

文章编号: 1000-5862(2012)01-0025-04

硼氢化还原法合成二氢高红霉素硼酸酯反应条件的优化

侯进才¹, 刘大勇², 徐启杰², 时文中^{2*}

(1. 河南省驻马店市高级技工学校, 河南 驻马店 463000; 2. 黄淮学院化学化工系, 河南 驻马店 463000)

摘要: 以红霉素亚胺醚为原料, 采用硼氢化物的催化还原体系合成二氢高红霉素硼酸酯, 以 TLC 监测反应进程, 探索了反应的适宜条件, 并对样品进行了表征. 结果表明: 以甲醇-水为反应溶剂, Pt/C($w(\text{Pt})=1.5\%$)为催化剂, 在红霉素亚胺醚与硼氢化钾的物质的量之比为 1:7、反应温度为 5℃和反应时间为 6 h 等条件下, 二氢高红霉素硼酸酯的产率高于 95%, 样品符合《中国药典》和《美国药典》中二氢高红霉素硼酸酯的质量要求.

关键词: 二氢高红霉素硼酸酯; 硼氢化还原; Pt/C; 催化; 合成

中图分类号: Q 949.95

文献标志码: A

有机硼化合物越来越广泛地应用到生产实践中^[1-4], 用作增塑剂、焊接过程中的助熔剂、纺织品阻燃剂、多功能添加剂、汽车制动液、中子吸收剂及合成有机硼化合物的主要原料, 合成与性能研究一直受到人们的重视^[5-6]. 在合成的有机硼化合物^[7-9]中, 二氢高红霉素硼酸酯作为特种表面活性剂的优越性能正在逐渐受到人们的重视. 因此, 深入研究二氢高红霉素硼酸酯的合成工艺, 开发硼酸酯新的使用功能和新的应用领域, 推动新材料的发展和合理的利用, 具有非常重要的实际意义.

目前文献报道的二氢高红霉素硼酸酯的合成一般是由红霉素亚胺醚进行还原的. 其还原工艺路线有以 PtO_2 或 Rh/C 等贵金属的催化还原法、电解还原法、乙硼烷的化学还原法等^[10-12], 这些合成方法普遍存在技术不成熟、生产成本偏高、产率低等问题. 本文研究了采用硼氢化物的催化还原体系合成二氢高红霉素硼酸酯的反应条件.

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

1.1.1 主要仪器 红外光谱仪(Equinox55, Bruker Germany), 核磁共振仪(RX400 型, Bruker Germany), 循环水式真空泵(SHZ-D(), 巩义予华), 数显智能控温磁力搅拌器(SZCL, 巩义予华), 层析硅胶(GF254)

薄板(涤纶片基, 青岛谱科), 普通层析柱(1.0 cm×30 cm, 中原科技), 三用紫外分析仪(ZF-1 (254 nm, 365 nm), 上海山联), 数字熔点仪(WRS-1, 上海物理光学仪器厂), 电子天平(MP1002, 南京东迈科技), 旋转蒸发仪(N1000, 日本 Eyerl).

1.1.2 主要试剂 红霉素亚胺醚(自制), KBH_4 、无水甲醇、氯仿、醋酸、工业催化剂 Pt/C、工业催化剂 Pd/C 均为分析纯试剂.

1.2 合成方法

在 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 甲醇-水溶液和 9.0 g(约 0.012 mol)红霉素亚胺醚, 然后使溶液冷至 5℃, 搅拌, 在 0.5~1.0 h 内滴加 4.5 g KBH_4 (约 0.084 mol)、甲醇、Pd/C 溶液配成的溶液. TLC 监测反应进程, 红霉素亚胺醚反应完毕时停止搅拌. 经氢氧化钠中和后用氯仿萃取. 萃取液减压蒸干得 8.7 g 白色粉末. 产率 >95%. 分子式为 $\text{C}_{38}\text{H}_{71}\text{BN}_2\text{O}_{13}$, 相对分子质量为 774.

IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 431(—OH), 2 972(—CH), 1 718 (C=O), 1 651(N—H), 1 461(—CH₃), 1 380(—CH₃), 1 167(C—O—C=O), 1 056(C—O).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 8.71 (s, 6-OH), 5.12 (d, H-1"), 4.61 (d, H-13), 4.45 (d, H-3), 4.43 (d, H-1'), 4.11 (d, H-5"), 3.56 (d, H-5), 3.57 (d, H-11), 3.45 (d, H-5'), 3.36 (s, OCH_3), 3.31 (s, 12-OH), 3.25 (d, H-2'), 2.97 (t, H-4"), 2.73 (d, H-2), 2.48 (m, H-3'), 2.47 (d, H-9), 2.36 (dq, H-10), 2.31 (s, N-H), 2.15 (d, 4"-OH), 1.98 (m, 8-H), 1.97 (t, H-9), 1.95 (dd, H-14b), 1.72 (d, H-7), 1.67 (m, H-4'), 1.57 (d, H-2"), 1.35 (d, 5"-CH₃), 1.32 (s, 6-CH₃), 1.28 (m, H-7b), 1.267 (m, H-4'), 1.25 (s,

收稿日期: 2011-07-13

基金项目: 河南省科技发展计划重点科技攻关(092102310208)资助项目.

作者简介: 时文中(1964-), 男, 河南上蔡人, 教授, 主要从事稀土及其有机配合物制备研究.

3"-CH₃), 1.23 (d,5'-CH₃), 1.13 (d,2-CH₃), 1.13(d,10-CH₃), 1.07(s,12-CH₃), 1.03(d,4-CH₃), 0.85(d,8-CH₃), 0.78(t,15-CH₃).

2 结果与讨论

2.1 还原剂的选择和可能的反应机理

以 PtO₂、Rh/C 等贵金属的催化还原法、电解还原法、乙硼烷的化学还原法等合成二氢高红霉素硼酸酯的路线,存在着技术不成熟、成本偏高、产率低等

问题. 相对而言,用硼氢化物(NaBH₄、KBH₄)还原,在常温下遇水、醇都比较稳定. 采用价廉易得的 KBH₄ 为还原剂进行还原,可以降低成本,增加对红霉素亚胺醚的利用率. 因此,本实验选定还原剂为 KBH₄.

从图 1 所示的合成二氢高红霉素硼酸酯的反应机理可知, BH₄⁻ 基团是反应质点,具有四面体结构,氢原子处在4个顶点上, BH₄⁻ 是负氢源,具有强亲核性且碱性强. 在极性溶剂体系中,负离子基团 BH₄⁻ 直接进攻反应底物提供负氢而将底物还原.

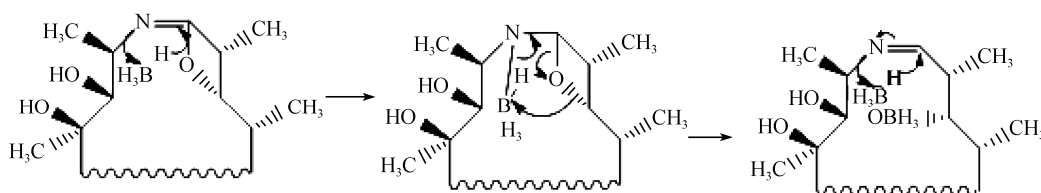


图 1 合成二氢高红霉素硼酸酯的反应机理

2.2 溶剂的选择及用量对收率的影响

在 $n_{\text{红霉素亚胺醚}} : n_{\text{KBH}_4} = 1 : 7$, 冰醋酸为助溶剂, 5 °C 下反应 6 h, 考察溶剂合成二氢高红霉素硼酸酯反应的影响, 试验结果见表 1.

表 1 硼氢化钾还原红霉素亚胺醚中溶剂的选择

溶剂	反应情形
四氢呋喃、DMF 和 1,4-二氧六烷	几乎不反应.
二乙二醇二甲醚和 DMSO	反应很缓慢, 不理想.
水和低级醇类反应溶剂	甲醇-水混合溶剂反应体系产率最高(95.8%), 甲醇、水次之(分别为 90.1%、91.3%), 异丙醇、乙二醇中产率不高(分别为 75.6%、35.9%), 但后处理容易一些. 乙醇效果最差.

由表1可知,水和低级醇类构成的极性溶剂较好,其反应活性依次为甲醇-水混合溶剂、甲醇、水、异丙醇、乙二醇、乙醇等. 但乙二醇能够分解硼化物. 因此,优选甲醇-水混合溶液作为硼氢化钾还原红霉素亚胺醚的溶剂.

2.3 助溶剂的选择

红霉素亚胺醚不溶于甲醇-水混合溶剂,需要选用酸作为助溶剂,使红霉素亚胺醚变成可溶于醇-水体系的盐. 在 $n_{\text{红霉素亚胺醚}} : n_{\text{KBH}_4} = 1 : 7$, 甲醇-水为混合溶剂,催化剂为 Pt/C(w(Pt)=1.5%)、5 °C 下反应,分别考察以盐酸、硫酸、对甲苯磺酸和冰醋酸等为助溶剂时对反应时间和产率的影响. 反应结果见表 2.

表 2 硼氢化钾还原红霉素亚胺醚中助溶剂的选择

助溶剂	反应情形
冰醋酸	使亚胺的 N 原子质子化,从而使 C=N 的碳原子正电性增强,使还原反应进程加快,反应的产率为 98.5%,而且反应速度较快,5 h 即可反应完全.
盐酸、硫酸	使原料硼氢化钾分解太快,反应太慢,产率过低(18.7%).
对甲苯磺酸	使反应活性最低,反应时间较长,达 25 h 以上,产率低(65.8%);反应过程中会出现黑色的不溶杂质.

由表2可知,不宜用对甲苯磺酸、盐酸、硫酸来酸化红霉素亚胺醚. 冰醋酸作为助溶剂较为适宜. 另外,冰醋酸可与硼氢化钾形成复合物,可以辅助催化. 故本研究选择冰醋酸作为硼氢化钾还原红霉素亚胺醚的助溶剂.

2.4 催化剂的选择

在 $n_{\text{红霉素亚胺醚}} : n_{\text{KBH}_4} = 1 : 7$, 甲醇-水为混合溶剂,5 °C 下反应 6 h,考察催化剂的选择对产物产率的影响,实验数据如表 3.

表 3 催化剂的选择对产率的影响

催化剂	产率/%
Ni/C	48.9
Pd/C	83.6
Pt/C(w(Pt)=0.5%)	86.8
Pt/C(w(Pt)=1.0%)	93.2
Pt/C(w(Pt)=1.5%)	94.5
Pt/C(w(Pt)=2.0%)	94.6
Pt/C(w(Pt)=2.5%)	94.7
Pt-Pd/C(w(Pt)=2.0%)	85.9
无催化剂	32.6

由表3可知,在催化条件下,红霉素亚胺醚还原反应的活性增强,产物产率明显增大.由于Ni/C催化剂常常需要在强酸性条件下使用,而红霉素亚胺醚还原反应须在弱酸性环境进行.因此,不宜于使用Ni/C催化剂;Pt/C和Pd/C催化剂的催化活性大,可在较低的温度和压力下还原,而且适宜于中性或弱酸性的反应条件;Pt/C的催化还原活性高于Pt-Pd/C、Pd/C,采用Pt/C作催化剂在硼氢化钾还原体系中表现出较高的反应活性.从表3也可以看出:产物的产率随着Pt/C中Pt含量的变化而出现规律性的变化.当 $w(\text{Pt}) \leq 1.5\%$ 时,随着铂含量的增加,催化活性明显提高,当 $w(\text{Pt})=1.5\%$ 时的催化效果最好,转化率为94.5%;当 $w(\text{Pt}) > 1.5\%$ 时,再增加Pt含量,催化活性提高不大.这是因为随着催化剂表面的Pt原子的增多,反应物与催化剂的接触点增多,反应活性中心越多.因此,以 $w(\text{Pt})=1.5\%$ 的Pt/C为催化剂为佳.

2.5 反应物物质的量之比对还原反应的影响

采用甲醇-水为混合溶剂,以冰醋酸为助溶剂,Pt/C($w(\text{Pt})=1.5\%$)作催化剂,在 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应6 h,考察 $n_{\text{红霉素亚胺醚}}:n_{\text{KBH}_4}$ 对产率的影响,结果见图2.

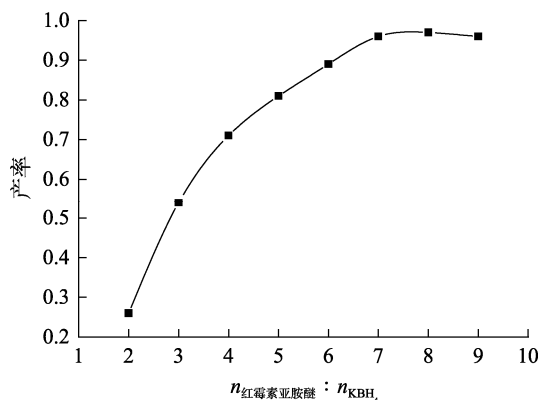


图2 反应物物质的量之比对反应产率的影响

由图2可知,若要使红霉素亚胺基醚完全转化,需要用过量的硼氢化钾.硼氢化钾在与亚胺基醚反应时加入醇,会放出大量的热,需要少量多次缓慢加入.另外,加入的硼氢化钾过多,一方面造成成本上升,另一方会生成大量黏稠状的含硼化合物杂质,产率虽几乎不变,但后处理操作烦琐.因此适宜的投量比应为 $n_{\text{红霉素亚胺醚}}:n_{\text{KBH}_4}=1:7$.

2.6 还原反应温度的选择

在 $n_{\text{红霉素亚胺醚}}:n_{\text{KBH}_4}=1:7$ 、甲醇-水为混合溶剂、以冰醋酸为助溶剂、催化剂为Pt/C($w(\text{Pt})=1.5\%$)下反应6 h,考察反应温度对产率的影响,结果见图3.图3

表明,温度高可加快反应,但易使二氢高红霉素硼酸酯上的克拉定糖脱落,使副产物增多,导致还原产物的质量和产率、纯度明显下降.低温可增大硼氢化钾的利用率,还可以有效地抑制副产物的发生,减少副反应的生成,但温度过低会导致反应速度过慢,产率较低.故选择 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 作为反应温度.

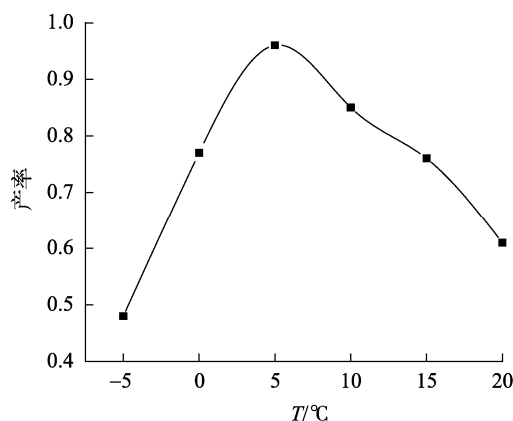


图3 反应温度对反应产率的影响

2.7 还原反应时间的选择

在 $n_{\text{红霉素亚胺醚}}:n_{\text{KBH}_4}=1:7$ 、甲醇-水为混合溶剂、以冰醋酸为助溶剂、催化剂为Pt/C($w(\text{Pt})=1.5\%$)、 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下进行反应,考察反应时间对产率的影响,结果见图4.

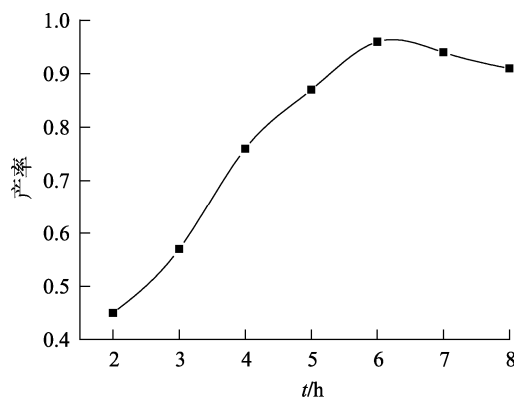


图4 反应时间对反应产率的影响

由图4可知,反应时间较长可使反应完全,可明显提高还原反应产率.但是反应时间过长还可能诱导较多的副反应,产率会变低.6 h为适宜的反应时间,此时产物产率高于95%.

3 结论

采用硼氢化反应合成二氢高红霉素硼酸酯的适

宜条件为:以甲醇-水为反应溶剂, $\text{Pt/C}(w(\text{Pt})=1.5\%)$ 为催化剂, 当 $n_{\text{红霉素亚胺醚}} : n_{\text{KBH}_4} = 1 : 7$ 、反应温度为 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和反应时间为 6 h 时, 二氢高红霉素硼酸酯的产率高于 95% , 样品符合《中国药典》和《美国药典》中二氢高红霉素硼酸酯的质量要求, 能够用于合成阿奇霉素。

4 参考文献

- [1] 谢君, 杜静, 刘芸. 重庆紫色土硼的有效性及其影响因素分析 [J]. 西南师范大学学报: 自然科学版, 2011, 36(2): 153-157.
- [2] 徐海云, 马淮凌, 徐茂田, 等. 一种新型基于硼-二吡咯亚甲基染料的高灵敏性、高选择性识别 Na^+ 的荧光化学传感器 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2007, 31(06): 560-565.
- [3] 孙娜, 朱华忠. 含氮硼酸酯的合成及其应用 [J]. 华章, 2010, 36: 219-220.
- [4] 郭艳. 有机硼酸酯应用现状及发展趋势 [J]. 贵州化工, 2009, 34(2): 26-30.
- [5] 李明. 手性噁唑硼烷酮在不对称催化碳-碳成键反应中的作用 [J]. 西南师范大学学报: 自然科学版, 2001, 26(5): 599-602.
- [6] 范成凯. 含硫、氮硼酸酯的合成及在菜籽油中的摩擦学性能研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [7] 郑文旭, 李明. 噁唑烷并手性噁唑硼烷催化剂结构和性质的量子化学研究 [J]. 西南师范大学学报: 自然科学版, 2001, 26(2): 183-187.
- [8] 李蕊. 一种高性能硼酸酯型汽车制动液的合成及性能研究 [D]. 长沙: 湘潭大学, 2010.
- [9] 庄丽珍, 张婷婷, 王延伟, 等. 吡咯烷酮酸性离子液体中硼酸酯的催化合成 [J]. 应用化学, 2011, 28(1): 118-110.
- [10] Slobodan Djokic, Gabrijela Kobrebel. Ring expansion of erythromycin Aoxime by the Beckmann Rearrangement [J]. J Chem Soc, Perkin Trans, 1986(1): 1881-1890.
- [11] Yang Bingwei. Intermediate for azithromycin [P]. W09426758, 1994-11-24.
- [12] Heggler, Willan, Mouro Vai Aiavcdo Hendes. Preparation of azithromycin [P]. EP0879823, 1998-11-25.

The Optimization of Hydride Boron Reaction Conditions in Dihydro High-Erythromycin Synthesis

HOU Jin-cai¹, LIU Da-yong², XU Qi-jie², SHI Wen-zhong^{2*}

(1. Advanced Technical Schools, Zhumadian Henan 463000, China; 2. Department of Chemistry and Chemical Engineering, Huanghuai University, Zhumadian Henan 463000, China)

Abstract: The high-dihydro erythromycin borate was synthesized from erythromycin iminoether by using catalytic-reduction of boron hydride, and the progress was monitoring by TCL. The reaction conditions of optimization were researched and the product was characterized. The results showed that the suitable reaction conditions were methanol-water as solvent, $\text{Pt/C}(w(\text{Pt})=1.5\%)$ as a catalyst, molar ratio of erythromycin iminoether and potassium borohydride $1 : 7$, reaction temperature $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, reaction time 6 h , and the yield was above 95% . The product is according with the quality standard of Chinese Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia.

Key words: high-dihydro erythromycin borate; sodium borohydride reduction; Pt/C ; catalysis; synthetic

(责任编辑: 刘显亮)