盐酸罂粟碱降解有关物质的合成

郑志波[1]，彭　朋[1]，李　颖[2]，胡江渊[3]，张福利[4]，赵传猛[4*]

（1. 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江杭州 310014；2. 复旦大学药学院，上海 201203；3. 时森海（杭州）生物制药有限公司，浙江杭州 311404；4. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：在考察盐酸罂粟碱原料药稳定性的过程中，经强制降解试验发现了 6 种有关物质，其中有关物质 **1** ～ **4** 未被各药典收录。以相应的去甲基胺或酸为起始原料，经缩合、环合、还原、脱氢 4 步反应，分别可得罂粟碱中 4 个甲氧基分别脱去 1 个甲基的产物：1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6- 羟基 -7- 甲氧基异喹啉（有关物质 **1**）、1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6- 甲氧基 -7- 羟基异喹啉（有关物质 **2**）、1-（3- 羟基 -4- 甲氧基苄基）-6,7- 二甲氧基异喹啉（有关物质 **3**）、1-（3- 甲氧基 -4- 羟基苄基）-6,7- 二甲氧基异喹啉（有关物质 **4**）。另外合成了《欧洲药典》收录的（6,7- 二甲氧基异喹啉 -1- 基）-（3,4- 二甲氧基苯基）甲酮（IMP-D）和（6,7- 二甲氧基异喹啉 -1- 基）-（3,4- 二甲氧基苯基）甲醇（IMP-B）。这 6 个化合物均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证结构。

关键词：盐酸罂粟碱；强制降解；有关物质

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）09-1330-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.008

Synthesis of Impurities from Degradation of Papaverine Hydrochloride

ZHENG Zhibo[1], PENG Peng[1], LI Ying[2], HU Jiangyuan[3], ZHANG Fuli[4], ZHAO Chuanmeng[4*]

（*1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203; 3. Shisenhai (Hangzhou) Biopharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 311404; 4. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*）

ABSTRACT: In the process of stability investigation of papaverine hydrochloride, 6 compounds were founded in forced degradation experiment. Among them, the related substances **1** – **4** were not indexed in pharmacopoeias. 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-7-methoxyisoquinoline (related substance **1**), 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-7-hydroxyisoquinoline (related substance **2**), 1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (related substance **3**), and 1-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (related substance **4**) were obtained via condensation, cyclization, reduction and dehydrogenation with the corresponding demethylamine or acid as starting materials. Besides, two compounds, as the impurities indexed in European pharmacopoeia, (6,7-dimethoxy-1-isoquinolyl)-(3,4-dimethoxyphenyl) ketone (IMP-D) and (6,7-dimethoxy-1-isoquinoline)-(3,4-dimethoxyphenyl) methanol (IMP-B) were synthesized. The structures of these 6 compounds were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HRMS.

Key Words: papaverine hydrochloride; forced degradation; related substance

盐酸罂粟碱（papaverine hydrochloride，图 1），化学名 1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6,7- 二甲氧基异喹啉盐酸盐，由法国 Sanofi 公司于 1978 年研发上市，广泛用于治疗心、脑和外周血管痉挛导致的缺血，以及胆、肾或胃肠道等内脏的痉挛。其主要作用机制是抑制环核苷酸磷酸二酯酶（CNP）来增加细胞内环磷酸腺苷（cAMP）的浓度，从而产生平滑肌松弛效应[1]，疗效好且无明显不良反应，在临床中广泛应用。

收稿日期：2022-12-19

作者简介：郑志波（1998—），男，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：赵传猛（1982—），男，研究员，主要从事药物合成工艺研究。

E-mail：hotcmeng@163.com

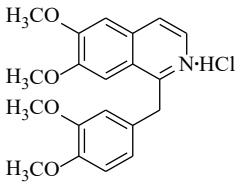


图 1 盐酸罂粟碱的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of Papaverine Hydrochloride

盐酸罂粟碱在《美国药典》(USP 41 NF 36)、《欧洲药典》(第 9 版)、《英国药典》(2021 年版)以及《中华人民共和国药典》(2022 年版)中均有收录。仅《欧洲药典》和《英国药典》对其有关物质有详细记载，且报道的有关物质相同(图 2)。已有文献中仅王瑶等[2]对盐酸罂粟碱注射液的有关物质进行过研究。因此，本研究对盐酸罂粟碱原料药进行强制降解试验，鉴定反应中产生的有关物质，以丰富、完善药物的稳定性研究，对用药安全具有重要意义。

将盐酸罂粟碱原料药加至 5% 双氧水溶液中，加热至 90 ℃反应 4 h，取反应液经 HPLC 检测[HPLC 归一化法：色谱柱 Symmetry C_8 柱(4.6 mm×150 mm，3.5 μm)；流动相 A 为 3.4 g/L 磷酸氢二钾(pH 为 3.5)和乙腈(体积比 95 ∶ 5)，B 为甲醇，梯度洗脱(0—5 min，A 85%；5—25 min，A 85%—70%；25—35 min，A 70%；35—40 min，A 70%—35%；40—45 min，A 35%；45—50 min，A 85%)；柱温 45 ℃；检测波长 238 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 5 μL]，所得图谱如图 3 所示。将欧洲药典中收录的 IMP-A ～ IMP-F 与反应液在同一 HPLC 条件下进行比对研究，观察到反应液中有少量 IMP-B 与 IMP-D，对应保留时间分别为 17.26 与 41.18 min(罂粟碱保留时间 21.31 min)；此外有 2 个含量在 0.5% 以上的主要降解杂质，保留时间分别为 13.17 与 15.62 min。

将所得主要降解杂质经柱色谱分离，得到保留时间分别为 13.17、13.66、14.52 和 15.62 min 的有关物质 **1** ～ **4** 混合物。经 LC-MS 检测，4 种有关物质的相对分子质量均为 325。结合罂粟碱的结构推测，罂粟碱在酸性强氧化条件下，结构中的 4 个甲氧基会发生去甲基化反应，产生 4 个有关物质，结构如图 4 所示。

为进一步加强盐酸罂粟碱的质量控制，本研究合成了上述 6 种有关物质，以提供质控对照品。其中，有关物质 **1** ～ **4** 的合成方法报道较少。

专利[3]报道了酶法催化合成有关物质 **1** 的方法，需耗时 15 h 对含有目标基因片段的大肠埃希菌 BL21(DE3)进行诱导，反应转化率为 55%，未报道实际收率。

有关物质 **2** 有 3 条合成路线。路线一：RAE 等[4]以香兰醛为起始原料，经 4 步反应得 β- 取代

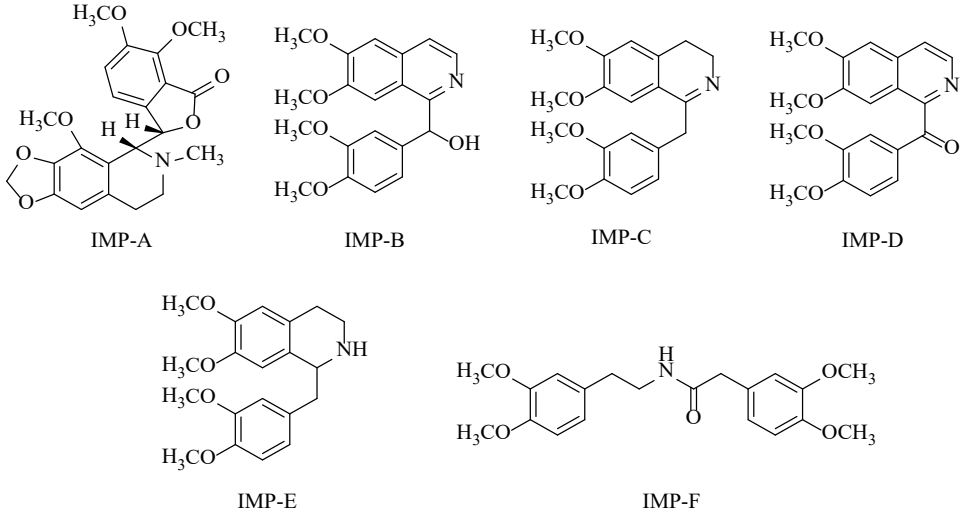


图 2 药典收录的盐酸罂粟碱有关物质的化学结构

Fig.2 Chemical Structures of the Related Substances of Papaverine Hydrochloride in Pharmacopoeias

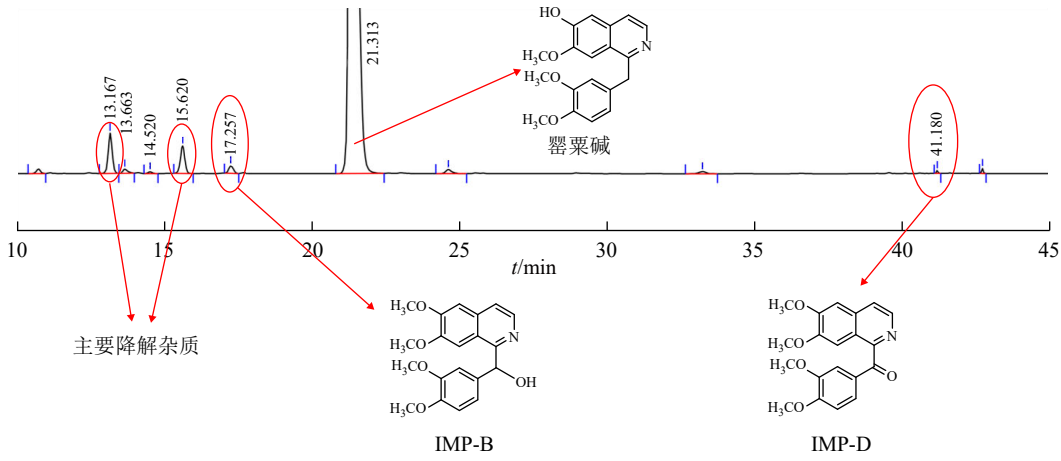


图 3　盐酸罂粟碱反应液的 HPLC 图谱

Fig.3　HPLC Chromatogram of Papaverine Hydrochloride Reaction Liquid

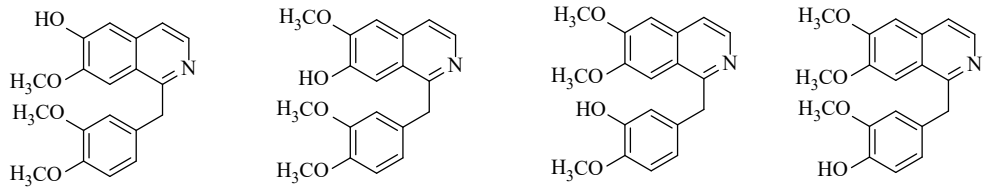


图 4　有关物质 1 ～ 4 的化学结构

Fig.4　Chemical Structures of the Related Substance **1** – **4**

苯乙胺类化合物，与酰氯反应后再经环合、浓盐酸脱苄得有关物质 **2**，总收率为 16%。路线二：BROCHMANN-HANSSEN 等 [5] 以 β- 取代苯乙胺类化合物为起始原料，与酰氯反应后再经环合、浓盐酸脱苄得有关物质 **2**，未报道收率。路线三：LEE 等 [6] 以相应的胺跟酸经脱水缩合、环合、芳构化等反应，得有关物质 **2**，总收率为 21%。路线一和二所需的关键原料 β- 取代苯乙胺类化合物为非商业化产品，合成需硝基甲烷、氢化铝锂等危险试剂；路线三的芳构化步骤需四氢化萘为溶剂，价格高昂，且反应需在 180 ℃条件下进行。

有关物质 **3** 与 **4** 的合成路线已有报道。MELZER 等 [7] 采用相应的异喹啉和醛为起始原料，将异喹啉制成类格氏试剂后与醛发生加成反应，室温下反应 16 h 可得（6,7- 二甲氧基异喹啉 -1- 基）-（3- 甲基 -4- 苄氧基苯基）甲醇中间体，再经钯炭脱羟基、脱苄（6 d）得有关物质 **3**，总收率约 40%，主要缺点是脱苄反应耗时长。BUCHS 等 [8] 以 *N*- 去甲基番荔枝碱为起始原料，经钯炭芳构化、重氮甲烷甲基化反应后得到有关物质 **3**，总收率为 28%。其起始物料 *N*- 去甲基番荔枝碱价格昂贵，成本较高。BROSSI 等 [9] 以罂粟碱为起始物料，在浓氢溴酸作用下强行脱去甲基得有关物质 **3** 和有关物质 **4**（1 ∶ 1）混合物，总收率为 31%；该路线未得到有关物质 **3** 或有关物质 **4** 的纯品。ZHANG 等 [10] 报道的合成路线与 RAE 等 [4]、BROCHMANN-HANSSEN 等 [5] 报道的路线相似，采用 β- 取代苯乙胺类化合物与对应的苯乙酸经脱水缩合、环合等步骤得有关物质 **4**，总收率 26%；同样，关键物料 β- 取代苯乙胺类化合物需自行合成。

本研究选用已商品化的相应去甲基胺和酸为起始原料，无需高温、无需脱苄，经条件温和的反应

即可得到目标产物，具体合成路线如下。

有关物质 **1** 或 **2** 的合成，以对应的苯乙胺衍生物（**5** 或 **6**）为起始原料，DCM 为溶剂，在碳酸氢钠为缚酸剂的条件下与 3,4- 二甲氧基苯乙酰氯（**7**）反应缩合生成酰胺中间体（**8** 或 **9**），再经三氯氧磷作用闭环得对应的二氢异喹啉（**10** 或 **11**）（图 5）。由于二氢罂粟碱类似物在碱性条件下易与氧气反应生成氧化杂质，因此二氢异喹啉在碱性条件下形成游离态时中需氮气保护，且操作时间需短 [11]。另外，所用碱的碱性不能太强，以避免化合物中羟基形成的酚盐类化合物溶于水相中，造成收率损失。游离时采用弱碱碳酸氢钠，实际操作中发现有机相与水相均有二氢异喹啉中间体，水相经多次萃取后仍有残留，收率有较大损失；采用氢氧化钠游离、同时用硼氢化钠还原的优化条件，可得到较为稳定的四氢异喹啉中间体（**12** 或 **13**），再经雷尼镍脱氢得到有关物质 **1** 或 **2**，路线总收率为 40%～ 55%。

有关物质 **3** 或 **4** 的合成，由于采用的苯乙酸上含有羟基，在将其制备成酰氯的过程中羟基也会发生反应，因此本研究参考文献 [12] 的方法，以 3,4- 二甲氧基苯乙胺（**14**）与对应苯乙酸（**15** 或 **16**）为起始原料，在 1- 羟基苯并三唑（HOBt）和碳二亚胺盐酸盐（EDCI）的作用下缩合形成酰胺中间体（**17** 或 **18**），再经三氯氧磷环合形成二氢异喹啉（**19** 或 **20**），经氢氧化钠游离、同时硼氢化钠还原的优化条件，得到四氢异喹啉中间体（**21** 或 **22**），再经雷尼镍脱氢得到有关物质 **3** 或 **4**（图 6），总收率 45%～ 60%。

IMP-D 的常见合成方法 [13] 是以二氢罂粟碱为起始原料，经氧化、1,8- 二氮杂双环［5.4.0］十一碳 -7- 烯（DBU）芳构化后获得，总收率为 48%。本研究以罂粟碱为起始原料，通过氧气光照试验一步即可制备 IMP-D（图 7），收率 35%～ 40%。

IMP-B 的制备则参照文献 [13]，IMP-D 经硼氢化钠还原即可得到（图 7），收率 85%～ 90%。

实验部分

1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6- 羟基 -7- 甲氧基异喹啉（有关物质 **1**）

将 **5**（1.00 g, 4.91 mmol）加至 DCM（5 mL）中，于冰浴条件下滴加碳酸氢钠（0.91 g，10.80 mmol）水溶液（10 mL），冰浴下搅拌 0.5 h，滴加 **7**（1.26 g，5.89 mmol）的 DCM 溶液（5 mL），室温反应 4 h，TLC［展开剂：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］监测反应。反应液静置分层，水相用 DCM（5 mL）萃取，有机相合并后用饱和碳酸氢钠溶液（15 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 100 ∶ 1）］纯化，得淡黄色油状液体 **8**（1.66 g，97.65%）。待下一步备用。

将 **8**（1.66 g, 4.80 mmol）加至 50 mL 茄形瓶中，再加入乙腈（10 mL），常温滴加三氯氧磷（0.74 g，

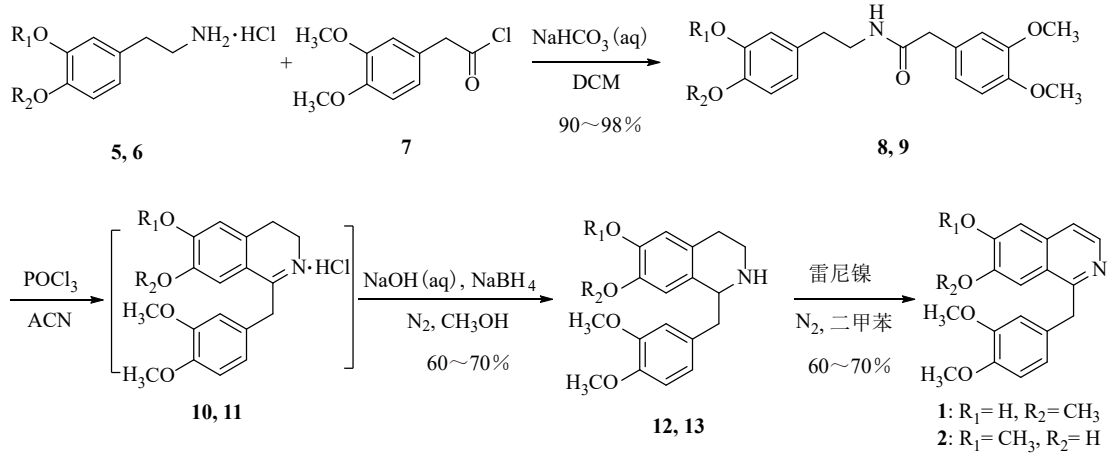


图 5 有关物质 1 或 2 的合成路线

Fig.5 Synthetic Route of the Related Substance **1** or **2**

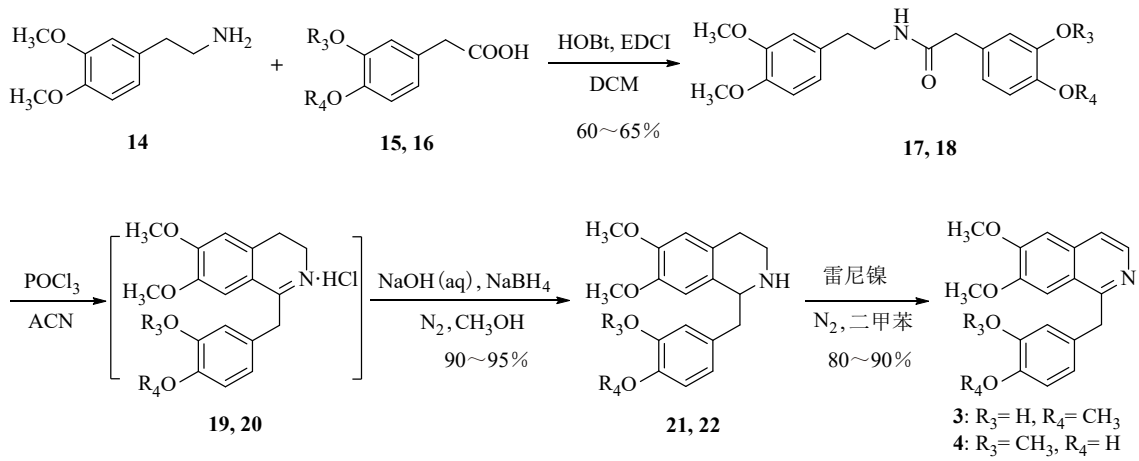


图 6　有关物质 3 或 4 的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of the Related Substance **3** or **4**

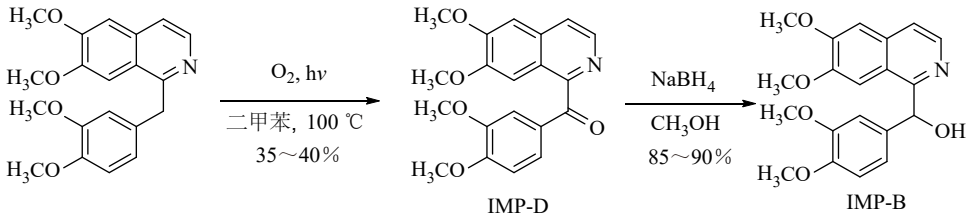


图 7　IMP-B 与 IMP-D 的合成路线

Fig.7　Synthetic Route of IMP-B and IMP-D

4.81 mmol），滴毕升温至回流反应 3 h，TLC（条件同上）监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物溶于甲醇（10 mL）中，移至 50 mL 三口烧瓶。氮气保护下依次滴加 2 mol/L 氢氧化钠溶液（9.6 mL）、1 mol/L 硼氢化钠溶液（4.8 mL），滴毕反应 4 h，TLC（条件同上）监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用 1 mol/L 盐酸调至 pH 6 ～ 7，用二氯甲烷（10 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 60 ∶ 1）］纯化，得白色粉末状固体 **12**（1.08 g，68.35%），待用。

将 **12**（1.08 g, 3.28 mmol）、二甲苯（10 mL）和雷尼镍（0.32 g）加至 25 mL 茄形瓶中，氮气保护下于 130 ℃反应 12 h，TLC（条件同上）监测反应。过滤，滤液减压浓缩，经柱色谱［洗脱剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］纯化，得淡黄色粉末固体有关物质 **1**（0.71 g，66.36%），总收率 44.3%，纯度 97.28%（HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.698）。mp 178.7 ～ 180.3 ℃（文献[5]：165 ～ 167 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.31（d, *J*=6.0 Hz, 1H）, 7.38（d, *J*=6.0 Hz, 1H）, 7.35（s, 1H）, 7.17（s, 1H）, 6.82（d, *J*=1.8 Hz, 1H）, 6.79（dd, *J*=7.8、1.8 Hz, 1H）, 6.75（d, *J*=8.4 Hz, 1H）, 4.54（s, 2H）, 3.92（s, 3H）, 3.81（s, 3H）, 3.75（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 157.76, 149.62, 149.05, 148.11, 147.57, 140.34, 134.00, 132.15, 122.77, 120.46, 118.84, 111.87, 111.19, 108.73, 103.88, 55.86, 55.81, 41.91；HR-MS（*m/z*）: 326.139 0［M+H］$^+$。

1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6- 甲氧基 -7- 羟基异喹啉（有关物质 **2**）

以 **6** 为起始原料，同有关物质 **1** 制备方法制得白色粉末状固体有关物质 **2**（1.02 g，83.19%），总

收率 53.1%，纯度 99.34（HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.658）。mp 168.6 ～ 169.6 ℃（文献[5]：165 ～ 167 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.35（d, *J*=6.0 Hz, 1H）, 7.56（s, 1H）, 7.45（d, *J*=5.4 Hz, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.84（d, *J*=2.4 Hz, 1H）, 6.78（dd, *J*=7.8、1.8 Hz, 1H）, 6.73（d, *J*=8.4 Hz, 1H）, 4.49（s, 2H）, 4.04（s, 3H）, 3.80（s, 3H）, 3.78（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 157.80, 150.63, 148.92, 147.48, 146.53, 139.58, 133.31, 131.77, 123.50, 120.55, 119.13, 111.90, 111.21, 107.72, 104.89, 56.13, 55.83, 55.80, 41.05；HR-MS（*m*/*z*）: 326.139 2［M+H］$^+$。

1-（3- 羟基 -4- 甲氧基苄基）-6,7- 二甲氧基异喹啉（有关物质 **3**）

将化合物 **15**（2.00 g，10.98 mmol）、EDCI（2.74 g，14.27 mmol）和 HOBt（1.93 g，14.27 mmol）依次加至 50 mL 三口烧瓶中，冰浴条件下溶于无水 DCM（20 mL）中，氮气保护下滴加 **14**（2.09 g，11.53 mmol）的 DCM 溶液（4 mL），滴毕常温反应 12 h，TLC（条件同上）监测反应。反应液静置分层，有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液（20 mL×2）、1 mol/L 盐酸（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 100 ∶ 1）］纯化，得橙黄色固体 **17**（2.28 g，60.16%），待用。

将 **17**（2.28 g，6.60 mmol）和乙腈（15 mL）加至 50 mL 茄形瓶中，常温滴加三氯氧磷（1.01 g，6.60 mmol），滴毕升温至回流，反应 3 h，TLC（条件同上）监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物溶于甲醇（15 mL），移至 50 mL 三口烧瓶中。氮气保护下依次滴加 2 mol/L 氢氧化钠溶液（13.2 mL）、1 mol/L 硼氢化钠溶液（6.6 mL），滴毕反应 4 h，TLC（条件同上）监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用 1 mol/L 盐酸调至 pH 6 ～ 7，用 DCM（15 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 60 ∶ 1）］纯化，得淡黄色泡沫状固体 **21**（2.03 g，93.55%），待用。

将 **21**（2.03 g，6.16 mmol）、二甲苯（20 mL）和雷尼镍（0.61 g）加至 50 mL 茄形瓶中，氮气保护下于 130 ℃反应 12 h，TLC（条件同上）监测反应。过滤，滤液减压浓缩，经柱色谱［洗脱剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］纯化，得白色粉末状固体有关物质 **3**（1.71 g，85.07%），总收率 47.9%，纯度 98.70%（HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.750）。mp 175.2 ～ 175.4 ℃（文献[5]：179 ～ 182 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.23（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.37（d, *J*=6.0 Hz, 1H）, 7.31（s, 1H）, 7.02（s, 1H）, 6.79（d, *J*=1.2 Hz, 1H）, 6.72 ～ 6.75（m, 2H）, 4.47（s, 2H）, 3.99（s, 3H）, 3.88（s, 3H）, 3.81（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 157.90, 152.66, 149.94, 146.24, 145.60, 140.56, 133.64, 132.85, 123.09, 119.81, 118.82, 115.15, 111.03, 105.31, 104.54, 56.13, 56.03, 56.00, 41.88；HR-MS（*m*/*z*）: 326.139 4［M+H］$^+$。

1-（3- 甲氧基 -4- 羟基苄基）-6,7- 二甲氧基异喹啉（有关物质 **4**）

以 **16** 为起始原料，同有关物质 **3** 制备方法制得白色粉末状有关物 **4**（2.03 g，84.21%），总收率 56.9%，纯度 98.11%（HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.634）。mp 166.5 ～ 167.3 ℃（文献[5]：165 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ: 8.35（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.42（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.35（s, 1H）, 7.04（s, 1H）, 6.80 ～ 6.82（m, 2H）, 6.77（d, *J*=8.0 Hz, 2H）, 5.93（s, 1H）, 4.51（s, 2H）, 3.99（s, 3H）, 3.89（s, 3H）, 3.72（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 158.03, 152.60, 149.93, 146.91, 144.35, 140.98, 133.61, 131.57, 123.07, 121.31, 118.86, 114.41, 111.27, 105.38, 104.41, 56.13, 55.99, 55.92, 42.40；HR-MS（*m*/*z*）: 326.136 2［M+H］$^+$。

（6,7- 二甲氧基异喹啉 -1- 基）-（3,4- 二甲氧基苯基）甲酮（IMP-D）

将罂粟碱（2 g，5.90 mmol，本实验室合成[13]）加至 25 mL 三口瓶中，加入二甲苯（10 mL），于 100 ℃光照通氧加热反应 72 h，TLC［展开剂：石

油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 100 ∶ 1）］纯化，得白色粉末状固体 IMP-D（0.81 g，38.94%），纯度 99.00%（HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 1.949）。mp：209.6 ～ 210.1 ℃（文献[7]：206 ～ 208 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ: 8.43（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.69（d, *J*=2.0 Hz, 1H）, 7.61（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.52（s, 1H）, 7.40（dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H）, 7.11（s, 1H）, 6.84（d, *J*=8.8 Hz, 1H）, 4.02（s, 3H）, 3.93（s, 6H）, 3.92（s, 3H）, 3.72（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 194.07, 153.89, 153.82, 153.26, 151.09, 149.12, 140.16, 134.02, 130.03, 126.97, 122.93, 121.32, 112.02, 110.03, 104.92, 104.16, 56.20, 56.18, 56.15, 56.10；HR-MS（*m*/*z*）: 326.133 4［M+H］$^+$。

（6,7- 二甲氧基异喹啉 -1- 基）-（3,4- 二甲氧基苯基）甲醇（IMP-B）

将 IMP-D（0.5 g，1.41 mmol）、甲醇（5 mL）和硼氢化钠（0.11 g, 2.81 mmol）加至 25 mL 单口瓶中，搅拌反应 2 h，TLC（条件同化合物 IMP-D）监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物中加入水（5 mL）和二氯甲烷（5 mL），用 1 mol/L 盐酸调至 pH 6 ～ 7，静置分液，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 80 ∶ 1）］纯化，得淡黄色粉末状固体 IMP-B（0.45 g，89.4%），纯度 97.04%（HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.828）。mp：133.0 ～ 134.2 ℃（文献[7]：135 ～ 137 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ: 8.39（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.49（d, *J*=5.6 Hz, 1H）, 7.11（s, 1H）, 7.06（s, 1H）, 6.89（dd, *J*=8.0、2.0 Hz, 1H）, 6.81（d, *J*=2.0 Hz, 1H）, 6.77（d, *J*=4.0 Hz, 1H）, 6.13（s, 1H）, 3.97（s, 3H）, 3.81（s, 6H）, 3.80（s, 3H）, 3.75（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 156.70, 152.83, 149.99, 149.48, 148.91, 139.00, 136.36, 133.68, 121.10, 120.35, 119.95, 111.11, 110.76, 105.39, 103.40, 72.73, 56.16, 56.02, 55.96, 55.94；HR-MS（*m*/*z*）: 356.148 9［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ GAO Y J, STEAD S, LEE R M. Papaverine induces apoptosis in vascular endothelial and smooth muscle cells［J］. *Life Sci*, 2002, **70**(22): 2675-2685.

［2］ 王　瑶, 陆益红, 孟长虹, 等. 盐酸罂粟碱注射液含量测定及有关物质研究［J］. 药物分析杂志, 2011, **31**(9): 6.

［3］ 刘吉华, 沈　辰, 赵万里. 一种6-*O*-去甲罂粟碱的生物催化制备方法: 中国, 109022515B［P］. 2018-06-15.

［4］ RAE I D, SIMMONDS P M. The structure of papaverine in solution as determined by ^{1}H nuclear magnetic relaxation methods［J］. *Aust J Chem*, 1987, **40**: 915-923.

［5］ BROCHMANN-HANSSEN E, HIRAI K. Opium alkaloids Ⅶ. isolation of a new benzylisoquinoline alkaloid. Synthesis and NMR studies of papaveroline trimethyl ethers［J］. *J Pharm Sci*, 1968, **57**(6): 940-943.

［6］ LEE K H, SOINE T O. Synthesis of (±)-norargemonine［J］. *J Pharm Sci*, 1968, **57**(11): 1922-1926.

［7］ MELZER B, BRACHER F. A divergent approach to benzylisoquinoline-type and oxoaporphine alkaloids via regioselective direct ring metalation of alkoxy isoquinolines［J］. *Org Biomol Chem*, 2015, **13**(28): 7664-7672.

［8］ BUCHS P, BROSSI A. Aromatization of 1-benzyltetrahydroisoquinolines: racemization of（-）-(*S*)-(*N-nor*)-reticuline［J］. *Helv Chim Acta*, 1981, **64**(3): 681-686.

［9］ BROSSI A, TEITEL S, *et al*. Selective *O*-demethylation of papaverine［J］. *J Org Chem*, 1970, **35**(5): 1684-1687.

［10］ ZHANG Z B, LU X X, XU J B, *et al*. Synthesis and *in vitro* evaluation of new analogues as inhibitors for phosphodiesterase 10A［J］. *Eur J Med Chem*, 2011, **46**(9): 3986-3995.

［11］ ZHU R H, XU Z L, DING W, *et al*. Efficient and practical syntheses of enantiomerically pure (*S*)-(-)-norcryptostyline Ⅰ, (*S*)-(-)-norcryptostyline Ⅱ, (*R*)-(+)-salsolidine and (*S*)-(-)-norlaudanosine via a resolution-racemization method［J］. *Chin J Chem*, 2014, **32**(10): 1039-1048.

［12］ HELMUT S, MARIANA S, ELENA G. Diphenethylamin derivatives which are inter alia useful as analgesics and method for their production: WO 2016156396［P］. 2016-06-10.

［13］ YU W S, WU Z N, QIU Z F, *et al*. One-pot synthesis of papaverine hydrochloride and identification of impurities［J］. *Russ J Org Chem*, 2020, **56**(7): 1295-1299.