米库氯铵的合成工艺优化

郭淑倩[1]，祝士国[2]，孙晓雷[2]，张乃华[2]，张贵民[1,2]*

（1. 山东中医药大学药学院，山东济南 250355；2. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：该研究对米库氯铵（**1**）的合成工艺进行了优化。以 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸（**7**）和 3,4- 二甲氧基苯乙胺为起始原料，经脱水缩合、分子内环合、亚胺还原、还原胺化反应及手性拆分，得关键中间体（*R*）-5'- 甲氧基劳丹素［（*R*）**-2**］二苯甲酰酒石酸盐，后者在碱性条件下与 1,3- 丙二醇环硫酸酯经亲核取代、水解反应，得季铵醇 **3**；**3** 和反式 -4- 辛烯 -1,8- 二羧酸经缩合反应得目标产物 **1**。总收率 17.0%（以 **7** 计），纯度 99.6%。在分子内环合步骤的后处理中未使用碱性溶液淬灭三氯氧磷，可有效避免氧化杂质的产生。合成（*R*）**-2** 二苯甲酰酒石酸盐时将 2 次拆分优化为 1 次拆分，拆分收率可由文献报道的 33% 提高至 42%。合成 **3** 时，用 1,3- 丙二醇环硫酸酯代替 3- 氯丙醇，能有效避免聚合杂质 A 的产生，且革除烦琐的柱色谱操作。优化后的工艺操作简便，经公斤级放大验证，适合工业化生产。

关键词：米库氯铵；肌肉松弛药；拆分；合成；工艺优化

中图分类号：TQ460.6；R971$^+$.8　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)07-0863-08

引 用：郭淑倩，祝士国，孙晓雷，等. 米库氯铵的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(7): 863-870.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.004

Optimized Synthetic Process of Mivacurium Chloride

GUO Shuqian[1], ZHU Shiguo[2], SUN Xiaolei[2], ZHANG Naihua[2], ZHANG Guimin[1,2]*

(*1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: A synthetic process of mivacurium chloride (**1**) was optimized. 3,4,5-Trimethoxyphenylacetic acid (**7**) and 3,4-dimethoxyphenylethylamine were used as starting materials to obtain the key intermediate (*R*)-5'-methoxylabdanin [(*R*)**-2**] dibenzoyl tartrate through dehydration condensation, intramolecular cyclization, imine reduction, reductive amination, and chiral resolution. Compound (*R*)**-2** dibenzoyl tartrate reacted with 1,3-propylene glycol cyclic sulfate under alkaline conditions via nucleophilic substitution and hydrolysis to obtain its quaternary ammonium alcohol (**3**). Finally, compound **3** was condensed with *trans*-4-octene-1,8-dicarboxylic acid to obtain **1**. In the post-treatment of the intramolecular cyclization step, omission of alkaline solution for quenching phosphorus oxychloride effectively prevented the formation of oxidative impurities. The synthesis of (*R*)**-2** dibenzoyl tartrate was improved by reducing two resolutions to a single step, increasing the resolution yield from 33% to 42%. Replacing 3-chloropropanol with 1,3-propylene glycol cyclic sulfate during the synthesis of compound **3** eliminated polymer impurity A and simplified the process by omitting column chromatography. The optimized process achieved a total yield of 17.0% (based on **7**), and a purity of 99.6%. It was verified by kilogram-level amplification and was suitable for industrial production.

Key Words: mivacurium chloride; muscle relaxant; resolution; synthesis; process improvement

米库氯铵（mivacurium chloride，**1**，图 1），化学名为（1*R*,1'*R*）-2,2'-[[(*E*)-1,8- 二氧代 -4- 辛烯 -1,8- 二基］双（氧基 -3,1- 正丙基二基）］双［1,2,3,4- 四氢 -6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1-［(3,4,5- 三甲氧基苄基）甲基］］异喹啉鎓二氯化物。**1** 由雅培公司

收稿日期：2024-12-31

作者简介：郭淑倩，女，硕士研究生，专业方向：化药工艺优化与产业化改进。

通信作者：张贵民，男，研究员，硕士生导师，从事药物研发及工程化研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

研发，1992 年首次在美国上市，商品名美维松®（Mivacron®），是临床上短效的双苄异喹啉类非去极化神经肌肉阻滞药，常用于气管插管和术中维持肌松[1—2]。与其他肌松药相比，**1** 恢复时间与给药剂量、给药时间无关，无蓄积作用，且代谢产物无活性，安全性较高[3]。

1 的化学结构由（*R*）-5'- 甲氧基劳丹素［（*R*）-**2**］片段（a）、丙醇片段（b）和反式 -4- 辛烯 -1,8- 二酰基片段（c）这 3 部分组成，具体如图 1 所示。

1 的两端母体结构有手性氮原子中心，含有 *R*、*S* 两种构型。临床所用的 **1** 实际是由 *trans*-*trans*（1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*）、*cis*-*trans*（1*R*,1'*R*,2*R*,2'*S*）、*cis*-*cis*（1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*）这 3 种非对映异构体（图 1）组成，前 2 种构型占比为 92%～96%时，药效较好[4—5]。目前，**1** 的合成报道及原料药生产厂家较少[6—7]，原料药和制剂主要依赖进口。

文献[5,8—9]报道 **1** 的合成路线主要有 2 种，具体如图 2 所示。

路线一[5,8]：片段 a+ 片段 b+ 片段 c。专利[5]报道，以（*R*）-**2** 与 3- 氯丙醇经亲核取代反应，得 6,7- 二甲氧基 -2-（3- 羟基丙基）-2- 甲基 -1-（3,4,5- 三甲氧基苄基）-1,2,3,4- 四氢异喹啉镓氯化物（**3**），**3** 与反式 -

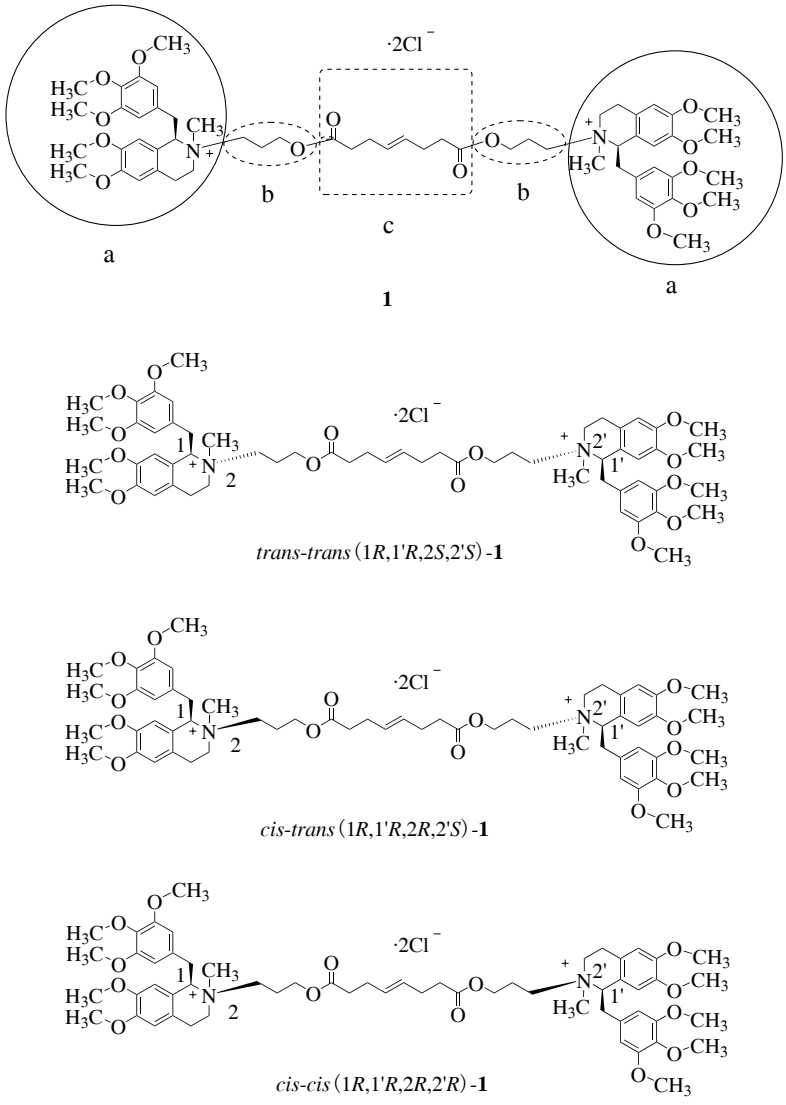


图 1　1 及其异构体的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** and Its Isomers

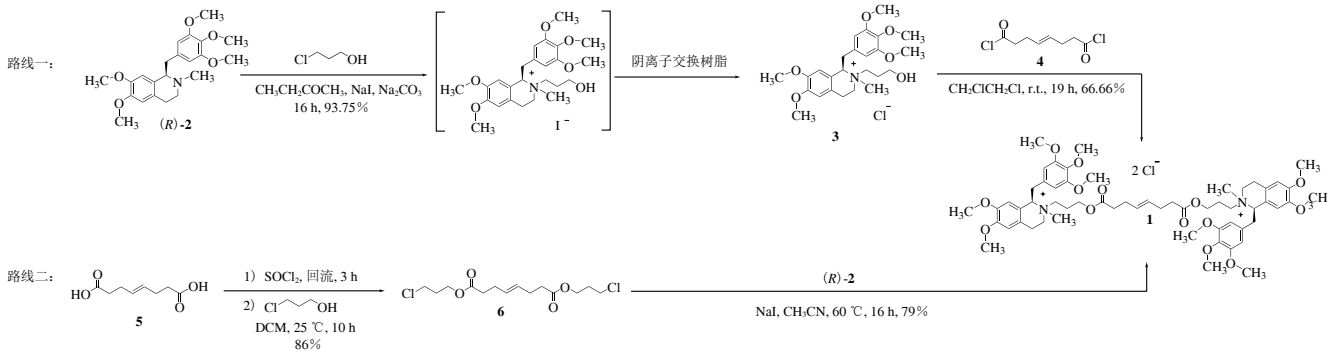


图 2 1 的文献合成路线

Fig.2 The Synthetic Route of **1** in the Literature

4- 辛烯二酰氯（**4**）发生酰化反应得目标产物 **1**。总收率 62.49%［以（*R*）**-2** 计］，纯度 94.5%。

该路线反应条件较为温和，为制备 **1** 提供了很好的策略，但仍存在以下不足。①制备 **3** 时，采用 3- 氯丙醇作亲核试剂引入丙醇片段；但 3- 氯丙醇易自身聚合，可能产生难以去除的二聚或多聚杂质 A（图 3），且杂质 A 易残留至目标产物 **1** 中，影响产品质量。②该工艺需要采用阴离子交换树脂将碘离子置换为氯离子，工艺烦琐。③该工艺制得 **1**，纯度未能满足 3 种立体异构体的百分比要求（*trans-trans* 占比为 44.6%，*cis-trans* 占比为 42.4%，*cis-cis* 占比为 7.5%）[10]。

路线二[9]：片段 a+ 片段 bc。以反式 -4- 辛烯 -1,8- 二羧酸（**5**）和 3- 氯丙醇为起始物，经缩合反应生成反式 -4- 辛烯 -1,8- 二酸丙酯（**6**），**6** 在碱性条件下与（*R*）**-2** 经亲核取代反应，得目标产物 **1**。总收率 67.94%（以 **5** 计），纯度 98.98%。

该路线采用新的合成策略制得目标产物 **1**，但也存在 2 点不足。①制备 **1** 时，由于 **6** 的分子链本身较长，与（*R*）**-2** 缩合时位阻效应明显，导致该步转化率不足 30%。②该工艺同样涉及使用阴离子交换树脂，后处理工序烦琐。

综上所述，对比 **1** 的 2 种合成路线，路线一优于路线二，但路线一也存在诸如后处理烦琐、纯度低等问题，亟须优化解决。

（*R*）**-2** 是合成 **1** 的重要组成片段。**1** 两端的（*R*）**-2** 母体结构中各有 1 个手性碳原子，当手性碳原子存在 *S* 构型时，极有可能造成心血管系统伤害，引起组胺释放等不良反应[11]。因此，（*R*）**-2** 的手性纯度直接影响 **1** 的疗效。鉴于此，合成高手性纯度的（*R*）**-2** 至关重要。

目前，文献[12—15]报道了 5'- 甲氧基劳丹素（**2**）和（*R*）**-2** 的主流合成路线，如图 4 所示。

以 3,4,5- 三甲氧基苯乙酸（**7**）和 3,4- 二甲氧基苯乙胺（**8**）为起始原料，经脱水缩合得 *N*-（3,4- 二甲氧基苄基）-2-（3,4,5- 三甲氧基苯基）乙酰胺（**9**），

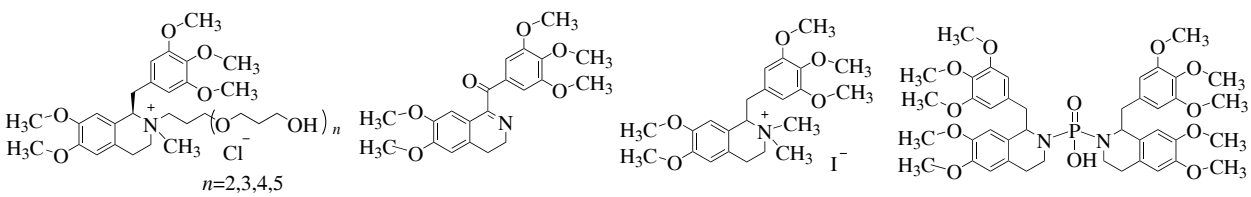


图 3 杂质的化学结构

Fig.3 Chemical Structures of the Impurities

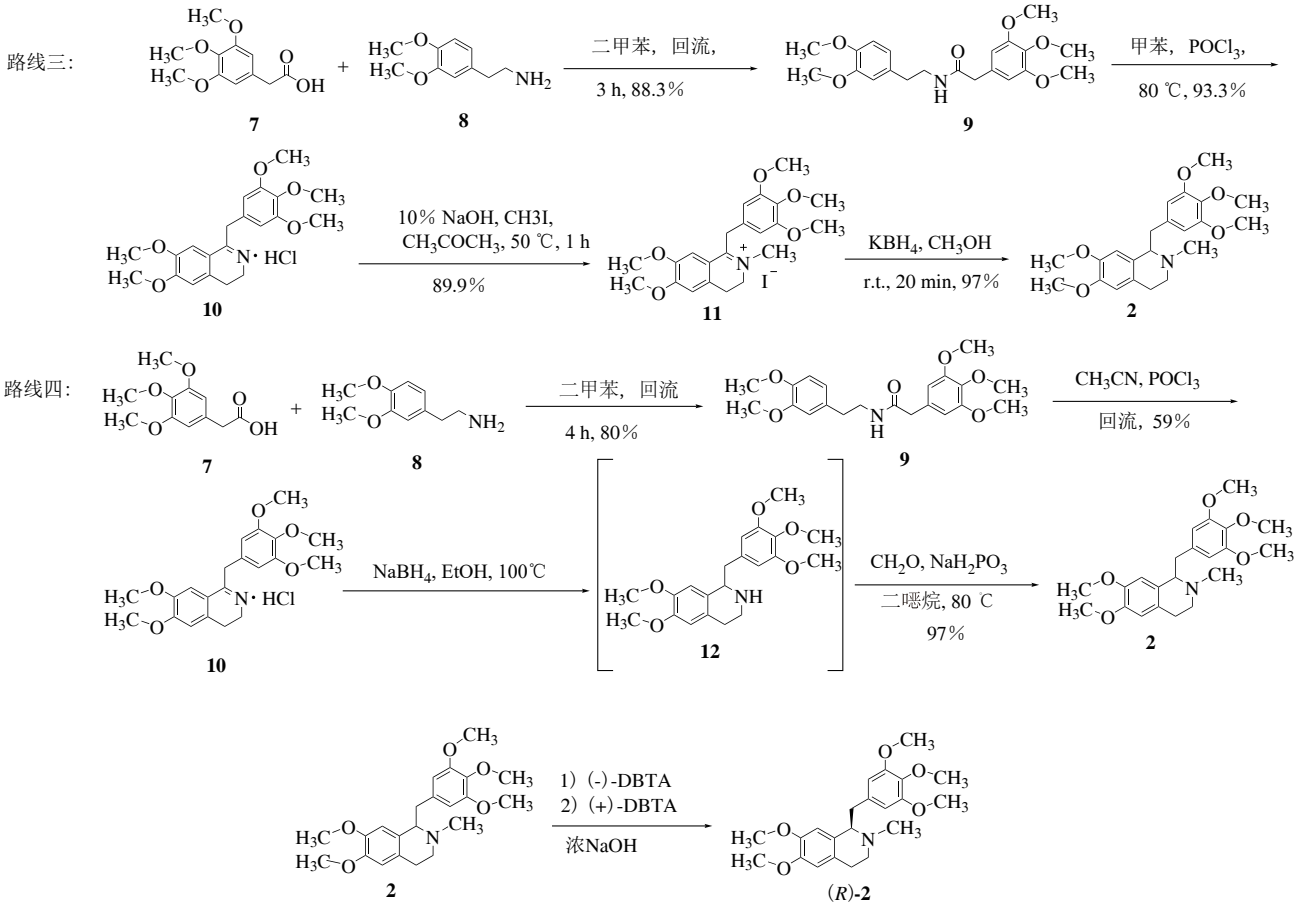


图 4　2 和 (*R*)-2 的文献合成路线

Fig.4　The Synthetic Route of **2** and (*R*)-**2** in Literature

9 与三氯氧磷经分子内环合得 3,4- 二氢 -6,7- 二甲氧基 -1-[2-(3,4,5- 三甲氧基苯基）甲基］异喹啉盐酸盐 (**10**)[12—15]。由 **10** 合成 **2** 主要有 2 种方法。一种是先在亚胺处甲基化，后还原亚胺 [12—13]；另一种是先还原亚胺，后甲基化 [14—15]。路线三总收率 71.84%，路线四总收率 45.78%，纯度未见文献报道。

2 在拆分剂 L-(－)- 二苯甲酰酒石酸水合物［(－)-dibenzoyl-L-tartaric acid monohydrate，L-(－)-DBTA·H_2O］和 D-(+)- 二苯甲酰酒石酸水合物［(+)-dibenzoyl-D-tartaric acid monohydrate，D-(+)-DBTA·H_2O］的作用下经 2 次拆分，并在碱性条件下解离二苯甲酰酒石酸盐得 (*R*)-**2**。总收率 30.36%（以 **2** 计），手性纯度 98.3% [5]。

上述工艺存在以下不足。①制备 **10** 时，文献 [12—15] 报道的该步后处理采用氢氧化钠的冰水溶液或甲醇钠溶液淬灭三氯氧磷；然而，**10** 中含有 1- 苄基 -3,4- 二氢异喹啉结构，在碱性条件下遇到空气中的氧气，易产生氧化杂质 B，经液质联用法检测，推测其为 (6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 -1- 基）-3,4,5- 三甲氧基苯基甲酮（图 3），导致 **10** 的收率不足 20%。杂质 B 可能对后续 **1** 的产品质量产生影响，使其纯度下降，不符合药用级要求。②制备 **11** 时，文献 [12—13] 将 **10** 与碘甲烷经甲基化后再还原，但 **10** 的转化率不足 30%。如果 **10** 先经还原，再与碘甲烷进行甲基化，则可能产生 6,7- 二甲氧基 -2,2- 二甲基 -1-(3,4,5- 三甲氧基苄基）-1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓碘盐，即杂质 C（图 3），导致收率及纯度均大幅降低。此外，碘甲烷具有基因毒性，在原料药中易超标，需进一步精制去除。③制备 6,7- 二甲氧基 -1-(3,4,5- 三甲氧基苄基）-1,2,3,4- 四氢异喹啉 (**12**) 时，文献 [14]

用甲醇钠淬灭残余的三氯氧磷，此操作易产生双[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基]膦酸，即杂质D(图3)。④制备(*R*)-**2**时，需2次拆分，拆分收率30.36%[5]，操作烦琐。

本文在上述合成路线的基础上进行优化，优化后的路线如图5所示。目前该优化工艺已经在公斤级中试试验中得到验证并实施。

参考文献的方法[5,6,15]，以**7**和**8**为起始原料，经脱水缩合得**9**，**9**与三氯氧磷经分子内环合得**10**，**10**经亚胺还原得**12**，**12**在甲醛和硼氢化钠的作用下经还原胺化反应得**2**，**2**在乙醇中与L-酒石酸成盐析晶，得**2**酒石酸盐。**2**酒石酸盐在碱性条件下解离，再经D-(+)-二苯甲酰酒石酸拆分，得(*R*)-**2**二苯甲酰酒石酸盐。(*R*)-**2**二苯甲酰酒石酸盐在碱性条件下解离，与1,3-丙二醇环硫酸酯经亲核取代制得中间态硫酸酯，再经甲醇、浓盐酸水解得**3**，**3**在缩合剂*N*,*N*-二环己基碳二亚胺(*N*,*N*'-dicyclohexylcarbodiimide，DCC)、4-二甲胺基吡啶[4-(dimethylaminopyridine)，DMAP]作用下与**5**经缩合反应得目标产物**1**[11]。总收率16.96%，纯度99.6%。

该路线有以下6点优势。

①制备**9**时，将重结晶溶剂配比优化为甲醇和水(体积比1∶5)，收率可由88.3%[11]提高至95.4%。

②制备**10**时，将三氯氧磷的投料量由3.3当量降至1.1当量，可减少三废产生，降低成本。反应液直接在酸性条件下进行过滤，无需进一步纯化，可直接用于下一步反应，操作简便。优化后的工艺可避免碱性条件下氧化杂质B的产生，收率由59%[14]提高至95.4%。

③制备**12**时，将化合物**10**在甲醇中加热回流2 h，可消耗残余的三氯氧磷，从而避免在亚胺还原过程中因使用甲醇钠淬灭三氯氧磷而产生的磷酸酯杂质D；后续用硼氢化钾代替硼氢化钠进行还原，可降低成本。

④制备(*R*)-**2**二苯甲酰酒石酸盐时，原研专利[5]的方案如下。(a)二次拆分采用5 ℃冷阱长时间析晶工艺，经16 h搅拌后，不仅目标产物(*R*)-**2**二苯甲酰酒石酸盐析出，其对映异构体(*S*)-**2**二苯甲酰酒石酸盐同样会析出。(b)在第二次拆分时，加入1.1当量的D-(+)-二苯甲酰酒石酸水合物，存在拆分剂过量使用的问题。(c)两次拆分分别采用L-(−)-二

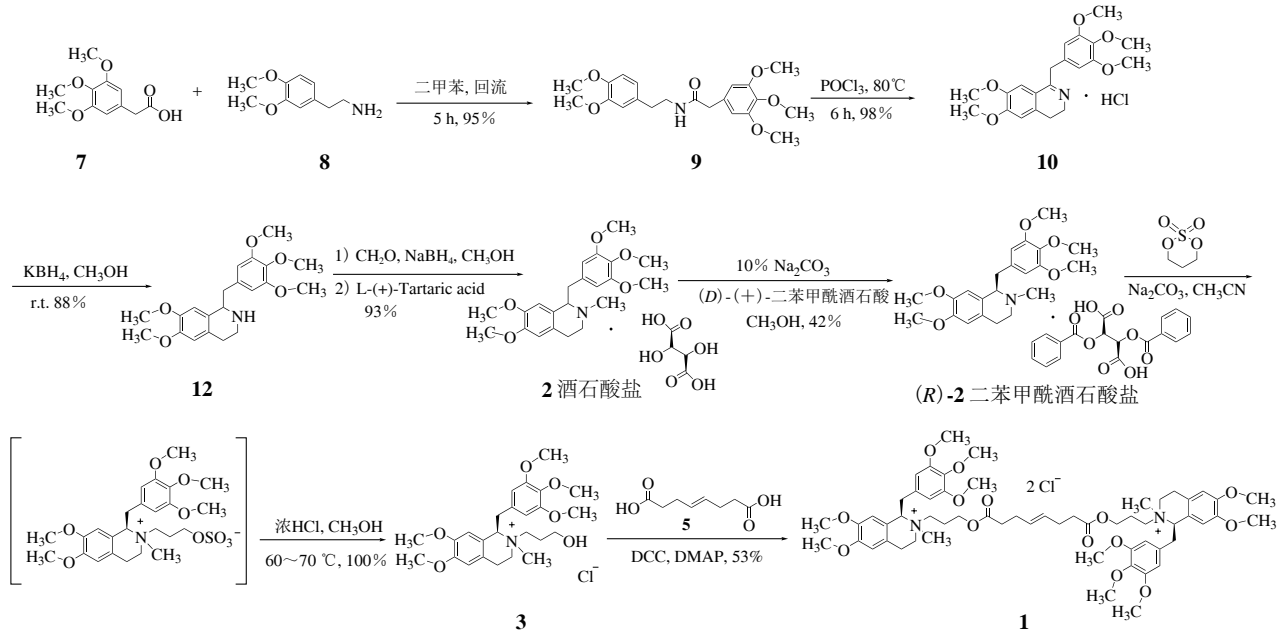


图5　1的优化合成路线

Fig.5　Optimized Synthetic Route of **1**

苯甲酰酒石酸水合物和 D-(+)- 二苯甲酰酒石酸水合物作为手性拆分剂，拆分过程中含水。使用该工艺，(*R*)-**2** 二苯甲酰酒石酸盐的手性纯度为 98.3%，收率为 33%。本研究对其进行优化，将 **2** 在甲醇中与 D-(+)- 二苯甲酰酒石酸加热回流 2 h，降至室温搅拌析晶，即可用 1 次拆分达到原研专利 [5] 中 2 次拆分的效果，减少操作步骤，收率由 33%提高至 42%。

⑤制备 **3** 时，用 1,3- 丙二醇环硫酸酯代替 3- 氯丙醇，避免因 3- 氯丙醇聚合而产生大量难除杂质 A，从而避免阴离子交换树脂的使用。

⑥制备目标产物 **1** 时，参考文献 [8]，采用缩合剂 DCC 使反应时间由 8 ～ 9 h 减少至 4 h。通过优化后的处理方法，采用氯仿和 DCM 对水相进行洗涤，再向水相中加入活性炭除去小极性杂质，可使 **1** 的纯度由 94.5% [5] 提高至 99.6%。

实验部分

***N*-(3,4- 二甲氧基苄基)-2-(3,4,5- 三甲氧基苯基)- 乙酰胺 (9)**

将二甲苯 (600 mL)、**7**(50.0 g，0.22 mol，安徽泽升科技有限公司) 和 **8**(43.5 g，0.24 mol，安徽泽升科技有限公司) 加至 2 000 mL 反应瓶中，于 140 ～ 180 ℃反应 5 h。降至室温，加入纯化水 (250 mL) 和二氯甲烷 (250 mL)，搅拌均匀，静置分层，有机相暂存，用二氯甲烷 (200 mL) 萃取水相，合并有机相。有机相依次用 1 mol/L 盐酸 (200 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (200 mL) 和饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，向剩余物中加入甲醇和水 (体积比 1 ∶ 5) 的混合溶液，控温于 5 ～ 10 ℃搅拌析晶 3 ～ 4 h，抽滤，滤饼于 60 ℃减压干燥 6 h，得棕色颗粒状固体 **9**(81.7 g，95 %)。mp 100.3 ～ 103.5 ℃ (文献 [12]：104 ～ 106 ℃)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.96(t, *J*=5.52 Hz, 1H), 6.81(d, *J*=8.16 Hz , 1H), 6.77(d, *J*=1.92 Hz, 1H), 6.65(dd, *J*=8.10、1.92 Hz, 1H), 6.53(s, 2H), 3.73(s, 6H), 3.70(s, 6H), 3.63(s, 3H), 3.31(s, 2H), 3.26(q, *J*=12.96、6.90 Hz, 2H), 2.64(t, *J*=7.26 Hz, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.88, 152.59, 148.59, 147.19, 136.07, 132.00, 131.87, 120.43, 112.47, 111.78, 106.30, 59.94, 55.74, 55.48, 55.33, 42.72, 40.41, 34.62；ESI-HRMS(*m*/*z*): 390.194 4[M+H]$^+$。

3,4- 二氢 -6,7- 二甲氧基 -1-[2-(3,4,5- 三甲氧基苯基) 甲基] 异喹啉盐酸盐 (10)

将化合物 **9**(80.0 g，0.21 mol) 和甲苯 (640 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶，混合均匀后加三氯氧磷 (34.7 g，0.23 mol)，升至 80 ℃反应 6 h，过滤，滤饼用乙酸乙酯 (240 mL) 淋洗，滤饼于 55 ℃减压干燥 4 h，得浅棕色固体 **10**(82.0 g，98 %)，无需纯化，直接进行下一步反应。mp 113.6 ～ 115.2 ℃ (文献 [13]：109.7 ～ 111.3 ℃)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.64(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.89(s, 2H), 4.53(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 5H), 3.74(s, 6H), 3.60(s, 3H), 3.01(t, *J*=8.40 Hz, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 174.26, 155.62, 153.12, 147.80, 136.75, 134.41, 129.59, 116.83, 112.92, 111.58, 106.69, 59.97, 56.32, 56.27, 56.00, 40.54, 37.34, 24.44；ESI-HRMS(*m*/*z*): 372.181 6[M+H]$^+$。

6,7- 二甲氧基 -1-(3,4,5- 三甲氧基苄基)-1,2,3,4- 四氢异喹啉 (12)

将化合物 **10**(80.0 g，0.20 mol) 和甲醇 (400 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶中，于 65 ～ 70 ℃回流反应 2 h，降至室温，在冰水浴下分批加入硼氢化钾 (21.2 g，0.39 mol，天津市大茂化学试剂厂)，室温搅拌 2 h，反应液减压浓缩至干，得黄色油状物，向油状物中加入乙酸乙酯 (400 mL) 和纯化水 (400 mL)，搅拌均匀，水相用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取，有机相合并后减压浓缩干，得淡黄色固体 **12**(64.5 g，88%)。无需纯化，直接用于下一步反应。mp 96.6 ～ 101.3 ℃。ESI-HRMS(*m*/*z*): 374.198 7[M+H]$^+$。

5'- 甲氧基劳丹素酒石酸盐 (2 酒石酸盐)

将化合物 **12**(60.0 g，0.16 mol) 和甲醇 (300 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，充分搅拌下，缓慢加入 37%甲醛水溶液 (91.3 g)，室温搅拌 1 h，冰浴下分批加入硼氢化钠 (12.1 g，0.32 mol，国药集团化学试剂有限公司)，室温搅拌 1 h，反应液减压浓缩至干后，

加入二氯甲烷（300 mL）溶解后用纯化水（300 mL）洗涤，所得水相用二氯甲烷（200 mL）萃取，有机相合并后减压浓缩，得黄色油状物 **11**（59.76 g），加乙醇（320 mL）和 L-(+)-酒石酸（24.13 g，0.16 mol，山东西亚化学工业有限公司），于 70 ～ 80 ℃回流反应 30 min，室温搅拌 4 h 析晶，过滤，滤饼用乙醇（50 mL）淋洗，于 55 ℃减压干燥 6 ～ 8 h，得类白色固体 **2** 酒石酸盐（80.4 g，93%）。mp 147.7 ～ 150.9 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 6.71（s, 1H）, 6.45（s, 2H）, 6.18（s, 1H）, 4.07（t, *J*=6.48 Hz, 1H）, 3.71（s, 3H）, 3.68（s, 6H）, 3.61（s, 3H）, 3.48（s, 3H）, 3.26 ～ 3.31（m, 1H）, 3.14 ～ 3.17（m, 1H）, 2.82 ～ 2.94（m, 3H）, 2.65 ～ 2.69（m, 1H）, 2.57（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 173.75, 152.53, 147.57, 146.41, 135.95, 134.13, 126.29, 124.47, 111.70, 111.31, 107.12, 71.95, 63.36, 59.95, 55.82, 55.42, 55.09, 45.52, 41.04, 40.01, 23.50；ESI-HRMS（*m/z*）: 388.212 2[M+H]$^+$。

（*R*）-5'- 甲氧基劳丹素二苯甲酰酒石酸盐［（*R*）-2- 二苯甲酰酒石酸盐］

室温下将 **2** 酒石酸盐（80.0 g，0.15 mol）、二氯甲烷（400 mL）和纯化水（400 mL）加至 2 000 mL 反应瓶中，滴加 10% 碳酸钠水溶液（500 mL）调至 pH 10 ～ 12；反应液搅匀，用二氯甲烷（300 mL）萃取，有机相合并后用纯化水（400 mL）洗涤，减压浓缩得棕黄色油状物，加入甲醇（300 mL），搅拌溶清，加 D-(+)- 二苯甲酰酒石酸（53.3 g，0.15 mol，安徽泽升科技有限公司），于 60 ～ 70 ℃回流反应 2 h，冷却至室温，搅拌 4 h，抽滤，滤饼用甲醇（100 mL）淋洗，再减压干燥得白色固体（*R*）-**2** 二苯甲酰酒石酸盐（46.6 g，42%）。mp 147.7 ～ 150.9 ℃。*ee* 值 99.6%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters Alliance e2695 CHIRALCEL OD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷、乙醇和三乙胺（体积比 870 ∶ 130 ∶ 2），等度洗脱；柱温 25 ℃；检测波长 243 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。*R* 构型保留时间为 12.4 min，*S* 构型保留时间为 8.0 min］。ESI-HRMS（*m/z*）: 746.290 4[M+H]$^+$。

6,7- 二甲氧基 -2-（3- 羟基丙基）-2- 甲基 -1-（3,4,5- 三甲氧基苄基）-1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓氯化物（3）

室温下将（*R*）-**2** 二苯甲酰酒石酸盐（46.0 g，0.06 mol）、二氯甲烷（230 mL）和纯化水（230 mL）加至 1 000 mL 反应瓶中，搅拌均匀，用 10% 碳酸钠溶液（250 mL）调至 pH 10 ～ 12，用二氯甲烷（200 mL）萃取，有机相合并后用纯化水（230 mL）洗涤，再经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得黄色油状物 **2**，加入 1,3- 丙二醇环硫酸酯（9.4 g，0.07 mol）、碳酸钠（6.5 g，0.06 mol）和乙腈（230 mL），搅拌均匀，于 60 ～ 70 ℃回流反应 10 ～ 15 h，反应液减压浓缩得白色泡状物，加入甲醇（138 mL）和 12 mol/L 浓盐酸（18.5 g），升至 60 ～ 65 ℃，控温搅拌反应 7 h，降至室温。向反应液中加入纯化水（184 mL）和二氯甲烷（138 mL），搅拌均匀，静置分层，水相中加入二氯甲烷（138 mL×3），静置分层；水相用碳酸钠调至 pH 6 ～ 7，再加入二氯甲烷（138 mL），静置分层；水相配成饱和氯化钠溶液，用二氯甲烷（230 mL×2）萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥后，抽滤，滤液减压浓缩，得白色泡状物 **3**（29.73 g，100%）。ESI-HRMS（*m/z*）: 446.256 8[M]$^+$。

米库氯铵（1）

室温下将 **5**（5.4 g，0.03 mol）、DCC（24.8 g，0.12 mol）、DMAP（0.5 g，0.004 mol）和二氯甲烷（145 mL）加至 500 mL 反应瓶中，室温搅拌 30 min。滴加 **3**（29.0 g，0.06 mol）的二氯甲烷（145 mL）混合溶液，室温搅拌反应 3 ～ 4 h。反应液过滤，滤液暂存，滤饼用二氯甲烷（145 mL）淋洗，合并滤液。滤液依次用 7% 氯化钠和 1% 碳酸氢钠的混合溶液（200 mL×3）、7% 氯化钠和 5% 氯化铵混合溶液（200 mL×3）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液用纯化水（200 mL×3）萃取；水相合并后依次用氯仿（50 mL）、二氯甲烷（50 mL×3）洗涤，加入活性炭（3.0 g），室温搅拌 30 min，滤膜过滤；滤液中加入氯化钠（84.0 g），再加入二氯甲烷（145 mL）萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干得白色固体 **1**［17.5 g，53%，3 种构型占比分别为 *trans-trans*（1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*）59.2%，

cis-trans(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*S*) 35.4%, *cis-cis*(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*) 5.1%]。mp 80.7 ～ 82.6 ℃。纯度 99.6%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Poroshell 120EC-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm, 5.0 μm）；流动相 A 为 0.07 mol/L 磷酸二氢钾溶液缓冲液（用磷酸调至 pH 3.0）、甲醇和乙腈（体积比 75 ∶ 20 ∶ 5），B 为 80%乙腈，梯度洗脱（0—4 min，A 100%—90%；4—6 min，A 90%—80%；6—8 min，A 80 %；8—10 min，A 80 % —75 %；10—14 min，A 75 % —70 %；14—22 min，A 70 % —45 %；22—24 min，A 45%—0；24—32 min，A 0；32—32.1 min，A 0—100 %；32.1—40 min，A 100 %）；检测波长 280 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。保留时间为 14.5 min］。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.66 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 6.45 (s, 3H), 6.27 (d, *J*=7.62 Hz, 2H), 5.75 (dd, *J*=15.24、7.02 Hz, 2H), 5.34 (t, *J*=3.42 Hz, 1H), 5.22 (t, *J*=3.36 Hz, 1H), 4.77 ～ 5.01 (m, 2H), 4.00 ～ 4.12 (m, 4H), 3.74 ～ 3.87 (m, 30H), 3.62 ～ 3.71 (m, 4H), 3.42 (d, *J*=8.28 Hz, 6H), 3.13 ～ 3.23 (m, 4H), 3.01 (s, 7H), 2.86 (dd, *J*=24.78、13.44 Hz, 2H), 2.35 ～ 2.45 (m, 4H), 2.19 ～ 2.28 (m, 4H), 2.07 ～ 2.14 (m, 4H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.11, 173.10, 172.77, 172.71, 153.40, 153.28, 149.50, 149.38, 147.08, 146.95, 137.36, 137.07, 130.65, 130.62, 130.30, 129.53, 129.44, 129.40, 129.30, 121.50, 121.13, 120.67, 120.24, 111.99, 111.87, 110.95, 110.79, 107.98, 107.65, 70.72, 70.46, 61.34, 61.03, 60.83, 60.77, 60.19, 58.41, 56.58, 56.49, 56.04, 55.65, 55.60, 54.11, 53.61, 49.43, 46.68, 38.39, 38.23, 34.02, 33.79, 30.94, 27.42, 27.39, 27.35, 23.58, 23.51, 22.47, 22.23；ESI-HRMS (*m/z*): 514.281 5 $[M]^+/2$。

参考文献：

［1］ 李晓莉, 陶建林, 陈　刚, 等. 一种神经肌肉阻滞剂组合物及其制备方法和用途: 中国, 108938573B［P］. 2021-08-10.

［2］ 韩月文, 彭　朋, 刘甲甲, 等. 苯磺顺阿曲库铵的工艺杂质及结晶条件［J］. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(9): 1201-1209.

［3］ 吕　慧, 马　鹤, 朱　卓, 等. 新型非去极化肌松药 - 米库氯铵［J］. 中国实验诊断学, 2013, **17**(7): 1359-1361.

［4］ 鄢舒意, 曾维威, 魏文国, 等. 一种米库氯铵的纯化方法: 中国, 110698398B［P］. 2021-08-03.

［5］ Savarese J J, YEOWELL D A, SWARINGEN R A, *et al*. Novel compounds: US, 4761418A［P］. 1988-08-02.

［6］ 陈景丽, 蔡　翔, 黎　翩, 等. 一种米库氯铵及其注射液的制备方法: 中国, 111471013B［P］. 2021-04-30.

［7］ 国家药品监督管理局. 2023 年度药品监管统计年报［EB/OL］.（2024-10-23）［2024-11-08］. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/ba7aed094c29ae31467c0a35463a716e.

［8］ VELATI M F, BUSCA A, MANFROTTO C, *et al*. Process for the preparation of mivacurium chloride: US, 0293534A1［P］. 2007-12-20.

［9］ 魏文国, 王亚军. 一种米库氯铵中间体及利用该中间体合成米库氯铵的方法：中国，108503564A［P］. 2018-09-07.

［10］ BROWN A R, JAMES C D, WELCH R M, *et al*. Stereoselective high-performance liquid chromatographic assay with fluorometric detection for the isomers of mivacurium in human plasma［J］. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl*, 1992, **578**(2): 302-308.

［11］ DAS G K, ARULMOLI T, SEQUENT S L, *et al*. A process for preparation of mivacurium chloride: WO, 2013021398A2［P］. 2013-02-14.

［12］ 李　星. 肌松药米库氯铵关键性中间体 5'- 甲氧基劳丹素的合成研究［D］. 杭州：浙江理工大学硕士学位论文, 2013.

［13］ 贺　新, 薛叙明, 张文云. 5'- 甲氧基劳丹素的合成［J］. 化学试剂, 2013, **35**(1): 94-96.

［14］ 贺　新, 薛叙明, 李树白, 等. 一种 5'- 甲氧基劳丹素的制备方法：中国，103880744A［P］. 2014-06-25.

［15］ VILHANOVÁ B, MATOUŠEK V, VÁCLAVÍK J, *et al*. Two optimized synthetic pathways toward a chiral precursor of mivacurium chloride and other skeletal muscle relaxants［J］. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**(1): 50-55.