苯扎贝特合成过程中的杂质分离及工艺改进

吴洁(淮阴工学院生化系,江苏　淮安 223001)

摘要: 目的　对分离得到的苯扎贝特合成过程中的一个杂质进行结构确证,分析其产生的原因,并由此提出了工艺改进的方法。**方法**　用柱色谱分离得到该杂质。**结果**　改进后苯扎贝特在其粗品中的含量由 79% 提高到 93%。**结论**　分离得到的该杂质是造成产品纯度降低的主要原因之一。

关键词: 苯扎贝特; 杂质分离; 工艺改进

中图分类号: R914.5　　**文献标识码**: B　　**文章编号**: 1007-7693(2006)04-0301-02

Impurities isolated and technology improved in the process of benzafibrate synthesis

WU Jie(*Department of Chemical and Biological Engineering, Huaiyin Industrial College, Huaian 223001, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To isolat and analyse an impurity in the process of benzafibrate synthesis and identify its structure. According to its structure, we put forward the improved method of benzafibrate synthesis. **METHODS**　In this paper, column chromatography has been used to isolat the impurity in benzafibrate. **RESULTS**　Benzafibrate content in its crude production had been raised from 79% to 93% after improved. **CONCLUSION**　The impurity was one of the reasons of the lower content of benzafibrat.

KEY WORDS: benzafibrate; impurities isolated; technology improved

苯扎贝特(benzafibrate),又名必降脂、苯甲酰乙胺妥明,是一个用于调节脂代谢紊乱的药物,主要用于 II_b, III和 IV型高血脂症的治疗,经卫生部批准,我国于 2000年初投放生产,目前主要采用的合成路线[1]见图 1。

具体合成方法如下:将 1mol对氯苯甲酰氯在 0~5℃滴入到 0.5mol对羟基苯乙胺和 500mL14%氢氧化钠水溶液中,于室温搅拌 2h,然后加入 1.5l甲醇,并于 55℃搅拌 2h后冷至 10℃,酸化至 pH=5~6,析出的白色固体经洗涤、干燥,得白色粉末 *N*-对羟基苯乙基-4-氯苯甲酰胺(CLN)。将 7.1mol该物质、35l丙酮及 4.300g氢氧化钠混合,于 25~30℃缓慢滴加 2.6l氯仿,滴毕使温度升至 35~37℃反应 4h,回流 3h,

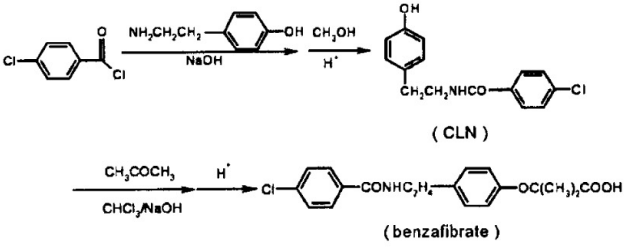


图 1　苯扎贝特的合成路线

Fig 1　Route of synthesis of benzafibrate

停止反应。减压蒸去溶剂,向剩余物中加入 30l水溶解,搅拌下滴入盐酸酸化至 pH=3~4,析出白色固体,干燥,丙酮重

作者简介: 吴洁(1969-),女,硕士,副教授,从事教学及药物合成等工作。Tel: 0517-3668176

中国现代应用药学 http://www.chinjmap.com

结晶得白色苯扎贝特固体，mp: 182 ~ 184℃。

但在合成过程中发现第二步得到的苯扎贝特粗品往往很黏，需经 3 ~ 4次重结晶才能达到纯度要求，后处理困难。针对上述问题，我们用薄层色谱（TLC）分析了苯扎贝特粗品的重结晶母液，发现除了产物斑点外，还另有一杂质斑点，其 R_f值略大于产物的 R_f值，用柱色谱分离该杂质，并对该杂质的结构进行了确证。

1 杂质分离及结构确证

1.1 仪器及试剂

熔点均使用 b型管测定，温度计未经校正；薄层色谱板采用硅胶 GF254（青岛海洋化工厂）与 0.8% CMC-Na溶液充分研磨后铺制，经 100 ~ 110℃活化 1h后备用，紫外 254nm处显色；红外光谱仪为 NICOLET Impact 410型，KBr压片；核磁共振仪为 Bruker ACF-300型，TMS为内标；质谱仪为 Agilent 1100 LC\MSD型。色谱柱（自制玻璃柱）：600mm × 20mm；UV-1型三用紫外分析仪（上海顾村医用仪器厂）展开剂：乙酸乙酯-石油醚-冰醋酸 =10∶40∶0.25；试剂均为市售分析纯。

1.2 分离方法

将苯扎贝特粗品多次重结晶母液浓缩后，用乙酸乙酯将其溶解，然后分别用 5%氢氧化钠水溶液及水洗至中性，以除去原料及产物，剩余酯层浓缩后干法上柱，经上述展开剂展开，并用紫外光（254nm）显色后，收集浓缩 R_f值相同的洗脱液，经纯化得一白色固体。

1.3 结构确证

经测定该固体熔点为 105 ~ 108℃，IR、^{1}H-NMR和 MS测得的数据见表 1，推测其结构为：

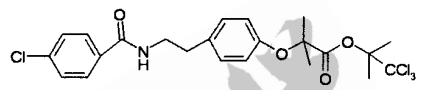


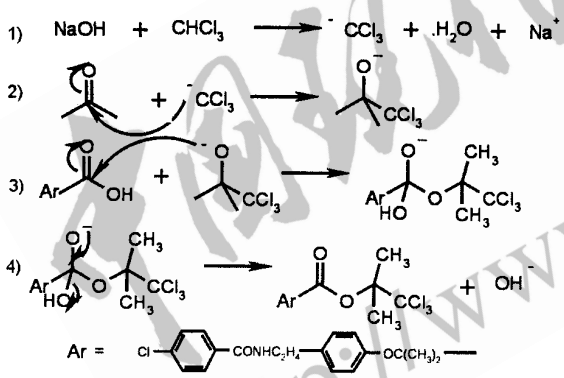
表 1 杂质的 IR，^{1}H-NMR和 MS数据

Tab 1 IR, MS and ^{1}H NMR spectral data of impurity of benzafibrate

IR, ν(cm^{-1})	^{1}H-NMR δ(DMSO-d_6)	MS(ESI, *m/z*)
3257(N-H), 1753, 1632(C=O), 1550(CON-H), 1509(C=C), 1234, 1139(C-O); 801(φ-H)	1.47(s, 6H, -C(CH_3)$_2$CO), 1.76(s, 6H, -C(CH_3)$_2$$CCl_3$), 2.71-3.39(m, 4H, -NH$CH_2$$CH_2$Ar), 6.67-7.03(d, 4H, -o-ArH), 7.31-7.71(d, 4H, Cl-ArH), 7.89(t, 1H, -CONH)	564(M+K+6), 562(M+K+4), 560(M+K+2, 100%), 558(M+K), 544(M+Na+2)

2 杂质产生的机理

由于该反应的第二步是以丙酮为溶剂及反应物，在强碱（固体氢氧化钠）及氯仿过量的条件下进行的，分析该杂质产生的原因，可能为下列机理[2]：



3 合成工艺改进

由上述机理可知，该杂质的产生是由于过量的氯仿在碱性条件下和丙酮及产物苯扎贝特反应而成，原工艺中氯仿的用量约是中间体 CLN的 4 ~ 5倍，为了减少该杂质的产生，将氯仿用量降至原来的 1/2，并适当延长了氯仿滴加前混合反应时间，提高了反应混合温度，缩短了回流反应时间，结果粗产物粘度有所降低，TLC检查几乎未见杂质斑点，粗品苯扎贝特含量经高效液相色谱分析[3]测定，由优化前的 79%上升到 93%，粗品经一次重结晶即达纯度要求。工艺改进前后反应条件对苯扎贝特含量和质量的影响见表 2。

4 结论

4.1 经柱色谱从苯扎贝特重结晶母液中分离得到的该杂质是造成产品纯度降低的主要原因。

4.2 根据该杂质的结构，分析了其产生的机理，并对合成苯扎贝特的工艺条件进行了优化，结果使产品质量和含量都大大提高，粗品中苯扎贝特含量由优化前的 79%上升到 93%，粗品熔点由 164 ~ 170℃提高到 174 ~ 178℃。

表 2 反应条件对苯扎贝特含量和质量的影响

Tab 2 Effect of condition on the quality of bezafibrate

	反应条件			粗品熔点（℃）	粗品经一次重结晶后熔点（℃）	粗品中产品含量（%）
	A	B	T(h)			
优化前	12℃, 10min	1	3	164 ~ 170	179 ~ 181	79
优化后	25℃, 20min	1/2	0.5	174 ~ 178	182 ~ 184	93

注：A:滴加氯仿前，CLN、丙酮及氢氧化钠混合物搅拌的时间及温度；B:反应发生前氯仿滴入量，1代表全部量，1/2代表滴入 1/2量；T:回流时间

Note: A: The time and temperature before the mintur solution of chlonform, CLN, acetone and sodium hydroxide added; B: The amount of chloroform added before the reaction begin, 1 means the total amount, 1/2 means half of the total amount; T: reflun time

参考文献

[1] Peter B. Process for the preparation of α-[4-(4-chlorobenzoylaminoethyl)-phenoxy]-isobutyric acid: US, 4370495[P]. 1983-01-25(CA 93: 94997).

[2] 贾湘曼. 对氯苯氧异丁酸的相转移催化法合成[J]. 中国医药工业杂志, 1989, 20(2): 73-74.

[3] 吴洁. 反相高效液相色谱法测定苯扎贝特的含量[J]. 化学试剂, 2004, 26(5): 285-286.

收稿日期：2005-04-22