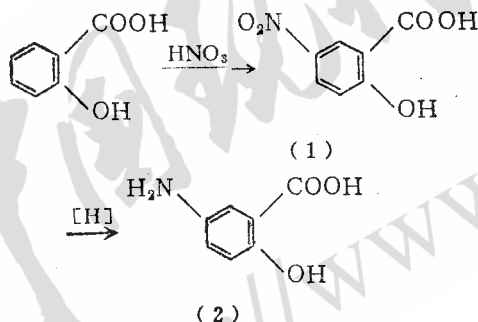


马沙拉嗪合成工艺改进

陆 涛* 尤启冬 (中国药科大学有机教研室, 南京 210009)

马沙拉嗪(5-氨基水杨酸, 5-ASA), 由瑞典 Pharmacia AB 公司开发, 于1985年6月由英国 Tillots Labs 公司首次上市。用于治疗慢性溃疡性结肠炎^[1]。目前临床上已广泛使用的治疗溃疡性结肠炎药柳氮磺吡啶(SASP)经结肠内细菌分解即生成磺胺吡啶与5-ASA。研究表明: 5-ASA 是发挥局部消炎作用活性的化合物。直接使用5-ASA疗效与 SASP 相同, 且可减少 SASP 引起的大多数副作用。至今已有十多个国家使用本品治疗溃疡性结肠炎。

5-ASA 合成国内外皆有报导^[2,3], 一般以水杨酸为原料, 经硝化、还原而制得。我们也采用此路线, 但在反应试剂、条件上进行了改进。



按文献^[3]水杨酸硝化反应用70%硝酸于70℃反应, 收率为33%。所用硝酸浓度较高, 腐蚀性大。我们参照国外文献^[4], 以冰乙酸为溶剂, 用普通硝酸在适宜温度下反应, 收率为31.15%。

5-硝基水杨酸还原有用锌粉—盐酸^[2]或铁粉—盐酸^[3]进行。这两种方法皆存在后处理麻烦和三废问题, 我们参照有关文献用催化氢化方法制得5-ASA, 粗品收率达90%左右, 比现有文献收率(70%左右)高。三废污染小, 操作简便。

实验部分

5-硝基水杨酸(1)

水杨酸0.5 mol 用冰乙酸溶解, 然后滴加等摩尔浓度浓硝酸与9倍量冰乙酸混合液, 搅拌直至无气体放出。加入冰水, 析出固体。过滤干燥重结晶, 收率31.15%、mp 227—230(文献^[4]228°)

5-氨基水杨酸(5-ASA)(2)

将5-硝基水杨酸(1)在一定溶剂中, 碱调 pH 7 以上, 活性碳脱色后过滤, 再调 pH 8—8.5, 用2%氯化钯催化氢化, 粗品收率达90%左右。

粗品重结晶参照文献^[5]制备。产品为灰白色固体, mp 276—277°(文献^[2]280°)。C₇H₅N 元素分析在要求之内(<0.5%), MS(m/z) 153(M⁺), 135(M⁺-H₂O) 107(M⁺-H₂O-CO), IR 和 ¹HNMR 图谱与文献相同^[6]。

参考文献

- 1 国家医药管理局医药工业情报中心站等. 世界新药. 北京: 中国医药科技出版社, 1987.
- 2 Weil H, Traun M, Marcel S. Reduction of Substituted Salicylic acids. 55B. Ber, 2664. 1922.
- 3 朱绵江, 韩翠琳, 傅广建. 马沙拉嗪的合成. 中国医药工业杂志, 1991, 22(7):295
- 4 Barany HC, Pianka M. An improved Method of Nitrating Aromatic O-Hydrocarboxylic acid and their esters. J Chem Soc, 1946, 2:965.
- 5 De Schouwer E, Roets E. Treatment of Crohn's disease and Colitis ulcerosa with purified 5-ASA. Farm Tijdschr Belg, 1984, 61:143
- 6 Sadtler Standard Spectra IR33100K, NMR 27680M.

收稿日期: 1993—05—29

* 陆涛, 男, 30岁。1989年中国药科大学药化专业硕士研究生毕业, 讲师