

一锅煮合成法制备 9-脱氧-9a-氮杂-9a-高红霉素

马 敏, 姚国伟, 梁建华

(北京理工大学生命科学与技术学院, 北京 100081)

摘要:采用一锅煮合成法,以红霉素肟为原料、甲醇为溶剂,将红霉素肟贝克曼重排反应和还原反应在一个容器中进行,得到阿奇霉素前体 9-脱氧-9a-氮杂-9a-同型红霉素(AZA)。红霉素肟经贝克曼重排反应结束后,直接在反应液中加入硼氢化钠继续进行还原反应,得到的目标产物的收率为 98%,纯度为 90.5%。

关键词:红霉素肟;9-脱氧-9a-氮杂-9a-同型红霉素;阿奇霉素;一锅煮合成法

中图分类号:TQ465

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2006)S1-0238-03

Preparation of 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A by one-pot synthesis

MA Min, YAO Guo-wei, LIANG Jian-hua

(School of Life Science and Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: One-pot synthesis is applied for the first time to prepare 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A (AZA). Sodium borohydride is added in situ while erythromycin 6, 9-imino ether is formed by Beckmann rearrangement from erythromycin A oxime in methanol. The results show the purity and yield of products are 90.5% and 98.0%, respectively.

Key words: erythromycin A oxime; 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A; azithromycin; one spot synthesis

阿奇霉素是重要抗生素红霉素 A 的扩环衍生物^[1],与其母体红霉素 A 相比显著改善了酸稳定性,扩大了抗菌谱,提高了生物利用度和药代动力学性能,在临床上已经成为一种广泛应用的抗感染药物。目前世界上所采用的合成工艺路线均是由红霉素肟以丙酮-水为溶剂进行贝克曼重排扩环得到红霉素 6,9-亚胺醚后,再以甲醇为溶剂、硼氢化钠为还原剂进行还原,或者是以冰乙酸为溶剂、贵金属为催化剂进行催化氢化还原,得到阿奇霉素前体 9-脱氧-9a-氮杂-9a-高红霉素(9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A, AZA),最后进行甲基化反应得到阿奇霉素^[2-9]。一锅合成法^[10]是最近十几年迅速发展的一种新的合成方法,笔者首次尝试将该方法应用到阿奇霉素的合成中,将红霉素肟贝克曼重排反应和化学还原在同一个反应器内进行,这为简化 AZA 合成路线、降低阿奇霉素的生成成本提供了一种途径。

1 实验部分

1.1 实验试剂和仪器

红霉素肟,自制;对甲苯磺酰氯、丙酮和碳酸氢

钠,均为化学纯;乙腈为色谱纯。以上均购自北京化学试剂公司。

核磁共振仪(NMR),ARX 400 型,瑞士 Bruker 公司;红外光谱仪,Magna IR 560 型,美国 Nicolet;质谱仪,ZAB-HS,英国 VG 公司;元素分析仪,Vario EL 型,德国 Elementar 公司;高效液相色谱仪(HPLC),HITACHI L-7100,HITACHI L-7300 柱温箱,HITACHI L-7420 UV2VIS 检测器,T-2000 色谱工作站。

薄层色谱(TLC)条件:显色剂为 V(乙醇):V(丙酮):V(对茴香醛) = 45:5:1;展开剂为 V(正己烷):V(乙酸乙酯):V(二乙胺) = 5:5:1。

HPLC 分析条件:流动相组成为乙腈-磷酸二氢钾缓冲溶液(体积比 25:75),流速为 1.2 mL/min,柱温 30℃,检测波长 205 nm,进样量为 10~50 μg。

1.2 9-脱氧-9a-氮杂-9a-同型红霉素(AZA)的合成

工艺路线如图 1 所示。

在 250 mL 的三口瓶中,加入 50 mL 甲醇和 10 g 红霉素肟(0.0134 mol),冰水浴,冷却下加入 3 g 对甲苯磺酰氯(*p*-TsCl)(0.0145 mol),然后加入 15 mL 水,用 NaOH 控制反应的 pH 在 6~7,反应 1 h 后加

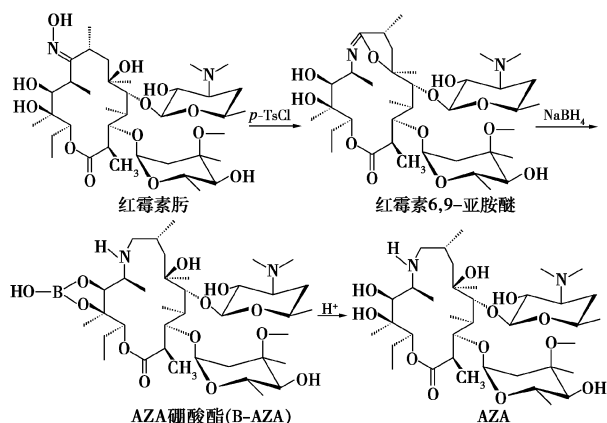


图1 一锅煮合成 AZA 反应流程图

入二乙胺 10 mL,在 -5°C 分批加入 4 g (0.106 mol) NaBH_4 ,搅拌 10 h 后,加 100 mL 水将不溶物溶解,加入 100 mL CH_2Cl_2 ,调 pH 到 9,分层后有机层中加入 100 mL 水,调 pH 到 4,分层。将水层调节 pH 到 3,反应 0.5 h 后加 100 mL CH_2Cl_2 ,调 pH 到 9.5,分层,合并有基层有机层,用 100 mL 水洗涤 2 次,用无水 Mg_2SO_4 干燥,减压蒸干后得到 AZA 粗品 9.8 g,两步反应总收率为 98%,HPLC 分析, $w(\text{AZA}) = 90.5\%$ 。

产物熔点 $112 \sim 114^{\circ}\text{C}$,波谱数据 IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 453, 2 980, 2 937, 1 740, 1 467, 1 388, 1 057, 1 183, 1 002; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (NMe_2), 3.05 (NH), 3.37 (OMe), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.3 (C=O), 72.9 (C11), 73.7 (C12), 56.4 (C10), 57.0 (C9), 49.4 (OMe), 40.3 (NMe_2); FAB MS (m/z): 735 M^+ 。

2 结果与讨论

能否实现 2 个反应或多个反应的关键采用一锅煮合成的关键是溶剂是否一致^[5],同时需要抑制相互之间产生新的副反应,笔者针对这 2 个问题进行探讨。

2.1 溶剂的选择

表 1 溶剂对反应影响

溶剂	剩余红霉素/ %	6,9-亚胺醚 产率/%	AZA 产率/ %
丙酮-水	0.3	90.2	—
甲醇	0.2	0.4	90.5
乙醇(体积分数 95%)	1.3	64.8	20.2
异丙醇	0.9	39.7	50.7
乙酸乙酯	22.1	12.3	18.9
二氯甲烷	30.9	60.2	—

溶剂是一锅煮反应的首要条件。因此对红霉素 6,9-亚胺醚的贝克曼重排反应和还原反应常用的溶剂进行了尝试比较,反应结果见表 1。结果表明以丙酮-水为溶剂,一锅煮合成 AZA 时,反应基本上停留在红霉素 6,9-亚胺醚阶段,几乎不能被还原剂所还原。而以甲醇为溶剂,则得到了 90% 左右的 AZA。

2.2 甲醇为溶剂对贝克曼重排反应的影响

与传统的合成方法比较,一锅煮合成工艺的最大不同就是在贝克曼重排反应时采用甲醇代替了丙酮-水为溶剂,因此着重研究了在甲醇中进行贝克曼重排反应时各种因素的影响,结果如下。

2.2.1 pH 的影响

与红霉素 6,9-亚胺醚以丙酮-水为溶剂的贝克曼重排反应比较,以甲醇为溶剂时,pH 对反应影响比较大,其实验结果列于表 2。

表 2 pH 对贝克曼重排反应的影响

pH	7~8	6.5~7	6.0~6.5	5~6	4~5
6,9-亚胺醚产率/%	43.2	96.5	97.4	85.4	62.8

以甲醇为溶剂时,最佳的 pH 是 6~7,pH 为碱性时,反应不能彻底进行。酸性低于 6,则产品的纯度下降。

2.2.2 温度的影响

温度对红霉素 6,9-亚胺醚的贝克曼重排反应的影响主要是对产品的异构体的影响,研究发现温度升高,红霉素 9,11-亚胺醚含量增加^[9]。以甲醇为溶剂时,其实验结果见表 3。

表 3 温度对贝克曼重排反应的影响

温度/ $^{\circ}\text{C}$	0	10	10~15	15~20	20~25
6,9-亚胺醚产率/%	97.4	95.6	88.9	76.4	65.4
9,11-亚胺醚产率/%	1.2	2.8	7.9	19.0	28.4

从实验结果可以发现,以甲醇为溶剂,在反应温度为 5°C 时,红霉素 6,9-亚胺醚的纯度与在丙酮-水中接近;温度升高,则红霉素 6,9-亚胺醚的含量迅速下降,而采用 NaBH_4 为还原剂合成 AZA 时,红霉素 9,11-亚胺醚要远远低于红霉素 6,9-亚胺醚的反应活性。因此在红霉素 6,9-亚胺醚的贝克曼重排反应阶段,反应温度应控制在 5°C 左右。

2.2.3 时间的影响

实验发现,随着贝克曼反应时间的延长,9,11-亚胺醚的含量迅速增加,因此贝克曼重排反应时间定为 1 h,见表 4。

表 4 时间对反应的影响

时间/h	0.5	1	1.5	2
6,9-亚胺醚产率/%	70.2	97.4	90.3	79.6
9,11-亚胺醚产率/%	0	1.2	6.8	15.8

由上述实验可发现,在反应温度为 5℃、pH 为 6~7 的条件下,完全可以用甲醇为溶剂代替丙酮-水为溶剂进行红霉素肟的贝克曼重排反应,从而实现与还原反应在一个容器中进行。

3 结论

通过选用甲醇代替丙酮-水进行贝克曼重排反应,实现了由红霉素肟经贝克曼重排反应,然后直接在同一个反应器内进行还原合成 AZA 的一锅煮合成工艺,而不需将红霉素 6,9-亚胺醚从反应液中分离,提高了红霉素肟和红霉素 6,9-亚胺醚的利用率,减少了合成中的溶剂品种和操作程序,使得 AZA 在纯度(90.5%)符合要求的前提下,总收率达到 98%。

参考文献

[1] Bright G M, Nagel A A, Bordnor J, *et al.* Synthesis, in vivo activity of

novel 9-deoxo-9a-aza-homoerythromycin A derivatives; A new class of macrolide antibiotics, the azalides[J]. *J Antibiot*, 1988, 41(8): 1029 - 1047.

- [2] Kobrebel G, Radobolja G, Tamburasev Z. 11-Aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A and derivatives thereof as well as a process for their preparation: US, 4328334[P]. 1982 - 05 - 04.
- [3] Djokic S, Kobrebel G, Lazarevski G, *et al.* Erythromycin series. Part 11. Ring expansion of erythromycin A oxime by the Beckmann rearrangement [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1986: 1881 - 1890.
- [4] Kobrebel G, Djokic S. 11-methyl-11-aza-4-*o*-clad inosyl-6-*o*-desosaminyl-15-ethyl-7, 13, 14-trihydroxy-3, 5, 7, 9, 12, 14-hexamethyl-oxacyclopentadecane-2-one and derivatives thereof: US, 4517359 [P]. 1985 - 05 - 14.
- [5] Bingwei V Yang. Intermediates for azithromycin: WO, 9426758 [P]. 1994 - 11 - 24.
- [6] Miguel B-J, Rodrigo J, Carbajo. Synthesis of 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A 11, 12-hydrogen borate and azithromycin 11, 12-hydrogen borate. A new procedure to obtain azithromycin dihydrate [J]. *J Org Chem*, 1997, 62(21): 7479 - 7481.
- [7] Victor C, Rafael G, Marta P, *et al.* Macrolides: WO, 0100640 [P]. 2001 - 01 - 14.
- [8] 史颖, 姚国伟, 马敏. 9-脱氧-9a-氮杂-9a-同型红霉素的合成 [J]. *精细化工*, 2004, 21(7): 546 - 549.
- [9] 史颖, 姚国伟, 马敏, 等. 红霉素 E 肟贝克曼重排反应的研究 [J]. *现代化工*, 2004, 24(5): 41 - 43.
- [10] 薛永强, 王永忠, 张蓉. 现代有机合成方法与技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 322 - 323. ■

(上接第 237 页)

质,残余的羟基作用使黏度测量值与 Einstein 公式计算值产生较大偏差。pH = 12、离子浓度高达 2.7 mol/L 在苛性条件下添加上述分散剂,得到固含量高达 50% 质量分数 ATH 悬浮液,表明添加分散剂可以将碳分反应浓度提高 2 倍以上,同时为碳分反应控制粒度和节能、节省投资提供了方法。

参考文献

- [1] 贾志谦, 杜振霞, 陈建峰, 等. 改性纳米 CaCO₃ 悬浮液流变行为及填充聚酯氨基清漆性能研究 [J]. *材料科学与工程*, 2000, 18(1): 100 - 102.
- [2] 韦园红, 王相田, 刘洪来, 等. 超细 ρ -Al₂O₃ 悬浮液的流变性研究 [J]. *华东理工大学学报*, 1999, 25(5): 518 - 526.
- [3] 刘有智, 李裕, 柳来栓. 改性纳米 Al(OH)₃ 粉体的制备 [J]. *过程工程学报*, 2003, 3(1): 57 - 61.
- [4] 杨毅宏, 毕诗文, 谢雁丽. 表面活性剂对铝酸钠溶液种子搅拌分解的影响 [J]. *东北大学学报: 自然科学版*, 2002, 23(11): 1076 - 1078.
- [5] 王志, 毕诗文, 杨毅宏, 等. 铝酸钠溶液碳酸化分解过程中氢氧

化铝粒度和强度的变化 [J]. *现代化工*, 2004, 24(3): 28 - 31.

- [6] 梁磊, 郭奋. 碳分纳米氢氧化铝悬浮液的流变行为与纳米粒子团聚 [J]. *北京化工大学学报*, 2006, 33(2): 48 - 52.
- [7] 刘阳桥, 高濂. 纳米 Y-TZP 悬浮液的团聚抑制研究 [J]. *无机材料学报*, 2002, 17(6): 1292 - 1296.
- [8] Hiroki Yotsumoto, Roe-Hoan Yoon. Application of extended DLVO theory: II. Stability of silica suspensions [J]. *J Colloids and Interface Sci*, 1993, 157: 434 - 441.
- [9] 朱友益, 毛钜凡. 六偏磷酸钠等分散剂对微细粒菱锰矿的分散作用研究 [J]. *金属矿山*, 1990(12): 51 - 55.
- [10] 赖炜, 刘杏芹. 聚丙烯酸水溶液及 α -Al₂O₃ 悬浮液的流变性研究 [J]. *化学物理学报*, 2001, 14(3): 365 - 370.
- [11] 李葵英. 界面与胶体的物理化学 [M]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学出版社, 1998.
- [12] 刘阳桥, 高濂, 郭景坤. 丙烯酸类共聚物在纳米 Y-TZP 粉体上的等温吸附研究 [J]. *无机材料学报*, 2001, 16(4): 635 - 640.
- [13] 刘阳桥, 高濂, 郭景坤. 丙烯酸类共聚物对 Al₂O₃ 表面及沉积物分形特性的影响 [J]. *高等学校化学学报*, 2000, 21(8): 1265 - 1268.
- [14] 王浚, 高濂. 高固含量 Y-TZP 悬浮液的流变学特性 [J]. *无机材料学报*, 1999, 14(4): 651 - 656. ■