

合霉素及其前体消旋-反式-1-对硝基 苯-2-氨基-1,3-丙二醇的拆开

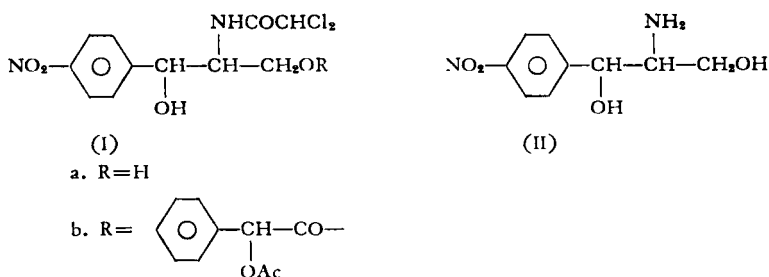
高 怡 生 陸 順 兴
(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 合霉素(消旋-I_a)可利用由 D(-)-扁桃酸制成的 α-乙酰氨基苯乙酰氯作为拆开剂拆开。L(+)-I_a 的 D(-)-α-乙酰氨基苯乙酸酯在乙醇中首先析出。合霉素前体(消旋-II)于应用(+)-酒石酸单甲酯为拆开剂时,获得 L(+)-II 的酒石酸单甲酯盐,从母液中分得不纯的 D(-)-II。

氯霉素的化学结构已被阐明为 D(-)-反式-1-对硝基苯-2-二氯乙酰胺基-1,3-丙二醇 [D(-)-I_a]。用合成方法得到的首先是消旋体即合霉素。关于合霉素的拆开,曾有三种方法:一为作成二羧酸的酸性酯后以天然生物碱拆开^[1,2];另一为利用具有旋光性的强酸与它作用,起 N → O 酰基移位反应而成酯盐,该酯盐于拆开时,另用碳酸氢钠起 O → N 酰基移位反应,便获得 D(-)-I_a^[3];第三法为层析法^[4],其拆开率约 80—85%。关于合霉素前体(消旋-II)的拆开方法则更多,可以归纳为成盐法^[5-13]、葡糖法^[14]、种晶法^[15,16]及羟甲叉樟脑法^[17]等。

作者等曾用麩氨酸^[18]和酒石酸^[19]拆开消旋-II,本文叙述试用另一些拆开剂拆开消旋-I_a 和 II。

氯霉素的伯醇基的酯类衍生物如棕榈酸酯等,仍具有氯霉素原来的疗效,可以作为“无味氯霉素”使用。作者等设想若用具有旋光性的酰氯,与合霉素作成酯类,拆开时毋须水解,即得有效的无味氯霉素类衍生物,则在拆开的同时,也达到制备无味新制剂的目的。从 D(-)-扁桃酸制得的 α-乙酰氨基苯乙酰氯与消旋-I_a 在无水吡啶中成酯,以乙醇重结晶时,首先析出的部分,与从 L(+)-I_a 的已知样品和该酰氯制得的产品,熔点和比旋光度相同,从而证明是同一物质。



关于消旋-II 的拆开，作者试用了一水合(+)-酒石酸单甲酯(熔点 73—75°C)，将生成的盐自 95% 乙醇中重结晶三次，即得 L(+)-II-(+)-酒石酸单甲酯盐(III)，III 和 L(+)-II 的已知样品与该酸性酯所得的盐，混合熔点并不降低。该酯盐用氨水处理，可得游离碱与 L(+)-II 已知纯品的混合熔点也不变；从母液中可以获得主要是 D(-)-II 的产品，可是它的熔点较低，表明旋光纯度不高^[19]。

实 验 部 分

L(+)-反式-1-对硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇(+)-酒石酸单甲酯盐(III)

取消旋-II (4 克)与水合(+)-酒石酸单甲酯^[20](3.4 克)，溶于少量温热甲醇中，于溶剂挥发后，将获得的残留物(7.6 克)先以 95% 乙醇浸渍，滤集不溶的固体，再以 95% 乙醇洗涤，得 6.5 克， $[\alpha]_D^{25}$ 12.4° ($c = 2.42$, 甲醇)；取此固体(6 克)，溶于 95% 乙醇(10 毫升)中，滤液加晶种并放置 2—3 小时后，滤集结晶，重 3.2 克，熔点 124—130°C， $[\alpha]_D^{25}$ 18.3° ($c = 2.25$, 甲醇)；再重结晶三次后，熔点 153—154°C， $[\alpha]_D^{25}$ 24.3° ($c = 2.02$, 甲醇)。详见表 1。

表 1

结晶次数	取样重量 克	结晶溶剂95% 乙醇,毫升	产 量 克	产品熔点 °C	甲 醇 中 比 旋 度		
					测定时温度 °C	试液浓度(100毫 升溶液中克数)	比 旋 度
1	6.0	10.5	3.2	124—130	20	2.25	18.3
2	2.5	5	2.0	148—151	21.2	2.0	22.3
3	1.7	4	1.35	152—153	—	2.06	23.9
4	1.05	3	0.82	153—154	23.7	2.02	24.3

分析 $C_{14}H_{20}N_2O_{10}$ (376.3)

计算值,% C 44.68; H 5.36; N 7.45

实验值,% C 44.72, 44.81; H 5.08, 5.45; N 7.28

按上述方法由 L(+)-II 的已知样品和水合(+)-酒石酸单甲酯获得的结晶(熔点 150—152.5°C)与上述产品的混合熔点并不降低。

L(+)-反式-1-对硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇的游离

将上述酯盐[熔点 152—153°C， $[\alpha]_D$ 23.9° ($c = 2.06$, 甲醇)]溶于水中，加氨水析出游离碱，熔点为 162.5—164°C，和已知纯度的 L(+)-II 样品(熔点 161.5—163.5°C)的混合熔点为 161.5—163.5°C。从分拆母液中获得的固体，经同法处理得主要含 D(-)-II 的产品，熔点 155—159°。

L(+)-反式-1-对硝基苯-2-二氯乙酰氨基-1-羟基-3-[D(-)- α -乙酰氧基苯乙酰氧基]-丙烷 [L(+)-I_b]

取合霉素(2.25 克)溶于无水吡啶(2.5 克)和苯(2.5 克)的混合溶液中，将 D(-)- α -乙酰氧基苯乙酰氯(1.57 克)慢慢滴入，于 29°C 放置 3 小时后，加冰水及盐酸分解，继以乙酸乙酯提取。将此提取液用稀盐酸、冰水、碳酸氢钠溶液及冰水依次洗涤，加无水硫酸镁干燥后，过滤，滤液蒸去溶剂，得黄色油质，但加入乙醚后即析出固体。滤集，以乙醚洗净，干

重 1 克, 熔点 150—157°C, $[\alpha]_D^{25} - 30.3^\circ$ ($c = 1.26$, 丙酮), 以 95% 乙醇 (5 毫升) 及丙酮 (数滴) 重结晶, 得 0.7 克, 熔点 163—164°C, $[\alpha]_D^{25} - 37.9^\circ$ ($c = 1.25$, 丙酮); 又从 95% 乙醇 (3.5 毫升) 及丙酮 (10 滴) 中重结晶, 得 0.63 克, 熔点 163—165°C, $[\alpha]_D^{25} - 39.03^\circ$ ($c = 1.32$, 丙酮)。此产品与用已知纯度的 $L(+)$ -I_a 制得的样品混合熔点不变, 其比旋度也相同。

分析 $C_{21}H_{20}N_2O_8Cl_2$ (499.3)

计算值, % C 50.51; H 4.04; N 5.61

实验值, % C 50.76, 50.74; H 4.55, 4.21; N 5.61, 5.83

$L(+)$ -反式-1-对硝基苯-2-二氯乙酰胺基-1,3-丙二醇 [$L(+)$ -I_a]

将 $L(+)$ -反式-1-对硝基苯-2-二氯乙酰胺基-1-羟基-3-[$D(-)$ - α -乙酰氧基苯乙酰氧基]-丙烷 (0.1 克) 溶于 1:2 体积比的丙酮和甲醇的混合溶液中, 在冰浴冷却下, 加入无水碳酸钾 (50 毫克), 振荡数分钟, 再在室温放置片刻, 加水稀释, 又加盐酸使呈酸性, 用乙酸乙酯提取, 提取液经水洗及干燥后, 蒸去溶剂, 残留物以氯仿加少量乙醇重结晶, 熔点 149.5—150°C。

分析 $C_{11}H_{12}N_2O_5Cl_2$ (323.1)

计算值, % N 8.67

实验值, % N 8.77

参 考 文 献

- [1] Jacob, R. M., Liakholf, L., Robert, J. G.: Resolving Chloramphenicol, *U. S.* 2586661, Feb. 19, 1952 (*C. A.*, 1952, 46, 9126d); Resolution of Chloramphenicol, *Fr.* 1042570, Nov. 2, 1953 (*C. A.*, 1958, 52, 9210a).
- [2] Parke, Davis & Co., Resolution of Racemic Chloramphenicol, *Brit.* 687749, Feb. 18, 1953 (*C. A.*, 1954, 48, 2101i).
- [3] Ueyanagi, J.: Chloramphenicol XII. $N \rightarrow O$ Acyl Migration of 1-*p*-Nitrophenyl-2-dichloroacetamino-1,3-propanediol by Hydrochloric Acid and Methanesulfonic Acid and Optical Resolution of *N*-acyl-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediols with Acyl Migration, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1951, 71, 1415—1419.
- [4] Di Modica, G., Angeletti, E.: Spaltung von inaktivem Chloramphenicol auf chromatographischem Weg. *Ricerca Sci.*, 1953, 23, 1018 (*C.* 1954, 5082).
- [5] Controulis, J., Rebstock, M. C., Crooks, H. M. Jr.: Chloramphenicol (Chloromycetin) V. Synthesis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2463—2468.
- [6] Pratesi, P.: Optical Cleavage of Racemic *threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol, *Farmaco ed. sci.* (Pavia), 1953, 8, 41—47 (*C. A.*, 1954, 48, 635g).
- [7] Krauss, W., Ohle, H.: Separation of Racemic Mixtures of 1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol into Optically Active Components, *Chem. Tech.* (Berlin), 1953, 5, 79 (*C. A.*, 1955, 49, 5361h).
- [8] Tatsuoka, S., Ueyanagi, J., Miyamoto, M., Kinoshita, T.: Studies on Chloramphenicol III. Synthesis of Optically Active Chloramphenicol. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1951, 71, 612—613.
- [9] Ikeda, H.: Resolution of *dl-threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol, *J. Sci. Research Inst.* (Tokyo), 45, No. 1236/1239, 8—9 (1951) (*C. A.*, 1951, 45, 9000i).
- [10] Ikuma, S.: Alkamines VI. Synthesis of Chloramphenicol, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1953, 73, 284—287.
- [11] Nichimura, H., Sawa, Y., Kawasaki, Ka.: Synthetic Chloramphenicol II. Comparison of Antibacterial Activities of *l*-, *dl*-, and *d*-Chloramphenicol, *J. Antibiotics* (Japan), 1951, 4, 41—42 (*C. A.*, 1951, 45, 9129c).
- [12] Шемякин, М. М. и др., *Ж. общ. хим.*, 1954, 24, 2076—2084.
- [13] Kučeka, J.: Resolution of *DL-threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol, *Coll. Cze. Chem. Comm.*, 1955, 4, 968—971.

- [14] Tricerri, S., Pedrazzoli, A.: N-Glycosides: Cleavage into the Optical Antipodes of *DL*-Threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol, *Il. Farmaco* (Pavia) ed. sci., 1955, **10**, 187—189 (C. A., 1955, **49**, 11587h).
- [15] Velluz, L., Amiard, G., Joly, R.: *Bull. soc. chim. Fr.*, 1953, 342.
- [16] Amiard, G., Joly, R., Velluz, L.: Resolution of *DL*-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-aminopropane-1,3-diol. *U. S.*, 2734919 Feb. 14, 1956 (C. A. 1956, **50**, 16857b).
- [17] Colombo, E.: Spaltung von *dl*-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-propandiol-(1,3) in Seine Optischen Isomeren durch Zusatz von *d*-Oxymethylenecampher. *Can. P.* 480660, 27/8, 1951 (C. 1954, 11254).
- [18] 高怡生、陆顺兴：用巽氨酸拆开消旋-反式-对硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇，化学学报，1954，**20**，140—143。
- [19] 沈家祥、谢侃、蔡一忠、田化学、高怡生、陆顺兴、陈润莲：氯霉素的合成研究（五）*DL*-threo-1-对硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇的分析，药学报，1958，**6**，219—227。
- [20] Guerin Varry: Ueber die Aetherarten nicht flüchtiger organischer Säuren, *Liebig Ann.*, 1837, **22**, 248.

RESOLUTION OF SYNTHOMYCIN AND RACEMIC *THREO*-1-*p*-NITROPHENYL-2-AMINO-PROPANE-1,3-DIOL

KAO YEE-SHENG AND LOH SHUEN-HSING

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

Resolution of synthomycin (racemic- I_a) via its esters has been described. Racemic I_a was dissolved in anhydrous pyridine and treated with *D*(-)-acetylmandelyl chloride. *D*(-)-Acetylmandelate of *L*(+)- I_a was separated by fractional crystallization from 95% ethyl alcohol. The ester was shown to be identical in melting point and specific rotation to a sample prepared from *L*(+)- I_a of known purity and *D*(-)-acetylmandelyl chloride. *L*(+)- I_a of good quality was obtained by mild alkaline treatment of the ester. On the other hand, racemic *threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (racemic-II) was resolved with methyl hydrogen (+)-tartrate. The salt of *L*(+)-II was less soluble in 95% ethyl alcohol, from which optically pure *L*(+)-II was isolated; while only impure samples containing *D*(-)-II could be recovered from the mother liquor.