

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 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

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

罗沙司他的合成研究进展

张其伟，周嘉第，陈永健，李坚军

非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展

林国锁，罗华菲



微信号：cjph-cjph



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

11

2019年11月

第50卷

Vol.50 No.11

ISSN 1001-8255

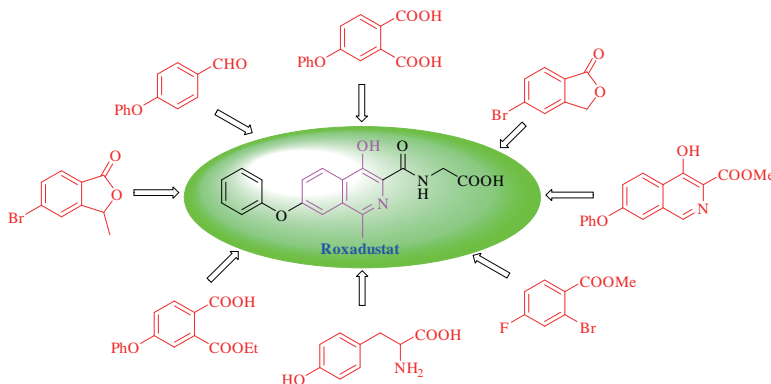


9 771001 825190

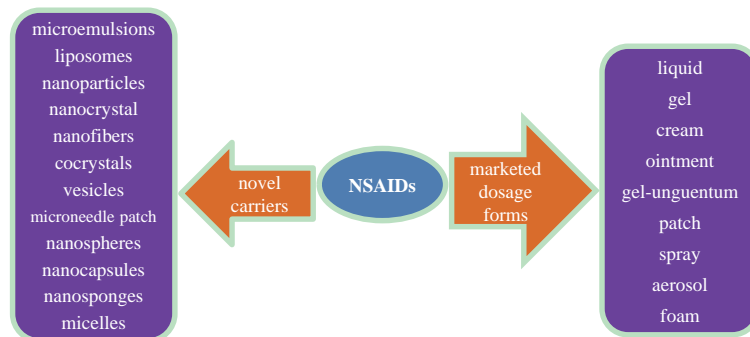
1.1>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

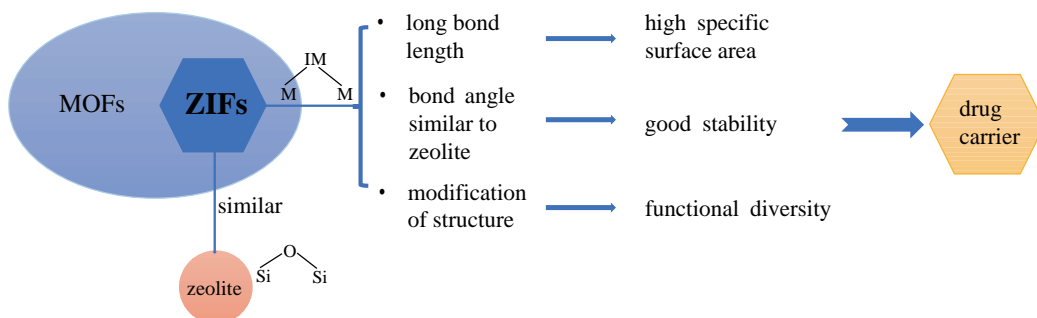
- 1237** 罗沙司他的合成研究进展.....张其伟, 周嘉第, 陈永健, 李坚军*
Progress in the Synthesis of Roxadustat.....ZHANG Q W, ZHOU J D, CHEN Y J, LI J J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.001



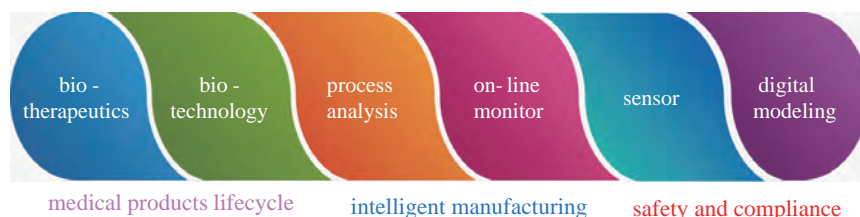
- 1246** 非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展.....林国钊, 罗华菲*
Progress of Approval Topical Dosage Forms of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and
Their Novel Carriers.....LIN G B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.002



- 1256** 类沸石咪唑酯骨架(ZIFs)及其复合物在药物递送系统中的应用.....赵悦竹, 张薇薇, 付庆辉, 杨亚妮, 何 军*
Application of Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIFs) and Their Complexes in Drug Delivery Systems.....ZHAO Y Z, ZHANG W W, FU Q H, YANG Y N, HE J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.003

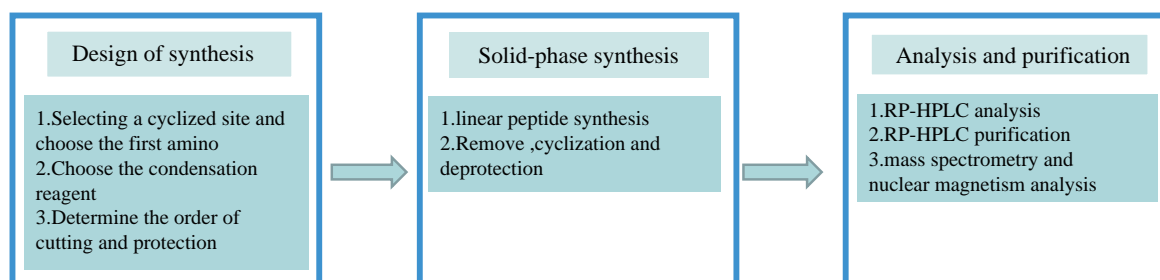


- 1262** 信息技术在生物制药工业中的应用.....董正龙, 曹 萌*
Application of Information Technology in Biopharmaceutical Industry.....DONG Z L, CAO M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.004



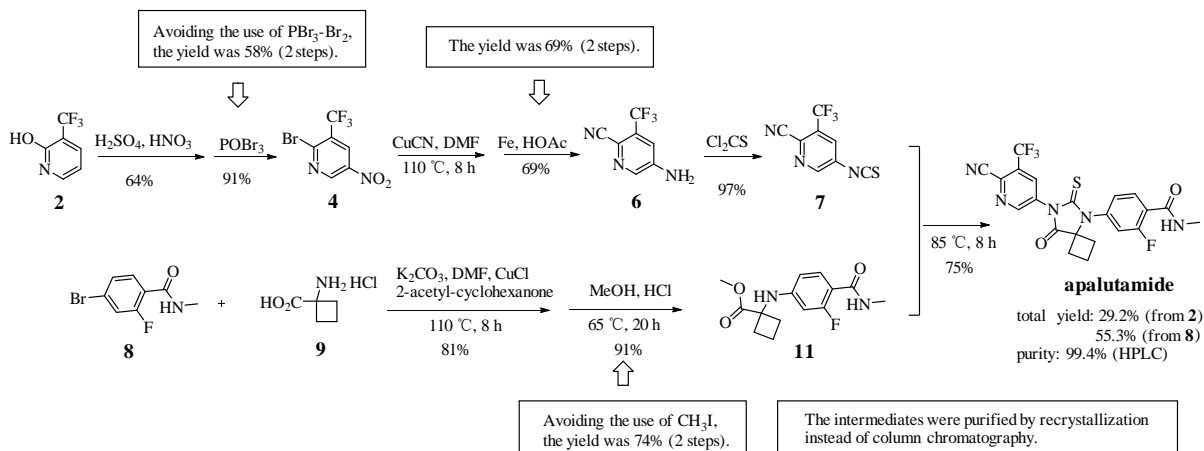
· 研究论文(Paper) ·

- 1268** 抗肿瘤环八肽 Reniochalistatin E 的固相合成....刘泰容, 莫金秋, 李长兵, 姜 和, 廖洪利*
Solid-phase Synthesis of Antitumor Cyclic Octapeptide Reniochalistatin E.....
.....LIU T R, MO J Q, LI C B, JIANG H, LIAO H L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.005

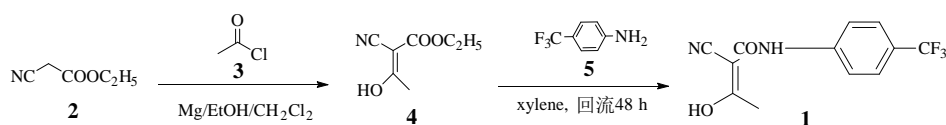


This process technology has several advantages such as cheap material and high yield in the industrial production.

- 1273** 阿帕鲁胺的合成方法改进.....林 楠, 马骥驰, 范松华
Improved Synthesis of Apalutamide.....LIN N, MA J C, FAN S H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.006



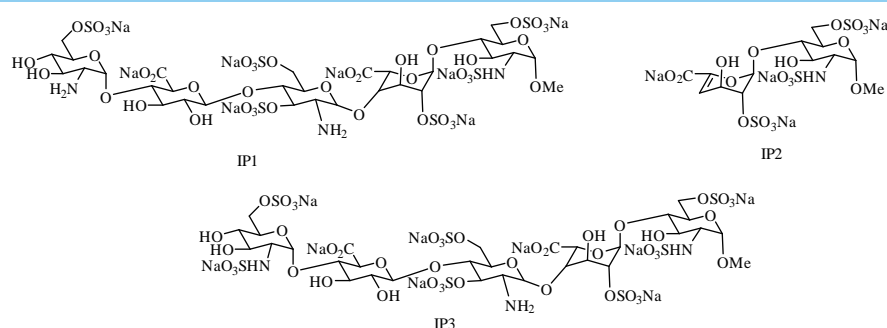
- 1278** 特立氟胺的新合成方法.....邱 月
A New Method for the Synthesis of Teriflunomide.....QIU Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.007



A new synthetic route of trifluoromide was reported, and the total yield was 63.9%.

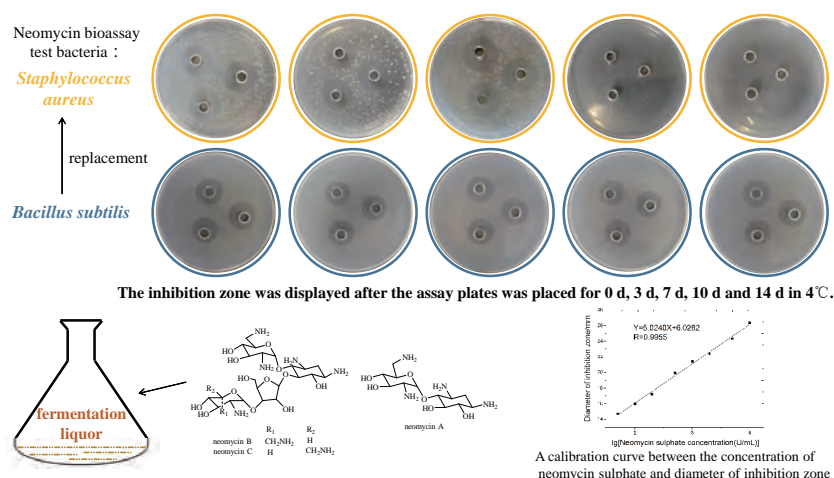
It provided a better choice for industrial production.

- 1280** 磺达肝癸钠注射液有关物质的合成.....干 浩, 徐珊珊, 周喜泽, 李振重
 Synthesis of the Related Substances of Fondaparinux Sodium Injection.....
GAN H, XU S S, ZHOU X Z, LI Z Z
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.008

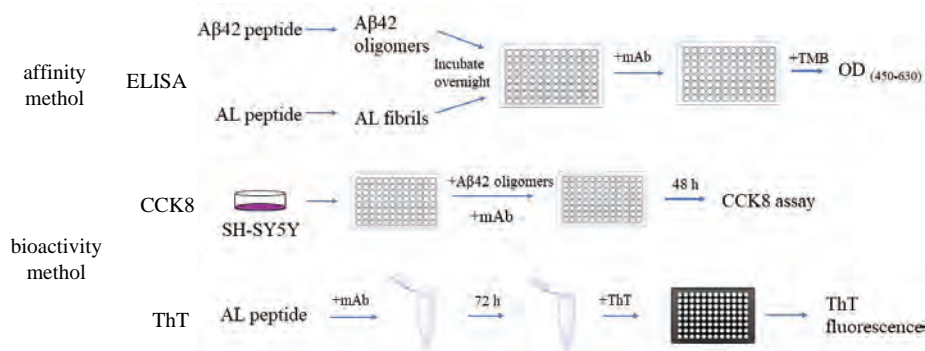


Chemical Structures of the Related Substances of Fondaparinux Sodium

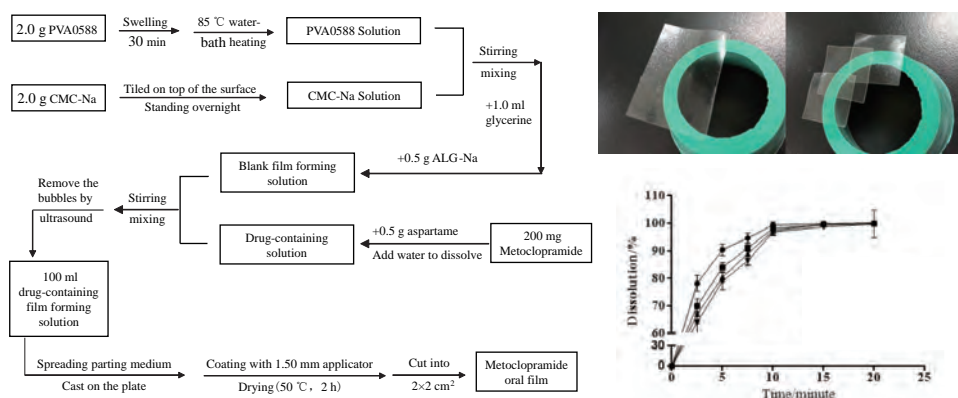
- 1285** 新霉素微生物检定法的改进.....张 晶, 岳 荣, 关 莹, 程绍国, 张会图*
 Improved Microbial Assay of Neomycin.....
ZHANG J, YUE R, GUAN Y, CHENG S G, ZHANG H T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.009



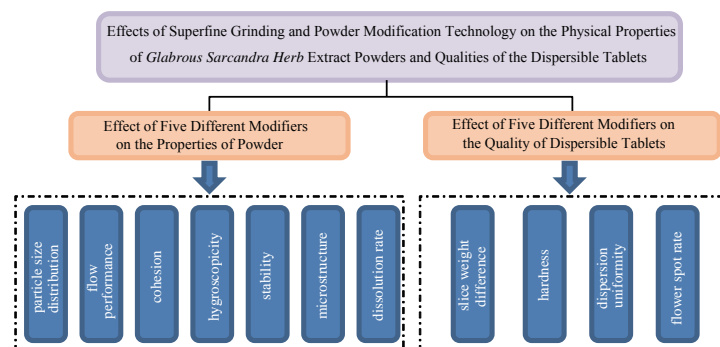
- 1290** 抗 A β 和 AL 双抗原的单克隆抗体亲和力与活性检测方法的建立.....
白婧怡, 边延林, 马步勇, 张宝红, 朱建伟*
 Establishment of Affinity and Bioactivity Analysis Methods for Monoclonal Antibody Targeting A β and AL.....
BAI J Y, BIAN Y L, MA B Y, ZHANG B H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.010



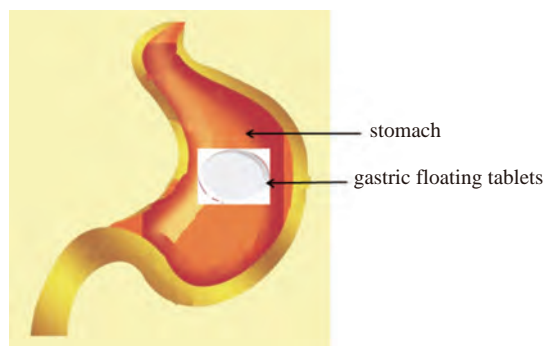
- 1296** 甲氧氯普胺口腔速溶膜剂的制备与体外评价···尚 悦, 赵 炯, 李昊天, 周建平*, 丁 杨
Preparation and *in vitro* Evaluation of Metoclopramide Oral Fast Dissolving Films·····
·····SHANG Y, ZHAO J, LI H T, ZHOU J P*, DING Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.011



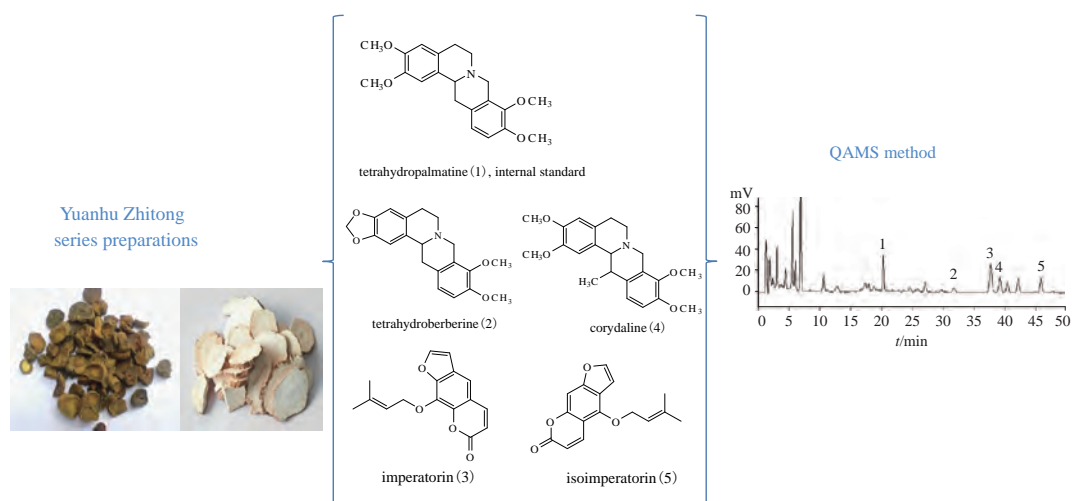
- 1304** 超微粉碎粉体改性技术对肿节风浸膏粉物性及其分散片质量的影响·····李 菁, 钟 钰, 胡鹏翼*, 戴德雄, 杨 明
Effects of Ultrafine Grinding and Powder Modification Technology on the Physical Properties of
Glabrous Sarcandra Herb Extract Powders and Qualities of the Dispersible Tablets·····
·····LI J, ZHONG Y, HU P Y*, DAI D X, YANG M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.012



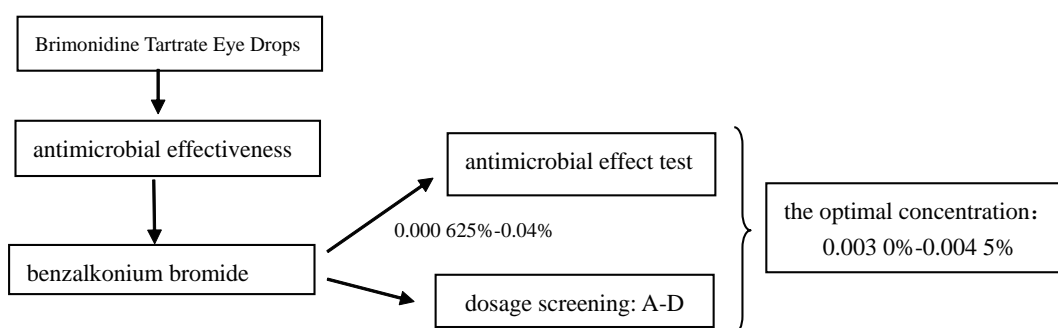
- 1312** 桦褐孔菌三萜胃滞留片的研制·····李 鑫, 陈 旭, 李钰璐, 汤茗瑞, 王柳婷
Preparation of Gastric Floating Tablets Loaded with Triterpenoids from *Inonotus obliquus*
·····LI X, CHEN X, LI Y L, TANG M R, WANG L T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.013



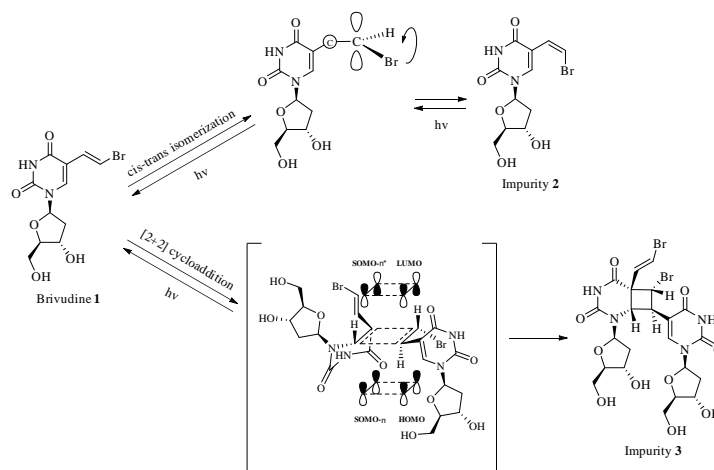
- 1318** 一测多评法测定元胡止痛系列制剂中5种成分的含量·····刘瑞洁, 张 雪, 叶晓霞, 乐 健*
Simultaneous Determination of Five Components in *Yuanhu Zhitong* Series Preparations by QAMS
·····LIU R J, ZHANG X, YE X X, LE J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.014



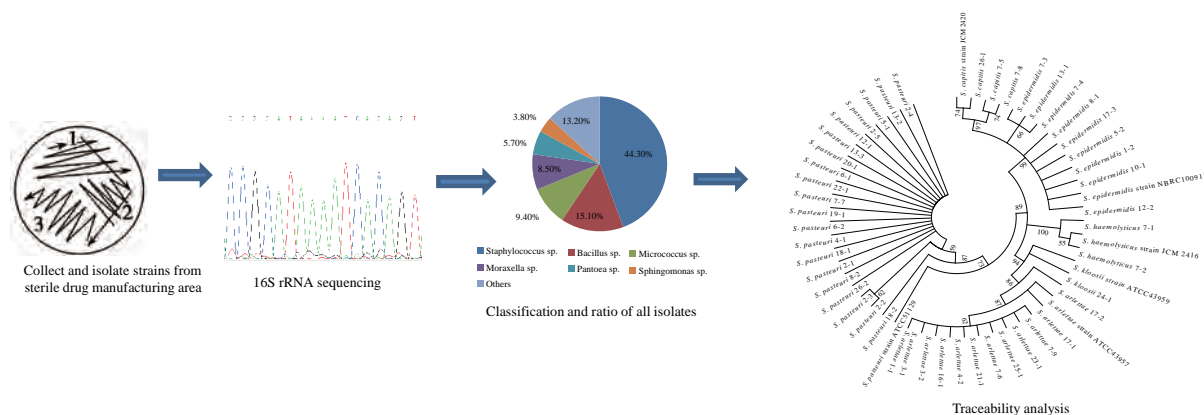
- 1324** 酒石酸溴莫尼定滴眼液抑菌剂苯扎溴铵剂量筛选研究·····李伟栋, 苑艳飞, 王维欣, 王兰兰
Dosage Screening of Benzalkonium Bromide in Brimonidine Tartrate Eye Drops·····
·····LI W D, YUAN Y F, WANG W X, WANG L L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.015



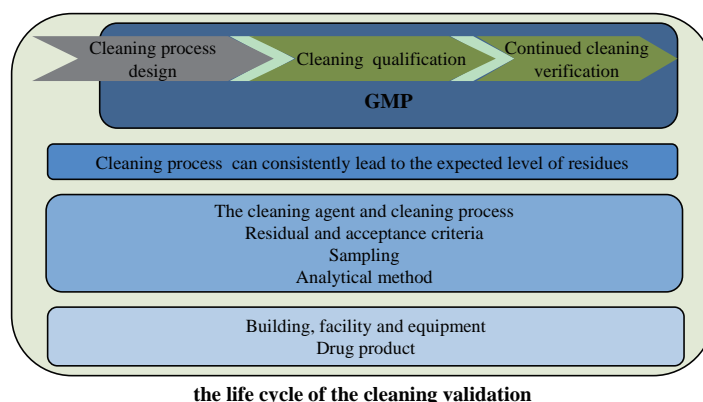
- 1329** 溴夫定光降解杂质的结构鉴定与机理分析·····吴旭锋, 钱秀萍*, 刘 涿
Structure Identification and Mechanism Analysis of Photodegradation Impurities from Brivudine
·····WU X F, QIAN X P*, LIU L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.016



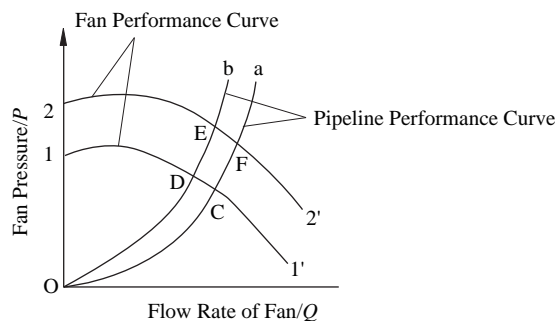
- 1335** 无菌药品生产洁净车间环境菌鉴定与溯源分析.....刘卫德, 刘绪平*, 熊 骏, 李彦霖, 章 瑛
 Identification and Traceability Analysis of Environmental Bacteria in Clean Room of Sterile Drug Manufacturing.....LIU W D, LIU X P*, XIONG J, LI Y L, ZHANG Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.017



- 1341** 药品生产中清洁验证的生命周期探讨.....翟铁伟
 Comment to the Life Cycle of Cleaning Validation.....ZHAI T W
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.018



- 1348** 抖袋过程对流化床稳定运行影响的研究与分析.....马少栋, 孙 健, 方 策, 吴国桥
 Research and Analysis on Effect of Shaking Bag System on Stable Operation of Fluid BedMA S D, SUN J, FANG C, WU G Q
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.019



- 1352** 无菌药品包装完整性研究.....封二飞
 Research of Sterile Products Packaging Integrity.....FENG E F
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.020

- 1358** 关于推动互联网+药品监管的思考.....袁 林
Perspective on Facilitating Internet + Drug Post-marketing Regulation.....YUAN L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.021

- 1361** 欧盟地区生物类似药可互换性政策与管理实践研究.....
.....里扎·阿德列提别克, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Interchangeability Policy and Management Practice of Biosimilars in the EU.....
.....LIZHA A, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.022

- 1367** 我国体外诊断试剂产业发展现状、问题及对策.....徐芳萍, 黄慧媛, 褚淑贞*
Development Status and Problems of IVD Reagent Industry in China.....
.....XU F P, HUANG H Y, CHU S Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.023

- 1374** 2019 年上半年我国医药工业经济运行情况分析.....郭 文, 钟一鸣, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to June 2019.....
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.024

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.11 November 10, 2019

©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	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《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	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	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*146*zh*P*20.00* *24*2019-11

2019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



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

溴夫定光降解杂质的结构鉴定与机理分析

吴旭锋^{1,2}, 钱秀萍^{1*}, 刘 烁²

(1 上海交通大学药学院, 上海 200240; 2. 浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 浙江新昌 312500)

摘要: 对抗病毒药溴夫定原料药进行影响因素试验的光照降解实验表明, 有 2 个光降解杂质产生。我们用大孔吸附树脂分离纯化分别得到这 2 个杂质。结合质谱和核磁, 我们确定了这 2 个杂质的分子结构, 其中杂质 **2** 为溴夫定的顺式异构体, 杂质 **3** 为溴夫定的二聚体, 杂质 **3** 属于未曾有文献报道的新化合物。对于其形成历程, 我们认为杂质 **2** 的生成可能经历了光诱导的顺-反异构化反应历程, 杂质 **3** 可能是光诱导的 [2+2] 环加成的反应机理, 机理分析进一步推导出了杂质 **3** 的优势立体构型。这 2 个光降解杂质的获得和其分子结构的明确, 为溴夫定原料药的分析方法开发和质量研究提供了物质基础, 同时也为溴夫定原料药药包材的选择提供了数据支撑, 确保溴夫定原料药贮存期间的质量稳定性。

关键词: 溴夫定; 降解杂质; 结构鉴定; 光反应; 二聚体

中图分类号: TQ460.7²; R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)11-1329-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.016

Structure Identification and Mechanism Analysis of Photodegradation Impurities from Brivudine

WU Xufeng^{1,2}, QIAN Xiuping^{1*}, LIU Luo²

(1. Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240; 2. Zhejiang Medicine Co., Ltd., Xinchang Pharmaceutical Factory, Xinchang 312500)

ABSTRACT: To provide reference impurities for drug quality study, two impurities from brivudine (**1**) were obtained by photoreaction and isolated by means of macroporous absorbent resin. The structures of the impurities were elucidated based on the analysis of MS and NMR. Impurity **2** was a *cis*-isomer of **1**, and impurity **3** was a dimer of **1**. According to the mechanism analysis, the spatial configuration of impurity **3** was determination, and the two impurities were produced respectively by photoisomerization of *cis-trans* and photo-[2+2] cycloaddition reaction. This study provides data support for the selection of API packaging material and ensures the quality stability of **1** during storage.

Key Words: brivudine; degradation impurity; structure identification; photoreaction; dimer

溴夫定 (brivudine, **1**), 化学名为 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿苷, 是德国 Berlin-Chemie AG (Menarini Group) 公司研发的一种核苷类似物, 具有高效和高选择性抑制水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 复制的作用, 其抗病毒活性明显优于阿昔洛韦及其衍生物^[1]。2009 年, 溴夫定片获得进口注册, 商品名为左代。稳定性试验表明本品在高温、高湿

条件下相对稳定, 但在光照条件下有 2 个杂质 **2**、**3** 的含量显著增加。本研究对 **1** 进行光照降解反应, 用大孔吸附树脂分离纯化出 2 个杂质并进行结构鉴定, 为其质量研究提供依据。**1**~**3** 的结构式见图 1。

1 试验部分

1.1 仪器与试剂

YZ-GHX-A 光化学反应仪 (北京岩征生物科技有限公司); YRT-3 熔点仪 (天津市精拓仪器科技有限公司); 1260 II 代高效液相色谱仪 (可变波长扫描紫外检测器)、1260 HPLC-6520QTOF 液相-四级杆飞行时间串联质谱仪 (美国 Agilent 公司); DMX400 超导核磁共振波谱仪 (布鲁克 (北京) 科技有限公司)。

1 样品 (浙江医药股份有限公司研究院, 99.9%,

收稿日期: 2019-05-18

作者简介: 吴旭锋 (1989—), 工程师, 从事原料药及医药中间体的合成。

E-mail: wuxufeng@zmc-china.com

通信联系人: 钱秀萍 (1964—), 女, 博士, 副教授, 从事微生物与生化药学研究。

E-mail: qianxp@sjtu.edu.cn

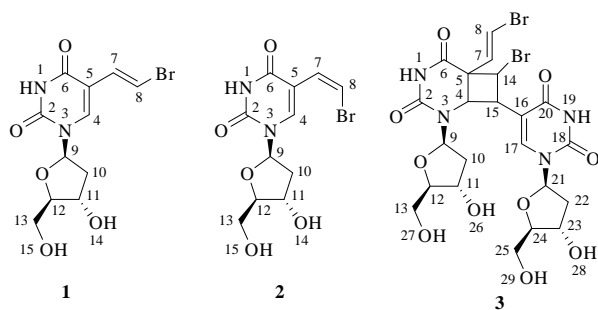


图1 溴夫定(1)和杂质2、3的结构

Fig. 1 Structures of Brivudine (1) and Impurities 2, 3

20111121-1); 二苯甲酮(美国安耐吉, 99%); 化学纯DMF、分析纯甲醇、分析纯磷酸二氢钠(国药集团上海化学试剂公司); 纯化水(自制); Amberlite XAD1600N 大孔吸附树脂(美国罗门哈斯)。

1.2 反应与纯化

1 (1.00 g, 3.0 mmol) 与光引发剂二苯甲酮 (0.55 g, 3.0 mmol) 混合物用研钵研磨 15 min 混匀, 平铺在玻璃培养皿上, 置光化学反应仪中室温用 400 W 高压汞灯照射 72 h, 每隔 12 h 翻粉 1 次。待反应后, 将固体混合物投入 250 ml 单口瓶中, 加入 DMF 10.0 ml, 搅拌溶解。缓慢加入纯化水 90.0 ml 稀释, 析出白色二苯甲酮固体。过滤, 滤液上样吸附于预装 50 ml 大孔吸附树脂柱后, 用 25% 甲醇洗脱。分别收集含杂质 **2** 和 **3** 的洗脱液, 50 °C 减压浓缩至干, 分别得到杂质 **2** 和 **3** 的纯品 100 mg、50 mg。经检测, 各化合物的熔点分别为, **1** 156 °C, 杂质 **2** 143 °C, 杂质 **3** 137 °C。

1.3 杂质的 HPLC 检测

色谱柱 Capcellpak C₁₈ MG II 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相 0.5% 磷酸二氢钠溶液 - 甲醇 (65 : 35); 柱温 30 °C; 流速 1.0 ml/min; 检测波长 252 nm。

分别取杂质 **2**、**3** 适量, 用流动相溶解, 并稀释成约 0.1 mg/ml 溶液, 摇匀, 加样体积为 10 μl。测得杂质 **2**、**3** 的色谱纯度分别为 90.7%、96.4%。另取 **1** 样品适量, 用流动相溶解并稀释, 与前述杂质 **2**、**3** 溶液混合, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 杂质 **2**、**3** 和 **1** 的 HPLC 分离图谱见图 2。

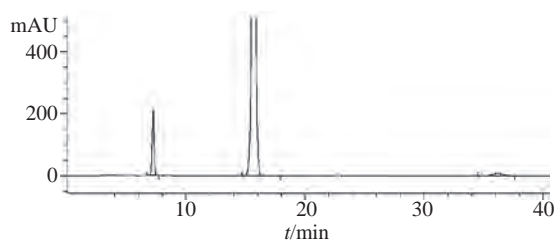


图2 1和杂质2、3混合液的HPLC图谱

Fig.2 HPLC Spectrum of 1 and Impurities 2, 3

2 波谱数据及结构鉴定

2.1 质谱数据 (MS)

分别对杂质 **2**、**3** 进行高分辨 MS 分析, 为进一步确证杂质的结构提供数据支撑。由 MS 数据 (图 3) 可知, 杂质 **2** 的 m/z 为 330.994 1 [M-H]⁻、368.968 7 [M+Cl]⁻、412.918 7 [M+Br]⁻, 同位素离子峰的丰度比分别为 1 : 1、3 : 4 : 1、1 : 2 : 1, 表明分子中含 1 个溴原子。杂质 **2** 的分子量与 **1** 一致, 是 **1** 的同分异构体, 可确定杂质 **2** 的分子式为 C₁₁H₁₃BrN₂O₅; 杂质 **3** 的 m/z 为 664.992 4 [M-H]⁻、700.969 0 [M+Cl]⁻、746.916 8 [M+Br]⁻, 同位素离子峰的丰度比分别为 1 : 2 : 1、3 : 7 : 5 : 1、1 : 3 : 3 : 1, 表明分子中含 2 个溴原子。杂质 **3** 的分子量为 **1** 的 2 倍, 初步推测其为 **1** 的二聚体, 分子式为 C₂₂H₂₆Br₂N₄O₁₀。

为进一步佐证杂质 **3** 作为二聚体的结构, 对其增加二级质谱的研究 (图 4)。根据二级质谱中碎片离子的分子量, 推测得到杂质 **3** 的各个可能的结构片段如表 1。通过这些结构片段, 可以确定杂质 **3** 是由 2 分子的 **1** 通过聚合得到的二聚体, 且发生聚合的部位都在嘧啶环上, 脱氧核糖部分的结构未发生改变。

2.2 核磁共振波谱数据 (NMR)

2.2.1 杂质 2

以 **1** 的结构解析结果为基础, 我们对杂质 **2** 进行结构解析, 二者的 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)、¹³C NMR (100 MHz) 及二维谱相关信号见表 2。综合分析杂质 **2** 和 **1** 的核磁数据, 二者的碳、氢化学位移基本一致, HMBC 和 ¹H-¹H COSY 谱表明

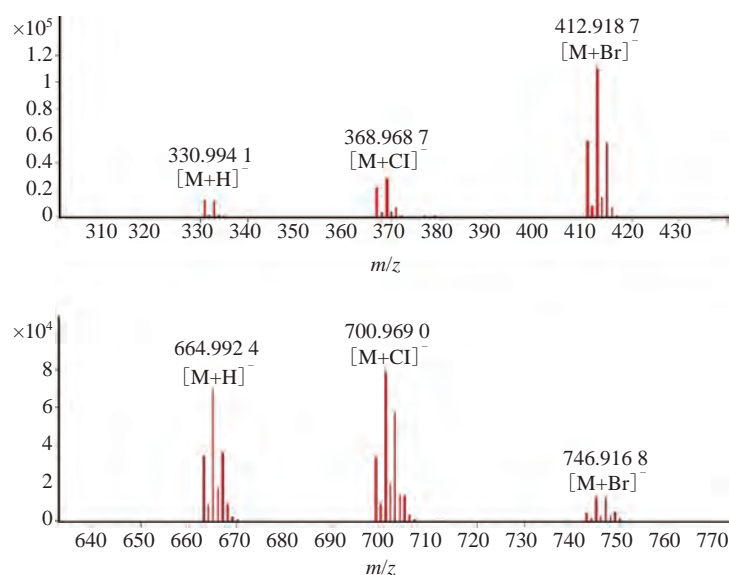


图3 杂质2、3的质谱图
Fig.3 Mass Spectrum of Impurities 2, 3

表1 杂质3的二级质谱数据
Tab.1 MS-MS Data of Impurity 3

序号	m/z	结构片段	碎片离子	理论分子质量	偏差/ 10^{-6}
1	139.036 3		[M+Na] ⁺	139.036 6	2.2
2	374.969 4		[M+Na] ⁺	374.969 9	1.3
3	491.015 1		[M+Na] ⁺	491.017 3	4.5
4	572.938 0		[M+Na] ⁺	572.941 4	5.9
5	688.985 1		[M+Na] ⁺	688.988 7	5.2

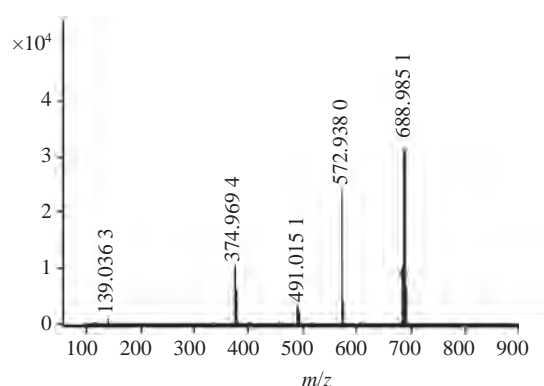


图4 杂质3的二级质谱图
Fig.4 MS-MS Spectrum of Impurity 3

二者具有相同的主要结构片段。杂质2与1最显著的差异为其H7与H8的耦合常数($J=8.0$ Hz)比1($J=13.6$ Hz)小, 根据耦合常数规律可以推断杂质

2的侧链双键为Z-型。文献报道^[2], 1光照会产生双键构型改变的异构体, 进一步证实了上述推论。综上, 可以确定杂质2为(Z)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿苷, 结构如图1所示。

2.2.2 杂质3

杂质3的¹H NMR谱中 δ_{H} 6.49 (1H, d, $J=14.0$ Hz) 和 δ_{H} 6.81 (1H, d, $J=14.0$ Hz) 可归属为侧链双键上的H7和H8, 以1的结构为模板, 以这2个氢为特征位点通过核磁二维谱(图5)对其他碳、氢信号逐步进行归属, 首先可以得到一个1个结构, 其核磁一维及二维信号归属见表3。从H7、H8的耦合常数可知7-位双键的构型仍为E-型。对比已推出的结构片段和1的核磁信息, 发现H4、C4、C5的化学位移明显向高场移动, 且H4的裂分由s峰变为d

峰, 推测 4- 位双键已被加成为饱和键。 ^1H - ^1H COSY 谱中 H15 与 H4、H14 相关, HMBC 谱中 C4、C5 与 H14、H15 远程相关, C14 与 H4、H7、H15 远程相关, NOESY 谱中 H4 与 H14 空间相关, 提示 C5、C4、C15、C14 依次连成一个四元环。HMBC 谱中, C15 与 δ_{H} 7.78 (1H, s, H17) 相关, δ_{C} 140.0 (C17) 与 δ_{H} 6.18 (1H, t, $J=6.9$ Hz, H21) 相关, 而 17- 位和 21- 位的碳、氢信号分别与 **1** 结构中的 4- 位和 9- 位相似。故仍以 **1** 的结构为模板, 以 17- 位和 21- 位为特征位点通过核磁二维谱对剩余的碳、氢进行归属, 可得到一个 2'- 脱氧尿苷的结构, 该结构与 C15、C14 组成二聚体中另一个 **1** 的结构, 二聚体的结构如图 1 所示。杂质 **3** 中所有的原子都得到精确归属, 各二维谱中的相关信号可相互印证、合理解释。杂质 **3** 的名称为 7- 溴 -6-[(*E*)-2- 溴乙烯

基]-8-[1-(2- 脱氧 - β -*D*- 赤式呋喃糖基)-2,4- 二氧 - (1*H*,3*H*)- 嘧啶 -5- 基]-2-(2- 脱氧 - β -*D*- 赤式 - 呋喃糖基)-2,4- 二氮二环 [4.2.0.] 辛烷 -3,5- 二酮, 国内外数据库中均未见其报道, 为首次报道的新化合物。

3 产生机理

杂质 **2** 的产生过程属于典型的光诱导顺 - 反异构化反应。**1** 在被光照激发后形成了单重激发态 S1, 或三重激发态 T1, 经 C=C 键的扭转运动达到临界的几何构型——垂直中间态^[3], 发生异构化后经无辐射跃迁回到基态 S0 (图 6)。一般情况下, 电子跃迁主要集中在第一激发态 S1 和基态 S0 之间, 其中 S1 对应电子从 S0 的最高占据轨道 (HOMO) 到最低未占轨道 (LUMO) 的跃迁^[4]。

杂质 **3** 的形成机理属于光诱导 [2+2] 环加成反应。根据前线轨道理论, 在光照条件下 1 分子溴

表 2 杂质 **2** 和 **1** 的核磁共振数据对比
Tab.2 NMR Data of Impurity 2 and Brivudine **1**

No.	杂质 2				1			
	δ_{C}	δ_{H}	HMBC	COSY	δ_{C}	δ_{H}	HMBC	COSY
1	/	11.63, 1H, s	/	/	/	11.58, 1H, s	/	/
2	149.9	/	H4, H9	/	149.7	/	H4, H9	/
3	/	/	/	/	/	/	/	/
4	138.8	8.53, 1H, s	H7, H8, H9	/	139.9	8.08, 1H, s	H7, H9	/
5	109.1	/	H1, H4, H8	/	110.1	/	H1, H4, H8	/
6	162.5	/	H4, H7	/	162.2	/	H4, H7	/
7	123.7	6.95, 1H, d, $J=8.0$ Hz	H4, H8	H8	130.4	6.85, 1H, d, $J=13.6$ Hz	H4, H8	H8
8	107.7	6.65, 1H, d, $J=8.0$ Hz	H7	H7	107.0	7.25, 1H, d, $J=13.6$ Hz	H7	H7
9	85.0	6.22, 1H, t, $J=6.2$ Hz	H4, H10	H10	85.0	6.13, 1H, t, $J=6.2$ Hz	H4, H10, H11, H12	H10
10	39.6	2.14, 2H, m	/	H9, H11	40.3	2.14, 2H, m	H12	H9, H11
11	71.2	4.25, 1H, m	H9, H10, H12, H13	H10, H14, H12	70.4	4.25, 1H, m	H9, H10, H12, H13	H10, H14, H12
12	88.1	3.83, 1H, m	H10, H13	H11, H13	88.0	3.79, 1H, m	H9, H10, H13	H11, H13
13	62.1	3.55, 2H, m	/	H12, H15	61.5	3.60, 2H, m	H11, H12	H12, H15
14	/	5.29, 1H, s	/	H11	/	5.26, 1H, s	/	H11
15	/	4.94, 1H, s	/	H13	/	5.10, 1H, s	/	H13

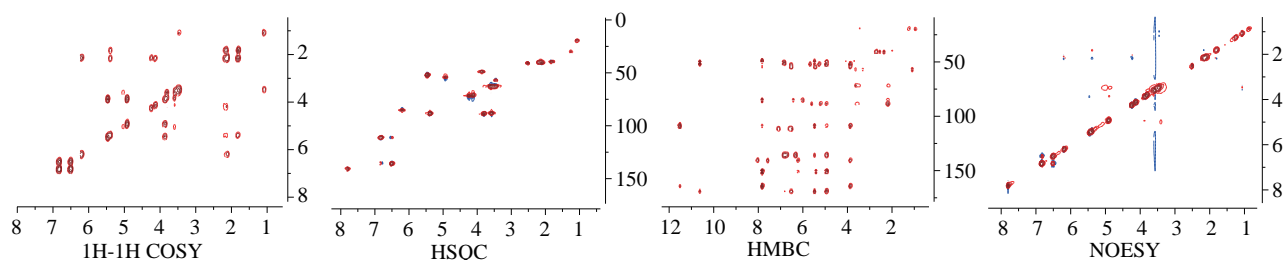


图 5 杂质 **3** 的二维谱信息
Fig.5 2D NMR Spectra of Impurity **3**

表 3 杂质 3 的核磁共振数据

Tab.3 NMR Data of Impurity 3

No.	HSQC		HMBC	COSY	NOESY
	δC	δH			
1	/	10.62, 1H, s	/	/	/
2	150.4	/	H4, H9	/	/
3	/	/	/	/	/
4	54.0	4.91, 1H, d, $J=8.4$ Hz	H7, H9, H14, H15	H15	H9, H14
5	50.5	/	H1, H4, H8, H14, H15	/	/
6	168.4	/	H1, H4, H7, H14	/	/
7	135.2	6.49, 1H, d, $J=14.0$ Hz	H4, H8, H14	H8	/
8	110.9	6.81, 1H, d, $J=14.0$ Hz	H7	H7	/
9	87.9	5.38, 1H, t, $J=6.7$ Hz	H4, H12	H10	H4, H10
10	38.9	2.13, 1H, m, overlap 1.79, 1H, m	/	H9, H11	H9, H11
11	70.8	4.11, 1H, s	H10, H12, H13	H10, H12, H26	H10
12	87.6	3.57, 1H, s	H13	H11, H13	/
13	62.1	3.49, 1H, m 3.44, 1H, m	/	H12, H27	/
14	51.5	5.44, 1H, d, $J=8.4$ Hz	H4, H7, H15	H15	H4
15	48.6	3.85, 1H, t, $J=8.4$ Hz	H14, H17	H4, H14	H17
16	108.3	/	H4, H14, H15, H17, H19	/	/
17	140.0	7.78, 1H, s	H15, H21	/	H15, H22
18	150.3	/	H17, H21	/	/
19	/	11.52, 1H, s	/	/	/
20	163.6	/	H15, H17, H19	/	/
21	84.7	6.18, 1H, t, $J=6.9$ Hz	H17, H22	H22	H22
22	40.0	2.13, 2H, m, overlap	/	H21, H23	H17, H21, H23
23	71.2	4.23, 1H, s	H22, H25	H22, H24, H28	H22
24	88.2	3.79, 1H, s	H22, H25	H23, H25	/
25	62.0	3.58, 2H, m	/	H24, H29	/
26	/	5.02, 1H, d, $J=4.3$ Hz	/	H11	/
27	/	4.77, 1H, t, $J=5.3$ Hz	/	H13	/
28	/	5.23, 1H, d, $J=4.1$ Hz	/	H23	/
29	/	4.35, 1H, t, $J=5.1$ Hz	/	H25	/

夫定 **1a** 吸收光能形成激发态, 其 α - β 不饱和烯酮的一个 π 电子从原来的 HOMO 跃迁至 LUMO, π 和 π^* 轨道各占 1 个电子, 形成 2 个单占电子轨道 SOMO。激发态的单占 π^* 轨道与处于基态的溴夫定 **1b** 分子侧链的 LUMO 对称性匹配, 激发态的单占 π 轨道与 **1b** 分子侧链的 HOMO 对称性也匹配, 能量接近, 是对称允许反应, 可以形成新的 δ 键^[5-6] (图 7)。在区域选择性方面, 按照上述核磁共振波谱得到的结论是 C4-C5-C14-C15 依次连成四元环, 而不是按位阻效应更小的 C4-C5-C15-C14 的顺序, 说明电子效应占了主导作用。由于其固有的极性, **1b** 侧链末端 CHBr 具有亲核性, 在热反应 (对称性禁阻, 不会发生) 时, **1b** 侧链末端进攻 **1a** 烯

酮远离羰基的亲电端。而光化学 [2+2] 环加成反应时, **1a** 的激发态使得烯酮的极性翻转 (图 7), 然后新的亲电端与 **1b** 侧链末端结合^[6-8], 形成杂质 **3** 中的四元环结构。以上, 从反应机理层面对核磁解析得到的杂质 **3** 结构进行了说明。对于其四元环的立体构型, 由于异面环加成轨道扭曲、反应活化能高, 绝大多数的环加成反应都是同面重叠过程^[9], 故 H4 和溴乙烯基仍为顺式, H14 和 H15 仍为反式。¹H NMR 谱中 δ_{H15} (3.85, 1H, t, $J=8.4$ Hz) 对 δ_{H4} (4.91, 1H, d, $J=8.4$ Hz) 和 δ_{H14} (5.44, 1H, d, $J=8.4$ Hz) 具有相同的耦合常数, 根据 Karplus 方程推算 H15 和 H4、H14 之间有相同的二面角关系^[10], 结合 H14 与 H15 的构型为反式, 可以判断 H4 与 H15 也为反

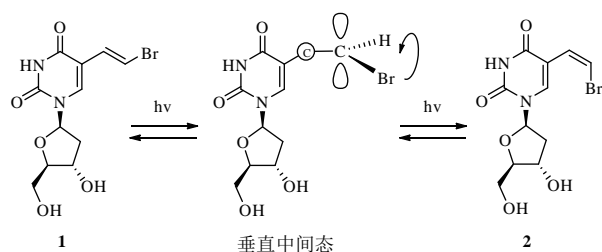


图6 1的顺-反异构反应

Fig.6 *cis-trans* Isomerization Reaction of 1

式构型。根据 NOESY 谱信息, H4 与 H14 有空间相关信号, 而 H4 与 H15、H14 与 H15 之间没有相关信号, 可以进一步证明 H4 与 H14 在四元环平面同侧, 而 H15 在四元环平面异侧。考虑到位阻效应, **1a** 上的脱氧核糖基与四元环应处于 **1a** 尿嘧啶环平面的异侧。综上, 推测杂质 **3** 的四元环立体构型为 (4*S*,5*R*,14*R*,15*S*)-型。

5 结论

本研究对 **1** 进行光照降解实验, 用大孔吸附树脂分离纯化出 2 个杂质并进行结构鉴定, 为 **1** 的质量研究提供依据。通过高分辨质谱和核磁共振波谱分析, 确认杂质 **2** 为 **1** 的顺式异构体 (*Z*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿苷; 杂质 **3** 为 **1** 的二聚体, 系首次报道的新化合物。机理分析进一步明确了杂质 **3** 的立体构型, 并说明了这 2 个杂质的产生途径分别为光诱导顺-反异构化和光诱导 [2+2] 环加成反应。这 2 个光降解杂质的获得和其分子结构的明确, 为 **1** 原料药的分析方法开发和质量研究提供了物质基础, 同时也为 **1** 原料药药包材的选择提供了数据支撑, 确保 **1** 原料药贮存期间的质量稳定性。

参考文献:

- [1] 王爱平, 王 军, 李若瑜. 抗病毒药物溴夫定[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(8): 595-597.
- [2] JONES A S, RAHIM S G, WALKER R T. Synthesis and antiviral properties of (*Z*)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine

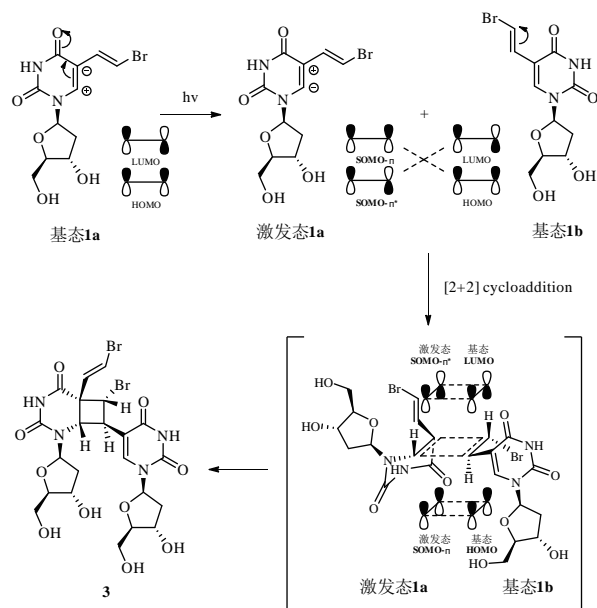


图7 杂质3的产生机理

Fig. 7 Mechanism of Impurity 3

- [J]. *J Med Chem*, 1981, 24(6): 759-760.
- [3] 游长江, 谢 蓉, 杨国强, 等. 烯烃光敏顺反异构化反应[J]. 感光科学与光化学, 2003, 21(2): 147-155.
- [4] 雷依波, 朱超原, 文振翼, 等. 改进的半经典动力学模拟二苯乙烯光致顺反异构化反应[J]. 化学学报, 2012, 70: 1869-1876.
- [5] 吴碧琪, 吴国生. 光诱导[2+2]环加成在有机合成中的应用[J]. 有机化学, 1990, 10(2): 106-116.
- [6] 吴碧琪, 吴国生. 光诱导的烯烃环加成[J]. 化学进展, 1990, (3): 48-74.
- [7] 王乃兴. 前线轨道对环加成反应的择向效应——1,4;2,1规则的作用[J]. 北京理工大学学报, 1993, 13(4): 469-474.
- [8] WARREN S G. Organic synthesis, the disconnection approach [J]. *J Chem Educ*, 1982, 61(9): 396.
- [9] 陈志行, 张亚拉. 同面异面环加成中分子轨道的对称性和简并性[J]. 物理化学学报, 1985, 1(4): 324-328.
- [10] 毛诗珍, 王国釜, 缪希茹, 等. NMR和分子力学法研究溶液有机分子结构[J]. 结构化学, 1994, 13(6): 430-438.