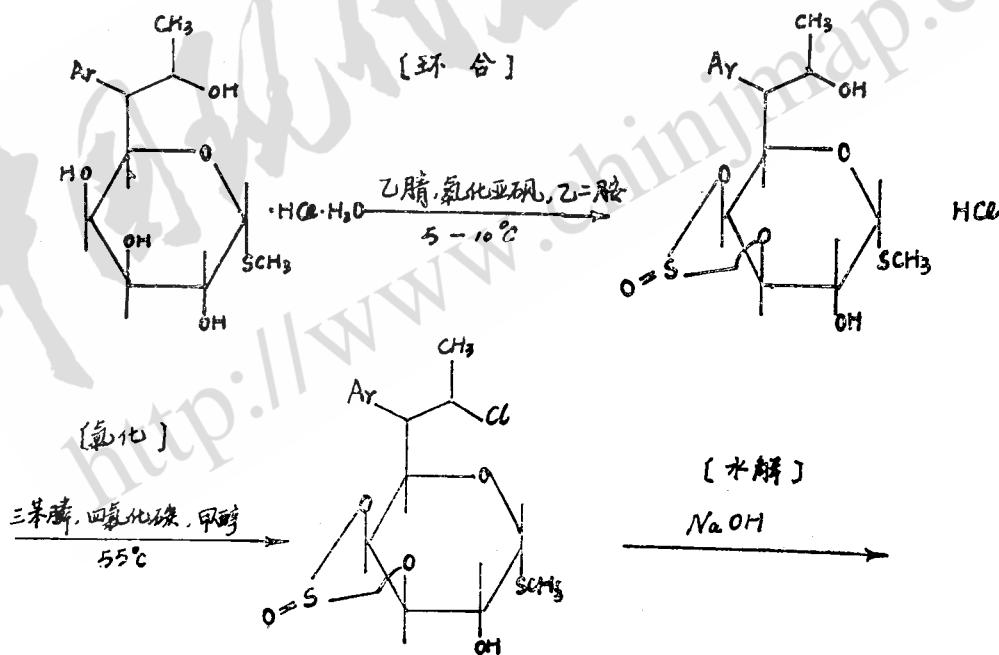


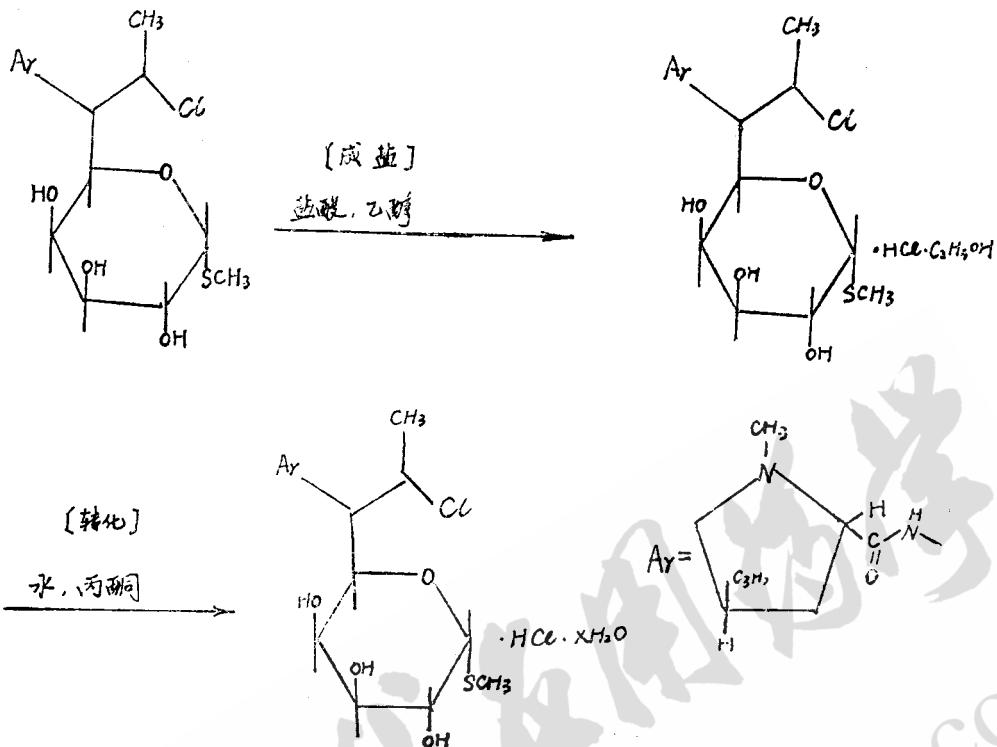
氯林可霉素氯化工艺改进

杜建军 (浙江金华制药厂 金华321000)

氯林可霉素是林可霉素的衍生物，在临幊上主要用于对革兰氏阳性菌如葡萄球菌、链球菌等感染的治疗。氯林可霉素口服吸收快，抗菌谱与林可霉素相仿，抗菌作用比林可霉素大4倍，使用剂量约为林可霉素的三分之一。对青霉素、红霉素、林可霉素、四环素等抗生素的耐药菌也有效。氯林可霉素很少产生耐药性，或耐药性发展很慢，因而可长期使用，同时不致于产生交叉耐药性^[1]。

氯林可霉素的合成方法文献报导的有许多种，如氯化亚砜法^{[1][2]}，Vilsmeier-Haack 法，Rydon 法^{[1][3]}，锍盐法。资料^[4]提供的氯林可霉素合成法为 Rydon 法，是将起始原料林可霉素用氯化亚砜保护 3, 4 位上的羟基，然后再用 Rydon 试剂氯化，最后经水解去掉保护基，成盐得氯林可霉素乙醇物，氯林可霉素乙醇物经转化得成品氯林可霉素盐酸盐。反应过程如图：





经过多次试验和反复的摸索，对氯林可霉素的工艺进行了改进，革除了原工艺中氯化亚砜保护这一步，将原反应温度由55℃改为室温(20~25℃)，直接用Rydon试剂氯化，氯化后蒸干溶媒，水解，或盐得氯林可霉素乙醇化物，氯林可霉素乙醇化物经转化得成品氯林可霉素盐酸盐。

实验部分

原料配比 林可霉素盐酸盐:三苯基膦:乙腈:四氯化碳 = 1:20:10:10.2

操作 将乙腈、林可霉素盐酸盐投入装有搅拌、温度计的500 ml四颈瓶内，搅拌，加入三苯基膦四氯化碳，室温反应2小时；反应结束，蒸出溶媒，加水适量溶解，过滤，滤液以氢氧化钠调pH至11，用氯仿提取，提取液蒸出氯仿，然后以乙醇溶解，盐酸酸化，析出结晶，过滤，用乙醇洗涤，得氯林霉素乙醇物，收率70~75%。

结果与讨论

氯林可霉素乙醇物经转化所得的成品氯林可霉素盐酸盐经定性检查红外光谱与标准图谱一致，其

它项目检查完全符合中国药典规定。

改进后的工艺与原工艺的分步收率相似且更稳定在70~75%。

改进后的工艺与原工艺相比，减少了反应步骤，缩短了反应时间，节约了氯化亚砜等化工原料，减少了三废污染，改善了劳动环境，降低了成本，提高了经济效益。

参考资料

- US. Cl. 260~210 7-DEOXYLINCOMYCIN AND ANALOGS AND ISOMERS THEREOF AND PROCESS FOR MAKING THE SAME
Robert D., Birkennicyer, Comstock Township, etc. to The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, a corporation of Delaware. No Drawing, Filed Mar. 18, 1966. Ser. No. 535, 328 Int. Cl c08b 19/00, A61K 21/00
- US. Cl 260—210 7-HALO-7-DEOXYLIN-COMYCINS AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME Robert D., Birkennicyer Comstock Township, etc. to The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan,

a Corporation of Delanare. No Drawing
Continuation in part of applications ser.
No 431, 184 Feb. 8, 1965, Ner. No. 198,
489, Oct, 20, 1965 ser, No, 511, 284 Dec,
1, 1965 Int. Cl. c07e 47/18, 09, 20, 90/04

3 US. Cl. 260—210 PROCESS FOR PREP-
ARING AND 7-(S)-HALOLINCOMYCINS

Robert D., Birkennicyer Comstock Tow-
nship, etc. The Upjohn Company, Kala-
mazoo, Michigan, a corporation of Dele-
ware. No Drawing, Filed Mar 22, 1967.

Ser. No, 692, 72R Int. Cl C070 47/18

4 国家医药管理总局编写《全国原料药工艺汇编》一
九八〇年 P96