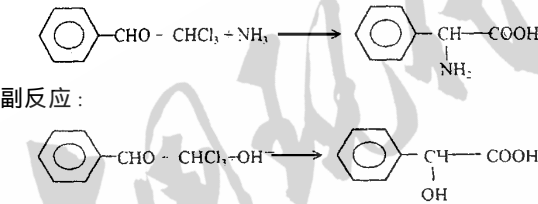


DL-苯甘氨酸合成

沈伟良(杭州 310015 杭州新星制药厂)

L-苯甘氨酸是头孢氨苄及氨苄青霉素生产的主要中间体,目前国内采用的工业化生产路线是用苯甲醛与氰化钠为原料。由于使用剧毒化学品氰化钠,因此推广应用有一定限制,生产中劳动保护要求也较高。本文介绍的制备方法采用苯甲醛与氯仿在高浓度氨存在下一步合成 DL-苯甘氨酸,再经抗拆分可得 L-苯甘氨酸。

按文献提供的工艺条件,我们对反应温度、时间、原料配比等条件用正交试验方法作了系统考察。参考文献本文增加了相转移催化剂,提高了反应收率,并用加压通氨方式提高氨的浓度,以达到抑制副反应目的。反应式:



实验部分

1 正交试验 通过初步的试验,选定氯仿用量,反应温度(指滴加苯甲醛时的温度),氢氧化钠用量及用与不用 TEBA 作催化剂为试验因素,考虑二个水平。考察上述 4 个因素对本反应的影响。

表 1 因素表

水 平	因 素			
	A	B	C	D
	氯仿用量/g	反应温度/℃	碱用量/L	催化剂/ TEBA
1	26	- 3 ~ - 5	0.15	使用
2	30	3 ~ 5	0.1	不使用

注:苯甲醛投量为 16.8g

通过正交试验表明因素 B、D 对本反应有较大影响,因此选用的实验条件为 A1、B1、C2、D1。

表 2 正交表

试验号	因 素				试验结果 收率/ %
	1	2	3	4	
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	69.3
2	1	1	1	2	58.7
3	1	2	2	1	62.8
4	1	2	2	2	52.3
5	2	1	2	1	68.8
6	2	1	2	2	59.5
7	2	2	1	1	60.5
8	2	2	1	2	58.4
K ₁	243.1	256.3	246.9	261.4	
K ₂	247.2	234.0	243.4	228.9	
$\overline{K_1}$	60.8	64.1	61.7	65.4	
$\overline{K_2}$	61.8	58.5	60.9	57.2	
R	4.1	5.6	0.8	8.2	

2 实验操作 在 2.5L 耐压反应瓶内投入 0.5L (40 %) 氢氧化钠,0.13L (28 %) 浓氨水和 10g TEBA,搅拌下,外用盐冰浴冷却至 - 8 ~ - 10℃,快速(5 ~ 6g/ min) 通入钢瓶氨气约 0.5 ~ 1h。在内温 - 3 ~ - 5℃,开始滴加 84g(0.79 mol) 苯甲醛和 130g(1.09 mol) 氯仿的混合物,加完,中速(3 ~ 4g/ min) 通氨 0.5 ~ 1h,之后密闭反应器,再慢速(0.5 ~ 0.7g/ min) 通氨 20 min,使内压在 0.04 ~ 0.05 mPa。改盐冰浴为冰水浴,然后在 1 ~ 1.5h 内使温度上升至 20 ~ 25℃,再保温 4h。保温毕,排尽氨气,转入 1L 三口瓶内,减压浓缩,约蒸出 100 ~ 150 ml 水后,用盐酸调节 pH < 1。活性炭脱色,滤过,用氨水中和至 pH4 ~ 5 析出白色沉淀,放置、过滤,滤饼用水、乙醇各洗 2 次,得产品 87.5g,含量 95.9 %,mp 233 ~ 235,收率 70.3 %。

收稿稿:1998 - 12 - 09