

水分去除的方法及其在药物合成中的应用研究

王彩凤 刘兴超 (江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223003)

摘要: 在药物合成的过程中水分去除是关键操作, 这主要是因为在水分残留就会影响到药物合成的反应速率, 同时也会影响到药物合成时的稳定性, 进一步影响到药物合成的成功率和药物质量。然而在药物合成时其内部的水分以不同的形式存在, 既有自由水又有结晶水, 不同形式的水分其去除方法也存在差异。本研究将结合水分的去除方法进行分析, 探索水分去除在药物合成中的实际应用。

关键词: 水分; 去除方法; 药物合成; 应用; 自由水; 结晶水; 化合反应

0 引言

随着医学技术的不断进步, 为了更有效的方便广大患者对药品的使用, 同时也为了对药品进行精炼以提高单位数量药品的应用疗效, 药物合成是我们常用药物的制作基础。药物合成转变了传统的中草药直接治疗方法, 其在人民生命健康安全方面产生着非常重要的影响作用。而借助于化学反应进行药物合成的过程中, 其中的水分残留会影响到药物的理化性质以及药理作用, 因此采取科学正确的方法对水分进行去除, 使药物合成的每一个环节都能够达到质量要求, 是有效保障合成药物可靠性的根本。研究药物合成过程中的水分去除方法, 并探索水分去除在药物合成中的实际应用, 对于丰富药物合成技术理论, 提升药物合成技术水平, 促进医学技术发展有重要的现实意义。

1 药物合成中的水分去除概述

1.1 自由水

在药物合成的过程中, 基于化学角度对水分子的结合紧密程度进行分析, 其水分可以分为自由水和结晶水两种形式。例如吸附在容器表面的水我们可称之为自由水, 此外自由水还可能是在药物合成的过程中通过干燥挤压而生成的水, 此时这类自由水在药物合成中存在会对药物合成过程中的无水反应产生严重的影响, 而且可能造成无水反应遇到自由水发生剧烈燃烧、爆炸的情况。因此自由水在药物合成中的出现会严重影响药物合成的效果, 若药物合成属于无水反应形式就应先进行相应的水分去除操作, 才能够保障药物合成的成功性。

1.2 结晶水

而结晶水相对于自由水则存在一定的差异, 它与化合物的结合力更强。药物在进行合成的过程中会发生化学反应, 若在进行工艺操作过程中稍许偏差就可能造成化学反应出现异常, 进而有结晶水的产生, 结晶水的个数不同, 化学反应产物就会产生差异, 此时也会产生不同类型的药物, 而也正是因为这一原理, 偶尔也可以借助于测定结晶水的含量以达到测定合成药物结构的效果。而在实际操作的过程中若药物合成过程中出现结晶水, 应采用优化工艺进行处理, 同时对于结晶水的晶体类型进行分析, 看是否会影响化合物结构应明确说明,

并将相应结晶水情况下的原研药物规格计算方式明确出来。

综合分析, 在药物合成的过程中, 水分以自由水和结晶水两种形式存在, 不同形式的水分在去除的过程中相关工艺和方法也各不相同, 下面将结合不同水分的去除方法进行分别分析与探索:

2 药物合成中水分的去除方法

2.1 药物合成中自由水的去除

在药物合成的过程中自由水主要用两个来源, 一是容器中吸附的水, 二是在药物合成体系中产生的水。而体系中产生的水又分为两个来源, 第一个来源是我们在进行药物合成时所应用的溶剂中含有少量水, 对于这类水在进行去除的过程中可将相应的反应物质中加入能够与水发生化学反应或者能够与自由水进行吸附结合的物质, 如常用的除水剂就能达到相应的去水效果。而另一个来源则是在药物合成反应过程中所产生的水, 对于这一类水分在进行去除的过程中可加入脱水剂、分子筛, 或者加入能够与水生成共沸物的溶剂, 进而在药物合成的过程中去除水分。

2.1.1 应用除水剂去除自由水

对于药物合成体系过程中已经产生的水在去除时可采用除水剂, 然而所应用的除水剂按照除水过程中的不同应用原理, 我们可以将其分为化学反应除水剂、吸附除水剂以及共沸除水剂。

①对于化学反应除水剂是指在进行除水的过程中通过与被除水药物中的水分进行化学反应生成其他物质, 但是要特别注意生成的其他物质不能对药物造成污染, 例如常见的活性金属(钾、钠、钙、镁、铝等)能够与水发生反应, 可将其应用于惰性溶剂中去除水分。如果所要除水的物质会与碱发生反应或者容易被还原, 则不能采用该类物质进行除水。除此之外金属氢化物可常运用于烃类、卤代烃类以及胺、醇、醚类化合物的水分去除, 五氧化二磷则应用于烷烃、卤代烷、卤代芳烃、醚类等气体和液体的试剂水分去除;

②而吸附除水剂则是在进行自由水除水的过程中能够将相应药物溶剂中的液体水或者水蒸气吸附以去除的方法, 例如常用的分子筛、沸石、酸碱性干燥剂、中性

干燥剂等,都属于吸附类除水剂。常用的分子筛就是一种经人工合成的水合硅铝酸盐,将其应用于药物合成过程中的水分吸附其孔距规格一致、选择性较强,而且应用范德华式吸附,具有较强的吸附能力,还能够应用于高温环境下的药物合成反应,因此是药物合成中自由水去除时最常用的方式;

③而关于共沸除水剂,主要是运用部分有机化合物和水在反应之后能够形成共沸混合物,运用此初始原理进行自由水去除。但是在应用这类方法进行除水的过程中所使用的共沸混合物的沸点需要低于被除水的药剂,即在相应的药剂中选择适当的共沸有机化合物,及时除去药物合成过程中的自由水。

2.1.2 应用脱水剂去除自由水

脱水剂与除水剂在药物合成过程中对自由水去除时,主要表现在其性能上面的差异,除水剂只能针对药物合成过程中已经生成或已经存在的自由水进行去除,然而脱水剂不仅能够达到除水剂去水的效果,同时还能够结合药物容器中的氧氢元素按照2:1的比例进行脱除,在保障药物合成反应正常开展的过程中,将药物合成过程中可能生成自由水的元素去除,以达到去除水的目的,因此在药物合成过程中多数情况下的脱水剂都能够作为除水剂进行应用。

常见的脱水剂种类较多,然而结合不同的药物合成反应类型,我们也要针对性的选择相应的脱水剂。例如在药物合成过程中存在酯化反应时通常可选择二环己基碳二亚胺,该类脱水剂可溶于乙腈,溶于二氯甲烷等相关溶剂,但是不溶于水,将其应用于酯化反应的脱水过程中能够与水反应生成1,3-二环己基脲,在一定程度上可作为催化剂以有效促进反应的发展。再如我们经常所用的多功能脱水剂双三氯甲基碳酸酯,该脱水剂可应用于邻苯二甲酸与含酰胺基的化合物化合反应应用过程中的脱水,而且采用该类脱水剂在于相应化合物脱水时生成的产物可作为Vilsmeier试剂,但是在该类脱水剂应用过程中毒性大,且价格昂贵。除此之外氯化亚砷,乙酸酐、五氯化磷、三氯氧磷以及浓硫酸都是药物合成过程中常用的脱水剂。

2.2 药物合成中结晶水的去除

在药物合成的过程中为了有效的去除结晶水,对于结晶水的数量并进行准确分析,只要准确得到结晶水的数量结果才能够完全彻底的去除结晶水,同时也有效防止在化学反应过程中结晶水存在影响作用。而为了去除结晶水,在进行结晶水的数量控制时首先要了解到影响结晶水数量的因素,通常情况下在药物合成化学反应时,相应的结晶水会受到药物合成液体的浓度、纯度以及结晶温度等多方面的影响,让最终测得结晶水的数量达不到要求就需要进行重结晶或者是动态结晶的方法。若采用干燥的方法在进行结晶水去除的过程中,考虑到对药物合成的影响情况,对于干燥的温度、压力等多方面应

进行科学控制,同时在去除结晶水之后储存时还要防止吸潮导致水分再次产生。

通常情况下对于结晶水在去除时与自由水相同,能够用于自由水去除的常用脱水剂也可运用于结晶水去除。例如在双三氯甲基磺酰亚胺锂去除结晶水时,可应用氯化亚砷作为脱水剂,首先选择500mL三口瓶装入15g氯化亚砷,控制温度为30℃左右滴加双三氯甲基磺酰亚胺锂与硫酸二甲酯混合物,硫酸二甲酯为40mL,在反应之后对于未完全反应的氯化亚砷和硫酸二甲酯可采用蒸馏的方法去除,最后得到的白色固体即为脱水之后的双三氯甲基磺酰亚胺锂。理论情况下,原化合物中的水分为0.11%左右,而通过该方法去除以后最后的水分残留为 32×10^{-6} 。采用这类脱水剂去除结晶水其操作方法较为简单,而且相应的脱水剂材料廉价易得,既能够充分去除化合物中的结晶水,同时在发生反应的过程中只是生成二氧化硫和氯化氢气体,不会产生其他影响药物合成的杂质,是一种科学有效的结晶水去除方法。

因此对于结晶水采用脱水剂进行去除时,结合所运用化合物的组成元素选择针对性的脱水剂进行去除,是药物合成过程中的结晶水去除的常用有效方法。

3 水分去除在药物合成中的应用

3.1 水分去除在药物合成所用有机溶剂中的应用

在药物合成的过程中所应用的有机溶剂种类较多,无水THF、无水DFP都是常用的有机溶剂。此外还包括无水甲苯、无水二氯甲烷、无水醇类溶剂、无水乙腈等都属于药物合成过程中的常用溶剂。对于这类常用溶剂在进行水分去除的过程中,其不同的溶剂类别所应用的除水剂、脱水剂类别也各不相同。例如药物合成过程中无水THF作为常用溶剂,在该类溶剂制备的过程中可以以钠作为除水剂进行水的去除。首先对于THF溶液运用氢氧化钾颗粒做好预干燥工作,然后将钠作为除水剂、二苯甲酮作为指示剂通过加热回流,发现溶剂变蓝时进行收集蒸馏,可以得到无水THF。此时所得的无水THF其水分含量可降低到 43×10^{-6} 。采用该方法进行水分去除时于加热蒸馏结束之后,在烧瓶内仍然要保留一定量的溶剂,以防止实验过程中出现爆炸情况。

按照上述操作方法也可用于无水甲苯的制备,但是对于无水甲苯溶液在制备时所应用的预干燥化合物与无水THF不同,可以选择氯化钙、硫酸钙、氢化钙等作为预干燥剂进行处理之后,再以钠所以除水剂、二苯甲酮为指示剂按上述方法进行水分去除,对于无水甲苯在采用该方法进行水分去除时最终可将溶剂中的水分含量降低到 31×10^{-6} 。

药物合成过程中常用的无水乙腈在制备过程中其难度则较大,这主要与乙腈的自身化学性质密切相关。乙腈属于一种与水有较强亲和力的化合物,这导致相应的水分去除工作更加困难。而在实际操作的过程中对于无水乙腈进行水分去除时按照以下三步进行,首先运用

3A 分子筛放置在化合物中密封保存 12 个小时, 以达到初步去水的效果。然后选择氧化铝或者是五氧化二磷按 5% 的体积加入到溶液中蒸馏, 蒸馏之后所得馏分加入已经烘干的 3A 分子筛, 再次运用 3A 分子筛进行干燥, 密封保存, 即可得到药物合成过程中所需要应用的无水乙腈。

3.2 水分去除在药物合成无水反应中的应用

药物合成过程中会存在部分无水反应, 此时若有相关的水分存在则会严重影响药物合成的效果, 甚至因为水分使得药物合成过程中的化学反应存在爆炸情况。而对于无水反应就要做好相应的水分去除操作, 例如含铬化合物与伯醇类、仲的醇类的氧化反应过程中就需要严格遵循无水条件进行, 此时的水分若存在会导致化合反应产生其他杂质, 影响药物合成效果。对于这类情况进行除水的过程中可以先用氯化钙进行除水, 然后再将除水后所得的化合物参与氧化反应, 即可达到除水的效果。在药物合成过程中格氏试剂的制备也是常见的一种无水反应, 对于该类无水反应在进行去水的过程中可采用金属氢化物作为除水剂进行去水。例如常见的格氏试剂一般有有机磷、镁、钠等衍生物和有机卤化物进行结合, 在无水乙醚中参与化合反应, 最后得到有机金属化合物则为格氏试剂, 此时的无水乙醚即可采用金属氢化物进行水分去除。

药物合成过程中的无水反应较多, 但是对于无水反应一定要严格按照要求进行水分的去除, 这样才能够有效保障药物合成达到想要的结果。

3.3 水分去除在药物合成化合反应生成速率方面的应用

在药物合成的过程中水分去除方法, 除应用于上述无水溶剂以及无水反应中有效去除水分之外, 部分化合反应借助于水分去除的操作还可以有效促进反应的正向生成, 进而使相应的化合反应向着目标产物移动, 相应的水分去除操作则作为催化剂的方式以提高化合物的反应速率, 提高药物合成效率。例如面对药物合成过程中的酯化反应, 科学合理的选择水分去除的方法即可以有效促进酯化反应的发展。对于酯化反应, 传统的去水方法我们采用共沸蒸馏法, 这主要是借助于水、乙醇、苯三种物质可形成沸点为 64.8℃ 的共沸混合物, 采用蒸馏的方法将本乙醇和水分进行分层, 最终将水不断除去, 采用这个方法要到水分全部去除之后酯化反应才能终止。而如果我们运用脱水剂进行酯化反应的水分去除, 可以充分发挥脱水剂在应用过程中的催化作用, 以促进酯化反应的发展, 既能够有效去除反应过程中的水分, 同时又能够提高酯化反应效率, 节省药物合成的时间。以尼泊金乙酯的合成为例, 在该化合反应中加入少量的原甲酸三乙酯, 该类物质能够与水快速反应进而除去该化合反应中的水分, 使酯化反应快速进行, 同时该类物质还能够与对羟基苯甲酸进行化合反应, 生成酯类物质,

使得该化合反应能够向着目标反应物快速发展。

当然水分去除在药物合成过程中促进反应生成的效果不仅仅在于酯化反应方面、酰胺化反应、酶化反应、缩合反应以及其他反应类型也都可能因为所选择水分去除的方法不同而对反应产生不同程度的影响, 有的是正向催化有的是逆向抑制, 不同的应用方法会获得不同的使用效果, 因此结合药物合成过程中的各物质基本化学性质进行准确分析, 科学合理选择相应的水分去除方法, 是提高药物合成效率, 保障药物成功合成的基础。

4 结语

在药物合成过程中结合化合反应的不同类型, 按照水分的产生方式我们将水分分为自由水和结晶水, 面对不同类型的水在去除过程中所应用的去除剂、脱水剂也各不相同。科学选择水分去除的方法将其应用于药物合成过程中的无水溶剂制备、无水化合反应、其他化合反应中, 既能够有效发挥去水作用, 同时还能对化合反应产生影响, 因此合理选择水分去除方法才是药物合成的关键。

参考文献:

- [1] 任巧, 袁吕江. 制药工程专业药物合成反应实验教学探究与改革 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2017, 42(05):167-171.
- [2] 张怡, 门靖, 任亚宁. 叔丁基二甲基氯硅烷在药物合成中的应用研究进展 [J]. 有机硅材料, 2019, 33(02):140-145.
- [3] 邱召来, 贾博, 付安坤, 王芹芳. 药物合成后处理分析与探究 [J]. 化工管理, 2019(13):68.
- [4] 张文鹤, 祝天慧, 秦凤玉, 游松. 生物催化在手性药物合成中的应用 [J]. 生物产业技术, 2019(03):54-68.
- [5] 王金花, 解美仙, 南向竹, 杨雪伟, 陈银霞. 酶催化技术在手性化合物合成中的应用 [J]. 山东化工, 2015, 44(05):94-95+99.
- [6] 陈立光, 梁明泉, 邓庆荣, 雷震山. 2-去氧-2-[氟-18]氟-D-葡萄糖合成效率的影响因素探究 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(09):12-15.
- [7] 刘自兵. 药物合成后处理分析及应用 [J]. 云南化工, 2020, 47(04):14-15.
- [8] 朱海华, 王晓岗, 孟珊珊. 连续流动化学在药物合成中的应用 [J]. 化工设计通讯, 2020, 46(08):208+221.
- [9] 熊小龙, 杜鹏飞, 金鹏, 王秋岩, 谢恬. 脂肪酶催化药物合成的研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2010, 27(08):1-7+23.
- [10] 张健, 张启虹, 王晓晨, 姚其正. 药物合成策略的近期发展 [J]. 药学进展, 2008(10):433-440.
- [11] 刘宝友, 薛雅, 魏福祥. 离子液体在医药中间体合成中的应用 [J]. 化学试剂, 2011, 33(05):428-432.