

4 结论

本实验以产品纯度和析出率为指标,考察了结晶终点温度、降温速度、静置时间和搅拌速度等因素,确定薯蓣皂素结晶的优化工艺条件为:结晶终点温度为 30℃、降温速度为 33~50℃·h⁻¹、静置时间为 2 h、搅拌速度为 60 r·min⁻¹时,得到的产品纯度和析出率较高。3 次结晶验证实验获得产品的晶型良好,纯度达到 98%以上,符合产品质量标准要求,同时,析出率超过 75%。优化的结晶工艺能够兼顾产品纯度和析出率,具有良好工业化应用前景。

REFERENCES

- [1] DING Y. Natural steroidal saponins, an exploitable field in new drug development [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2000, 9(8): 521-524.
- [2] 郑良永, 罗文扬, 林家丽, 等. 我国黄姜生产现状及其可持续发展对策[J]. 广西热带农业, 2006(4): 35-36.
- [3] CHEN J Y, HAN Z H, LIU G J, et al. Study on extracting of diosgenin from *Dioscorea zingiberensis* [J]. Acad Period Farm Prod Proc(农产品加工. 学刊), 2005(1): 22-24.
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 4344.
- [5] DAISY P, ELIZA J, IGNACIMUTHU S. Influence of *Costus speciosus* (Koen.) Sm. rhizome extracts on biochemical parameters in streptozotocin induced diabetic rats [J]. J Health Sci, 2008, 54(6): 675-681.
- [6] RAJU J, BIRD R P. Diosgenin, a naturally occurring furostanol saponin suppresses 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase expression and induces apoptosis in HCT-116 human colon carcinoma cells [J]. Cancer Lett, 2007, 255(2): 194-204.
- [7] JEON J R, LEE J S, LEE C H, et al. Effect of ethanol extract of dried Chinese yam (*Dioscorea batatas*) flour containing dioscin on gastrointestinal function in rat mode [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(5): 348-353.
- [8] WANG S L, CAI B, CUI C B, et al. Apoptosis of human chronic myeloid leukemia K562 cell induced by prosapogenin B of dioscin(P.B) *in vitro* [J]. Cancer(癌症), 2003, 22(8): 795-800.
- [9] 徐春霞, 钟开龙. 无机及分析化学[M]. 北京: 科学出版社, 2010.

收稿日期: 2014-04-28

盐酸氯普鲁卡因的合成

王卫芳, 王丽娅, 胡璞(浙江仙琚制药股份有限公司, 浙江 仙居 317300)

摘要: 目的 合成盐酸氯普鲁卡因并改进工艺。方法 以 2-氯-4-硝基苯甲酸为起始物料, 经过还原、酯化、成盐 3 步反应制得盐酸氯普鲁卡因。结果 目标物经 IR、¹H-NMR、¹³C-NMR 和 MS 确证结构, 反应总收率达到 73.9%, 纯度为 99.76%。结论 该合成路线操作简便、反应条件温和, 适于工业化生产。

关键词: 氯普鲁卡因; 2-氯-4-硝基苯甲酸; 合成

中图分类号: R914.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0304-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.012

Synthesis of Chloroprocaine Hydrochloride

WANG Weifang, WANG Liya, HU Pu(Zhejiang Xianju Pharmaceutical Co., Ltd., Xianju 317300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis chloroprocaine hydrochloride and optimize the reaction conditions. **METHODS** The chloroprocaine hydrochloride was synthesized from 2-chloro-4-nitrobenzoic acid via reduction, esterification and salification. **RESULTS** The structure of product was identified by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS, the total yield was 73.9% and the HPLC purity was 99.76%. **CONCLUSION** The synthetic process is simple, easy to control and suitable for industrial production.

KEY WORDS: chloroprocaine; 2-chloro-4-nitrobenzoic acid; synthesis

盐酸氯普鲁卡因(chloroprocaine hydrochloride, 1), 化学名为 4-氨基-2-氯苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯

盐酸盐, 是由普鲁卡因发展而来的高效局部麻醉药, 一般作用时间为 45~60 min。与普鲁卡因相比,

作者简介: 王卫芳, 女, 工程师

Tel: (0571)88900917

E-mail: xj_wangwf@163.com

具有麻醉强度大(2 倍), 代谢快(5 倍), 不良反应小(1/2), 穿透力强等优点^[1-2]。自上世纪 60 年代起先后在美国、日本、西欧国家上市, 临床上广泛用于浸润麻醉, 硬膜外麻醉和阻滞麻醉^[3]。关于盐酸氯普鲁卡因的合成, 国内外已报道多条合成路线, 大致可以分为先还原、再酯化和先酯化、再还原 2 大类^[4-5]。先还原, 再酯化有 3 条合成路线: ①将 2-氯-4-硝基苯甲酸还原得到 2-氯-4-氨基-苯甲酸, 经氯化亚砷氯代, 然后与二乙胺基乙醇回流得到 1; ②直接酯化法: 将 2-氯-4-氨基-苯甲酸和二乙胺基乙醇以 2:5 比例混合, 加热至 80~85 °C 条件下进行缩合反应得到氯普鲁卡因; ③酯交换法: 以 2-氯-4-氨基苯甲酸甲酯和二乙胺基乙醇为原料, 蒸出生成的甲醇和过量二乙胺基乙醇制得。先酯化, 再还原的路线为: 2-氯-4-硝基苯甲酸先与二乙胺基乙醇先成酯, 再还原硝基得氯普鲁卡因。

在上述方法中, 酯化过程中经常采用二氯亚砷氯代或者二甲苯带水的方法, 二氯亚砷的使用会引起三废问题; 直接酯化法反应时间长, 产率低, 操作复杂, 设备要求高, 而酯交换法的原料 2-氯-4-氨基苯甲酸甲酯纯度较低, 且价格昂贵, 生产成本低。因此, 寻求原料价格低、操作简便的工业化生产盐酸氯普鲁卡因路线具有重要的应用价值。本实验在参考普鲁卡因合成文献的基础上^[6], 设计了以下合成路线: 以 2-氯-4-硝基苯甲酸(2)为起始原料, 氢化还原得到 2-氯-4-氨基苯甲酸(3), 与氯乙基二乙胺成酯后再成盐制得盐酸氯普鲁卡因。合成路线见图 1。

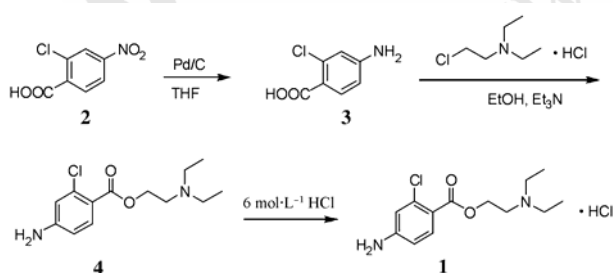


图 1 盐酸氯普鲁卡因的合成路线

Fig. 1 Synthetic route to chloroprocaine hydrochloride

1 仪器和试剂

1.1 仪器

B-540 熔点测定仪(瑞士 Buchi 公司); VECTOR-22 型红外吸收光谱仪(德国 Bruker 公司); AVANCE DMX500 型超导核磁共振仪(德国 Bruker 公司);

LCQ Advantage MAX 型液质联用仪(美国 Thermo Finnigan 公司); Agilent 1100 Series 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

1.2 试剂

2-氯-4-硝基-苯甲酸(青州市奥星化工有限公司, 批号: 20120301, 纯度: 98%); 二乙氨基氯乙烷盐酸盐(上海南翔试剂有限公司, 批号: 201109021, 纯度≥99%); 其他均为分析纯或色谱级试剂。

2 方法

2.1 2-氯-4-氨基-苯甲酸的制备(3)

将 2-氯-4-硝基苯甲酸 10.0 g(2, 49.7 mmol)、10 % Pd/C(0.5 g)和 100 mL 无水四氢呋喃加入氢化装置中, 抽真空、通氢 3 次, 常压室温下氢化反应 10 h, 抽滤, 并用 THF 洗涤滤饼, 合并滤液, 回收溶剂, 得 8.5 g 固体, mp 205~207 °C(文献^[7] mp 208~210 °C), 产率 98%, HPLC 纯度 96%, ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ 6.17(s, 2 H, NH₂), 6.48(d, *J*₁=8.5 Hz, *J*₁=2.0 Hz, 1H, H-5), 6.61(d, *J*=2.0 Hz, 1H, H-3), 7.65(d, *J*=8.5 Hz, 1H, H-6)。

2.2 氯普鲁卡因盐酸盐的合成

将 2-氯-4-氨基苯甲酸 8.5 g(3, 50.0 mmol)、二乙氨基氯乙烷盐酸盐(12.7 g, 75.0 mmol)、三乙胺(15.5 g, 150 mmol)与无水乙醇 200 mL 混合, 升温至 50 °C 反应 20 h, 抽滤除去固体, 滤液经减压蒸去溶剂得到白色固体, 加入 5 mL 水溶解, 再滴加 6 mol·L⁻¹ 盐酸/饱和氯化钠溶液调节 pH 5.5, 冰浴冷却, 析出固体经抽滤、减压干燥得到盐酸普鲁卡因粗品 11.5 g, 产率 85%, HPLC 纯度为 94%。

2.3 氯普鲁卡因盐酸盐的精制

取盐酸氯普鲁卡因粗品 11.5 g, 加 90%乙醇水溶液 10 mL, 升温溶解后, 在 2 h 内慢慢冷却至室温, 冰浴冷却, 抽滤得盐酸普鲁卡因精品 10.2 g, 收率为 88.7%。mp 176~177 °C(文献^[8]: mp 176~178 °C); IR(KBr, cm⁻¹): 3 305, 3 205, 3 091, 2 968, 2 944, 1 706, 1 598, 1 505, 1 482, 1 460, 1 392, 1 269, 1 253, 864, 826, 762; ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.02(s, 1H, HCl), 7.77(d, *J*=8.8 Hz, 1H, H-6), 6.68(d, *J*=2.0 Hz, 1H, H-3), 6.56(dd, 1H, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, H-5), 6.37(s, 2H, NH₂), 4.54(t, *J*=6.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.44(t, *J*=6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.18[q, *J*=6.0 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂], 1.26[t, *J*=6.0 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂];

^{13}C -NMR(125 MHz, DMSO) δ : 163.9, 154.3, 135.5, 134.4, 114.9, 113.0, 111.9, 58.9, 49.5, 47.2, 8.8; MS-ESI(m/e): 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC 检测^[7]: 流动相: 乙腈: 水: 三乙胺 = 15: 85: 0.02(冰乙酸调节 pH = 3.9); 波长: 300 nm; 流速: 1.0 mL $\cdot$ min⁻¹; 色谱柱: Agilent C₁₈ 柱; 含量: 99.76%(归一法)。

3 结果与讨论

目前盐酸氯普鲁卡因的合成路线中, 大多存在污染较大、成本高、产率低、产品纯度较差、设备要求高等缺点。因此, 笔者尝试使用绿色合成路线, 开展盐酸氯普鲁卡因的合成研究。在还原 2-氯-4-硝基-苯甲酸时, 采用清洁的还原剂——氢气取代原文献中的铁粉, Pd/C 催化剂可回收利用, 降低成本, 对环境友好。

本路线的关键步骤在于 2-氯-4-氨基-苯甲酸与二乙胺基氯乙烷的缩合反应, 由于邻位氯原子的存在, 使得 2-氯-4-氨基-苯甲酸具有较强的酸性, 且由于苯环氨基间位氯原子的吸电子效应, 其碱性较弱, 亲和能力较低, 因此该反应显示出良好的选择性。笔者首先采用无机碱作为缚酸剂开展该反应, 发现氢氧化钠、碳酸钠均能促进该反应的完全进行, 但是副产物较多, 收率分别为 65%和 72%, 而采用碳酸氢钠为缚酸剂则不能使原料 2-氯-4-氨基-苯甲酸完全反应。进一步采用三乙胺、三丁胺为碱, 发现收率明显提升, 分别达到

85%和 86%(粗品), 考虑到原料的成本, 因此优选三乙胺为缚酸剂。经过对上述 2 步反应条件和后处理方式的仔细探索, 使用的合成路线具有反应条件温和、操作简便、收率高以及绿色环保等特点。该路线从源头上革除了污染, 具有生产成本低、产率高、纯度优和三废处理简单方便等优点, 具有良好的应用前景。

REFERENCES

- [1] LIU J J, ZHAO J. Modern Anesthesiology(现代麻醉学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997: 310-311.
- [2] 王贤才. 临床药物大典[M]. 山东: 青岛出版社, 1994: 121.
- [3] QI X Z. Research of chloroprocaine hydrochloride [J]. J Chin Rare Earth Soc(中国稀土学报), 2002, 20(z2): 233-234.
- [4] XIONG H W, QIAN J. Overview of chloroprocaine hydrochloride's chemosynthesis [J]. Zhejiang Chem Indust (浙江化工), 2008, 39(6): 12-16.
- [5] 熊海维. 盐酸氯普鲁卡因的化学合成研究[D]. 浙江工业大学, 2009.
- [6] GIULIANO R, STEIN M L. Use of triethylamine in the preparation of esters of diethylaminoethyl [J]. Farmaco Sci, 1956, 11(1): 3-9.
- [7] GANGJEE A, JAIN H D, MCGUIRE J J, et al. Benzoyl ring galogenated classical 2-amino-6-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-5-substituted thiobenzoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine antitumor agents as inhibitors of thymidylate synthase and as antitumor agents [J]. J Med Chem, 2004, 47(27): 6730-6739.
- [8] 李淑凤. HPLC 法同时测定盐酸普鲁卡因注射液主成分盐酸普鲁卡因及杂质对氨基苯甲酸含量[J]. 天津药学, 2005, 17(5): 12-13.

收稿日期: 2014-04-06

不同厂家盐酸倍他司汀片溶出度考察

朱蓉, 张姮婕*, 王继森, 张亿(成都市食品药品检验研究院, 成都 610045)

摘要: 目的 对 4 个厂家生产的盐酸倍他司汀片的溶出度进行考察比较, 并探讨各厂家生产的盐酸倍他司汀片的质量差异。方法 采用小杯法, 以盐酸溶液(9 $\rightarrow$ 1 000)250 mL 为溶出介质, 分别考察了 50 r $\cdot$ min⁻¹ 和 75 r $\cdot$ min⁻¹, 用吸收系数法测定不同时间点的溶出量, 对不同厂家生产的盐酸倍他司汀片的溶出速率曲线进行分析和比较。结果 各厂家产品溶出行为差别较大, 产品质量存在差异。结论 不同厂家的盐酸倍他司汀片溶出度存在显著差异, 有必要建立盐酸倍他司汀片溶出度检查方法, 并对市售产品进行溶出度检查, 从而控制药品质量, 保证临床用药的有效性。

关键词: 盐酸倍他司汀片; 溶出度; 吸收系数法

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0306-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.013

作者简介: 朱蓉, 女, 副主任药师 Tel: (028)85362213 E-mail: zhur@126.com
(028)85362213 E-mail: magnolia.chang@hotmail.com

*通信作者: 张姮婕, 女, 硕士, 中药师 Tel: