

贝诺酯合成工艺的改进*

傅晓钟, 李 零, 饶光玲, 汤 磊, 董永喜

(贵阳医学院 药学院 药物化学教研室, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 优化贝诺酯合成工艺, 以获取良好的实验教学效果。方法: 用草酰氯和 DMF 替代氯化亚砷和吡啶, 改变反应温度和蒸馏乙酰水杨酰氯温度, 观察对贝诺酯合成产率与质量的影响。结果: 用草酰氯和 DMF 进行氯化反应快, 反应条件温和, 产率高; 温度对产品质量影响较大, 降低反应温度与蒸馏温度可提高产品质量。结论: 改进后的实验方法可显著减少药品试剂用量、缩短实验时间、降低能耗, 明显提高产品的产率和质量。

[关键词] 贝诺酯; 工艺学; 制药; 药学; 教学

[中图分类号] R9-33 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2012)04-0440-02

贝诺酯 (Benorilate) 又名苯乐来、扑炎痛, 是对乙酰氨基酚与阿司匹林经结构拼合形成的酯化前药, 属于非甾体抗炎解热镇痛药, 临床上主要通过抑制前列腺素的合成而产生镇痛、抗炎和解热作用。由于贝诺酯药具有对胃刺激小、毒性低和作用时间长等特点, 在临床上广泛应用。贝诺酯合成是药物化学本科学生实验教学中的常规项目, 关于该药物有不同的合成方法, 但在实验教学过程中发现, 这些实验方法耗时较长、合成产率偏低、产品质量也较差、环境污染也较严重, 教学效果不理想^[1~5]。为此, 2009 年 9 月对该药物的合成工艺进行了研究改进, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器

电磁力搅拌器, 显微熔点测定仪, 温度计

(100 ℃), 布氏漏斗 (Φ 60 mm)。量杯 10、50 ml, 球型、直型冷凝管 30 cm, 250 ml 三颈瓶, 100、250 ml 吸滤瓶。阿司匹林、扑热息痛为药用级。草酰氯、二氯甲烷、氢氧化钠、丙酮以及 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 均为化学纯 (CP)。

1.2 实验方法

1.2.1 改进前贝诺酯合成 合成路线见图 1。合成实验步骤^[1]: 在装有回流冷凝器 (上端附有氯化钙干燥管、排气导管通入氢氧化钠溶液吸收瓶) 和温度计的 150 ml 三颈瓶中, 加入阿司匹林 9 g、氯化亚砷 5 ml, 滴入吡啶 1 滴 (催化反应应用), 置油浴上缓缓加热, 约在 50 min 左右升至 70 ~ 75 ℃, 保温反应 2 ~ 3 h 至体系中无气体逸出。反应毕改用减压蒸馏装置, 采用水泵减压, 在 70 ~ 75 ℃ 蒸除过量的氯化亚砷, 向冷却后所得残余物中加入无水丙酮 6 ml 混匀得到乙酰水杨酰氯无水丙酮溶液 (备用)。另在装有搅拌、恒压滴液漏斗、温度计的 150 ml

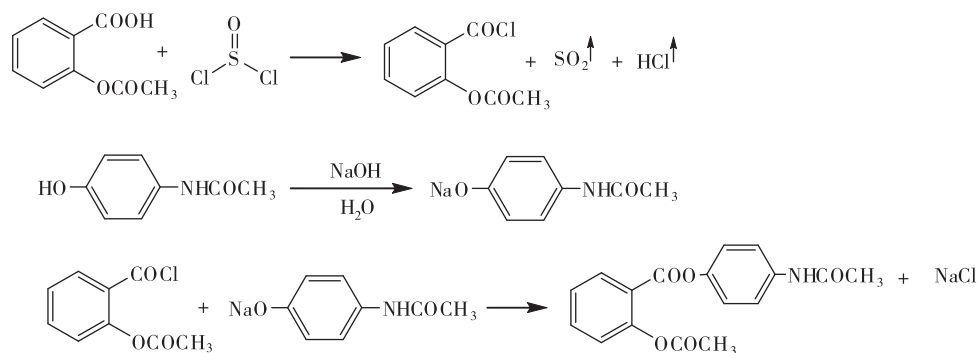


图 1 改进前的贝诺酯合成路线

Fig. 1 Synthetic route of benorilate before improvement

* [基金项目] 贵州省高层次人才科研条件特助基金 (TZJF-2009 年 36 号)

三颈瓶中,加入扑热息痛 8.6 g,水 50 ml,搅拌下于 10 ~ 15 °C 缓缓加入氢氧化钠液 18 ml (氢氧化钠 3.3 g 加水至 18 ml),降温至 8 ~ 12 °C,慢慢滴加上述制得的乙酰水杨酰氯无水丙酮液(约 20 min 滴毕),调节 pH 9 ~ 10,于 20 ~ 25 °C 搅拌 1.5 ~ 2 h。反应毕,抽滤,用水洗至中性,烘干,得产品。

1.2.2 改进后贝诺酯合成 合成路线见图 2。合成实验步骤:在装有回流冷凝器(上端附有氯化钙干燥管、排气导管通入氢氧化钠溶液吸收瓶)和温度计的 125 ml 三颈瓶中,加入阿司匹林 3.6 g、无水二氯甲烷 20 ml、DMF 4 滴,于 20 ~ 25 °C 搅拌下加入草酰氯 3.0 ml。保温反应 0.5 ~ 1.0 h 至体系

中无气体逸出。反应毕改用蒸馏装置,先常压蒸出二氯甲烷,后在 45 ~ 50 °C 经减压蒸过量草酰氯,向冷却后所得残余物中加入无水丙酮 10 ml 混匀得到乙酰水杨酰氯无水丙酮溶液(备用)。另在装有搅拌、恒压滴液漏斗和温度计的 125 ml 三颈瓶中,加入对乙酰氨基酚 3.0 g,水 20 ml。搅拌下,于 10 ~ 15 °C 缓缓加入氢氧化钠液 12 ml (氢氧化钠 1.2 g、加水至 12 ml),降温至 8 ~ 12 °C。慢慢滴加上述制得的乙酰水杨酰氯无水丙酮液(约 30 ~ 40 min 滴毕)。调节 pH 9 ~ 10,于 20 ~ 25 °C 搅拌 1.5 ~ 2 h。反应毕,抽滤,用水洗至中性,烘干,得产品^[6,7]。

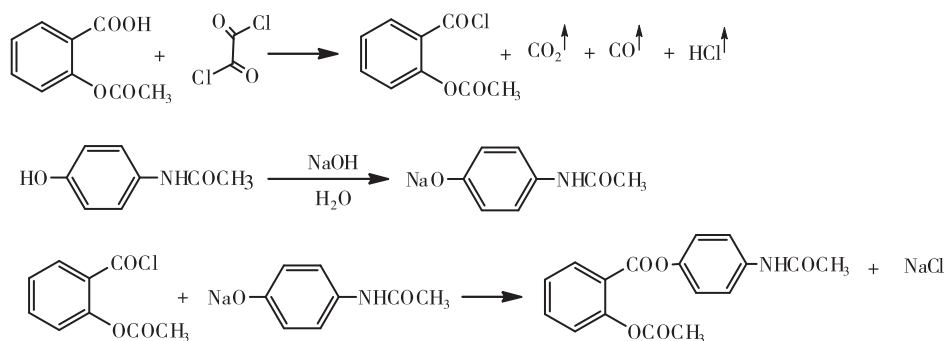


图 2 改进后的贝诺酯合成路线

Fig. 2 Improved synthetic route of benorylate

2 结果

2.1 贝诺酯合成实验工艺改进后优点

投料量明显减少,阿司匹林、扑热息痛投料量分别由 8.6 g、9.0 g 减少到 3.0 g、3.6 g,阿司匹林酰氯制备反应温度由 70 ~ 75 °C 降低至 20 ~ 25 °C,酰氯制备反应时间由 2.0 ~ 3.0 h 缩短为 0.5 ~ 1.0 h,贝诺酯收率由 3.2% ~ 29.2% (平均收率 15.69%) 提高至 24.2% ~ 67.6% (平均收率 56.41%),提示该改进合成路线不仅减少底物投料量、节约成本,而且缩短反应时间、降低试验能耗,同时改进方法能大幅度提高率目标产物收率。

2.2 酰化剂蒸馏温度对贝诺酯的质量的影响

实验工艺改进前用 70 ~ 75 °C 进行蒸馏时,获得的乙酰水杨酰氯呈深黄至棕红色,用其制备的贝诺酯呈土黄色至棕色,熔点 162 ~ 168 °C;而实验工艺改进后用 45 ~ 50 °C 进行蒸馏时,获得的乙酰水杨酰氯呈淡黄色至黄色,用其制备的目标化合物呈

类白色,熔点 172 ~ 174 °C,提示采用改进路线中酰化剂蒸馏温度 45 ~ 50 °C 进行草酰氯蒸馏能明显提高获得的乙酰水杨酰氯质量,以及用此原料制备的贝诺酯产品质量。

3 讨论

贝诺酯合成实验是药物化学本科学生实验教学中的常规项目,实验过程耗时长,合成率低。对实验工艺实验改进后,反应条件温和,产率明显提高。将优化后的实验条件应用到药物化学本科学生实验教学中,实验效果较好。目标产物的平均收率从 15.69% 提高到 56.41%,同时产品性状获得明显改善,由原先的土黄色至棕色转变为类白色。制备乙酰水杨酰氯时的反应温度与蒸馏温度对产物的质量影响较大,当两者均不宜超过 50 °C 时获得的产品质量较好,若温度高于 70 °C,则阿司匹林酰氯结构中乙酰基可能发生分解,形成邻羟基苯甲

(下转第 443 页)

表 1 两组患者各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of each index between the 2 groups

组别	<i>n</i>	平均住院日(d)	平均住院费(元)	药品比例(%)	患者满意度(分)
对照组	51	8.65 ± 3.50	4 826.90 ± 1 402.77	7.04 ± 1.49	96.25 ± 3.71
路径组	113	6.02 ± 1.40	4 617.02 ± 1 158.09	5.92 ± 2.15	98.65 ± 1.37
<i>t</i>		5.176	1.004	3.391	-4.48
<i>P</i>		0.000	0.317	0.001	0.000

临床路径缩短了平均住院日,提高了工作效率^[4]。实施临床路径后,大肠息肉内镜下电切术平均住院日由(8.65 ± 3.50)d 降至(6.02 ± 1.40)d,增加了床位周转率,使卫生资源得到更为充分的利用。

临床路径使药品比例下降,合理应用药物,避免出现不同医生开不同药物及滥用抗生素等现象,也在一定程度上防范了药物购销过程中的一些时弊。

平均住院费与实施临床路径前相比,有所降低,但无统计学意义,与卫生部规定的相关检查项目增加及患者多要求无痛手术产生麻醉费用有关。与实施路径前相比,规定的检查项目增加了血型、Rh 因子、感染性疾病筛查(乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒)、消化道肿瘤标记物筛查等,上述检查是手术及息肉病人临床路径须完善的检查,而实施临床路径前均未做,检查费用平均约增加 567 元。除外上述所增费用,患者的住院费用是降低的。

临床路径提高了患者满意度。这是因为医护人员按照临床路径表单进行诊疗及护理工作,每一项程序均公开、透明、及时、有章可查,减少了医患纠纷,同时,在实施过程中,护士不再是被动地执行医嘱,而是主动、有计划性和预见性地进行护理工作,提高了护士的工作效率和积极性,培养了护士的成就感和自律性^[5,6]。

综上所述,临床路径可以缩短平均住院日,降低药品比例,规范医疗行为,避免资源浪费,减少医疗差错,改善医患关系,改进医疗质量,提高医疗技术水平。目前,已经成为一种有效的医院质量管理工具和疾病诊疗及评估标准,是新医改进程中可行的一项医疗举措。

4 参考文献

[1] 蔡军峰,刘涛. 临床路径在大肠息肉住院患者的应用[J]. 实用临床医学,2009(6):113-114.

[2] 周楠,王繁可. 临床路径在单病种付费中的应用研究进展[J]. 医学研究生学报,2011(6):651-654.

[3] Kichiner DJ, Bundred PE. Clinical pathways (editorial comment)[J]. MedjAust,1999(2):54-57.

[4] 齐德广,秦银河,李书章,等. 确定多术式单病种临床路径实施范围和住院时间方法的研究[J]. 第三军医大学学报,2003(1):63-65.

[5] 成翼娟,戴红霞,宁宁. 临床路径在膝关节镜手术患者中的应用研究[J]. 中华护理杂志,2004(7):489.

[6] 张晓蓉,马莉莉,方海燕. 成本控制与临床路径管理在乳腺癌围手术期的应用[J]. 实用临床医药杂志,2011(22):14-16.

(2012-04-05 收稿,2012-05-21 修回)
编辑:张丽君

(上接第 441 页)

酰氯,后者易产生分子间缩合,形成含有邻羟基苯甲酸苯酯的高聚物杂质;同时温度升高邻羟基苯甲酰氯还可能发生氧化聚合,形成带有多聚共轭链的深色杂质,影响目标产物的分离与纯化。另外,改进实验条件后目标产物合成时间由约 8 h 缩短为近 4 h,实验效率提高,降低反应的投料量和能耗,降低实验教学成本。以毒性较低的试剂草酰氯替代污染较大、毒性更大的试剂氯化亚砷,避免了由于二氧化硫等有毒气体的排放而产生的更大环境污染,较有利于环境保护和保证学生实验安全。其次由于该改进实验后原料阿司匹林与扑热息痛用量明显减少,产物收率明显提高,这为今后药学专业本科生药物化学实验的微量化奠定了理论与实践基础。

4 参考文献

[1] 尤启东,陈连植. 药物化学实验与指导[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000:111-113.

[2] 王文静,吕玮,卢泽. 贝诺酯的合成[J]. 河南大学学报(医学版),2006(25):41-42.

[3] 滕小波,钱捷. 贝诺酯的合成进展[J]. 山东化工,2009(38):23-25.

[4] 韩立伟,白术杰. 贝诺酯合成的工艺改进[J]. 黑龙江医药科学,2007(30):26.

[5] 李婉茹,王树辉. 贝诺酯合成工艺的改进[J]. 黑龙江医药科学,2008(23):53-54.

[6] 周宇怀,王德琳. 微型有机化学实验[M]. 北京:科学出版社,1999:1-13.

[7] 闻韧. 药物合成反应[M]. 2 版. 北京:化学工业出版社,2003:137-145.

(2012-03-10 收稿,2012-05-23 修回)
编辑:潘 娅