

# 格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐甲苯提取氮杂环方法分析

韩涛 石俊丽 (山东洪智生物科技有限公司, 山东 菏泽 274500)

**摘要:** 氨基杂环盐酸盐是合成格列齐特的中间体, 而在氨基杂环盐酸盐中利用甲苯浓缩提取一定的氮杂环水溶液的过程中, 由于提取到的氮杂环水溶液中的废水较多, 并且在高温、高酸的提取环境下, 很容易对提取的工作设备造成一定的损坏, 因此采用甲苯来提取氮杂环水溶液, 能够很大程度的提高提取工作的效率, 并降低氮杂环水溶液的提取成本, 本文详细叙述了格列齐特中间体用甲苯提取氮杂环的有效方法。

**关键词:** 格列齐特; 中间体; 氨基杂环盐酸盐; 甲苯; 氮杂环

格列齐特在临床上属于磺酰脲类的降糖药物, 其具有改善凝血功能、降低血糖的功效, 在临床上主要用于治疗糖尿病疾病, 不仅能改善糖尿病患者的血管并发症的发生, 还能改善糖尿病患者的代谢功能。如今, 临床上格列齐特已经广泛应用于 2 型糖尿病疾病的治疗中, 合成格列齐特的中间体为氨基杂环盐酸盐, 而在甲苯提取此物质的过程中, 往往伴随着会带来一定浓度的氮杂环水溶液, 一般情况下, 用甲苯提取的方法更佳, 已经全面代替了传统的浓缩方法, 这样一来能够更好的提高提取效率、节约提取成本。

## 1 糖尿病及治疗

糖尿病疾病是由多种原因引起的胰岛素分泌缺陷或作用缺陷, 也包括两者同时存在而导致的代谢紊乱的慢性疾病, 此疾病在临床上主要表现为血糖高、体重下降、多饮、多食以及多尿等。慢性的糖尿病疾病常会导致身体各器官, 由于是血管、神经、眼部、肾脏等出现功能不全、功能衰竭等, 临床上用于糖尿病疾病的治疗主要有控制饮食、规律运动, 再配合一定的药物治疗, 从而达到控制血糖、预防并发症的治疗目标, 糖尿病疾病中主要分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病两种类型。其中 1 型糖尿病主要是由于自身免疫作用而导致胰岛 B 细胞发生破坏, 从而导致的疾病, 根据发病原因 1 型糖尿病需要使用胰岛素来维持生命, 因此临床上常给予 1 型糖尿病患者补充充足的胰岛素来进行治疗, 从而起到防止高血糖和预防代谢紊乱。另外, 2 型糖尿病疾病主要是由于胰岛素分泌不足后引起的, 治疗方法常采用药物治疗, 抗糖尿病的药物主要分为以下几类, 分别为双胍类、磺酰脲类、非磺酰脲类、噻唑烷二酮类和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等。

### 1.1 双胍类

双胍类抗糖尿病药物主要有苯乙双胍、丁福明、二甲双胍等, 如今临床上多采用二甲双胍药物, 因为其针对肾功能正常的糖尿病患者来说, 服用此类药物极少引起乳酸中毒, 而且此种药物对于饮食控制不佳或肥胖的糖尿病患者特别适用。

### 1.2 磺酰脲类

磺酰脲类抗糖尿病药物, 主要包括格列齐特、优降糖、甲苯磺丁脲、糖适平等, 此药物能够促进胰岛素的

分泌, 磺酰脲类抗糖尿病药物在作用胰岛素的过程中, 可能会导致部分患者出现低血糖的不良反应, 因此临床上需要引起重视。

### 1.3 非磺酰脲类

非磺酰脲类抗糖尿病药物是促进胰岛素分泌的化合物, 但是与磺酰脲类抗糖尿病患者不同的是, 这种药物不会进入到胰岛细胞中, 也不会抑制蛋白质的合成, 从而不会对患者的各个功能造成影响, 且具有持续时间段、起效快等优点。

### 1.4 噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类抗糖尿病药物, 能够有效增强人体组织靶细胞对胰岛素的敏感性, 现在临床上噻唑烷二酮类抗糖尿病药物主要包括罗格列酮、皮格列酮等几种, 此种药物能够有效改善胰岛细胞的功能。

### 1.5 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂能够有效延缓碳水化合物进行吸收, 主要包括米格列醇、阿卡波糖等药物, 此类药物对于 1 型糖尿病和 2 型糖尿病均具有良好的治疗效果。

## 2 格列齐特药物的特点和药理作用

根据糖尿病疾病的发病机制, 现就磺酰脲类药物——格列齐特的特点和药理作用进行进一步的论述。格列齐特属于磺酰脲类的降糖药物, 是在上世纪 60 年代末由法国开发的, 主要用于治疗 2 型糖尿病疾病, 还能够有效预防糖尿病视网膜病变等并发症, 同时还能进一步改善身体的脂质代谢。格列齐特药物在服用之后, 临床可见的副作用较少, 偶尔有轻微低血糖、恶心等不良反应, 但整体来看不影响治疗和继续用药, 在长期服用此种药物后, 大多数患者并无体重大幅度增加等现象, 也对糖尿病患者的肾脏、血液、肝脏、心脏以及神经系统等无毒副作用。如今, 格列齐特药物已经广泛应用于临床糖尿病疾病的治疗。格列齐特药物的药理作用主要有以下几点:

### 2.1 抗凝血作用

格列齐特药物能够有效抑制人体中血小板转化葡萄糖基酶活性, 能够相对降低高密度血小板的浓度, 从而从根本上减少血小板的附着力和聚集力, 并改善糖尿病患者血管中的纤溶酶原活动, 并降低血浆中纤维蛋白元水平, 更能降低甘油三酯和胆固醇。2 型糖尿病患者长

期服用格列齐特药物,能够有效抑制人体冠状动脉损伤,还能扩张身体微循环,对于减少糖尿病中视网膜病变和心血管的并发症发生有一定的作用。

## 2.2 降血糖作用

格列齐特药物主要是作用并刺激胰岛 B 细胞,让其分泌胰岛素,从而起到降低血糖的作用,不仅如此还能够诱导胰岛素与胰岛素受体进行结合,从而有效调整身体内的糖代谢功能,在临床上,格列齐特药物还具有更大的优越性,那就是对于无法对磺酰脲类药物起到作用的患者,仍然有一定的治疗效果,这往往是其他降糖药物无法具备的。

## 3 格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐中采用甲苯提取氨杂环的实验

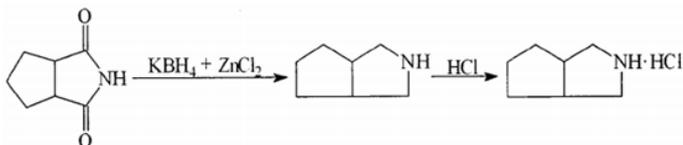
### 3.1 实验目的

本次采用甲苯来提取格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐中氨杂环的实验目的,主要是为了全面了解甲苯提取法相对比与浓缩法的收率的具体情况。

### 3.2 实验步骤

#### 3.2.1 合成路线

具体合成路线如下。



#### 3.2.2 试剂

盐酸、甲苯、钾硼氢蒸出碱水。

#### 3.2.3 方法

第一阶段:在 1000mL 的圆底烧瓶中加入些许机械搅拌滴液,然后再往其中加入 500mL 的碱水,一边搅拌碱水一般加入 50mL 的甲苯,在连续搅拌 10min 后,将混合溶液进行 20min 的静置,然后进行分层萃取,上层为甲苯层,下层为碱水层,取一个烧杯,将上层放在烧杯中,下层的碱水层再次加入到烧瓶中。第二阶段:在烧瓶中再加入 50mL 的甲苯,搅动 10min 静置 20min,将分层后的上层甲苯还是放在烧杯中,下层碱水层同样再加入烧瓶中。第三阶段:烧瓶中加入 50mL 甲苯,搅拌 20min 后静置,分层后萃取上层甲苯,并在收集器中放入下层的碱水层。第四阶段:集合所有的甲苯层,放入烧瓶中开始搅拌,一边搅拌一边慢慢加入 20mL 盐酸,搅拌期间不断测量溶液的 pH 值, pH 值在 1-2 之间,在完成搅拌后进行 20min 的静置,随后再次测量溶液 pH 值为 1-2,之后进行分层处理,萃取的下层溶液就是氨杂环酸水溶液。

#### 3.2.4 尾废处理

实验中分离出来的甲苯层和碱水层,可在实验中进行循环套用。

### 3.3 结果与讨论

#### 3.3.1 甲苯用量对收率的影响

由图 1 可知,不同甲苯的用量对于氨杂环的收率有

一定程度的影响。当甲苯用量不足时,氨杂环则会不完全萃取;当甲苯用量过量后,对氨杂环的萃取物明显影响,也不会影响到收率,但是会大大的浪费实验成本,从图 1 中见得,甲苯用量在为 200g 时,氨杂环的收率是最高的。

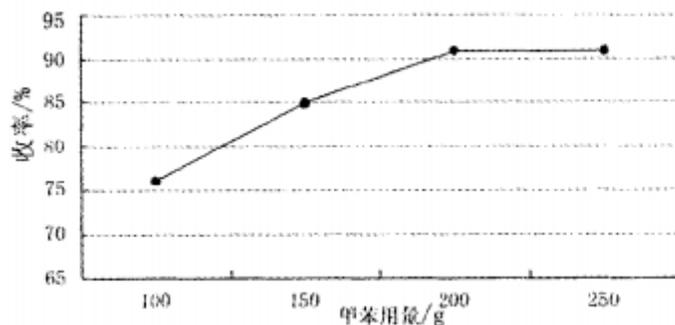


图 1 甲苯用量对氨杂环收率的影响

#### 3.3.2 时间对收率的影响

实验中一共有 4 次萃取甲苯,图 2 为其中一次萃取甲苯的时间对收率的影响。由图 2 可得,在加入甲苯成分之后,随着时间的慢慢延长,氨杂环的收率呈现逐渐增加的趋势,当时间超过 30min 之后,氨杂环的收率则开始无明显的变化,因此将萃取氨杂环的时间设置在 30min 最佳。

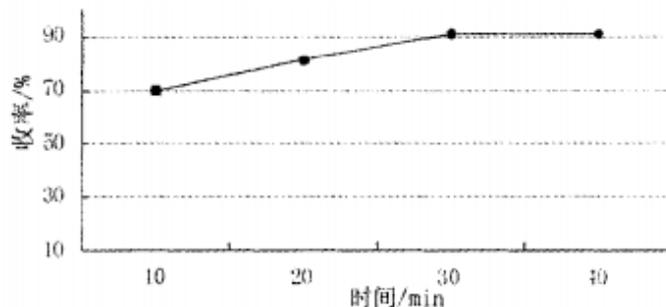


图 2 萃取甲苯时间对氨杂环收率的影响

## 4 结束语

综上,根据实验结果进行分析可知,采用甲苯提取出来的氨杂环水溶液的含量和收率都比传统的浓缩方法要高,而且在很大程度上减少了实验中尾气和废气的排放,也减少了对实验设备的损坏,从根本上节约了实验时间和实验成本。

### 参考文献:

- [1] 王聪颖,韩涛.格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐甲苯提取氨杂环的方法[J].山东化工,2015,44(24):41+55.
- [2] 江苏瑞克医药科技有限公司.一种格列齐特中间体氨基杂环盐酸盐的合成方法:中国,CN201510452783.1[P].2015-11-18.
- [3] 王震.基于异硫氰酸酯的脱硫环化反应合成 2-氨基含氮杂环骨架[D].河南:郑州大学,2018.
- [4] 张国栋,吴晓青,卞成明,等.在含氮杂环上引入硝基的方法[J].精细化工中间体,2016,46(6):1-6.
- [5] 王晓阳.新型氮杂环金属化合物的合成,结构及应用[D].太原:山西大学,2017.