

磷柳酸的制备工艺研究

冯淑华 乔 卫(天津 300203 天津医科大学药学院)

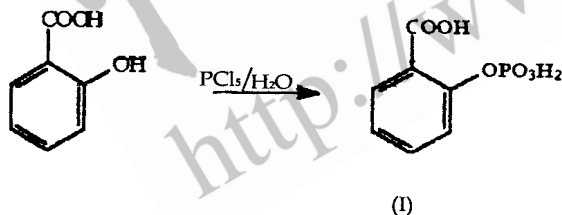
摘要 目的: 研究磷柳酸的制备工艺, 确定最佳工艺条件, 提高产品收率。方法: 采用正交试验设计方法, 对磷柳酸制备的反应条件进行优选。结果: 最佳工艺条件为: 室温反应 1 h、60~70℃ 反应 0.75 h、75~80℃ 1.5 h, 水解反应温度为 10℃。收率为 92.5%。结论: 优选后的工艺条件, 反应缓和, 收率高。水解温度提高, 将进一步提高收率。
关键词 磷柳酸; 正交实验设计; 工艺研究

Study on the preparation of fosfosal

Feng Shuhua, Qiao Wei(Tianjin 300203 Department of pharmacy, Tianjin Medical University)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the technique for preparation of Fosfosal and select the best reacting conditions to increase the product yield. **METHOD:** The optimum reaction conditions of Fosfosal preparation are selected by orthogonal design method. **RESULT:** The optimum reaction conditions are: 1 h at room mperature; 0.75h at 60~70℃; 1.5h at 75~80℃. Hydrolysis is at 10℃ to gave a Yield of 92.5%. **CONCLUSION:** The reaction was mild and the yield was high in the optimum technical conditions. Analysis of factor- index indicates that the increase of hydrolysis temperature may enhance the yield.
KEY WORDS Fosfosal, orthogonal design, research of technics

磷柳酸(Fosfosal I)是一个水杨酸衍生物,是八十年代中期国外开发的一个新的解热镇痛药,与同类药物阿斯匹林比较,具有溶于水、易吸收、分布快、毒性低等优点,对内源性前列腺素无抑制作用^[1],故无胃不适、胃出血和致溃疡等副作用,可空腹服用。经药理及临床试验证明,对多关节炎、肌肉骨骼和关节痛的镇痛作用以及全面评价,均优于赖氨酸阿斯匹林。根据国外报导^[2],我们对磷柳酸进行了合成。



我们在现有的条件下,按文献方法所得收率为 70% 左右,为了进一步提高收率,对影响收率的因素进行考察优化。经初步试验确定影响收率的因素有第 1 步反应温度和反应时间,第 2 步水解反应温度。采用正交设计的方法,对上述条件进行优选。

1 仪器与试剂

1.1 仪器: 日立 270-30 红外分光光度计, PE-240 型元素分析仪。熔点测定为 B 形管(温度计未校正)。

1.2 试剂: 水杨酸(山东新华药厂); 五氯化磷: 化学纯(上海海亭化工厂); 所用溶剂均为化学纯。

2 实验方法与结果

2.1 正交试验设计

根据预实验确定采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,以磷柳酸的收率为指标,考察了第 1 步反应的三个不同温度下反应的时间、水解温度等四个因素,每个因素设三个水平,其因素水平表见表 1。

表 1 因素水平表

因素 水平	室温反应 时间 A(h)	60~70℃ 反应 时间 B(h)	75~80℃ 反应 时间 C(h)	水解温度 D(℃)
1	1	0	0	0
2	2	0.75	0.75	5
3	3	1.5	1.5	10

2.2 磷柳酸的制备

按 $L_9(3^4)$ 正交试验设计要求,安排 9 个试验,每个试验做两次。其操作方法为: 将水杨酸 8.28g(0.06mol), 五氯化磷 12.7g(0.061mol), 置于干燥的三颈瓶中, 分别在室温、60~70℃、75~80℃ 搅拌反应, 时间按因素水平表中 A、B、C 项下进行。反应中放出的氯化氢气体用碱液吸收。反应毕, 冷却, 在因素水平表中 D 项下温度条件下加入丙酮 15ml 及无水苯 15ml, 滴加蒸馏水 3.24ml(0.18mol), 在该温度下搅拌水解反应 2h, 再加入 30ml 无水苯搅拌, 放置 24h, 过滤, 用少量无水苯洗涤沉淀, 减压干燥, 得白色固体。

上述粗品, 加无水丙酮与无水苯, 室温搅拌 3 h, 过滤, 得白色固体, mp. 168~170℃。(结果见表 2)。IR(cm^{-1}) 3500-

2500(宽峰- OH), 1700(C= O), 1300, 1200(P= O)。元素分析: C 38. 59%、H 3. 21%、P 14. 33%。

2.3 结果

表 2 L₉(3⁴) 试验安排表与结果

试验号	A	B	C	D	(结果- 70)%		Y(y ₁ + y ₂)
					y ₁	y ₂	
1	1	1	1	1	0. 18	3. 10	3. 28
2	1	2	2	2	11. 87	10. 41	22. 28
3	1	3	3	3	14. 06	16. 99	31. 05
4	2	1	2	3	10. 41	8. 95	19. 36
5	2	2	3	1	10. 41	11. 14	21. 55
6	2	3	1	2	8. 22	6. 75	14. 97
7	3	1	3	2	10. 41	10. 41	20. 82
8	3	2	1	3	10. 41	13. 33	23. 74
9	3	3	2	1	6. 75	5. 29	12. 04

$\Sigma Y=169. 09$ $\Sigma Y^2=3676. 59$ $CT=1588. 41$

2.4 极差分析^[2]

根据表 2 数据, 进行极差分析, 结果见表 3。

表 3 极差分析表

	A	B	C	D
I	56. 61	43. 36	41. 99	36. 87
II	55. 88	67. 57	53. 68	58. 07
III	56. 60	58. 06	73. 42	74. 15
$\bar{I}$	18. 87	14. 45	14. 00	12. 29
$\bar{II}$	18. 62	22. 52	17. 87	19. 36
$\bar{III}$	18. 86	19. 35	24. 47	24. 72
S	0. 06	47. 71	84. 12	116. 55
R	0. 52	8. 07	10. 47	12. 45

2.5 方差分析^[3]

根据表 2 数据进行方差分析, 结果见表 4。

表 4 方差分析表

来源	离差平方和	自由度	方差	F	显著性
A	0. 06	2	0. 03	0. 016	
B	47. 71	2	23. 85	12. 35	* *
C	84. 12	2	42. 06	21. 79	* *
D	116. 55	2	58. 27	30. 19	* *
E	17. 37	9	1. 93		

$F_{1-0. 01}(2, 9)=8. 02$ $F_{1-0. 05}(2, 9)=4. 26$ $F_{1-0. 1}(2, 9)=3. 01$

3 讨论与结论

3.1 由方差分析结果和表 3 中极差数据看出, 因素 D、C、B 均高度显著, 次顺序是 D→C→B→A, 说明因素 D、C、B 各水平的改变对收率有显著的影响, 而因素 A 不重要, 对收率的

影响无显著意义。

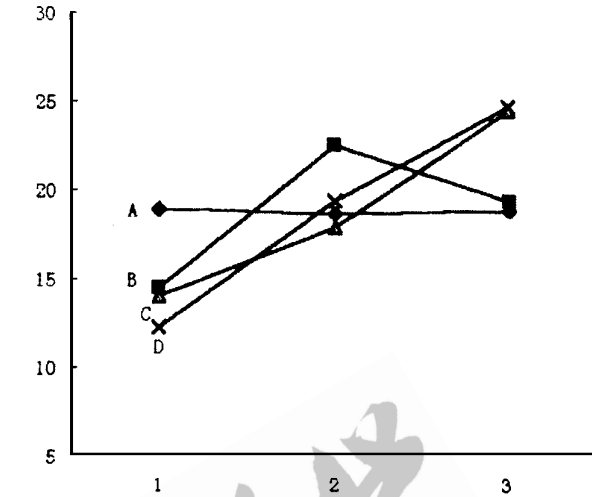


图 1 因素- 指标图

3.2 从因素- 指标关系图(见图 1)可看出各因素的变化趋势, B、C 和 D 因素的 B₂、C₃ 和 D₃ 的收率最高, A 因素对收率影响小, 为了缩短反应周期, A 因素取水平 A₁。这样反应的最佳条件是 A₁、B₂、C₃、D₃, 即室温反应 1h 60~70℃ 反应 0. 75h, 75~80℃ 反应 1. 5h, 水解温度 10℃。按上述条件重复两次, 收率平均 92. 5%, 高于其它 9 个号试验的收率, 高于文献值(87%)^[3]。经过优化的反应条件比文献的方法简单, 水解温度(D 因素)不必在低温(<5℃)下进行, 而可以在接近室温(10℃)条件下进行, 从因素- 指标关系图上看, 随温度的升高, 收率有提高的趋势。

3.3 因素 B、C 高度显著, 说明升温对收率有显著影响, 且有必要将升温分为两个阶段(60~70℃, 75~80℃), 而文献为一个阶段^[2, 4]。

参考文献

- 1 Garacia Rafanell J, Belles L, Sanchez MS, et al. Pharmacological study of 2-phosphonoxymethyl benzoic acid(Fosfosol), a new analgesic drug. A rzan im -forsch/Drug-Res, 1980, 30(II): 1091.
- 2 Marin Moga, Autonioc. Dr, Francia Barra, Em illa. et al. 2-phosphonoxymethyl benzoic acid, deren salze, Verfahren zu deren Herstellung pharmazeutische Zusammensetzungen. Gr. Offen, 1978, 2641526(CA: 1978, 88: 136317h).
- 3 徐吉民, 等. 正交法在医药科研中的应用. 北京: 中国医药科技出版社, 1987: 31、130、216.
- 4 Chem ley JD, Gindler EM, Sobtka H. The mechanism of the hydrolysis of salicyl phosphate. J Am Chem Soc, 1952, 74: 4347

收稿日期: 2000- 01- 25