

研究简报

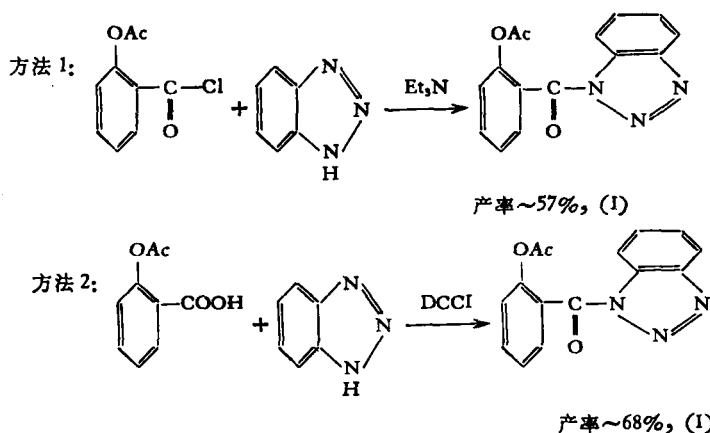
1-(乙酰水杨酰)苯并三氮唑的合成及其与聚乙醇醇的反应*

顾忠伟 李福绵 冯新德

(北京大学化学系)

聚乙醇醇 (PVA) 作为生物相容性的水凝胶被应用在生物医用材料上^[1]。乙酰水杨酸(阿斯匹林)是一般的退烧止痛药物,近年来发现它有抗血小板凝聚的效应,但将其高分子化以制备高分子药物的工作并不多^{[2][3]}。我们曾合成了在酯基上含有阿斯匹林的五种新的丙烯酸酯单体,并进行了它们的自由基聚合^{[4][5]}。这些聚合物的水解行为表明,它们可以作为通过水解而控制释放阿斯匹林的生物相容性材料^[6]。

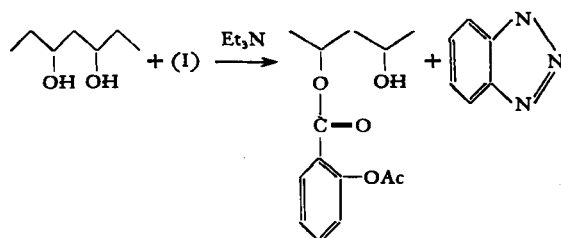
将阿斯匹林通过高分子反应引至 PVA 链上可得到含有阿斯匹林的另一类生物医用水凝胶。我们曾参照野间等^[7]在吡啶存在下,通过苯甲酰氯将苯甲酰基以较高收率引至 PVA 上的工作,但反应产物呈棕黑色,不易纯化。为此,由乙酰水杨酸与苯并三氮唑按下面的两种方法合成了活性酰胺,1-(乙酰水杨酰)苯并三氮唑 (ASBA),它能顺利地将阿斯匹林引至 PVA 链上。



所得 1-(乙酰水杨酰)苯并三氮唑为熔点 102—104℃ 的白色针状结晶,元素分析,质谱所测的分子量,IR 的特征吸收 (cm^{-1} , KBr), 1605 (苯基), 1710 (酯基), 1760 (酰胺的羰基); NMR, δ (ppm, 80MHz), 2.05(S, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$), 7.25, 7.35, 7.48, 7.58, 7.76, 7.85, 8.10, 8.30 (8H, 邻位取代苯基)等的结果表明,乙酰水杨酸与苯并三氮唑反应所得的活性酰胺为 (I) 的结构。

(I) 能顺利地将乙酰水杨酰基引至 PVA, 得到白色含阿斯匹林的聚乙醇醇衍生物。

* 1981年9月9日收到。



改变 ASBA/PVA, 反应温度, 可以得到不同(乙酰水杨)酰化度的无色产物, 并且反应易于控制, 见表 1。

表 1 ASBA 与 PVA 的反应 (PVA 以—OH 基计)

实验编号		1	2	3	4
项 目					
反应条件	PVA/ASBA (mol)	4	4	1	4
	Et ₃ N/ASBA(mol)	1.1	1.1	1.1	无
	温度(°C)	室温	60	60	60
	时间(h)	48	48	48	48
生成物	元素分析(C%)	57.44	58.43	58.27	56.18
	收率(%)	98.2	99.1	83.6	39.1
	酰化度(%)	59.1	79.3	76.1	33.3
	丙酮溶解性	溶	溶	溶	溶

图 1 为反应产物与原料 PVA (虚线)的红外光谱图, 可以见到在 1620 cm^{-1} 及 1730 cm^{-1} 处有引入苯环及芳香羧酸酯基的吸收。

反应产物的紫外吸收光谱在 $\lambda_{273\text{ nm}}$ 处有乙酰水杨酸的吸收峰, 在 $\lambda_{303\text{ nm}}$ 处出现水杨酸的吸收峰。它经乙酸酐/吡啶处理后^[8], $\lambda_{303\text{ nm}}$ 处的吸收峰消失, 表明链上所有水杨酸基团进一步全部被乙酰基化而成为阿司匹林基团。有关所得乙酰水杨酸聚乙烯醇酯的性能有待深入研究。

乙酰水杨酰氯见文献[4]; 1-(乙酰水杨酰)苯并三氮唑由下列二法合成: (1) 酰氯法^[9]; 在搅拌下将溶有 12g(0.1mol) 苯并三氮唑, 10.1g (0.1mol) 三乙胺的 150 ml 苯溶液, 在 0—5°C 下滴至溶有 20g(0.1mol) 乙酰水杨酰氯的 100 ml 苯溶液中, 约需 2h。然后再在室温下反应 4h, 滤掉三乙胺盐酸盐, 滤液用薄膜蒸发仪浓缩, 粗产物用 THF-石油醚(1:3)重结晶, 得 16.1 g 白色针状结晶, 产率 57%, 熔点 102—104°C。 (2) DCCI 法^[10], 将溶有 9 g(0.05 mol) 乙酰水杨酸的 THF 溶液冷却至 0—3°C, 在搅拌后依次加入 6g (0.05mol) 苯并三氮唑, 10.3 g(0.05mol) 二环己基羰二亚胺(DCCI), 在 0—3°C 下反应 2h, 再在室温下反应 2h, 滤掉二环己基脲, 滤液用薄膜蒸发仪浓缩, 粗产物的处理同上。元素分析: 计算值(%), C, 64.01 H, 3.91 N, 14.91;

实测值(%), C, 63.98 H, 3.95 N, 14.91。

分子量(质谱分析: 15ev)281, 计算值(281)。

将 0.63 g (0.013mol) 的 PVA ($\overline{\text{DP}}$, 1700, 水解度 88%) 溶于 DMSO 中, 加入 0.88 g (0.003mol) 的 ASBA, 及 0.35 g (0.035mol) 三乙胺, 在 60°C 下搅拌反应 48h。

反应完成后倒入 0—2℃ 的冰水中, 所得白色絮状物过滤后在冰水中浸 2h, 再用甲基异丁基酮浸 24h, 抽滤, 在 60—80℃ 下减压干燥, 得 1.1g 产物。

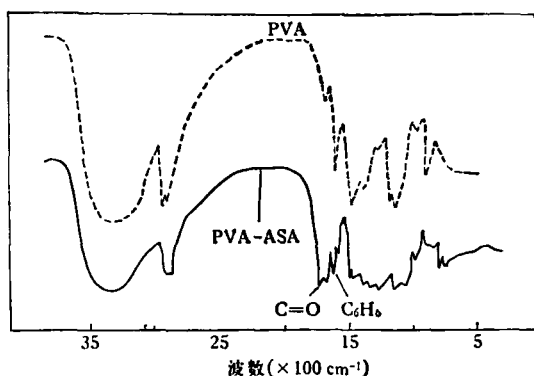


图 1 ASBA 与 PVA 反应产物的红外光谱图(薄膜)虚线为原料 PVA; 实线为反应产物。

参 考 文 献

- [1] Ushakov, B. N., et al., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **141**, 1117(1961), *Chem. Abstr.*, **56**, 12795c (1962).
- [2] Vogl, O., et al., *Makromol Chem.*, **181**, 2097(1980); *J. Polym. Sci.*, **18**(9), 2755(1980).
- [3] Eckert, T., et al., *Arch. Pharm.*, **310**(2), 136(1977), *Chem. Abstr.*, **86**, 188747b(1977).
- [4] 李福绵、顾忠伟、冯新德, 科学通报, **1981** (17), 1054.
- [5] 李福绵、顾忠伟、冯新德, 高分子通讯, **1981** (5), 395.
- [6] 顾忠伟等, 未发表工作。
- [7] 野间, 中村, 寺村, 高分子化学, **4**, 41 (1947).
- [8] Kenyon, W. O., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 415(1940).
- [9] Ferruti, P., et al., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **12**, 553(1974).
- [10] Ferruti, P., et al., *ibid.*, **12**, 2453(1974).

SYNTHESIS OF 1-(ACETYSALICYLYL) BENZOTRIAZOLE AND ITS REACTION WITH POLYVINYL ALCOHOL

Ku Zhongwei, Li Fumian and Feng Xinde

(Department of Chemistry, Beijing University)

ABSTRACT

1-(Acetylsalicylyl) benzotriazole, a new active amide of acetylsalicylic acid has been synthesized either from acetylsalicylic acid and benzotriazole using DCCI as condensation agent or via acetylsalicylyl chloride and benzotriazole in the presence of triethylamine. The obtained active amide reacted readily with the hydroxyl group of PVA to produce the acetylsalicylyl ester of PVA.