

N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环[2,2,1]庚-3-酮的合成

谢 琚, 罗 春, 钟 刚, 汤 磊*

(贵阳医学院 药学院, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 改进和优化合成美罗培南侧链中间体的方法。方法: 以反-4-羟基脯氨酸为起始原料, 经酰化-取代-环合反应, 合成目标化合物 N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环[2,2,1]庚-3-酮。结果: 目标化合物结构经核磁氢谱、红外光谱、质谱及元素分析确证, 比较发现用叔丁氧羰基 (Boc) 保护氨基和二苯基磷酰氯 (Ph_2POCl) 保护羧基产率最高。结论: 采用的合成方法效率较高, 可用于美罗培南的合成。

[关键词] 美罗培南; 化学; 药物; 合成

[中图分类号] R916.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2012)04-0563-02

美罗培南是一种有非常广泛抗菌性及可供注射的抗生素, 用于治疗多种不同的感染, 包括脑膜炎及肺炎, 属于碳青霉烯的 β 内酰胺类抗生素。美罗培南侧链是 2-二甲胺甲酰基-4-巯基吡咯烷 (图 1), 合成美罗培南侧链中间体的产率较低, 成本较高^[1]。因此, 本研究对现有合成美罗培南侧链中间体的方法进行改进和优化, 以达到降低成本, 提高产品收率的目的。

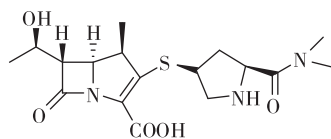


图 1 美罗培南结构式

Fig. 1 Structural formula of meropenem

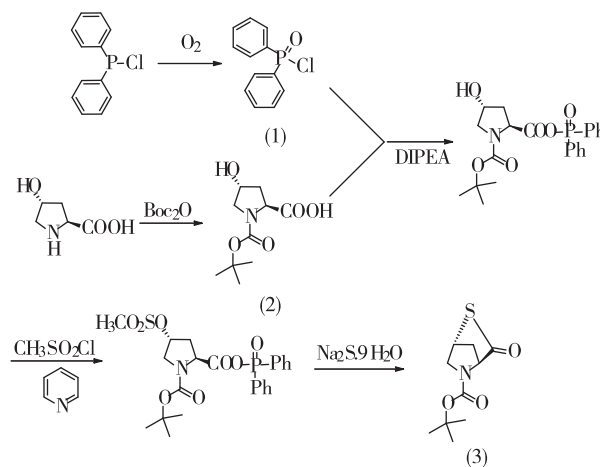
1 材料和方法

1.1 主要仪器与试剂

MEL-Temp 熔点仪 (温度计未经校正, 美国 Bamstead 公司), Mercury 400 型核磁共振仪 (美国 Varian 公司), Magna FT-IR 750 型光谱仪 (美国 Nicolet 公司), Vario EL 元素分析仪 (德国 Elementar 公司)。化学反应所用试剂和层析溶剂均为分析纯, 柱层析所用硅胶为 200~300 目 (青岛海洋化工厂)。

1.2 方法

以反-4-羟基脯氨酸为起始原料, 经酰化、取代、环合反应合成目标化合物, 合成路线如图 2。



注: (1) 二苯基磷酰氯; (2) N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-吡咯烷;

(3) N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环(2,2,1)庚-3-酮

图 2 N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂
二环(2,2,1)庚-3-酮的合成路线

Fig. 2 Synthetic routes of target compound

1.2.1 二苯基磷酰氯的合成

于 500 ml 不锈钢高压反应釜中投入二苯基氯化磷 50.0 g (227 mmol), 250 ml 二氯甲烷 (无水硫酸镁干燥), 抽真空, N_2 切换 2 次, 再次抽真空后通入纯度为 99.32% 的 O_2 , 保持内压为 4 个标准大气压, 控制温度 20~25 $^\circ\text{C}$, 反应持续 50 h, 气相色谱检验纯度为 99.6%。40 $^\circ\text{C}$ 回收二氯甲烷, 得产物。

* 通讯作者 E-mail: tlei1974@hotmail.com

1.2.2 N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-吡咯烷的合成

反-4-羟基脯氨酸 4 g (30.2 mmol) 溶于 33.6 ml 1 mol/L NaOH 溶液中, 加入叔丁醇 10 ml, 水浴下分 4 次加入 8.8 ml Boc_2O , 室温搅拌反应 24 h, 向反应液中加入水 20 ml 稀释后, 加入正戊烷 50 ml 萃取 2 次, 水相用 KHSO_4 液调节 pH 值至 1.0 ~ 1.5 (6.4 g KHSO_4 溶于 40 ml 水中), 然后用乙酸乙酯 (30 ml \times 4) 进行萃取, 合并有机层, 用饱和 NaCl 洗 1 次后无水 Na_2SO_4 干燥, 减压回收溶剂得到无色油状液。

1.2.3 N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环[2,2,1]庚-3-酮的合成

2.06 g (8.90 mmol) 上述 Boc 保护产物溶于 57 ml 干燥 CH_2Cl_2 (P_2O_5 干燥后重蒸), 冰盐浴冷却下 (-18°C) 加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 3.7 ml (21.06 mmol/L), 然后缓慢加入 2.22 g 二苯基磷酰氯 (9.13 mmol/L) 3.0 ml 干燥 CH_2Cl_2 液 (维持内温低于 -15°C), 低温反应 1 h (-10°C 以下), 加入干燥吡啶 (金属钠干燥后, 加入 KOH 重蒸) 0.85 ml (10.13 mmol/L), 缓慢滴加 1.22 g 甲烷磺酰氯 (10.54 mmol/L) 2.5 ml 干燥 CH_2Cl_2 液 (维持内温低于 -15°C), 低温下反应 2.5 h。移至室温, 在剧烈搅拌下加入 2.8 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 的 3.5 ml 水溶液 (1.3 ml DMF 助溶), 反应过夜。停止反应补加 30 ml CH_2Cl_2 , 水 50 ml, 振摇分出水相, 有机相用 2 mol/L HCl 50 ml 洗 2 次, 1 mol/L NaHCO_3 50 ml 洗 2 次及饱和 NaCl 洗 1 次, 无水 Na_2SO_4 干燥后减压回收溶剂, 得棕色油状液 2.0 g, 放冷成白色固体。

2 结果

2.1 二苯基磷酰氯的合成结果

棕色油状 52.5 g, 收率 97.9%。IR (KBr, cm^{-1}): 3 010 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1 445 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1 175 ($\nu_{\text{P=O}}$), 730 ($\nu_{\text{C-H}}$), 580 ($\nu_{\text{P-Cl}}$)。 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 - d_6$, 400 MHz), δ : 7.50 (dd, $J = 2.8$ Hz, 4H, -Ar), 7.57 (dd, $J = 3.6$ Hz, 2H, -Ar), 7.87 (dd, $J = 2.8$ Hz, 4H, -Ar)。元素分析, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClOP}$, 实测值 (计算值, %): C, 60.91 (60.90); H, 4.26 (4.26); O, 6.76 (6.80)。

2.2 N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-吡咯烷合成结果

无色油状液 6.57 g, 收率 93.2% (TLC: 乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3 590 (ν_{OH}), 3

000 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1 720 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1 475 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1 225 ($\nu_{\text{P=O}}$), 740 ($\nu_{\text{C-H}}$)。 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 - d_6$, 400 MHz), δ : 1.38 (s, 9H, - CH_3), 1.85 (d, $J = 12$ Hz, 2H, - CH_2 -), 3.63 (d, $J = 10$ Hz, 2H, - CH_2 -), 3.85 (s, 1H, H, -OH), 4.18 (s, 1H, -CH<), 7.76 (dd, $J = 3.6$ Hz, 4H, -Ar), 7.45 (dd, $J = 2.8$ Hz, 6H, -Ar)。元素分析, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6$, 实测值 (计算值, %): C, 61.25 (61.28); H, 6.07 (6.10); N, 3.25 (3.27)。

2.3 N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环[2,2,1]庚-3-酮的合成结果

白色固体, 收率 97.5% (TLC: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2)。mp: $89 \sim 90^\circ\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 2 981.6 ($\nu_{\text{N-H}}$), 1 700.0 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1 382.6 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 1 150.2 ($\nu_{\text{C-N}}$), 626.6 ($\nu_{\text{C-S}}$)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz), δ : 1.50 (s, 9H, CH_3), 3.62 (d, $J = 10$ Hz, H, -CH<), 3.77 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H, - CH_2 -), 4.02 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, - CH_2 -), 4.47 (s, H, -CH<)。元素分析, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, 实测值 (计算值, %): C, 52.38 (52.40); H, 6.59 (6.56); N, 6.11 (6.11)。MSI-MS, m/z : 299.08 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

2.4 反-4-羟基脯氨酸上的羧基保护

用叔丁氧羰基 (BOC) 保护氨基和二苯基磷酰氯 (Ph_2POCl) 保护羧基产率最高。

3 讨论

美罗培南侧链中间体的合成是以反-4-羟基脯氨酸为原料, 文献报道保护反-4-羟基脯氨酸上的氨基可以用对硝基苄氧羰基 (PNZ)、烯丙氧羰基 (AOC)、叔丁氧羰基 (Boc)、二异丙氧磷酰基 (DIPP)^[2~5]。反-4-羟基脯氨酸上的羧基保护可以用甲磺酰氯 (MsCl)、二苯基磷酰氯 (Ph_2POCl)、乙氧基酰氯 (ClCO_2Et), 通过比较用叔丁氧羰基 (BOC) 保护氨基和二苯基磷酰氯 (Ph_2POCl) 保护羧基产率最高。分析结构发现, 用二苯基磷酰氯保护羧基产率高的原因, 可能是苯环的大 π 键与磷氧双键 $p-\pi$ 共轭电子离域稳定羧基。其他方法如甲磺酰氯或乙氧基酰氯结构中没有苯环, 是羟基与双键的 $\sigma-\pi$ 超共轭, 其电子离域程度不如 $p-\pi$ 共轭, 导致产率不高。用叔丁氧羰基保护氨基产率高的原因, 可能是叔丁基是供电子基且有较大的空间位阻, 其他方法的保护基不同时具备这两点, 由于

(下转第 567 页)

歪色,用浓缩色中白色与切端瓷粉来混合调节,明度越高,白色瓷粉比例应随之增加;浓缩色彩色瓷粉与切端瓷粉的混合比例应根据着色的彩度调节,彩度越大,浓缩色彩色瓷粉的比例应越高,反之亦然。(3)对于个别氟斑牙伴有四环素牙的病例,应在体瓷内混合一定比例的灰色或褐色等有色瓷粉。对于伴有邻面变色、釉质裂纹、色素沉着、切端磨耗等的病例,应对其进行配色和外染色,从各个细节模拟天然牙的颜色特点。(4)在修整好形态后,在修复体表面涂着色剂,这样可以使修复体表面更加接近天然牙色。

在对口腔修复体比色研究中,许多学者采用满意度调查作为结果评价标准^[4-6]。从两种比色板比色的结果可以看出:(1)修复轻度氟斑牙,医生对 VITA classical 比色板和定制氟斑牙比色板所制成的修复体的满意度无差别,患者对定制氟斑牙比色板比 VITA classical 比色板所制成的修复体满意度高 11.1%;(2)修复中度氟斑牙时,医生和患者对定制氟斑牙比色板比 VITA classical 比色板所制成的修复体满意度高 20% 和 13.3%;(3)修复重度氟斑牙时,医生和患者对定制氟斑牙比色板比 VITA classical 比色板所制成的修复体满意度高 33.3% 和 22.2%。结果表明,定制氟斑牙比色板在轻度氟斑牙比色中,优势不比 VITA classical 比

色板明显;但在中、重度氟斑牙比色中,比色的优势明显高于 VITA classical 比色板。33 例氟斑牙修复体结果显示,医生和患者对定制氟斑牙比色板比 VITA classical 比色板所制成的修复体满意度高 18.2% 和 15.1%。

4 参考文献

- [1] Paravina RD, Majkic G, Imai FH, et al. Optimization of toothcolor and shade guide design [J]. J Prostodont, 2007(4):269-276.
- [2] 焦建平. 金属烤瓷冠内外染色技术的临床运用[J]. 现代口腔医学杂志, 2008(6):663-664.
- [3] 邓蓉. 松风比色板对普通色牙和四环素牙选色的适合性比较[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2010(1):42-48.
- [4] 韩仕斌, 黄娜, 朱利平. 应用单反数码相机辅助前牙全瓷修复比色的效果观察[J]. 广东牙病防治, 2009(11):550-552.
- [5] 杨瑛, 徐晗, 张根香. 电脑比色仪与比色板比色在烤瓷修复中应用对比研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010(7):92-93.
- [6] 丁有彪, 张国强, 刘长兰, 等. 自制比色板在临床中的应用[J]. 海南医学, 2009(1):55-56.

(2012-06-22 收稿, 2012-08-08 修回)

编辑:潘 娅

(上接第 564 页)

“越稳定的产品越容易生成”,因此产率高于其他方法。二苯基磷酰氯是合成 N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环[2,2,1]庚-3-酮的原料之一,常压反应是将二苯基氯化磷在碱性条件下与双氧水反应得二苯基磷酸,然后再和氯化亚砷经两步反应得二苯基磷酰氯。本研究将二苯基氯化磷放在高压釜中通入氧气反应制备二苯基磷酰氯,简化操作步骤,产率高,纯度高,更利于大规模生产。N-叔丁氧羰基-2-硫杂-5-氮杂二环[2,2,1]庚-3-酮(3)的合成文献报道用二氯甲烷或者四氢呋喃做溶剂^[3]。本研究改用 P₂O₅ 过干燥的二氯甲烷做溶剂,并在反应过程中用 DMF 助溶,增加反应时间,提高了产率。最终产物的结构经核磁氢谱、红外光谱、质谱及元素分析确证。

4 参考文献

- [1] 马红梅, 黄顺忠, 李红昌, 等. 美罗培南全合成的改进

[J]. 中国医药工业杂志, 2000(7):290-292.

- [2] 马红梅, 黄顺忠, 李红昌, 等. 美罗培南中间体的合成与结构表征[J]. 精细化工中间体, 2010(3):29-31.
- [3] Brands K M J, Marchesini G, Williams J M, et al. An expedient one-pot synthesis for protected 2-thia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ones. Versatile intermediates in the synthesis of carbapenem sidechains[J]. Tetrahedron Letters, 1996(17):2919-2922.
- [4] Brands K M, Jobson R B, Conrad K M, et al. Efficient one-pot synthesis of the 2-aminocarbonylpyrrolidin-4-ylthio-containing side chain of the new broad-spectrum carbapenem antibiotic ertapenem [J]. J Org Chem, 2002(14):4771-4776.
- [5] 蔡阳. 美罗培南的工业合成研究[J]. 中国新药杂志, 1999(10):679-679.

(2012-06-11 收稿, 2012-07-08 修回)

编辑:周 凌