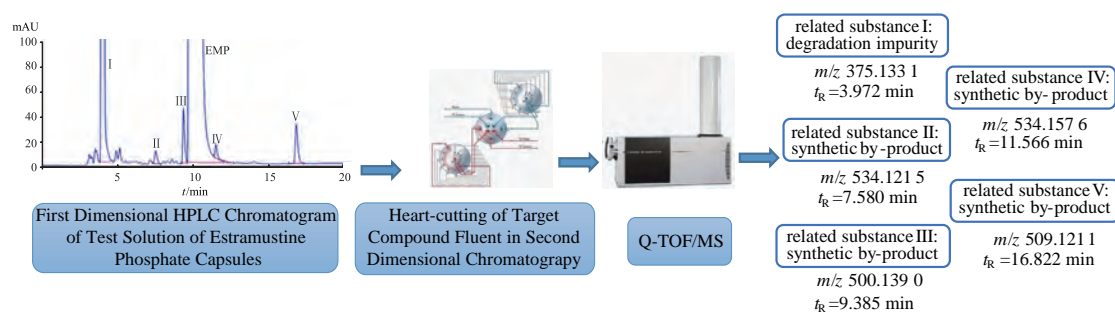
- 1559** Preparation and Evaluation of pH-Sensitive Polymer Micelles Coated with Fluorescent Probe Coumarin-6.....*ZHAO S K, YIN M L, ZHENG Y, SHI S D, SUN Y Q**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



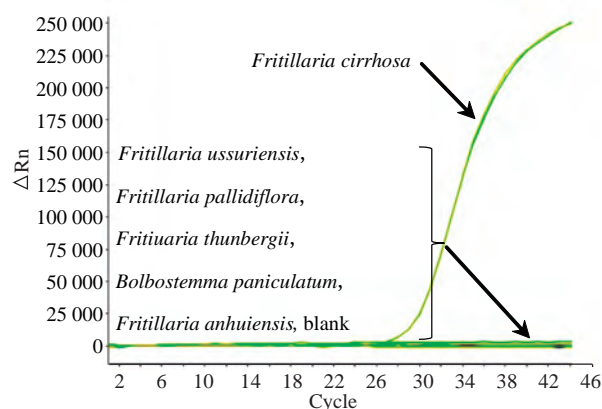
- 1567** Effect of Acetaminophen on the Pharmacokinetics of Peramivir in Rats.....*ZHAO X J, HUANG B Y, LIU X J, ZHAO Y H, ZHANG Z Q**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



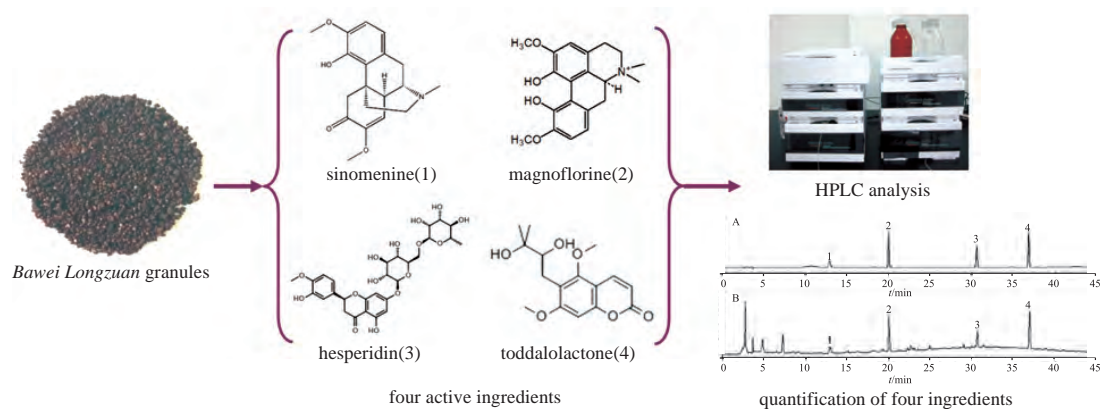
- 1571** Analysis of Related Substances in Estramustine Phosphate Capsules by Heart-cutting Two-dimensional Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry.....*DENG Y F, WANG L B, WU X L*, PENG X S, LIN M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



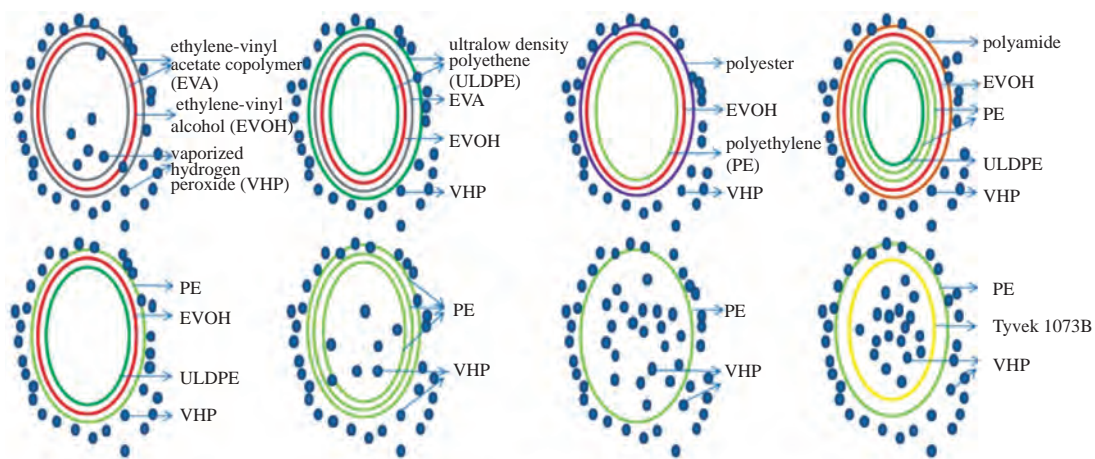
- 1581** Establishment of Real-time Quantitative PCR for TaqMan Probe Method of *Fritillaria cirrhosa* Species.....WANG C, CHANG Z Y, LAN Q K, ZHAO X, LAN P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



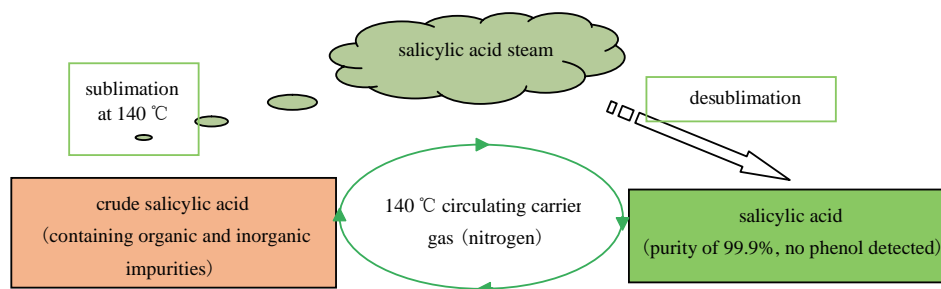
- 1586** Determination of Four Active Ingredients in *Bawei Longzuan* Granules by HPLC.....LI H J, LI Q, FANG G, WANG P, FAN G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



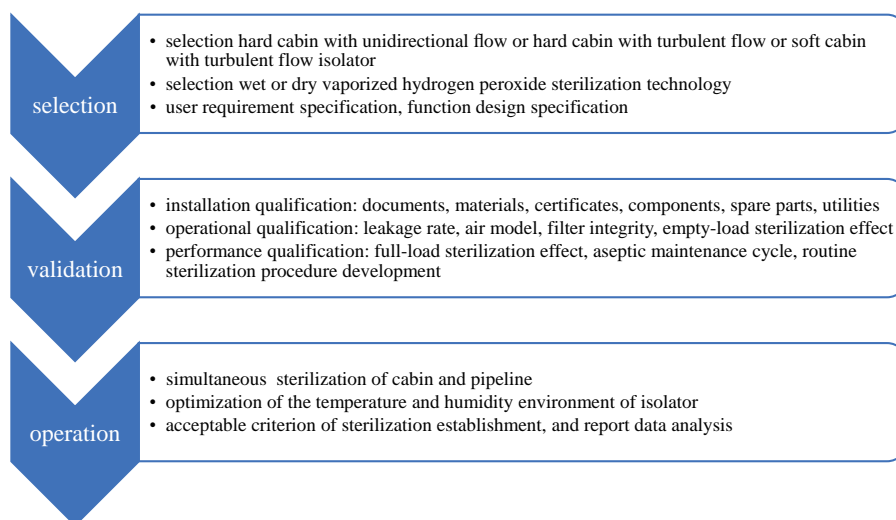
- 1591** Penetrability Tests of Breathe Bags and Bioprocess Containers during VHP Sterilization.....LIU X D, LIANG K Y, DENG Q, XU W, WANG W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



1595 Purification of Salicylic Acid by Sublimation.....*XU L, XU X, LIN B, LIU F, ZHAO G B**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

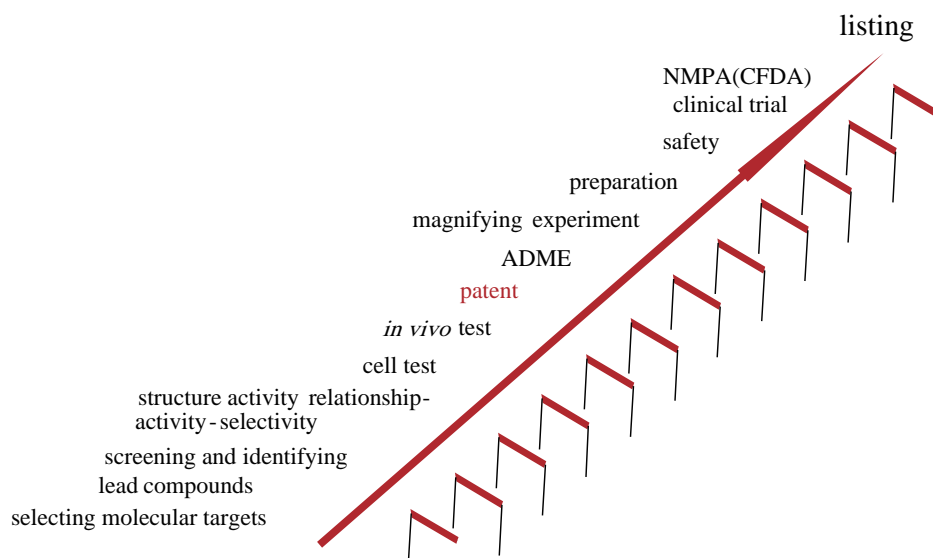


1602 Selection, Validation and Operation of Isolator for Sterility Test.....
.....*HUANG J L, WANG Y*, HE R, XU X E*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019

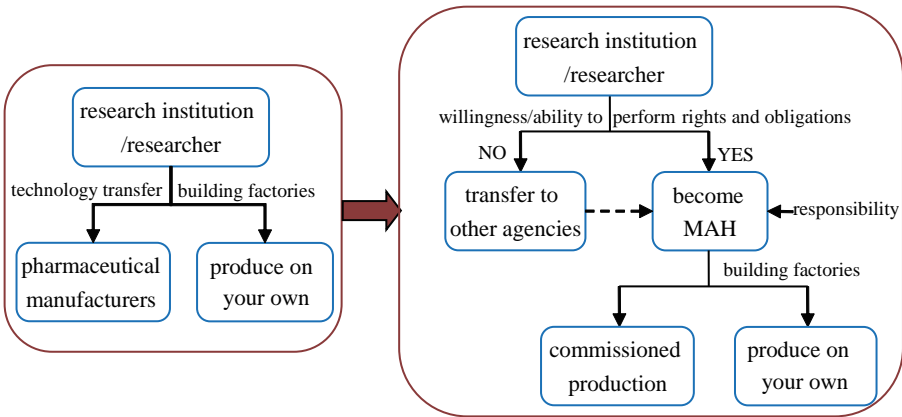


Pharmaceutical Management & Information

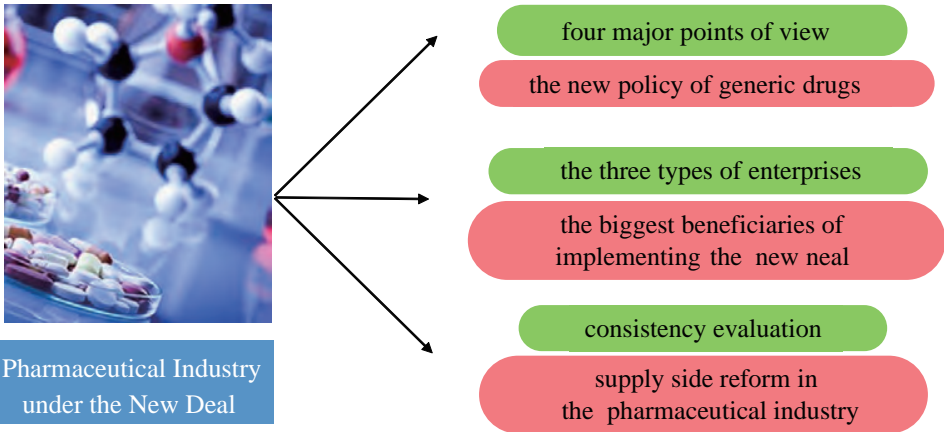
1610 Patent Protection Strategies in New Drug Development.....*LIU G M, HUANG C F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020



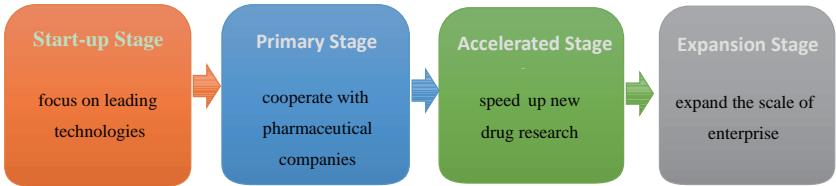
1615 Discussion of the Link between Rules of Marketing Authorization Holder and the Existing SystemZHAO H T, YAN JZ, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.021



1624 New Ideas for the Development of Chinese Pharmaceutical Industry under the New Policy of Medicine.....XU P H, LIU T Y*, GAN R F
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.022



1629 Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises: Taking Ionis Pharmaceuticals for Example.....LU J, YAN J Z, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023



Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.11 November 10, 2018

©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
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 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
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	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor 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 件	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	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com 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	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
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*154*zh*P*20.00* *23*2018-11

2018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。

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



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会
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)

顾问 (CONSULTANT)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) ([△]常务副主任编委)

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩[△] (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushu)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

*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), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

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): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

β -甲基戊二酸单甲酯的合成

赵丽华

(淄博职业学院, 山东淄博 255034)

摘要: 本研究创新性地开发了一条合成 β -甲基戊二酸单甲酯的新路线。 β -甲基戊二酸与甲醇酯化得 β -甲基戊二酸二甲酯(3), 再利用氢氧化钡对酯的温和碱解反应, 借助双官能团相互作用的电子效应, 促使3中只有一个酯基官能团参与碱解反应, 高选择性地生成 β -甲基戊二酸单甲酯钡盐, 然后经酸化、萃取、精馏得目标产物, 总收率 90.3%。此工艺已经过中试验证。

关键词: β -甲基戊二酸; β -甲基戊二酸单甲酯; 单酯化; 中间体

中图分类号: R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)11-1538-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

β -甲基戊二酸单甲酯(1), 也称为 3-甲基戊二酸单甲酯, 是无色油状液体, 沸点 $147 \sim 149\text{ }^{\circ}\text{C} / 1.47\text{ kPa}$ ($291.6\text{ }^{\circ}\text{C} / 101.3\text{ kPa}$)^[1], 是重要的医药、精细化工中间体, 国内主要用于药物麝香酮(muscone)的合成。麝香酮是大环麝香的代表品种, 是天然麝香的主要成分, 含量一般为 1.2%~1.4%。天然麝香资源稀缺, 医药上一般用人工合成产物代替。人工合成麝香酮的药理作用经验证与天然麝香酮相似, 具有扩张冠状动脉及增加冠脉血流量的作用, 对心绞痛有一定疗效。近年来还发现1可以作为稀土金属离子的萃取剂以及 ^{13}C 固体核磁共振光谱的标准化合物^[2-3]。

1的合成一般是对 β -甲基戊二酸(2)进行单酯化, 主要方法有: ①不完全酯化^[4-5]: 2与甲醇在盐酸催化下进行不完全酯化, 得到 β -甲基戊二酸二甲酯(3)、1以及部分未反应的原料2的混合物, 经精馏分离得产物1, 收率 60%。②双酯3与二酸2进行酯交换^[6]: 首先合成3, 3再与2进行酯交换反应, 经精馏分离得产物1, 一次单酯转化率 60%。③吸附保护单酯化^[7-8]: 采用树脂、硅胶、氧化铝等, 首先保护2中的一个羧基, 再对另一个羧基进行酯化反应, 单酯转化率可达到 90%, 但是树脂等保护剂使用量大, 设备利用率低。④ β -甲

基戊二酸酐(4)的醇解^[9]: 首先2与乙醇或其他脱水试剂反应生成4, 再在酸或碱催化下与甲醇反应得产物1, 收率 96%。

上述合成路线①和②的反应液中产物3、1及原料2等多组分共存, 分离困难, 单甲酯转化率低; 路线③不具备工业化条件和价值; 路线④虽然收率高, 但所使用的原料价昂, 难以工业化。

本课题组发现了一个可以解决现有技术不足的方法: 首先由2与甲醇反应, 高收率双酯化得到3, 再利用氢氧化钡对酯的温和碱解反应, 使3中只有一个酯基参与碱解, 生成 β -甲基戊二酸单甲酯钡盐(5)(该方法已申请专利^[10]), 再经过酸化、萃取及精馏纯化得到高纯度(98.54%)的产物1, 总收率 90.3%(以2计), 合成路线见图1。

实验部分

β -甲基戊二酸(2)

按照文献操作制备2^[11], 收率 85.5%, 纯度 $\geq 98\%$ [GC检测条件: 色谱柱 PEG-20M 毛细管柱 ($30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.25\text{ mm}$); 检测器 氢火焰离子化检测器; 气体流量 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 氢气: 氮气: 空气 (40: 30: 300); 分流比 200: 1; 溶剂 甲醇; 进样量 $0.1\text{ }\mu\text{l}$; 气化室温度 $260\text{ }^{\circ}\text{C}$; 柱温 初温 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 保持 2.5 min 后升温, 升温速率 $20\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$, 终温 $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持 5 min]。mp $82 \sim 84\text{ }^{\circ}\text{C}$ (文献^[11]: $83 \sim 85\text{ }^{\circ}\text{C}$)。

β -甲基戊二酸二甲酯(3)

在 100 L 反应釜中加入甲醇 (19.2 kg, 600 mol),

收稿日期: 2018-05-09

作者简介: 赵丽华(1967—), 女, 硕士, 副教授, 主要从事化学原料药及中间体的合成研究。

Tel: 18265876620

E-mail: 744530813@qq.com

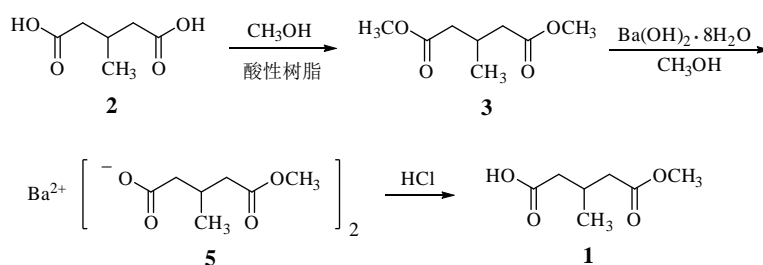


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

开启搅拌, 缓慢加入化合物 **2** (22.4 kg, 150 mol), 开蒸汽加热溶解, 加入已经活化好的 D001 酸性树脂 (山东蓝星东大化工有限责任公司, 1.0 kg) (新树脂活化方法: 首先使用大量蒸馏水洗涤至出水清澈无混浊、无杂质, 再用 4 倍树脂体积的 0.01 mol/L 盐酸酸化, 最后用蒸馏水洗涤至中性), 密闭反应釜, 加热回流 2 h 后, 开始蒸馏出含水甲醇, 同时加入无水甲醇 (30 kg, 940 mol) (插入液面以下), 在滴加甲醇时, 控制温度不超过 80 °C。蒸馏约 3 h, 蒸出含水甲醇 (约 40 kg), 蒸馏出的甲醇中水分含量 3.5% (卡尔·费休水分测定法)。

反应釜关闭蒸汽加热, 开循环水降至室温, 开釜底阀放料, 过滤固体树脂, 用甲醇 (5 kg) 洗涤, 合并滤液得淡黄色液体 (35.3 kg), **3** 含量 70.71% (GC 分析条件同 **2**), 转化率 98.36%。不经处理, 直接用于下步反应。

β-甲基戊二酸单甲酯钡盐 (**5**)

在 200 L 反应釜中加入甲醇 (100 kg), 搅拌下加入八水合氢氧化钡 (24 kg, 76 mol), 配制浓度约 0.58 mol/L 的氢氧化钡甲醇溶液 (124 kg), 降温至 0 °C, 备用。

将上述所得 **3** 的反应液加至 200 L 反应釜中, 用冰盐水降至 0 °C 以下, 控制温度不超过 5 °C。搅拌, 并快速加入上述新配制的氢氧化钡甲醇溶液, 此时不断有白色固体析出。加料结束后, 反应体系逐渐升温至室温, 继续搅拌反应 8 h。离心, 用少量甲醇 (10 kg) 洗涤, 得白色粉末状固体湿品 **5** (40 kg), 含湿量 18.45% (采用常压恒温干燥失重法测定: 105 °C 恒温干燥 4 h 以上至恒重)。不经处

理, 直接用于下步反应。

β-甲基戊二酸单甲酯 (**1**)

将蒸馏水 (100 kg) 和上述所得 **5** 湿品加至 500 L 反应釜中, 搅拌打浆, 冰盐水降温, 控制温度不超过 5 °C, 滴加 2.75 mol/L 盐酸 (55 kg, 150 mol) 调至 pH 3 ~ 4, 继续搅拌反应 30 min。

向反应釜中加入乙醚 (20 kg), 搅拌 10 min 后, 分出乙醚层, 水层用乙醚 (15 kg) 萃取, 合并乙醚层, 加入无水硫酸镁 (5 kg) 干燥 8 h。过滤, 将滤液加至 50 L 蒸馏釜中, 常压蒸馏回收乙醚; 减压蒸馏上述浓缩物, 收集沸程 146 ~ 150 °C / 1.33 kPa (文献^[6]: 148 ~ 152 °C / 1.33 kPa) 的无色液体 **1** (22 kg), 收率 90.3% (以 **2** 计), 纯度 98.54% (GC 分析条件同 **2**)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.00 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 ~ 2.68 (m, 1H), 2.03 ~ 2.07 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.3 Hz, 3H)。编者注: 编辑部指出, 乙醚为危险试剂。作者答: 试验考察了很多萃取溶剂, 但乙醚萃取效果最好, 目前工业上一直使用乙醚萃取。

参考文献:

- [1] CASON J, ALLINGER N L, FREEMAN ALLEN C. Branched-chain fatty acids. XXVI. Synthesis of optically active acids of use in the study of the structure of C₂₇-phthienoic acid. Partial thermal racemization of (-)-5-methyl-2-tridecenoic acid [J]. *J Org Chem*, 1953, **18**(7): 857-863.
- [2] BRZYSKA W, OZGA W. Spectrial and thermal studies of rare earth element of 3-methylglutarates [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2000, **60**(1): 123-130.

- [3] BARICH D H, GORMAN E M, ZELL M T, *et al.* 3-Methylglutaric acid as a ^{13}C solid-state NMR standard [J]. *Solid State Nucl Magn Reson*, 2006, **30** (3/4): 125-129.
- [4] 刘宪华, 王本晓, 王 俐. β -甲基戊二酸单甲酯的制备 [J]. 山东医药工业, 2003, **22** (6): 1.
- [5] 朱广淑, 王 燕, 王集会. 麝香酮中间体- β -单酯工艺改进 [J]. 山东医药工业, 2002, **21** (4): 47-48.
- [6] 贺凤伟, 刘 通, 张雅琴. β -甲基戊二酸单甲酯新合成方法的研究 [J]. 渤海大学学报: 自然科学版, 2011, **32** (1): 87-92.
- [7] BOERS R B, GAST P, HOFF A J, *et al.* Synthesis and spectroscopic characterization of [5- ^{13}C]- and [6- ^{13}C]-ubiquinone-10 for studies of bacterial photosynthetic reaction centers [J]. *Eur J Org Chem*, 2002, (1): 189-202.
- [8] 孙 野. β -甲基戊二酸的合成及二元羧酸选择性单酯化的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江大学硕士学位论文, 2012.
- [9] CASON J, WOLFHAGEN H J. Branched chain fatty acids; Synthesis of acids with branching methyl groups near the carboxyl [J]. *J Org Chem*, 1949, **14** (5): 147-154.
- [10] 赵丽华. 高纯度、高收率 β -甲基戊二酸单甲酯的制备方法: 中国, 108383723A [P]. 2018-08-10.
- [11] 孙志忠, 孙 野, 郭乙杰, 等. β -甲基戊二酸的合成工艺优化 [J]. 化学研究与应用, 2011, **23** (8): 1111-1116.

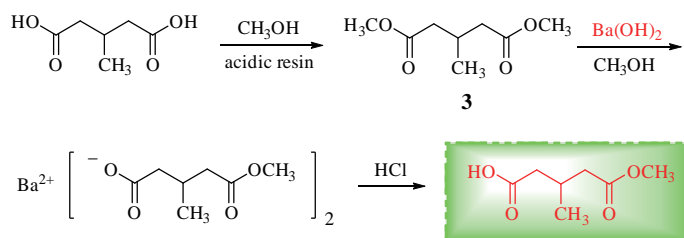
Synthesis of Monomethyl β -Methylglutarate

ZHAO Lihua

(Zibo Vocational College, Zibo 255034)

ABSTRACT: A novel synthetic process for monomethyl β -methylglutarate was developed creatively. Dimethyl β -methyl pentanedioate (**3**) was obtained by esterification of β -methylglutaric acid with methanol. Then, in the presence of barium hydroxide, only one ester group in **3** was hydrolyzed to produce barium monomethyl β -methylglutarate with high selectivity. Then the latter was subjected to acidification, extraction and rectification to afford the target product with a total yield of 90.3%. This process had been validated in pilot scale.

Key Words: β -methylglutaric acid; monomethyl β -methylglutarate; mono-esterification; intermediate



A novel synthetic process for monomethyl β -methylglutarate by utilizing the mild alkaline hydrolysis of barium hydroxide was developed. This new process had been validated in pilot scale with a total yield of 90.3%.