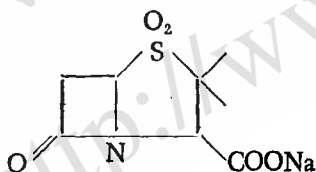


制备 CP-45899 钠盐的简便实用的新方法

浙江医科大学药 学系 张伟建

青霉烷砷酸 (CP-45899) 是一人工合成的青霉素衍生物^[1]。其本身并无重要的抗菌活性, 但与其他抗菌素联用时, 通过其强烈的不可逆抑酶作用, 使耐药菌对抗菌素恢复敏感性, 从而产生协同抗菌作用。如 CP-45899 与 氨苄青霉素合用, 使后者对耐药菌的抗菌活性增加几十至上百倍^[2], 所以 β -内酰胺酶抑制剂引起了人们的极大注意。CP-45899 在国外已进入临床试用阶段, 治疗各种细菌感染成功病例已有报道^[3]。国内对 CP-45899 的合成和抗菌活性也在进行研究。为了使 CP-45899 的合成更加简便和可靠, 并适合于工业生产, 我们参考了国外的合成新方法^[5], 通过对反应条件和操作方法的研究和改进, 成功地合成了该化合物, 收率和质量较为稳定, 达到文献水平。由于一般适用于临床和抑菌试验的是 CP-45899 钠盐或钾盐, 而我们已合成的是其酸形式, 所以应使 CP-45899 成为钠盐。



青霉素和头孢菌素类化合物的成盐方法常用的有两种: (1) 在有机溶剂如乙酸乙酯中用弱有机酸盐 (应溶于所用的有机溶剂) 如异辛酸钠中和。经处理使析出钠盐, 用有机溶剂洗涤后除尽溶剂。(2) 在水溶液中用弱无机碱如碳酸氢钠中和, 再经喷雾干燥或冷冻干燥得钠盐。

第一种方法因需有机弱酸盐而成本较高, 且产物含少量溶剂。第二种方法因在碱

性水中进行, β -内酰胺环易水解破坏, 并需一定的设备, 耗能较大, 产物也含少量无机碱。我们经过对许多试剂的研究和比较, 发现硼砂为一方便实用且价格低廉的成盐试剂。用硼砂在甲醇中将 CP-45899 制成钠盐, 反应仅需 5~10 分钟, 后处理方便, 产物为白色结晶, 元素分析证明其纯度很高, 产率高达 95.6%。用该法制备有机酸盐在国内外还未见报道, 故可称之为一种简便实用的成盐新方法。因该法试剂价格低廉, 操作简便, 反应时间, 产品纯度高, 所以如用于青霉素、头孢菌素或其他有机酸盐的制备和工业生产, 将产生较好的经济效益和给合成工作带来方便。将该法应用于其他药物钠盐制备的研究工作正在进行。

实验操作

将 1.64g 硼砂溶于 20ml 甲醇中, 搅拌使溶, 加入 1g CP-45899, 搅拌溶解后再搅拌 5~10 分钟, 放置, 析出白色结晶, 用甲醇、乙醚依次洗涤, 真空干燥, 得 CP-45899 白色结晶。产率 95.6%。

元素分析

理论值: C 37.64%; H 3.92%;
N 5.49%

实测值: C 37.32%; H 3.96%;
N 5.49%

参 考 文 献

- [1] English et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 14, 414-19
- [2] 李正化等: 抗生素, 7(4), 263-278 1982
- [3] 熊泽净一: 肾上透析, 1980, 9(6), 790
- [4] Plouffe, J. F.: Antimicrobial Agent Chemotherapy 21:519-520, 1982
- [5] R. A. Volkmann, et al., J. org. Chem. 47, 3344-3345, 1982