

青霉素 G 亚砷对-甲氧基苄基酯的制备

陈刚 石鸿昌* 王歆燕 樊新印

(清华大学化学系 北京 100084)

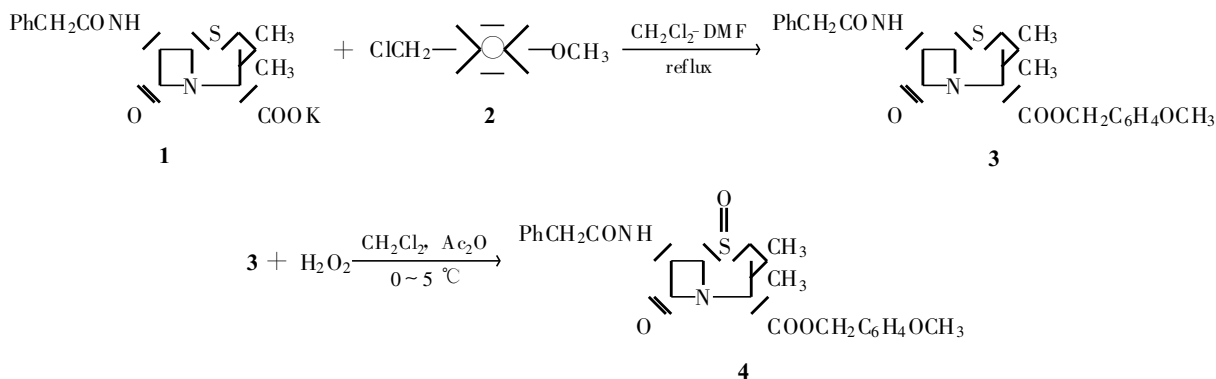
关键词 青霉素亚砷酯, 合成

中图分类号: O626.32; TQ465.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2003)07-0706-03

青霉素亚砷酯是合成多种新型头孢药物的重要中间体^[1]。由青霉素 G 钾生产青霉素亚砷酯的工业方法分先酯化后氧化和先氧化后酯化 2 种。因先酯化法可能把青霉素 C-3 位上的羧基保护起来, 从而增强青霉素对酸碱的稳定性, 保证青霉素亚砷酯的质量。先酯化后氧化法都是将青霉素经苄醇或苄卤酯化^[2-3], 再用高碘酸^[4]、间氯过氧苯甲酸^[5]、过氧化氢^[6-8]或过氧乙酸^[9-11]等氧化剂将青霉素 G 母核上硫醚氧化为亚砷。本文不分离酯化产物, 采用与文献[8]和[3]相似方法, 合成了对甲氧基苄基青霉素亚砷酯(4)。合成路线如下:



熔点用北京泰克 X-4 数字显示显微熔点仪测定; 沸点用 Mettler Toledo DSC 821 差示扫描量热计测定; 红外光谱用 Nicolet 360 FT-IR 光谱仪 (KBr 压片) 测定; ¹H NMR 谱用 Bruker DMX300 型核磁共振波谱仪测定, TMS 为内标; 元素分析用 Flash EA 1112 型元素分析仪测定。试剂均为市售化学纯或分析纯。

对-甲氧基苄基氯(2)按文献[12]方法合成, 为淡黄色液体, 收率 92.4%, bp 116~117 °C(文献值 bp 117~118 °C)。

青霉素对-甲氧基苄基酯(3)参照文献[13]方法合成, 在三口烧瓶中依次加入青霉素 G 钾盐 20 g (0.053 6 mol), 二氯甲烷 55 mL, *N,N*-二甲基甲酰胺 8 mL 和对甲氧基苄基氯 8.8 g (0.056 3 mol), 加热搅拌, 回流反应 6 h, 用薄板层析跟踪反应。将反应混合物冷却至室温, 用水洗 2 次, 饱和食盐水洗 1 次, 分出有机相, 把水相和盐水相合并后用 10 mL 二氯甲烷萃取, 与有机相合并, 转入三口烧瓶中待用。

青霉素亚砷对-甲氧基苄基酯(4)参照文献[13]方法合成, 向上述三口烧瓶中加入乙酸酐 16 mL, 搅拌冰冷却至 5 °C 以下, 控制滴加速度, 约 3 h 内滴加 30% 的 H₂O₂ 9 g (0.079 4 mol)。继续搅拌反应 7~8 h, 当薄板层析确认无原料斑点后, 停止反应。反应液用水洗 2 次, 饱和食盐水洗 1 次, 分出有机相, 把水相和盐水相合并后用 10 mL 二氯甲烷萃取, 与有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除二氯甲烷至粘稠状, 加无水乙醇加热溶解后再减压蒸干。再加无水乙醇, 室温静置, 析出白色固体, 抽滤, 干燥得白色粉末状固体 4 (20.3 g, 收率为 80.5%), mp 148~150 °C。

结果与讨论

标题化合物的表征, IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3 359(—NH—), 1 796(β -lactam C=O), 1 745(ester C=O), 1 687 and 1 515(amide C=O), 1 035(—SO—); ^1H NMR(CDCl_3), δ : 1.01(s, 3H, C—CH₃), 1.61(s, 3H, C—CH₃), 3.56 and 3.57(ABq, 2H, —COCH₂Ph), 3.81(s, 3H, —ArOCH₃), 4.60(s, 1H, 3-H), 4.94(d, 1H, $J=4.5$ Hz, 5-H), 5.10 and 5.16(ABq, 2H, —COOCH₂Ph), 6.00(dd, 1H, $J=4.5$ Hz, 10.2 Hz, 6-H), 7.05(d, 1H, $J=10.2$ Hz, N—H), 6.87~7.37(m, 9H, Ph—H); 元素分析 C₂₄H₂₆N₂O₆S, 理论值(测量值)/%: C 61.28(61.14), H 5.53(5.68), N 5.95(5.84)。

由于青霉素对温度比较敏感, 它的降解速度随着温度的升高而加快。因此, 酯化温度不能太高。保持其它反应条件不变, 考察酯化反应温度对反应的影响, 发现四氯化碳作溶剂 76.5 °C 回流反应, 副产物很多; 二氯甲烷作溶剂室温反应很慢; 二氯甲烷或三氯甲烷作溶剂 40~60 °C 反应, 反应彻底, 无副产物。因此, 适宜的酯化温度为 40~60 °C。

反应溶剂量要适当, 溶液稀反应慢, 溶液浓则反应加快, 反应时间大大缩短。通过实验确定最佳溶剂量为每 20 g 青霉素 G 钾盐用 55~60 mL 二氯甲烷。另外, *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作助溶剂是必不可少的, 它可以提高青霉素 G 钾盐在反应溶剂中的溶解度。不加 DMF, 40 °C 回流反应 24 h, 仍未反应完; 加 DMF, 40 °C 回流反应, 反应速度大大加快, 6.5 h 左右反应就全部完成了。由实验确定, 每 20 g 青霉素 G 钾盐酯化反应至少需要 8 mL DMF。

由于 β -内酰胺环类化合物对强酸、强碱及水较为敏感, 易于分解。反应时间过长副产物增多; 但反应时间过短, 反应不完全, 影响下一步青霉素亚砷酯产品的收率和质量。以二氯甲烷为溶剂, 回流反应, 利用薄板层析法(苯与乙酸乙酯体积比为 1:1 作展开剂)监测反应过程中反应物的变化, 反应 6~6.5 h 时, 原料斑点消失; 继续反应至 7 h, 取样板层析, 出现杂质斑点。因此, 青霉素 G 酯化最佳反应时间为 6~6.5 h。

反应过程中对-甲氧基苄基氯需稍微过量。实验得知, 当对-甲氧基苄基氯与青霉素 G 钾盐摩尔比为 1.05~1.1:1.00 时, 酯化反应完全; 当摩尔比小于 1.05:1.00 时, 还剩有未反应完的青霉素 G 钾盐。因此, 最佳摩尔比范围为 (1.05~1.10):1.00。

常用的氧化剂有高碘酸、间氯过氧苯甲酸、H₂O₂、过氧乙酸。从环保和经济角度考虑, H₂O₂ 或过氧乙酸为首选试剂。但由于高浓度(质量分数 35%, 下同)过氧乙酸必须用含量 20% 左右的工业品加硫酸蒸馏后才能获得, 其稳定性差且制备时不安全, 低浓度(8%)过氧乙酸需要现用现制; 而 H₂O₂ 可直接使用, 既安全又经济, 对环境的污染也小, 故采用 H₂O₂ 为氧化剂。

氧化反应前, 应先将酯化后的反应液水洗处理, 以消除未反应的青霉素 G 钾盐对氧化反应的影响。氧化过程中, H₂O₂ 量要适当, 实验得知, 每 20 g (0.053 6 mol) 青霉素 G 钾盐至少需要 9 g 体积分数为 30% 的 H₂O₂ 溶液 (0.079 4 mol), 才能使青霉素 G 酯全部氧化。另外, H₂O₂ 要在冰浴冷却搅拌下缓慢滴加, 以防止青霉素亚砷酯被进一步氧化。

酯化和氧化 2 步连续反应合成青霉素亚砷对-甲氧基苄基酯工艺, 只用一种反应溶剂, 且减少了溶剂用量。简化了工艺步骤, 可降低生产成本和对环境的污染, 适合于工业化生产。

参 考 文 献

- 1 Taniguchi M, Tanaka H, Misawa T, *et al.* *Nippon Kagaku Kaishi* [J], 1995, (8): 577
- 2 Ishimaru T, Kodama Y. DE 2 310 537 [P], 1973
- 3 Yoshioka Y. JP 56 142 285 [P], 1981
- 4 Palomo C A, Cabre C J. EP 0 169 144 [P], 1985
- 5 Chauvette R R, Pennington P A, Ryan C W, *et al.* *J Org Chem* [J], 1971, 36(9): 1 259
- 6 Nieuwenhuis P G J. US 5 442 058 [P], 1995
- 7 Scott W B, Angela M L, Stephen C O. EP 710 647 [P], 1996
- 8 LIAN Xiao-Chun(连小春), PU Jia-Qi(浦家齐). *Chem World* (化学世界) [J], 2000, 41(9): 499
- 9 Micetich R G, Singh R, Maiti S N. *Heterocycles* [J], 1984, 22: 531

- 10 ZHANG Cun-Yu(张存瑜). *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志)[J], 1995, **26**(11): 483
- 11 FENG Sheng-Xi(冯胜昔), HUANG Min-Kang(黄敏康), LI Kui-Ying(李葵英), *et al.* *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志)[J], 1998, **29**(8): 373
- 12 Grice R, Owen L N. *J Chem Soc*[J], 1963: 1 947
- 13 Tanaka H, Kikuchi R, Torii S. *Tetrahedron*[J], 1996, **52**(7): 2 343

Preparation of Penicillin G Sulfoxide Ester

CHEN Gang, SHI Hong-Chang^{*}, WANG Xin-Yan, FAN Xin-Yin

(*Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084*)

Abstract The preparation procedure of benzylpenicillin sulfoxide *p*-methoxybenzyl ester by esterificating penicillin G potassium salt and following oxidizing the corresponding benzylpenicillin ester is described. The method using the only reactive solvent minimizes the kinds of solvents and decreases the volume of solvents, which facilitates technical procedures and reduces the cost.

Keywords penicillin sulfoxide ester, preparation

中国化学会第六届全国磷化学化工学术讨论会第一轮通知(论文征集)

经中国化学会批准,应用化学委员会磷化学化工组委会拟定于 2003 年 9 月 22~24 日在武汉召开“第六届全国磷化学化工学术讨论会”。会议由华中师范大学化学学院承办,湖北省化学化工学会协办。会议主题是“磷化学、磷化工、磷在生命科学中的地位及研究进展”。热忱欢迎磷化学化工领域的同仁踊跃参加这次学术盛会。

一、征文范围

1. 有机磷化合物的合成与反应; 2. 与磷相关的生命科学和生物化学; 3. 应用有机磷化学; 4. 有机磷化合物的分析、结构与计算化学; 5. 有机磷配体与不对称催化; 6. 有机磷试剂; 7. 无机磷化合物的合成及应用; 8. 磷化工。

二、征文要求

1. 论文摘要用 A4 纸打印(限 1 页),上下、左右页边距均为 25 mm,中文或英文均可接受,如果为英文摘要,请在英文姓名后括号内加上中文姓名,打印格式详见英文摘要格式说明。

2. 论文摘要标题用 4 号黑体,作者名称用 5 号宋体,在出席大会的作者名称下划线,论文标题与作者名称之间空 1 行,作者单位用 5 号宋体(斜体),多个单位用罗马字母作上标标注。

3. 正文用 5 号宋体,单倍行距,正文与作者之间空 1 行,段落之间空 1 行。

4. 文中的分子结构采用 ChemDrawTM 绘制。

5. 参考文献用 6 号宋体,参照 2001 年 J. Org. Chem 的格式。

6. 来稿截止日期:2003 年 5 月 31 日(以邮戳日期为准),论文经学术委员会接受后,以论文集出版。

7. 将论文激光打印 1 份、复印 2 份连同注册登记表挂号寄至:湖北省武汉市华中师范大学化学学院 石德清博士收(430079);同时须用 E-mail 传送论文至: iopc@cnu.edu.cn

三、其它事项

1. 会议将邀请国内外知名专家作大会报告,会议内容还包括邀请报告、口头报告、产品介绍、仪器设备展示。

2. 会议结束后将在云南昆明召开第六届磷化学会后。

3. 论文接受与否及会议具体事项,将于 2003 年 6 月底向作者发出第二轮通知。