

# 苯磺顺阿曲库铵合成工艺的优化

王亚静<sup>1,2</sup>, 柴奇<sup>2</sup>, 王可心<sup>2</sup>, 张龙<sup>2</sup>, 韩维娜<sup>2\*</sup>, 裴月湖<sup>1,2\*</sup> (1.沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2.哈尔滨医科大学, 哈尔滨 150081)

**摘要:** 目的 优化苯磺顺阿曲库铵的合成工艺。方法 以 3,4-二甲氧基苯乙胺和 3,4-二甲氧基苯乙酸为原料, 依次经酰化、脱水环化及还原反应制得四氢罂粟碱。采用半量拆分法, 以 *D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸为拆分剂, 将四氢罂粟碱外消旋体拆分得到 *R*-四氢罂粟碱。再通过迈克尔加成, 氮甲基化等反应得到苯磺顺阿曲库铵。结果 目标产物的结构通过质谱、核磁共振氢谱和碳谱进行了确证, 纯度经 HPLC 检测为 99.18%, 总产率为 24.79%。结论 优化后的合成工艺具有反应条件温和、操作简便和反应产率高的优点, 为工业化生产提供了参考。

**关键词:** 合成; 工艺优化; 苯磺顺阿曲库铵; *D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸

中图分类号: R914.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)19-2344-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.008

引用本文: 王亚静, 柴奇, 王可心, 等. 苯磺顺阿曲库铵合成工艺的优化[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2344-2348.

## Optimization of Synthesis Process of Cisatracurium Besylate

WANG Yajing<sup>1,2</sup>, CHAI Qi<sup>2</sup>, WANG Kexin<sup>2</sup>, ZHANG Long<sup>2</sup>, HAN Weina<sup>2\*</sup>, PEI Yuehu<sup>1,2\*</sup> (1.Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2.Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To optimize the synthesis process of cisatracurium besylate. **METHODS** Using 3,4-dimethoxyphenethylamine and (3,4-dimethoxyphenyl) acetic acid as starting material, tetrahydropapaverine was prepared by acylation, dehydration cyclization and reduction reaction. The semi-quantitative method was used to obtain *R*-tetrahydropapaverine with (+)-Di-1,4-toluoyl-D-tartaric acid as resolving agent. Then cisatracurium besylate was synthesized by Michael addition reaction and methylation reaction. **RESULTS** The structure of the target product was confirmed by MS, <sup>1</sup>H-NMR, and <sup>13</sup>C-NMR. The HPLC indicated that the purity of product was 99.18%, and the total yield was 24.79%. **CONCLUSION** The optimized process have the characteristics such as short reaction time, simple operation and highly yield, which provide significant information and basis for industrial production.

**KEYWORDS:** synthesis; technology optimization; cisatracurium besylate; (+)-Di-1,4-toluoyl-D-tartaric acid

苯磺顺阿曲库铵, 其化学名称为(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(3,11-二氧代-4,10-二氧十三烷亚甲基)二(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧-2-甲基-1-藜芦基异喹啉)二苯磺酸盐, 于 1996 年在英国上市, 是苯磺酸阿曲库铵的 10 个同分异构体之一, 结构式见图 1<sup>[1]</sup>。苯磺顺阿曲库铵通过非肝非肾途径代谢, 其药效为苯磺酸阿曲库铵的 3 倍左右, 是最常用的中时效非去极化肌松药之一, 用于外科手术和 ICU 的肌肉松弛治疗<sup>[2-4]</sup>。

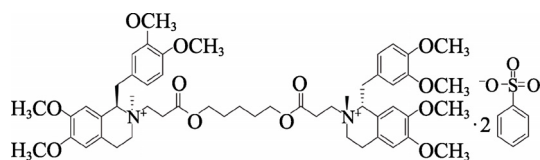


图 1 苯磺顺阿曲库铵的结构式

Fig. 1 Structure of cisatracurium besylate

Stenlake 等<sup>[5]</sup>首次提出苯磺顺阿曲库铵的合成方法, 以四氢罂粟碱和 1,5-戊二醇丙烯酸酯为原料, 经过迈克尔加成反应, 再与苯磺酸甲酯发生氮甲基化反应得到苯磺酸阿曲库铵。许多研究者在此路线基础上, 对四氢罂粟碱外消旋体的拆分进行了工艺改进, 其中 Hill 等<sup>[6]</sup>以 *N*-乙酰-*L*-亮氨酸为拆分剂, 首先从溶液中多次结晶分离出 *S*-四氢罂粟碱, 然后从母液中回收 *R*-四氢罂粟碱, 拆分制备 *R*-四氢罂粟碱, 拆分过程繁琐, 光学纯度为 83%。Viergutz 等<sup>[7]</sup>以(-)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸为拆分剂, 得到 *R*-四氢罂粟碱的产率>90%。但是, 拆分剂(-)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酸是一种农药, 危害较大, 不适用于药物中间体的拆分。石绍华等<sup>[8]</sup>将 *N*-酰基-*D*-氨基酸作为拆分剂与四氢罂粟碱反应, 得到光学纯度为 97%, 收率>70%的 *R*-四氢罂粟碱。

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q15111)

作者简介: 王亚静, 女, 硕士生 Tel: 15524303966 E-mail: 1780091592@qq.com \*通信作者: 裴月湖, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: 13504975303 E-mail: peiyuehu@vip.163.com 韩维娜, 女, 博士, 副教授, 硕士 Tel: 18644098218 E-mail: hanweina@163.com

盐,但其使用全量拆分法,消耗较多的拆分剂。近年来,在苯磺顺阿曲库胺合成工艺的研究中,除了对拆分剂的筛选外,还对氮甲基化的反应条件进行了优化。黄春美等<sup>[9]</sup>优化了氮甲基化反应条件,选用乙腈为溶剂,−40℃反应72 h,产率提高至70%,但延长了反应时间,不利于工业生产。徐强国<sup>[10]</sup>以甲苯为溶剂,碳酸钠为催化剂,合成收率为80%。

本研究在分析文献方法的基础上,对顺苯磺阿曲库胺的制备工艺进行改进,以3,4-二甲氧基苯乙胺和3,4-二甲氧基苯乙酸为原料,依次经酰化、脱水环化及还原反应制得四氢罂粟碱。拆分得*R*-四氢罂粟碱后,再通过麦尔加成,氮甲基化反应得到苯磺顺阿曲库胺。合成路线见图2。

## 1 仪器与试剂

Avance III 600 MHz 核磁仪(瑞士布鲁克公司); ACQUITY-UPLC & Detector 液相-质谱联用仪、Alliance e2695 高效液相色谱仪均来自美国 Waters 公司。

苯磺酸(韶远化学科技有限公司,批号:A01-953617;纯度:98%);*L*-扁桃酸(批号:A93181;纯度:98%)、*D*-扁桃酸(批号:A98056;纯度:99%)、*L*-(−)-二对甲基苯甲酰酒石酸(批号:A04734;纯度:99%)、*D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸(批号:A79962;纯度:99%)均购自北京伊诺凯科技有限公司;*N*-乙酰-*D*-苯丙氨酸(批号:BKX530;纯度:95%)、*N*-乙酰-*L*-苯丙氨酸(批号:AQZ857;纯度:99%)均购自上海毕得医药科技有限公司;苯磺顺阿曲库胺对照品(西格玛化学试剂有限公司,批号:125070;纯度:99.9%),其他试剂均为分析纯或色

谱纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 四氢罂粟碱的合成

取3,4-二甲氧基苯乙胺16 mL(0.889 mol),3,4-二甲氧基苯乙酸10.462 g(0.0553 mol)于500 mL圆底烧瓶中,加热至180℃,反应2.5 h,TLC监测反应完成。依次用3%盐酸溶液,蒸馏水,3%氢氧化钠溶液,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥有机相,旋干后加入石油醚析出产物,过滤,烘干,称重,得到17.365 g(0.0483 mmol),直接用于下一步。将上一步产物置于500 mL圆底烧瓶中,加入160 mL甲苯和21.6 mL(0.232 mol)三氯氧磷,加热回流3 h后,TLC监测反应结束。冷却至室温,加入水,氨水调节水层pH至9,二氯甲烷进行萃取,用饱和食盐水洗至中性,无水硫酸镁干燥,浓缩得到15.636 g(0.0458 mol)的棕色油状产物,直接投入下一步。向500 mL的两口瓶中加入上一步产物和120 mL甲醇,加热至回流,加入15.245 g(0.403 mmol)硼氢化钠,TLC监测反应完成后,旋干溶剂,加入乙酸乙酯和蒸馏水萃取,无水硫酸镁干燥有机层,旋干,得14.114 g(0.0411 mol)的黄色油状物,即四氢罂粟碱,总产率为74.32%,LC-MS(*m/z*): 344.140 0[M+H]<sup>+</sup>。

### 2.2 四氢罂粟碱的拆分

向50 mL的圆底烧瓶中,加入1.0615 g(3.091 mmol)的四氢罂粟碱和17.4 mL乙腈,加热回流。加入拆分剂0.4204 g(1.088 mmol)*D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸,反应45 min,TLC监测反应结束。静置,降至室温,于−4℃冰箱放置48 h。

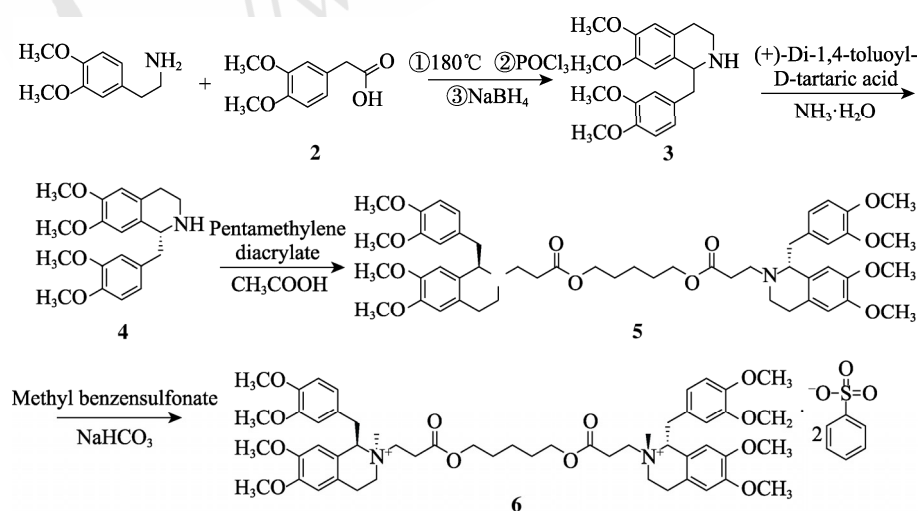


图2 苯磺顺阿曲库胺的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of cisatracurium besylate

待结晶析出后,进行抽滤,晾干,称重得 *R*-四氢罂粟碱-*D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸盐 1.481 0 g。向 250 mL 的圆底烧瓶中,加入 *R*-四氢罂粟碱-*D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸盐 1.481 0 g 和 60 mL 蒸馏水,搅拌溶解后,再缓慢滴加氨水至再无白色浑浊析出。加入甲苯 60 mL 充分搅拌,无水硫酸钠干燥有机层,浓缩称重得 *R*-四氢罂粟碱 0.870 4 g,纯度 98.10%,总收率为 82.00%。

### 2.3 (1*R*,1'*R*)-2,2'-(3,11-二氧代-4,10-二氧杂十三烷亚甲基)-双(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-1-3,4 甲氧苄基异喹啉(中间体 5)的合成

将装有 0.870 4 g(2.535 mmol)*R*-四氢罂粟碱的圆底烧瓶加热至 85 °C,依次加入 0.05 mL 冰乙酸,0.18 mL 1,5-戊二醇二丙烯酸双酯,反应 2 h。TLC 监测反应完全后,加入二氯甲烷和蒸馏水萃取,无水硫酸镁干燥有机层,减压浓缩除去溶剂,得黄色油状物 1.020 7 g。粗产物通过硅胶柱层析洗脱,洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=3:7,收集得到黄色油状物 0.761 2 g,产率为 92.95%,LC-MS (*m/z*): 899.100 0。

### 2.4 苯磺顺阿曲库铵的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入 0.761 2 g (0.846 6 mmol)的中间体 5 和 15 mL 乙腈,加入 0.071 0 g 碳酸氢钠,缓慢滴加 0.873 mL 的苯磺酸甲酯,反应 2 h, TLC 监测反应完全。将反应混合物滴入乙醚中,得到大量白色沉淀,抽滤,滤饼用冷乙醚淋洗,干燥得白色固体 0.705 2 g,产率为 83.30%。产物通过硅胶柱层析分离,二氯甲烷:甲醇=8:2(含 0.01 %苯磺酸)进行洗脱,将产物溶于水,冷冻干燥得白色固体 0.333 1 g,纯度为 99.18%。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.40~1.46(2H, m), 1.65~1.69(4H, m), 2.85~2.89, 3.37~3.42(4H, m), 3.05~3.11, 3.16~3.22(4H, m), 2.97(6H, s), 3.12~3.15(4H, m), 3.28(6H, s), 3.75~3.85(4H, m), 3.63(6H, s), 3.71(12H, s), 3.87~3.95(4H, m), 4.08~4.14(4H, m), 4.84~4.87(2H, m), 5.79(2H, s), 6.58(2H, dd, *J*=8.2, 2.0 Hz), 6.62(2H, d, *J*=2.0 Hz), 6.84(2H, s), 6.86(2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.28~7.33(6H, m), 7.59~7.61(4H, m); <sup>13</sup>C NMR(150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 22.1, 23.2, 27.1, 28.0, 36.8, 46.6, 53.8, 55.1, 55.8, 55.8, 55.9, 57.8, 64.9, 69.6, 111.6, 112.1, 112.2, 114.3, 121.6, 122.1, 122.7, 125.8, 127.9, 128.3, 128.7, 146.5,

148.3, 148.7, 148.9, 149.0, 170.2。

## 3 合成工艺优化

### 3.1 四氢罂粟碱的拆分优化

本研究采用半量拆分法对四氢罂粟外消旋体进行拆分,利用不同构型四氢罂粟碱和拆分剂成盐后溶解度的差异,从而得到单一构型的四氢罂粟碱盐。本研究考察了不同拆分剂、溶剂、结晶温度、结晶时间以及 *V*(乙腈):*m*(四氢罂粟碱)溶剂与样品量比等因素,对 *R*-四氢罂粟碱拆分产率和纯度的影响。

首先对 6 种拆分剂(*L*-扁桃酸、*D*-扁桃酸、*L*-(-)-二对甲基苯甲酰酒石酸、*D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸、*N*-乙酰-*L*-苯丙氨酸和 *N*-乙酰-*D*-苯丙氨酸)进行筛选,考虑到溶剂对拆分试剂的影响,用非质子溶剂乙腈和质子性溶剂甲醇作为溶剂进行实验,结果见表 1。

其中,*L*-扁桃酸和 *D*-扁桃酸在甲醇、乙腈作为溶剂中,不发生拆分反应,因而未列入表中。由表 1 可知,*D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸作为拆分剂,更易得到光学纯度和收率高的 *R*-四氢罂粟碱,且可回收利用。继续对 7 种溶剂(乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和正丁醇)进行筛选,其中拆分剂在丙酮、乙酸乙酯溶剂中不溶,不能发生拆分反应,在乙腈中拆分效果最佳。在此基础上,继续考察了结晶温度,结晶时间及溶剂量等拆分条件,结果见表 2。

根据单因素实验结果可知,四氢罂粟碱拆分的最佳条件为结晶温度-4 °C,结晶时间为 48 h, *V*(乙腈):*m*(四氢罂粟碱)=20:1,四氢罂粟碱的纯度最高为 98.10%,产率为 82.00%。

表 1 拆分剂对拆分产物纯度和产率的影响

Tab. 1 Effects of resolving agent on purity and the yield of the product

| 组别 | 拆分剂                          | 溶剂 | 产率/%  | 纯度/%  |
|----|------------------------------|----|-------|-------|
| 1  | <i>L</i> -(-)-二对甲基苯甲酰酒石酸     | 甲醇 | 37.31 | 71.52 |
| 2  | <i>L</i> -(-)-二对甲基苯甲酰酒石酸     | 乙腈 | 38.25 | 51.67 |
| 3  | <i>D</i> -(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸     | 甲醇 | 69.92 | 78.48 |
| 4  | <i>D</i> -(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸     | 乙腈 | 74.19 | 81.30 |
| 5  | <i>N</i> -乙酰- <i>L</i> -苯丙氨酸 | 甲醇 | 43.82 | 52.31 |
| 6  | <i>N</i> -乙酰- <i>L</i> -苯丙氨酸 | 乙腈 | 28.37 | 52.61 |
| 7  | <i>N</i> -乙酰- <i>D</i> -苯丙氨酸 | 甲醇 | 53.82 | 68.53 |
| 8  | <i>N</i> -乙酰- <i>D</i> -苯丙氨酸 | 乙腈 | 52.36 | 65.91 |

注:结晶温度为-10 °C,结晶时间为 24 h,溶剂量比为 10:1。

Note: Crystalline temperature was -10 °C, crystalline time was 24 h and solvent ratio was 10:1.

**表 2** 溶剂量、结晶温度和时间对拆分产物产率和纯度影响  
**Tab. 2** Effects of solvent volume, crystalline temperature and time on purity and the yield of the product

| 组别 | 温度/℃ | 时间/h | 溶剂量    | 产率/%  | 纯度/%  |
|----|------|------|--------|-------|-------|
| 1  | RT   | 24   | 10 : 1 | 49.31 | 93.78 |
| 2  | -26  | 24   | 10 : 1 | 74.76 | 72.74 |
| 3  | -10  | 24   | 10 : 1 | 74.19 | 81.30 |
| 4  | -4   | 24   | 10 : 1 | 78.03 | 87.35 |
| 5  | -4   | 12   | 10 : 1 | 69.92 | 87.12 |
| 6  | -4   | 48   | 10 : 1 | 74.31 | 90.09 |
| 7  | -4   | 72   | 10 : 1 | 72.75 | 92.22 |
| 8  | -4   | 48   | 15 : 1 | 79.35 | 94.87 |
| 9  | -4   | 48   | 20 : 1 | 82.00 | 98.10 |
| 10 | -4   | 48   | 25 : 1 | 77.13 | 95.65 |

注：溶剂量指  $V(\text{乙腈}) : m(\text{四氢罂粟碱})$ 。

Note: Solvent ratio referred to  $V(\text{acetonitrile}) : m(\text{tetrahydropallid})$ .

### 3.2 中间体 5 的合成优化

制备中间体 5 时，对迈克尔加成反应的投料比、催化剂和溶剂等条件进行了筛选。酸和碱均可作为迈克尔加成反应的催化剂，本研究选择冰乙酸、柠檬酸、二乙胺、三乙胺为催化剂。中间体 5 在弱酸性环境中较稳定，不产生副产物，酸性过强则易分解，导致产率降低，因而选弱酸冰乙酸为催化剂。其他条件不变，研究  $R$ -四氢罂粟碱和 1,5-戊二醇二丙烯酸酯的物料比对产物收率的影响，结果见表 3。

**表 3** 物料比对产物收率的影响

**Tab. 3** Effect of the ratio of materials on the yield of the product

| 组别 | 物料比   | 收率/%  |
|----|-------|-------|
| 1  | 2 : 1 | 62.88 |
| 2  | 3 : 1 | 92.95 |
| 3  | 4 : 1 | 91.42 |

注：反应温度为 85 ℃，催化剂为冰乙酸，物料比指  $n(R\text{-四氢罂粟碱}) : n(1,5\text{-戊二醇二丙烯酸酯})$ 。

Note: Reaction temperature was 85 ℃, acetic acid was used as catalyst, the ratio of materials refer to  $n(R\text{-tetrahydropelaria base}) : n(1,5\text{-pentanediol diacrylate diester})$ .

由表 3 可知，当  $R$ -四氢罂粟碱与 1,5-戊二醇二丙烯酸酯物料比为 3 : 1 时，中间体 5 的收率最高。

### 3.3 苯磺顺阿曲库铵的合成优化

现有的苯磺顺阿曲库铵的合成研究中，氮甲基化反应的时间较长，且产率不高，因此本研究对溶剂、投料比和催化剂进行了筛选。苯磺酸阿曲库铵在酸碱和高温下不稳定，容易发生酯键的

断裂和霍夫曼消除反应。本研究的甲基化反应选择二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯和甲苯 4 种溶剂，在室温下进行反应。其他条件不变，改变投料比及溶剂种类，研究中间体 5 与苯磺酸甲酯物料比对甲基化反应产物收率的影响，结果见表 4。

**表 4** 溶剂及投料比对产物收率的影响

**Tab. 4** Effects of the material ratio and solvents on the yield of the product

| 组别 | 溶剂   | 投料比   | 收率/%  |
|----|------|-------|-------|
| 1  | 甲苯   | 1 : 4 | 39.56 |
| 2  | 乙酸乙酯 | 1 : 4 | 32.56 |
| 3  | 二氯甲烷 | 1 : 4 | 25.51 |
| 4  | 乙腈   | 1 : 4 | 79.41 |
| 5  | 乙腈   | 1 : 2 | 51.61 |
| 6  | 乙腈   | 1 : 6 | 83.30 |
| 7  | 乙腈   | 1 : 8 | 76.66 |

注：室温反应，催化剂为碳酸氢钠，投料比指  $n(\text{中间体 5}) : n(\text{苯磺酸甲酯})$ ，反应时间为 24 h。

Note: Reaction was in room temperature, catalyst was sodium bicarbonate, the ratio of materials refer to  $n(\text{intermediate 5}) : n(\text{methyl benzenesulfonate})$ , and the reaction time was 24 h.

由表 4 可知，与其他 3 种溶剂相比，乙腈为溶剂时，反应收率最高。苯磺酸甲酯过量有利于反应的进行，当  $n(\text{中间体 5}) : n(\text{苯磺酸甲酯}) = 1 : 6$  时收率最高，随着苯磺酸甲酯用量继续增加，收率又开始下降，最终确定  $n(\text{中间体 5}) : n(\text{苯磺酸甲酯}) = 1 : 6$ 。

## 4 讨论

本研究对合成苯磺顺阿曲库铵的关键步骤进行了参数筛选和优化，在四氢罂粟碱拆分条件研究中，筛选出  $D\text{-}(+)\text{-二对甲基苯甲酰酒石酸}$  为最优拆分剂，并研究了结晶温度、结晶时间和溶剂量比对  $R$ -四氢罂粟碱拆分产率和收率的影响，最终提高了  $R$ -四氢罂粟碱的纯度 (98.10%) 和收率 (82.00%)。文献<sup>[6]</sup>中以  $N\text{-乙酰-L-亮氨酸}$  为拆分剂，先结晶除去  $S$ -四氢罂粟碱盐，再结晶得到  $R$ -四氢罂粟碱盐，纯度为 97.0%，收率为 77.0%，所采用的方法结晶次数多，收率低。本研究简化了反应操作，缩短了拆分时间，提高了反应收率，使其更好地用于工业生产。本研究还优化了迈克尔加成反应和氮甲基化的反应条件，考察了不同因素对产率的影响。

另外，本研究对迈克尔加成反应进行了优化，选择无溶剂条件下进行反应，使得反应物接触得

更加充分,并且筛选出最优物料比,提高反应的产率至 92.95%,而文献<sup>[10]</sup>中以甲苯为溶剂,反应产率为 90.0%。在甲基化反应的优化研究中,以乙腈为溶剂,碳酸氢钠为催化剂,在室温下反应 24 h,优化后产率为 83.30%,比文献<sup>[10]</sup>中提高了 16%。本研究优化后的工艺条件温和,操作简化,反应产率高,为工业化生产提供了参考。

## REFERENCES

- [1] 李晓涛,贾爱,于钦军. 顺式阿曲库铵在心血管手术中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(7): 712-714.
- [2] 赵艾华,冯立. 顺式阿曲库铵的临床药理学研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(2): 253-255, 256.
- [3] TUBA Z, MAHO S, VIZI E. Synthesis and structure-activity relationships of neuromuscular blocking agents [J]. Curr Med Chem, 2002, 9(16): 1507-1536.
- [4] CHAI Q, LIU X N, GUO M C, et al. Research progress of methods for preparing cisatracurium besylate [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(3): 475-478.
- [5] STENLAKE J B, WAIGH R D, DEWAR G H, et al. Quartrnary ammonium compunds: US, 4179507 [P]. 1979-12-18.
- [6] HILL D A, TURNER G L. Neuromuscular blocking agents: US5453510 [P]. 1995-09-26.
- [7] VIERGUTZ W, KNOPFF J, BRASE W. Method of resolving racemic mixtures: US6015903 [P]. 2000-01-18.
- [8] SHI S H. Method of resolving tetrahydroisoquinoline: China, 200410091127. 5 [P]. 2005-07-06.
- [9] HUANG C M, JIN X, XU L. Process improvement on the synthesis of cisatracurium besylate [J]. Chin J Synthetic Chem, 2014, 22(3): 419-422.
- [10] XU Q G. Studies on the sythesis and property of cisatracurium [D]. Nanjing: Nanjing University, 2005.

收稿日期: 2019-10-09

(本文责编: 沈倩)