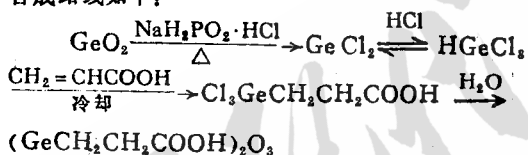


· 药物化学 ·

双-β-羧乙基锗倍半氧化物的合成

孙泰兴 (沈阳军区总医院, 沈阳 110015)

近年来, 国内外对有机锗在医药方面的研究和应用较为活跃。其中双-β-羧乙基锗倍半氧化物(bis-beta-carboxyethyl germanium sesquioxide, Ge-132)具有明显的抗癌活性和广泛的药理作用, 且几乎无毒。我们以二氧化锗为起始原料, 在盐酸和次亚磷酸钠的存在下, 生成锗氯仿, 不必分离, 经与丙烯酸加成反应, 制备了中间体三氯锗丙酸, 再经水解合成了双-β-羧乙基锗倍半氧化物。合成路线如下:



依据本品的理化性质及其在合成过程中可能出现的杂质, 参照中国药典有关规定, 制订了质控标准。

实验部分

本实验所用试剂 GeO_2 99.9999%, 云南会泽铅锌矿生产, 浓盐酸、次亚磷酸钠、丙酮、乙醚皆为分析纯, 丙烯酸化学纯, 亚沸蒸馏水。

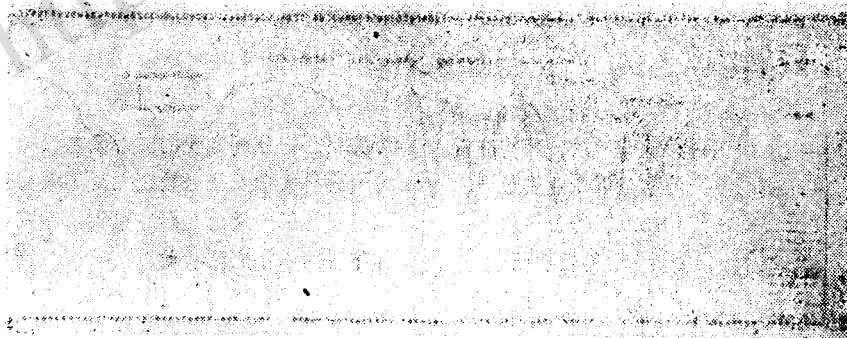
1 双-β-羧乙基锗倍半氧化物的合成

1.1 3-三氯锗丙酸的制备

将二氧化锗悬浮于适量的浓盐酸中, 加入适量的50%次亚磷酸钠溶液, 搅拌下加热回流至透明。然后在冰水冷却下快速搅拌, 缓慢滴加丙烯酸, 保持反应温度在30°C以下, 滴毕, 继续搅拌4 h, 滤集生成的白色固体。

1.2 Ge-132的合成

将上述得到的白色固体溶于适量丙酮, 过滤, 滤液中加入适量的水, 混匀。放置过夜, 析出大量白色结晶。滤取结晶, 用水和丙酮各充分洗涤3次, 以除去反应中生成的酸和其它杂质, 干燥, 即得。产率80~90%, mp 320°C以上。元素分析, Ge、C、H 计算值(%): 42.79; 21.24; 2.97; 分析值(%): 42.51; 21.08; 2.89。红外光谱表明, 在1700、1415、1265 cm^{-1} 处有吸收, 羧酸特征峰; 910、810 cm^{-1} 处有吸收, 锗的倍半氧化物特征峰。与日本公开特许公报(Jpn Kokai Tokyo Koho Jp59 16, 825)和欧洲专利(EP0, 086, 569)报告的红外光谱基本相同。



羧乙基锗倍半氧化物红外图谱

2 质控标准

本品为双- β -羧乙基锗倍半氧化物, 分子量为339.32, 按干燥品计算, 含 $(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}$, 不得少于99.5%。

2.1 性状: 本品为白色结晶粉末, 无嗅, 味微酸。在水中微溶, 25℃时其溶解度为1 g/100 g水。在乙醇、丙酮或乙醚中几乎不溶。本品含有机酸, 故易溶于氢氧化钠或碳酸钠等碱性溶液中。

2.2 鉴别

2.2.1 取本品水溶液5 μl , 点于普通滤纸上, 晾干, 喷以0.03%苯酚酞乙醇液[取苯酚酞0.03 g, 加无水乙醇50 ml溶解, 加硫酸溶液(1→7)5 ml, 再加无水乙醇使成100 ml], 斑点显红棕色。

2.2.2 本品的红外光谱与对照图谱一致。

2.3 检查

2.3.1 酸度: 取本品50 mg, 加水10 ml, 加热溶解后放冷, 依法测定(中华人民共和国药典二部, 1990年版附录44页), pH值应为2.0~3.0。

2.3.2 氯化物: 取本品0.2 g, 加水至25 ml左右, 加热溶解, 冷后, 依法检查(中国药典二部, 1990年版附录48页), 如发生浑浊, 与标准氯化钠溶液4 ml制成对照液比较不得更浓(0.02%)。

2.3.3 易氧化物: 取本品0.1 g, 加水10 ml, 加热溶解后, 趁热加入高锰酸钾液(0.02 mol/L)0.05 ml, 10 min内粉红色不得消失。

2.3.4 干燥失重: 取本品约1 g, 在105℃干燥至恒重, 减失重量不得超过1.0%。

2.3.5 重金属: 取本品0.5 g, 依法检查(中国药典二部, 1990年版附录52页第三法), 含重金属不得超过百万分之二十。

2.3.6 砷盐: 取本品0.5 g, 加水21 ml, 加热溶解后, 加盐酸5 ml, 依法检查(中国药典二部, 1990年版附录53页第一法), 含砷量不得超过百万分之四。

2.4 含量测定: 取本品0.25 g, 精密称定, 加水50 ml, 加热溶解后, 冷至室温, 加酚酞指示液3滴, 用氢氧化钠液(0.1 mol/L)滴定至溶液呈粉红色为止。氢氧化钠液(0.1 mol/L)每1 ml相当于 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$ 16.97 mg。

讨 论

在合成本品过程中, 中间体 HGeCl_3 不必分离, $\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 不必纯化, 皆可直接用于下步反应, 即缩短了合成步骤, 又节省了试剂和时间, 降低了成本。

合成过程中, 可用次亚磷酸代替次亚磷酸钠, 但浓度都不得低于50%, 才能保证较高的收率。

次亚磷酸及其钠盐都是强的还原剂, 但是它们与许多氧化剂(如卤素、重金属离子等)常温下作用很慢, 在加热情况下反应速度加快。因此, 3-三氯锗丙酸的制备是在加热回流情况下进行的, 较在常温下大大缩短了反应时间。

在中间体3-三氯锗丙酸的制备中, 滤集生成的白色固体后, 滤液用乙醚提取可得部分中间体, 提高产率。

我们合成中 GeO_2 投料量已达2 mol以上, 其他试剂用量大大低于国外文献报道, 并且丙酮、乙醚可回收重复使用。因此, 本法用于工业上大量生产是有价值的。

收稿日期: 1994-12-20

Synthesis of Bis-beta-carboxyethyl Germanium Sesquioxide

Sun tai-xing

(General Hospital of Shenyang Command, PLA Shenyang 110015)

Abstract We synthesized bis-beta-carboxyethyl germanium sesquioxide from germanium dioxide and established the standard of quality control. This method is simple and suitable for the industrial production.

Key words germanium dioxide, carboxyethyl germanium sesquioxide, synthesis

(on page 23)