

抗血小板凝集药物三氟柳的合成

段艳冰^{1,2}, 刘实², 陆晓和^{1*}

(1. 解放军南京军区南京总医院, 南京 210002;
2. 南京海陵中药制药工艺技术国家工程中心, 南京 210049)

[摘要] 目的: 合成抗血小板凝集药物三氟柳。方法: 以三氟甲基水杨酸为原料通过一步合成目标产物三氟柳。结果: 目标化合物通过核磁、质谱、红外、元素分析等进行结构鉴定, 通过 HPLC 分析其纯度达 99.5% 以上, 总收率达 65.4%。结论: 该方法合成简单, 方法可行, 适合工业化生产。

[关键词] 三氟柳; 合成; 结构鉴定

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0080-02

Synthesis of Antiplatelet Drug Triflusal

DUAN Yan-bing^{1,2}, LIU Shi², LU Xiao-he^{1*}

(1. Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China;
2. Nanjing Hailing R&D for Chinese Traditional Medicine Pharmaceutical Technology, Nanjing 210049, China)

[Abstract] **Objective:** To synthesis of the antiplatelet drug triflusal. **Method:** Triflusal was prepared from 4-trifluoro methyl salicylic acid by one step. **Result:** Its structure was confirmed by NMR, MS, IR, EA. The total yield of triflusal with the purity of 99.5% by HPLC was 65.4%. **Conclusion:** The synthetic route for triflusal was simple, feasible and convenient for industrial manufacture.

[Key words] triflusal; synthesis; structural identification

三氟柳(triflusal)属于水杨酸类母核结构,在临床上广泛应用于预防中风和心肌梗塞,是一种疗效确切,安全可靠的药物^[1-2]。三氟柳和阿司匹林同为抗血小板类药物,两者在结构上也有较大的相似。我们参考三氟柳的专利(SP459855;US694523)选择了以对三氟甲基水杨酸(市售化工品)为起始原料,在浓硫酸催化条件下经乙酸酐酰化得到三氟柳。此路线原料易得,条件温和,反应容易进行且操作简便。

1 化合物的合成及鉴定

目标化合物以三氟甲基水杨酸为起始原料,在

浓硫酸催化作用下与乙酸酐反应后纯化制得。

1.1 合成路线 目标化合物的合成路线见图 1。

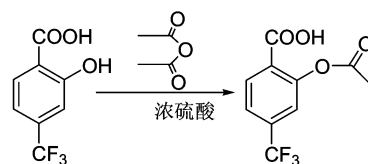


图 1 三氟柳的合成路线

1.2 合成及纯化

1.2.1 目标化合物的合成 在 100 mL 三口烧瓶中加入对三氟甲基水杨酸 20.6 g, 60 mL 乙酸酐并搅拌使其全部溶解。水浴升温至 70 °C 时,在不断搅拌的条件下用恒压加液漏斗缓慢滴加浓硫酸 1 mL,溶液变得清澈透明。控温 70 °C 搅拌反应 2 h 后,将反应液倒入事先准备好的 150 mL 纯水中,不断搅拌 5 min 后,于低于 10 °C 条件下(冷柜中)静置 18 h,析出大量白色晶体。抽滤,滤饼用少量纯水洗涤 3 遍(洗至无醋酸味)。送至 40 °C 真空干燥得三氟柳粗

[收稿日期] 20100902(004)

[第一作者] 段艳冰, 博士, 副主任药师, 从事创新药研究, Tel: 025-83505999, E-mail: dybwell@gmail.com

[通讯作者] * 陆晓和, 主任药师, 从事医院药学工作, Tel: 025-80860461, E-mail: Luxiaoh@medmail.com.cn

品 19.25 g, 收率 77.6%。

1.2.2 目标化合物的纯化 将上步所得的 19.25 g 三氟柳粗品加入 10 倍量的四氢呋喃和石油醚混合溶液四氢呋喃-石油醚 60~90 °C (6:94) 中, 水浴加热至 70 °C, 搅拌回流; 加入活性炭适量(约 1%), 回流 20 min; 趁热过滤, 收集滤液; 将滤液在低于 10 °C 条件下放冷析晶。抽滤, 将滤渣送至 40 °C 真空干燥至干燥失重合格。得三氟柳精制品 17.05 g; 收率 84.3%。

1.3 结构鉴定 mp 118~119 °C (与文献报道^[3]一致)。

MS (ESI): $[M-H]^+$ 246.9; $[M-H]^+ - CH_2 = C=O$ 204.8。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 2.29 (s, 3H, H₉), 7.68 (d, 1H, H₃, $J = 1.3$ Hz), 7.76 (dd, H₅, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 8.12 (d, 1H, H₆, $J = 8.1$ Hz), 13.60 (s, br, 1H, —COOH)。

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ : 169.0 (C₈), 164.8 (C₇), 150.3 (C₂), 133.3 (C₄), 132.5 (C₆), 128.4 (C₁), 123.3 (C₁₀), 122.9 (C₅), 121.2 (C₃), 20.7 (C₉)。

IR (cm⁻¹) 3 300~2 500, 3 029, 2 916, 1 774, 1 699, 1 600, 1 506, 1 431, 1 374, 1 209, 1 129, 1 103, 940, 850 cm⁻¹。

Anal. Calcd for C₁₀H₇F₃O₄ (%): C 48.40, H 2.84; Found: C 48.33, H 3.12。

2 纯度分析

采用 HPLC 对合成的目标产物进行纯度分析。色谱条件: 色谱柱为 DiamonsilTM (钻石) C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈 (50:50), 柱温 20 °C, 进样量 20 μL, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 224 nm。在此条件下测得目标产物的纯度在 99.5% 以上, 如图 2。

3 讨论与小结

刘山^[4]报道采用三氟甲基水杨酸与醋酐在碘

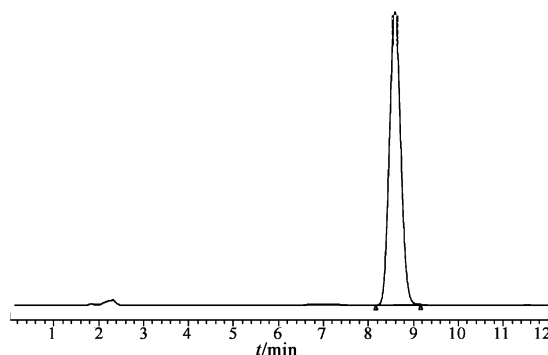


图 2 三氟柳的 HPLC 色谱

催化下制备三氟柳的方法; 而周卫国等^[5]综述了合成阿司匹林所用催化剂, 指出酸性催化剂催化时合成阿司匹林的收率更高, 而且浓硫酸催化时生产成本更低, 因此, 本文采用浓硫酸作为催化剂对三氟柳的合成进行了研究。

目标化合物三氟柳在温和的条件下得到。通过质谱、核磁、红外以及元素分析等确证了目标化合物的结构。并采用 HPLC 方法对其纯度进行了检测。结果表明: 该实验反应路线简单, 工艺可控, 适合车间进行大规模生产, 具有良好的经济效益和社会效益。

[参考文献]

- [1] McNeely W, Goa K. Triflusal[J]. Drugs, 1998, 55(6): 823.
- [2] Murdoch D, Plosker G. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation [J]. Drugs, 2006, 66(5): 671.
- [3] Rec INN. Triflusal[J]. Drug of the Future, 1978, 3(3): 225.
- [4] 刘山. 三氟柳合成精制, 中国: CN101503355A [P], 2009-1-21.
- [5] 周卫国, 戎姗姗, 莫清, 等. 阿司匹林合成催化剂研究进展[J]. 化工生产与技术, 2009, 16(6): 40.

[责任编辑 蔡仲德]