

# 贝诺酯的原料制备及其表征

王瑾<sup>1</sup>, 孙微<sup>2</sup>

(1.牡丹江师范学院,黑龙江 牡丹江 157012 2.哈药集团 世一堂制药厂,黑龙江 哈尔滨 150088)

**摘要** 以乙酸钠作为催化剂,研究了阿司匹林的合成反应。实验考察了催化剂的用量、反应时间以及温度对阿司匹林收率的影响。结果表明乙酸钠有较好的催化活性。当乙酸钠用量为反应物总量的3%、反应温度为55℃、反应时间为50min时,合成收率可达81.9%。对以阿司匹林和扑热息痛为原料合成贝诺酯的工艺进行了改进,考察了不同溶剂对贝诺酯收率的影响。结果表明,在甲苯-水反应介质中贝诺酯的收率可达90%。

**关键词** 贝诺酯;阿司匹林;相转移催化

中图分类号:TQ

文献标识码:A

文章编号:1001-0017(2009)06-0033-03

## Preparation and Characterization of Aspirin and Benorilate

WANG Jin<sup>1</sup> and SUN Wei<sup>2</sup>

(1. Mudanjiang Normal College, Mudanjiang 157012, China;

2. Shi Yi Tang Pharmaceutical Factory, Harbin Pharmaceutical Group, Harbin 150088, China)

**Abstract:** Aspirin was synthesized with using sodium acetate as the catalyst. The dosage of the catalyst, the reaction time and temperature which had effects on the yield of aspirin was studied. The results showed that sodium acetate had better catalytic activity, when the dosage of sodium acetate in the system was 3%, reaction temperature was 55℃, reaction time was 50min, and the yield of aspirin could reach 81.9%. The synthesis process of benorilate which taken aspirin and acetaminophen as raw materials was improved and the effect of different solvents on the yield of benorilate was investigated. The yield of benorilate was up to 90% in the system of toluene-water medium.

**Key words:** Benorilate; aspirin; phase transfer catalysis

## 前言

贝诺酯又名扑炎痛、苯乐莱和解热安,是非甾体类解热镇痛药,作为环氧酶抑制剂临床上主要用于治疗风湿及类风湿性关节炎、骨关节炎、神经痛、头痛和感冒引起的中度钝痛等<sup>[1]</sup>。贝诺酯经口服进入体内后,经酯酶作用释放出阿司匹林和扑热息痛而产生药效,既有阿司匹林的解热镇痛抗炎作用,又有扑热息痛的解热作用<sup>[2~4]</sup>。由于体内分解不在胃肠道中进行,因而避免了阿司匹林对胃肠道的刺激,克服了阿司匹林用于抗炎引起的胃痛、胃出血和胃溃疡等缺点<sup>[5]</sup>。

贝诺酯通常在阿司匹林和扑热息痛的基础上

进一步合成<sup>[6]</sup>,合成贝诺酯的原料阿司匹林,其化学名称乙酰水杨酸,不仅用于医学,在其他领域亦有广泛应用<sup>[7]</sup>,最新研究表明它还可用于防治癌症,如乳腺癌、卵巢癌、食道癌和直肠结肠癌等<sup>[8,9]</sup>。

本文的主要目的是寻找一种合适的合成阿司匹林的催化剂,并探讨了催化剂的用量对阿司匹林合成反应的影响,考查了反应时间和反应温度对阿司匹林合成反应的影响以及不同的溶剂对贝诺酯收率的影响。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

实验仪器:傅立叶红外光谱仪,360Nicolet型,

收稿日期 2009-06-02

作者简介:王瑾(1982-),女,辽宁开原人,牡丹江师范学院化学系助教,硕士学位,主要从事有机合成。

(上接第32页)

开发与应用,1996,11(4):21~25.

[3] 刘建宇,赵起超,郑庆华.水基汽车表面防护蜡的研究[J].辽宁化工,2003,32(5):190~193.

[4] 任晓光,刘嘉敏.皮革去污上光用乳化蜡的研制[J].精细石油化工,2002,3:39~41.

[5] 曹志涛,侯波,陈文艺,等.石蜡无催化剂氧化改性[J].辽宁石油化工大学学报,2005,25(2):26~28.

[6] 侯波,曹志涛,陈文艺,等.喷雾型水果保鲜蜡的研制[J].辽宁石油化工大学学报,2005,25(3):14~16.

[7] 蔡玉海.汽车防锈蜡的开发应用[J].防腐蚀工程,1992,8(4):20~22.

美国尼高力公司。

试剂 4-乙酰氨基酚,化学纯,国药集团化学试剂有限公司;氯化亚砷,化学纯,天津市博迪化工有限公司;水杨酸,化学纯,天津市医药公司;乙酸酐,化学纯,开封化学试剂总厂;乙酸钠,化学纯,沈阳市新西试剂厂;聚乙烯醇,化学纯,沈阳市试剂五厂。

## 1.2 实验步骤

### 1.2.1 阿司匹林的制备

称取水杨酸 3g 置于 100mL 锥形瓶中,加入醋酐 6mL,加入一定量的催化剂,在 50~60℃ 的水浴锅上振摇 10min,若已析出结晶,仍于 50~60℃ 水浴内反应 10min,冷却,待结晶析出后加蒸馏水,继续冷却直至乙酰水杨酸完全析出,抽滤,洗涤,重结晶得产品。

### 1.2.2 乙酰水杨酰氯的制备

在 100mL 干燥的圆底烧瓶中依次加入阿司匹林 10.5g、氯化亚砷 10.5g 及无水吡啶 2 滴,缓缓升温至 75℃,反应物回流,继续保温 1h 左右至无尾气放出,改用蒸馏装置减压蒸去多余的氯化亚砷,稍冷至 40℃ 以下,加入 10mL 甲苯,加盖防潮备用。

### 1.2.3 贝诺酯的制备

于 250mL 三颈瓶中加入对乙酰氨基酚 10g、水 60mL 和 5% 的 PEG,均匀搅拌,再加入 40mL 甲苯,冰浴冷至 10℃ 以下,慢慢滴加 20% 氢氧化钠溶液至反应液 pH 值为 10~11。再缓慢滴加前步所得乙酰水杨酰氯。继续搅拌反应 2h,抽滤,重结晶得产品。

## 2 产品表征

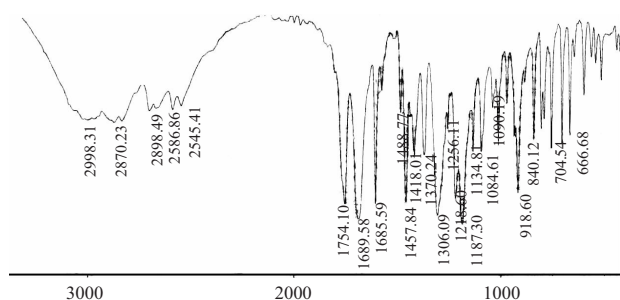


图 1 阿司匹林的红外光谱

Fig. 1 IR spectrum of aspirin

表 1 阿司匹林的红外光谱分析

Table 1 IR date of aspirin

理论值 /cm <sup>-1</sup>	实测值 /cm <sup>-1</sup>	振动形式	基团归属
1720~1706	1754.10	C=O 伸缩振动	-C=O
1600~1450	1605.59	芳环伸缩振动	苯
1465~1340	1370.24	C-H 的伸缩振动	-CH <sub>3</sub>
1240~1050	1134.61	C-H 键的弯曲振动	-CH <sub>3</sub>

在图 1 中可以看到:

(1)1754.10cm<sup>-1</sup> 附近产生了很强的吸收峰,是 C=O 伸缩振动吸收峰,并且在 1300~1000 cm<sup>-1</sup> 有 C-O 不对称伸缩振动吸收峰。在 1605.59 cm<sup>-1</sup>, 1483.77 cm<sup>-1</sup>, 1457.84 cm<sup>-1</sup> 和 1450 cm<sup>-1</sup> 出现强度不等的 4 个峰,这些都是芳香族化合物特有的峰。

(2)1370.24 cm<sup>-1</sup> 有吸收峰,这是 -CH<sub>3</sub> 的特征吸收峰,C-H 键的伸缩振动,1134.61 cm<sup>-1</sup> 为 C-H 键的弯曲振动。由此认为该谱图是阿司匹林的红外谱图。

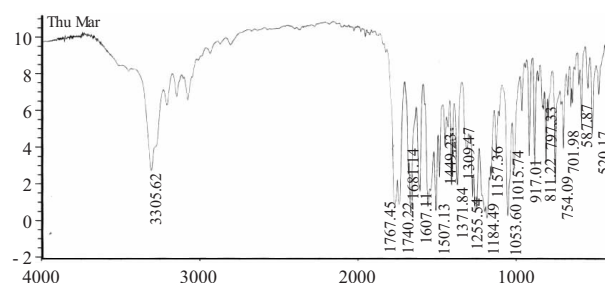


图 2 贝诺酯的红外光谱

Fig. 2 IR spectrum of benorilate

表 2 贝诺酯的红外光谱分析

Table 2 IR date of benorilate

理论值 /cm <sup>-1</sup>	实测值 /cm <sup>-1</sup>	振动形式	基团归属
1465~1340	1371.84	CH 的伸缩振动	-CH <sub>3</sub>
1240~1050	1125.64	C-H 弯曲振动	-CH <sub>3</sub>
1600~1450	1607.11	- 芳环伸缩振动	苯
3500~3100	3305.62	NH 的伸缩振动	N-H
	1715	C=O 伸缩振动	-C=O
1270~1230	1255.54	C-O-C 弯曲振动	C-O

在图 2 中可以看到:

(1)1767.45cm<sup>-1</sup> 附近产生了很强的吸收峰,是 C=O 伸缩振动吸收峰,并且在 1309.47~1015.74 cm<sup>-1</sup> 有 C-O 不对称伸缩振动吸收峰。在 1607.11 cm<sup>-1</sup>, 1556.47 cm<sup>-1</sup>, 1507.13 cm<sup>-1</sup> 和 1483.36 cm<sup>-1</sup> 出现强度不等的 4 个峰,这些都是芳香族化合物特有的峰。

(2)1371.84cm<sup>-1</sup> 有吸收峰,这是 -CH<sub>3</sub> 的特征吸收峰,C-H 键的伸缩振动,1125.64cm<sup>-1</sup> 为 C-H 键的弯曲振动,3305.62 cm<sup>-1</sup> 的 N-H 伸缩振动为酰胺的标志,在 1255.54 cm<sup>-1</sup> 的有 C-O-C 弯曲振动是典型的酯的特征峰。由此认为该谱图是贝诺酯的红外谱图。

## 3 结果与讨论

### 3.1 合成阿司匹林实验条件的探讨

乙酸钠作为催化剂, n (水杨酸): n (乙酸酐) = 1:3.0。

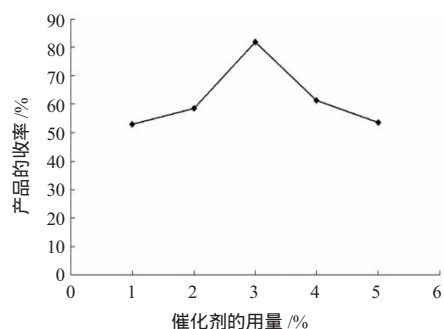


图3 催化剂的用量对反应的影响

Fig. 3 The effect of the catalyst amount on the reaction

由图3可见,随着催化剂用量的增加收率提高,催化剂用量为总质量的3%时收率最高。当催化剂的用量超过3%收率反而下降。

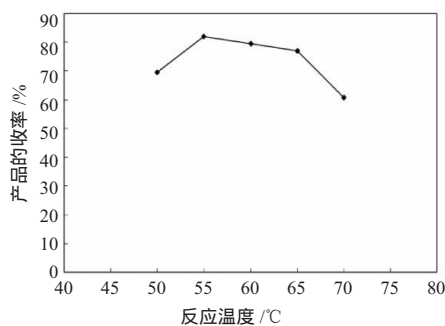


图4 温度对反应的影响

Fig. 4 The effect of the reaction temperature on the reaction

由图4可见,温度为55°C时收率最高,达到81.9%。超过55°C时该反应收率反而下降,说明当温度较高时不利于阿司匹林的合成。

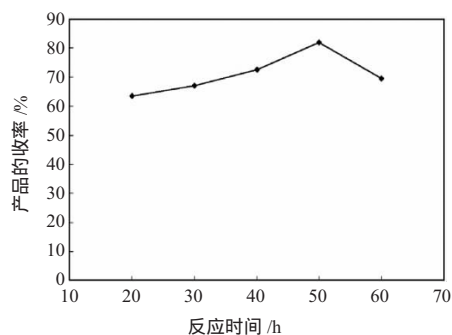


图5 时间对反应的影响

Fig. 5 The effect of the reaction time on the reaction

由图5可见,随着反应时间的延长阿司匹林收率提高,但超过50min以后收率反而下降。

### 3.2 合成贝诺酯实验条件的探讨

在温度、反应时间及其他条件都相同的条件下只改变溶剂进行实验。

表3 不同的溶剂对酯化率的影响

Table 3 The effects of different solvents on the yield

反应溶剂	酯收率 /%
丙酮	70
丙酮和水	65
醋酸正丁酯和水	83
甲苯和水	90
苯和水	88

由表3可见,使用不同的溶剂贝诺酯合成的收率不同。用丙酮,丙酮-水或者醋酸正丁酯-水,作溶剂收率较低,而在苯-水及甲苯-水反应介质中贝诺酯的收率均较高,考虑到苯的毒性较大所以用甲苯作为溶剂。

## 4 结论

用乙酸钠作催化剂合成阿司匹林最适宜的反应条件是:  $n(\text{水杨酸}) : n(\text{乙酸酐}) = 1 : 3$ , 乙酸钠用量为反应物总量的3%, 反应温度为55°C, 反应时间50min 最适宜条件下收率达81.9%。用弱碱乙酸钠做催化剂时有较高的收率,且无腐蚀性,不污染环境。

在乙酰水杨酰氯和扑热息痛的钠盐的反应中,以聚乙二醇(PEG)为相转移催化剂,选用甲苯-水作反应介质,产物收率可达90%。

### 参考文献:

- [1] 姜志猛,蒋平,王卉.贝诺酯合成工艺改进[J].中国医药工业杂志,1995,16(11):162.
- [2] 张明玉,张培兴.水杨酸衍生物—贝诺酯的合成[J].中国药学杂志,1989,24(9):5443.
- [3] 艾庆霞.贝诺酯合成工艺的改进[J].中国医药工业杂志,1995,26(12):532.
- [4] 郑时龙,何菱,麦妙.贝诺酯的相转移催化合成[J].中国现代应用学,1997,14(5):29~30.
- [5] 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(1):40~42.
- [6] 刘宝,李晓新,王玮.贝诺酯的相转移催化合成[J].开封医专学报,2000,19(1):37.
- [7] 胡小铭,吴小鉴.阿司匹林[J].化学教学,2001,(10):25~27.
- [8] 周宁怀,王德林.微型有机化学实验[M].北京:科学出版社,1999,78~79.
- [9] 任春晖,高文革.阿司匹林的用途及进展[J].中华临床内科杂志,2004,12(6):1045~1046.