

# 布洛芬-扑热息痛李药的合成

金超<sup>a</sup> 符华林<sup>a,b,\*</sup> 张伟<sup>a</sup> 张艳丽<sup>a</sup> 曹航<sup>a</sup>

周涛<sup>a</sup> 卢朝成<sup>a</sup> 刘梦娇<sup>a</sup> 周建瑜<sup>a</sup>

(四川农业大学动物医学院<sup>a</sup>药理学; <sup>b</sup>动物疫病与人类健康四川省重点实验室 雅安 625014)

**摘要** 以布洛芬(IPF)和扑热息痛(PCM)为原料,无水丙酮和乙酸乙酯为溶剂,二环己基碳二亚胺(DCC)为脱水剂,4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂,合成了布洛芬-扑热息痛李药(PHI),以重结晶法对目标产物进行纯化,产物结构经IR和<sup>1</sup>H NMR确定。探讨了原料比例、脱水剂用量、催化剂用量、反应时间和溶媒用量对目标物产率的影响,并采用正交试验筛选最优合成工艺,最终确定的最优反应条件为: $n(\text{PCM}):n(\text{IPF})=1:1.5$ ,催化剂的最佳用量为布洛芬质量的10%,反应时间为8 h,溶媒体积为70 mL( $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{丙酮})=1:1$ ),在该条件下,目标物PHI的产率为66.53%。

**关键词** 布洛芬,扑热息痛,李药,二环己基碳二亚胺/二甲氨基吡啶

中图分类号:O625.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2014)07-0782-06

DOI:10.3724/SP.J.1095.2014.30430

李药是两个相同或不同的先导化合物或药物经共价键连接缀合成的新分子,在体内代谢生成原来药物而产生协同作用,从而增强药物的活性或产生新的药理作用。与同时服用两种药物相比,李药往往会改变原药的药代动力学性质以及降低毒副作用<sup>[1]</sup>。贝诺酯是李药研究的成功例子,它是通过扑热息痛与阿司匹林酯化后而得,既有阿司匹林的解热镇痛抗炎作用又保持了扑热息痛的解热作用。由于体内分解不在胃肠道,因而克服了阿司匹林和扑热息痛对胃肠道的刺激,减少了胃痛、胃出血和胃溃疡等不良反应<sup>[2]</sup>。所以,李药的合成是一个前景广阔的研究方向,也是一种降低药物不良反应的有效方法。

扑热息痛又名对乙酰氨基酚(Paracetamol,PCM),为乙酰苯胺类解热镇痛药,主要用于感冒、牙痛等症,特别适合于不能应用羧酸类药物的病人,在临床上应用广泛<sup>[3]</sup>。布洛芬又名异丁苯丙酸(Ibuprofen,IPF),用于关节痛、神经痛及其它疾病引起的头身痛等症,自上市以来销售量比同类解热镇痛药销售量多一倍,很快就成为市场上的支柱产品<sup>[4]</sup>。有关文献<sup>[5-7]</sup>报道IPF和PCM联合应用具有协同效应。但是由于IPF分子结构中存在酸性基团,可直接作用于胃肠黏膜上皮细胞,使黏膜充血、糜烂,并影响凝血机制,致使胃肠出血形成溃疡。临床服用经常出现恶心、呕吐、厌食、腹痛和腹泻等不良反应,这些严重制约着药物的临床应用<sup>[8-11]</sup>。

为了充分发挥IPF和PCM的协同作用,减少它们的不良反应,基于李药的设计思路,将PCM和IPF设计合成布洛芬-扑热息痛李药(PHI)具有重要的临床意义。已有文献报道了PHI的合成<sup>[12]</sup>,其合成方法是先将IPF与SOCl<sub>2</sub>反应形成酰氯,再以丙酮为溶剂,吡啶为催化剂与PCM发生反应得到PHI。但这种方法反应过程复杂,反应步骤较多,后期处理繁琐,不适合工业化生产。本实验利用4-二甲氨基吡啶(DMAP)作为催化剂,在二环己基碳二亚胺(DCC)存在下催化PCM的羟基和IPF的羧基发生酯化反应,具有反应速度快、收率高、反应条件温和以及操作简单等优点<sup>[13]</sup>。同时,采用单因素实验,考察了原料比例、脱水剂用量、催化剂用量、溶媒用量和反应时间对PHI产率的影响,并在此基础上进行正交试验,确定最优合成工艺。

2013-08-27 收稿,2013-12-16 修回,2014-01-29 接受

教育部“长江学者和创新团队发展计划”创新团队项目(IRT0848)

通讯联系人:符华林,教授; Tel:0835-2885614; E-mail:fuhl2005@sohu.com; 研究方向:药物制剂

## 1 实验部分

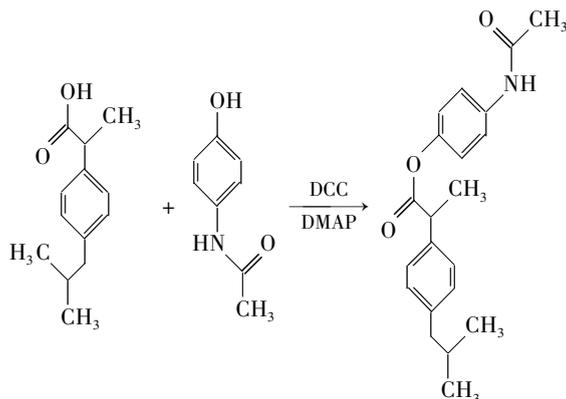
### 1.1 仪器和试剂

FTIR-8400S 型傅里叶红外光谱仪(日本岛津国际贸易上海有限公司);UNITY INOVA-400 型核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司),RE-2000 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);XT4-100 B 型显微熔点测定仪(上海易测仪器有限公司);85-2 型恒温加热磁力搅拌器(杭州仪表电机有限公司)。

对乙酰氨基酚,布洛芬,二环己基碳二亚胺,4-二甲氨基吡啶,乙酸乙酯,丙酮,以上试剂均为化学纯。

### 1.2 合成方法

精密称取 2.575 g IPF 和 1.9 g PCM 置于圆底烧瓶中,加入适量的乙酸乙酯和丙酮(用无水硫酸钠脱水处理)溶解,此为 A 液。然后精密称取 2.579 g DCC 和 0.305 g DMAP 置于烧杯中,加入适量的乙酸乙酯和丙酮溶解,此为 B 液。将 B 液逐滴加入到 A 液中。在滴加的过程中,冰浴,磁力搅拌。滴加完毕后,冰浴反应 30 min,再在室温下磁力搅拌 4 h。反应完毕后抽滤除去反应产生的二环己基脲(DCU),滤液旋转蒸发除去溶剂,剩余物用乙酸乙酯溶解,4 °C 冷藏放置 24 h 后过滤除去残余 DCU,滤液加入质量分数为 3% 氢氧化钠溶液萃取,除去未反应的原药,分液,将有机层中加入等体积的冰醋酸和水,放置于 0~4 °C 的环境中结晶,得到的晶体即为 PHI。整个反应过程,利用薄层层析法跟踪检测。用显微熔点测定仪测得产物 PHI 的熔点为 69.8~71.1 °C。合成反应方程式见 Scheme 1。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ:7.42, ~6.90(m, 8H, ArH); 3.93~3.91(d, 1H, C=O—CH, *J* = 7.2 Hz); 2.47~2.46(d, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz); 2.10(s, 3H, C=O—CH<sub>3</sub>); 1.88~1.84(t, 1H, CH, *J* = 13.6 Hz); 1.60~1.59(d, 3H, CH—CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8 Hz); 0.91~0.90(d, 6H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.4 Hz)。



Scheme 1 Synthetic route of PHI

### 1.3 合成过程影响因素的考察

分别考察原料比例、脱水剂用量、催化剂用量、反应时间和溶媒用量对目标物产率的影响。

### 1.4 合成条件的正交试验优化

基于单因素试验结果,选取反应物比例(A)、反应时间(B)和溶剂体积(C)三因素,各取 3 水平构成因素水平表,按 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 安排试验,考察各因素对收率的影响。正交表设计见表 2。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应物比例对收率的影响

反应条件初定为:DCC 用量 2.579 g, DMAP 用量 0.305 g, 溶剂 60 mL(*V*(乙酸乙酯):*V*(丙酮) = 1:1), 冰浴 30 min, 反应时间 4 h。固定 PCM 的量, 考察了不同原料比例对产物收率的影响, 结果见表 1。由表 1 可知, 随着 PCM/IPF 摩尔比例提高, 反应物分子之间的碰撞机会增加, 反应较易进行, 产物收率

增加,原料比例对收率的影响较大。但当 PCM/IPF 摩尔比提高到 1:1.5 后,收率增加并不明显,再增加 IPF 的量则造成浪费。因此,选择原料配比为 1:1.5。

表 1 原料比例对收率的影响

Table 1 Effect of feed ratio of raw materials on the yield of PHI

$n(\text{PCM}):n(\text{IPF})$	1:1	1:1.25	1:1.5	1:1.75	1:2
Isolated yield/%	40.5	44.9	50.6	50.9	50.7

## 2.2 脱水剂用量对收率的影响

以  $n(\text{PCM}):n(\text{IPF}) = 1:1.5$ , 即 1.51 g PCM, 3.09 g IPF, 其它条件同 2.1 节, 仅改变脱水剂的用量, 考察不同 DCC 用量对产物收率影响, 结果见图 1。由图 1 可知, 其它条件相同时, DCC 用量对收率有一定的影响。随着 DCC 用量的增加, 收率逐渐增加, 可能是由于酯化反应一般是可逆的, PCM 的羟基和 IPF 的羧基发生酯化反应时, 有水生成, DCC 会与水生成与反应体系互不相溶的 DCU, 使反应向右进行, 从而促进酯的生成。但进一步增加 DCC 的量, 收率增加并不明显, 可能是由于反应已经达到平衡, 产生的水量不再变化, 故收率变化不大, 而且 DCC 量的增加, 在反应产物提纯过程中, 冷藏沉淀 DCU 时, 会将反应产物附着沉淀, 这样也会影响目标物的产率。综合考虑, 确定 DCC 的量为 2.575 g。

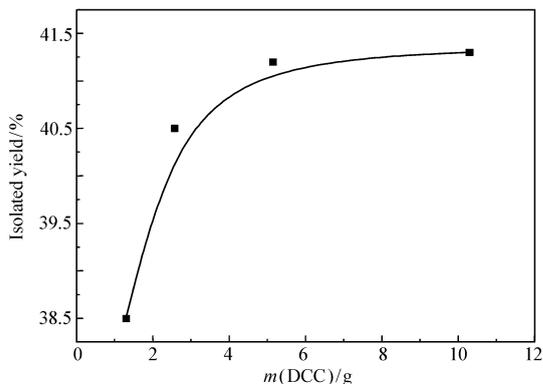


图 1 DCC 用量对收率的影响

Fig. 1 Effect of the amount of DCC on the yields of PHI

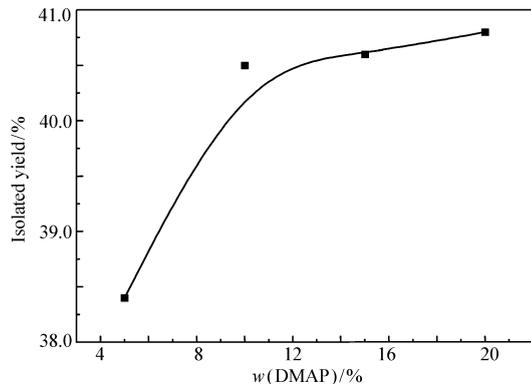


图 2 DMAP 用量对收率的影响

Fig. 2 Effect of the amount of DMAP on the yield of PHI

## 2.3 催化剂用量对收率的影响

其它条件不变, 考察催化剂不同用量对收率的影响, 结果如图 2 所示。DMAP 是一种新型高效催化剂, 已在醇、酚、胺的酰化及酯交换等有机反应中获得了广泛的应用。在 DCC 存在下, DMAP 可催化位阻大的酸和醇(或酚)的酯化反应。由图 2 可以看出, 随着 DMAP 量的增加, 收率逐渐增大。当 DMAP 增加到 IPF 质量的 10% 时, 再增大 DMAP 的量, 收率变化不大。所以, 确定 DMAP 最佳添加量为 IPF 质量的 10%。

## 2.4 反应时间对收率的影响

其它条件不变, 考察不同反应时间对收率的影响, 结果见图 3。由图 3 可知, 反应时间对收率的影响较大。从 2 h 到 8 h 时, 随着反应时间的增加, 产物收率增加。当大于 8 h 后, 收率增加不明显。2 h 时, 产物收率为 38.9%, 说明反应还未达到平衡, 这可能是因为 IPF 和 PCM 反应时位阻较大, 反应速率较慢, 时间过短, 反应不完全, 所以导致目标物产率过低。随着时间的增加, 反应不断完成, 收率也逐渐增大。由于酯化反应是可逆反应, 反应时间大于 8 h 后, 其酯化反应已达到平衡, 目标产物的收率提高不明显。综合考虑, 选择反应时间 8 h。

## 2.5 溶媒用量对收率的影响

其它条件不变, 反应时间为 8 h, 探讨不同溶媒用量对收率的影响, 结果如图 4 所示。由图 4 可知, 溶媒体积对产物收率的影响较大, 当从 50 mL 增加至 80 mL 时, 收率也不断增加, 大于 80 mL 后, 收率增

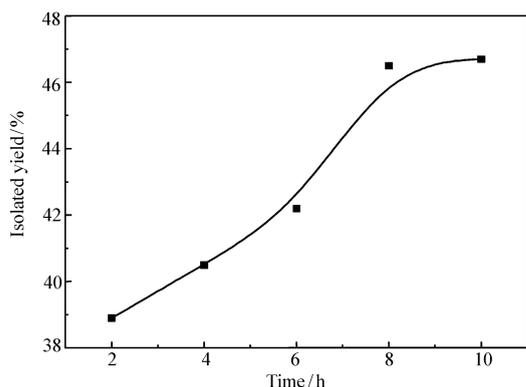


图3 反应时间对收率的影响

Fig. 3 Effect of reaction time on the yield of PHI

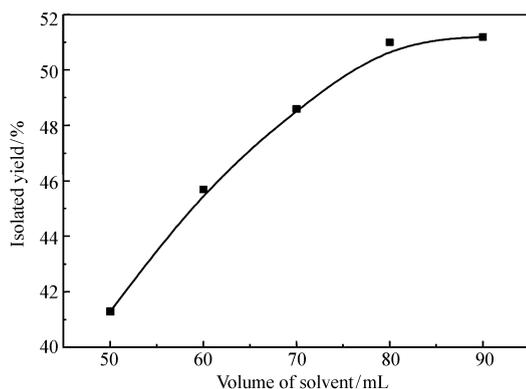


图4 溶媒体积对收率的影响

Fig. 4 Effect of the volume of solvent on the yield of PHI

加不明显。这可能是因为 50 mL 溶媒时,反应物并未彻底的溶解,所以产率较低。随着溶媒体积的增加,反应物溶解量加大,反应物分子之间的接触碰撞几率提高,从而产物收率增加。当溶媒体积为 80 mL 时,反应物能完全溶解。随着溶媒体积继续增大,反应物的浓度会降低,这样就降低了分子之间反应的几率,增加了反应需要的时间,并且会造成资源浪费,因此选择溶媒体积为 80 mL。

## 2.6 正交试验结果与分析

正交试验结果如表 2 和表 3 所示。由表 2 和表 3 可知,根据极差法原理,各因素对产物收率影响大小顺序为:  $A > B > C$ , 即原料比例 > 反应时间 > 溶媒体积。以收率为考核指标,原料比例对收率具有极显著影响 ( $P < 0.01$ ),反应时间和溶媒体积对收率影响不显著 ( $P > 0.05$ )。综合考虑,选择因素 A 水平 3,因素 B 水平 3,因素 C 水平 1 作为最终合成条件。因为溶媒体积水平 1 与水平 3 对收率的增加不明显,依据工业大生产的特点,从省机和降低成本角度考虑,则宜选择水平 1,即溶媒体积 70 mL。因此,最优合成条件可选  $A_3B_3C_1$  组合即:  $n(\text{PCM}):n(\text{IPF})$  为 1:1.5,反应时间为 8 h,溶媒体积为 70 mL ( $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{丙酮}) = 1:1$ )。按照最优工艺平行实验 4 次,产率为  $(66.53 \pm 0.48)\%$ 。

表 2  $L_9(3^4)$  正交实验结果Table 2  $L_9(3^4)$  Orthogonal experiment

Number	A	B	C	Yield/%
1	1	1	1	49.6
2	1	2	2	51.1
3	1	3	3	54.6
4	2	1	2	55.6
5	2	2	3	62.5
6	2	3	1	61.1
7	3	1	3	62.3
8	3	2	1	66.5
9	3	3	2	68.5
$K_1$	155.3	167.5	177.2	
$K_2$	179.2	180.1	175.2	
$K_3$	197.3	184.2	179.4	
$K_1/3$	51.8	55.8	59.1	
$K_2/3$	59.8	60.0	58.4	
$K_3/3$	65.8	61.4	59.8	
R	14	5.6	1.4	

表3 方差分析  
Table 3 Analysis of variance

Variances	Square	DOF	Mean square	F	P
A	295.87	2	147.9	446.52	<0.01
B	50.5	2	25.25	7.94	>0.05
C	2.94	2	1.47	<1	>0.1

### 3 结论

以布洛芬和扑热息痛为原料,无水丙酮和乙酸乙酯为溶剂,二环己基碳二亚胺为脱水剂,4-二甲氨基吡啶为催化剂,成功制得布洛芬-扑热息痛挛药,并对其结构进行鉴定;采用重结晶法对目标产物进行纯化,同时采用单因素和正交实验对合成条件进行优化,最终得到最佳合成工艺: $n(\text{PCM}):n(\text{IPF})=1:1.5$ ,反应时间为8 h,溶媒体积为70 mL。此合成工艺试剂价廉易得,操作简单,易于工业化生产,具有良好的应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] LIU Min, ZHANG Wenjun, GAO Ning. Combination Principles and Their Application in the Design of New Drugs[J]. *Chem Reag*, 2009, **31**(10):795-780 (in Chinese).  
刘敏, 章文军, 高宁. 拼合原理及其在新药设计中的应用[J]. *化学试剂*, 2009, **31**(10):795-780.
- [2] XU Min. Preparation and Application of Benorilate[J]. *Chem Eng Equip*, 2009, **4**(4):104-105 (in Chinese).  
徐敏. 贝诺酯的制备及应用[J]. *化学工程与设备*, 2009, **4**(4):104-105.
- [3] WANG Liuping, YANG Bin. The Pharmacokinetic Study Progress of Acetaminophen[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2011, **22**(2):469-470 (in Chinese).  
王柳萍, 杨斌. 对乙酰氨基酚药动学研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2011, **22**(2):469-470.
- [4] ZHANG Li, LI Ting, CHEN Li, et al. Overviews of New Preparations of Ibuprofen[J]. *Chinese J New Drugs*, 2006, **15**(12):952-956 (in Chinese).  
张莉, 李挺, 陈莉, 等. 布洛芬新制剂及新技术研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, **15**(12):952-956.
- [5] Daniels S E, Goulder M A, Aspley S, et al. A Randomised, Five-parallel-group, Placebo-controlled Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Analgesic Combinations Including a Novel Single-tablet Combination of Ibuprofen/paracetamol for Postoperative Dental Pain[J]. *Pain*, 2011, **152**(3):632-642.
- [6] Mehlisch D R, Aspley S, Daniels S E, et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Concurrent Ibuprofen and Paracetamol with Ibuprofen or Paracetamol alone in the Management of Moderate to Severe Acute Postoperative Dental Pain in Adolescents and Adults: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Single-dose, Two-center, Modified Factorial Study[J]. *Clin Ther*, 2010, **32**(5):882-895.
- [7] Paul I M, Sturgis S A, Yang C, et al. Efficacy of Standard Doses of Ibuprofen Alone, Alternating, and Combined with Acetaminophen for the Treatment of Febrile Children[J]. *Clin Ther*, 2010, **32**(14):2433-2440.
- [8] LI Wansheng. Analysis of 33 cases of the Adverse Reactions of Paracetamol[J]. *Chinese Rem Clin*, 2011, **11**(2):234 (in Chinese).  
李晚生. 扑热息痛不良反应33例分析[J]. *中国药物与临床*, 2011, **11**(2):234.
- [9] Larson A M, Polson J, Fontana R J, et al. Acetaminophen-induced Acute Liver Failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study[J]. *Hepatology*, 2005, **42**(6):1364-1372.
- [10] JIA Hongtian, WANG Hongdan. The Research Progress of Pharmacology and Toxicology of Ibuprofen[J]. *Heilongjiang Med J*, 2011, **24**(1):109 (in Chinese).  
贾洪田, 王宏丹. 布洛芬药理毒理研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2011, **24**(1):109.
- [11] Moore N, Noblet C, Breemeersch C. Focus on the Safety of Ibuprofen at the Analgesic-antipyretic Dose[J]. *Therapie*, 1996, **51**(4):458.
- [12] ZAO Yimei, XIA Dan, AI Caiping, et al. Synthesis and Anti-inflammatory Activities of Ibuprofen Derivatives[J]. *Chinese J Med Chem*, 2005, **15**(6):360-362 (in Chinese).  
赵一玫, 夏丹, 艾彩萍, 等. 布洛芬衍生物的合成及抗炎活性[J]. *中国药物化学杂志*, 2005, **15**(6):360-362.
- [13] ZHANG Chuntao, LU Maofang, LIU Hengyan. DCC/DMAP Catalyze to Synthesize Phenylpropanol ester of Acetyl Ferulic Acid[J]. *China Prac Med*, 2010, **5**(23):37-38 (in Chinese).

张春桃,卢茂芳,刘恒言. DCC/DMAP 催化制备乙酰阿魏酸苯丙醇酯[J]. 中国实用医药,2010,5(23):37-38.

## Synthesis of the Twin Drug of Ibuprofen and Paracetamol

JIN Chao<sup>a</sup>, FU Hualin<sup>a,b\*</sup>, ZHANG Wei<sup>a</sup>, ZHANG Yanli<sup>a</sup>, CAO Hang<sup>a</sup>,

ZHOU Tao<sup>a</sup>, LU Chaocheng<sup>a</sup>, LIU Mengjiao<sup>a</sup>, ZHOU Jianyu<sup>a</sup>

(<sup>a</sup>Department of Pharmacy; <sup>b</sup>Key Laboratory of Animal Disease and Human Health of Sichuan Province, College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China)

**Abstract** The twin drug (PHI) was synthesized by coupling ibuprofen (IPF) and paracetamol (PCM) using dicyclohexylcarbodiimide (DCC) as dehydrating agent, 4-dimethylaminopyridine (DMAP) as catalyst, and anhydrous acetone and ethyl acetate as reaction solvents. PHI was purified by recrystallization and its structure was confirmed by IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The effect of catalyst, dehydrating agent, reaction time, feed ratio and reaction solvents on the yield of the product was investigated. The reaction conditions were optimized by the orthogonal test. The optimized reaction conditions are: the molar ratio of raw materials is  $n(\text{PCM}) : n(\text{IPF}) = 1 : 1.5$ , the optimal amount of DMAP is 10% mass fraction of ibuprofen; the volume of solvent is 70 mL (the volume ratio of ethyl acetate and acetone is 1:1) and the reaction time is 8 h. Under the optimized conditions, the yield of target is 66.5%.

**Keywords** Ibuprofen, paracetamol, twin drug, dicyclohexylcarbodiimide/dimethylaminopyridine