

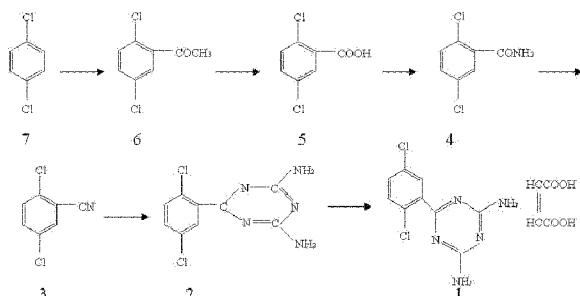
马来酸伊索拉定的合成研究

★ 黎俊 丁平 付志纲 单人杰 (江西制药有限责任公司 南昌 330052)

关键词:马来酸伊索拉定;合成;抗溃疡药;收率

马来酸伊索拉定化学名为 2,4-二氨基-6-(2,5-二氯苄基)-1,3,5-三嗪马来酸盐,是一种胃粘膜防御性抗溃疡药,它可强化胃粘膜上皮细胞间结合,增强粘膜细胞本身的稳定性,以发挥细胞防御作用,同时,它能增进胃粘膜血循环,弥补 H_2 -受体拮抗剂和 H^+/K^+ ATP 酶抑制剂的不足,它还可以与 H_2 -受体拮抗剂合用,增加疗效和抑制复发率,且剂量小(4 mg/日),毒性低,副作用少等优点,它由日本新药株式会社研制开发,1989 年上市。

据文献报道,马来酸伊索拉定的合成方法主要有 5 种,分别以 2,4-二氯-6-(2,5-二氯苄基)-1,3,5-三嗪、2,5-二氯苯甲酸或其衍生物、2,5-二氯苯腈、2,5-二氯甲苯、2,5-二氯苯胺为起始原料。本文采用廉价的对二氯苯为起始原料,经 2,5-二氯苯甲酸、2,5-二氯苯甲腈合成抗溃疡药马来酸伊索拉定。反应路线如下:



1 实验部分

1.1 2,5-二氯苯乙酮的制备 三口烧瓶中加入 7(128 g)、无水三氯化铝(172 g),加热搅拌,装有无水氯化钙干燥管的冷凝管回流,升温至 80 ℃ 左右熔化,冷却至 50 ℃ 左右滴加乙酰氯(66 ml),滴加完升温至 110 ℃ 反应 7.5 小时。反应结束,缓慢倒入冰水混合液(800 ml)中,用甲苯萃取,甲苯层减压蒸馏至无滴出为止,得棕黑色液体 6:126 g,收率 76.5%。

1.2 2,5-二氯苯甲酸的制备 三口烧瓶中加入 6(53 g)、高锰酸钾(129 g)、水(1400 ml),水浴回流反应 2.5 小时,反应结束冷却、抽滤,滤液加 CP 盐酸调 pH 值 1.5,析出白色晶体,过滤、水洗、干燥得产物 5:35.7 g,收率 66.7%。

1.3 2,5-二氯苯甲酰胺的制备 三口烧瓶中加入 1 ml 吡啶,再加入 5(65 g)最后加入氯化亚砷(150 ml),搅拌、水浴回流反应 2.5 小时,减压蒸馏至无滴出为止,冷却,加丙酮(200 ml)溶解,缓慢倒入氨水与冰水 1:2(700 ml)的混合液体,搅拌,抽滤,水洗,干燥得白色晶体 4:55.7 g,收率 86.1%。

1.4 2,5-二氯苯腈的制备 三口烧瓶中,加入 4(25 g)、氯化亚砷(100 ml)、甲苯(75 ml)80 ℃ 左右搅拌回流反应 7 小时,减压蒸馏至干,加无水乙醇(75 ml)回流溶解,冷冻后过滤,无水乙醇重结晶,干燥得黄色晶体 3:19.8 g, mp 127 - 129 ℃,收率 87.0%。

1.5 伊索拉定的制备 三口烧瓶中加入 3(15 g)双氯胺 10 g、氢氧化钾 3.0 g、乙二醇甲醚 50 ml,回流反应 4 小时,冷却后,倒入 200 ml 蒸馏水中,搅拌 15 分钟,过滤,水洗,无水乙醇重结晶得白色固体 2:17.6 g, mp 267 - 270 ℃,收率 78.8%。

1.6 马来酸伊索拉定的合成 将 2(15g),马来酸 6.8 g,无水乙醇 200 ml 放入三口烧瓶中,回流反应 15 分钟,过滤,干燥后,用 30 倍量 95% 乙醇(含 0.5% 马来酸)重结晶,得白色固体 1:17.9 g, mp 178 - 184 ℃,收率 82.2%,经 MS、IR、HNMR 及 CNMR 确证结构正确。

2 讨论

从实验结果可以看出,上述合成路线总收率较低,但反应条件温和,起始原料对二氯苯廉价易得。

健儿清解液的工艺探讨

★ 陈立庆 贺小桂 (江西南昌济生制药厂 南昌 330115)

关键词:健儿清解液;工艺;正交试验

健儿清解液是我厂生产的主要品种之一,其质量标准收载于卫生部药品标准中成第 10 册,因质量标准中制法项中有关工艺参数不很详细,致使生产出的部分成品出现沉淀,通过分析认为产生沉淀的主要原因是山楂和陈皮两味药的提取液的处理不很到位,我们就此进行试验,方法是将山楂回流液制成的浸膏和陈皮渗漉液回收后合并,加水进行有效的沉析,重点对水沉工艺进行系统试验,以加水倍数、水沉时

间、水沉温度为因素,用 $L_9(3^4)$ 正交设计表进行试验,并用方差分析法进行分析,得出最佳工艺参数,生产出的产品澄明度大为改进。

1 实验材料

药品:药材购自安徽省亳州市药品采购供应站,所有试剂均为分析纯。

2 实验方法与结果

(1)健儿清解液处方:金银花 110 g,菊花 100 g,连翘 65 g,山楂 50 g,苦杏仁 50 g,陈皮 2.5 g。制成 1 000 ml。

(2)制备工艺:以上 6 味,金银花、菊花、连翘、苦杏仁分别蒸馏提取芳香水,山楂用 80% 乙醇加热回流提取二次,每次 2 小时,滤过,合并滤液,滤液回收乙醇,浓缩成浸膏;陈皮用 60% 乙醇作溶剂进行渗漉,收集渗漉液,回收乙醇,将山楂浸膏与其合并,加水沉析,滤过,加入上述芳香水和 0.05 g 枸橼酸、300 ml 单糖浆及苯甲酸,加水至 1 000 ml,搅匀,滤过,即得。

(3)试验数据及方差分析

见表 1、2、3。

表 1 健儿清解液因素水平表

水平	因素		
	A 加水倍数/倍	B 水沉温度/℃	C 水沉时间/h
1	0.5	2	24
2	1	20	48
3	2	30	72

表 2 健儿清解液正交试验结果表

试验号	因素				综合评分(分) (Y _i)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	5
2	1	2	2	2	5
3	1	3	3	3	2
4	2	1	2	3	8
5	2	2	3	1	6
6	2	3	1	2	3
7	3	1	3	2	9
8	3	2	1	3	5
9	3	3	2	1	3
K ₁	12	22	13	14	
K ₂	17	16	16	17	
K ₃	17	8	17	15	
R	5	14	4	3	

表 3 健儿清解液正交试验方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值
A	5.56	2	2.78	2.78	
B	47.89	2	23.945	23.945	P < 0.05
C	26.89	2	13.445	13.445	
e	2	2	1		

$$F_{0.01(2,2)} = 99; F_{0.05(2,2)} = 19$$

(4)评分标准

各项计分按澄明度由澄清到浑浊、两项鉴别由强至弱进行综合评分,满分 10 分。

3 小结

由表 2、3 可知,各因素对健儿清解液澄明度的影响程度大小依次为:B > A > C,其中 B 因素对健儿清解液澄明度有非常显著的影响,A、C 因素无显著影响,极差分析与方差分析结果一致,最佳水沉条件为 A₂B₁C₃,即加水 1 倍,水沉温度 2℃,水沉时间 72 小时。加水 1 倍与 2 倍无显著性差异,从生产实际出发,加 1 倍更合理。

银耳多糖的提取及清除自由基作用的研究

★ 王枫 (浙江省江山市人民医院 江山 324100)

摘要:目的:对银耳多糖的提取纯化及其清除自由基的作用进行研究。方法:讨论采用热水提取、乙醇沉淀、Sevag 法获得银耳多糖的方法。并在体外化学模拟系统反应中,观察银耳多糖消除过氧化氢、羟自由基、超氧阴离子自由基的性能。结果:经提取方法的改进,银耳粗多糖的得率达到了 19.22%。银耳多糖对 H₂O₂ 具有一定的清除作用,其清除羟自由基和超氧阴离子的作用也比较明显,清除能力随着多糖浓度的升高而升高。结论:在银耳子实体中多糖的含量较高且具有很好的清除自由基的能力。

关键词:银耳多糖;羟自由基;超氧阴离子

银耳是公认的具有保健功能的大型食用真菌,其所含的银耳酸性杂多糖对肿瘤的抑制率可达 35.4%^[1,2]。银耳所含化学成分比较复杂,主要可分为 3 大类,即多糖类、脂类和蛋白类(酶、蛋白质、氨基酸),此外还有无机盐、维生素 B 族等。灰分中含 S、P、Fe、Mg、Ca、K、Na 等成分。据国内外学者研究报道,银耳多糖作为银耳的主要活性成份可分为酸性杂多糖、中性杂多糖(多糖 LPS)、酸性低聚糖、胞壁多糖和胞外多糖 5 大类。关于银耳多糖的提取方法,常用的有:热水提

取法、酸提取法、碱提取法、酶解提取法以及超滤提取法。根据银耳原材料的不同,提取条件和局部操作的选择也有所不同^[1]。

1 实验方法

1.1 试验材料、试剂、仪器与设备

优质椴木银耳(四川通江产)、氢氧化钠、氯化钠、CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)、氯仿、正丁醇、无水乙醇、乙醚、过氧化氢、硫酸亚铁、水杨酸、碘化钾、硫代硫酸钠、碳酸钠、