

氢化泼尼松生产过程中氨基脒缩合物的合成

金敬德 (浙江仙居制药厂, 仙居 317300)

摘要 以醋酸泼尼松为原料与氨基脒反应制得缩合物, 并对反应中的酸碱度与产物纯度进行考察

关键词 3.20二缩氨基脒醋酸泼尼松 pH值 化学合成

氢化泼尼松系肾上腺皮质激素药物, 该药原先由氢化可的松经节菌进行1,2微生物脱氢而制得^[1], 近几年由于氢化可的松的成本高, 微生物脱氢不完全, 产物分离困难, 现在大都采用醋酸泼尼松与氨基脒缩合, 保护3位和20位羰基, 用硼氢化钾将11位羰基还原成β羟基, 然后水解制得氢化泼尼松^[2]。由此, 第一步缩合物的纯度对氢化泼尼松整个过程的收率和产品质量影响极大。为减少缩合反应的副产物(主要为三缩物, 一缩物)。本文对反应过程中主要因素 pH 值进行各种比较, 发现 pH 值对反应的影响很大, 见表1:

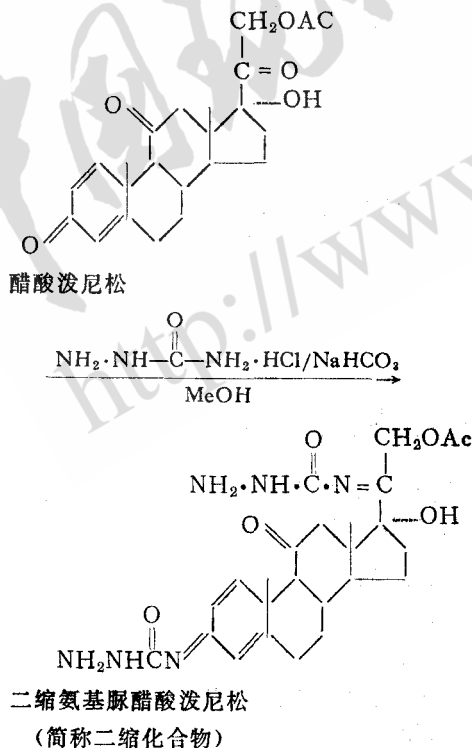


表 1

实验号	pH值	二缩化合物	三缩化合物	一缩化合物
1	6.4	78.54%	18.12%	
2	6.0	83.26%	12.35%	
3	5.6	90.75	5.67%	0.34%
4	5.2	92.83	2.56%	0.53%
5	4.8	94.16	1.7%	1.08%
6	4.2	92.73	0.84%	2.46%

1 实验部份

将24 g 盐酸氨基脒溶解在10倍水中, 慢慢加入碳酸氢钠(用酚量调节不同的 pH 值), 制得盐酸氨基脒溶液备用。

10 g 醋酸泼尼松和24倍量甲醇置于反应瓶中, 搅拌加热回流使其全部溶解, 稍冷至48℃, 缓慢加入一定量的盐酸氨基脒溶液反应5 h 析出白色结晶, 冷却过滤, 干燥得醋酸泼尼松二缩氨基脒12.4 g, 用高效液相检测一缩、二缩及三缩化合物。

2 讨论

2.1 本反应为亲核加成反应, 由于提高氢离子浓度, 降低 pH 值, 促进羰基的质子化, 增加了碳原子的正电荷, 有利亲核加成反应。实验证明, pH 4.2~4.8 为最佳 pH 值, 在此 pH 条件下, 二缩氨基脒的含量最高。

2.2 进行亲核加成反应的是游离氨基脒而不是盐酸氨基脒, 当 pH 值上升, 氢离子离子浓度降低时, 既降低了羰基的质子化程度, 又使反应物氨基脒浓度增加, 增大了氨基脒的亲核性。因此, 空间位阻较大的 e₁₁ 位羰基也发生了反应, 三缩化合物增加。

2.3 当 pH 降低到一定程度时, 虽有利羰基质子化, 但降低了游离氨基脒的浓度, 影响反应完全程度。

参 考 文 献

- 1 Noblie et al J. Am. chem. soc 77 484 (1955).
- 2 上海医药产品生产工艺汇编 第219 (1972).