

- crystal structures of [Ph<sub>2</sub>Sn(hacm)] and [Ph<sub>2</sub>Sn(hacm)] containing O,N,S-tridentate N<sub>4</sub>-heterocyclic thiosemicarbazones [J]. *Metal Chem*, 2007, 32(5): 649-655.
- [7] SARMA M S, MAZUMDER S, GHOSH D, et al. Synthesis, spectroscopic characterization and biocidal activity of some diorganotin(IV) complexes of salicylaldehyde thiosemicarbazones and related ligands. Molecular and supramolecular structures of [R<sub>2</sub>Sn(OArCH=N-N=CSNH<sub>2</sub>)], where R=Me, Ph and Ar=-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(5-Br) and C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(5-Cl), and of [Me<sub>2</sub>Sn{OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(5-Br)CH=N-N=CSNH<sub>2</sub>}]OH<sub>2</sub><sup>+</sup> [J]. *Appl Organometallic Chem*, 2007, 21(10): 890-905.
- [8] SHELDRIK G M. SHELXS-97 program for automation of crystal structures [CP/CD]. Göttingen: University of Göttingen, 1977.
- [9] SHELDRIK G M. SHELXS-97 Program for crystal structure

refinement [CP/CD]. Göttingen: University of Göttingen, 1977.

- [10] CHATTOPADHYAY D, MAZUMDAR S K, BANERJEE T, et al. Structure of salicylaldehyde thiosemicarbazone [J]. *Acta Crystallogr C*, 1988, 44(Pt 6): 1025-1028.
- [11] PARRILHA G L, DA SILVA J G, GOUVEIA L F, et al. Pyridine-derived thiosemicarbazones and their tin(IV) complexes with antifungal activity against *Candida* [J]. *J Med Chem*, 2011, 46(5): 1473-1482.
- [12] AFFAN M A, CHEE D N, ASSIM Z, et al. Di-n-but-yl{1-[1-(2-hydroxy-phen-yl)ethyl-idene]-5-[1-(2-oxidophen-yl)ethyl-idene]thio-carbazonato-κO,N,S}tin(IV). *Acta Crystallogr Sec E Struct Rep Online*, 2010, 66(Pt 6): 618-619.

收稿日期: 2014-11-03

## 双氯芬酸 *l*-薄荷酯的合成与结构鉴定

蔡冉<sup>a</sup>, 王浦海<sup>b\*</sup>, 张根元<sup>b</sup> (南京工业大学, a.药学院; b.江苏省药物研究所, 南京 211816)

**摘要:** 目的 合成双氯芬酸钠凝胶剂中的杂质——双氯芬酸 *l*-薄荷酯(化合物 3), 作为凝胶剂有关物质控制的对照品。方法 双氯芬酸钠(化合物 1)经稀盐酸酸化得双氯芬酸(化合物 2); 将化合物 2 以 EDCI 为脱水剂, DMAP 为催化剂, 与 *l*-薄荷醇发生酯化反应制得化合物 3。结果与结论 目标化合物 3 的结构经 IR、<sup>1</sup>H-NMR 和 HR-MS(ESI)谱确证, 纯度为 99.60%。关键词: 双氯芬酸钠; *l*-薄荷醇; 凝胶; 双氯芬酸 *l*-薄荷酯; 杂质; 合成

中图分类号: R914 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)09-1084-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.013

### Synthesis and Characterization of *l*-Menthyl Diclofenacate

CAI Ran<sup>a</sup>, WANG Puhai<sup>b\*</sup>, ZHANG Genyuan<sup>b</sup> (*Nanjing Tech University, a. School of Pharmaceutical Sciences; b. Jiangsu Institute of Materia Medica, Nanjing 211816, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To synthesize *l*-menthyl diclofenacate (Compound 3), an impurity in diclofenac sodium gel, as a reference substance for the quality control of the gel. **METHODS** Diclofenac acid (Compound 2) was prepared by acidification of diclofenac sodium with dilute hydrochloric acid (Compound 1). *l*-Menthyl diclofenacate (3) was synthesized by straightforward esterification of Compound 2 with *l*-menthol using EDCI as the dehydrator and DMAP as the catalyst. **RESULTS & CONCLUSION** The structure of the title Compound 3 was confirmed by IR, <sup>1</sup>H-NMR and HR-MS(ESI). The purity was about 99.60% as judged by HPLC.

**KEY WORDS:** diclofenac sodium; *l*-menthol; gel; *l*-menthyl diclofenacate; impurity; synthesis

双氯芬酸钠(diclofenac sodium, 化合物 1)是苯乙酸类非甾体消炎镇痛药, 具有强效抗风湿、消炎、镇痛作用, 临床上用于治疗风湿性关节炎、手术后引起的疼痛和各种原因引起的发热等症状<sup>[1]</sup>。双氯芬酸钠凝胶是一种透皮给药外用制剂, 用于缓解肌肉、软组织和关节的轻中度疼痛, 如缓解肌肉、软组织的扭伤、拉伤、挫伤、劳损、腰背

部损伤引起的疼痛以及关节疼痛等, 也可以用于骨关节炎的对症治疗。双氯芬酸钠凝胶透皮吸收好, 消炎解热镇痛作用强, 作用迅速持久, 可迅速地缓解局部或全身炎症及疼痛, 避免了普通剂型对胃肠的不良反应<sup>[2-4]</sup>。

在双氯芬酸钠凝胶处方中添加辅料 *l*-薄荷醇, 可以显著促进药物的透皮吸收, 可增加皮肤的清

作者简介: 蔡冉, 男, 硕士生 Tel: (025)58139412 E-mail: cairan90@163.com \*通信作者: 王浦海, 男, 研究员, 硕导 Tel: (025)58139412 E-mail: wangpuhai@hotmail.com

凉舒适感<sup>[3, 5-6]</sup>。但在该制剂加工和储藏过程中, *l*-薄荷醇可能与双氯芬酸钠发生酯化反应生成酯类杂质<sup>[4, 7]</sup>——双氯芬酸 *l*-薄荷酯(化合物 **3**)。经研究发现, 新制备的双氯芬酸钠凝胶样品未检出化合物 **3**, 但室温长期留样的样品可检出化合物 **3**。故检测和控制双氯芬酸钠凝胶中化合物 **3** 的含量对其质量控制具有重要意义。本研究以双氯芬酸(化合物 **2**)和 *l*-薄荷醇为原料, 在 1-乙基-3-(3-二甲基

氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)/4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在条件下<sup>[8-9]</sup>, 制得化合物 **3**, 可作为杂质对照品用于双氯芬酸钠凝胶的质量控制, 为杂质鉴别及限度控制提供对照品来源, 也为提高双氯芬酸钠凝胶质量标准提供科学依据。虽有文献提及化合物 **3**, 但其制备方法、理化性质及光谱特性皆未见文献报道。化合物 **3** 的合成路线见图 1。

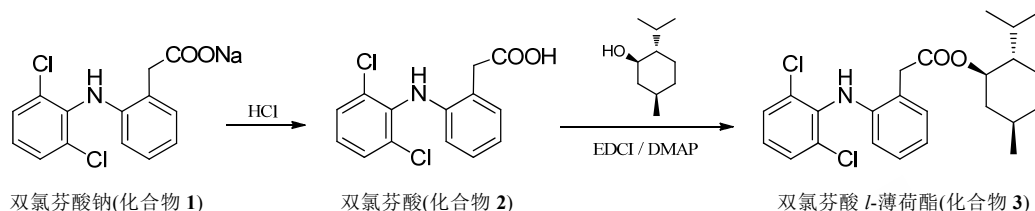


图 1 化合物 **3** 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of compound **3**

## 1 仪器与试剂

SGW X-4 型数字显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司), 温度未经校正; 岛津 SPD-10A VP 液相色谱仪(日本岛津公司); AVANCE AV-300 型核磁共振仪(瑞士 BRUKER 公司, CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, TMS 为内标); Nicolet iS10 型傅立叶变换红外光谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司, KBr 压片); Agilent 6520 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS 型质谱仪(美国 Agilent 公司)。

双氯芬酸钠(南京长澳医药科技有限公司); *l*-薄荷醇(南通薄荷厂, 批号: 060950); EDCI(99.3%) 和 DMAP (99.4%)均来自苏州昊帆生物科技有限公司; 其余试剂均为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 化合物 **2** 的制备<sup>[10]</sup>

以双氯芬酸钠(化合物 **1**)为原料, 参照文献方法制得化合物 **2** 白色固体, 收率 91.2%, mp: 156~159 °C(文献值<sup>[10-11]</sup>: 156~158 °C)。

### 2.2 化合物 **3** 的合成<sup>[8-9]</sup>及结构鉴定

将 0.59 g(2 mmol)化合物 **2**、0.16 g(1 mmol)*l*-薄荷醇、0.07 g(0.06 mmol)DMAP 及 20 mL 二氯甲烷加入反应瓶中, 搅拌溶解。冷却至 -60 °C, 在 N<sub>2</sub> 保护下加入 0.48 g(2.5 mmol)EDCI, 维持低温搅拌 1 h, 室温反应 7~8 h, TLC 跟踪反应终点[硅胶薄板; 展开剂: 石油醚-乙酸乙酯(10:1); 显色剂: 碱性高锰酸钾溶液, 加热显色]。反应液以稀盐酸、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。将有机层减

压浓缩至小体积, 以硅胶柱层析[洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯(100:1)]纯化, 得类白色固体(化合物 **3**)0.25 g, 收率 57.6%(以薄荷醇计), mp: 140~141 °C, HPLC 纯度 99.60%[HPLC 条件: 色谱柱为 Kromasil C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水(95:5); 检测波长为 276 nm, 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 保留时间为 15.4 min]。

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.68(d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.83(d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.88(d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.76~0.93(m, 1H), 0.94~1.13(m, 2H), 1.34~1.55(m, 2H), 1.60~1.71(m, 2H), 1.71~1.85(m, 1H), 1.99(d, *J*=11.8 Hz, 1H), 3.79(s, 2H), 4.74(dt, *J*<sub>1</sub>=4.3 Hz, *J*<sub>2</sub>=10.8 Hz, 1H), 6.55(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87(s, br, 1H), 6.90~7.02(m, 2H), 7.10(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8.0 Hz, 2H); IR(KBr)v: 3 316, 2 956, 2 926, 1 714, 1 505, 1 453, 1 291, 1 255, 1 145, 983, 770, 744 cm<sup>-1</sup>; HR-MS(ESI)*m/z*: 计算值 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434.165 4, 实测值 434.166 7; 计算值 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 456.147 3, 实测值 456.148 8。以上数据与化合物 **3** 的结构一致。

## 3 讨论

笔者曾尝试参考文献[12]的方法, 先将化合物 **2** 与氯化亚砷反应制成酰氯, 再在三乙胺存在下与薄荷醇反应, 以期制备化合物 **3**, 但未能成功(TLC 跟踪反应未见化合物 **3** 斑点)。推测薄荷醇羟基存在较大空间位阻, 阻碍了薄荷醇与双氯芬酰氯的

反应。相比之下, 碳二亚胺缩合酯化法(使用 DCC 或 EDCI / DMAP)相对简单, 反应条件温和, 后处理简单, 是在位阻较大的薄荷醇羟基上引入较大体积羧酸的有效方法。

本研究以 EDCI 为脱水剂, DMAP 为催化剂, 将化合物 2 与 *l*-薄荷醇酯化反应合成了双氯芬酸钠凝胶中的杂质——化合物 3, 并确证了结构, 可作为双氯芬酸钠凝胶产品的杂质对照品, 为该药的质量控制提供方便。

## REFERENCES

- [1] 宾驰. 双氯芬酸制剂研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(23): 2983-2985.
- [2] WANG J, LIU K K, LI Y G, et al. Determining the content and related substances of diclofenac sodium gel by HPLC [J]. Qilu Pharm Aff(齐鲁药事), 2008, 27(10): 593-595.
- [3] HUANG H, DENG R. Determination of menthol in diclofenac sodium gel by GC [C]. Jiangsu: The conference proceedings 10th Pharmacists Week Jiangsu Province(第十届江苏省药师周大会论文集), 2010: 73-74.
- [4] YE R H, PENG L, SUN J H, et al. Determination of relative substances in diclofenac sodium gel by HPLC [J]. J Instrum Anal(分析测试学报), 2013, 32(5): 634-638.
- [5] XU B L, WANG Z R, HE K, et al. Effect of *l*-menthol on transdermal absorption of diclofenac sodium [J]. J Guangdong Med Coll(广东医学院学报), 1998, 16(4): 320-321.
- [6] MAITANI Y, SHIMADA K, NAGAI T. *L*-menthol, oleic acid and lauridin in absorption enhancement of free and sodium salt of diclofenac using ethanol treated silicone membrane as model for skin [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(2): 403-408.
- [7] 尼普洛外用药品株式会社. 外用药物组合物及贴剂: 中国, 201210104339.7 [P]. 2012-10-03.
- [8] GHOSH P, LEE D, KIM K B, et al. Optimization of naltrexone diclofenac codrugs for sustained drug delivery across microneedle-treated skin [J]. Pharm Res, 2014, 31(1): 148-159.
- [9] GAO P, ZHU L, WANG J L, et al. Synthesis and antitumor activities of 20(*S*)-*O*-linked substituted benzoic acid-7-ethyl camptothecin ester compounds [J]. Chin J Synth Chem(合成化学), 2012, 20(2): 137-142.
- [10] GUO T, MOU P, DING L X, et al. Synthesis of diclofenac acid-lysine [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 1996, 31(7): 421-423.
- [11] O'NEIL M J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals [M]. 14th ed. New Jersey: Merck & Co, Inc, 2006: 3081.
- [12] HASAN S A, ELIAS A N. Synthesis of new diclofenac derivatives by coupling with chalcone derivatives as possible mutual prodrugs [J]. Int J Pharm Sci, 2014, 6(1): 239-245.

收稿日期: 2015-03-04

## 盐酸普拉克索 B 晶型的制备和表征

胡秀荣<sup>1</sup>, 沈金<sup>1,2</sup>, 吴素香<sup>2</sup>, 吴佳佳<sup>1,2</sup>(1.浙江大学生物系, 杭州 310028; 2.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053)

**摘要:** 目的 制备盐酸普拉克索的 B 晶型并优化制备工艺, 同时进行结构表征和稳定性研究。方法 制备盐酸普拉克索的 B 晶型, 采用热重法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X 射线粉末衍射(PXRD)、X 射线单晶衍射(SXRD)等分析手段, 对盐酸普拉克索 B 晶型进行表征研究。结果 制备得到了盐酸普拉克索 B 晶型, 其晶型属正交晶系, 空间群 P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, 结构中不含溶剂(包括水)。盐酸普拉克索 B 晶型热处理后晶型不发生转变。结论 盐酸普拉克索 B 晶型为无水晶型, 热稳定性优于一水合物晶型, 具有高温稳定性。

**关键词:** 盐酸普拉克索; B 晶型; 晶体结构; 稳定性

中图分类号: R913 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)09-1086-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.014

## Preparation and Characterization of Form B of Pramipexole Dihydrochloride

HU Xiurong<sup>1</sup>, SHEN Jin<sup>1,2</sup>, WU Suxiang<sup>2</sup>, WU Jiajia<sup>1,2</sup>(1.Chemistry Department of Zhejiang University, Hangzhou 310028, China; 2.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To obtain the new preparation method of polymorphic form B of pramipexole dihydrochloride and discuss it's thermodynamics stability and crystal structure. **METHODS** Polymorphic form B of pramipexole dihydrochloride was characterized by thermal gravimetric analysis(TGA), differential scanning calorimetry(DSC), powder X-ray diffraction(PXRD) and single crystal X-ray diffraction(SXRD). **RESULTS** Preparation method, crystal structure and

作者简介: 胡秀荣, 女, 博士, 高级工程师 Tel: (0571)88273491 E-mail: huxiurong@zju.edu.cn