# 简捷有效合成多肽渗透促进剂前体 8- 氨基辛酸的新方法

罗忠华[1,2]，区锦旺[2]，孙国栋[1]，张 杨[2]，张 霁[1*]

（1. 广东东阳光药业抗感染新药研发国家重点实验室，广东东莞 523871；2. 湖北宜昌东阳光制药有限公司，湖北宜昌 443300）

**摘要**：以己二酸单甲酯（**2**）作为起始原料，经酰氯化、Nenitzescu 反应得 6- 氧代 -8- 氯辛酸甲酯（**4**），**4** 经取代、缩合得（*E*）-8-（1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）-6-（2- 甲苯磺酰肼亚基）辛酸甲酯（**6**），**6** 经过还原、肼解及水解反应，得 8- 氨基辛酸（**1**），该化合物是合成渗透增强剂 *N*-［8-（2- 羟基苯甲酰基）- 氨基］辛酸钠（SNAC）的重要起始物。**1** 的新合成路线总收率为 58.9%（以 **2** 计），纯度 99.83%。该工艺条件温和，原料经济易得，操作简单，具有良好的产业化前景。

**关键词**：*N*-［8-（2- 羟基苯甲酰基）- 氨基］辛酸钠；8- 氨基辛酸；合成

**中图分类号**：TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2024）04-0515-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.011

# Concise and Effective New Syntheses of 8-Aminooctanoic Acid, a Precursor of Polypeptide Osmotic Accelerator

LUO Zhonghua[1,2], OU Jinwang[2], SUN Guodong[1], ZHANG Yang[2], ZHANG Ji[1*]

(*1. State Key Lab. of Anti-infective Drug Development, Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Dongguan 523871; 2. HEC API Yichang Co., Ltd., Yichang 443300*)

**ABSTRACT**: Methyl 8-chloro-6-oxooctanoate (**4**) was synthesized by acylating chlorination and Nenitzescu reaction from the commercial available material 6-methoxy-6-oxohexanoic acid (**2**). Then methyl (*E*)-8-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-6-(2-tosylhydrazineylidene) octanoate (**6**) was obtained by substitution and condensation of **4**. Ultimately, 8-aminooctanoic acid (**1**) was obtained by reduction, hydrazolysis and hydrolysis reaction from **6**, which was an important starting material for the synthesis of the permeation enhancer sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] octanoate (SNAC). The total yield of this new synthetic route was 58.9% (based on **2**) with the purity of 99.83%. This new process is suitable for industrial production with mild conditions, low raw material cost and simple operations.

**Key Words**: sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] octanoate; 8-aminooctanoic acid; synthesis

2014 年，*N*-［8-（2- 羟基苯甲酰基）- 氨基］- 辛酸钠［salcaprozate sodium，sodium *N*-［8-（2-hydroxybenzoyl）amino］octanoate，SNAC］经 FDA 批准，成功用作口服维生素 $B_{12}$ 的辅料[1]。作为一种化学合成的两性水杨酸的 *N*- 乙酰化氨基酸衍生物，SNAC 是唯一被批准用于改善口服途径生物利用度的渗透增强剂[2]，随着多肽药物口服剂型的发展，具有巨大的应用潜力。例如，司美格鲁肽片，商品名为 Rybelsus®，全球首个获批的口服胰高血糖素样肽 -1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）药物，可通过结合饮食和运动达到对 2 型糖尿病患者的血糖控制。SNAC 可促进司美格鲁肽的单体化，增强渗透性；SNAC 的亲脂性，可使之有效插入胃上皮细胞膜，改变胆固醇磷脂和蛋白质的完整性，影响细胞膜流动性；SNAC 还可有效增加胃内局部的 pH 值，从而抑制胃蛋白酶对司美格鲁肽的降解，

**收稿日期**：2023-12-22

**基金项目**：广东省抗病毒药物研发企业重点实验室项目（2020B1212070003）

**作者简介**：罗忠华（1983—），男，博士，从事药物合成的研究。

**通信作者**：张 霁（1962—），男，博士，国家特聘专家，从事创新药物合成与工艺开发的研究。

Email：zhangji@hec.cn

提高司美格鲁肽片剂的口服生物利用度[3—4]。

目前报道的 SNAC 合成方法较多[5—8]。李运铎等[7]使用 8- 氨基辛酸（**1**）作为原料合成 SNAC，反应条件温和，产品纯度高。作为合成 SNAC 的重要起始物，**1** 的合成方法主要有 3 条，具体如图 1 所示。

路线一：FREEMAN 等[8]以环辛酮（**8**）为起始原料，与盐酸羟胺经亲核加成、脱水得环辛肟（**9**），不经分离直接在甲酸和浓硫酸条件下，经 Beckmann 重排反应得 2- 氮杂环壬酮（**10**），最后在氢氧化钠条件下水解，得 **1** 的水溶液后直接制备 SNAC。该路线的主要问题有：①原料 **8** 价格昂贵，不易获得；②化合物 **10** 需要精馏纯化，因沸点高而能耗高。ESHGHI 等[9]同样以 **8** 为原料，经叠氮化钠和二氧化硅固载硫酸法，可一步完成 Schmidt 重排、亲核加成、消除反应制备 **10**，收率由 75% 提高到 92%，但叠氮化钠属于易爆物，在酸性条件下易产生叠氮酸剧毒物，存在安全隐患。

路线二：NANDA 等[10—11]以辛二醇（**11**）为起始原料，与氢溴酸经溴化反应得 8- 溴 -1- 辛醇（**12**），再经 Jones 试剂氧化得 8- 溴 -1- 辛酸（**13**），后经氨化反应得目标产物 **1**，总收率 37.4%（以 **11** 计），纯度 98.9%。该路线的主要问题有：①原料 **11** 同样价格昂贵；② Jones 试剂（氧化剂）含有铬元素，产生的铬盐废弃物会产生严重的环境污染。

路线三：魏庚辉等[12]在超低温条件下用强碱将 1-（2,2- 二甲基 -1- 氧丙基）氮杂环庚烷 -2- 酮（**15**）开环，后经甲苯磺酰肼 / 三乙酰氧基硼氢化钠还原，得 8-[[（1,1- 二甲基乙氧基）羰基]氨基]辛酸乙酯（**17**），然后在盐酸、高温条件下水解，得目标产物 **1**，总收率 64.8%（以 **15** 计），纯度 99.9%。该路线的主要问题有：①超低温条件要达到 －80 ～ －70 ℃，较为苛刻；②原材料 **15** 不易获得。因此，不利于工业化生产。

本实验室采用 Nenitzescu 反应[13]，在 6- 氯 -6- 氧代 - 己酸甲酯（**3**）的 6 位增加 2 个碳原子，再利用 Gabriel 合成法[14]引入氨基，最后经还原、水解，设计出新的 **1** 的合成路线（图 2）。

以己二酸单甲酯（**2**）为起始原料，经酰氯化、Nenitzescu 反应得 6- 氧代 -8- 氯辛酸甲酯（**4**），**4** 与邻苯二甲酰亚胺经取代反应得 8-（1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）-6- 氧代辛酸甲酯（**5**），**5** 与对甲苯磺酰肼经缩合反应得（*E*）-8-（1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）-6-（2- 甲苯磺酰肼亚基）辛酸甲酯（**6**），**6** 经还原、肼解和水解反应，得目标产物 **1**，总收率为 58.9%（以 **2** 计），纯度 99.83%。曾尝试通过黄鸣龙反应从化合物（**5**）直接制备 **1**，质谱分析发现仅微量 **1** 产生。

改进后的路线起始原料 **2** 经济易得，不涉及剧毒试剂，条件温和，操作简单，生产放大前景良好。

## 实验部分

**6- 氯 -6- 氧代 - 己酸甲酯（3）**

氮气保护下，向 500 mL 圆底烧瓶中加入 **2**（80.00 g，0.50 mol，上海皓鸿生物医药科技有限公司）和二氯亚砜（95.07 g，0.80 mol），升温至 60 ℃，搅拌反应 1.5 h。反应液减压蒸除溶剂，得无色油状物 **3**（88.96 g，100.0 %）。ESI-MS（*m*/*z*）：175.12[M+H]$^+$。

**6- 氧代 -8- 氯辛酸甲酯（4）**

氮气保护下，向 2 000 mL 单口瓶中加入三氯化铝（139.90 g，1.05 mol）和二氯甲烷（1 200 mL），控温于 0 ℃，滴加 **3**（88.96 g，0.50 mol），滴毕，搅拌 30 min 后通乙烯气体 3 h（过量）。将反应液滴加至冰水（400 mL）中，搅拌 30 min，静置分层，有机相用水（400 mL）洗涤后，减压蒸除溶剂，得无色油状物 **4**（96.41 g，93.4 %）。ESI-MS（*m*/*z*）：207.12[M+H]$^+$。

**8-（1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）-6- 氧代辛酸甲酯（5）**

向 500 mL 反应瓶中加入邻苯二甲酰亚胺（21.80 g，148.17 mmol）、碳酸钾（51.00 g，369.03 mmol）、**4**（36.20g，175.16 mmol）和乙腈（305 mL），升温至 82 ℃回流，搅拌反应 24 h。反应液减压蒸除溶剂，加入水（400 mL），用二氯甲烷（400 mL×2）萃取，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得淡黄色固体（45.78 g），加入乙醇（400 mL），室温打浆 1 h，过滤，得白色固

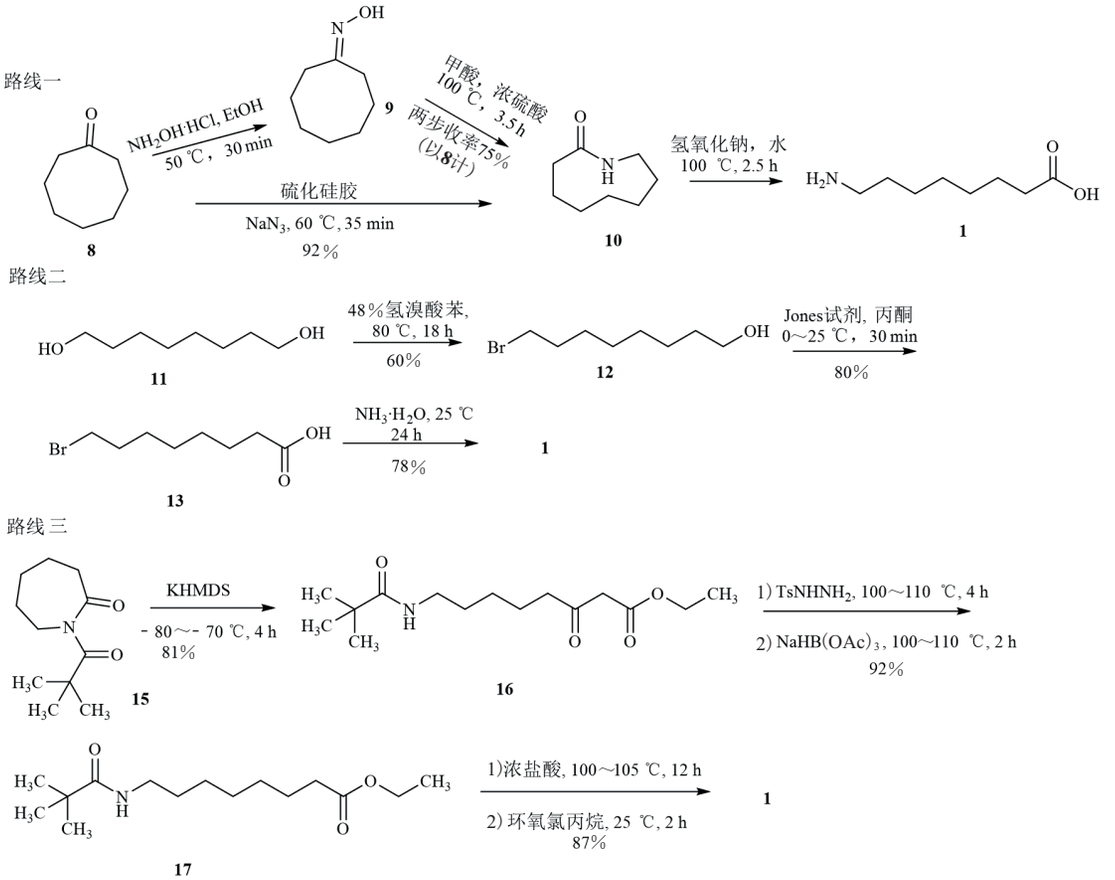



**图 1 文献报道的 1 合成路线**

Fig.1 Synthesis Routes of **1** in Literature

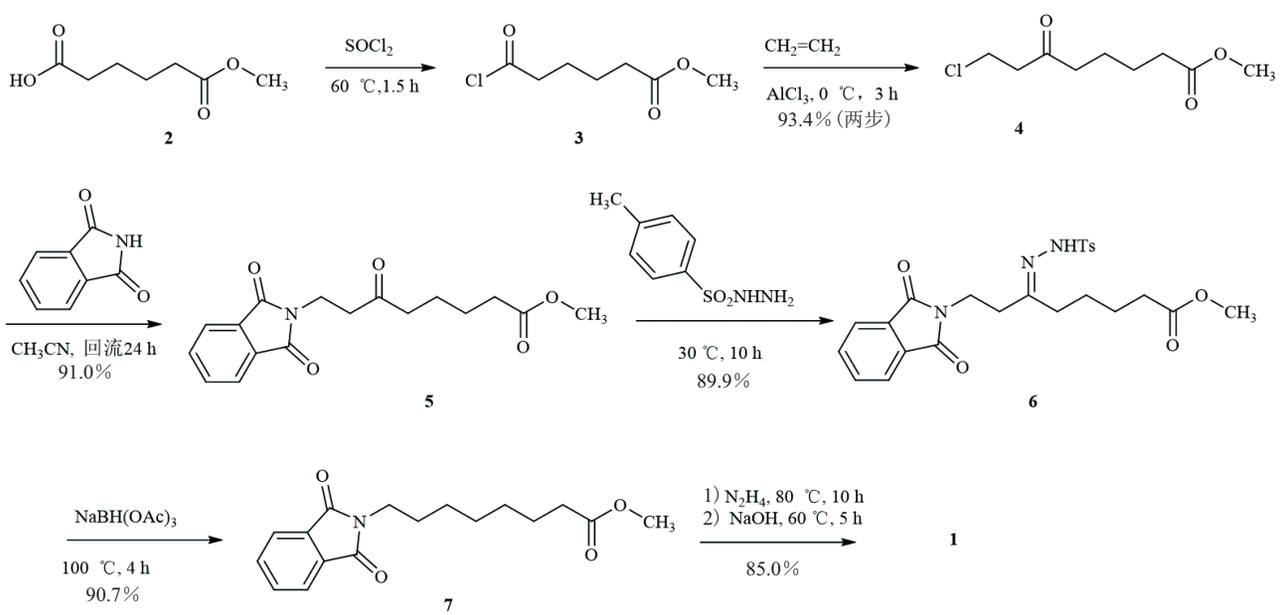



**图 2 1 的合成路线**

Fig.2 Synthetic Route of **1**

体 **5**(42.79 g，91.0％)。mp 83 ～ 84 ℃。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58 ～ 1.62(m, 4H), 2.31(m, 2H), 2.45(m, 2H), 2.84(t, *J*=7.4、14.7 Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 3.93(t, *J*=7.4、14.7 Hz, 2H), 7.70(m, 2H), 7.82(m, 2H)；ESI-MS(*m*/*z*): 318.07[M+H]$^+$。

**(*E*)-8-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-6-(2-甲苯磺酰肼亚基)辛酸甲酯 (6)**

向 250 mL 反应瓶中加入 **5**(8.00 g，25.21 mmol)、对甲苯磺酰肼 (5.63 g，30.23 mmol) 和乙醇 (100 mL)，控温于 30 ℃搅拌反应 10 h，过滤，于 40 ℃减压干燥后得白色固体 **6**(11.00 g，89.9 ％)。mp 107 ～ 108 ℃。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 ～ 1.24(m, 4H), 2.17 ～ 2.28(m, 4H), 2.32(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.51(m, 1H), 2.55(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.85(m, 1H), 7.21 ～ 7.24(m, 2H), 7.68 ～ 7.86(m, 6H)；ESI-MS(*m*/*z*): 486.02[M+H]$^+$。

**8-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)辛酸甲酯 (7)**

向 1 000 mL 反应瓶中加入 **6**(10.00 g，20.59 mmol) 和乙酸 (100 mL)，控温于 0 ℃，缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠 (21.83 g，102.97 mmol)，升至 100 ℃，搅拌反应 4 h。反应液冷却到室温，加入水 (200 mL)，用氢氧化钠调至 pH 8 左右。用二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取，有机相合并后减压蒸除溶剂，得无色油状物 **7**(5.67 g，90.7％)。ESI-MS(*m*/*z*): 304.08[M+H]$^+$。

**8-氨基辛酸 (1)**

向 250 mL 反应瓶中加入 **7**(5.40 g，17.80 mmol)、乙醇 (54 mL) 和水合肼 (2.23 g，35.60 mmol)，升温至 80 ℃搅拌反应 10 h。反应液冷却到室温，过滤，滤液减压浓缩，加入氢氧化钠 (1.42 g，35.50 mmol)，控温于 60 ℃搅拌反应 5 h。冷却到室温，过滤，于 40 ℃减压干燥后得白色固体 **1**(2.41 g，85.0％)。mp 185～186 ℃(文献[15]：185～186 ℃)。纯度 99.83％[HPLC 归一化法：色谱柱 Poroshell 120 EC-$C_{18}$ 柱 (3 mm × 150 mm，2.7 μm)；流动相 A 为 0.05％三氟乙酸，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—15 min，B 5％—70％；15—18 min，B 70％；18.1—21 min，B 5％)；柱温 35 ℃；检测器 CAD 检测器；流速 1.0 mL/min；进样量 1 μL]。$^1$H NMR (400 MHz, $D_2O$) δ: 1.13 ～ 1.37(m, 6H), 1.46 ～ 1.66(m, 4H), 2.09 ～ 2.17(m, 2H), 2.92 ～ 3.02(m, 2H)；ESI-MS(*m*/*z*): 160.13[M+H]$^+$。

## 参考文献：


[1] COURTNEY P. Cyanocobalamin/salcaprozate sodium: a novel way to treat vitamin B12 deficiency and anemia [J]. *J Hematol Oncol Pharm*, 2016, **6**(2): 42-45.

[2] 吕　忠. SNAC 合成及其促胰激肽原酶吸收性能评价 [D]. 成都: 成都医学院硕士学位论文, 2023.

[3] BUCKLEY S T, BÆKDAL T A, VEGGE A, *et al*. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(467): eaar7047.

[4] BRAYDEN D J, GLEESON J, WALSH E G. A head-to-head multi-para-metric high content analysis of a series of medium chain fatty acid intestinal permeation enhancers in Caco-2 cells [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **88**(3): 830-839.

[5] 王冬冬, 吉　民, 刘海东, 等. 一种 8-(2-羟基苯甲酰胺基)-辛酸钠的制备方法: 中国, 108689876A [P]. 2018-10-23.

[6] 李志强, 邢兴龙, 丁飞飞, 等. 一种 *N*-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠及其中间体的制备方法: 中国, 112898220A [P]. 2021-06-04.

[7] 李运铎, 张宝国, 王新房, 等. 一种 *N*-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠的合成方法: 中国, 113861062A [P]. 2021-12-31.

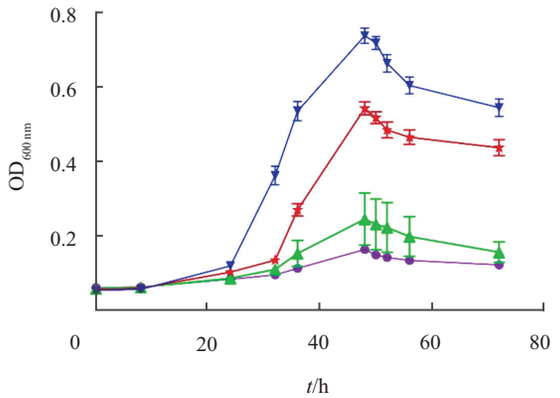
[8] FREEMAN J, GSCHNEIDNER D, O'TOOLE D. Method of preaparing salicyloylamino acids: WO, 9850341A [P]. 1998-11-12.

[9] ESHGHI H, HASSANKHANI A, MOSADDEGH E. Silica sulfuric acid as a reusable catalyst for the conversion of ketones into amides by a Schmidt reaction under solvent-free conditions [J]. *J Chem Res*, **2006**(4): 218-219.

[10] NANDA S, YADAV J S. Asymmetric synthesis of unnatural (*Z*,*Z*,*E*)-octadecatrienoid and eicosatrienoid by lipoxygenase-catalyzed oxygenation [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, **14**(13): 1799-1806.

[11] UHRICH K E, FAIG A. Antibacterial agents: WO, 2015195563 [P]. 2015-12-23.


(下转第 544 页)




▼—对照组；★—40 μg/mL；▲—80 μg/mL；●—160 μg/mL。

**图 2　水提物对 ATCC43504 的时间－抑菌曲线（*n*=3）**

Fig.2　Time-inhibition Curves of Aqueous Extracts against ATCC43504 Strains (*n*=3)

## 参考文献：


[1] DE ASSUMPÇÃO P P, ARAÚJO T M T, DE ASSUMPÇÃO P B, *et al*. Suicide journey of *H*. *pylori* through gastric carcinogenesis: the role of non-*H*. *pylori* microbiome and potential consequences for clinical practice [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, **38**(9): 1591-1597.

[2] 黄　辉. 拮抗幽门螺杆菌乳酸菌的筛选及其发酵雪莲果研究 [D]. 南昌 : 南昌大学硕士学位论文 , 2023.

[3] HOWDEN C W, SHELDON K L, ALMENOFF J S, *et al*. Pitfalls of physician-directed treatment of *Helicobacter pylori*: results from two phase 3 clinical trials and real-world prescribing data [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, **67**(9): 4382-4386.

[4] GEORGOPOULOS S, PAPASTERGIOU V. An update on current and advancing pharmacotherapy options for the treatment of *H*. *pylori* infection [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, **22**(6): 729-741.

[5] ZOU Y Z, QIAN X, LIU X Q, *et al*. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2020, **25**(4): e12714.

[6] 刘　君，董秋梅，郝　华，等. 诃子水提物对胶原诱导性关节炎模型大鼠肠道免疫机制研究 [J]. 中华中医药学刊 , 2020, **38**(10): 35-39.

[7] 赵云雁，卢　洋，陶诚天，等. 藏药三果汤的质量控制研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中药与临床 , 2023, **14**(3): 88-93.

[8] 郝　季，鞠成国，张　强，等. 诃子砂烫炮制工艺及砂烫诃子中鞣花酸提取工艺研究 [J]. 药学研究 , 2023, **42**(4): 247-250.

[9] KIM J H, SEO C S, KIM S S, *et al*. Simultaneous determination of gallic acid, ellagic acid, and eugenol in syzygium aromaticum and verification of chemical antagonistic effect by the combination with curcuma aromatica using regression analysis [J]. *J Anal Methods Chem*, 2013, **2013**: 375294.

[10] PENG C, SANG S Y, SHEN X, *et al*. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of *Syzygium aromaticum* and the preliminary mechanism of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, **288**: 114995.

[11] OU L, LIU H R, SHI X Y, *et al*. *Terminalia chebula* Retz. aqueous extract inhibits the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response by regulating the inflammasome signaling and ER-stress pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, **320**: 117428.


（上接第 518 页）


[12] 魏庚辉 , 黄湘川 , 宁兆伦. 8- 氨基辛酸的合成方法 : 中国 , 115557846A [P]. 2023-01-03.

[13] 邝秋艳. 6- 羟基 -8- 氯辛酸乙酯的合成工艺研究 [D]. 郑州 : 郑州大学硕士学位论文 , 2018.

[14] 陈　义 , 刘　裕 , 陈　强. 一种褪黑素的化学合成方法 : 中国 , 113968809A [P]. 2022-01-25.

[15] Takagi S, Hayashi K. Studies on the synthesis of amino acids by the schmidt reaction Ⅱ. New synthetic method for ω-amino acids and syntheses of DL-2,8-diaminooctanoic acid and DL-2,9-diaminononanoic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1959, **7**: 99-102.