

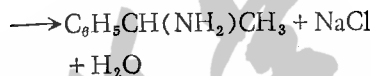
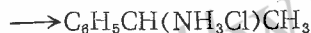
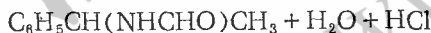
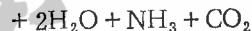
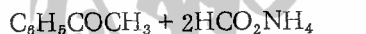
磷霉素拆分剂 α -苯乙胺制备的点滴体会

浙江余杭制药厂 缪澄寰

磷霉素是一种新颖广谱抗菌素，国内市场已有钠盐钙盐销售。其拆分剂 α -苯乙胺的制备，系根据《有机合成》(勃拉特编，南京大学译)第二集中的方法进行。笔者在太原制药厂中试室期间，曾对其制备收率进行考察。

本反应以苯乙酮、甲酸铵为原料，经升温加成、还原，保温酸性水解、碱性中和，水蒸汽蒸馏，苯提取，然后再经蒸馏而得。

反应机理见《Organic Reaction》Vol5，是Leuckart反应。反应方程式如下：



其中最后一步用水蒸汽蒸馏蒸出 α -苯乙胺和水的混悬液后，以苯提取 α -苯乙胺，再蒸馏苯溶液分离苯和胺，截取180—190℃的馏分(α -苯乙胺)后，尚剩一些高沸点残渣。

制备初时，收率极不稳定，绝大多数批次均较文献低约7%左右。经一段时间考察，发现高沸点残渣的回收处理是一关键问题。

文献上有关内容是这样的：“用开始馏出的苯和蒸馏残渣合并后，用稀酸提取，如上法回收胺，可再得10—12克(附注7)”。而附注7是：“作几次制备时，可把胺的酸溶液并到下一次中去进行水蒸汽蒸馏，以收回更多的胺”。

我们开始的做法是把高沸点残渣加酸加苯后放置，然后参加下一批水蒸汽蒸馏，结果收率很低。经反复考察，发现高沸点残渣

酸液如先参加下批的酸性保温水解,再继以碱性中和、水蒸汽蒸馏,则残渣中的 α -苯乙胺可基本回收,收率可稳定到文献报导水平。整个制备过程,这是保证提高收率到文献水平的关键一步。由此推断,高沸点残渣的主要成份,是N-甲酰- α -苯乙胺 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{NHCHO})\text{CH}_3]$ 。而其酸性水解时的保温过程(75°C 左右)是不可或缺的。如在室温进行,则其中的胺的回收率几近于零。似此,文献有关内容略嫌含糊。

由于残渣酸液直接参加下批的保温酸性水解,则最后蒸馏出的苯也不用与残渣合并,而可用于对下批水蒸汽蒸馏后的 α -苯乙胺的水混悬液进行提取套用,从操作上来说,较为简单。

另外,本反应的温度控制颇为重要,如第一步的升温加成,加热过快,氨气溢出过多,直接影响收率;酸性保温水解如温度超过 90°C ,对产品亦有极大破坏作用,应以 $75\sim 80^\circ\text{C}$ 为宜。