

文章编号:1672-058X(2014)12-0092-05

正交试验法催化合成阿司匹林条件的研究*

黄 飞

(黄山学院 化学化工学院,安徽 黄山 245041)

摘 要:以水杨酸和乙酸酐为原料,经 O-酰化反应合成了阿司匹林;通过正交试验探究了催化剂种类、水杨酸与乙酸酐的物质的量比、反应时间和反应温度对催化合成的影响;实验结果表明,合成阿司匹林的最优条件为:无水碳酸钠作为催化剂,其用量为水杨酸的 4%,水杨酸与乙酸酐的物质的量比为 1:2,反应温度为 65 ℃,反应时间为 15 min,阿司匹林产率可达 83.33%;方法操作简单,经济环保,产品质量好,适用于工业化生产。

关键词:水杨酸;乙酸酐;阿司匹林;催化;合成

中图分类号:0625

文献标志码:A

阿司匹林即乙酰水杨酸,化学名为 2-乙酰氧基苯甲酸,是常用的镇痛、解热药物,广泛用于治疗伤风、感冒、头痛等。研究表明,阿司匹林对老年痴呆症有预防作用^[1],对防治肝癌、肺癌、皮肤癌等有较好的效果^[2,3]。近年来有关研究发现,阿司匹林为不可逆的花生四烯酸环氧醚抑制剂,能够抑制血小板中血栓素 A₂ 合成,具有强效的抗血小板凝聚作用。在农业上,阿司匹林可以提高农作物的发芽率、减少落花落果、增强抗旱能力、增加产量、延长保鲜期等特殊作用^[4,5]。阿司匹林经典制备方法是使用乙酸酐或乙酰氯在浓硫酸催化下对水杨酸进行酰化制得,工艺比较成熟,产率在 60%左右,但是使用硫酸作为催化剂不仅副反应多,不利于产品提纯,而且对设备腐蚀严重,废酸液的排放造成环境严重污染。因此开发了三氟甲磺酸^[6]、对甲苯磺酸铝^[7]、三氯稀土^[8]、氨基酸离子液体^[9]等一系列新型催化剂和超声波辅助法^[10]、微波辐射法^[11]等一些新催化合成方法。通过正交试验法,利用新型催化剂和新催化合成方法,探究合成阿司匹林的最佳催化合成反应条件。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

NICOLET-380 傅里叶变换红外光谱仪(美国尼高力公司);DF-101D 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司),SHZ-D III 真空循环抽滤泵(巩义市予华仪器有限责任公司),超声波清洗器(合肥金尼克机械制造有限公司)。乙酸酐,水杨酸,硫酸氢钠,维生素 C,无水碳酸钠,无水乙醇等均为分析纯。

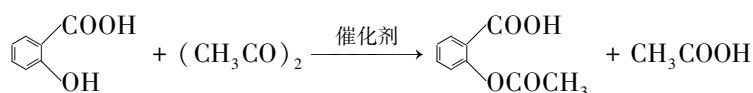
1.2 实验原理

在催化剂的作用下,通过乙酸酐对水杨酸进行酰化反应得到阿司匹林,其化学反应方程式如下:

收稿日期:2014-04-10;修回日期:2014-05-07.

* 基金项目:黄山学院自然科学研究项目(2012xkj006).

作者简介:黄飞(1983-),男,安徽砀山人,助教,硕士研究生,从事有机合成化学的研究.



1.3 实验方法

称取一定物质的量比的水杨酸和新蒸馏的乙酸酐,与一定量的催化剂一起加入干燥的 150 mL 锥形瓶中,置于恒温水浴锅或超声波清洗仪中,反应一段时间,观察实验现象。反应结束后,缓慢冷却至室温,加入适量蒸馏水充分搅拌,使之完全结晶。减压抽滤,用少量蒸馏水洗涤滤渣数次,加入饱和碳酸氢钠溶液至无气体放出,搅拌,过滤除去催化剂等副产物,干燥后得到阿司匹林粗产品。将粗产品用乙醇-水溶液进行重结晶提纯,经干燥后得到白色晶体。称量计算产率,测定其熔点及红外光谱等^[12]。

2 实验结果与讨论

2.1 硫酸氢钠作催化剂催化合成阿司匹林

实验以硫酸氢钠作为催化剂,水杨酸和乙酸酐在水浴中加热搅拌合成阿司匹林,考察水杨酸与乙酸酐的物质的量比、反应温度、反应时间、催化剂用量对催化合成的影响。其实验影响因素和水平见表 1。为了提高阿司匹林的产量,考察各反应因素对实验的影响情况,因此设计 4 因素 3 水平的 $L_9(3^4)$ 正交试验^[13],其正交试验及结果见表 2。

表 1 正交试验因素和水平表

水平	实验因素			
	A $n_{\text{水杨酸}}:n_{\text{乙酸酐}}$	B 反应温度/ °C	C 反应时间/ min	D 催化剂用量/ g
1	1: 1.5	65	15	0.08
2	1: 2	75	25	0.1
3	1: 3	80	30	0.15

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验表及结果

编号	A	B	C	D	产量/ g	产率/ %
1	1	1	1	1	3.9	72.22
2	1	2	2	2	4.5	83.33
3	1	3	3	3	4.7	87.04
4	2	1	2	3	4.4	81.48
5	2	2	3	1	3.8	70.37
6	2	3	1	2	4.3	79.63
7	3	1	3	2	4.2	77.78
8	3	2	1	3	3.9	72.22
9	3	3	2	1	4.0	74.07
K_1	80.863	77.160	74.690	72.220		
K_2	77.160	75.307	79.627	80.247		
K_3	74.690	80.247	78.397	80.247		
R	6.173	4.940	4.937	8.027		

表 2 中的 R 为各因素的极差值,即任何一列各水平下指标值的最大值与最小值之差,极差值越大,说明因素对实验指标的影响越大,因此也就越重要^[14]。由表 2 极差分析结果可以看出,以合成阿司匹林的产率为考察指标,4 种因素对合成阿司匹林的影响程度大小顺序依次为:催化剂用量(D)>酸酐物质的量比(A)>

反应温度(B)>反应时间(C)。其正交试验最佳合成条件为 $D_3A_1B_3C_3$, 即酸酐物质的量比为 1:1.5, 反应温度为 80 °C, 反应时间为 30 min, 催化剂用量为 0.15 g, 在此条件下阿司匹林的合成产率最高为 87.04%。

2.2 维生素 C 作催化剂催化合成阿司匹林

实验以维生素 C 作为催化剂, 水杨酸和乙酸酐在水浴中加热搅拌合成阿司匹林, 考察水杨酸与乙酸酐的物质的量比、反应温度、反应时间、催化剂用量对催化合成的影响。其实验影响因素和水平表见表 3。为了提高阿司匹林的产量, 考察各反应因素对实验的影响情况, 因此设计 4 因素 3 水平的 $L_9(3^4)$ 正交试验, 其正交试验表及结果见表 4。

表 3 正交试验因素和水平表

水平	实验因素			
	A $n_{\text{水杨酸}}: n_{\text{乙酸酐}}$	B 反应温度/ °C	C 反应时间/ min	D 催化剂用量/ g
1	1: 2	65	10	0.10
2	1: 3	75	15	0.15
3	1: 4	80	20	0.20

表 4 $L_9(3^4)$ 正交试验表及结果

编号	A	B	C	D	产量/ g	产率/ %
1	1	1	1	1	3.42	63.33
2	1	2	2	2	3.67	67.96
3	1	3	3	3	3.20	59.26
4	2	1	2	3	4.00	74.07
5	2	2	3	1	4.15	76.85
6	2	3	1	2	3.94	72.96
7	3	1	3	2	3.46	64.07
8	3	2	1	3	3.51	65.00
9	3	3	2	1	3.07	56.85
K_1	63.517	67.157	67.097	65.677		
K_2	74.627	69.937	66.293	68.330		
K_3	61.973	63.023	66.727	66.110		
R	12.654	6.914	0.804	2.653		

由表 4 极差分析结果可以看出, 以合成阿司匹林的产率为考察指标, 4 种因素对合成阿司匹林的影响程度大小顺序依次为: 酸酐物质的量比(A)>反应温度(B)>催化剂用量(D)>反应时间(C)。其正交试验最佳合成条件为 $A_2B_2D_1C_3$, 即酸酐物质的量比为 1:3, 反应温度为 75 °C, 反应时间为 20 min, 催化剂用量为 0.10 g, 在此条件下阿司匹林的合成产率最高为 76.85%。

2.3 无水碳酸钠作催化剂催化合成阿司匹林

实验以无水碳酸钠作为催化剂, 水杨酸和乙酸酐在超声波辅助下合成阿司匹林, 考察水杨酸与乙酸酐的物质的量比、反应温度、反应时间、催化剂用量对催化合成的影响。其实验影响因素和水平表见表 5。

为了提高阿司匹林的产量, 考察各反应因素对实验的影响情况, 因此设计 4 因素 3 水平的 $L_9(3^4)$ 正交试验, 其正交试验表及结果见表 6。

由表 6 极差分析结果可以看出, 以合成阿司匹林的产率为考察指标, 4 种因素对合成阿司匹林的影响程度依次为: 酸酐物质的量比(A)>反应时间(C)>反应温度(B)>催化剂用量(D)。其正交试验最佳合成条件为 $A_2C_3B_2D_1$, 即酸酐物质的量比为 1:2, 反应时间为 15 min, 反应温度为 65 °C, 催化剂用量为 0.10 g, 在此条件下阿司匹林的合成产率最高为 83.33%。

表 5 正交试验因素和水平表

水平	实验因素			
	A $n_{\text{水杨酸}}:n_{\text{乙酸酐}}$	B 反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	C 反应时间/ min	D 催化剂用量/ g
1	1:1.5	60	5	0.10
2	1:2	65	10	0.15
3	1:2.5	70	15	0.20

表 6 $L_9(3^4)$ 正交试验表及结果

编号	A	B	C	D	产量/ g	产率/ %
1	1	1	1	1	2.3	63.89
2	1	2	2	2	2.6	72.22
3	1	3	3	3	2.5	69.44
4	2	1	2	3	2.7	75.00
5	2	2	3	1	3.0	83.33
6	2	3	1	2	2.6	72.22
7	3	1	3	2	2.8	77.78
8	3	2	1	3	2.6	72.22
9	3	3	2	1	2.7	75.00
K_1	68.517	72.223	69.443	74.073		
K_2	76.850	75.923	74.073	74.073		
K_3	75.000	72.220	76.850	72.220		
R	8.333	3.703	7.407	1.853		

2.4 产品熔点及红外光谱分析

所得的产品为白色针状晶体,难溶于水,易溶于乙醇,经数字熔点仪测试其熔点为 $133\sim 135\text{ }^{\circ}\text{C}$,与文献值相符^[12]。将产品用 KBr 压片法测其红外光谱,其红外光谱图如图 1 所示。由图 1 可以看出: $3\ 300\sim 2\ 500\text{ cm}^{-1}$ 为 $-\text{COOH}$ 的特征宽带吸收峰, $1\ 748.28\text{ cm}^{-1}$ 为酯基 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动吸收峰, $1\ 636.67\text{ cm}^{-1}$ 处为羧酸 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动吸收峰, $1\ 458.03\text{ cm}^{-1}$ 为苯环 $\text{C}=\text{C}$ 吸收峰, $1\ 372.36\text{ cm}^{-1}$ 为 $-\text{CH}_3$ 弯曲振动峰, $1\ 189.11\text{ cm}^{-1}$ 为羧酸和酯的 $\text{C}-\text{O}$ 伸缩振动吸收峰,与阿司匹林的标准图谱吸收峰位置及强度一致^[12],可见酯基已生成, O -酰化反应得到了阿司匹林。

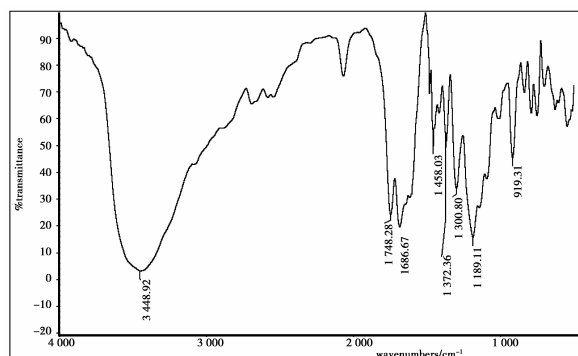


图 1 阿司匹林的红外光谱图

2.5 实验总结

实验研究了 3 种催化剂催化合成阿司匹林的方法,通过正交试验对每种方法的最优条件进行对比,其结果见表 7。

表 7 3 种不同催化剂催化合成阿司匹林方法的对比

方法	催化剂	$n_{\text{水杨酸}}:n_{\text{乙酸酐}}$	温度/ $^{\circ}\text{C}$	时间/ min	催化剂用量/ g	产率/ %
1	硫酸氢钠	1:1.5	80	30	0.15	87.04
2	维生素 C	1:3	75	20	0.10	76.85
3	无水碳酸钠	1:2	65	15	0.10	83.33

实验结果表明:方法 1 虽然酸酐物质的量比较低,产率高,但反应温度要求较高;方法 2 酸酐物质的量比

和温度要求较高,但产率较低;方法 3 不仅反应温度低、时间短,而且操作简单,产率较高。从绿色化学发展趋势来看,以无水碳酸钠作为催化剂,超声波辅助法更符合低碳环保的化学理念。

3 结 论

以水杨酸和乙酸酐为原料,经 O-酰化反应合成了阿司匹林。通过正交试验探究了催化剂种类、水杨酸与乙酸酐的物质的量比、反应时间和反应温度对催化合成的影响。实验结果表明:以无水碳酸钠作为催化剂超声波辅助合成阿司匹林是最优的方法,其最佳合成条件是酸酐物质的量比为 1:2,反应温度为 65 ℃,反应时间为 15 min,催化剂用量为 0.10 g,在此条件下阿司匹林的合成产率最高为 83.33%。方法操作简单,经济环保,符合绿色化学的发展趋势,适用于工业化生产。

参考文献:

- [1] 郑虎.药物化学[M].北京:人民卫生出版社,2001
- [2] 任春晖,高文革.阿司匹林的用途及进展[J].中华临床内科杂志,2004,12(6):1045-1046
- [3] 谢松强,张蕾蕾,杨涛,等.乙酰水杨酸增强多胺衍生物 ANISpm 抗肝癌作用及其机制研究[J].药学学报,2011,46(9):1045-1050
- [4] 欧阳男,张贺.阿斯匹林在农业上的妙用[J].四川农业科技,2004(2):35
- [5] 张扬欢,孙金春,温泉,等.乙酰水杨酸对增强 UV-B 辐射下长春花光合作用及抗氧化酶活性的影响[J].西南大学学报:自然科学版,2011,3(2):17-22
- [6] 李玉文,王骏.三氟甲磺酸催化合成阿司匹林[J].应用化工,2013,42(4):610-612
- [7] 蔡磊,刘万毅.对甲苯磺酸铝催化合成乙酰水杨酸的研究[J].天津化工,2013,41(11):7-9
- [8] 张武,李红喜,顾巍,等.三氯稀土催化合成乙酰水杨酸[J].化学世界,2002,43(8):422-423,434
- [9] 廖芳丽,刘婷,彭忠利.氨基酸离子液体催化合成阿司匹林的研究[J].化学通报,2014,77(2):161-165
- [10] 刘小玲.超声波辅助强酸性阳离子交换树脂催化合成乙酰水杨酸的研究[J].应用化工,2010,39(7):1045-1047
- [11] 钟国清.微波辐射快速合成乙酰水杨酸[J].合成化学,2002,11(2):160-162
- [12] 兰州大学,复旦大学化学系有机化学教研室.有机化学实验[M].北京:高等教育出版社,1994
- [13] 梁开玉,罗启波,喻梅.从陈皮中提取橙皮苷工艺研究[J].重庆工商大学学报:自然科学版,2004,21(1):19-22
- [14] 李玉贤,张佳乐,刘金浩.正交实验法优化咖啡因提取实验工艺研究[J].实验室科学,2011,14(2):105-107

Study on Catalytic Synthesis Conditions of Aspirin by Orthogonal Experiment

HUANG Fei

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Huangshan University, Anhui Huangshan 245041, China)

Abstract: Aspirin was synthesized through O-acylating reaction from salicylic acid and acetic anhydride. The influence of catalysts, the molar ratio of salicylic acid and acetic anhydride, reaction time and reaction temperature on catalytic synthesis of Aspirin was explored by orthogonal experiment. The experiment results show that optimal condition for Aspirin synthesis: anhydrous sodium carbonate as catalyst, its dosage is 4% of salicylic acid, the molar ratio of salicylic acid to acetic anhydride was 1:2, reaction time was 15 minutes, reaction temperature was 65 ℃, and the Aspirin yield was up to 83.33%. The method, with simple operation, economy and environment protection, and good product quality, is suitable for industrialized production.

Key words: salicylic acid; acetic anhydride; Aspirin; catalysis; synthesis

责任编辑:田 静