

青霉素G亚砷对甲氧基苄酯的合成研究

秦伟*,王静*(齐齐哈尔医学院,黑龙江齐齐哈尔 161000)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1571-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.13

摘要 目的:合成青霉素G亚砷对甲氧基苄酯(化合物A)。方法:以青霉素G钾盐和对甲氧基苄氯(1.1:1)为原料,四丁基溴化铵(TBAB)为催化剂,三氯甲烷/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,过氧乙酸为氧化剂合成化合物A,并进行核磁共振结构表征。以收率为指标,确定较佳的酯化反应温度、酯化反应时间、TBAB用量等反应条件。结果:制备得到了化合物A(收率88%,纯度98.5%)并经过结构表征证实。化合物A的最佳反应条件是酯化反应温度为50℃,酯化反应时间为4h,TBAB用量为0.5%。结论:以确定的反应条件可得到目标化合物,合成周期短,利于工业化生产。

关键词 青霉素G钾盐;青霉素G亚砷对甲氧基苄酯;合成

Study on Synthesis of P-methoxybenzyl Penicillin G Sulfoxide Ester

QIN Wei, WANG Jing (Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize P-methoxybenzyl penicillin G sulfoxide ester (compound A). METHODS: Compound A was synthesized by using potassium penicillin G and P-methoxybenzyl (1.1:1) as raw material, tetrabutyl ammonium bromide (TBAB) as catalytic agent, trichloromethane/*N,N*-dimethylformamide as solvent and peroxyacetic acid as oxidation agent; the structure of it was characterized by NMR. The optimal reaction conditions such as reaction temperature, reaction time, amount of TBAB were well studied with yield as index. RESULTS: Compound A (yield of 88%, purity of 98.5%) were obtained and confirmed. The optimal reaction condition of compound A was as follows: esterification temperature of 50℃, esterification time of 4 h, TBAB amount of 0.5%. CONCLUSIONS: Target compound could be obtained by this technology. The synthetic cycle is short, which is suitable for industrial production.

KEY WORDS Potassium penicillin G; P-methoxybenzyl penicillin G sulfoxide ester; Synthesis

头孢类药物因具有低毒、高效、广谱、耐酶等特性发展相当迅速,其作为临床的一线用药,发展前景十分广阔。头孢类药物及其中间体的合成研究也备受关注。7-苯乙酰胺-3-氯甲基头孢烷酸对甲氧基苄酯(GCLE)是新型的头孢菌素母核^[1],GCLE结构中C—3位的氯甲基具有高反应活性,可以实现多种官能团间的转换,可用于合成C—3位含双键、巯甲基、氮甲基等不同取代基的新型头孢类药物^[2]。青霉素G亚砷对甲氧基苄酯(化合物A)是合成GCLE的重要中间体,其还可扩环合成多种头孢类药物。有文献报道,化合物A的制备多以青霉素G钾盐为原料,有先氧化后酯化^[3]和先酯化后氧化^[4]两种工艺。第一种先酯化后氧化工艺中,第一步产物为油状物,不易进行质量控制;第二种先氧化后酯化工艺中,第一步产物直接

以固体形式析出,不需要精制,可直接用于酯化反应,因此应用较为广泛^[5]。笔者对第一种先酯化后氧化工艺进行了改进,以青霉素G钾盐为原料,首次在相转移催化剂四丁基溴化铵(TBAB)的催化下,以三氯甲烷/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,用对甲氧基苄氯保护羧基,第一步产物不经过分离,反应体系经过简单处理后,直接用于下一步的氧化反应,合成目标化合物。该合成方法收率高、后处理简单、成本较低,适合工业化生产。

1 材料

1.1 仪器

YRT-3型熔点仪(天津瑞莱特仪器有限公司);FA2004电子天平(上海方瑞仪器有限公司);Bruker DRX 400 MHz核磁

对其在生物样品中的研究报道很少,如均采用类似的高效液相色谱法测定了人血中的帕潘立酮^[3-4],未见其他生物样品中的研究结果。本文首次建立了灵敏、快速的大鼠血浆中帕潘立酮的测定方法,并对大鼠体内情况进行了研究。结果显示帕潘立酮在大鼠体内消除较慢,体内分布较广,为进一步的体内研究奠定了良好的实验基础。

参考文献

* 讲师,硕士。研究方向:药物合成。电话:0452-2663160。E-mail:qiqiharmuqinwei@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:药物研发和药物合成。电话:0452-2663160。E-mail:469531593@qq.com

- [1] 王超,禹艳坤,刘爱霞,等.帕潘立酮的合成[J].中国医药工业杂志,2010,41(10):721.
- [2] 王来海,吕路线,蒋立新.帕潘立酮缓释片[J].中国新药杂志,2007,16(18):1539.
- [3] 付崇铭,王登勤,郭瑞臣,等.反相高效液相色谱法测定人血中利培酮及9-羟利培酮及其临床应用[J].中国临床药理学杂志,2001,17(2):121.
- [4] 孟珺,何光明,刘丽娟.反相高效液相色谱法测定利培酮及其活性代谢物的血药浓度[J].深圳中西医结合杂志,2005,15(3):178.

(收稿日期:2012-09-21 修回日期:2012-11-09)

共振(NMR)仪(瑞士 Bruker 公司); 1100 高效液相色谱(HPLC)仪(美国 Agilent 公司)。

1.2 药品与试剂

青霉素 G 钾盐(石家庄嘉一药业有限公司, 批号: 20110418, 纯度: >99%); 过氧乙酸(由 A、B 液配制, 北京博瑞盛嘉化工技术有限公司, 批号: 20111217, 分析纯); 对甲氧基苄氯(PMB, 成都贝斯特试剂有限公司, 批号: 20110922, 纯度: >98%); TBAB(国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20120510, 纯度: >99.0%); 其他试剂均为市售分析纯, 试验用水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 15%过氧乙酸的制备

按说明书操作, 在冰水浴下将过氧乙酸 A、B 液等体积混合, 室温搅拌 4 h, 低温避光保存, 备用。

2.2 化合物 A 的合成

笔者根据文献^[1]拟定青霉素 G 钾盐和对甲氧基苄氯的最佳物质的量之比范围为(1.05~1.10):1.00, 本研究选择投料比为 1.1:1。取青霉素 G 钾盐(20.00 g, 0.054 mol)和 TBAB(87 mg, 0.000 27 mol)置于圆底烧瓶中, 加入 70 ml 三氯甲烷和 10 ml DMF, 滴加 PMB(7.69 g, 0.049 mol), 控制温度低于 50 °C, 加毕于 50 °C 搅拌反应 7 h。薄层色谱(TLC)监测, 展开剂为石油醚-乙酸乙酯(2:1, V/V)。冷却至室温, 加入三氯甲烷 50 ml, 水洗 5 次, 每次 20 ml, 以除去 DMF 和过量的青霉素 G 钾盐; 三氯甲烷层在冰水浴条件下, 在低于 5 °C 时滴加新鲜配制的 15% 过氧乙酸(CH₃CO₃H)进行氧化, 氧化结束后, 取三氯甲烷层, 分别用蒸馏水、饱和氯化钠水洗涤 2 次, 有机层加无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压蒸去三氯甲烷, 无水甲醇重结晶, 较快析出白色固体, 即目标化合物。合成路线见图 1。

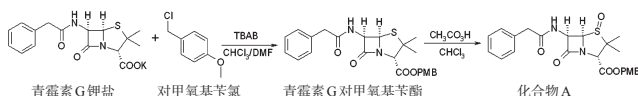


图 1 化合物 A 的合成路线

Fig 1 Synthesis route of compound A

2.3 结构表征

化合物 A: 白色固体, 熔点(mp): 150~151 °C(文献^[6] 149 °C)。通过 NMR 进行目标化合物结构表征: ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.32(d, J=9.2, 6.9 Hz, 7H), 7.09(d, J=10.2 Hz, 1H), 6.91(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.04(dd, J=10.2, 4.6 Hz, 1H), 5.25(d, J=11.7 Hz, 1H), 5.10(d, J=11.7 Hz, 1H), 4.97(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.62(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.59(d, J=4.9 Hz, 2H), 1.63(s, 3H), 1.03(s, 3H); ¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 173.54, 170.62, 167.72, 160.09, 133.78, 130.78, 129.27, 128.97, 127.47, 126.77, 114.12, 75.39, 67.82, 66.21, 56.38, 55.31, 43.47, 19.43, 18.42。

2.4 反应条件的筛选

2.4.1 反应温度和时间对化合物 A 收率的影响。由于青霉素类化合物对温度较为敏感而不稳定, 所以温度对反应的收率影响尤为重要。笔者以得到最大收率为标准, 分别考察了不同反应温度(25、40、50、60 °C)和反应时间(24、7、4、2 h)对化合物 A 收率的影响, 结果见表 1。

笔者在试验过程中发现, 化合物 A 的合成过程中收率对反应温度较敏感。25 °C 反应 24 h, 收率较小, 仍有原料未反应完, 且生成的杂质较多, 可能是由于反应时间太长导致; 在 40、50 °C 条件下, 反应完全, 收率几乎一致, 但后者反应时间更短; 60 °C 反应 2 h, 反应完全, 杂质较少, 但收率较小, 生成的杂质

表 1 反应温度和时间对化合物 A 收率的影响

Tab 1 Effect of reaction temperature and reaction time on yield of compound A

序号	反应温度, °C	反应时间, h	收率, %
1	25	24	75
2	40	7	85
3	50	4	88
4	60	2	70

较多, 可能是由于反应温度过高导致。综合考虑, 适宜反应温度为 50 °C, 反应时间为 4 h。

2.4.2 酯化反应溶剂对化合物 A 收率的影响。笔者曾选用丙酮、乙腈、丙酮-三乙胺、三氯甲烷为溶剂, 参照文献^[7]在室温或回流条件下作对比试验。结果, 以丙酮-三乙胺为溶剂时无化合物 A 生成; 以丙酮、乙腈为溶剂时化合物 A 的收率均低于 35%; 以三氯甲烷为溶剂时反应完全, 化合物 A 的收率较高。另外青霉素 G 钾盐和对甲氧基苄氯的酯化反应过程中, 笔者发现青霉素 G 钾盐在不同溶剂中的溶解度差别很大。笔者根据文献^[1]和试验确定最佳溶剂量为每 20.00 g 青霉素 G 钾盐用 70~80 ml 三氯甲烷。由于 DMF 很难从体系中除尽, 故没单用 DMF 作为溶剂。但是 DMF 作助溶剂是必不可少的, 因其可以提高青霉素 G 钾盐在反应溶剂中的溶解度。如不加 DMF, 于 50 °C 反应 4 h, 仍有大量原料未反应完; 如加少量 DMF, 于 50 °C 反应, 可使反应速度大大加快, 4 h 左右反应完成, 无副产物。笔者最终确定, 每 20.00 g 青霉素 G 钾盐酯化反应至少需要 10 ml DMF 作为助溶剂。

2.4.3 催化剂对化合物 A 收率的影响。笔者尚未发现在酯化过程中有应用催化剂 TBAB 的文献报道, 故以三氯甲烷/DMF 为溶剂, 在 50 °C 反应条件下, 以得到最大收率为标准, 考察不同用量(0、0.5%、1%、1.5%、2%, 与青霉素 G 钾盐的物质的量之比)TBAB 对合成化合物 A 反应时间和最大收率的影响, 结果见表 2。

表 2 TBAB 用量对化合物 A 反应时间和最大收率的影响

Tab 2 Effect of TBAB on reaction time and maximum yield of compound A

TBAB 用量	0	0.5%	1%	1.5%	2%
反应时间, h	7	4	3	3	2
最大收率, %	75	88	81	66	66

笔者在试验中发现, 随着催化剂 TBAB 用量的增加, 反应时间缩短。当 TBAB 用量为 0.5% 时, 反应时间为 4 h, 化合物 A 的收率达到最大, 与不加催化剂相比, 收率提高了 13%; 当 TBAB 用量继续增加时, 收率反而降低。综合考虑, 选定 TBAB 用量为 0.5%。

2.4.4 过氧乙酸对化合物 A 收率的影响。笔者根据文献^[8-9]选用 15% 过氧乙酸为氧化剂, 化合物 A 与过氧乙酸的投料比是 1:1.15。对酯化产物的氧化方式可分为两种, 第一种是直接氧化, 即对第一步的反应体系不经过处理, 直接滴加 15% 的过氧乙酸在冰浴条件下进行氧化; 第二种是萃取后氧化, 即第一步的反应体系用三氯甲烷萃取, 三氯甲烷层用于下一步的氧化反应。如直接氧化, 体系中青霉素 G 钾盐也会参与反应, 导致反应体系较复杂, 化合物 A 的最大收率为 77%; 如萃取后氧化, 水洗多次可除去反应体系中的 DMF 和过量的青霉素 G 钾盐, 化合物 A 的最大收率为 88%。因此, 笔者认为在用三氯甲烷萃取后进行氧化是比较合理的氧化方式。

3 讨论

对该反应的氧化研究较多且较为成熟^[8-9], 常用的氧化剂

我院临床试验用药品的管理体会[△]

孙成春^{1*}, 李朝武², 董玉波¹, 吕伟伟¹, 舒鹤¹, 康长清¹(1. 济南军区总医院药剂科, 济南 250031; 2. 山东大学齐鲁医院药物临床试验机构办公室, 济南 250012)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)17-1573-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.14

摘要 目的: 探讨临床试验用药品的管理模式。方法: 比较目前临床试验用药品的两种管理模式(专业管理药品与设立中心试验药房管理药品)的优缺点, 并介绍我院建立中心试验药房管理试验用药品的做法和体会。结果与结论: 两种管理模式各有利弊, 但在我院的实践中, 认为采用中心试验药房管理模式在对试验用药品的管理上更具有显著的优势, 其可集中统一管理试验用药品, 通过制定并不断完善相关管理制度, 促进药物临床试验的规范开展和保障结果的可靠性。

关键词 中心试验药房; 临床试验用药品; 管理

Management Experience of Clinical Trial Drugs in Our Hospital

SUN Cheng-chun¹, LI Chao-wu², DONG Yu-bo¹, Lü Wei-wei¹, SHU He¹, KANG Chang-qing¹(1. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China; 2. Office of Drug Clinical Trial Institution, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss management model of clinical trial drugs. METHODS: 2 kinds of management models (professional drug management and centre trial pharmacy) for clinical trial drugs were compared in terms of disadvantage and advantage. The methods and experience of trial drugs management by centre trial pharmacy model were introduced by our hospital. RESULTS & CONCLUSIONS: There are own advantages and disadvantages in 2 management models. In the practice of our hospital, it is remarkably superior for model of centre trial pharmacy about management of trial drugs. Centre trial pharmacy model can achieve centralized management of trial drugs, which promotes the development of clinical trials and reliability of trial results.

KEY WORDS Centre trial pharmacy; Clinical trial drugs; Management

有间氯过氧苯甲酸、高碘酸、双氧水和过氧乙酸等。间氯过氧苯甲酸和高碘酸因其价格较高, 试验中通常不采用; 双氧水氧化时收率较低; 高浓度的过氧乙酸存在氧化不稳定、使用不安全等缺点, 也较少使用; 在氧化过程中, 氧化剂过多, 易生成青霉素酮, 氧化剂用量太少, 则反应不完全。

笔者在酯化反应中发现溶剂中含水量的增加可使化合物A的收率明显降低, 故要求试剂药品和溶剂要充分干燥。反应体系中的少量DMF可多次水洗除去, 但仍有可能会有少量留在三氯甲烷中的可能性, 因此溶剂的筛选还有待于探讨。在重结晶时对甲氧基苄氯不易除去, 导致产品的纯度下降, 考虑到青霉素G钾盐的水溶性较好, 合成过程中使青霉素G钾盐过量, 对甲氧基苄氯反应完全, 过量的钾盐在水洗即可除去。选用甲醇进行重结晶时, 产品析出快、完全, 不需要进行二次重结晶, 可明显缩短生产周期, 利于工业化生产。

综上, 化合物A的最佳的反应条件为: 反应温度为40~50℃, 以50℃较宜, 酯化反应时间为4h, 以三氯甲烷/DMF为溶剂, TBAB催化剂用量为0.5%, 青霉素G钾盐与对甲氧基苄氯投料比为1.1:1, 采用15%过氧乙酸进行氧化。本合成工艺

易于控制产品质量, 后处理简单, 适合工业化生产。

参考文献

- [1] 魏文珑, 程渊, 邢俊德, 等. 头孢菌素类药物中间体GCLE的合成研究进展[J]. 应用化工, 2009, 38(2): 277.
- [2] 杨莉, 刘智凌, 徐满才. 头孢中间体GCLE的研究开发进展[J]. 精细化工中间体, 2003, 33(5): 1.
- [3] 杨莉, 徐满才, 刘智凌. 苄青霉素亚砷对甲氧基苄酯的合成研究[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(10): 586.
- [4] 陈刚, 石鸿昌, 王歆燕, 等. 青霉素G亚砷对甲氧基苄酯的制备[J]. 应用化学, 2003, 20(7): 706.
- [5] 史香兰, 陈焕章, 赵地顺, 等. 青霉素制备青霉素亚砷的研究[J]. 精细化工, 2000, 17(5): 252.
- [6] Simon D, Hermann P, Bigot B, *et al.* Chemoselective aerobic oxidation of penicillin and cephalosporin derivatives into sulfoxides [J]. *Tetrahedron*, 1996, 52(7): 2 343.
- [7] 栾伟丽, 肖鉴谋, 盛庆全, 等. 青霉素G亚砷对-硝基苄酯的合成工艺研究[J]. 江西化工, 2007(3): 88.
- [8] 张晓丰, 周静, 关英慧. 青霉素G亚砷酸的制备工艺研究[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(2): 90.
- [9] 邢俊德, 张月成. 青霉素G亚砷对甲氧基苄酯的合成研究[J]. 化学试剂, 2009, 31(5): 370.

(收稿日期: 2012-10-15 修回日期: 2013-03-07)

△ 基金项目: 国家科技部“重大新药创制”创新药物研究开发技术平台建设资助课题(No.2012ZX09303-016-003)

* 主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 临床药理学、临床药学。电话: 0531-51666295。E-mail: cchunsun65@sina.com