

不对称转换法制备 D(-)-苯甘氨酸

杨艺虹,杨建设,张珩(武汉化工学院制药系,湖北 武汉 430073)

摘要:目的 研究 DL-(±)-苯甘氨酸的不对称转换拆分新方法。方法 DL-(±)-苯甘氨酸(DL-PG)在苯甲醛催化下,以 d-樟脑磺酸(d-CS)为拆分剂,以醋酸为溶剂,进行不对称转换拆分得 D(-)-苯甘氨酸-d-樟脑磺酸盐[D(-)-PG·d-CS],再经氨水中性得 D(-)-苯甘氨酸(D(-)-PG)。结果 拆分收率 95.39%,中和收率 92.1%,总收率为 87.85%。结论 该法简便易行,收率较高,具有工业化开发前景。

关键词: D(-)-苯甘氨酸;不对称转换;拆分

中图分类号:R978.11;TQ460.3 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)05-0358-02

Preparation of D(-)-Phenylglycine by the method of asymmetric transformation

YANG Yi hong, YANG Jian-she, ZHANG Heng (Department of Pharmaceutics, Wuhan Institute of Chemical Technology, Wuhan 430073, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE New method for the resolution of DL-(±)-phenylglycine (DL-PG) was studied by asymmetric transformation. **METHOD** An asymmetric transformation of DL-PG was carried via formation of a salt with d-camphorsulfonic acid (d-CS) in acetic acid using a catalyst such as benzaldehyde and obtained D(-)-phenylglycine d-camphorsulfonate (D(-)-PG·d-CS) by resolution. D(-)-PG was prepared by neutralization with ammonia water. **RESULTS** The yield was about resolution in 95.39%, neutralization in 92.1% and overall 87.85%. **CONCLUSION** The method was simple, high yield and provided with applicable foreground on industrialization.

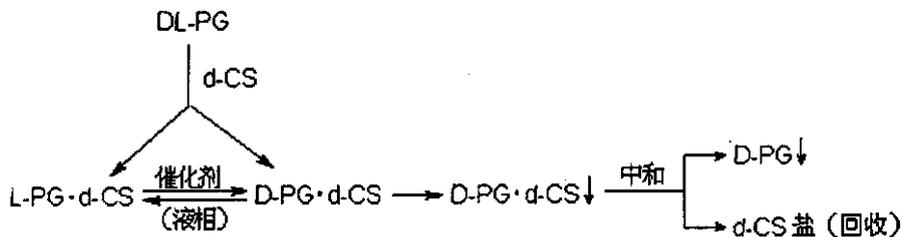
KEY WORDS: D(-)-phenylglycine; asymmetric transformation; resolution

D(-)-苯甘氨酸(D(-)-phenylglycine, D(-)-PG)是合成β-内酰胺类抗生素氨苄西林、头孢氨苄及其衍生物的重要侧链中间体,其合成方法是先合成消旋体 DL-PG,然后经拆分得 D(-)-PG。文献报道^[1-3] DL-PG 的合成方法较多,归纳起来主要有:①氰化钠法:由氰化钠与苯甲醛缩合得苯海因,再经水解、酸化;②氯仿法:氯仿、苯甲醛、氢氧化钠或氢氧化钾和氨在常压下反应;③乙醛酸法:乙醛酸与乙腈或乙酰胺加成,然后在催化剂作用下与苯缩合、水解。合成的 DL-PG 经拆分后可得 D(-)-PG。

现应用的 DL-PG 拆分方法^[1,4,5]有:①化学拆分法:采用右(或左)旋樟脑磺酸或右旋酒石酸作为拆分剂进行分步拆分;②诱导结晶拆分法:在消旋体 N-乙酰化物的铵盐溶液中加入 D(-)-PG 的 N-乙酰化物的铵盐晶种,诱导结晶分步拆分;③酶拆分法:由苯海因在酶的作用下定向开环得 D(-)-PG。前两种拆分法是将左旋和右旋体的拆分交替进

行,每步拆分收率低,拆分出的右旋体 L(+)-PG 还需消旋化后再重复拆分,操作步骤多,成本较高,生产周期长。近年来对酶拆分法研究较多,该法虽然具有拆分收率高,产品质量较好的优点,但需培育和优化菌种,在生产过程中易染杂菌,后处理较麻烦,在设备及工艺操作上要求较高,在工业生产上仍存在许多问题。

近年来,国外对不对称转换法用于氨基酸拆分中的研究及应用较多^[6,7],该法是在化学拆分的基础上,适当加以催化,使拆分和消旋化同步完成,一步操作即可获得单一的旋光体,省去了非目的物的另一旋光异构体的消旋化步骤,拆分收率大大提高,操作大大简化,是一适用于工业化简便易行的拆分方法。我们参考文献^[6]研究了 DL-苯甘氨酸的不对称转换拆分法,以 d-樟脑磺酸(d-CS)为拆分剂,冰醋酸为溶剂,苯甲醛催化,一步拆分得 D(-)-PG。拆分总收率达 87.85%,其过程如下:



1 合成方法

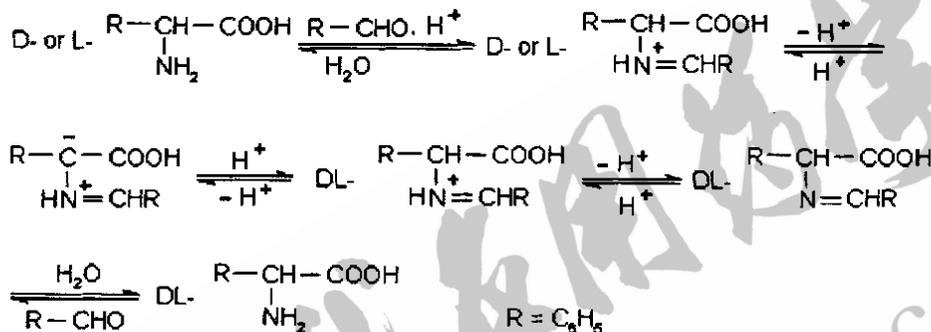
1.1 D(-)-苯甘氨酸-d-樟脑磺酸盐 [D(-)-PG·d-CS

盐]的制备

将 45.2g(0.3 mol) DL-PG, 66g(0.28 mol) *d*-CS 和 180 mL 冰醋酸依次投入反应瓶中, 搅拌升温至 100 °C, 再加入 0.9g(0.0085 mol) 苯甲醛和 0.68g *D*(-)-PG·*d*-CS 盐晶种。慢慢降温至 80~85 °C 保温搅拌 5h。停止加热, 补加 4g *d*-CS(0.017 mol), 然后边搅拌边缓慢降至室温, 继续搅拌 1h。抽滤, 用少量冰醋酸洗涤结晶, 干燥后得 90.7g *D*(-)-PG·*d*-CS 盐, 收率 78.27%(以 DL-PG 计算), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}-48.9^{\circ}(C=2, 1 \text{ mol/L HCl})$ (文献^[6]收率 68.1%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}-47.1^{\circ}(C=2, 1 \text{ mol/L HCl})$)。将母液减压蒸馏至干, 用适量冰醋酸洗涤固体, 干燥后回收得 20.8g DL-PG·*d*-CS 盐结晶, 回收率为 82.6%。若不计回收的 DL-PG·*d*-CS 盐, 拆分收率为 95.39%。

1.2 *D*(-)-苯甘氨酸(*D*(-)-PG)的制备

将 100g(0.26 mol) *D*(-)-PG·*d*-CS 盐和 300 mL 水投入



在反应过程中, *D* 或 *L*-PG 均可发生以上转化过程。由于生成的 *D*(-)-PG·*d*-CS 盐的溶解度较 *L*(+)-PG·*d*-CS 盐的小, 可优先从过饱和的反应液中析出, 利于反应向右进行, 使拆分和消旋化同步完成。

冰醋酸溶剂的用量直接影响到拆分收率, 我们适当减少了冰醋酸的用量, 使拆分收率有所提高。文献^[6]中将拆分得到的 *D*(-)-PG·*d*-CS 盐进行重结晶, 这样会造成一定的损耗。我们将拆分的 *D*(-)-PG·*d*-CS 盐用适量醋酸洗涤, 不必重结晶即可得到合格产品, 减少了损失, 提高了收率。

拆分母液也可循环套用, 中和后的母液中可回收 *d*-CS 的铵盐, 经处理后再用于拆分, 可降低 *D*(-)-PG 的制备成本。

该法工艺操作简便, 所需设备少而简单, *D*(-)-PG 的制备总收率达 87.85%(按拆分收率 95.39% 计算), 具有工业化开发前景。

参考文献

[1] 温家柱, 刘英芬. 左旋苯甘氨酸的技术进展[J]. 石家庄化工,

反应瓶中, 加热溶解, 然后冷却至室温。在冷却下用浓氨水调至 pH5~6, 析出白色片状结晶, 抽滤、水洗、干燥后, 得 36.2g *D*(-)-PG, 收率 92.1%, mp250~251 °C(dec)(与对照品一致), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-157.1^{\circ}(C=1, 1 \text{ mol/L HCl})$ (文献^[6,7]收率 91.48%, mp250 °C(dec), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-157.8^{\circ}(C=1, 1 \text{ mol/L HCl})$)。

2 讨论

文献^[6]中以水杨醛为催化剂进行不对称转换拆分 DL-PG, 在实验过程中我们发现, 在加热的条件下, 水杨醛由于酚羟基的存在易氧化变色, 随着反应的进行反应液颜色变深, 需用较多的冰醋酸洗去颜色, 冰醋酸的用量较大。我们改用便宜易得的苯甲醛催化反应, 同样获得较好的结果, 且产品颜色较浅, 仅用少量的醋酸洗涤即可, 节省了醋酸的用量。其催化反应过程如下:

1997,(1):18.

- [2] 郭秀斌, 刘庆彬, 薄海静, 等. *N*-乙酰苯甘氨酸的合成研究. 化学研究和应用, 1998, 10(6): 661.
- [3] 沈伟良. DL-苯甘氨酸合成[J]. 中国现代应用药学杂志, 2000, 17(1):10.
- [4] 李隽, 余江河. 中国药科大学学报, 2000, 31(4):294.
- [5] 贾倍焕, 宋立贤. *D*(-)- α -苯甘氨酸的合成[J]. 河北化工, 1993, (1):12.
- [6] Hongo C, Yoshioka R, Tohyama M, et al. Racemization of optically active amino acid salts and an approach to asymmetric transformation of DL-amino acids[J]. Bull Chem Soc Jpn, 1983, 56(12):3744.
- [7] Shiraiwa T, Sakata S, Fujishima K, et al. Asymmetric Transformation of (RS)-2-phenylglycine via formation of salt with (1S)-10-camphorsulfonic acid[J]. Bull Chem Soc Jpn, 1991, 64(1):191.

收稿日期:2002-01-14