

阿司匹林锌的研制(I)

高 革 王福慧 索鸿勋 张连洪¹ (沈阳 110015 辽宁省医药工业研究院; ¹ 沈阳 110032 辽宁中医学院)

摘要 目的:研究阿司匹林锌的化学合成方法。方法:以阿司匹林和硫酸锌为原料,经两步反应合成阿司匹林锌。结果:得到的样品经 IR、NMR、MS 等波谱分析及元素分析,热分析证明该化合物为阿司匹林锌。总收率为 80%。结论:该合成方法收率稳定,合成周期短,合成路线完全可行。
关键词 阿司匹林锌;阿司匹林;硫酸锌;合成

Preparation of Zinc Aspirin(1)

Gao Ge (Gao G), Wang Fuhui (Wang FH), **Suo Hongxun** (Suo HX), *et al* (Liaoning Institute of Pharmaceutical Industry, Shengyang 110015)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the synthesis method of Zinc aspirin. **METHOD:** Taking aspirin and Zinc sulfate as the starting material, Zinc aspirin was synthesized by two steps of reaction. **RESULTS:** The product is proved to be Zinc aspirin by IR, NMR, MS, element analysis and thermal analysis. The overall yield amounted to 80%. **CONCLUSION:** The yield rate is steady, and the synthesis period is short. It was a practical synthetic method.

KEY WORDS Zinc aspirin, aspirin, Zinc sulfate, synthesis

阿司匹林是常用解热镇痛药。从其研制到应用已有近百年历史但仍久用不衰。尤其是近十几年人们又不断发现其新用途。锌是人体必需微量元素之一,并对免疫和防御机能有很大作用。亦有报道锌有抑制流感病毒和复制作用^[1,2]。因此,我们将阿司匹林和锌合成新的化合物,即可体现阿司匹林的解热镇痛作用又体现锌的提高免疫作用。本文以阿司匹林为起始原料,加碳酸氢钠使成钠盐,然后与硫酸锌反应而得。本合成方法简单,合成周期短,收率稳定,原料易得并且不含有毒物质,因此没有三废的存在。

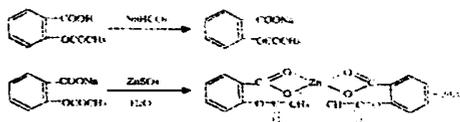
1 仪器与试剂

X₄型显微熔点测定仪,温度计未经校正;Carlo

Eraba-1106 元素分析仪;AA-650 型原子吸收分光光度计;PE983 红外分光光度计;AC-250 型核磁共振仪;VG70-SE 型质谱测定仪;TAS-100 型差热分析仪。

试剂均为分析纯;阿司匹林为药用规格。

2 合成路线



3 实验操作

称取碳酸氢钠 12.5g,加水 150 ml。控制温度在 30℃左右,搅拌溶解,加阿司匹林 25g,继续搅拌,并保

持温度在 30 ℃ 以下,反应 20 ~ 30 min,直至全溶。再逐步滴加预先配好的硫酸锌溶液(取硫酸锌 20g,加水 50 ml),至析出白色沉淀,继续搅拌 15 min,停止搅拌。室温放置,抽滤,干燥,得白色固体,收率在 80 %。

4 结构确定

4.1 mp:114 ~ 116 ℃(分解)。原子吸收光谱:Zn 元素的理论值:14.22%;实测值:14.06%。元素分析:理论值:C 47.03%;H 3.95%;实测值:C 46.97%,H 3.94%。IR(KBr, cm^{-1}):3351(H_2O 峰);3054(Ar-H);1738(-C=O);1600附近(芳环骨架振动);1449,1371(- CH_3);1560,1406(芳香羧酸酯羰基的伸屈振动);1200附近(C-O-C)。 ^1H NMR(丙酮) δ (ppm):2.24(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$);7.07(2H, dd, $2 \times \text{CH}$);7.27(2H, m, $2 \times \text{CH}$);7.52(2H, m, $2 \times \text{CH}$);8.06(2H, dd, $2 \times \text{CH}$)。 ^{13}C NMR:149.8(C-1=C-);125.9(C-2=C-O);131.3(C-3=CH-);124.4(C-4=CH-);131.4(C-5-CH=);122.3(C-6=CH-);168.8(C-7-C-O);169.6(C-8-C=O);19.3(C-9, - CH_3)。MS:(m/e)459(m^+)。

4.2 结晶水的确定 在测定干燥失重时(105 ℃),我们发现本品失重较大,约失重 8 % 左右,怀疑本结构是否含结晶水,因此又进一步用卡费休氏水份测定法测定。结果与干燥失重法结果相同。又通过 TG-DTA 差热分析测定发现在 97.5 ~ 101.8 ℃ 温区失水 8.2 %,其失水率与本品含 2 分子结晶水(7.8 %) 接近。因此,我们确认本品结构中含 2 个结晶水。

综合以上分析结果,本文合成的阿司匹林锌其结构确认无异。其分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 分子量为:459.71。

5 药效学试验

5.1 解热作用实验 将体温正常的家兔 30 只(雌雄各半)按性别均均分成 6 组,每组 5 只,除阳性对照组外各组动物分别经耳静脉注射伤寒、副伤寒菌苗。1 h 后

一组动物以胃管经口给与阿司匹林,一组经口给予生理盐水,另 3 组分别给以不同剂量的阿司匹林锌。各组给药的液体容量相同。于注射伤寒、副伤寒菌苗后 0.5, 1, 2, 3, 4 和 5 h 分别测量各组家兔的体温。实验结果表明阿司匹林给药后 1 h 家兔体温仍有上升趋势,而阿司匹林锌组(与阿司匹林同等剂量及低于阿司匹林剂量组)给药后 1 h 体温均显著降低,因此可认为阿司匹林锌的解热作用的出现速度快于阿司匹林。

5.2 抗炎性渗出实验 将雄性小白鼠 60 只,随机分为 6 组,5 个给药组分别经口给以不同剂量的阿司匹林锌、阿司匹林,而对照组经口给以生理盐水,给药后 40 min 各鼠经尾静脉注射 0.5 % 伊文氏兰。5 min 后腹腔注射醋酸溶液,30 min 后处死,以蒸馏水冲洗腹腔,将冲洗液离心后用分光光度法计算出每毫升冲洗液的伊文氏兰含量。实验结果表明阿司匹林锌及阿司匹林均有抗醋酸所致的小鼠腹膜的炎性渗出作用。但阿司匹林锌的抗炎渗出作用强于阿司匹林组。

5.3 体外抗病毒实验 将阿司匹林锌配制成 2 % 水溶液,经除菌处理后,与等量不同病毒含量的流感病毒液(甲型流感病毒),于室温作用 1 h 后,接种鸡胚囊腔,培育一定时间后,检测流感病毒在鸡胚中繁殖被药物抑制的情况。实验结果表明阿司匹林锌对浓度为 3200 EID₅₀ 流感病毒有抑制生长的能力。阿司匹林锌具有较明显的抗甲型流感病毒在鸡胚中生长的作用。

致谢:药效学实验由沈阳药科大学王敏伟、薛淑英等老师完成。

参考文献

- 1 索鸿勋,郦章炎,于占洋,等. 锌制剂的研究进展. 药物制剂信息,1987,5: 33.
- 2 应连成,谢海峰,刘淑清,等. 锌剂抗病毒感染的治疗观察. 天津医药,1988,16(11): 686.