

红霉素 E 肟贝曼重排反应的研究

史颖^{1,2} 姚国伟¹ 马敏¹ 欧育湘² 邓志华¹

(1. 北京理工大学生命科学与技术学院, 北京 100081;

2. 北京理工大学材料科学与工程学院, 北京 100081)

摘要:通过异构体结构的分析和重排反应和还原反应实验的证实,提出了红霉素 E 肟贝曼重排反应产物中异构体转化机理,并对红霉素 6,9-亚胺醚合成工艺条件进行了改进,优化后的工艺条件分别为:反应温度 5℃、反应时间 1 h、 $n(p-TsCl) : n(EMAEO) = 1.5$ 。红霉素 6,9-亚胺醚产率达到 93%,纯度为 98%。

关键词:红霉素肟;红霉素 6,9-亚胺醚;贝曼重排反应

中图分类号:TQ465.5;R978.15

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)05-0041-03

Beckmann rearrangement of erythromycin A(E) oxime

SHI Ying^{1,2}, YAO Guo-wei², MA Min², OU Yu-xiang¹, DENG Zhi-hua¹

(1. School of Material Science and Engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100081, China;

2. School of Life Science and Technology, Beijing University of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: A proposed mechanism of the isomerization of products from the Beckmann rearrangement of erythromycin A (E) oxime was introduced, which was proved by the Beckmann rearrangement and reduction. The synthetical procedure of erythromycin 6,9-iminoether was improved. The optimized condition was as follows: at 5℃ for 1 h with $n(p-TsCl) : n(EMAEO) = 1.5$. At end erythromycin 6,9-iminoether was 98% in purity and 93% in yield.

Key words: erythromycin A(E) oxime; erythromycin 6,9-iminoether; Beckmann rearrangement

阿奇霉素(Azithromycin AZI)是第一个 15 元环氮杂大环内酯类抗生素,是新型红霉素的 2 个最具代表的药物之一^[1],它由红霉素(erythromycin A EM)衍生而来,具有优于母体化合物的生物和药理特性。阿奇霉素是以红霉素为原料,经过肟化、贝曼重排、还原和甲基化反应得到的。阿奇霉素在“非典”期间的突出表现再次引起了人们对其合成方法的广泛关注。红霉素 E 肟[erythromycin A(E) oxime, EMAEO]的贝曼重排扩环反应是阿奇霉素合成中的特有反应^[2],产物由红霉素 6,9 亚胺醚、红霉素 9,11 亚胺醚和红霉素内酰胺组成,其中红霉素 6,9 亚胺醚以其突出的还原特性被作为理想的化学还原前体,而后两者的还原特性远不如前者,因此,红霉素 6,9 亚胺醚成为阿奇霉素合成中最重要的中间体。目前采用的贝曼重排工艺中出现 6,9 亚胺醚异构化为 9,11 亚胺醚现象,造成产物中 3 种异构体共存,难以得到满足化学还原的高纯度的红霉素 6,9 亚胺醚;同时在后处理工艺中含卤试剂的反复使用,导致操作繁琐,影响其工业应用^[3-4]。对红霉素 E

肟贝曼重排反应的研究有重要意义,由于贝曼重排产物中红霉素内酰胺的含量仅为 0.3%,故而控制红霉素 6,9 亚胺醚向 9,11 亚胺醚的异构化是研究的重点。笔者通过对贝曼重排反应中异构化机理的研究及对红霉素 6,9 亚胺醚晶体结构信息的分析^[5],通过对反应溶剂、反应温度、反应时间、原料配比和后处理工艺等方面的研究,确定了影响贝曼重排反应的关键控制点,使红霉素 6,9 亚胺醚的生成成为主反应,最大限度地抑制了反应中和后处理时的异构化现象,得到高纯度的红霉素 6,9 亚胺醚。

1 实验部分

1.1 实验仪器和试剂

核磁共振仪, 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。

红霉素 E 肟, 自制; 对甲苯磺酰氯、丙酮、碳酸氢钠均为化学纯。

收稿日期: 2004-02-06

基金项目: 国家经贸委技术创新项目(01BK-009)

作者简介: 史颖(1968-), 女, 博士生; 姚国伟(1942-), 男, 博士, 教授, 主要从事药物研发工作, 通讯联系人, 010-68412871, sybit@bit.edu.cn。

1.2 反应方程式

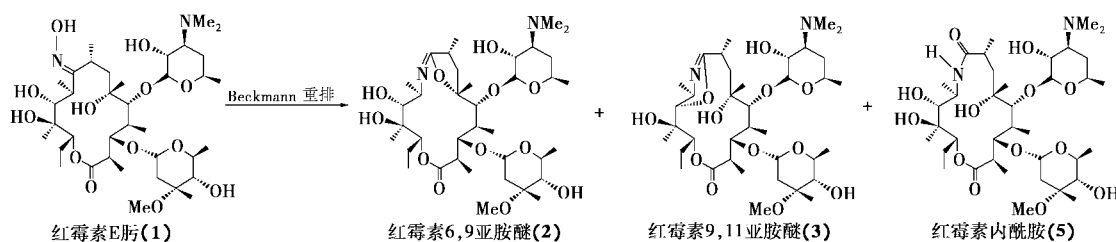


图 1 贝克曼重排反应流程图

1.3 红霉素 6,9 亚胺醚(2)的合成

将 50 mL 丙酮加入 100 mL 三口瓶中,之后加入 10 g(0.0134 mol)红霉素 A-(E)肟和 NaHCO₃ 水溶液(含 3.0 g NaHCO₃)置于水浴中,反应温度 5℃,滴加对甲苯磺酰氯的丙酮溶液(3.0 g 对甲苯磺酰氯),在此温度下反应 1 h, TLC 监测(GF₂₅₄板,展开剂为(体积比 7.5:3:2 的石油醚/乙酸乙酯/二乙胺)。之后加水 70 mL,调节溶液 pH 值为 12,析出沉淀,过滤,干燥,得白色粉末为目的产物, HPLC 分析,含量 98%,收率 93%(文献报道含量为 97.2%,收率 92%)。

产物熔点 129 ~ 130℃。元素分析 C₃₇H₆₆N₂O₁₂, 计算值(%): C 60.79, H 9.10, N 3.83; 实测值: C 60.50, H 8.73, N 3.82。红外光谱 IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 561(OH), 1 725(内酯, C=O), 1 705(OC=N)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ : 5.17(d, 1H, H3), 3.34(s, 3H, 3''-OMe), 2.27(s, 6H, NMe₂), 1.41(s, 3H, 6-Me), 1.31(d, 3H, 8-Me)。¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), δ : 177.9(C1), 163.9(C9), 102.5(C1'), 94.4(C1''), 49.4(OMe), 40.3(NMe₂)。MS(FAB) m/z : 731(M+1)。

2 结果与讨论

2.1 红霉素贝克曼重排反应中异构体构型转化机理研究

从红霉素 6,9 亚胺醚的单晶结构图可清晰地看出,由 C6—C7—C8—C9—O5 组成的小五元环不在一个平面,且与大环也未在一个平面,同时, N2=C9 形成的双键在小环外,影响该五元环结构的稳定性;红霉素 9,11 亚胺醚的结构中与之相对应的由 C9—N2—C10—C11—O4 组成的小五元环中含有 N2=C9 双键,该双键的存在增加了五元环的稳定性。溶剂的存在对 6,9 亚胺醚的 C9—O5 之间的作用力产生影响,使之极化,键断裂,原有的不含双键的五元环解体,形成碳正离子,带正电荷的碳被分子

内的亲核基团 C11 位的羟基进攻,转化为稳定的含双键五元环结构,出现了部分红霉素 6,9 亚胺醚的异构化现象。

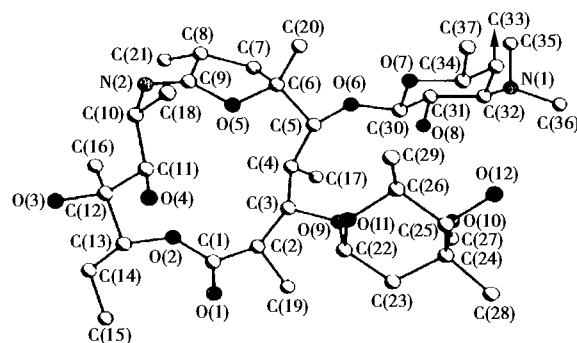


图 2 红霉素 A 6,9 亚胺醚的立体构型^[5]

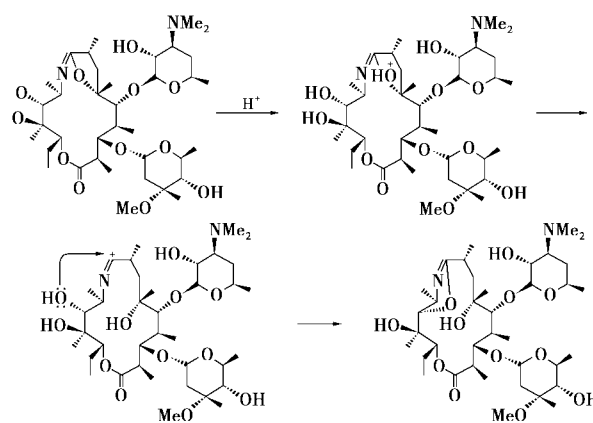


图 3 异构体转化机理

该转化机理可由实验得到证实。反应前期红霉素 6,9 亚胺醚的生成占绝对优势,随着反应时间的延长或反应温度的上升重排产物中 9,11 亚胺醚的含量明显上升,这说明红霉素 9,11 亚胺醚的构型是热力学稳定结构,红霉素 6,9 亚胺醚是动力学控制的结构,二者在反应体系中可相互转化。在化学还原反应特性的研究中也证实二者稳定性的差异,红霉素 6,9 亚胺醚只需甲醇为反应介质就可被化学还原,而 9,11 亚胺醚在同样的反应体系不反应,需活性更高的反应介质。显而易见,产物中红霉素 6,9

亚胺醚的含量越高越有利于化学还原反应的进行。

2.2 反应溶剂的选择

实验中选取丙酮-水溶剂体系和吡啶-乙醚反应体系进行比较,在两体系中反应均可进行,丙酮-水体系收率高于后者,综合考虑溶剂回收、环保问题和后处理工艺,选择了丙酮-水为反应溶剂。

2.3 反应温度的影响

表1 反应温度对重排产物的影响

产物比例	反应温度/°C				
	-5~0	5	10	25	40
红霉素6,9亚胺醚质量分数/%	97.12	98.1	90.5	78.6	66.11
红霉素9,11亚胺醚质量分数/%	0.10	1.06	8.8	20.26	32.36

温度可明显影响化合物的结构,在溶剂存在的情况下,提高反应温度有利于热力学稳定的9,11亚胺醚构型的存在,红霉素6,9亚胺醚在低温条件下稳定,发生异构化的比例较少,当温度低于5°C时可控制反应停留在6,9亚胺醚为主产物阶段,有效抑制向红霉素9,11亚胺醚的转化,但温度过低,反应速度大幅降低,因此反应温度5°C较为合适。

2.4 反应时间的影响

表2 反应时间对重排产物的影响

产物比例	反应时间/h					
	0.5	1	2	3	4	5
红霉素6,9亚胺醚质量分数/%	78.5	98.1	95.1	89.2	83.5	77.6
红霉素9,11亚胺醚质量分数/%	0.0	1.06	2.9	9.7	15.5	21.1

延长反应时间也有利于热力学稳定的构型。随着反应时间的增加,产物中红霉素9,11亚胺醚的含量明显上升,因此确定的反应时间为1h,此时反应完全,且红霉素9,11亚胺醚的转化率最低。

2.5 对甲苯磺酰氯用量的影响

表3 对甲苯磺酰氯用量对重排产物的影响

产物比例	$n(p\text{-TsCl}):n(\text{红霉素E肟})$			
	0.5	1	1.5	2
红霉素6,9亚胺醚质量分数/%	69.5	87.5	98.0	64.9
红霉素9,11亚胺醚质量分数/%	0.1	1.00	1.05	15.6

贝克曼重排反应是通过通过对甲苯磺酰氯($p\text{-TsCl}$)的酸性催化进行的,而红霉素的结构使其对酸度又

非常敏感,因此,酸性催化剂的加入量对反应的进行起着关键的作用。量过大会造成反应体系的pH值过低,在加速重排反应的同时,明显增加副反应,产率下降;当加入量过少时,又会造成反应中的pH值过高,影响反应速度,使反应不能进行完全。当 $n(p\text{-TsCl}):n(\text{红霉素E肟})=1.5$ 时,可获得较好的反应效果。

2.6 后处理工艺改进

文献报道的后处理工艺均涉及在不同pH条件下使用含卤试剂多次萃取,不仅对环境不友好,中间体的质量也不尽如人意,影响后续还原反应。笔者利用两种异构体的性质差异开发出可直接在反应体系中得到高纯度的红霉素6,9亚胺醚的后处理工艺。该工艺可在反应液中使用NaOH水溶液调节pH值,使之达到12,此时两异构体的溶解度差异较大,红霉素6,9亚胺醚以固体颗粒的形式析出,而红霉素9,11则保留在母液中,直接过滤可使两异构体达到较好的分离效果,不需含卤试剂萃取,减少繁琐的后处理操作,作为主产物的红霉素6,9亚胺醚产率和质量均超过了文献报道,收率为93%(红霉素6,9亚胺醚含量为98%),满足了温和条件下进行化学还原对重排产物的要求。

3 结论

对红霉素E肟的贝克曼重排反应中的红霉素6,9亚胺醚和红霉素9,11亚胺醚的构型转化机理进行了探讨。在机理分析的前提下,确定了制备高纯度红霉素6,9亚胺醚的关键控制点,对工艺控制点进行了优化,实验证明最佳的反应条件为:反应温度5°C,反应时间1h; $n(p\text{-TsCl}):n(\text{EMA-O})=1.5$,并采用了环保、简洁的后处理工艺,得到高纯度的红霉素6,9亚胺醚,产率达到93%,纯度为98%。

参考文献

- [1] Bright G M, Nagel A A, Bordnor J, *et al.* [J]. *J Antibiot*, 1988, 41(8): 1029 - 1047.
- [2] Wilkening R R, Ratcliffe R W, *et al.* [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(50): 16923 - 16944.
- [3] Slobodan Djokic, Gabrijele Kobrebel, *et al.* [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1986, 1881 - 1889.
- [4] Pfizer Inc. (New York, NY). Intermediate for Azithromycin [P]. US 5686587, 1997 - 11 - 11.
- [5] 邓志华,姚国伟.[J]. *有机化学*, 2003, 23(8): 867 - 872. ■