

文章编号:1674-2869(2018)03-0243-07

阿拉莫林中间体的合成及表征

陈楚珺¹,冯瑾瑾²,张勤²,祁诗伟²,黄齐茂^{*2}

1. 武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205;

2. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205

摘要:以3-哌啶甲酸和乙醇为原料酯化生成3-哌啶甲酸乙酯,在碱性条件下与二碳酸二叔丁酯加成,经氢氧化锂水合物水解得到1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶,通过 $R-(+)-\alpha$ -甲基苄胺的手性拆分得目标产物,利用核磁共振氢谱和质谱对其结构进行了表征。并对催化剂及合成工艺进行了优化,结果表明,碳酸钠催化效率最高;1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸乙酯哌啶、氢氧化锂水合物和乙醇的投料质量比为1:4:4时,目标产物收率最大。该合成工艺简单、高效,适合放大生产。

关键词:阿拉莫林;中间体合成;手性拆分;工艺优化

中图分类号:TQ460.31 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.03.002

Synthesis and Characterization of Anamorelin Intermediate

CHEN Chujun¹, FENG Jinjin², ZHANG Qin², QI Shiwei², HUANG Qimao^{*2}

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;

2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: The present work introduced one synthetic method for the medicine intermediate of anamorelin. 3-piperidine ethyl formate was firstly synthesized with 3-pipecolinic acid and ethanol as raw materials through esterification reaction. Then the addition reaction the 3-piperidine ethyl formate with di-tert-butyl pyrocarbonate was conducted under the alkaline condition. The 1-tert-butoxycarbonyl-3-benzyl-3-formic acid piperidine was obtained through hydrolysis with lithium hydroxide hydrate. Finally, the target product was purified via a resolution by employing $R-(+)-\alpha$ -methylbenzylamine as resolving agent. The compounds were characterized by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectroscopy. The process optimization results found that the sodium carbonate demonstrated excellent catalytic performance for the reaction. The yield was highest with 1:4:4 mole ration of 1-tert-butyloxycarbonyl-3-benzyl-3-ethyl formate peridine/lithium hydroxide hydrate/ethanol and with sodium carbonate as alkali. The present synthetic method is suitable in industry application with its simple operation and high yield.

Keywords: anamorelin; intermediate synthesis; chiral separation; process optimization

2014欧洲ESMO消息报道,考虑到有效的医疗需求^[1],新药阿拉莫林有望是第一款可有效改善患有癌症厌食症和恶病质患者的治疗方案^[2]。癌症恶病质(cancer cachexia, CC)是一组以脂肪、肌

肉组织丢失和进行性营养状况恶化为特征的症候群^[3],50%~90%的恶性肿瘤患者死亡前会出现厌食与恶病质^[4]。因此,癌症恶病质辅助治疗逐渐引起了关注^[5-7]。阿拉莫林(Anamorelin其结构如图1

收稿日期:2017-02-24

基金项目:国家自然科学基金(20471045)

作者简介:陈楚珺,硕士研究生。E-mail:chujunchen0101@163.com

*通讯作者:黄齐茂,博士,教授,博士研究生导师。E-mail:huangqim@163.com

引文格式:陈楚珺,冯瑾瑾,张勤,等.阿拉莫林中间体的合成及表征[J].武汉工程大学学报,2018,40(3):243-249.

(a)是一种新颖的、模仿和促生长激素分泌并且口服有效的非肽类受体激动剂^[8]。它与口服活性生长素结合^[9],刺激生长激素受体激动剂—胃饥饿素的释放^[10],在下丘脑的弓形细胞核^[11]中激活神经肽Y神经元^[12]来增加食欲^[13],同时抑制与厌食有关的炎症因子^[14]以此阻断了引起厌食症的因素。基于这些特性,阿拉莫林^[15]在临床上服用后取得了较好的疗效^[16]和安全性^[17]。阿拉莫林作为一种胃饥饿素受体激动药物,最初由诺和诺德制药有限公司研发并提交上市申请^[18],目前授权给日本小野株式会社和 Helsinn 公司合作开发阶段,具有很好的应用前景^[19]。

(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶(其结构如图1(b)是阿拉莫林的重要合成原料,是一种重要的手性物质^[20]医药中间体。手性是自然界中最重要的属性之一^[21],直接关系到药物的药理作用、临床效果、毒副作用、药效发挥及药效时间等^[22-23]。正是由于药物和其受体之间的这种立体选择性作用,寻找有效的分离手段,得到高光学纯度的物质变得越来越重要^[24]。大量手性药物是以外消旋体的形式存在,所以对手性药物的拆分、分离、提取成了研究的焦点^[25]。本文选用了*R*-(+)-

α -甲基苄胺替代了传统的*D*-酒石酸,*D*-酒石酸虽有一定的拆分效果,但是达不到完全拆分开两个异构体的目的,且拆分效果比较差,需经过多次拆分才能得到纯度和光学性质都比较好的产品^[26-27]。

目前,合成(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶的工艺路线主要是以3-哌啶甲酸为原料,经氯化亚砷酯化后,再与二碳酸二叔丁酯发生加成反应,经二异丙基胺基锂还原后再次与溴化苄发生加成反应,然后脱叔丁氧羰基与*D*-酒石酸制成共同体系被拆分得到的*R*型构体后再次与二碳酸二叔丁酯发生加成反应制得。此过程冗杂繁琐、产率较低,经过了两次二碳酸二叔丁酯加成反应,并且经拆分后的手性物质,参加后面的反应过程易发生外消旋化。另外,*D*-酒石酸有一定的拆分效果,但是达不到完全拆分开两个异构体的目的,其拆分效果比较差,需经过多次拆分才能得到纯度和光学性质都比较好的产品。本文提供一种(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶[(*R*)-1-tert-butyl oxycarbonyl-3-benzyl-3-formate piperidine, RBPA]的合成及手性拆分方法^[26-27],合成路线如图1(c),可克服现有技术存在的缺陷。

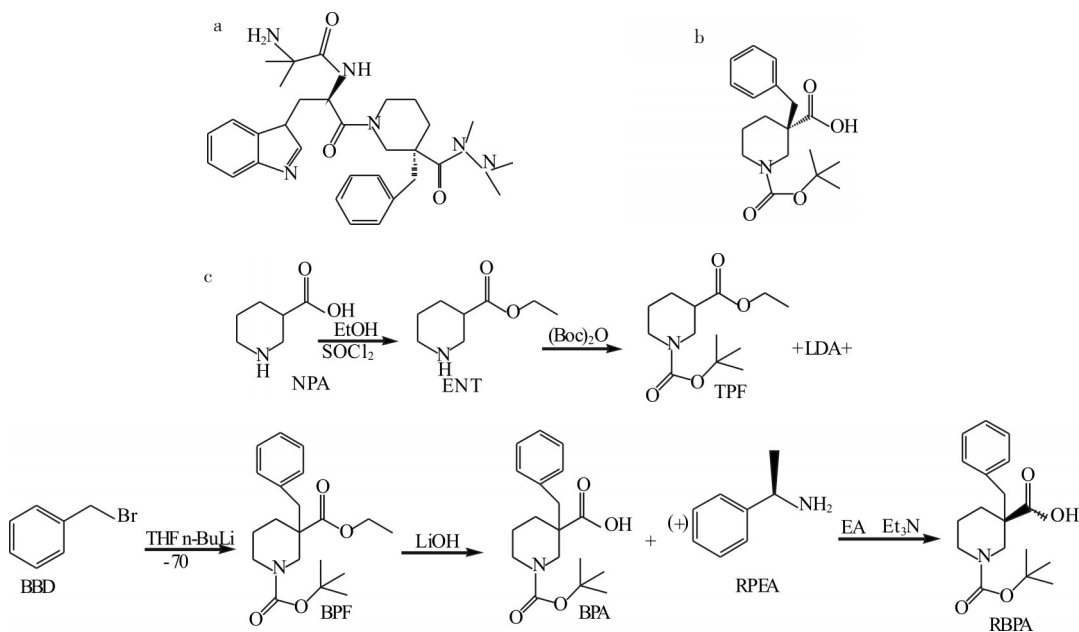


图1 (a)阿拉莫林的结构式,(b)目标化合物的结构,(c)RBPA的合成方法

Fig. 1 Structure of (a)anamorelin and (b)target compound, (c)synthetic route of RBPA

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

3-哌啶甲酸(3-piperidine ethyl formate, NPA); 乙醇(ethanol, EtOH); 二氯亚砷; 二碳酸二叔丁酯

[di-tert-butyl pyrocarbonate, (Boc)₂O]; 乙酸乙酯(Ethyl acetate, EA); 石油醚(petroleum ether, PE); 甲醇(methanol, MeOH); 二氯甲烷(methylene chloride, DCM); 三乙胺(triethylamine, Et₃N); 碳酸氢钠(sodium bicarbonate, NaHCO₃); 碳酸钠(sodium bi-

carbonate, Na_2CO_3); 氯化钠 (Sodium chloride, NaCl); 无水硫酸钠; 四氢呋喃 (Tetrahydrofuran, THF); 正丁基锂; 二异丙胺; 干冰; 溴化苄 (Benzyl bromide, BBD); 氯化铵; (*R*)-(+) - α - 甲基苄胺; 正己烷; 硫酸氢钠 (Sodium bisulfate, NaHSO_4); 氢氧化锂水合物 (Lithium hydroxide hydrate, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$)。所用溶剂及试剂均为化学纯或分析纯,其中 THF 经金属钠回流重蒸处理,DCM 经无水硫酸钠干燥处理。

RY-1 熔点仪 (天津市天分分析仪器厂); 旋转蒸发仪 (上海亚荣生仪器厂); 循环水式多用真空泵 SHB-III A (上海豫康科教仪器设备有限公司); DF-102S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); JJ-1 精密增力电动搅拌器, (金坛市城西峥嵘实验仪器厂); 85-2 恒温磁力搅拌器 (金坛市盛蓝仪器制造有限公司); CGA-20 低温冷却循环泵 (巩义市予华仪器有限责任公司); 101-3AB 型电热鼓风干燥箱 (天津市泰斯特仪器有限公司); 2XZ(S)-4 型旋片式真空泵 (上海德英真空照明设备有限公司); 电子万用炉 (北京市永光明医疗仪器有限公司); JA50038 电子天平 (上海越平科学仪器有限公司); HK3300 超声波清洗器 (上海科导超声仪器有限公司); ZF-20C 暗箱式紫外分析仪 (上海宝山顾村电光仪器厂)。

1.2 目标化合物的合成

1.2.1 3-哌啶甲酸乙酯的合成 向 500 mL 三口烧瓶中加入 51.6 g (0.4 mol) NPA 和 205 mL EtOH, 控制温度向其中缓慢滴入 71.4 g (0.6 mol) 氯化亚砷, 待温度不变后 85 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 3 h ~ 5 h。薄层色谱检测反应进程 [展开剂以 $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=5:1$] 至反应完成, 脱溶, 加入 205 mL EtOH 再次脱溶。最后将所得有机相置于室温下冷却结晶得 3-哌啶甲酸乙酯 (3-piperidine ethyl formate, ENT) 白色固体 71.8 g, 产率为 92.78%。

1.2.2 1-叔丁氧羰基-3-甲酸乙酯哌啶的合成 向 2 L 三口烧瓶中加入 134.8 g (0.94 mol) ENT、298.9 g Na_2CO_3 (2.82 mol) 和 600 mL EtOH, 搅拌使其溶解并混合均匀。控制溶液温度在 30 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 向其中慢慢滴加 226.1 g (1.03 mol) 的 $(\text{Boc})_2\text{O}$, 室温下搅拌过夜, 然后继续反应 5 h ~ 7 h。薄层色谱检测反应进程 [展开剂: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1$] 至反应完成, 向溶液中加入 650 mL EA 进行稀释。将烧瓶置于冰盐浴中控制溶液温度在 20 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 向溶液中加入适量浓盐酸调节 pH 至 6 ~ 7 后, 有机相用体积比为 3:2 的饱和 NaHCO_3 和 NaCl 混合溶液

萃取两次, 得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 然后脱溶, 向其中加入 15 mL ~ 20 mL PE, 自然晾干, 得 1-叔丁氧羰基-3-甲酸乙酯哌啶 (1-tert-butoxycarbonyl-3-ethyl formate piperidine, TPF) 粗品 240 g, 产率为 95%。

1.2.3 1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸乙酯哌啶的合成 向 500 mL 三口烧瓶中加入 27.4 g (0.28 mmol) 二异丙胺、16 g (0.25 mol) 正丁基锂、160 mL THF, 搅拌使其溶解并混合均匀。采用干冰 EtOH 控制溶液的温度在 -60 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 以保持碳负离子的活性, 温度过高, 碳负离子会有迁移, 在搅拌反应 30 min 后, 慢慢滴入 64 g (0.25 mol) TPF, 再次搅拌反应 30 min 后, 慢慢滴加 42.75 g (0.25 mol) BBD, 反应 30 min 后缓慢升至室温, 继续搅拌反应过夜。薄层色谱检测至反应完全 [展开剂: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1$], 向溶液中加入 180 mL 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 接着向烧瓶中加入 200 mL EA 进行萃取。薄层色谱检测水相无产物后用 DCM 再萃取一次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩至半干。按照体积比 $V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1$ 的比例向所得浓缩物中加入 PE 和 EA 混合溶液 25 mL 进行重结晶, 得白色 1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸乙酯哌啶 (1-tert-butyloxycarbonyl-3-benzyl-3-ethyl formate peridine, BPF) 固体 72.52 g, 产率为 83.6%。

1.2.4 1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶的合成 向 500 mL 三口瓶中加入 30 g (0.086 mol) BPF、14.52 g (0.346 mol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、120 mL 的 EtOH 和 120 mL 蒸馏水, 搅拌使其溶解并混合均匀。将溶液升温至 105 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 5 h ~ 7 h, 薄层色谱检测 [展开剂: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=5:1$] 至反应完成后冷却, 加入 30 mL EA 萃取两次, 采用冰盐浴控制溶液温度在 20 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 向其中加入盐酸调节 pH 至 3, 过滤得白色固体, 后经硅胶柱层析 [洗脱剂 A: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1$], [洗脱剂 A: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=5:1$] 和 [洗脱剂 A: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=1:1$] 各洗脱 1 次, 过柱提纯得乳白色 1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶 (1-tert-butyl oxycarbonyl-3-benzyl-3-formate piperidine, BPA) 固体 22.68 g, 产率为 82.2%。

1.2.5 (*R*)-1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶的合成 向 500 mL 三口瓶中加入 5 g (0.016 mol) BPA、198 mL EA、2 mL (0.094 mol) *R*-(+) - α - 甲基苄胺、1.62 g Et_3N (0.016 mol) 和 2 mL H_2O , 室温下搅拌反应过夜。薄层色谱检测反应进程 (展开剂: $V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1$) 至反应完成后过滤, 过滤所得沉淀用体积比为 1:2 的 NaHSO_4 溶液 (质量分数为 10%)

与 EA 的混合溶液溶解。水层用 3 mL EA 萃取,合并得到的有机相用盐水洗涤,接着用无水硫酸钠干燥,真空中脱溶,之后用 3 mL 体积比为 1:10 的 EA 和正己烷溶液重结晶,得目标产物(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-苄基-3-甲酸哌啶[(*R*)-1-*tert*-butyl oxycarbonyl-3-benzyl-3-formate piperidine, RBPA] 白色晶状固体 1.9 g,产率为 48.6%,终产物的总收率为 29.4%。

2 结果与讨论

2.1 化合物表征

化合物 TPF: 白色固体, ¹H NMR 如图 2(a) (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.214(s, 3H, CH₃), 1.418(m, 9H, 3*CH₃), 1.677-1.644 (t, 2H, CH₂CH₃), 2.018–2.008 (t, 2H, CH₂N), 2.931-2.764 (t, 2H, CH₂CH₂N), 4.013-3.856 (t, 4H, CH₂CCOCH₂) 7.246 (s, 1H, CH₂CHCOCH₂)

化合物 RBPA: 白色晶体, ¹H NMR 如附图 2(b) (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.527-1.348 (s, 9H, 3*CH₃), 1.534(m, 1H, CH), 1.764-1.748 (s, 1H, CH), 2.475 (s, 2H, CH₂), 2.650(m, 1H, CHCH), 2.796(m, 1H, CHCH), 2.806(m, 2H, CH₂), 3.382(m, 2H, CH₂), 3.751(m, 1H, CH), 3.878(m, 2H, CH₂), 7.111(m, 1H, OH), 7.225-7.208 (s, 2H, NHCH₂C); LC-MS 如附图 2(c), m/s: 321.18 { [M+2H]⁺, 100 }。

2.2 化合物 BPF 的合成反应中的立体选择性及反应机理

TPF 生成 BPF 的反应是亲电取代反应,影响其立体选择性的因素主要由于受到 C-3 上乙氧基羰基的空间位阻影响,体积较大的苄基碳负离子很难于进攻哌啶 C-3 位上的 H 形成 γ 取代。为了能降低整个分子体系的势能,使体系更稳定,化合物 BPF 的合成需要强还原剂才能把 C-3 上 H 取代,而且控制溶液的温度在 -60 ℃ 以下,可以更好的以保持碳负离子的活性,温度过高,碳负离子会有迁移,就会有大量的副产物生成。因此,常用二异丙胺和正丁基锂合成 LDA,一方面, LDA 有很强的还原性;另一方面,二异丙胺基的弱碱性,使溴化苄很容易失去 1 个质子形成碳负离子,然后碳负离子的负电荷进攻哌啶环 C-3 位上的氢质子,经电子转移, C—H 键断裂形成溴化氢小分子,苄基加在 3 位得到化合物 BPF。

2.3 合成条件的选择

2.3.1 TPF 的合成条件 TPF 是在碱性条件下,由 ENT 和 (Boc)₂O 加成合成 TPF。选择 (Boc)₂O 作为

氨基保护剂,是因为 Boc 基团是一种比较好的离去基团,其产物的分离提纯较之使用其他类型的氨基酸保护剂容易,而碱的选择对产物的收率有较大影响,在保证其他条件不变的情况下,我们做了单因素变量实验,考察了分别投碱性强度不同的三种物质 NaOH, Na₂CO₃, Et₃N 来研究其对加成反应收率以及产物性状的影响,其操作步骤如下:称取 112.8 g NaOH, 向 2 L 三口烧瓶中加入 134.8 g (0.94 mol) ENT 和 600 mL EtOH, 搅拌使其溶解并混合均匀。控制溶液温度在 30 ℃ 以下, 向其中慢慢滴加 226.1 g (1.03 mol) 的 (Boc)₂O, 室温下搅拌过夜, 然后继续反应 5 ~ 7 h。TLC 检测反应进程 (展开剂: V(PE): V(EA)=10:1) 至反应完成, 向溶液中加入 650 mL EA 进行稀释。将烧瓶置于冰盐浴中控制溶液温度在 20℃ 以下, 向溶液中加入适量浓盐酸调节 pH 至 6 ~ 7 后, 有机相用体积比为 3:2 的饱和 NaHCO₃: NaCl 混合溶液萃取两次, 得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 然后脱溶, 向其中加入 15 mL ~ 20 mL PE, 自然晾干, 得 TPF 粗品。因仅是单因素变量实验, 只考察碱性条件下不同 TPF 的产率。其余操作不变, 仅将碱的种类改变, 投入碱性不同的 420.18 g Et₃N、298.9 g Na₂CO₃ (2.82 mol) 分别反应并与投入 NaOH 的收率对照, 结果见表 1。

表 1 碱对 (Boc)₂O 加成反应的影响
Tab. 1 Effect of alkali on yield in addition reaction of (Boc)₂O

编号	投料碱	产品性质	产率 / %
1	NaOH	浅黄色块状固体	81.6
2	Et ₃ N	乳白色固体	84.9
3	Na ₂ CO ₃	白色分散的粉末	92.7

由表 1 可知, 选择 Na₂CO₃ 参与加成反应, TPF 的收率最高, 而且可以得到性状优良的产物。因此, 选择 Na₂CO₃ 参与 (Boc)₂O 加成反应, 更加利于下一步反应的进行。

2.3.2 酯的水解 一般水解反应是在酸或者碱性条件下催化进行, 选择出一个合适的水解条件对得到高收率酸 BPA 的结晶至关重要。经过大量的实验, 笔者找到了一种可替代的物质, 以 LiOH·H₂O 作为 BPF 的水解催化剂。LiOH·H₂O 投料量比例大小对产物的收率有较大影响, 在保证其他条件不变的情况下, 做了单因素变量实验, 考察了改变 LiOH·H₂O 和 EtOH 的投料量来研究其对 BPF 的水解反应的影响, 结果见表 2。

由表2可知,水解反应的收率随着LiOH·H₂O的投料量的适量增加而逐渐增加。因此,化合物

$n(\text{BPF}):n(\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}):n(\text{EtOH})$ 投料比为1:4:4时,目标产物收率最高,投料比例最适合。

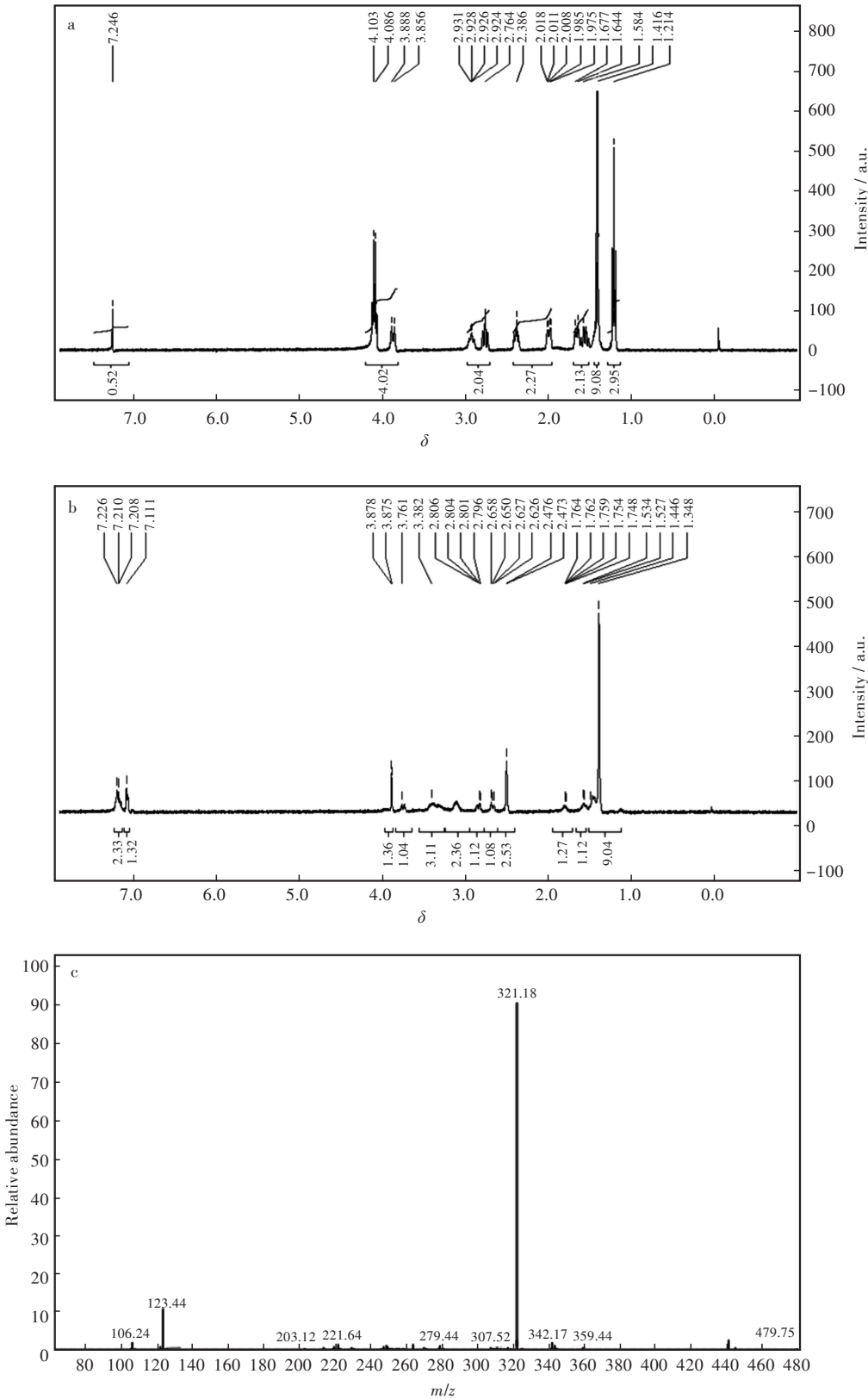


图2 (a)TPF的¹H NMR,(b)RBPA的¹H NMR,(c)RBPA的LC-MS

Fig. 2 ¹H NMR spectra of (a)TPF and (b)RBPA, and (c) LC-MS spectrum of RBPA

表 2 LiOH·H₂O 投料量对 BPF 水解反应的影响
Tab. 2 Effect of LiOH·H₂O feeding dosage on
hydrolysis reaction of BPF

编号	$n(\text{BPF}):n(\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}):n(\text{EtOH})$	产率/%
1	1:2:2	71.1
2	1:3:3.5	75.8
3	1:4:4	82.3

3 结 语

反应以 NPA 为原料,经过 C-3 位羧基酯化得到 ENT,通过 (Boc)₂O 碱性加成生成 TPF,使其还原后,与 BBD 再次加成得到 BPF,经 LiOH·H₂O 水解,使生成的 BPA 通过 *R*-(+)- α -甲基苄胺的手性拆分得 RBPA。本文改进了目标产物 RBPA 的合成方法,初步探讨了中间体 TPF 转变成 BPF 的可能反应机制。反应创新优化的工艺条件为:反应中,(Boc)₂O 加成的碱性条件为 Na₂CO₃,并且找到了一种新的 BPF 水解原料 LiOH·H₂O,和手性拆分药剂 *R*-(+)- α -甲基苄胺,得到了性状优良,纯度较高的目标产物。所得产品经核磁共振氢谱和质谱表征。本实验所述方法具有合成工艺简单,路线简洁,原料易得,操作步骤简便,成本低、产率高等优点,具有广大的工业化应用前景。

参考文献:

[1] LASHEEN W, WALSH D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? [J]. Support Care Cancer, 2010, 18(1):265-272.

[2] BOZZETTI F, MARIANI L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group [J]. Journal of Parenteral & Enteral Nutrition, 2009, 33(4):361-367.

[3] PRESTON T, FEARON K C H, MCMILLAN D C, et al. Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss [J]. British Journal of Surgery, 1995, 82 (2) : 229-234.

[4] WIGMORE S J, FALCONER J S, PLESTER C E, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients[J]. British Journal of Cancer, 1995, 72 (1):185-188.

[5] DEWYS W D, BEGG C, LAVIN P T, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group [J]. American Journal of Medicine, 1980, 69(4):491-497.

[6] TAZI E, ERRIHANI H. Treatment of cachexia in oncology [J]. Indian Journal of Palliative Care, 2010, 16(3):129-137.

[7] DAVIS M P, DICKERSON D, DAVIS M P, et al. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer [J]. Supportive Care Cancer, 2000, 8(3):180-187.

[8] BLUM D, OMLIN A, FEARON K, et al. Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice? [J]. Supportive Care in Cancer, 2010, 18(3):273-279.

[9] LEBLANC T W, NIPP R D, RUSHING C N, et al. Correlation between the international consensus definition of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered outcomes in advanced non-small cell lung cancer [J]. Pain Symptom Manage, 2015, 49(4):680-689.

[10] APRO M, ARENDS J, BOZZETTI F, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force [J]. Ann Oncol, 2014, 25(8): 1492-1499.

[11] KORBONITS M, GOLDSTONE A P, GUEORGUIEV M, et al. Ghrelin—a hormone with multiple functions [J]. Frontiers in Neuroendocrinology, 2004, 25(1): 27-68.

[12] ESPOSITO A, CRISCITIELLO C, GEKAO L, et al. Mechanisms of anorexia-cachexia syndrome and rational for treatment with selective ghrelin receptor agonist[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(9):793-797.

[13] DIXIT V D, SCHAFFER E M, PYLE R S, et al. Ghrelin inhibits leptin-and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells [J]. Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(1):57-66.

[14] LISSONI P, PAOLOROSSO F, TANCINI G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? [J]. European Journal of Cancer, 1996, 32A(8):1340-1343.

[15] GARCIA J M, POLVINO W J. Effect on body and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers [J]. Oncologist, 1996, 12(5):594-600.

[16] LISSONI P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms [J]. Pathologie-biologie, 2007, 55(3/4):201-204.

[17] DEL F E, DEV R, HUI D, et al. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with

- advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013, 31(10):1271-1276.
- [18] WANG X Y, LIU B Y, YOU S. Research progress on transaminase in the synthesis of chiral compounds[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2014, 31(4):313-324.
- [19] NICOLINI A, FWRRARI P, MASONI M C, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment [J]. *Biomedicine & pharmacotherapie*, 2013, 67(8):807-817.
- [20] ANDERSON L J, ALBRECHT E D, GARCIA J M. Update on management of cancer-related cachexia [J]. *Current oncology reports*, 2017, 19(1): 3.
- [21] MA D F, SHUZHEN G, RONGBIN Y. Continuous synthesis of butyl acetate by using molecular sieve catalyst liquid phase [J]. *Chemical World*, 1994, 12(3):634-636.
- [22] CHAKRAVARTY P K, CHEN M H, NARGUND R, et al. Piperidines, pyrrolidines and hexahydro-1H-azepines promote release of growth hormone: US, US5804578[P]. 1998-09-08.
- [23] MAKINO T, MATSUMOTO M, SUZUKI Y, et al. Semi-synthesis of human ghrelin: combination of recombinant peptide synthesis with chemical synthesis of O-acylated fragment [J]. *Journal of Peptide Science*, 2004, 10(10):14.
- [24] BALDWIN J J, CLAREMON D A, TICE C M, et al. Piperidine and morpholine renin inhibitors: US, US7858624[P]. 2010.
- [26] 皮政林,彭永利. 二-(双胍基对苯基)甲烷的合成及表征 [J]. *武汉工程大学学报*, 2017, 39(4): 326-330,393.
- [27] PULEO L, MARINI P, AVALLONE R, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of indolinone derivatives as novel ghrelin receptor antagonists [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20(18):5623-5636.

本文编辑:张 瑞



(上接第242页)

- [14] KLEITZ F, CHOI S H, RYOO R, et al. Cubic Ia3d large mesoporous silica: synthesis and replication to platinum nanowires carbon nanorods and carbon nanotubes [J]. *Chemical Communications*, 2003, 9(17): 2136-2137.
- [15] LIU X, TIAN B, YU C, et al. Room-temperature synthesis in acidic media of large-pore three-dimensional bicontinuous mesoporous silica with Ia3d symmetry [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2002, 41(20): 3876-3878.
- [16] CHOI K, NA K, KIM J, et al. ChemInform abstract: stable single-unit-cell nanosheets of zeolite MFI as active and long-lived catalysts [J]. *Nature*, 2009, 461(7261): 246-249.
- [17] YANG X, DAI W L, CHEN H, et al. Novel tungsten-containing mesoporous HMS material: its synthesis, characterization and catalytic application in the selective oxidation of cyclopentene to glutaraldehyde by aqueous H₂O₂ [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2005, 283(1/2): 1-8.
- [18] EIMER G A, CASUSCELLI S G, GHIONE G E, et al. Synthesis, characterization and selective oxidation properties of Ti-containing mesoporous catalysts [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2006, 298(1): 232-242.
- [19] UMAMAHESWARI V, PALANICHAMY M, MURUGESAN V, et al. Isopropylation of m-Cresol over mesoporous Al-MCM-41 molecular sieves [J]. *Journal of Catalysis*, 2002, 210(2): 367-374.
- [20] LIU Y, ZHANG W, PINNAVAIA T J, et al. Steam-stable MSU-S aluminosilicate mesostructures assembled from zeolite ZSM-5 and zeolite beta seeds [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, 40(7): 1255-1258.
- [21] HUO Q, GONG Y, DOU T, et al. Novel micro- and mesoporous composite molecular sieve assembled by zeolite L nanocrystal and its performance for the hydrodesulfurization (HDS) of fluid catalytic cracking (FCC) Gasoline [J]. *Energy Fuels*, 2010, 24(2): 3764-3771.
- [22] ZHAO D Y, HUO Q S, FENG J L, et al. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120(24): 6024-6036.
- [23] CHAIBUNDIT C, RICARDO N M, COSTA F D, et al. Effect of ethanol on the micellization and gelation of Pluronic P123 [J]. *Langmuir*, 2008, 24(21): 12260-12268.

本文编辑:张 瑞