

固有发酵潜力不低于 2000 U/ml 水平, 应尽量充分发挥其生产能力。

参 考 文 献

1 杨子胥. 正交表的构造. 济南: 山东人民出版社, 1978: 224

- 2 Hiroshi K *et al.* J Antibiotics, 1982; 35: 1~10
 3 蔡润生等. 抗生素, 1986; 11: 201~206
 4 上海化工学院等. 抗生素生产工艺学(试用教材). 上册, 1974
 5 沈仁权等. 基础生物化学. 上海: 上海科学技术出版社, 1980: 356~359
 6 沈同等. 生物化学. 北京: 高等教育出版社, 1984: 590

STUDIES ON FERMENTATION CONDITIONS OF MAXIMUM PRODUCTIVITY FOR GENTAMICIN

HONG Wen-Rong

(Fuzhou Antibiotics General Factory, Fujian 350002)

ABSTRACT The optimum manufacturing technology of gentamicin using *Micromonospora purpurea* including production medium, inoculum quality, loading capacity, supplementary seed, circulation of air and so on, was studied.

Key Words gentamicin, fermentation, technology

[1993年2月22日收稿]

氟马西尼的合成

SYNTHESIS OF FLUMAZENIL

彭震云* 祁超^a

(徐州医学院, 徐州 221002; ^a徐州第三制药厂, 徐州 221007)

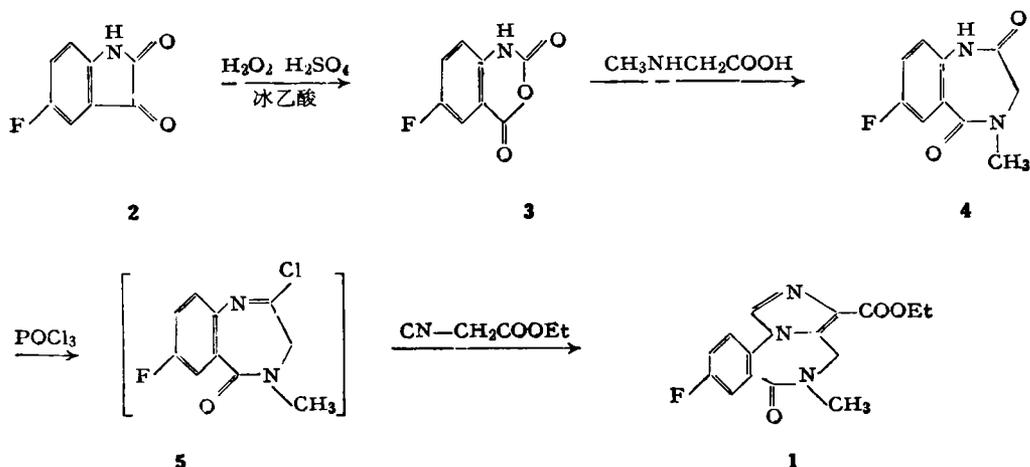
PENG Zhen-Yun*, QI Chao^a

(Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002; Xuzhou Third Pharmaceutical Factory, Xuzhou 221002)

氟马西尼(flumazenil, 1)是苯二氮草受体选择性拮抗剂, 作用于脑中苯二氮草受体, 阻滞该受体而不产生苯二氮草类药物的作用, 临床上用于终止由苯二氮草类药物诱导和维持的全身麻醉, 以及该类中毒的急救^[1]。文献报道 1 的合成路线有多种^[2,3]。本文以 5-氟靛红(2)为起始原料, 经过氧化氢氧化生成 6-氟靛红酸酐(3), 再与肌氨酸反应得苯并二氮杂草二酮(4), 最后与异氰基乙酸乙酯缩合得 1, 合成路线如下页。

2 在乙酸中很易为 30% 过氧化氢所氧

化, 少量硫酸可加速此反应。因其为放热反应, 温度要控制在 50°C 以下, 否则产率会下降。4 不能直接和异氰基乙酸乙酯缩合, 而须经过中间体氯代亚胺(5), 5 分子中的氯原子是较活泼的离去基团; 在强碱存在下, 异氰基乙酸乙酯是以负离子的形式和 5 反应^[2]。反应后 5 不经分离, 保存在 *N,N*-二甲基苯胺中, 直接用于下步反应。强碱和低温有利于异氰基乙酸乙酯负离子的形成和稳定, 本文所采用的碱为叔丁醇钠, 反应条件较温和, 产率接近文献^[3], 且产品易于分离和纯化。



实验部分

6-氟靛红酸酐(3)

将5-氟靛红(2)^[4]4.1 g(0.025 mol)悬浮于冰乙酸50 ml和浓硫酸1.5 g(0.015 mol)的混合液中,于30°C滴加30%过氧化氢水溶液10 g(0.1 mol),温度不得超过50°C。加毕,室温搅拌1 h所得黄色固体,用乙醇重结晶重3.7g。收率82%, mp 265~268°C(文献^[5] 265~268°C)。

7-氟-4-甲基-3H-1, 4-苯并二氮杂革-2,5-(1H,4H)-二酮(4)

将3 4.53 g(0.025 mol)和肌氨酸2.23 g(0.025 mol)于二甲基亚砜25 ml中,于100°C搅拌反应1.5 h,放冷得白色针状结晶,水洗、干燥重4.2g。收率80%, mp 262~263°C(文献^[2] 262~263°C)。

8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂革-3-羧酸乙酯(1)

将4 2.08g(0.01 mol)、N,N-二甲基苯胺12.1 g(0.1 mol)、三氯氧磷2.3 g(0.015 mol)与氯仿20 ml混合,回流2.5 h。倾入饱

和碳酸氢钠水溶液50 ml中,搅拌0.5 h,用氯仿20 ml×2提取,水洗,无水硫酸镁干燥,蒸去氯仿后得黄色溶液。

将叔丁醇钠1.44g(0.015 mol)和异氰基乙酸乙酯^[6]1.70 g(0.015 mol)溶于DMF 6 ml中,于40°C搅拌0.5 h,然后冷却至0°C,将如上所得黄色溶液慢慢滴加入此混合液中。于室温搅拌10 min后,加入乙酸1.5 ml,倾入冷水20 ml中,用氯仿20 ml×3提取,水洗(20 ml×5),无水硫酸镁干燥。回收氯仿,残留物用乙醇结晶,得白色针状结晶1.2g,收率40%, mp 200~203°C(文献^[2] 201~203°C)。元素分析(C₁₅H₁₄FN₃O₃)C、H、N实测值与计算值偏差均在0.2%以下。红外、质谱及¹H核磁谱与结构相符。

参 考 文 献

- 1 国家医药管理局医药工业情报中心站.世界药物指南.上海:上海医科大学出版社,1990:23~24
- 2 US 1982; 4346031 (Eur Pat Appl 1981; 27214) (CA 1981; 95: 115621g)
- 3 Watjen F *et al.* J Med Chem, 1989; 32: 2282
- 4 Yen VQ *et al.* J Org Chem, 1958; 23: 1858
- 5 Ger Offen 1981; 2925175 (CA 1981; 94: 175135r)
- 6 Obrecht *et al.* Synthesis, 1985; 4: 400

[1993年5月27日收稿]