

中国抗生素杂志

Vol. 13 No. 6 1988

Chinese Journal of Antibiotics

β -内酰胺的合成

(Antimycin A) 的相关化合物, 由抗生素 4177C 的 EI 高分辨质谱所给出的 m/z 和分子式的结果, 也证实了这一结论, 因而抗生素 4177C₁、抗生素 4177C₂ 和抗生素 4177C₃ 可分别被鉴别为脱己基抗霉素 A₂、脱己基抗霉素 A₁ 和脱己基抗霉素 A₀。

总之, 综上所述可知, 链霉菌 4177 不但可以代谢产生 β -内酰胺类抗生素, 即头霉素 A, 而且也同时产生在结构上完全与之不同的大环内酯类抗生素, 即抗霉素 A 的相关化合物。

参 考 文 献

- [1] Tetrahedron Letters, No. 29, P2911~2914, 1972 New β -lactam Antibiotics: structure Determination of Cephamycin A and B.
- [2] Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 1972, p. 132~135. Cephamycins, a New Family of β -lactam Antibiotics. I. Isolation and Chemical Characterization.
- [3] 公开特许公报, 50-53597, 1975 抗生物质 ϕ 制造法
- [4] 公开特许公报, 50-64489, 1975 抗生物质 ϕ 抽出法
- [5] J. A., V. 23, No. 2 75~80. 1970 Antimycin A components. I Isolation and Biological activity.
- [6] J. A., V. 23, No. 2 81~90. 1970 Antimycin A components II. Identification and analysis of antimycin A. Fractions by pyrolysis-gas liquid Chromatography.
- [7] J. A. v. 26, No. 4, 215~222, 1973 structural elucidation of minor components in the antimycin A complex.

β -内酰胺的合成*

STUDY ON THE SYNTHESSES OF BETA-LACTAMS

郭茂君 李仁利 闵吉梅 张礼和

Guo Mao-jun, Li Ren-li, Min Ji-mei and Zhang Li-he

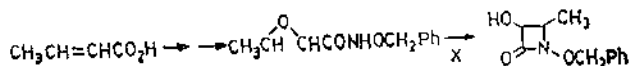
(北京医科大学药学院, 北京)

(Faculty of Pharmacy, Beijing University of Medical Sciences, Beijing)

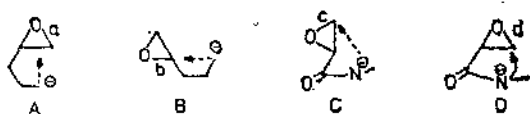
近年来, 单环 β -内酰胺由于其结构简单, 合成方便, 引起了人们的极大兴趣^[1]。作为我们工作的一部分, 我们试图合成 3 位羟基取代的 β -内酰胺。

一、3-羟基单环 β -内酰胺的合成

选用 α 、 β 不饱和酸为原料, 在氢氧化钾水溶液中, 用过氧化氢氧化成 α 、 β 环氧化物后制成相应的酰胺, 然后进行分子内开环氧环成 β -内酰胺环。经过多种条件试验, 这一环合途径未获成功。

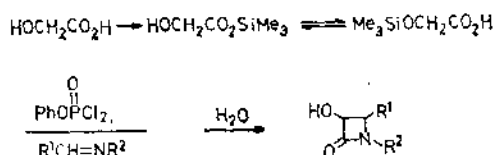


考虑分子内开环氧环时的因素:



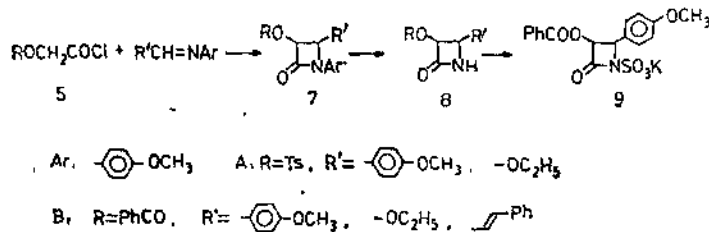
唯有亲核进攻的原子与所断裂碳氧键(C-O)处于有利于开环的,相互成直线位置上的B式环合易于发生^[2]。我们所期待的C或D式环合,由于分子内张力以及氮负性部位不能和欲断裂之碳氧键处于直线位置上而难以发生。

Cossio等报道^[8]用羟基乙酸和三甲基氯硅烷反应,然后在缩合剂存在下与亚胺环合得 β -内酰胺:

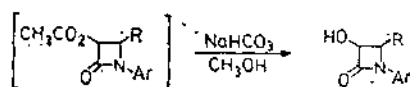
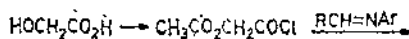


然而,我们在重复这项工作时,所得产品复杂,收率不好,重现性差。

选用羟基乙酸,改用乙酰基保护制备成酐^[4],然后与亚胺进行2+2环加成,可分离得到3位保护的 β -内酰胺,或者不经分离,在甲醇中用碳酸氢钠水解直接得到3位羟基取代单环 β -内酰胺。试验中所选用的这几种取代基,其反应产物为单一的顺式构型。



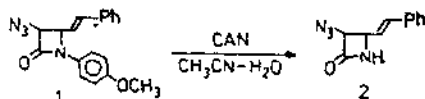
α 保护羟基乙酰酐^[4]5用二氯甲烷稀释,在搅拌、氮气保护下滴加到冰-盐浴冷却的



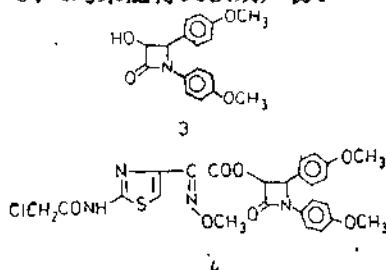
二、氮上无取代单环 β -内酰胺的合成

由于氮上无取代单环 β -内酰胺是合成多种结构类型 β -内酰胺的关键中间体,其合成工作近几年来引起了人们的很大兴趣,并且发展了一些合成氮上无取代单环 β -内酰胺的方法^[5]。我们在此报道一种合成3羟基、4取代基、氮上无取代单环 β -内酰胺的立体专一性合成方法。

Kronenthal等报道^[6],用硝酸钾铵(CAN)氧化切除氮上芳基:



我们用CAN进行类似反应时,结果发现,3、4均未能得到预期产物。



考虑到分子中多功能基的存在可导致多部位的反应,我们将3位羟基用稳定的基因进行保护,设计如下的合成路线:

(-10℃)亚胺、三乙胺的二氯甲烷溶液中,加完后室温下搅拌24小时,然后用水、0.5M

KH₂PO₄ 洗涤, 经过柱分或无水乙醇重结晶, 可分离得到化合物 7。

化合物 7 在 1750cm⁻¹ 左右有 β-内酰胺的羰基吸收峰, ¹H-NMR 测定, 3、4 位氢各为二重峰, 当取代基为乙氧基时, 产物为反式构型 (J_{3,4} = 0.9Hz), 其它取代基时产物为顺式构型 (J_{3,4} = 4.8Hz)。

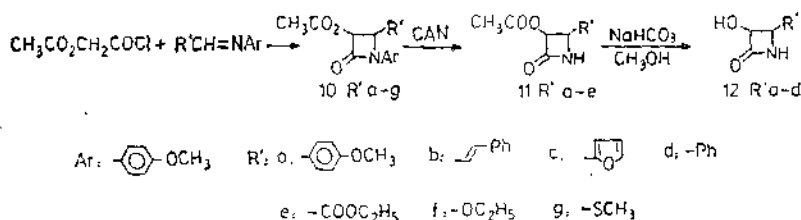
化合物 7 与 CAN 在乙腈-水溶剂中, -5 ~ 5℃ 反应, 得相应的化合物 8。红外中羰基的特征吸收峰位移到 1780cm⁻¹ 左右。¹H-NMR 中, 3 位氢为双峰, 4 位氢为两组双峰, 加重水交换后, 变为一组双峰。氮上芳基的甲氧基消失, 出现 NH 吸收峰, 质谱碎

片符合解析。

将 8Ba 在吡啶中与 Py · SO₃ 加热到 80℃ 反应 1 小时, 倾入 0.5M 磷酸二氢钾中, 用二氯甲烷萃取后, 得氮上磺酸化的吡啶盐, 用 0.5M 磷酸二氢钾重结晶, 析出之固体完成转型, 为磺酸甲盐 9。

进一步水解 8, 希望得到 3 位游离羟基的中间体, 未获成功。用钛酸乙酯催化, 在无水乙醇中回流反应时, 无反应发生; 用碳酸钾在甲醇中水解, 短时间内无变化, 长时间反应则 β-内酰胺环被破坏。

我们改用乙酰基保护, 环合后得四位多种取代的单环 β-内酰胺;



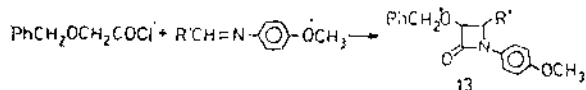
其中化合物 a~e 为顺式构型, (J_{3,4} = 4.8 Hz)、f、g 为反式构型 (J_{3,4} = 0.9Hz)。

将化合物 10 与 CAN 反应, 得化合物 11 a~e。其中 11e 只得到少量, 而化合物 f、g 则未能拿到预期产物。从反应过程中观察, 原料点消失, 并出现氮上芳环被切掉后此芳环所形成的点 (TLC)。经后处理后, 得复杂的混合物, 不保留 β-内酰胺环。可能是在此强酸性 (pH ≈ 1) 条件下, 乙酰保护基被水解掉,

分子被进一步氧化而使 β-内酰胺环被破坏。

用 5% 碳酸氢钠或饱和碳酸氢钠在甲醇中水解化合物 11a~d, TLC 观察可完全转化为 12, 化合物 12 的羰基吸收峰在 1780cm⁻¹ 左右。

为得到氮上无取代, 4 位取代基活性较大的化合物 (e~g)。我们改用苯氧基保护 3 位羟基:



得到化合物 13 后, 再与 CAN 反应, TLC 观察不到切掉芳环的新点, 原料点亦未消失。

这样, 我们发现, 应用 CAN 切掉氮上取代基时, 3 位保护基的选择是关键。既要在氧化时稳定存在, 又要在氧化后易于脱掉, 并且还要保护氮上芳基的一定电性, 使得其

能在 CAN 氧化的条件下脱掉。在我们试验过的几种保护基中, 唯有乙酰基既在氧化时稳定, 又在脱保护时不使 β-内酰胺环受破坏。但其对 4 位所带取代基的电负性有一定的要求, 对于电负性大, 使环的反应活性过大的基团不适用。

研究工作还在进一步进行。

参考文献

- [1] a. R. Labla et al. J. Antibiotics 37, 1103, 1984
 b. W. A. Shusarchy et al. Heterocycles 21, 191~209, 1984
 c. C. M. Cimarusti et al. Med. Res. Rev. 4, 1~24, 1984
 d. W. H. Koster et al. in The Chemistry and Biology of Beta-Lactam Antibiotics, Academic Press, Inc. 1982, Vol. 3 pp 339~375
 [2] A. S. Rao et al. Tetrahedron 39, 2351, 1983
 [3] F. P. Cossio et al. Tetrahedron Lett. 26, 4239, 1985
 [4] F. Benington et al. J. Org. Chem. 26, 196, 1961
 [5] a. A.K. Mukerjee Synthesis 556, 1975
 b. M. J. Miller et al. J. Am. Chem. Soc. 102, 7026, 1980
 c. F. P. Cossio et al. Tetrahedron Letter 26, 4235, 1985
 [6] D. R. Kroneuthal et al. J. Org. Chem. 47, 2765, 1982

乳化硅油用于林可霉素发酵生产

EMULSIFIED SILICONE OIL AS AN ANTIFOAM AGENT IN THE LINCOMYCIN FERMENTATION

孙 筠 庞霞青

Sun Yi and Pang Xia-qing

(苏州第四制药厂, 江苏苏州)

(Suzhou No.4 Pharmaceutical Factory, Suzhou)

林可霉素发酵生产原使用豆油与“泡敌”作消沫剂。改用江苏省江都县药物助剂厂注册YS商标ZP-20型乳化硅油后, 林可霉素发酵生产取得了显著的良好效果。试用期间, 对其安全性、消沫能力和成品质量作了考查。

一、乳化硅油对林可霉素生产安全性考查

用摇瓶考查发酵单位的方法检验乳化硅油毒性。在发酵瓶中分别加入0.01~0.1%乳化硅油与同剂量的“泡敌”对照, 培养周期6天, 测得数据如表一。

表一 采用两种消泡剂进行摇瓶发酵的平均发酵单位比较

消 沫 剂	消 沫 剂 使 用 剂 量		
	0.03%	0.05%	0.1%
“泡 敌”	1000u/ml	1000u/ml	1000u/ml
乳 化 硅 油	1053u/ml	1077.8u/ml	1092.5u/ml
发酵单位提高	+5.38%	+7.78%	+9.25%

在生产罐上考查, 1987年1月至7月采用消沫用豆油与“泡敌”, 1987年9月至1988

年4月改为豆油与乳化硅油, 平均发酵单位对照统计如表二。

表二 采用两种消沫剂产生罐发酵的考查情况

统计年、月	1987年1月至1987年7月	1987年9月至1988年4月	增 高 率
消 沫 剂	豆油与“泡敌”	豆油与乳化硅油	
平均发酵单位	1000u/ml	1103.1u/ml	+10.31%

由表一可见, 消沫剂的加入量由0.03%增至0.1%, 用乳化硅消沫的, 菌体不积聚, 发酵全过程代谢处于正常状态, 优于“泡敌”。因之, 单位随之增高。证明乳化硅油无毒, 使用安全。

用于生产罐, 较之用豆油与“泡敌”发酵单位增高约10%, 如表二。此结果与湖北制药厂生产考查结果相一致。

二、使用“泡敌”与乳化硅油设备装料系数的比较如表三

表三 采用两种消沫剂的设备装料系数比较

用“泡敌”装料系数	用乳化硅油装料系数	增 高 率
80.02%	80.08%	+0.3%

改用乳化硅油装料系数不受影响。

三、对林可霉素产品质量的考查

本文主要对林可霉素B含量作了考查, 测试数据比较如表四。

表四 1987年采用乳化硅油的林可霉素B含量

消 沫 剂	“泡敌”	乳化硅油		
		10月	11月	12月
林可霉素B含量	以1.00计	0.74	0.84	0.74

由表四可见: 使用乳化硅油消沫的产品质量提高, 产品中林可霉素B组份含量明显降低, 平均降低22.7%。

综上考查结果, ZP-20乳化硅油, 用于林可霉素发酵生产, 技术经济效果良好。水分散性好, 且价格平稳, 堪称发酵工业具有潜力的良好消沫剂。