

中華民國第 59 屆中小學科學展覽會

作品說明書

高級中等學校組 化學科

050215

「胃!藥」怎麼做~Lansoprazole 一鍋化合成之探討

學校名稱：高雄市立高雄高級中學

作者： 高二 張鈞翔 高二 張恆睿 高二 蔡睿文	指導老師： 李依蓁
---	------------------

關鍵詞：Lansoprazole、一鍋化、有機合成

摘要

本研究是關於 Lansoprazole 一鍋化合成條件之探討。我們先以 MBI 和 CMPH 合成初產物，再分別探討了氧化劑、反應環境以及催化劑對於產率之影響。經過實驗我們得知，過氧化氫為最佳的氧化劑，且在與初產物當量數比為 3:1 時效果最好。此外，反應環境實驗中，0°C 下、過濾前 pH 值為 9，可使 Lansoprazole 合成產率最高。至於催化劑實驗，發現甲酸催化效果最佳，且理想催化量為和初產物當量數相同。依實驗結果，我們設計一套環保、經濟的 Lansoprazole 一鍋化合成法，期待未來可應用於更多 Prazole 類藥物的合成。

壹、研究動機

有機化學是一門極為精巧的學科，而有機化學中最大的一個課題就是有機合成。有機合成不僅需要對於理論知識的應用，也需要實驗操作的熟練，完美結合了所學與實踐，可以說是有機化學中的核心所在。

作為一群對有機合成懷有熱忱的高中生，卻發現大部分的有機合成實驗都要在真空或無水的環境下進行，對於高中化學實驗室的經費及器材，簡直難如登天。但這不能阻饒我們對有機合成的渴望，在廣查文獻之後，我們得知了 Lansoprazole 的合成法，是一個不用借助大學的設備就能操作的實驗。

Lansoprazole 是個市面上常見的胃藥成分，但它的製程仍然存在許多不完美，例如對氧化劑的掌控，以及反應時間的調整，且其氧化條件較為嚴苛，許多製程中都要加入金屬催化劑並在有毒性的有機溶劑下反應，不符現今追求「綠色化學」的趨勢。所以我們決定親手嘗試，並試著改良 Lansoprazole 的製程，使其較為簡便、有效率、並兼顧環保，在追求最大收益的當下，不傷害我們的環境。

貳、研究目的

- 一、探討氧化劑：**種類、當量數、濃度**對於 Lansoprazole 一鍋化合成之影響。
- 二、探討反應環境：**溶劑、酸鹼度、溫度**對於 Lansoprazole 一鍋化合成之影響。
- 三、探討催化劑：**種類、當量數**對於 Lansoprazole 一鍋化合成之影響。
- 四、設計一套環保、經濟的 Lansoprazole 一鍋化合成法。

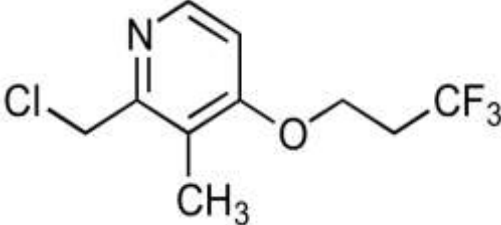
參、研究設備與器材

一、藥品

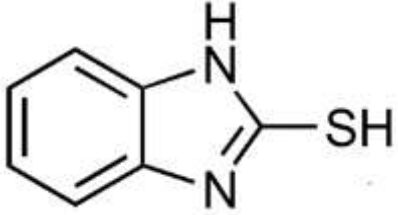
過氧化氫 H_2O_2	醋酸 CH_3COOH
硫代硫酸鈉 $Na_2S_2O_3$	過錳酸鉀 $KMnO_4$
乙酸乙酯 $CH_3COOC_2H_5$	三氯化鐵 $FeCl_3$
次氯酸鈉 $NaClO$	硫酸鎂 $MgSO_4$
正己烷 C_6H_{14}	甲酸 $HCOOH$
草酸 $(COOH)_2$	氫氧化鈉 $NaOH$
甲醇 CH_3OH	丙酮 CH_3COCH_3

表(一)

(一) CMTPH

2-(Chloromethyl)-3-methyl-4-(2, 2, 2-trifluoroethoxy)pyridinehydrochloride	
CAS:127337-60-4	
$C_9H_{10}ClF_3NO$	
分子量：276.08	

(二) MBI

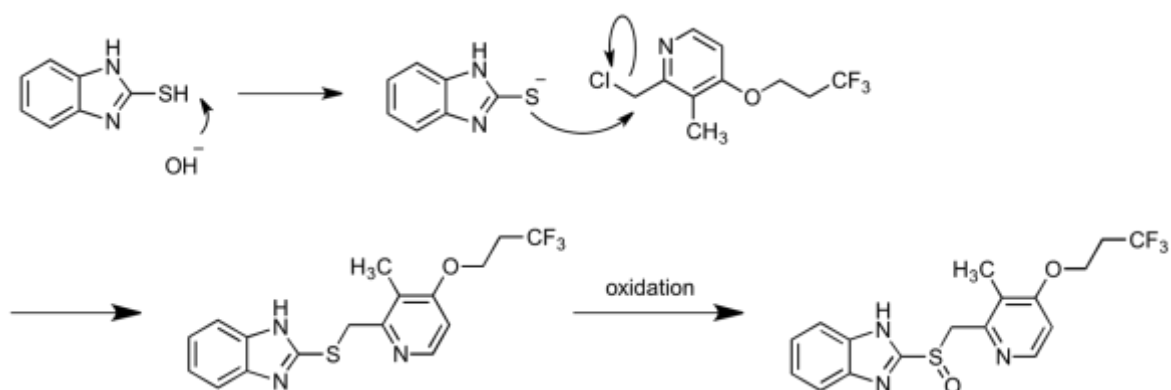
2-Mercaptobenzimidazole	
CAS:583-39-1	
$C_7H_6N_2S$	
分子量：150.2	

二、器材

精密磅秤	減壓過濾裝置
電磁攪拌機	烘箱
TLC 片	NMR

肆、研究過程及方法

一、實驗原理

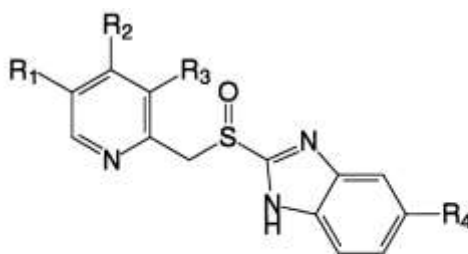


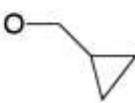
圖(一) 實驗原理

首先加入鹼，移除硫醇的質子，形成硫醇根。再以硫醇根為親核試劑，對 CMPTH 行雙分子親核取代(S_N2)反應，移除離去基團(氯離子)，產生硫醚初產物。接著加入氧化劑，將硫醚氧化為亞磺，得到最終產物。

二、文獻探討

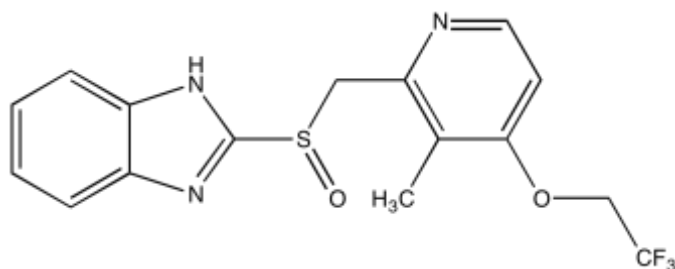
(一) Lansoprazole 與 Prazole 類藥物：



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Omeprazole	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
Pantoprazole	H	OCH ₃	OCH ₃	OCHF ₂
Lansoprazole	H	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	H
Rabeprazole	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H
H 259/31	H		H	F

圖(二) Prazole 類藥物

Prazole 類藥物為一種質子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor)，可以使胃壁細胞的氫質子幫浦跟鉀離子幫浦失去活性，從而抑制胃酸分泌，使胃中的 pH 上升，以治療胃酸相關疾病。

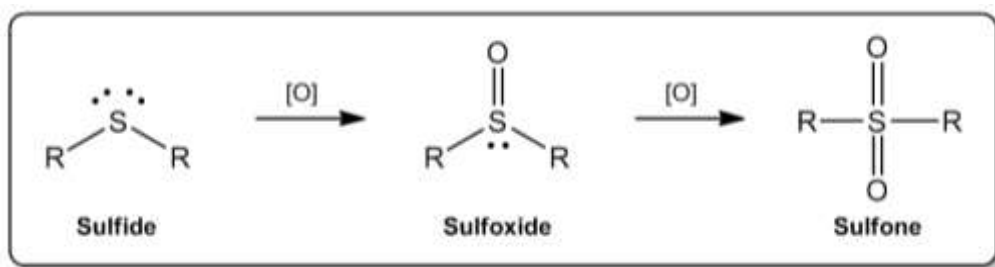


圖(三) Lansoprazole

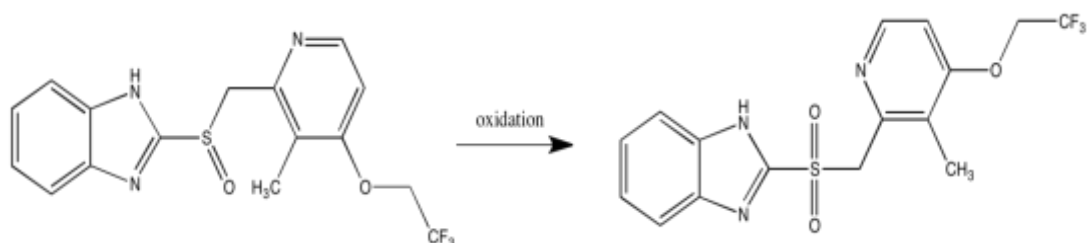
本研究探討 Lansoprazole 的合成反應。Lansoprazole 是 S 跟 R 的 1:1 外消旋的混合物，兩者具有相似的活性跟藥效，故不需將其光學異構物分離，即可作為應用。

(二) 硫醚的氧化

硫醚(Sulfide)可以被氧化為亞砜(Sulfoxide)，亞砜又可被氧化為砜(Sulfone)，其中硫的氧化數變化為 $-2 \rightarrow 0 \rightarrow +2$ 。本研究的目標為合成亞砜，故應避免過氧化的現象發生。



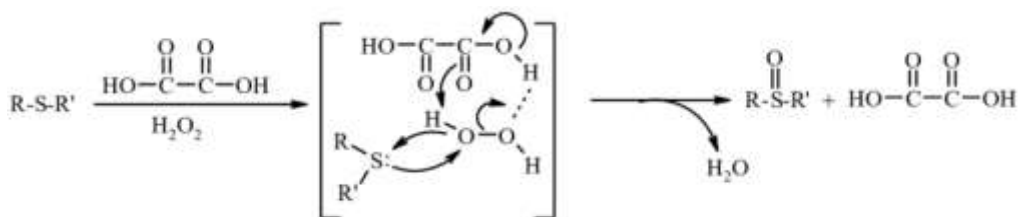
圖(四) 硫醚的氧化



圖(五) Lansoprazole 的過氧化

(三) 草酸催化反應

參考資料四指出，二水合草酸(Oxalic Acid Dihydrate)可以催化過氧化氫的氧化反應，更提出以下反應機構。



圖(六) 草酸催化反應機構

不過，該文獻未說明機構提出的理由，也沒有進行可以證明該反應機構的實驗。另外，該文獻提出了催化劑和反應物的當量數比例，但未進行詳盡實驗佐證。

因此，本研究欲補足此部分。觀察反應機構發現，是草酸的羧基和過氧化氫交互作用，達到催化的效果。基於此現象，本研究大膽假設含有羧基的化合物皆可達到催化效果，故選用甲酸、乙酸來進行實驗，期望也能催化氧化反應。若確實能催化，則一來可間接證明反應機構，二來在未來的亞砷合成實驗中，可提供更多樣的有機催化劑選擇。

至於催化劑和反應物的當量數比例，本研究設計了研究目的三(實驗二)來找出最佳催化量。

(四) 實驗方法

文獻中實驗方法：

1. 在氧化硫醚的過程中，以 TLC 點片確認氧化的完成。
2. 利用二氯甲烷萃取純化，並以 NaHSO_4 和 Na_2SO_4 乾燥去除水層，此時 Lansoprazole 應留在二氯甲烷層中。
3. 以氣相層析 (GC Column) 進行的純化分離。

考量高中化學實驗室設備因素以及環保訴求，本研究做出以下幾點改良：

1. 萃取的步驟中，二氯乙烷稍有劇毒性，為求環保，改以乙酸乙酯為萃取液。
(經測試實驗，產物能順利溶解於乙酸乙酯中)

2. 文獻中最後一步驟的氣相層析，礙於設備因素無法進行。所以在測試實驗中，將去除溶劑後的產物以再結晶法純化。並以 NMR 光譜分析，發現和純品圖譜相當接近，故可視為純品。

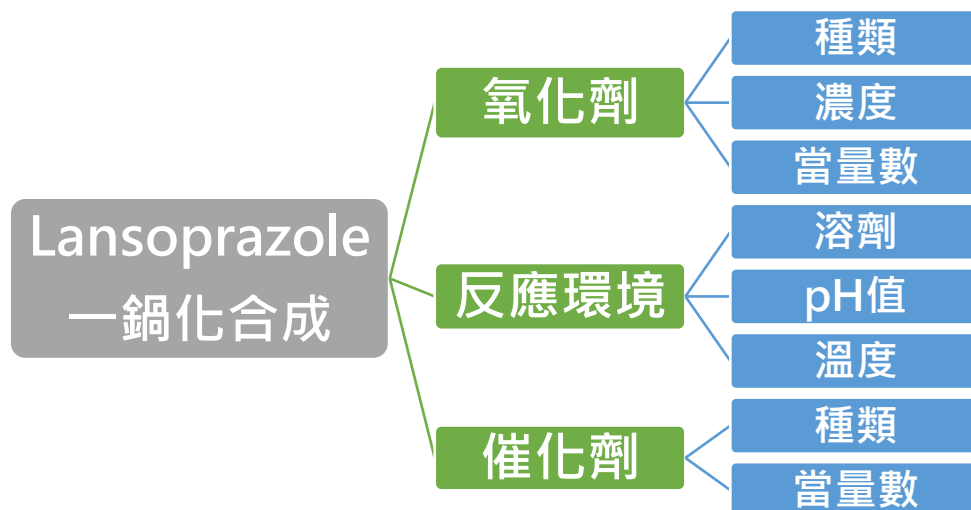
(五)一鍋化製程

所謂「一鍋化」指的是有機合成中，於一個反應器完成多步合成。有別於實驗室常用的合成方法，一鍋化避免了繁雜的中間產物分離及純化的過程，從而節省時間、資源並提高產率。



圖(七)一鍋化製程

三、研究流程圖



四、標準化實驗步驟

(一) 合成硫醚

1. 取 CMPTH 和 MBI。
2. 加入溶劑於錐形瓶中溶解之。
3. 以水浴法控溫 30 度以下，緩慢滴加 45% 的氫氧化鈉溶液。
4. 以水浴法控制溫度在 30~45 度內，隔水加熱攪拌 3 小時。
5. 利用 TLC 點片確認是否有產物生成。

(二) 氧化反應~硫醚氧化為亞砷

1. 將(一)合成出的硫醚溶於溶劑置於樣品瓶中。
2. 緩慢滴加步驟 2 準備的氧化劑，且控溫在 5°C 以下。
3. 持續攪拌並以冰浴控制在 0°C。
4. 利用 TLC 點片確認是否有產物生成。

(三) 氧化反應~終止反應

1. 加入飽和硫代硫酸鈉中和氧化劑，且持續攪拌 5 分鐘。

(四) 測量產率

1. 將前述之溶液利用抽氣過濾取出沉澱物。
2. 利用再結晶法純化產物。
3. 將產物烘乾並秤重計算產率。

五、分項實驗步驟

(一) 研究目的一：氧化劑

1. 實驗一：改變氧化劑種類，使用和硫醚等當量數的 KMnO_4 ， NaClO ， H_2O_2 ， FeCl_3 。
2. 實驗二：改變過氧化氫和硫醚當量數比，分別為 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1。
3. 實驗三：控制過氧化氫當量數為硫醚的三倍，改變過氧化氫濃度，分別使用 10%、15%、20%、25%、30% 及 35%。

備註：實驗一中因不同氧化劑會有副產物沉澱現象發生，因此最後的步驟不採用過濾，改使用乙酸乙酯進行萃取，取出有機層後加入硫酸鎂移除殘餘水分以

取得產物。

(二)研究目的二：反應環境

1. 實驗一：從合成硫醚之步驟進行，改變溶劑，分別使用甲醇、乙醇、水、正己烷、丙酮。氧化劑為當量數為硫醚三倍的 35%過氧化氫水溶液。
2. 實驗二：終止反應後調整溶液 pH 值，分別至 3、5、7、9、11。
3. 實驗三：改變氧化步驟時的溫度，分別控溫在 10°C、20°C、30°C、40°C、50°C。

(三)研究目的三：催化劑

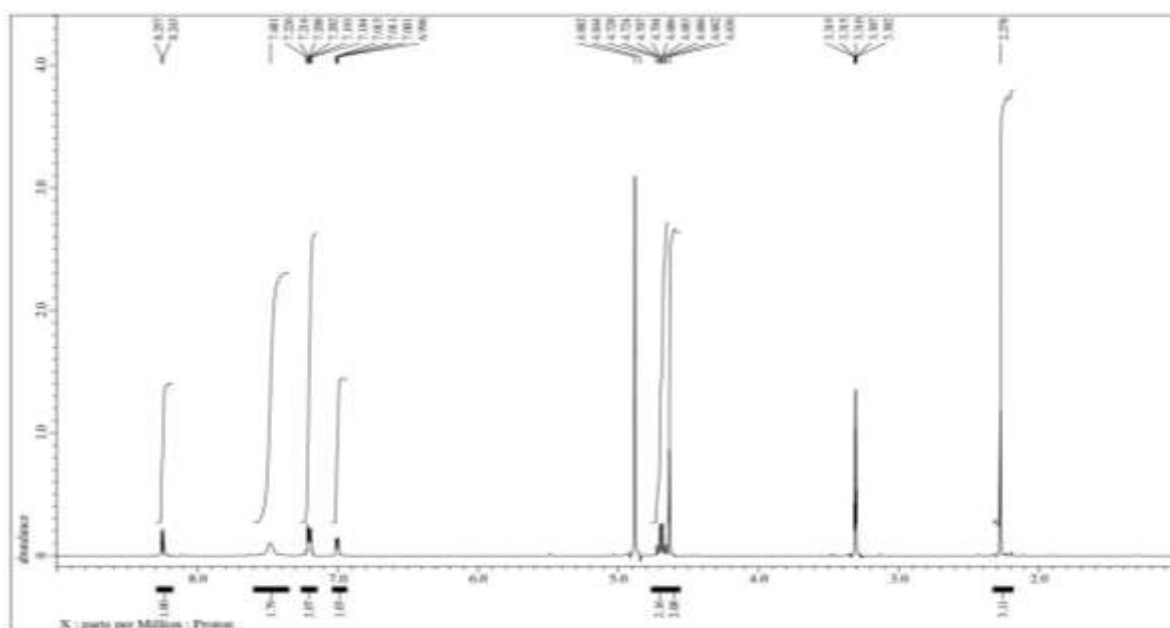
1. 實驗一：分別加入甲酸、草酸、乙酸做為催化劑。
2. 實驗二：改變催化劑和硫醚當量數比，分別為 0.5:1、1:1、1.5:1、2:1。

(四)研究目的四

結合上述實驗找出合成 Lansoprazole 之最佳之藥品及反應條件，設計出一套最佳的 Lansoprazole 一鍋化合物法，並實際測試其合成產率。

伍、研究結果

一、產物 NMR 圖譜



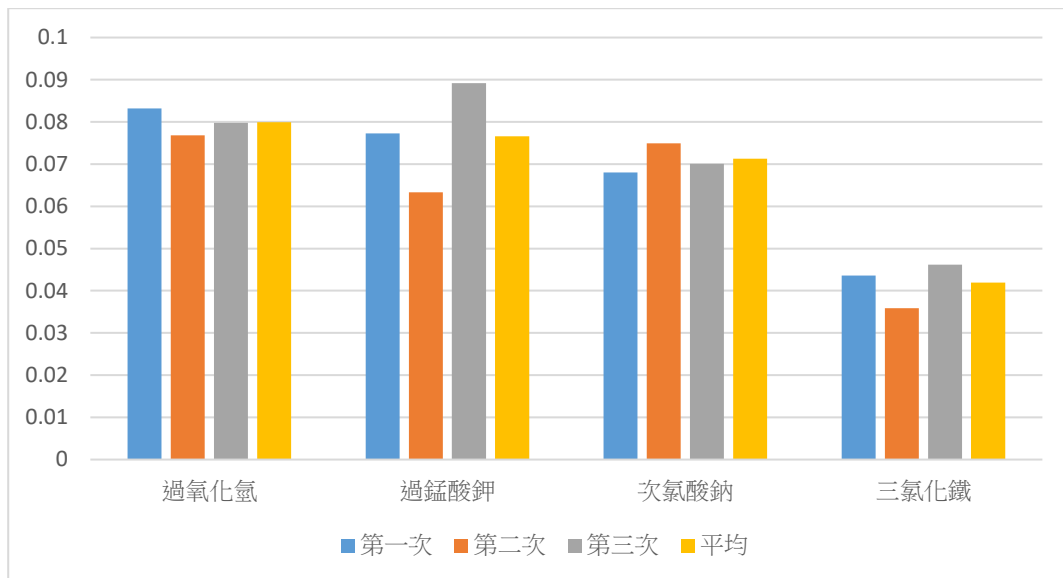
圖(八)產物 NMR 圖譜

二、研究目的一

(一)氧化劑種類

	過氧化氫	過錳酸鉀	次氯酸鈉	三氯化鐵
第一次	0.0832	0.0773	0.068	0.0436
第二次	0.0768	0.0633	0.0749	0.0359
第三次	0.0798	0.0892	0.0701	0.0462
平均重	0.0799	0.0766	0.0713	0.0419
平均產率	76.10%	72.95%	67.90%	39.90%

表(二) 氧化劑種類與產物重(gw)關係表



圖(九) 氧化劑種類與各次產物重(gw)關係圖

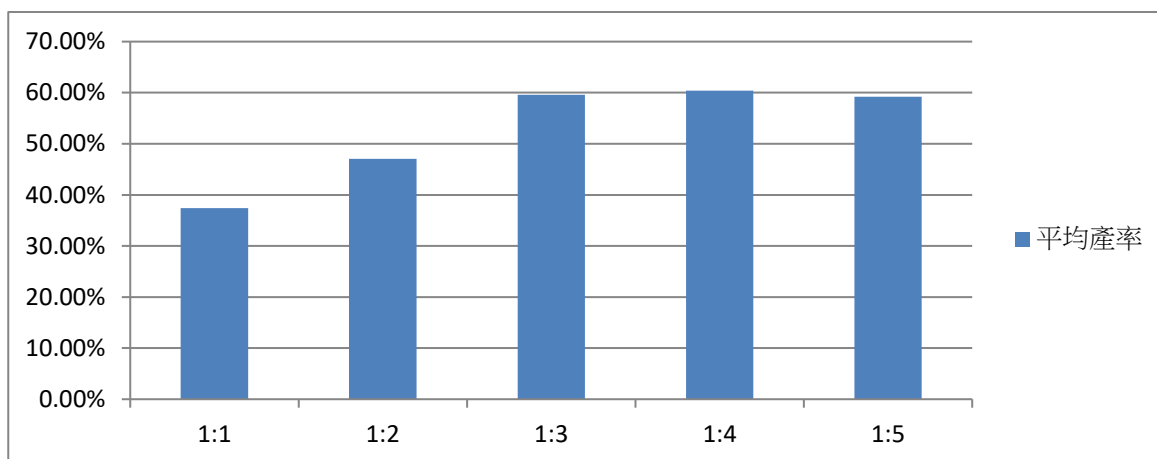
過氧化氫的產率最高，且產率較穩定。而過錳酸鉀的組別產率起伏較大，且相較於過氧化氫較不環保。次氯酸鈉的產率則較低，而三氯化鐵的氧化力最低，產率也最低。所以我們選擇了用過氧化氫作為氧化劑。

(二) 氧化劑當量數

1. 三十分鐘反應時間

(30min)	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
第一次	0.0412	0.0534	0.0626	0.0634	0.0619
第二次	0.0368	0.0489	0.0639	0.0628	0.0621
第三次	0.0398	0.0461	0.0614	0.0642	0.0627
平均重	0.0393	0.0494	0.0626	0.0634	0.0622
平均產率	37.43%	47.05%	59.61%	60.38%	59.24%

表(三) 三十分鐘氧化劑當量數比與產物重(gw)關係表

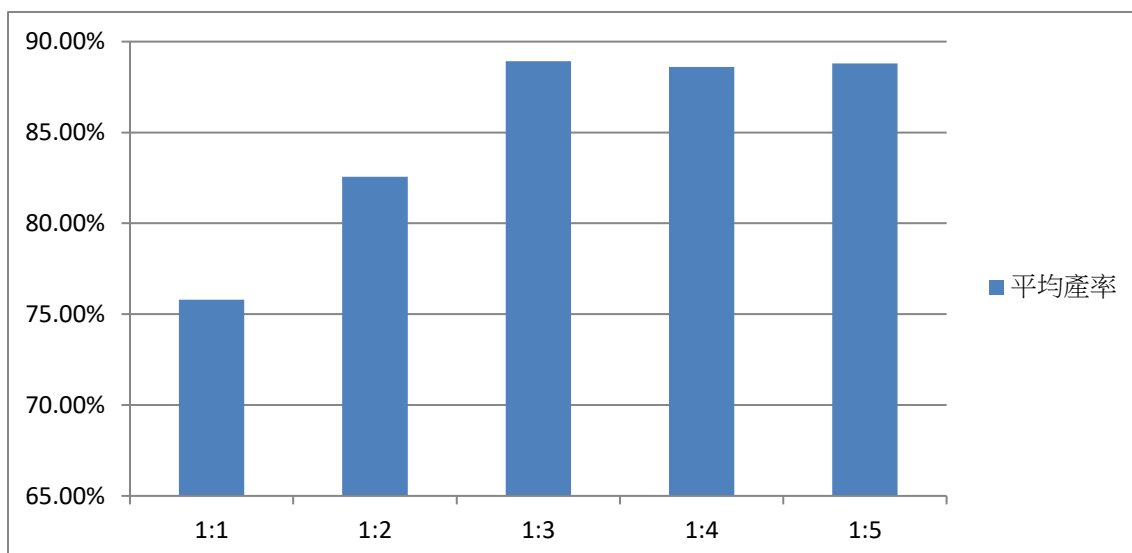


圖(十) 三十分鐘氧化劑當量數比與產率關係圖

2. 一小時反應時間

(1hr)	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
第一次	0.0779	0.0852	0.0936	0.0938	0.0936
第二次	0.0782	0.0871	0.0928	0.0921	0.0933
第三次	0.0828	0.0879	0.0937	0.0932	0.0928
平均重	0.0796	0.0867	0.0933	0.0930	0.0932
平均產率	75.80%	82.57%	88.92%	88.60%	88.79%

表(四) 一小時氧化劑當量數比與產物重(gw)關係表

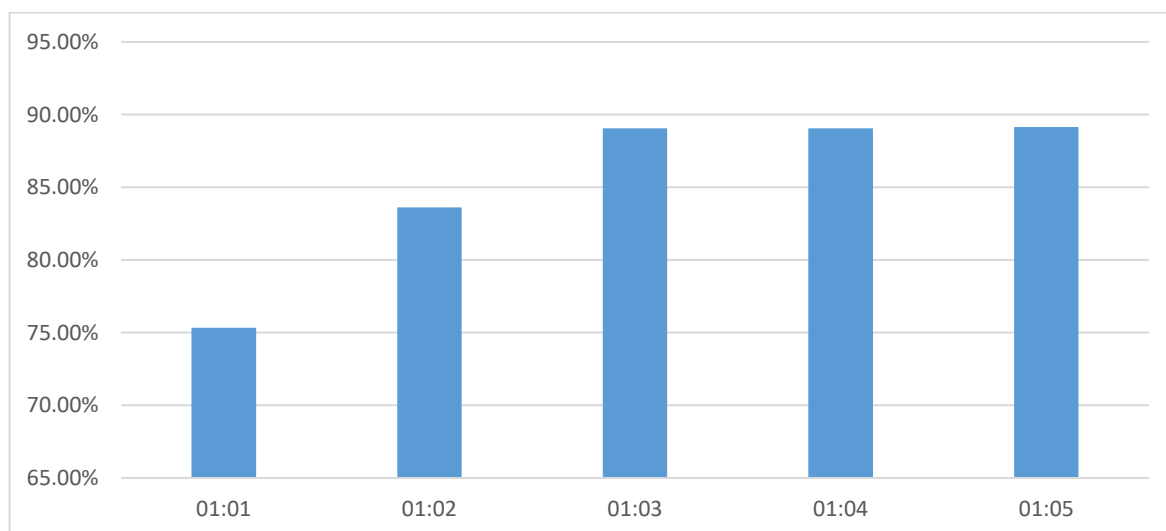


圖(十一) 一小時氧化劑當量數比與產率關係圖

3. 三小時反應時間

(3hr)	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
第一次	0.0781	0.0881	0.0935	0.0941	0.0933
第二次	0.0819	0.0879	0.0938	0.0932	0.0938
第三次	0.0773	0.0874	0.0932	0.0933	0.0936
平均重	0.0791	0.0878	0.0935	0.0935	0.0936
平均產率	75.33%	83.62%	89.05%	89.05%	89.14%

表(五) 三小時氧化劑當量數與產物重(gw)關係表



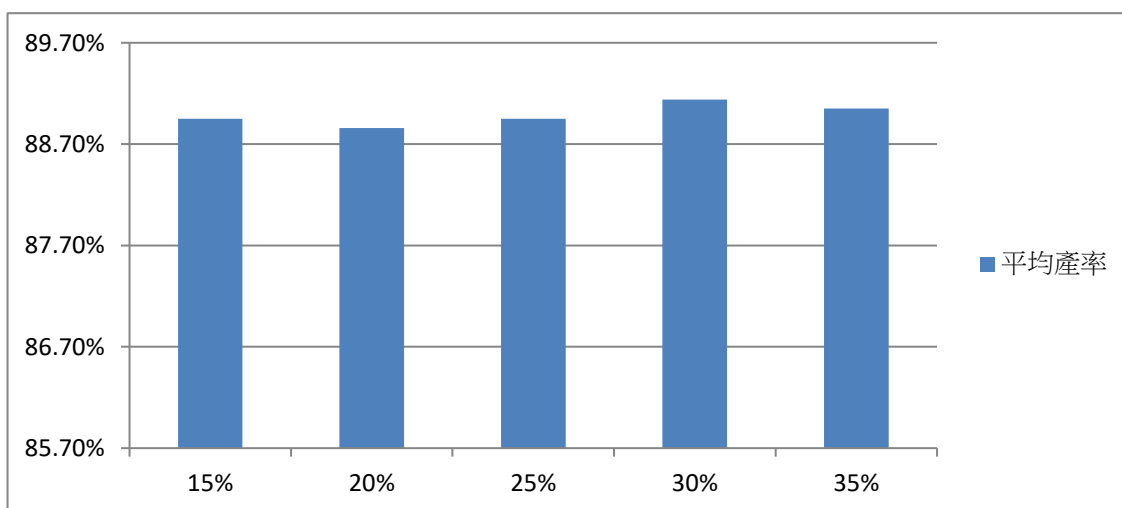
圖(十二) 三小時氧化劑當量數比與產率關係圖

30 分鐘整體產率較其他兩組低，應該是未反應完全，但還是能看出 1:3、1:4 和 1:5 這後三組高於 1:1 和 1:2 兩組。1 小時跟 3 小時最後產率則不多，推測在 1 小時就完全反應。1:3 後三組的產率明顯高於前兩組，且這三組差距不大，因此，我們後續實驗都選擇初產物和氧化劑比例 1:3 進行實驗。

(三) 氧化劑濃度

	15%	20%	25%	30%	35%
第一次	0.0935	0.0937	0.0932	0.0934	0.0937
第二次	0.0934	0.0929	0.0934	0.0937	0.0935
第三次	0.0932	0.0934	0.0935	0.0937	0.0933
平均重	0.0934	0.0933	0.0934	0.0936	0.0935
平均產率	88.95%	88.86%	88.95%	89.14%	89.05%

表(六) 過氧化氫濃度與產物重(gw)關係表



圖(十三) 過氧化氫濃度與平均產率關係圖

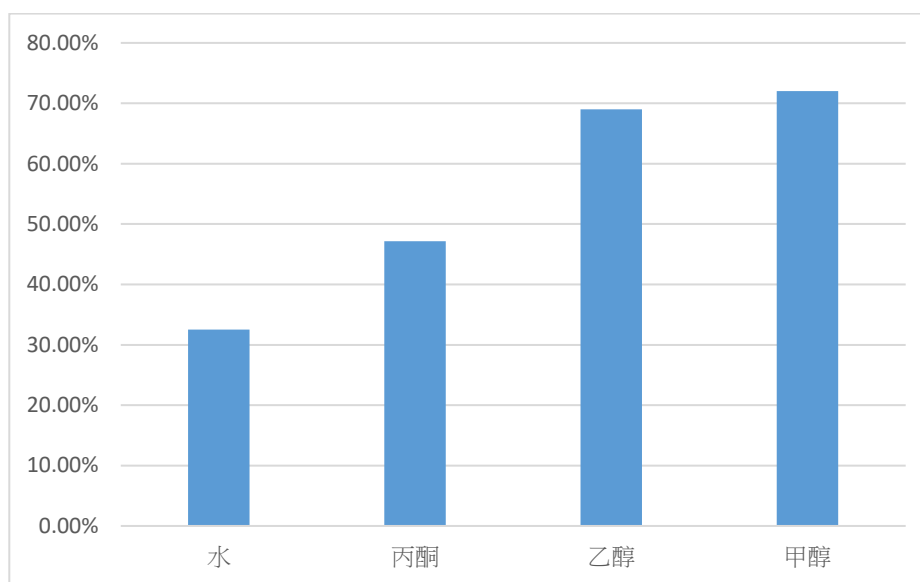
經過計算後我們將當量數控制在 1:3，而濃度不影響產率。為了方便起見，在後續實驗我們選擇使用實驗室常見的 35% 過氧化氫水溶液。

三、研究目的二

(一)溶劑種類

	水	丙酮	乙醇	甲醇
第一次	0.3937	0.5963	0.9736	1.1615
第二次	0.4002	0.5546	1.0671	1.1367
平均重	0.3970	0.5755	1.0204	1.1491
平均產率	32.54%	47.17%	69.01%	72.00%

表(七) 溶劑與產物重(gw)關係表



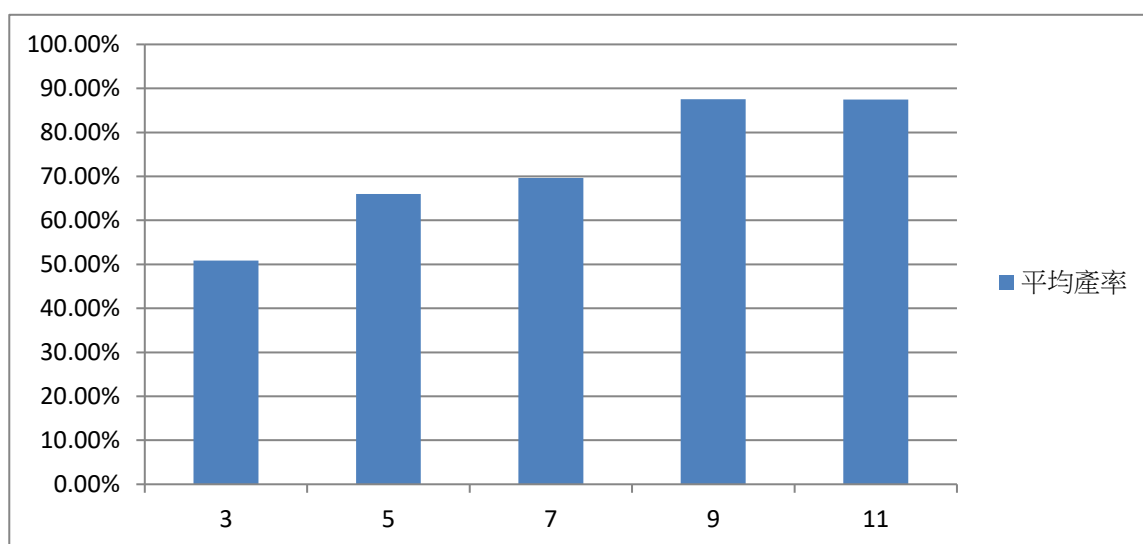
圖(十四) 溶劑與平均產率關係圖

甲醇跟乙醇的產率都很高。水跟丙酮的粗產物過濾後很大量，但經由再結晶後產率大幅下跌，推測是其中含過氧化產物，所以我們得知甲醇為最佳溶劑。

(二)析出環境酸鹼值

	3	5	7	9	11
第一次	0.0536	0.0692	0.0746	0.0913	0.0919
第二次	0.0568	0.0705	0.0712	0.0926	0.0914
第三次	0.0497	0.0683	0.0734	0.0917	0.0920
平均重	0.0534	0.0693	0.0731	0.0919	0.0918
平均產率	50.86%	66.00%	69.62%	87.52%	87.43%

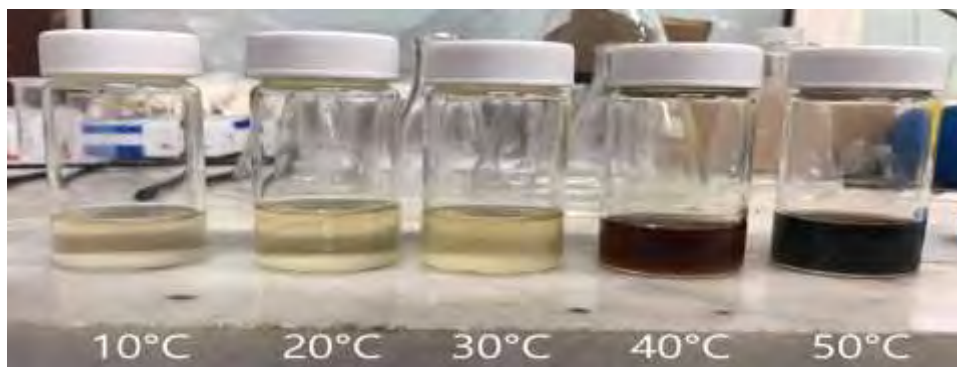
表(八) 析出環境 pH 值與產物重(gw)關係表



圖(十五) 析出環境 pH 值與平均產率關係圖

Lansoprazole 在鹼性環境下析出較多，所以在終止反應後應該把溶液 pH 值調整至 >9 。

(三)反應環境溫度



圖(十六)

在高溫下反應易變質，而且越高溫顏色越黑，且產物未析出。

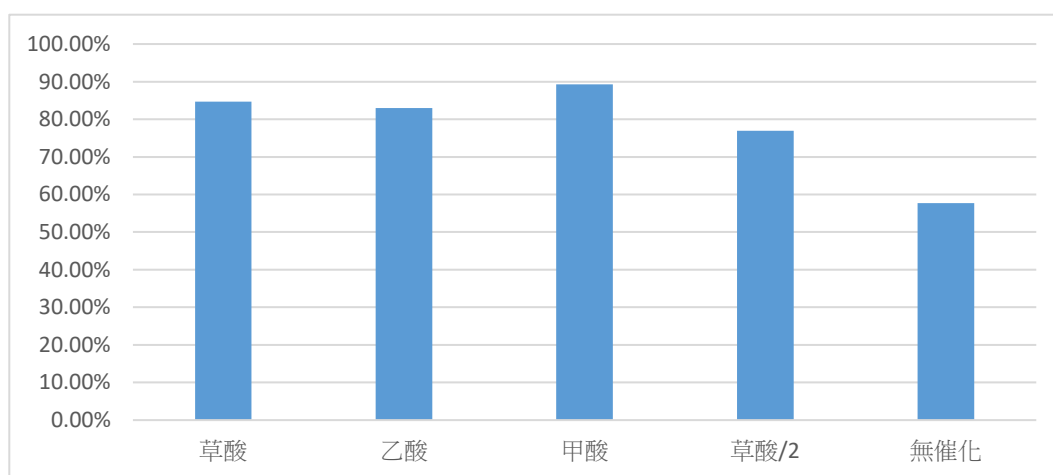
四、研究目的三

(一)催化劑種類

1. 三十分鐘反應時間

30min	草酸	乙酸	甲酸	草酸/2	無催化
第一次	0.0891	0.0868	0.0942	0.0813	0.0602
第二次	0.0882	0.0873	0.0936	0.0802	0.0598
第三次	0.0894	0.0872	0.0932	0.0808	0.0618
平均重	0.0889	0.0871	0.0937	0.0808	0.0606
平均產率	84.67%	82.95%	89.24%	76.95%	57.71%

表(九) 三十分鐘催化劑種類與產物重(gw)關係表

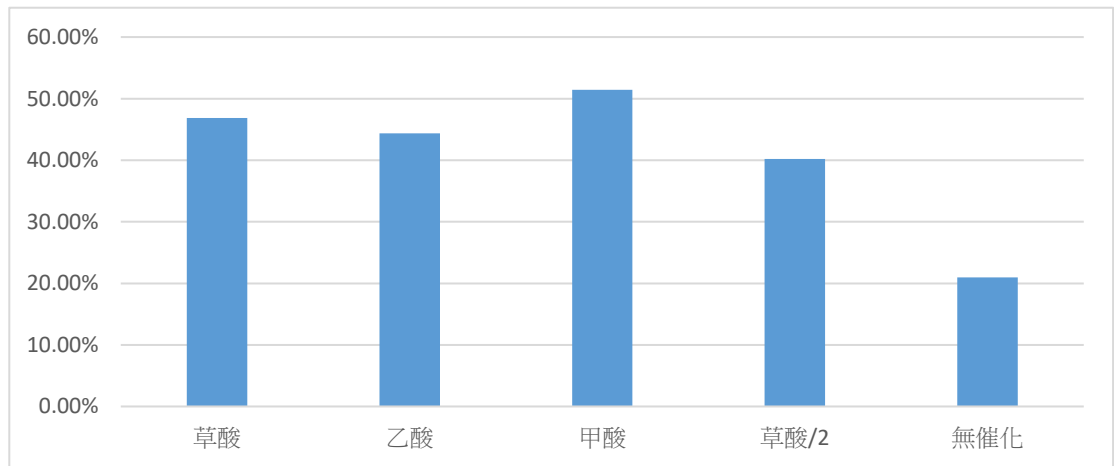


圖(十七) 三十分鐘催化劑種類與平均產率關係圖

2. 十五分鐘反應時間

15min	草酸	乙酸	甲酸	草酸/2	無催化
第一次	0.0516	0.0468	0.0538	0.0421	0.0219
第二次	0.0482	0.0471	0.0549	0.0417	0.0243
第三次	0.0478	0.0459	0.0532	0.0429	0.0198
平均重	0.0492	0.0466	0.0540	0.0422	0.0220
平均產率	46.86%	44.38%	51.43%	40.19%	20.95%

表(十) 十五分鐘催化劑種類與產物重(gw)關係表



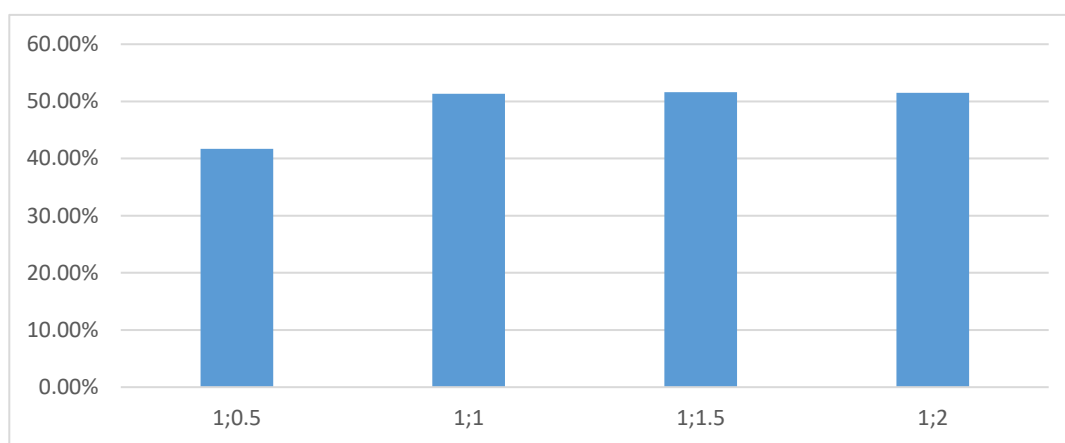
圖(十八) 十五分鐘催化劑種類與平均產率關係圖

在同當量數下，在 15 分鐘時甲酸雖未反應完全，但催化效果仍優於草酸跟乙酸。在 30 分鐘時，甲酸已經反應完全，草酸趨近完成，但乙酸尚未反應完全。至於草酸組跟草酸/2 的組別，草酸/2 的催化效果明顯不如草酸，也遠遠不及甲酸的催化效果。故同當量數下，甲酸是最好的催化劑。

(二) 催化劑(甲酸)當量數(十五分鐘反應時間)

	1:0.5	1:1	1:1.5	1:2
第一次	0.0435	0.0544	0.0536	0.0538
第二次	0.0437	0.053	0.0548	0.0542
第三次	0.0442	0.0537	0.0541	0.0544
平均重	0.0438	0.0539	0.0542	0.0541
平均產率	41.71%	51.33%	51.62%	51.52%

表(十一) 十五分鐘催化劑莫耳數比與產物重(gw)關係表



圖(十九) 十五分鐘催化劑莫耳數比與平均產率關係圖

在 15 分鐘未反應完時，1:0.5 的催化效果遠不及其他三組，而 1:1、1:1.5 和 1:2 的催化效果都差不多，推測再增加催化劑也無法增加反應速率。所以，最好的組合是 1:1。

五、研究目的四

第一次	第二次	第三次	第四次	平均	平均產率
0.9872	1.0272	0.9984	1.0032	1.0040	82.30%

表(十二) 一鍋化合物法產物重(gw)關係表

陸、討論

- 一、文獻中的合成方法是使用 m-CPBA 作為氧化劑，並以氯仿為溶劑，高中實驗室無法取得。且氯仿在照光後易分解成出含氯原子的化合物，對人體具有生物毒性。因此使用過氧化氫為氧化劑，甲醇為溶劑，對人體的毒性遠小於氯仿，而且氧化劑還原後的產物也不會對環境造成傷害，符合我們題目所說的「環保製程」。
- 二、產物的確認：我們將所得產物以 NMR 分析，得圖八，對照文獻 NMR 光譜圖，可確認所得峰值都一致。而後測定產物的熔點，為 166°C，Lansoprazole 的熔點介於 165~170°C，綜合上述，我們可以確認得到的產物確實為 Lansoprazole。
- 三、產物產率的計算：我們先從 NMR 譜初步判斷雜訊很少，並點 TLC 片確認硫醚的點消失，以此確認無雜質的產生。參考資料一中計算產率的方法為再結晶後直接稱重，所以我們在得到粗產物後，也利用乙酸乙酯與正己烷為溶劑進行再結晶，烘乾後稱重計算產率。
- 四、在我們得到的純品 Lansoprazole 後，加過量過氧化氫，所得的過氧化產物(甲醇溶劑下)如右圖，為偏黃色。和純 Lansoprazole 溶於甲醇所呈現的透明狀不同，因此我們之後的實驗便以直接觀察溶液顏色的方式確認產物是否有過氧化現象。



圖二十 過氧化產物

- 五、「研究目的一」中的「實驗一：氧化劑的種類」，過錳酸鉀的產率不穩定的可能原因有三：
 - (一)過錳酸鉀還原得到的二氧化錳有可能跟產物繼續反應，使其過氧化，或者是跟反應物硫醚以外的官能基反應，以至於產生不期望的副產物。
 - (二)過錳酸鉀有多種氧化態，反應時我們無法精準控制 pH 值，所以可能導致過錳酸鉀實際表現出的氧化當量數不固定。
 - (三)人為操作時，因過錳酸鉀在微鹼性環境下將產生褐色的二氧化錳沉澱，而在使用分液漏斗時易卡在瓶頸處，導致萃取不完全，而且過濾時也會有一部分液體隨著二氧化錳殘留在濾紙表面，從而導致產物流失。
- 六、關於「研究目的一」中的「實驗二：氧化劑的莫耳數比」，我們原本假設反應時間一小時是根據文獻和以往實驗經驗所推測。為了驗證一小時已經反應完全，我們多做了一組三

小時的，發現產率變化不大，證實了上述推測。此外，我們還做了反應半小時的實驗，發現與一小時之產率相差甚大，可知半小時並未反應完全。

- 七、「研究目的二」中的「實驗一：溶劑的選擇」，水的產物偏黃色，而且溶於甲醇呈淡黃色。經過再結晶後粗產物也大量流失，於是我們推斷有過氧化現象發生。而在一些測試實驗中也發現若水滲入過多也易導致過氧化的發生，所以推測水有助於過氧化。
- 八、「研究目的二」中的「實驗一：溶劑的選擇」中，正己烷不溶解 CMPTH 和 MBI，在一段時間後點 TLC 也發現 CMPTH 跟 MBI 的點未消失，故推測其應該未反應。
- 九、「研究目的二」中的「實驗二：pH 值的選擇」，發現在鹼性環境析出較大量的 Lansoprazole。Lansoprazole 作為氫質子幫浦抑制劑，其生化的作用機制就是用其苯並咪唑的結構吸收質子，形成帶電的離子，所以溶於酸性環境中。而在鹼中則以不帶電的分子存在，故較易析出。
- 十、「研究目的二」中的「實驗三：溫度的選擇」，我們發現溫度越高，顏色會變得更深，先從無色慢慢變黃，最後變黑。推測應該是高溫下產物容易過氧化，造成變質。
- 十一、「研究目的三」中的「實驗一：催化劑的選擇」，因有機酸本身的酸性，導致析出較少的 Lansoprazole，所以反應結束後需將溶液的 pH 值皆調整為 9。
- 十二、「研究目的三」中的「實驗一：催化劑的選擇」，理論上催化劑不會影響最終產率，而是改變反應速率，但礙於器材，我們無法精準測得其反應完全所需的時間。根據「研究目的二」中「實驗二：氧化劑的當量數比」的 30 分鐘組，未加催化劑則 30 分鐘尚未完全反應。而在 15 分鐘實驗中，發現加入催化劑的產率大於沒加催化劑的組別，故推斷催化劑能有效加速反應。
- 十三、從催化的反應機構來看，催化量應該正比於羧基數量，而草酸有兩個羧基，理論上只要一半數量的草酸即可。實驗發現草酸的量減少一半，即使羧基數跟原本甲酸組的一樣，但催化效率低於甲酸，故推測草酸的兩個羧基在同一時刻下只有一個能與硫醚反應，所以甲酸是最好的催化劑。
- 十四、「研究目的三」中的「實驗二：催化劑的莫耳數比」，推測催化劑的莫耳數會影響催化效果，所以我們嘗試改變催化劑的量，一樣在 15 分鐘未反應完全時終止反應。發現

1:1、1:1.5 和 1:2 的產率差不多，且遠高於 1:0.5 組。理論上，15 分鐘還沒反應完所以 1:2 組的產率應該更高，和實驗結果不符。我們猜測是跟反應機構有關，催化劑超過一定數量時就無法再增加速率。所以 1:1 是兼顧催化效率跟成本的最佳催化量。

十五、 依據參考資料一中所述，合成硫醚的產率十分穩定，且經過實測也確實發現產率都在 90% 左右，故以 90% 計之。

十六、 綜合上述，我們設計出完整的一鍋化合成法，以第一步 90% 的產率計算，投入 1 克的 CMPTH 和 0.52 克的 MBI，以甲醇為溶劑，需要 35% 的過氧化氫 0.825 毫升，甲酸 0.117 毫升，且在 30 分鐘內 0 度下就可以反應完全。

柒、結論

一、 研究目的一：不同氧化劑中，最好的氧化劑是過氧化氫，在氧化劑當量數為初產物三倍時是最有效率的莫耳數比，且濃度無影響，所以我們都使用 35% 的過氧化氫。

二、 研究目的二：甲醇為最好的溶劑，在反應時需控溫在 0 度以下，終止反應後需將 pH 值調整至 9-11，可得到最大產率。

三、 研究目的三：甲酸為最好的催化劑，且在當量數比 1:1 的條件下可達最有效率的催化。

四、 依上述研究我們依此設計了一套環保的 Lansoprazole 一鍋化合成法：

1. 精秤 1 克的 CMPTH 和 0.52 克的 MBI。
2. 用 7 毫升的甲醇於錐形瓶中溶解。
3. 在水控溫 30 度以下，緩慢滴加 45% 的氫氧化鈉溶液 8 克
4. 用水浴法控制溫度在 30~45 度內，隔水加熱攪拌 3 小時。
5. 以 TLC 點片確認是否有初產物生成。
6. 緩慢滴加 35% 雙氧水 0.825 毫升，且控溫在 5 度以下。
7. 緩慢加入甲酸 0.117 毫升
7. 持續攪拌 30 分鐘並且冰浴控制在 0 度以下。
8. TLC 點片確認產物生成。
9. 加入飽和硫代硫酸鈉還原氧化劑，且在冰浴下持續攪拌 5 分鐘，使產物析出。

10. 用 0.01M 的氫氧化鈉水溶液調整至 pH=9。
11. 將前述之溶液利用抽氣過濾取出沉澱物即為 Lansoprazole。

捌、未來展望

在本次實驗中僅以 NMR 和 TLC 片確認純度，這樣的做法其實不夠精確，若能藉由 GC 或 HPLC 就能更精確測出純度。

Prazole 類藥物作為質子幫浦抑制劑，在醫療上有很好的應用。而我們希望此法能應用在其他 prazole 類藥物的合成上。而我們也想跟藥廠合作，若能將過氧化氫這種環保的氧化劑推廣至其他製程上，如此一來便能造就人類跟環境雙贏的局了。

玖、參考資料

- 一、Kwang-Hyun Ahn(2002) A New Synthetic Process of Lansoprazole. *Bull. Korean Chem. Soc.*, Vol. 23, No. 4
- 二、https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6396972.htm
- 三、https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB8490256.htm
- 四、Masoud Mokhtar, Mohammad Qandalee and Masoumeh Rastegar Niaki(2012), Highly Efficient Selective Oxygenation of Sulfides to Sulfoxides by Oxalic Acid Dihydrate in the Presence of H₂O₂, *E-Journal of Chemistry*, 9(2), 863-868

【評語】 050215

本研究是關於 Lansoprazole 一鍋化合成條件之探討。先以 MBI 和 CMPH 合成初產物，再分別探討了氧化劑、反應環境以及催化劑對於產率之影響。過氧化氫為最佳的氧化劑，至於催化劑實驗，發現甲酸催化效果最佳。本研究設計一套環保、經濟的 Lansoprazole 一鍋化合成法，期待未來可應用於更多 Prazole 類藥物的合成。應查察引用更近的論文或專利，看製程最新的變化，以比較突顯其製程優點。

壹、摘要

本研究是關於Lansoprazole一鍋化合成條件之探討。先以MBI和CMPTH合成初產物，再分別探討了氧化劑、反應環境以及催化劑對於產率之影響。依實驗結果，我們設計一套既環保且經濟的Lansoprazole一鍋化合成法，期待未來可應用於更多Prazole類藥物的合成。

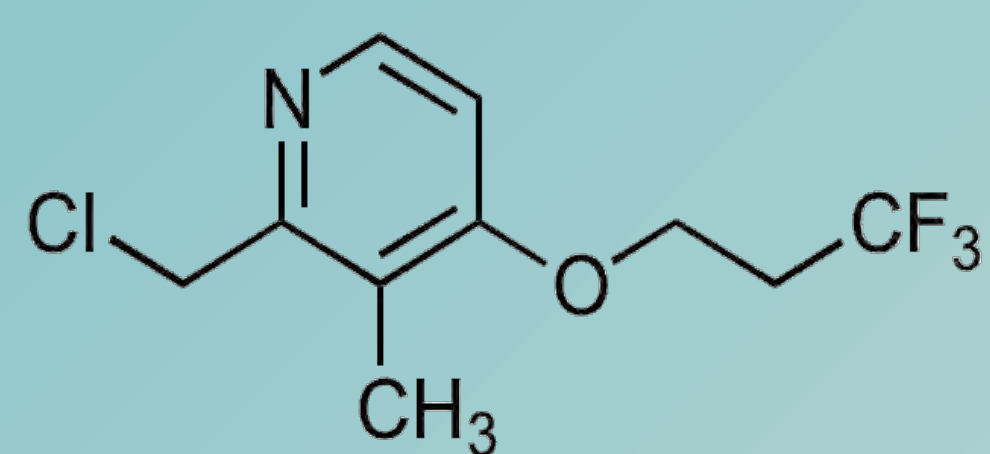
貳、研究動機

Lansoprazole是個市面上常見的胃藥成分，但它的製程存在許多不完美，例如對氧化劑的掌控，以及反應時間的調整，且其氧化條件較為嚴苛，許多製程中都要加入金屬催化劑並在有毒性的有機溶劑下反應，不符現今追求「綠色化學」的趨勢。所以我們決定試著改良Lansoprazole的製程，使其較為簡便、有效率、兼顧環保，在追求最大收益的當下，不傷害我們的環境。

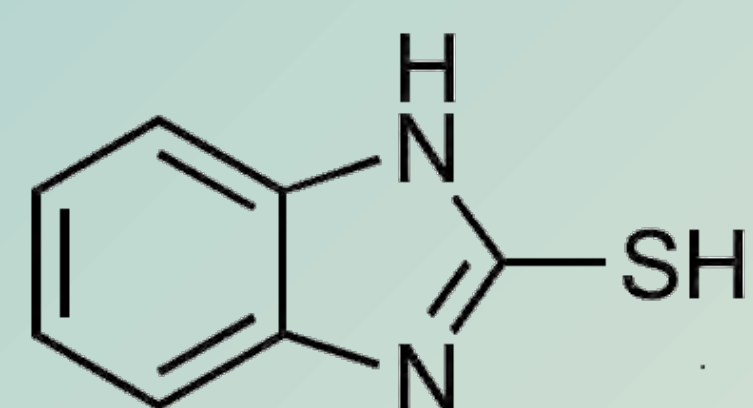
參、研究目的

- 一、探討氧化劑：種類、當量數、濃度對於Lansoprazole一鍋化合成之影響。
- 二、探討反應環境：溶劑、酸鹼度、溫度對於Lansoprazole一鍋化合成之影響。
- 三、探討反應環境：溶劑、酸鹼度、溫度對於Lansoprazole一鍋化合成之影響。
- 四、探討反應環境：溶劑、酸鹼度、溫度對於Lansoprazole一鍋化合成之影響。

肆、研究藥品



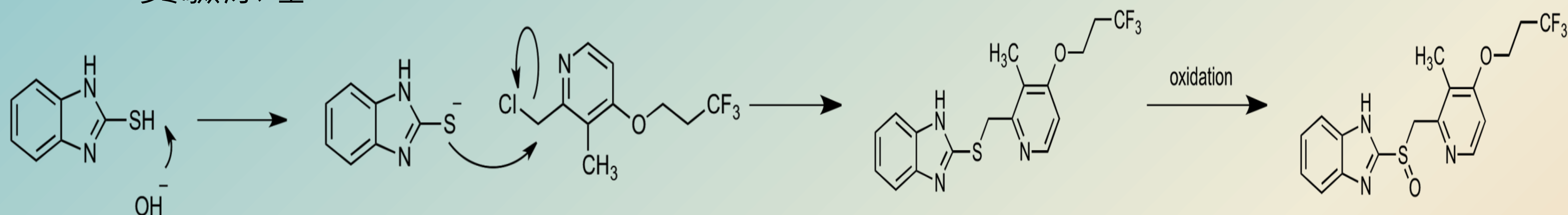
<CMTPH> $C_9H_{10}Cl_2F_3NO$
CAS : 127337-60-4
分子量：276.08
外觀：白色固體



<MBI> $C_9H_6N_2S$
CAS : 583-39-1
分子量：150.2
外觀：白色固體

伍、研究過程與方法

一、實驗原理



加入氫氧化鈉作為鹼，移除硫醇的質子，使其變成一個親核基對CMTPH行 S_N2 反應。接著將氯離子移除後形成硫醚，再加入氧化劑讓其氧化成亞砜($S=O$)。

二、文獻探討

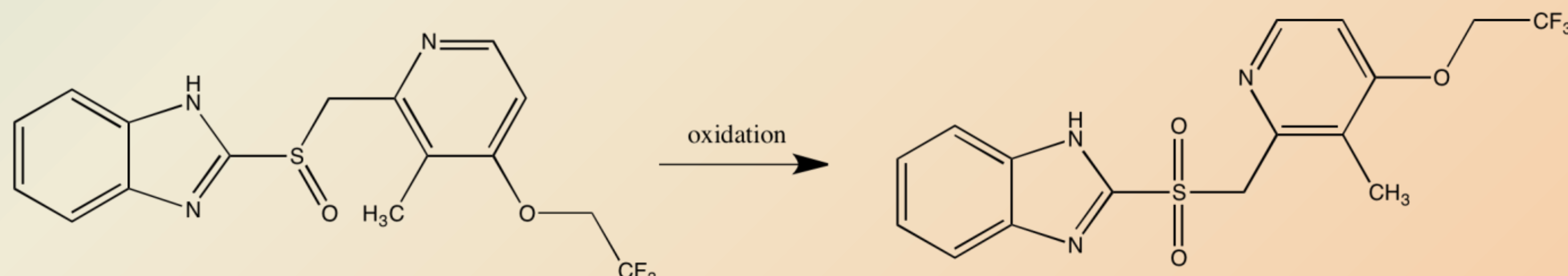
(一)一鍋化合成法(one-pot synthesis)

所謂「一鍋化」指的是有機合成中，於一個反應器完成多步合成。有別於實驗室常用的合成方法，一鍋化避免了繁雜的中間產物分離及純化的過程，從而節省時間、資源並提高產率。

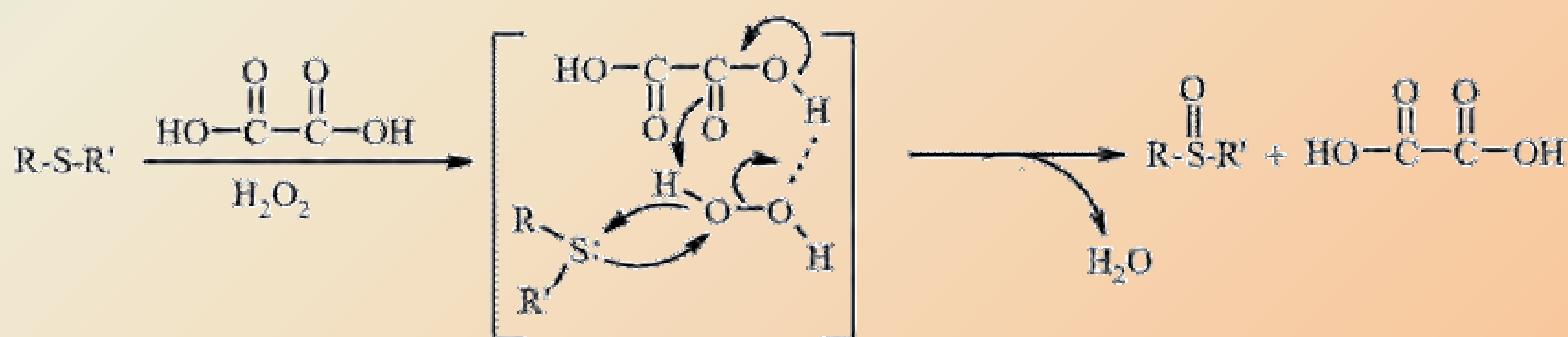
(二) 硫醚的氧化

硫醚(Sulfide)可以被氧化為亞砜(Sulfoxide)，亞砜又可被氧化為(Sulfone)，其中硫的氧化數變化為 $-2 \rightarrow 0 \rightarrow +2$ 。本研究的目標為合成亞砜，故應避免過氧化的現象發生。

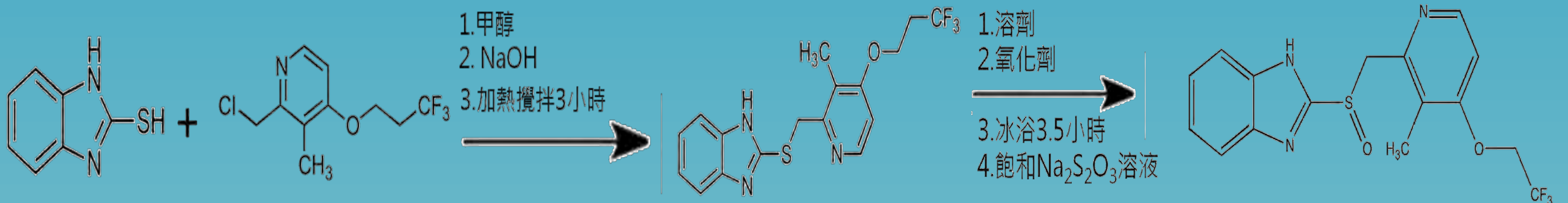
(三)草酸催化反應



文獻提出以下催化機構，但未說明機構提出的理由，也沒有進行可以證明該反應機構的實驗。另外，該文獻提出了催化劑和反應物的當量數比例，但未進行詳盡實驗佐證。因此，我們設計了實驗以補足此部分。



陸、實驗步驟



柒、實驗結果

一、研究目的一

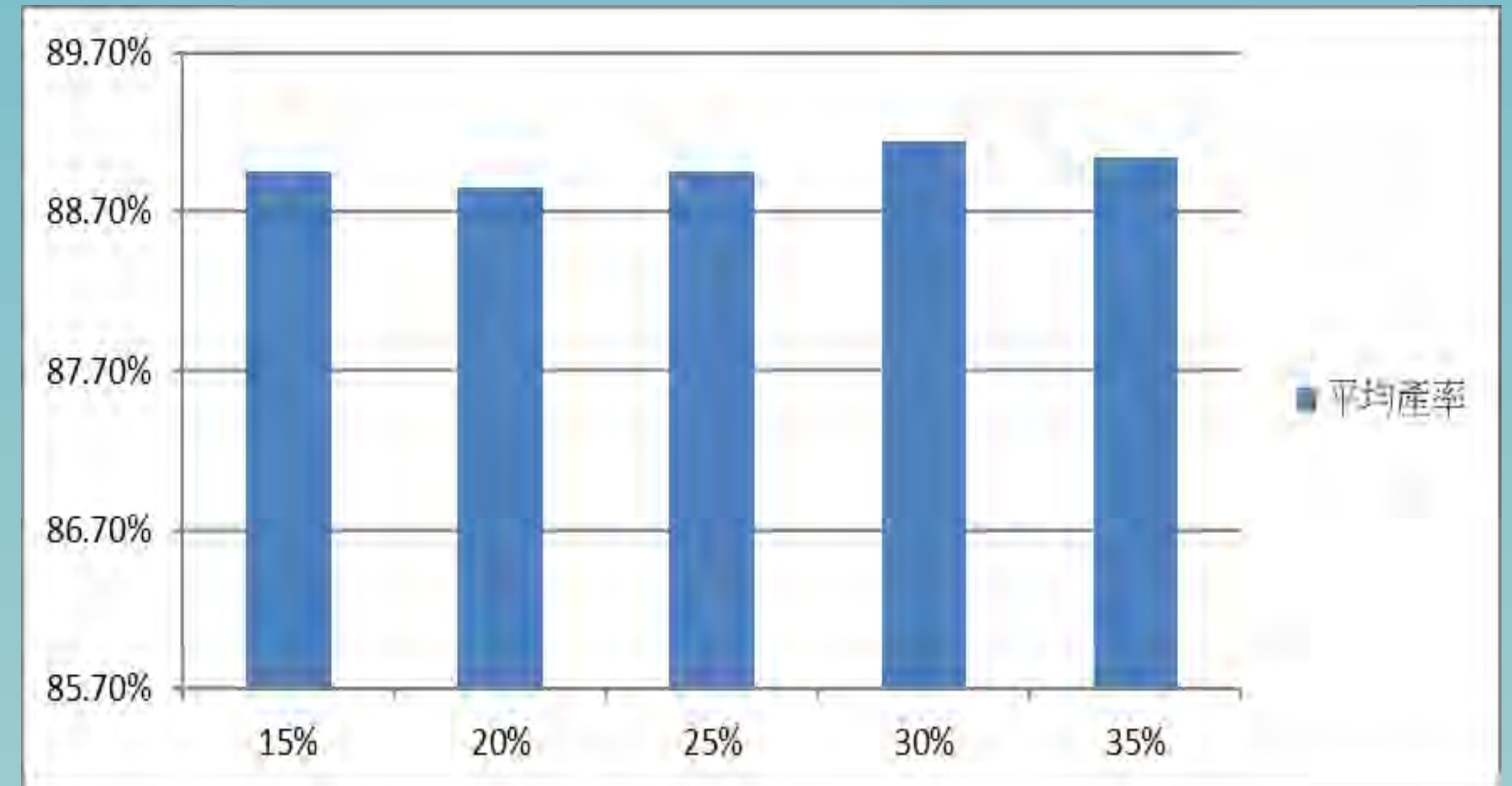
(一) 氧化劑種類：

過氧化氫的產率最高，且產率穩定。過錳酸鉀的組別產率起伏較大。



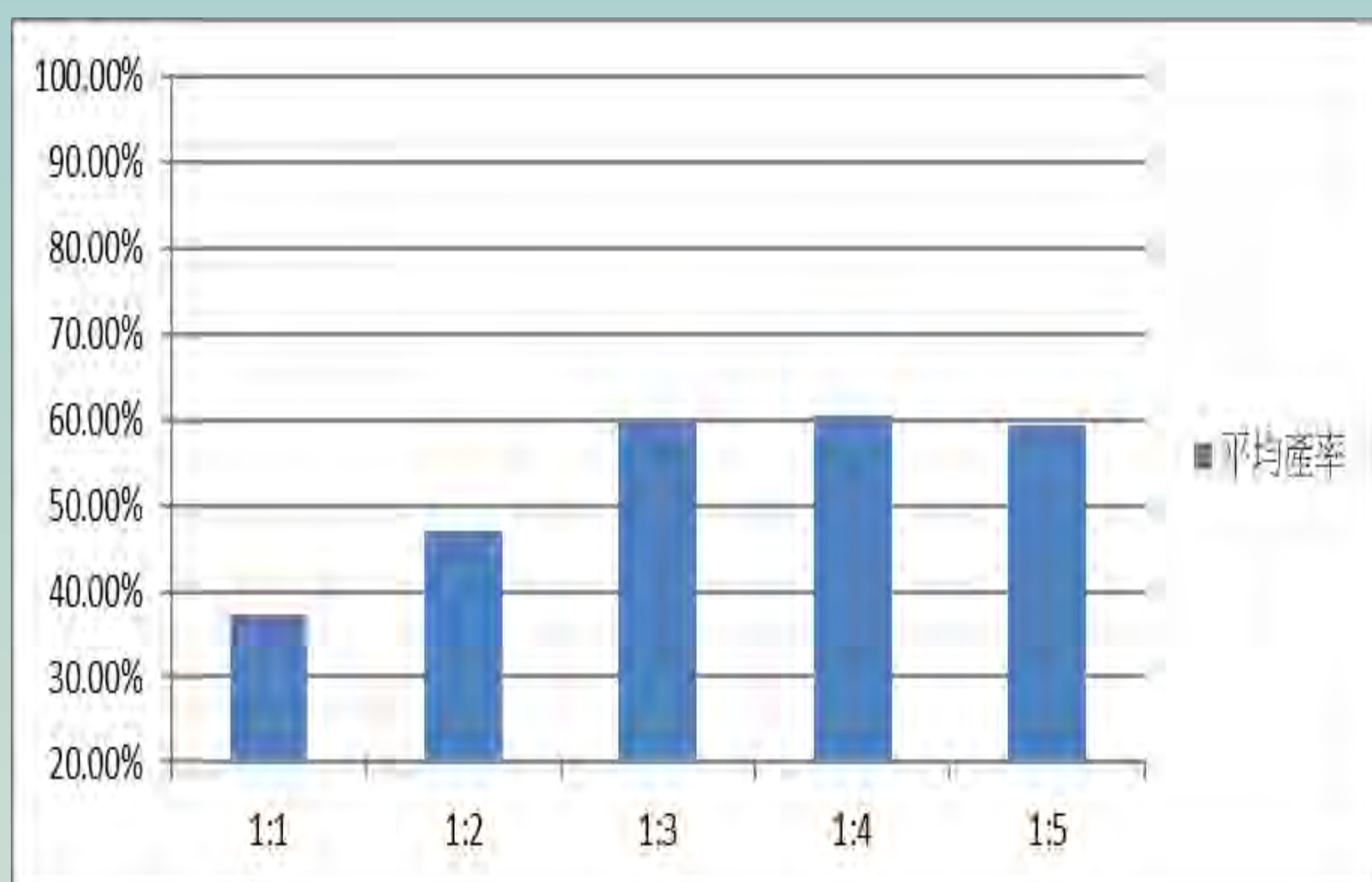
(三) 氧化劑濃度：

經過計算後我們將當量數控制在1:3，發現氧化劑濃度對Lansoprazole合成產率影響不大。

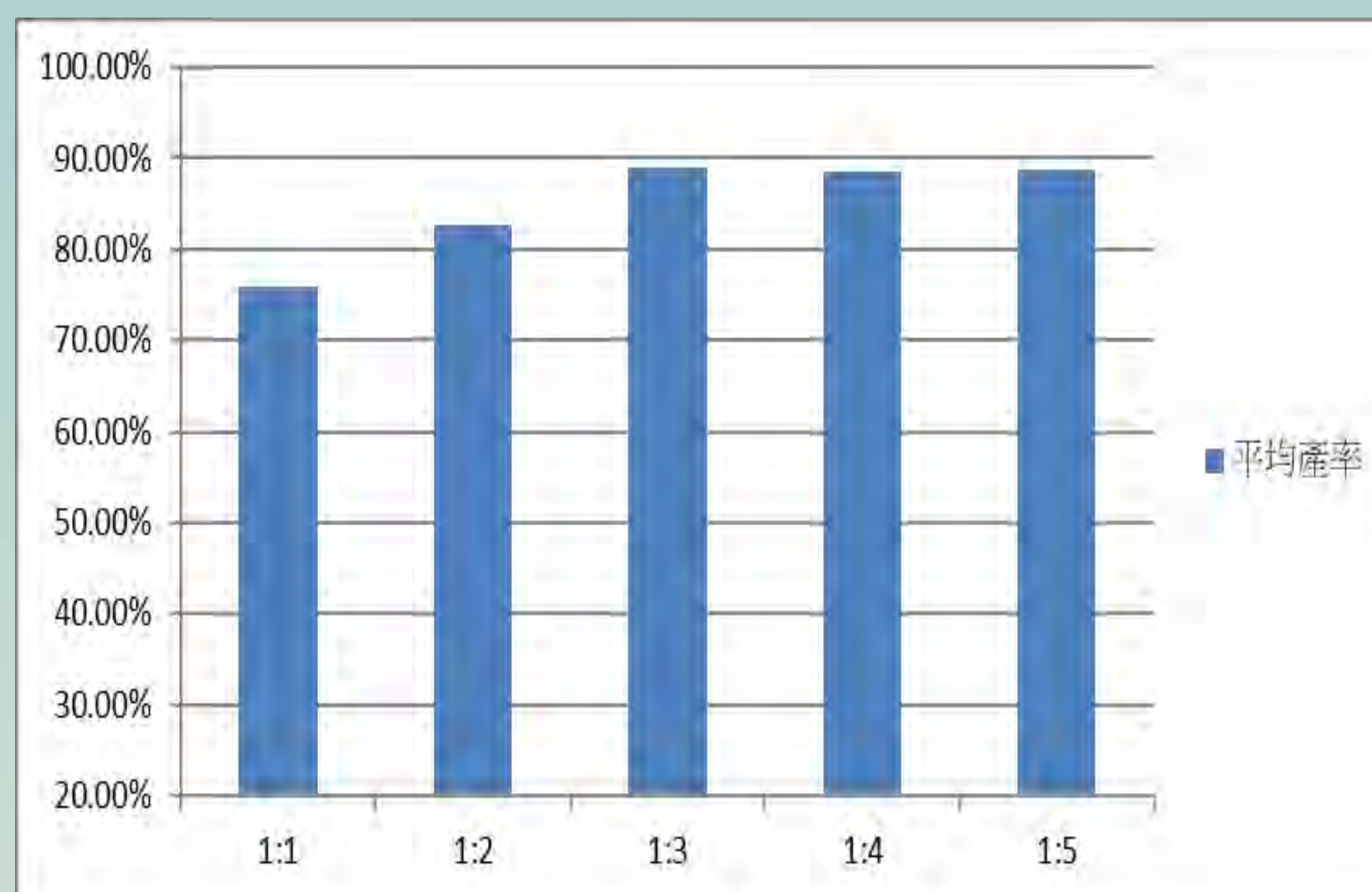


(二) 氧化劑當量數：

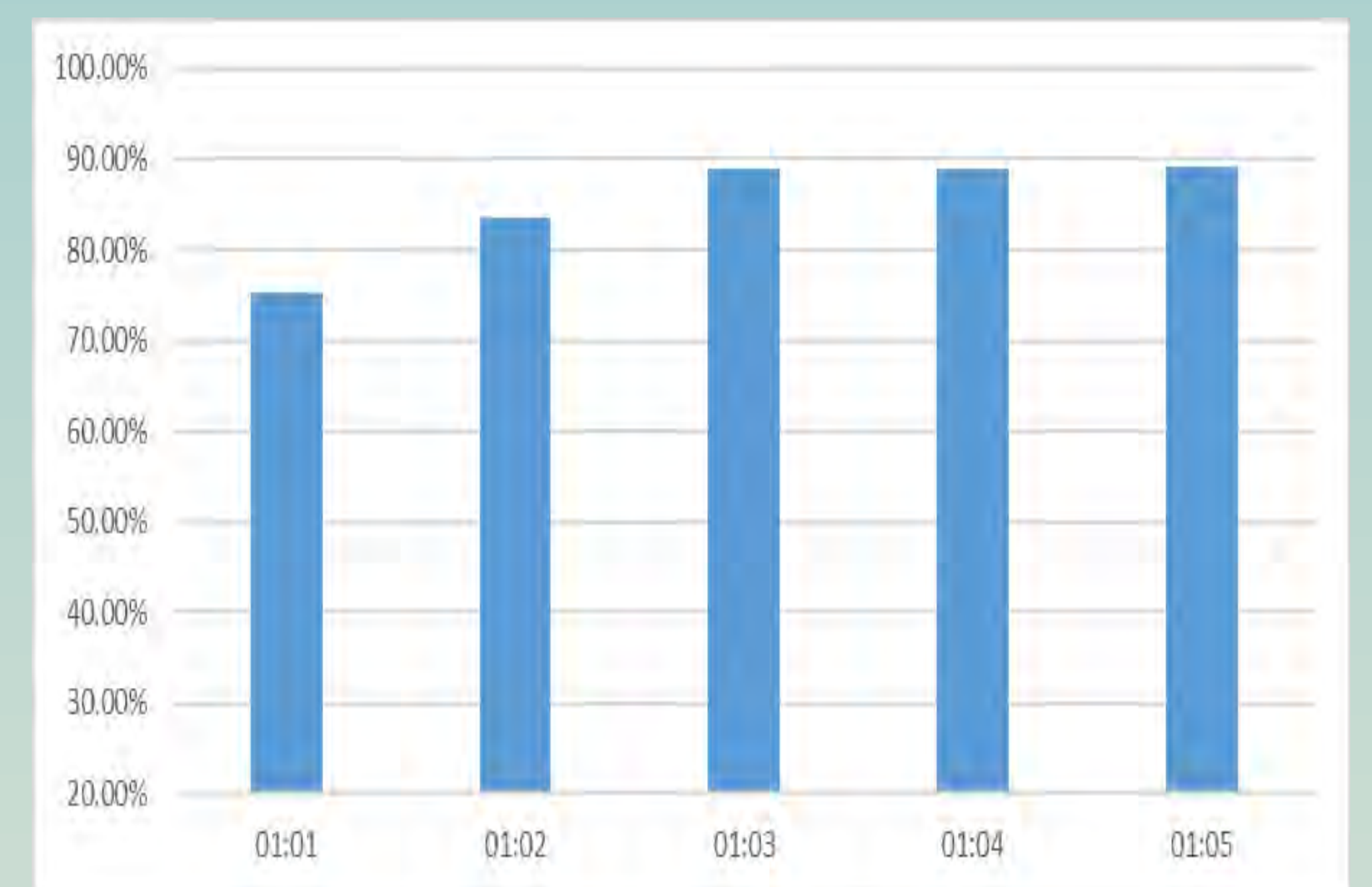
30分鐘整體產率較其他兩組低，應該是未反應完全，但還是能看出1:3、1:4和1:5這後三組高於1:1和1:2兩組。1小時跟3小時最後產率則不多，推測在1小時就完全反應。



1. 三十分鐘反應時間



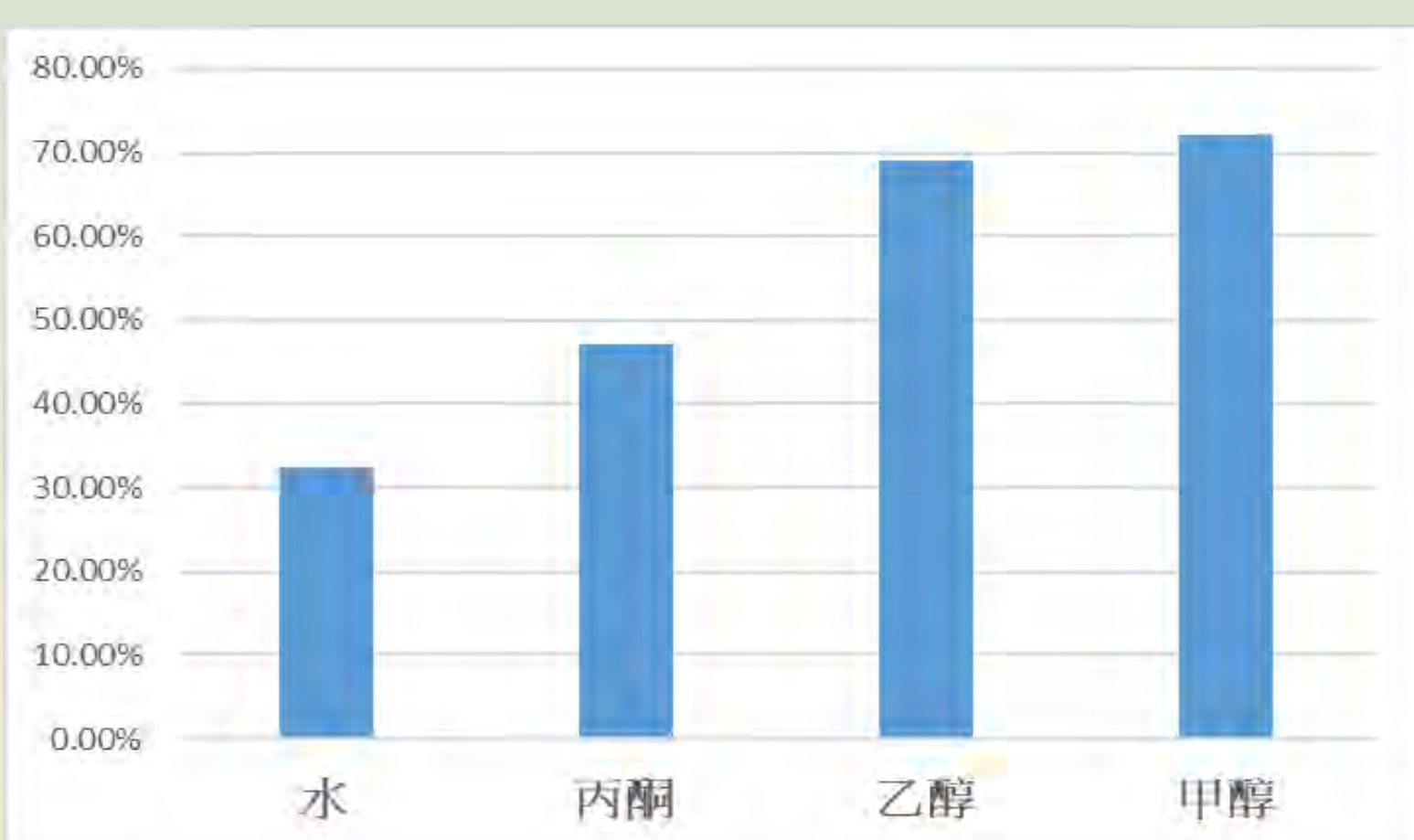
2. 一小時反應時間



3. 三小時反應時間

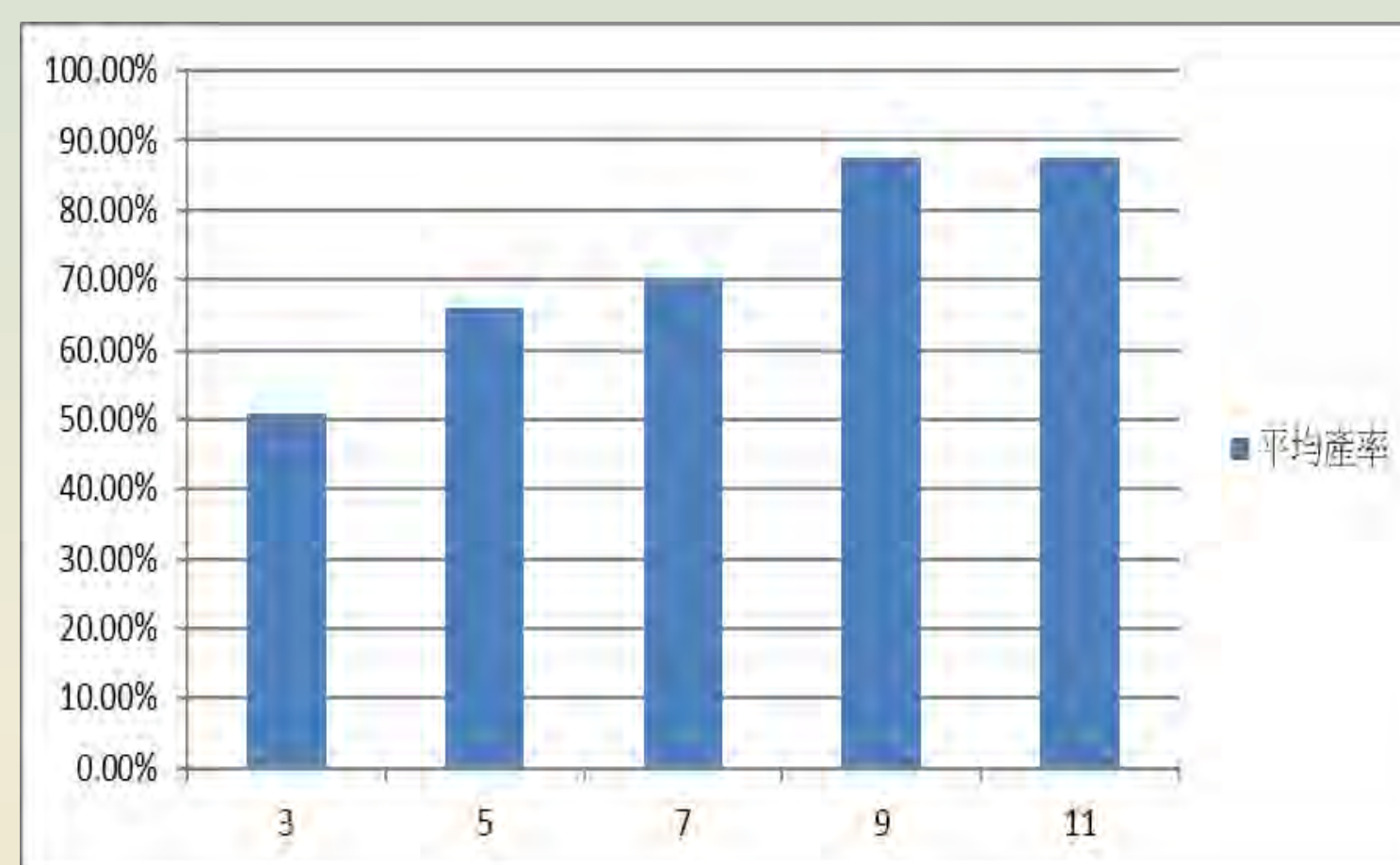
二、研究目的二

(一) 溶劑種類：



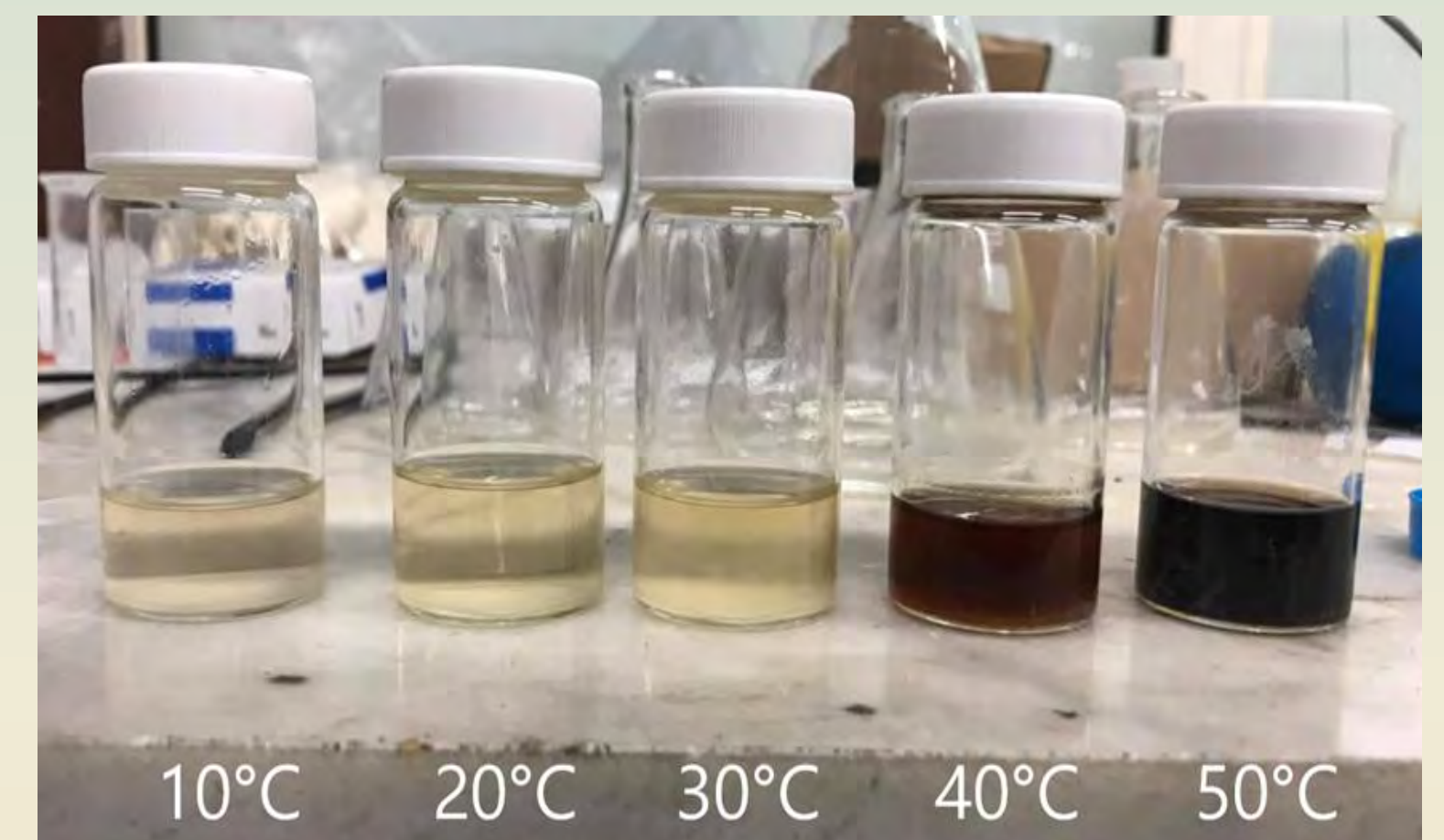
甲醇跟乙醇的產率都很高。水跟丙酮的粗產物經由再結晶後產率大幅下跌，推測含過氧化產物。

(二) 析出環境酸鹼值：



Lansoprazole在鹼性環境下析出較多，溶液pH值調整至>9時產率達到最高。

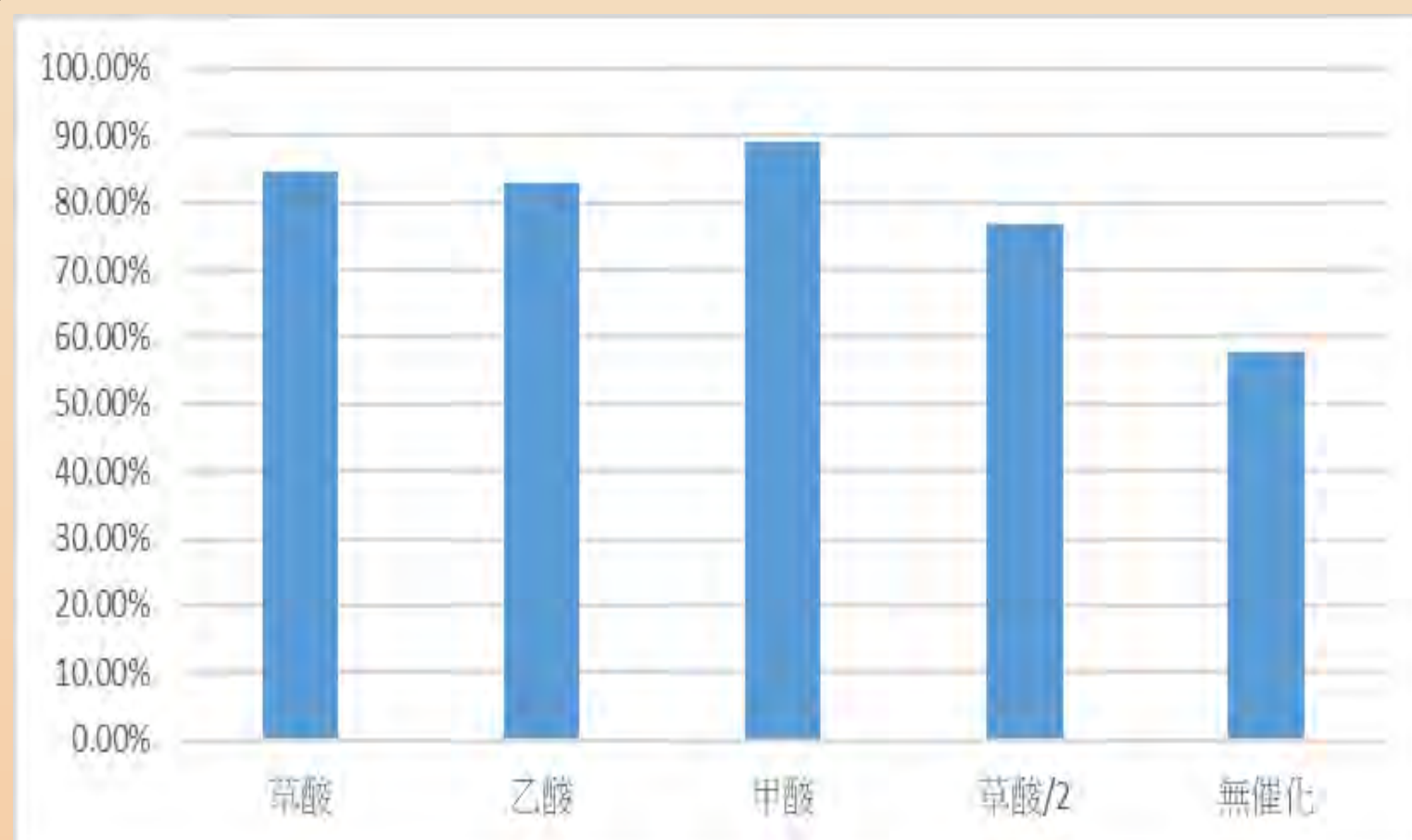
(三) 反應環境溫度：



在高溫下反應易變質，越高溫顏色越黑，且產物未析出。

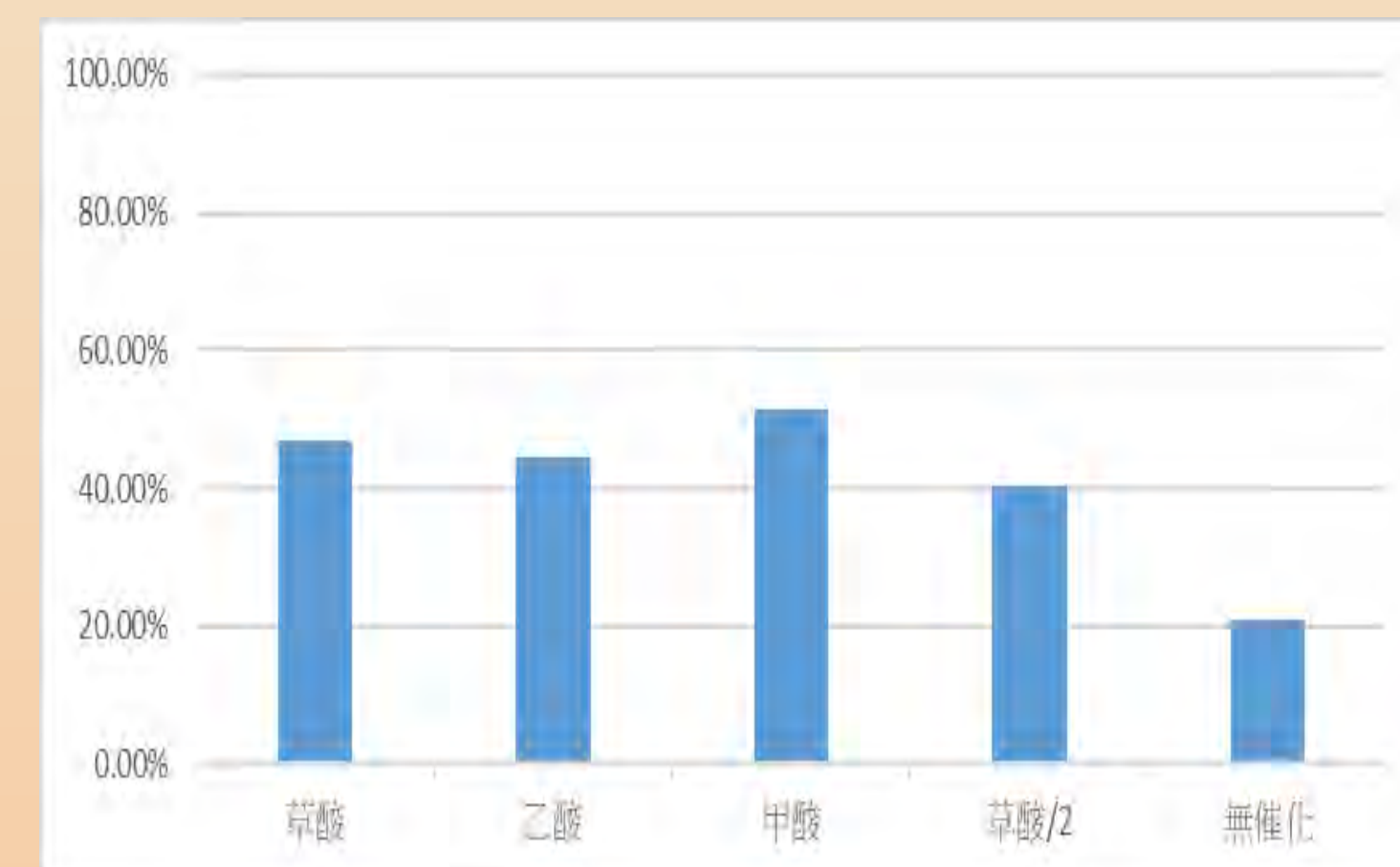
三、研究目的三

(一) 催化劑種類：



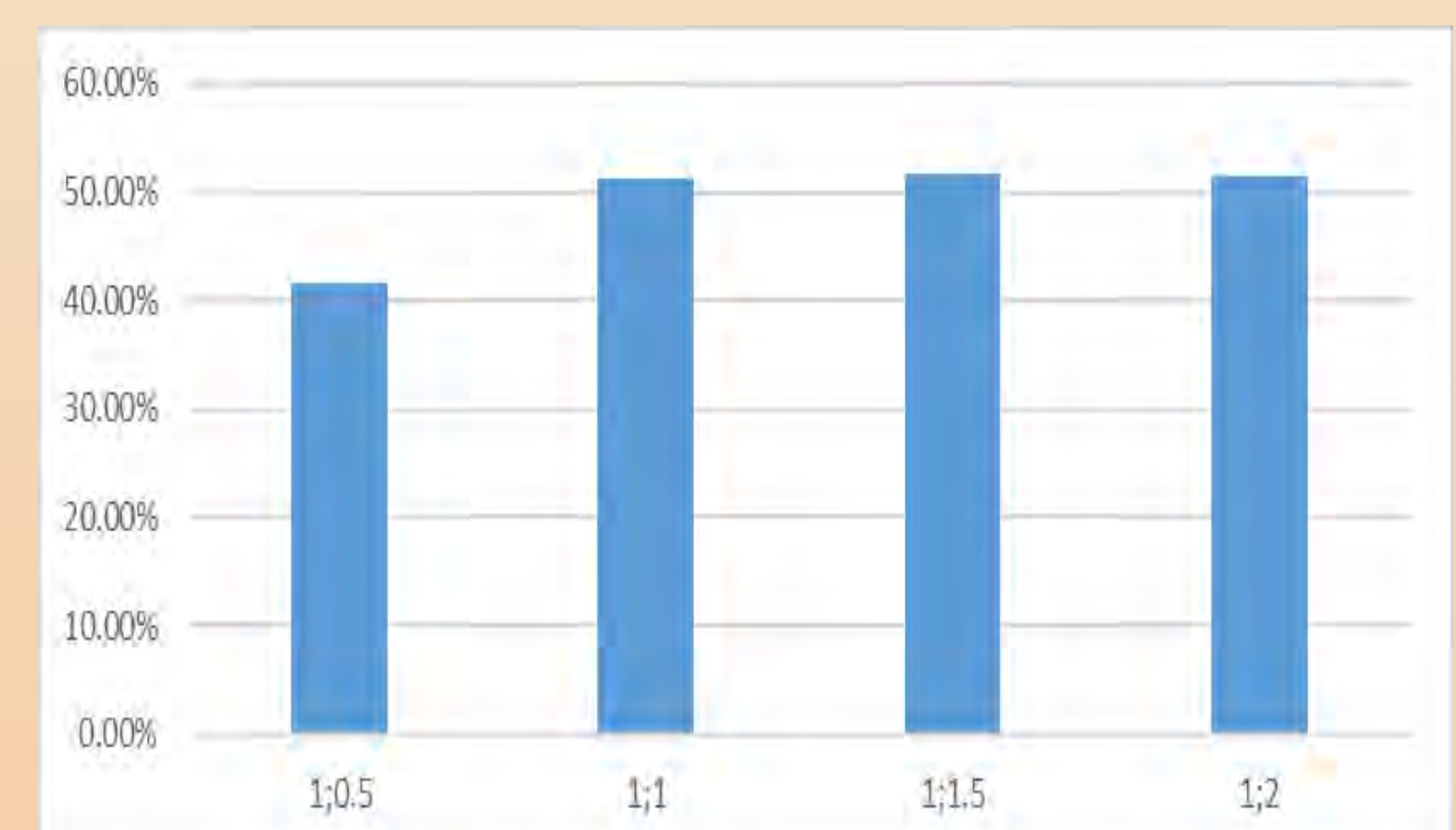
1. 三十分鐘反應時間

15分鐘時甲酸雖未反應完全，但催化效果仍優於草酸跟乙酸。在30分鐘時，甲酸已經反應完全，草酸趨近完成，但乙酸尚未反應完全。故同當量數下，甲酸是最好的催化劑。



2. 二十五分鐘反應時間

(二) 催化劑(甲酸)當量數：



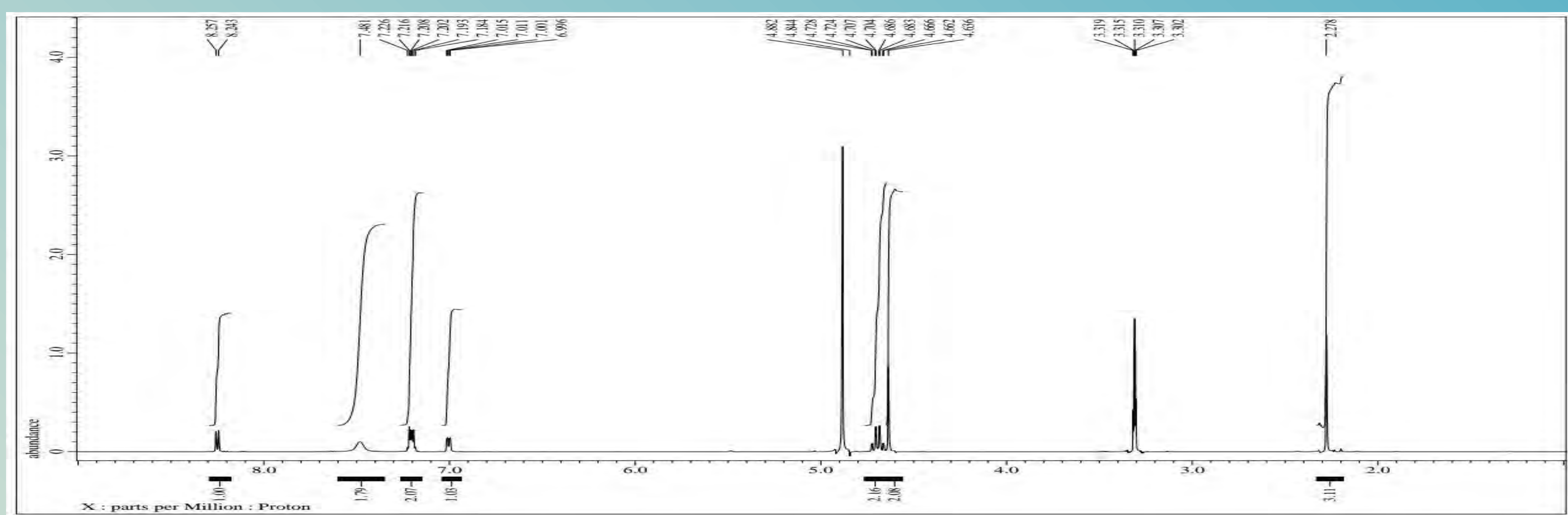
2. 二十五分鐘反應時間

15分鐘未反應完，1:0.5催化效果遠不及其他三組，而其他三組催化效果則差不多，推測再增加催化劑無法增加反應速率。

四、研究目的四

第一次	第二次	第三次	第四次	平均	平均產率
0.9872	1.0272	0.9984	1.0032	1.0040	82.30%

此Lansoprazole一鍋合成法確實可達到預期效果。



產物Lansoprazole NMR光譜

柒、討論

- 「研究目的二」中的「實驗一：溶劑的選擇」，水的產物偏黃色，而且溶於甲醇呈淡黃色。經過再結晶後粗產物也大量流失，於是我們推斷黃色為過氧化產物。而在一些測試實驗中也發現若水滲入過多也易導致過氧化的發生，所以推測水有助於過氧化。
- 「研究目的二」中的「實驗二：pH值的選擇」，發現在鹼性環境析出較大量的Lansoprazole。Lansoprazole作為氫質子幫浦抑制劑，其生化的作用機制是用其苯並咪唑的結構吸收質子，形成帶電的離子，所以溶於酸性環境中。而在鹼中則以不帶電的分子存在，故較易析出。
- 「研究目的二」中的「實驗三：溫度的選擇」，我們發現溫度越高，顏色會變得更深，先從無色慢慢變黃，最後變黑。推測應該是高溫下產物容易過氧化，造成變質。
- 「研究目的三」中的「實驗一：催化劑的選擇」，因有機酸本身的酸性，導致析出較少的Lansoprazole，所以反應結束後需將溶液的pH值皆調整為9。
- 從催化的反應機構來看，催化量應該正比於羧基數量，而草酸有兩個羧基，理論上只要一半數量的草酸即可。實驗發現草酸的量減少一半，即使羧基數跟原本甲酸組的一樣，但催化效率低於甲酸，故推測草酸的兩個羧基在同一時刻下只有一個能與硫醚反應，所以甲酸是最好的催化劑。

捌、結論

- 研究目的—：不同氧化劑中，最好的氧化劑是過氧化氫，在氧化劑當量數為初產物三倍時是最有效率的莫耳數比，且濃度無影響，所以我們都使用35%的過氧化氫。
- 研究目的二：甲醇為最好的溶劑，在反應時需控溫在0度以下，終止反應後需將pH值調整至9-11，可得到最大產率。
- 研究目的三：甲酸為最好的催化劑，且在當量數比1:1的條件下可達最有效率的催化。
- 依上述研究我們依此設計了一套環保的Lansoprazole一鍋合成法：

