

# 贝诺酯的相转移催化合成

郑时龙 何 菱 麦 妙<sup>1</sup> 尤庆祥 (华西医科大学药学院, 成都 610041)

**摘要** 以聚乙二醇(PEG)为相转移催化剂, 采用液-液相转移催化的方法, 由乙酰水杨酰氯和对乙酰氨基苯酚制得高产率的贝诺酯, 且反应时间短、操作简便。同时, 考察了不同分子量的 PEG 对产率的影响。

**关键词** 贝诺酯 聚乙二醇 相转移催化合成

贝诺酯(Benorylate, 2-乙酰氧基苯甲酸-4'-乙酰氨基苯酯)是解热镇痛药, 该药具有对胃刺激小, 毒性低和作用时间长等特点, 广泛用于临床。工业生产<sup>[1]</sup>是以乙酰水杨酰氯和对乙酰氨基苯酚为原料, 经 O-酰化而得。若反应以丙酮作溶剂, 存在反应时间长、产率低(产率70%)和成本高等缺点; 改用水和丙酮混合溶剂后, 虽克服了反应时间长和成本高的缺点, 但产率更低(产率65%)。本文用苯代替丙酮, 以聚乙二醇(PEG)为相转移催化剂, 采用液-液相转移催化的方法合成, 粗品产率可达97%, 且反应时间短、操作简便, 粗品重结晶后, 质量符

合部颁标准<sup>[2]</sup>。

## 1 实验部分

### 1.1 乙酰水杨酰氯(2)的制备

在50 ml 反应瓶中, 加入10.8 g (0.06 mol)乙酰水杨酸、2滴 DMF 和5 ml 新蒸  $\text{SOCl}_2$ , 缓缓加热到75℃, 保温至无尾气产生, 减压蒸去过量的  $\text{SOCl}_2$ , 得产物2。

### 1.2 贝诺酯(1)的合成

在100 ml 三颈瓶中, 加入50 ml 7% NaOH 水溶液, 冷却至5℃, 再加入7.6 g (0.05 mol)对乙酰氨基苯酚和5%(mol)的 PEG, 搅拌溶解, 然后控

1 海南海富制药有限公司

制温度 $<10^{\circ}\text{C}$ ，加入溶解在 10 ml 苯中的 2 溶液，加毕，继续搅拌反应 0.5 h，抽滤，冷水洗至中性，干燥，得白色粗品 1，mp  $170\sim 173^{\circ}\text{C}$ 。95% 乙醇重结晶，得白色晶体 1，mp  $176\sim 178^{\circ}\text{C}$ （文献值<sup>[2]</sup>  $176\sim 181^{\circ}\text{C}$ ）。硅胶 GF<sub>254</sub> 薄层层析  $R_f=0.64$ （氯仿：丙酮：甲苯 = 13:5:2），与标准品一致。IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ ：3305( $\nu_{\text{N-H}}$ )；1764, 1737( $\nu_{\text{C=O}}$  酯)；1664( $\nu_{\text{C=O}}$  酰胺)；1603, 1547, 1503 (苯环骨架)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 不同分子量的 PEG 对产率的影响

在其它条件不变的情况下，分别用 5% (mol) 的 PEG-400、PEG-600、PEG-800 和 PEG-2000 催化反应，发现其产率随分子量的增大而增加，结果见表 1。

表 1 不同分子量催化剂对产率的影响

催 化 剂	粗品产率(%)	熔点( $^{\circ}\text{C}$ )	外 观
PEG-400	70	164—168	白色粉末
PEG-600	86	166—170	白色粉末
PEG-800	94	170—173	白色粉末
PEG-2000	97	170—173	白色粉末

一般认为<sup>[3]</sup>PEG 与冠醚的相转移催化作用相似，它对碱金属离子有着特殊的包容能力，并与之形成配位化合物，当与酚钠接触后可形成 [PEGM<sup>+</sup>X<sup>-</sup>离子对。PEG 具有亲脂特性，于是就把离子对中的负离子端基带入有机相。酚氧负离子在有机相中溶剂化程度较小，类似裸阴离子，反应活性高。不同分子量的 PEG 相转移催化活性不同可能是由

于其对  $\text{Na}^+$  的络合能力不同，分子量大的 PEG 与  $\text{Na}^+$  能更有效地络合，形成更稳定的假环式络合物，因而起到良好的相转移催化作用。

### 2.2 相转移催化合成方法分析

用苯代替丙酮合成 1，由于苯不溶于水，减少了溶于其中的 2 与水接触的机会，对 2 起到保护作用，同时利用 PEG 的相转移作用，把对乙酰氨基苯酚钠从水相转移到有机相，并且使其反应活性增大，所以不仅缩短了反应时间，也使粗品产率由 65% 提高到 97%。另外，产品 1 在水和苯中溶解度小，生成后即沉淀析出，经过滤就可得到，操作简便，质量好，粗品重结晶后符合质量标准。

### 2.3 液-液相转移催化方法的应用

用 PEG 相转移催化酰化反应还未见文献报道，我们以 PEG 为相转移催化剂，采用液-液相转移催化酚的 O-酰化反应，还合成了醋柳愈酯、苯甲酸苯酯和间苯二酚二甲苯甲酸酯等化合物，产率均  $>90\%$ 。因此，此方法有一定的普遍性和实用价值，可进一步用于其它酚羟基的 O-酰化反应。

## 参 考 文 献

- 1 张明玉, 张培兴. 水杨酸衍生物—贝诺酯的合成. 中国药学杂志, 1989, 24(9): 544
- 2 柴瑞震, 姜仕华, 薛顺国等. 中国药品检验标准规范和药品质控工作法规全书. 成都: 成都科技大学出版社, 1995. 436
- 3 吴成泰主编. 冠醚化学. 北京: 科学出版社, 1992. 353, 387

收稿日期: 1996-09-27

# Synthesis of Benorylate by Phase-transfer Catalysis

Zheng Shilong, He Ling, Mai Miao et al

(School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041)

**Abstract** Benorylate was synthesized by phase-transfer catalysis from salicylic acid chloride and acetaminophen with the yield of 97.0%. The synthesis was simple and rapid. Relationships between the yield and different molecular weight PEC were investigated.

**Key words** benorylate, PEG, phase-transfer catalysis, synthesis