奥利司他有关物质的合成

关启明，张凤香，曾炳阳，李亚伟，彭 滢*
（大邦（湖南）生物制药有限公司，湖南长沙 410221）

摘要：以奥利司他（**1**）的工业化生产路线为基础，制备了 **1** 的 8 个有关物质，分别是 L- 亮氨酸（*S*）-l-[[（2*S*,3*S*）-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（有关物质 A）、（2*S*,3*S*,5*S*）-5-[（*N*- 甲酰基 -L- 亮氨酰基）氧基］-2- 己基 -3- 羟基十六酸（有关物质 B）、*N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸［*S*-（*E*）］-1-（2- 壬烯基）十二烷基酯（有关物质 C）、*N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸（3*S*,4*S*,6*S*）-3- 己基 -2- 氧代 -6- 十一烷基四氢 -2*H*- 吡喃 -4- 基酯（有关物质 D）、*N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸（3*S*,4*R*,6*S*）-3- 己基 -2- 氧代 -6- 十一烷基四氢 -2*H*- 吡喃 -4- 基酯（有关物质 E）、*N*- 甲酰基 -L- 异亮氨酸（*S*）-l-[[（2*S*,3*S*）-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（有关物质 F）、*N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸 1-[（2*S*,3*S*）-2- 羟基 -3-[1- 苯基 -（*R*）- 乙基羰基氨基］壬基］-十二烷基酯（有关物质 G）、*N*- 甲酰基 -D- 亮氨酸（*S*）-l-[[（2*S*,3*S*）-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（有关物质 H），经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 结构确证，其中有关物质 A、B、F 和 G 的合成方法为首次报道。

关键词：奥利司他；肥胖；减肥药物；有关物质；合成
中图分类号：TQ460.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2025)08-1003-08
引用：关启明，张凤香，曾炳阳，等．奥利司他有关物质的合成［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(8)：1003-1010．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.005

Synthesis of Related Substances of Orlistat

GUAN Qiming, ZHANG Fengxiang, ZENG Bingyang, LI Yawei, PENG Ying*
(*Argus Pharmaceuticals, Ltd., Changsha 410221*)

ABSTRACT: Based on the industrial synthetic route of orlistat(**1**), eight related substances of **1** were synthesized, namely L-leucine (*S*)-1-[[(2*S*,3*S*)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl ester(related substance A), (2*S*,3*S*,5*S*)-5-[(*N*-formyl-L-leucyl)oxy]-2-hexyl-3-hydroxyhexadecanoic acid(related substance B), *N*-formyl-L-leucine [*S*-(*E*)]-1-(2-nonenyl)dodecyl ester(related substance C), *N*-formyl-L-leucine (3*S*,4*S*,6*S*)-3-hexyl-2-oxo-6-undecyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl ester(related substance D), *N*-formyl-L-leucine (3*S*,4*R*,6*S*)-3-hexyl-2-oxo-6-undecyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl ester(related substance E), *N*-formyl-L-isoleucine (*S*)-1-[[(2*S*,3*S*)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl ester(related substance F), *N*-formyl-L-leucine 1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[1-phenyl-(*R*)-ethylcarbonylamino]nonyl]dodecyl ester(related substance G), *N*-formyl-D-leucine (*S*)-l-[[(2*S*,3*S*)-3-hexyl-4-oxo-2-oxacyclobutyl]methyl]dodecyl ester(related substance H). Their structures were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS. The synthetic methods of related substance A, B, F and G were reported for the first time.

Key Words: orlistat; obesity; anti-obesity drug; related substance; synthesis

奥利司他（orlistat，**1**），化学名为（*S*）-2- 甲酰胺基 -4- 甲基 - 戊酸（*S*）-l-[[（2*S*,3*S*）-3- 己基 -4- 氧代 - 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯，由德国 CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH 研发，其胶囊于 1998 年经 EMA 批准作为处方药在欧盟上市，1999 年经美国 FDA 批准上市，2000 年经 NMPA 批准于中国上市，主要用于治疗成人肥胖和超重，包括存在肥胖相关危险因素患者的长期治疗[1—3]。

目前，已有较多文献[4—6]报道了 **1** 的合成方法，

收稿日期：2024-12-31
作者简介：关启明，硕士，工程师，从事化学仿制药及创新药的研究。
通信作者：彭 滢，博士，从事生物制药及化学制药的研究。

工业化生产路线如图 1 所示。

以（3*S*,4*S*,6*R*）-3- 己基 -4- 羟基 -6- 十一烷基四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 酮（**2**）为起始原料，在对甲苯磺酸吡啶鎓（pyridinium 4-toluenesulfonate，PPTs）的催化下与 3,4- 二氢 -2*H*- 吡喃（3,4-dihydro-2*H*-pyran，DHP）经缩合反应，得（3*S*,4*S*,6*R*）-3- 己基 -4-[（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）氧基]-6- 十一烷基四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 酮（**3**）。**3** 与氢氧化钠经水解反应，得（2*S*,3*S*,5*R*）-2- 己基 -5- 羟基 -3-[（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）氧基] 十六烷酸钠（**4**）。**4** 在叔丁醇钠存在下与溴化苄经取代反应，得（2*S*,3*S*,5*R*）-5-（苄氧基）-2- 己基 -3-[（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）氧基] 十六烷酸钠（**5**），**5** 经酸化得（2*S*,3*S*,5*R*）-5-（苄氧基）-2- 己基 -3- 羟基十六烷酸（**6**）。**6** 在乙酸甲酯中，与（*S*）- 苯乙胺经成盐反应得（2*S*,3*S*,5*R*）-5-（苄氧基）-2- 己基 -3- 羟基十六烷酸（*S*）-1- 苯基乙 -1- 胺盐（**7**）。**7** 在 DCM 中与苯磺酰氯、4- 二甲胺基吡啶（4-dimethylaminopyridine，DMAP）经环化反应，得（3*S*,4*S*）-4-[（*R*）-2-（苄氧基）十三烷基]-3- 己基氧代氧杂环丁烷 -2- 酮（**8**）。**8** 在正庚烷（heptane, HEP）中，经钯炭氢化还原得（3*S*,4*S*）-3- 己基 -4-[（*R*）-2- 羟基十三烷基] 氧代氧杂环丁烷 -2- 酮（**9**）。**9** 以 THF 溶剂，在三苯基膦（Ph_3p）、偶氮二甲酸二异丙酯（diisopropyl azodicarboxylate，DIAD）作用下，与 *N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸（**10**）经光延反应得 **1** 粗品，后经甲醇水溶液结晶，得精制的目标产物 **1**。总收率 50.49%（以 **2** 计），纯度 99.3%。该路线收率高，操作简单安全，适合工业化生产。

目前，**1** 未被 ChP 2025 年版收录，仅在 USP 中有收录。USP 2025 版收录了 9 个杂质，分别为有关物质 B、E、F、G、H、化合物 **9**、化合物 **10**、化学试剂 DIAD 及三苯氧磷。

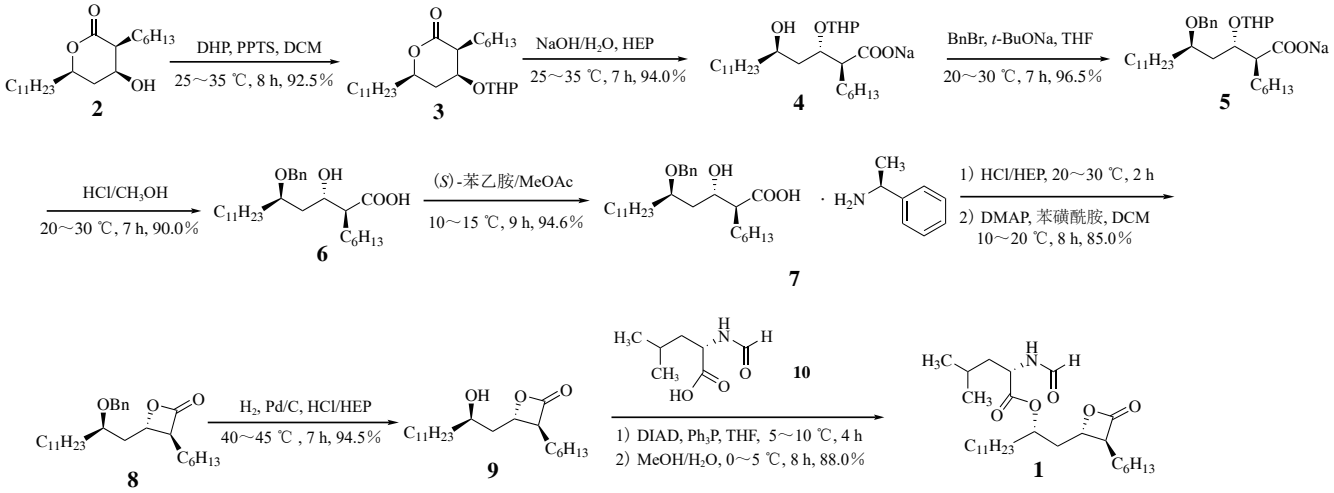
从工艺及质量研究的角度分析，**1** 在制备及贮存过程中可能引入以下 8 个有关物质。

① **1** 在贮存过程中产生降解杂质，即 L- 亮氨酸（*S*）-l-[[（2*S*,3*S*）-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基] 甲基] 十二烷基酯（有关物质 A）。

② **1** 在用甲醇 / 水精制或贮备过程中会水解、开环，产生杂质，即（2*S*,3*S*,5*S*）-5-[（*N*- 甲酰基 -L- 亮氨酰基）氧基]-2- 己基 −3- 羟基十六酸（有关物质 B）。

③ **1** 在贮备过程中脱羧基和羟基产生的降解杂质，即 *N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸 [*S*-（*E*）]-1-（2- 壬烯基）-十二烷基酯（有关物质 C）。

④ *N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸（3*S*,4*S*,6*S*）-3- 己基 -2- 氧代 -6- 十一烷基四氢 -2*H*- 吡喃 -4- 基酯（有关物质 D）为工艺杂质。该杂质是在盐酸条件下催化加氢制备 **9** 的过程中，化合物 **8** 脱掉苄基的羟基与四元内



DHP为3,4-二氢-2*H*-吡喃；PPTs为对甲苯磺酸吡啶鎓；HEP为正庚烷；DMAP为4-二氨基吡啶；DIAD为偶氮二甲基二异丙酯；Ph_3P为三苯基膦。

图 1　1 的合成路线

Fig.1　The Synthetic Route of **1**

酯环进行酯交换，生成的六元内酯环再与 **10** 进行光延反应而得。

⑤ *N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸 (3*S*,4*R*,6*S*)-3- 己基 -2- 氧代 -6- 十一烷基四氢 -2*H*- 吡喃 -4- 基酯（有关物质 E）为有关物质 D 的异构体，也为工艺杂质，并在工艺过程中检出。

⑥ *N*- 甲酰基 -L- 异亮氨酸 (*S*)-l-[[(2*S*,3*S*)-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（有关物质 F）是物料 **10** 中的杂质 *N*- 甲酰基 -L- 异亮氨酸（**12**）与 **9** 反应产生的杂质。

⑦ *N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸 1-[(2*S*,3*S*)-2- 羟基 -3-[1- 苯基 -(*R*)- 乙基羰基氨基］壬基］十二烷基酯（有关物质 G）是由 **6** 与 (*S*)- 苯乙胺反应产生相应的酰胺，经羟基脱苄后产生的杂质 (*S*)-2-[(1*S*,3*R*)-1,3- 二羟基丁基]-*N*-[(*S*)-1- 苯基乙基］辛酰胺（**13**）再与 **10** 反应产生。

⑧ *N*- 甲酰基 -D- 亮氨酸 (*S*)-l-[[(2*S*,3*S*)-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（有关物质 H）是化合物 **9** 与物料 **10** 的手性异构体 *N*- 甲酰基 -D- 亮氨酸（**14**）发生反应产生的。

本文制备了 **1** 的有关物质 A ～ H，具体如图 2 ～ 4 所示，以期为 **1** 的生产控制和质量标准制定提供参考。其中，有关物质 A、B、F、G 的合成为首次报道。

文献 [7] 报道了有关物质 A 的苄氧羰基化合物［(*S*)-2- 苄氧羰基 -4- 甲基 - 戊酸 (*S*)-l-[[(2*S*,3*S*)-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（**11**）］的制备过程，是将化合物 **9** 与 *N*- 苄氧羰基 -L- 亮氨酸（*N*-Cbz-L-Leu）在 DMAP、二环己基碳二亚胺（dicyclohexylcarbodiimide，DCC）条件下经酯化反应制得。本研究中有关物质 A 的制备通过光延反应，在氮气保护条件下，控温 8 ～ 10 ℃，以无水 THF 为溶剂，在 Ph_3P、DIAD 存在下，化合物 **9** 与 *N*-Cbz-L-Leu 经光延反应，得 **11**，后经氢化还原得有关物质 A。2 步反应总收率 68.4%（以 **9** 计），纯度 97.37%。

将 **1** 置于乙腈和水的混合液中，以氢氧化钠为碱进行内酯水解反应，得有关物质 B。收率 18.2%，纯度 95.12%。

参照文献 [8]，将 **1** 真空高温加热，反应液经硅胶柱色谱纯化，得有关物质 C。收率 49.6%，纯度 96.21%。

参考文献 [4]，将 **1** 加至氢氧化钾水溶液和二噁烷中，反应毕再与 DMAP、DCC 及化合物 **10** 进行酯化反应，后经硅胶柱分离、纯化，得有关物质 D。收率 26.3%，纯度 97.51%。

参考文献 [8]，将 **1** 加至磷酸盐缓冲溶液（pH 6.8）和二噁烷中进行反应，反应液经硅胶柱色谱分离、纯化，得有关物质 E。收率 3.4%，纯度 95.6%。

合成有关物质 D 的可能过程如图 3 所示。**1** 在强碱体系条件下，分子结构中的 *N*- 甲酰基 -L- 亮氨酸与长链分子的酯键断开，同时四元内酯环发生开环，得化合物 **15**，再脱水得化合物 **16**，**16** 与化合物 **10** 经缩合反应得有关物质 D。

合成有关物质 E 的可能过程如图 4 所示。**1** 在缓冲盐体系中，分子中的四元内酯环水解，生成与化合物 **15** 羟基异构的化合物 **17**，发生 1,3- 酰基迁移后，得化合物 **18**，脱水后得有关物质 E。

参照有关物质 A 的制备过程，将 **9** 与 **12** 进行光延反应，得有关物质 F，收率 85.0%，纯度 95.81%；将 **10** 与 **13** 进行光延反应，得有关物质 G，收率 46.0%，纯度 98.0%。

文献 [9] 报道了有关物质 H 的合成，但路线较长，操作复杂，涉及特殊金属试剂及配体催化剂，需构建含有环氧丙烷的长脂肪烃链中间体，再合成目标产物。本研究参照有关物质 A 的制备过程，将 **9** 与 **14** 进行光延反应，经甲醇结晶后得有关物质 H。收率 86.0%，纯度 98.76%。

实验部分

L- 亮氨酸 (*S*)-l-[[(2*S*,3*S*)-3- 己基 -4- 氧代 -2- 氧杂环丁基］甲基］十二烷基酯（有关物质 A）

将 **9**（参考文献 [4—10] 自制，3.00 g，6.05 mmol）和 THF（12 mL）加至 100 mL 反应瓶中，再加入 Ph_3P（2.88 g，7.87 mmol）和 *N*-Cbz-L-Leu（2.38 g，6.41 mmol），降至 0 ～ 10 ℃时缓慢滴加 DIAD（2.74 g，

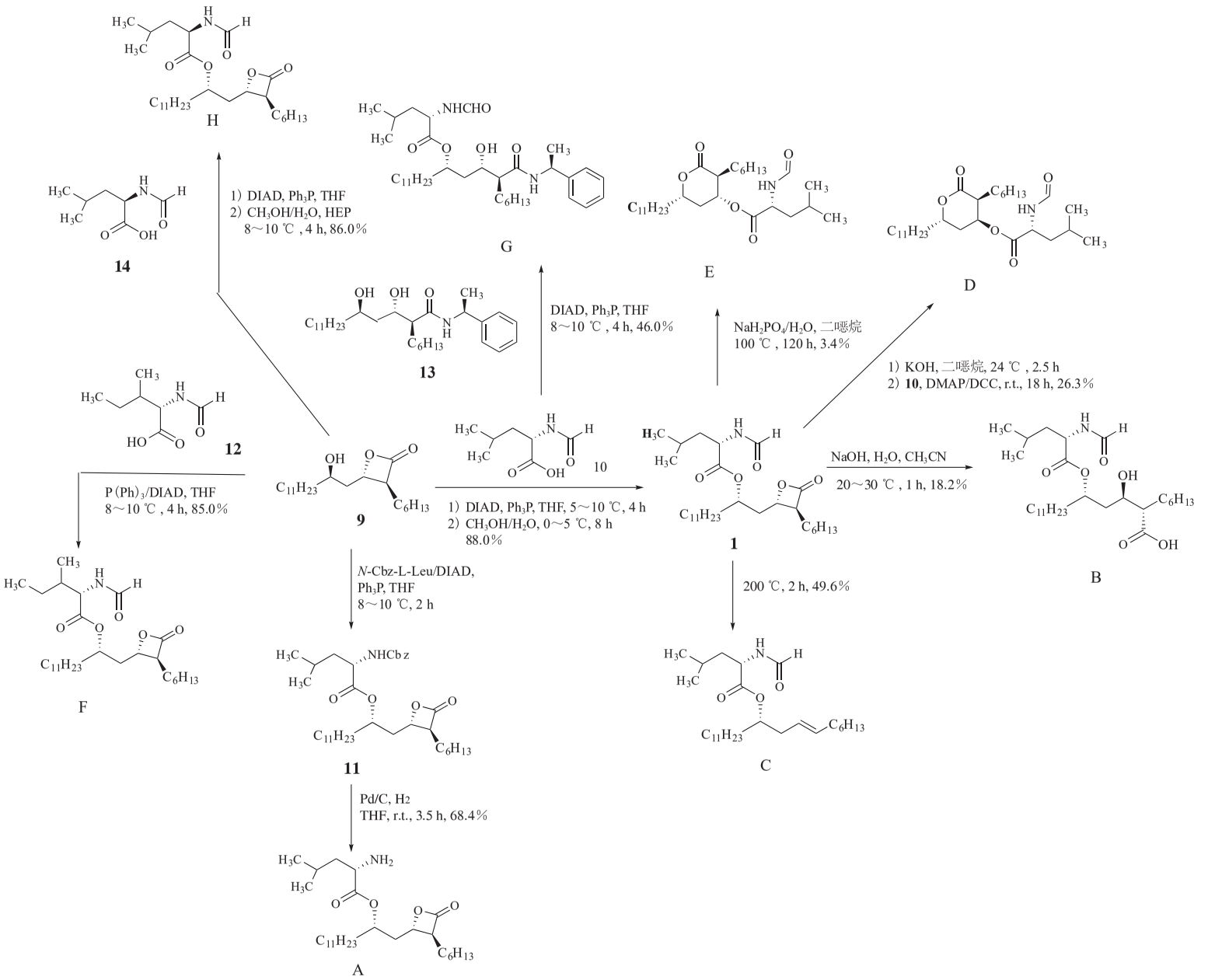


图 2　有关物质 A ～ H 的合成路线

Fig.2　The Synthetic Routes of Related Substances of A－H

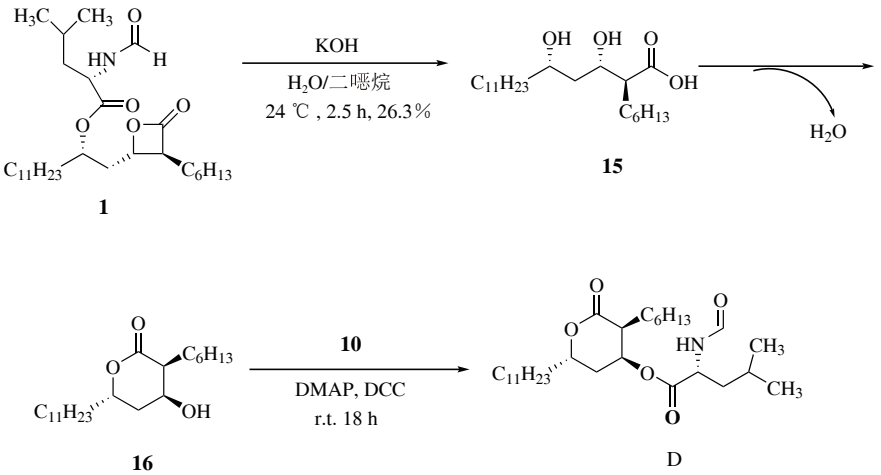


图 3 合成有关物质 D 的可能过程

Fig.3 The Possible Synthetic Route of Related Substance D

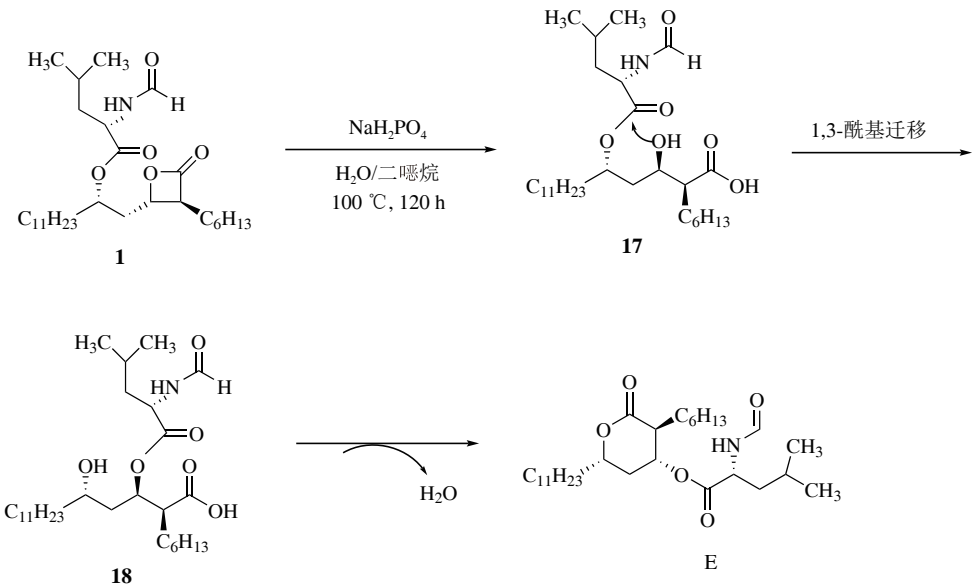


图 4 合成有关物质 E 的可能过程

Fig.4 The Possible Synthetic Route Of Related Substances E

9.68 mmol)，滴毕，升至 8 ～ 10 ℃反应 2 h，反应液于 45 ℃减压浓缩，后降至室温，加入 HEP(18 mL)，静置分层，有机相用 70%甲醇水溶液 (12 mL) 洗涤，再用纯化水 (3 mL) 洗涤，有机相降至 －5 ～ 0 ℃结晶，过滤，滤饼于 25 ℃减压干燥，将干燥物溶于 THF(150 mL) 中，再加入 5%钯炭催化剂 (3 g)，室温条件下常压加氢反应 3.5 h。反应液过滤，滤液于 40 ℃减压浓缩得无色油状物。经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯 (体积比 4 ∶ 1)］分离、纯化，得无色油状物，即有关物质 A(2.17 g，68.4 %)。纯度 97.37 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Titank C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，3 μm)；流动相 A 为 0.05 % 磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—5 min，A 70%；5.1—10 min，A 70%—15%；10.1—30 min，

A 15%；30.1—40 min，A 15%—70%；40.1—50 min，A 70%）；柱温 25 ℃；检测波长 195 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。相对于**1**的保留时间为0.78]。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.05 (m, 1H), 4.21 ～ 4.22 (m, 1H), 4.07 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 3.54 (m, 2H), 1.53 ～ 1.66 (m, 7H), 1.41 ～ 1.51 (m, 3H), 1.15 ～ 1.23 (m, 26H), 0.88 ～ 0.90 (m, 6H), 0.80 ～ 0.82 (m, 6H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.55, 13.91, 22.07, 22.77, 24.06, 27.01, 28.62, 28.71, 28.99, 29.02, 29.07, 30.39, 30.97, 31.29, 32.92, 34.36, 49.43, 50.78, 69.87, 72.47, 171.16, 174.21；MS (*m*/*z*): 468.40 [M+H]$^+$。

(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[(*N*-甲酰基-L-亮氨酰基)氧基]-2-己基-3-羟基十六酸（有关物质 B）

20 ～ 30 ℃条件下，将**1**[15.00 g，30.3 mmol，大邦（湖南）生物制药有限公司]和乙腈 (300 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶中，搅拌溶清，加入水 (100 mL) 和 1 mol/L 氢氧化钠溶液 (100 mL)，反应 1 h。反应液用 1 mol/L 盐酸调至 pH7 ～ 8 后，于 45 ℃减压浓缩，加入乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，有机相减压浓缩至干，剩余物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 100 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体，即有关物质 B (2.84 g，18.2%)。mp 79.5 ℃～82.5 ℃。纯度 95.12 % (HPLC 归一化法条件同有关物质 A。相对于**1**的保留时间为 0.88)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.48 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.93～4.96 (m, 1H), 4.26～4.31 (m, 1H), 3.37 ～ 3.40 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.93 ～ 1.95 (m, 1H), 1.21～1.60 (m, 36H), 0.82～0.88 (m, 12H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.93, 21.24, 22.07, 22.63, 24.20, 24.28, 24.90, 27.35, 28.68, 28.80, 28.88, 28.98, 29.01, 29.23, 29.89, 31.30, 32.94, 49.06, 51.12, 51.69, 68.01, 72.56, 160.87, 171.47；MS (m/z): 512.50 [M－H]$^-$。

***N*-甲酰基-L-亮氨酸 [*S*-(*E*)]-1-(2-壬烯基)-十二烷基酯**（有关物质 C）

室温，将化合物**1**[3.13 g，6.31 mmol，大邦（湖南）生物制药有限公司]加至 100 mL 单口瓶中，真空条件下将温度升至 200 ℃使熔融，保温反应 2 h。反应液经柱色谱 [洗脱剂：二氯甲烷和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1)] 分离、纯化后，于 45 ℃减压浓缩至干，得淡黄色油状物，即有关物质 C (1.62 g，49.6 %)。纯度 96.21 % (HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。相对于**1**的保留时间为 1.34)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.42 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.43 ～ 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.76 ～ 7.78 (m, 1H), 4.27 ～ 4.31 (m, 1H), 2.16 ～ 2.22 (m, 2H), 1.92 ～ 1.94 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.23 ～ 1.27 (m, 26H), 0.84 ～ 0.89 (m, 12H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.91, 21.24, 22.05, 22.62, 24.19, 24.47, 28.18, 28.68, 28.80, 28.87, 28.97, 28.99, 31.10, 31.28, 31.93, 32.90, 36.72, 49.06, 73.72, 124.86, 133.21, 160.90, 171.74；MS (*m*/*z*): 452.74 [M+H]$^+$。

***N*-甲酰基-L-亮氨酸 (3*S*,4*S*,6*S*)-3-己基-2-氧代-6-十一烷基四氢-2*H*-吡喃-4-基酯**（有关物质 D）

室温，将化合物**1**[5.00 g，8.1 mmol，大邦（湖南）生物制药有限公司]、1 mol/L 氢氧化钾水溶液 (16 mL) 和二噁烷 (0.43 L) 加至 1 000 mL 反应瓶中，控制内温于 24 ℃反应 2.5 h。向反应液中加入 1 mol/L 盐酸 (17.6 mL) 酸化后，于 60 ℃减压浓缩，浓缩液经 HEP 和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）重结晶，得白色固体 (2.83 g)，待下一步备用。

室温，将上述所得白色固体 (2.83 g)、化合物**10**[1.27 g，7.9 mmol，大邦（湖南）生物制药有限公司]和二甲基乙酰胺 (12 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，搅拌，加入 DMAP (0.16 g, 1.31 mmol) 后降温至 5 ℃，再加入 DCC (1.82 g，8.8 mmol)，升至室温反应 18 h。反应液加水 (100 mL)，用甲基叔丁基醚 (100 mL) 萃取，有机相减压浓缩后经硅胶柱色谱 [洗脱剂：HEP 和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体，即有关物质 D (1.32，26.3%)。mp 97.0～98.5 ℃（文献[8]：98～100 ℃）。纯度 97.51 % (HPLC 归一化法条件同有关物质 A。相对于**1**的保留时间为 0.98)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.53 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.03 ～ 8.04 (m, 1H), 5.15 ～ 5.22 (m, 1H), 4.25 ～ 4.47 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.57 ～ 1.58 (m, 3H), 1.50 ～ 1.53 (m,

5H), 1.24(m, 27H), 0.84 ～ 0.90(m, 12H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.87, 21.38, 21.50, 22.09,22.36, 25.84, 26.10, 26.23, 28.63, 28.72, 28.96, 28.99, 29.03, 31.12, 31.30, 31.86, 35.18, 39.08, 49.60, 49.66, 68.16, 75.26, 161.03, 171.07, 171.55；MS(*m/z*): 518.40[M+Na]$^+$。

***N*-甲酰基-L-亮氨酸(3*S*,4*R*,6*S*)-3-己基-2-氧代-6-十一烷基四氢-2*H*-吡喃-4-基酯**(有关物质E)

室温，将化合物**1**[20 g，161.7 mmol，大邦(湖南)生物制药有限公司]、二噁烷(400 mL)和0.1 mol/L磷酸二氢钠缓冲液(160 mL，pH 6.8)混合，加热至100 ℃，反应120 h。反应液减压浓缩后，加水(500 mL)、二氯甲烷(500 mL)萃取，有机相依次用水(500 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(500 mL)、饱和氯化钠水溶液(500 mL)洗涤，后减压浓缩得黄色油状物，经3次柱色谱[洗脱剂：HEP和乙酸乙酯(体积比为10 ∶ 1)]分离、纯化，得黄色油状物，即有关物质E(1.4 g，3.4%)。纯度95.6%[HPLC归一化法：色谱柱Cosmosil 5C$_{18}$-MS-Ⅱ柱(4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相乙腈和水(体积比80 ∶ 20)，等度洗脱；柱温20 ℃；检测波长195 nm；流速1.5 mL/min；进样量20 μL。相对于**1**的相对保留时间为0.96]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.49 ～ 8.51(m, 1H), 8.05(s, 1H), 5.05 ～ 5.06(m, 1H), 4.27 ～ 4.38(m, 2H), 2.58 ～ 2.60(m, 1H), 2.14 ～ 2.18(m, 1H), 1.49 ～ 1.67(m, 9H), 1.22 ～ 1.37(m, 27H), 0.83 ～ 0.91(m, 12H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.92, 21.22, 21.30, 21.96, 22.07, 22.55, 22.62, 24.21, 25.81, 27.50, 28.62, 28.68, 28.88, 28.93, 28.98, 28.99, 30.94, 31.27, 33.64, 34.87, 46.05, 49.20, 69.67, 75.21, 161.05, 171.28, 171.41；MS(*m/z*): 496.40[M+H]$^+$。

***N*-甲酰基-L-异亮氨酸(*S*)-1-[[(2*S*,3*S*)-3-己基-4-氧代-2-氧杂环丁基]甲基]十二烷基酯**(有关物质F)

室温，将化合物**9**(2.13 g，6.0 mmol)和THF(8.5 mL)加至100 mL反应瓶中，再加入Ph_3P(2.05 g，7.81 mmol)和**12**(1.01 g，6.37 mmol)，缓慢降至10 ℃以下，滴加DIAD(1.94 g，9.59 mmol)，滴毕，升至8 ～ 10 ℃反应4 h。反应液于45 ℃减压浓缩至干，向剩余物加HEP(100 mL)，分别用70%甲醇溶液(100 mL)、纯化水(100 mL)洗涤。有机相降至0 ℃析晶过滤，得到粗品。粗品经庚烷重结晶后，得白色固体，即有关物质F(2.53 g，85.0%)。mp 60.5 ～ 61.5 ℃。纯度95.81%[HPLC归一化法：色谱柱Daicel Chiralpak AD-H柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相96%正己烷的异丙醇甲醇(异丙醇和甲醇体积比5 ∶ 25)的混合溶液，等度洗脱；柱温30 ℃；检测波长200 nm；流速0.8 mL/min；进样量20 μL。相对于**1**的保留时间为0.79]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.44 ～ 8.45(m, 1H), 8.06 ～ 8.07(s, 1H), 4.89(m, 1H), 4.35 ～ 4.36(m, 1H), 4.25 ～ 4.27(m, 1H), 3.32 ～ 3.50(m, 1H), 2.10～2.13(m, 1H), 2.02～2.03(m, 1H), 1.63～1.67(m, 1H), 1.54 ～ 1.57(m, 4H), 1.35 ～ 1.39(m, 2H), 1.23 ～ 1.30(m, 26H), 0.83 ～ 0.87(m, 12H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.07, 13.87, 13.92, 15.42, 24.31, 24.39, 25.95, 26.79, 28.33, 28.62, 28.67, 28.81, 28.84, 28.97, 28.98, 30.95, 31.27, 33.19, 35.99, 37.62, 55.28, 55.53, 71.43, 74.31, 161.12, 170.54, 171.31；MS(*m/z*): 518.40[M+Na]$^+$。

***N*-甲酰基-L-亮氨酸1-[(2*S*,3*S*)-2-羟基-3-[1-苯基-(*R*)-乙基羰基氨基]壬基]十二烷基酯**(有关物质G)

室温，将化合物**13**(3.0 g，6.3 mmol)和THF(30 mL)加至100 mL反应瓶中，搅拌溶清，再加入Ph_3P(2.15 g，8.2 mmol)和*N*-甲酰基-L-亮氨酸(1.065 g，6.7 mmol)，降至－10～0 ℃，缓慢滴加DIAD(2.04 g，10.1 mmol)，滴毕，升至8～10 ℃搅拌反应4 h。反应液减压浓缩，经硅胶柱色谱[洗脱剂：HEP和乙酸乙酯(体积比为20 ∶ 1)]分离、纯化，得无色油状物，即有关物质G(1.8 g，46.0%)。纯度98.0%(HPLC归一化法，条件同有关物质E。相对于**1**的保留时间为1.22)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.41 ～ 8.43(m, 1H), 8.31 ～ 8.32(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.27 ～ 7.33(m,

4H), 7.20～7.21(m, 1H), 4.75(s, 1H), 4.95～4.97(m, 2H), 4.27～4.30(m, 1H), 3.52～3.53(m, 1H), 2.26～2.28(m, 1H), 1.46 ～ 1.52(m, 8H), 1.16 ～ 1.29(m, 24H), 1.33 ～ 1.39(m, 4H), 0.83 ～ 0.89(m, 12H)；^{13}C NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.93, 22.62, 24.18, 24.21, 26.93, 28.50, 28.72, 28.83, 28.89, 28.92, 29.02, 29.04, 31.24, 31.31, 32.79, 47.39, 49.15, 50.65, 68.26, 72.32, 125.97, 126.47, 128.05, 144.52, 160.90, 171.52, 173.05；MS(*m*/*z*): 617.50[M+H]$^+$。

***N*-甲酰基-D-亮氨酸(*S*)-l-[[(2*S*,3*S*)-3-己基-4-氧代-2-氧杂环丁基]甲基]十二烷基酯**(有关物质 H)

室温，将化合物 **9**(2.13 g，6 mmol)和 THF(8.5 mL)加至 100 mL 反应瓶Ⅱ中，搅拌溶清，再加入 Ph_3P(2.05 g，7.8 mmol)和 **14**(1.01 g，6.37 mmol)，降至 10 ℃以下，缓慢滴加 DIAD(1.94 g，9.6 mmol)，滴毕，升至 8～10 ℃搅拌反应 4 h。反应液于 45 ℃减压浓缩至干，向剩余物加 HEP(200 mL)，静置分层，有机相用 70%甲醇的纯化水溶液(150 mL×4)洗涤，最后再用纯化水(100 mL)洗涤，将有机相降温至 0 ℃析晶，过滤，滤饼经冰异丙醇(50 mL)淋洗，得类白色固体粗品。粗品用庚烷(50 mL)重结晶，得白色固体，即有关物质 H(2.56 g，86.0%)。mp 50.0～50.5 ℃。纯度 98.76%(HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。相对于 **1** 的保留时间为 1.03)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.48 ～ 8.50(m, 1H), 8.04(s, 1H), 4.88 ～ 4.89(m, 1H), 4.41 ～ 4.42(m, 1H), 4.27 ～ 4.28(m, 1H), 3.50 ～ 3.52(m, 1H), 1.61 ～ 1.67(m, 3H), 1.48 ～ 1.57(m, 4H), 1.23 ～ 1.29(m, 28H), 0.84 ～ 0.90(m, 12H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.92, 21.28, 21.96, 22.06, 22.58, 24.22, 24.38, 25.89, 26.78, 28.39, 28.54, 28.67, 28.79, 28.99, 30.96, 31.27, 33.11, 37.61, 49.34, 55.50, 71.23, 74.17, 161.05, 171.41, 171.79；MS(*m*/*z*): 518.40[M+Na]$^+$。

参考文献：

[1] PADWAL R S, MAJUMDAR S R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant[J]. *Lancet* 2007, **369**(9555): 71-77.

[2] HALPERN B, HALPERN A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, **14**(2): 305-315.

[3] ZHOU W J, ZHANG J, YAN M K, *et al*. Orlistat induces ferroptosis-like cell death of lung cancer cells[J]. *Front Med*, 2021, **15**(6): 922-932.

[4] MARK A S, MICHAEL P F, HAN Y K, *et al*. Enantioselective synthesis of a key intermediate in a new process for orlistat using asymmetric hydrogenation and a grignard reagent promoted lactone cyclization[J]. *Org Process Res Dev*, 2007, **11**(3): 524-533.

[5] PATERSON I, DEBRA J W. Anti-aldol reaction of lactate-derived ketones: application to the synthesis of (−)-tetrahydrolipstatin[J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, **40**(2): 393-394.

[6] ORTAR G, BISOGNO T, LIGRESTI A, *et al*. Tetrahydrolipstatin analogues as modulators of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol metabolism[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(21): 6970-6979.

[7] FLEMING I, LAWRENCE N J. Stereocontrol in organic synthesis using silicon-containing compounds. A synthesis of (−)-tetrahydrolipstatin using the alkylation of a β-silyl ester and the hydroboration of an allylsilane[J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1998, (17): 2679-2686.

[8] STALDERA H, SCHNEIDERB P R, OESTERHELT G, *et al*. Tetrahydrolipstatin: thermal and hydrolytic degradation[J]. *Helv Chim Acta*, 1990, **73**: 1022-1036.

[9] MICHAEL M, TIEGS B J, WANG Y P, *et al*. Total synthesis of tetrahydrolipstatin and stereoisomers via a highly regio- and diastereoselective carbonylation of epoxyhomoallylic alcohols[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(30): 10814-10820.

[10] 王思凯, 宋胜杰, 马良秀, 等. 依度沙班合成工艺的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(7): 908-918.