

N, N-二甲基氨基乙酸酯的合成及其应用研究^{*}

李伟杰, 汪 波, 许遵乐

(中山大学 化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 应用改进方法合成了 4 个 N, N-二甲基氨基乙酸酯, 其结构经 IR 谱、HNMR 谱和元素分析确证。在改良的 Franz 扩散池上, 用离体裸鼠皮作生物膜, 扑热息痛或消炎痛作药物模型进行经皮促渗活性对比试验。结果显示, 含 $w=2.5\%$ 的 N, N-二甲基氨基乙酸癸酯促进扑热息痛、消炎痛经皮渗透的效果比 Azone (化学名: 1-正十二烷基氮杂环庚酮-2) 的强, 且时滞缩短; N, N-二甲基氨基乙酸辛酯的经皮促渗活性接近 Azone; 而 N, N-二甲基氨基乙酸己酯和 N, N-二甲基氨基乙酸月桂酯的经皮促渗活性不及 Azone。

关键词: N, N-二甲基氨基乙酸酯; 合成; 促渗活性

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2003) 06-0044-04

N, N-二甲基氨基乙酸酯是一类新型皮肤渗透促进剂。经对药物消炎痛渗透蛇皮的促进作用对照实验表明: 一些饱和脂肪醇的 N, N-二甲基氨基乙酸酯促进消炎痛经皮吸收药效是 Azone (化学名: 1-正十二烷基氮杂环庚酮-2) 的数倍, 且均能被生物降解代谢^[1-3]。该类化合物可应用于药品、化妆品中的霜剂、膏剂和搽剂, 可加强药物对皮肤的渗透吸收作用, 增强药效; 也可应用于植物营养液中, 增强植物对营养液的吸收。有广泛的应用前景。

Wong 等^[1]报道了 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ($n=5, 7, 9, 11$) 的合成方法。其方法是: 氯乙酰氯与高级脂肪醇在三乙胺和氯仿存在下室温反应 16 h, 制得氯乙酸酯, 然后与过量二甲胺乙醚溶液反应获得 N, N-二甲基氨基乙酸酯, 产率为 $72\% \sim 94\%$ 。周瑞仪等^[4]分别在无溶剂或甲苯为溶剂下, 将氯乙酰氯与 1-癸醇采用固-液相转移催化法反应 4~10 h 合成氯乙酸癸酯, 然后与过量二甲胺气体反应 2 h 获得 N, N-二甲基氨基乙酸癸酯, 产率为 $80.8\% \sim 86.1\%$ 。这些方法存在使用有毒溶剂和有机胺催化剂, 操作比较繁琐且反应时间较长等问题。

我们改进了 N, N-二甲基氨基乙酸酯的合成方法, 提出不使用有毒害的溶剂和催化剂的合成工艺, 并对其进行了经皮促渗活性试验。发现含 $w=2.5\%$ 的 N, N-二甲基氨基乙酸癸酯 (3) 促进扑热息痛、消炎痛经皮渗透的效果比 Azone 的强, 且时滞缩短; N, N-二甲基氨基乙酸辛酯 (2) 的经皮促渗活性接近 Azone; 而 N, N-二甲基氨基乙酸己酯 (1) 和 N,

N-二甲基氨基乙酸月桂酯 (4) 的经皮促渗活性不及 Azone。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

Azone (广州助剂化工厂), 消炎痛 (医用纯品), 扑热息痛 (医用纯品), 硬脂酸 (AR), 三乙醇胺 (CP), 甘油 (CP), 蜂蜡 (医用纯品), 1-己醇、1-辛醇、1-癸醇和月桂醇经干燥重蒸, 其余均为市售 AR 或 CP 试剂。

Perkin Elmer 240C 元素分析仪, Vector 22 型 FT-IR 红外光谱仪, FX-500Q 核磁共振仪, 紫外分光光度计 Beckman DU 65 (美国), 改良 Franz 扩散池。

裸鼠由厦门大学抗癌中心提供。

1.2 合成

醇与氯乙酰氯在无溶剂条件下室温反应制得氯乙酸酯, 再与过量的二甲胺水溶液室温反应合成 N, N-二甲基氨基乙酸酯。

1.2.1 氯乙酸酯的合成 在 50 mL 三口瓶中, 放置 0.03 mol 醇, 在室温下, 边搅拌边滴入 0.033 mol (2.6 mL) 氯乙酰氯, 滴液完后, 在室温下继续搅拌 2 h。然后加入饱和 NaHCO_3 溶液中和至中性, 分出有机层, 水层用乙醚或乙酸乙酯提取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥过夜, 蒸除溶剂, 减压蒸馏或以氯仿作洗脱剂, 经快速柱层析 (硅胶为 100~300 目), 蒸除洗脱剂, 得氯乙酸酯。

氯乙酸己酯: 5.02 g 无色液体, 产率 93.5%。

* 收稿日期: 2003-07-02

基金项目: 广州市科委专项基金资助项目 (JB02)

作者简介: 李伟杰 (1966 年生), 男, 博士研究生; 通讯联系人: 许遵乐, E-mail: cedc07@zu.edu.cn

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 959, 2 932, 2 861, 1 760, 1 465, 1 383, 1 181, 574. 元素分析($w/\%$, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClO}_2$, 括号里的数字为理论值): C 55.78(55.72), H 8.46(8.54)。

氯乙酸辛酯: 5.94 g 无色液体, 产率 95.6%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 928, 2 857, 1 760, 1 465, 1 383, 1 180, 574. 元素分析($w/\%$, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$, 括号里的数字为理论值): C 58.10(58.18), H 9.27(9.49)。

氯乙酸癸酯: 6.87 g 无色液体, 产率为 97.5%, θ_{bp} : 168 ~ 172 $^{\circ}\text{C}/100$ Pa. IR 谱与文献[4]报道一致。

氯乙酸月桂酯: 7.59 g 无色液体, 产率为 96.3%, θ_{bp} : 200 ~ 206 $^{\circ}\text{C}/300$ Pa. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 925, 2 855, 1 761, 1 464, 1 381, 1 179, 574. 元素分析($w/\%$, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ClO}_2$, 括号里的数字为理论值): C 63.98(63.95), H 10.36(10.59)。

1.2.2 N, N-二甲基氨基乙酸酯的合成 在 50 mL 三口瓶中, 放置 0.03 mol 氯乙酸酯, 加入 10.2 mL $\varphi=33\%$ 二甲胺水溶液, 在室温下搅拌反应 1 h, 分出有机层, 水层用乙醚或乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 常压蒸除溶剂, 减压蒸馏或以乙酸乙酯作洗脱剂, 经快速柱层析(硅胶为 100 ~ 300 目), 蒸除洗脱剂, 得 N, N-二甲基氨基乙酸酯。

N, N-二甲基氨基乙酸己酯(1): 4.74 g 无色液体, 产率为 84.4%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 932, 2 862, 2 774, 1 750, 1 462, 1 377, 1 284, 1 243, 1 194. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.891(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.274 ~ 1.377(6H, m), 1.615 ~ 1.672(2H, m), 2.387(6H, s), 3.197(2H, s), 4.132(2H, t, $J=6.5$ Hz)。元素分析($w/\%$, $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 括号里的数字为理论值): C 64.13(64.02), H 11.30(11.41), N 7.48(7.57)。

N, N-二甲基氨基乙酸辛酯(2): 6.25 g 无色液体, 产率为 96.8%, θ_{bp} : 90 $^{\circ}\text{C}/93.3$ Pa. IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 929, 2 857, 2 773, 1 751, 1 462, 1 376, 1 284, 1 242, 1 193. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.880(3H, t, $J=6.5$ Hz), 1.241 ~ 1.353(10H, m), 1.612 ~ 1.668(2H, m), 2.364(6H, s), 3.174(2H, s), 4.124(2H, t, $J=7.0$ Hz)。元素分析($w/\%$, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, 括号里的数字为理论值): C 66.93(66.64), H 11.70(12.21), N 6.50(6.62)。

N, N-二甲基氨基乙酸癸酯(3): 7.16 g 无色液体, 产率为 98.1%, θ_{bp} : 120 $^{\circ}\text{C}/106.7$ Pa. IR 谱、 ^1H NMR 谱与文献[4]报道一致。

N, N-二甲基氨基乙酸月桂酯(4): 7.92 g 无色液体, 产率为 97.3%。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2 926, 2 855, 2 773, 1 751, 1 463, 1 373, 1 284, 1 242, 1 193. ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.888(3H, t, $J=6.5$ Hz), 1.250 ~ 1.356

(18H, m), 1.619 ~ 1.676(2H, m), 2.372(6H, s), 3.184(2H, s), 4.133(2H, t, $J=6.5$ Hz)。元素分析($w/\%$, $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_2$, 括号里的数字为理论值): C 70.80(69.95), H 12.26(12.23), N 5.76(5.92)。

1.3 经皮促渗活性试验

1.3.1 标准曲线 精密称取适量的扑热息痛, 用生理盐水配制成浓度依次为 2, 4, 8, 10, 20, 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的扑热息痛标准溶液, 于 257 nm 处测定各标准溶液的吸光度 A , 以浓度对吸光度进行线性回归, 得扑热息痛标准曲线方程:

$$c(\mu\text{g}/\text{mL}) = 243A + 0.95, \quad r = 0.9998$$

同样配制消炎痛标准溶液, 在 320 nm 处测定各标准溶液的吸光度 A , 以浓度对吸光度进行线性回归, 得消炎痛标准曲线方程:

$$c(\mu\text{g}/\text{mL}) = 18A + 200, \quad r = 0.9998$$

1.3.2 消炎痛软膏的调配 消炎痛 3.0 g, 硬脂酸 21.6 g, 三乙醇胺 1.2 g, 蜂蜡 3.6 g, 甘油 7.2 mL, 蒸馏水 86.4 mL, 调制成含 $w=2.5\%$ 消炎痛的软膏。取以上消炎痛软膏 6 等份, 其中 5 份分别加入 $w=2.5\%$ 的透皮剂 1、2、3、4 和 Azone, 余下一份作空白对照。调匀后备用。

1.3.3 扑热息痛软膏的调配 扑热息痛的用量为 3.0 g, 其它物质的用量和调配方法同消炎痛软膏的调配。取以上含 $w=2.5\%$ 扑热息痛的软膏 6 等份, 其中 5 份分别加入 $w=2.5\%$ 的透皮剂 1、2、3、4 和 Azone, 余下一份作空白对照。调匀后备用。

1.3.4 离体裸鼠皮的制备 随机取 4 只约 25 g 的裸鼠, 拉颈处死后用生理盐水洗净全身, 然后在腹部剥离出完整皮肤, 除去脂肪块, 用生理盐水洗 2 ~ 3 次, 并浸于生理盐水中备用。

1.3.5 体外药物透皮吸收试验^[4] 药物经皮吸收试验在改良的 Franz 扩散池上进行。将裸鼠皮角质层朝向供给室固定在供给室与接受室之间, 皮肤有效渗透面积为 1.3 cm^2 , 接受室中加入生理盐水作为接受液, 置于(37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 的循环水浴中, 接受室中磁搅拌。供给室内加入 2 mL 扑热息痛或消炎痛软膏。7 h 内, 在不同的时间间隔从接受室定量取出接受液, 同时向接受室补充等量的生理盐水, 取出的接受液用紫外分光光度计测定吸光度, 并计算累积透过量。

2 结果与讨论

2.1 合成

醇与氯乙酰氯反应合成氯乙酸酯, 无溶剂条件比有溶剂更有利于反应的进行, 这是因为醇与氯乙酰氯反应有气体 HCl 形成, HCl 的逸出有利于酰化反应的进行, 有机溶剂由于对 HCl 有一定的溶解度而阻碍

HCl 的逸出,使反应时间延长。

氯乙酸酯与二甲胺反应合成 N,N-二甲基氨基乙酸酯,在水介质中比无溶剂或有机溶剂更有利于反应的进行。原因是反应生成的胺盐极易溶于水,利于反应的进行;无溶剂时,反应生成的胺盐包结在反应物中,而有机溶剂也能包结反应生成的胺盐,均对反应不利。

本文合成氯乙酸酯和 N,N-二甲基氨基乙酸酯的改进方法(国家发明专利申请号:02135085.X)与文献方法^[1,4]相比较,原料简单易得,不使用催化剂和有毒害的有机溶剂,反应条件温和,反应时间更短,产品纯度和产率高,操作便捷安全。

2.2 透皮剂促渗活性试验

药物的经皮促渗作用试验中,药物的浓度在释药系统中变化不大的情况下,其透皮吸收符合零级动力学过程,药物的累积透过量与时间曲线均有良好的线性关系,直线的斜率即为稳定态流量,药物的渗透系数是稳定态流量与扩散池供给室中药物初始浓度的

比值。实验结果见表 1。

从表 1 可知,药物扑热息痛、消炎痛的空白对照组稳定态流量分别是 45.43 和 $4.14 \times 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, Azone 组的稳定态流量分别是 53.02 和 $6.12 \times 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 2 组的稳定态流量分别为 52.50 和 $6.36 \times 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 3 组的稳定态流量分别为 62.45 和 $11.46 \times 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。含 $w = 2.5\%$ Azone 或 2 在释药系统中药物的稳定态流量均有所增加,增渗比 ER_2 显示 2 对药物的促透作用与 Azone 相当。 $w = 2.5\%$ 3 在释药系统中药物的稳定态流量增加比较明显,表明 3 对药物扑热息痛、消炎痛有明显的促渗作用;增渗比 ER_2 显示 3 对药物扑热息痛、消炎痛的经皮促透作用分别是 Azone 的 1.2 和 1.9 倍,其促渗作用比 Azone 强,且时滞缩短。表 1 还显示,1 和 4 在释药系统中对药物扑热息痛没有促渗作用,而它们对药物消炎痛的促渗作用接近于 Azone。由此可见,透皮剂的促渗作用因药物模型而异。

表 1 扑热息痛和消炎痛经皮吸收参数 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Parameters for percutaneous absorption of paracetamol and indomethacin

药物	促渗剂	稳定态流量 ¹⁾ ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)	渗透系数 ²⁾ ($\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$)	ER ₁	ER ₂	滞后时间 min
Paracetamol	空白对照	45.43±1.22	0.18±0.0049	1.0	/	14.5±3.8
	Azone	53.02±1.52	0.21±0.0061	1.2	1.0	34.2±8.7
	1	33.13±0.45	0.13±0.0018	0.7	0.6	51.9±3.1
	2	52.50±0.63	0.21±0.0025	1.2	1.0	18.6±3.3
	3	62.45±0.78	0.25±0.0031	1.4	1.2	18.6±3.3
	4	35.84±0.52	0.14±0.0021	0.8	0.7	51.7±3.5
Indomethacin	空白对照	$(4.14 \pm 0.32) \times 10^{-2}$	$(1.66 \pm 0.13) \times 10^{-4}$	1.0	/	0
	Azone	$(6.12 \pm 0.58) \times 10^{-2}$	$(2.45 \pm 0.23) \times 10^{-4}$	1.5	1.0	0
	1	$(5.88 \pm 0.75) \times 10^{-2}$	$(2.35 \pm 0.30) \times 10^{-4}$	1.4	1.0	0
	2	$(6.36 \pm 0.55) \times 10^{-2}$	$(2.54 \pm 0.22) \times 10^{-4}$	1.5	1.0	0
	3	$(11.46 \pm 0.97) \times 10^{-2}$	$(4.58 \pm 0.39) \times 10^{-4}$	2.8	1.9	0
	4	$(5.77 \pm 0.68) \times 10^{-2}$	$(2.31 \pm 0.27) \times 10^{-4}$	1.4	0.9	0

1) 稳定态流量是药物的累积透过量与时间曲线的斜率 ($P < 0.01$)
2) 药物的渗透系数= 稳定态流量/ C_0 , C_0 : 扩散池供给室中药物的初始浓度
ER₁: 促渗剂组与空白对照组的渗透系数之比
ER₂: 促渗剂组与 Azone 组的渗透系数之比

参考文献:

[1] WONG O, HUNGTING J, NISHIHATA T, et al. New alkyl N, N-dialkyl-substituted amino acetates as transdermal penetration enhancers[J]. Pharm Res, 1989, 6(4): 286-295.

[2] TURUNEN T M, BUYKTIMKIN S, BUYKTIMKIN N, et al. Enhanced delivery of 5-fluorouracil through shed snake skin by two new transdermal penetration enhancers[J]. Int J Pharm, 1993, 92(1~3): 89-95.

[3] TURNEN TM, URIFITI A, PARONEN P, et al. Effect of some penetration enhancers on epithelial membrane lipids[J]. Controlled Release Bioact Mater, 1993, 20: 444-449.

[4] ZHOU R Y, LI W J. Preparation of decyl N,N-dimethyl-laminoacetate[P]. CN Pat: 109122, 1994-08-24.

(下转第 50 页)

properties of alkaline earth aluminates of the type MAI_2O_4 activate by divalent europium[J] . J Electrochem Soc, 1968, 115(6): 642—645.

[2] SMETS B, RUTTEN J, HOEKS G, et al. $2\text{SiO} \cdot 3\text{Al}_2\text{O}_3$: Eu^{2+} and $1.29(\text{Ba}, \text{Ca})\text{O} \cdot 6\text{Al}_2\text{O}_3$: Eu^{2+} two new blue-emitting phosphors[J] . J Electrochem Soc, 1989, 136(7): 2119—2123.

[3] 唐明道. 李长宽. 高志武. 等. SrAl_2O_4 : Eu^{2+} 的长余辉发光特性的研究[J] . 发光学报, 1995, 16(1): 51—56.

[4] JORMA H, HÖGNE J, MIKA L, et al. Persistent luminescence of Eu^{2+} doped alkaline earth aluminates, MAI_2O_4 : Eu^{2+} [J] . J Alloys and Compounds, 2001, 323/324: 326—330.

[5] NAKAZAWA E, MOCHIAD T. Traps in SrAl_2O_4 : Eu^{2+} phosphor with rare earth ion doping[J] . J Lumin, 1997, 72—74: 236.

[6] LENUS A G, RAJAN K V, YOUSUF M, et al. Luminescence behavior of rare earth doped alkaline earth aluminates prepared by the halide route[J] . Materials Letters, 2002, 54: 70—74.

[7] TUOMAS A, JORMA H, HÖGNE J, et al. Mechanisms of persistent luminescence in Eu^{2+} , RE^{3+} doped alkaline earth aluminates[J] . J Lumin, 2001, 94—95: 59—63.

[8] 张天之. 苏锦. 王淑彬. MAI_2O_4 : Eu^{2+} , RE^{3+} 长余辉发光性质的研究[J] . 发光学报, 1999, 20(2): 170—175.

[9] LIN Y, ZHANG Z, ZHANG F, et al. Preparation of the ultrafine SrAl_2O_4 : Eu, Dy needle-like phosphor and its optical properties [J] . Materials Chemistry and Physics, 2000, 65: 103—106.

[10] 杨云霞. 徐志珍. 唐泽伸. 等. SiO_2 玻璃涂层的碱土铝酸盐长余辉荧光粉及其制备方法 [P] . CN 1324910A, 2001.

Research on the Moisture Resistance of SrAl_2O_4 : Eu^{2+} , Dy^{3+}

GUO Chong feng¹, L ÜYu hua², SU Qiang^{1, 2}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat sen University, Guangzhou 510275, China;
2. Laboratory of Rare Earth Chemistry and Physics //Changchun Institute of Applied Chemistry,
Chinese Academy of Science, Changchun 130022, China)

Abstract: Stability of the luminescent and long phosphorescent properties of SrAl_2O_4 : Eu^{2+} , Dy^{3+} in water was researched. The phosphors are easy to hydrolysis, their luminescent character changes and emit blue green light. To improve the moisture resistance of SrAl_2O_4 : Eu^{2+} , Dy^{3+} , phosphor was fired with ammonium difluoride at 700 °C. The phosphor particles were coated with a moisture impervious coating. The results showed that it improved the moisture resistance of phosphors and did not degrade the luminescence obviously.

Key words: phosphor; long afterglow; coating; moisture resistance

(上接第 46 页)

Synthesis of N, N Dimethyl Amino Acetates and Their Applications

LI Wá jié, WANG Bo, XU Zun te

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Four N, N dimethylamino acetates were synthesized by an improved method, their chemical structures were determined by IR, ¹H NMR and elemental analysis. Their penetration enhancing abilities were evaluated using naked mouse skins as bio membrane, paracetamol or indomethacin as drug models in modified Franz type diffusion cells. The results showed that 2.5% of decyl N, N dimethylamino acetate exhibited excellent penetration enhancement of paracetamol and indomethacin, and exceeded those of Azone with a shorter lag time. The penetration enhancing activities of octyl N, N dimethylamino acetate approached those of Azone. However, the enhancing effects of N, N dimethylamino acetates with a dodecyl or n hexyl chain were unsatisfactory in comparison with those of Azone.

Key words: N, N dimethylamino acetate; synthesis; penetration enhancing activity