

头孢吡肟合成的研究

于奕峰,傅德才,吕海军(河北科技大学化学与制药工程学院,河北 石家庄 050018)

摘要:通过 7-氨基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸盐(Ⅴ)与(Z)-2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基噻唑-4-基)苯并噻唑活性硫酸(Ⅵ)进行缩合,再经酸化合成了头孢吡肟的硫酸盐(Ⅶ),收率达到 54.8%。化合物(Ⅴ)的制取是以 7-苯乙酰氨基-3-氯甲基头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯(GCLE,Ⅰ)为原料,经过脱除苯乙酰基、亚胺化、碘代、季铵化、脱除保护基来实现,收率达到 22.4%。

关键词:头孢吡肟;7-氨基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸盐; (Z)-2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基噻唑-4-基)苯并噻唑活性硫酸;缩合

Study on the Synthesis of Cefepime

YU Yi-feng, FU De-cai, LU Lai-jun(College of Chemical Engineering and Pharmaceutics, Hebei University of Science and Technology, Hebei Shijiazhuang 050018, China)

ABSTRACT: Cefepime Sulfate(Ⅶ) can be synthesized in 54.8% yield by condensation 7-Amino-3-(1-methylpyrrolidinio) methyl-3-cephem-4-carboxylate Hydrochloride(Ⅴ) with 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetic Acid 2-benzthiazolyl Thioester(Ⅵ), and then acidified with 4N H₂SO₄. (Ⅴ) was prepared in 22.4% yield from Diphenylmethyl 7-phenylacetamide-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylate(GCLE,Ⅰ) by removing phenylacetamide, imidization, iodine replacement reaction, quaternization and deprotecting reaction.

KEY WORDS: Cefepime; 7-Amino-3-(1-methylpyrrolidinio) methyl-3-cephem-4-carboxylate Hydrochloride; 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetic Acid 2-benzthiazolyl Thioester; Condensation

头孢吡肟(Cefepime)属第四代头孢菌素,由美国布迈-施贵宝公司研制,1993 年于瑞典首次上市。其商品名为 Maxipime(马斯平),化学名为 7-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺乙酰氨基)-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸硫酸盐^[1,2]。头孢吡肟的体内、体外抗菌谱都很广^[3],其抗菌性能在许多方面优于第三代头孢菌素^[4,5]。

中国现代应用药理学杂志 2004 年 9 月第 21 卷第 7 期

关于头孢吡肟的合成,有文献报道^[6]以 7-氨基-3-氯甲基头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯盐酸盐为原料,和(Z)-2-甲氧亚胺基-2-(2-三苯甲胺基噻唑-4-基)乙酸缩合来修饰 7-位氨基。产物碘代活化后与 N-甲基四氢吡咯发生反应,于 3-位甲基上引入了季铵基团,季铵产物用三氟乙酸脱除保护基,得到了 BMY-28142 的三氟乙酸盐。也有报道^[7]以 7-ACA 为原

Chin JMAP, 2004 September, Vol. 21 No. 7

• 39 •

料,首先用有机硅对7-位氨基和4-位羧基进行保护,然后于3-位甲基上引入N-甲基四氢吡咯基团。该季铵产物脱除保护基后与氢碘酸成盐再与苯并三氮唑活性酯缩合,经酸化得到了目标化合物头孢吡肟的硫酸盐。文献报道的合成路线或产生了大量的 $\Delta 2$ 异构体,造成分离困难;或采用昂贵的有机硅试剂,反应需在绝对无水的条件下进行,实际操作中有一定的难度。

在头孢烯母核7-位氨基上引入侧链,国内普遍使用的是(Z)-2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基噻唑4-基)乙酸苯并噻唑活性

硫酯(VI)^[8]。该化合物在国内已有产品供应,因此本实验研究了用7-氨基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸盐(V)与(Z)-2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基噻唑4-基)苯并噻唑活性硫酯(VI)进行缩合,再经酸化来制备头孢吡肟的硫酸盐(VII)。中间体(V)的制备是以7-苯乙酰胺基-3-氯甲基头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯(GCLE, I)为原料经脱除苯乙酰胺基、亚胺化、碘代、季铵化、脱除保护基制得,具体合成路线见图1。

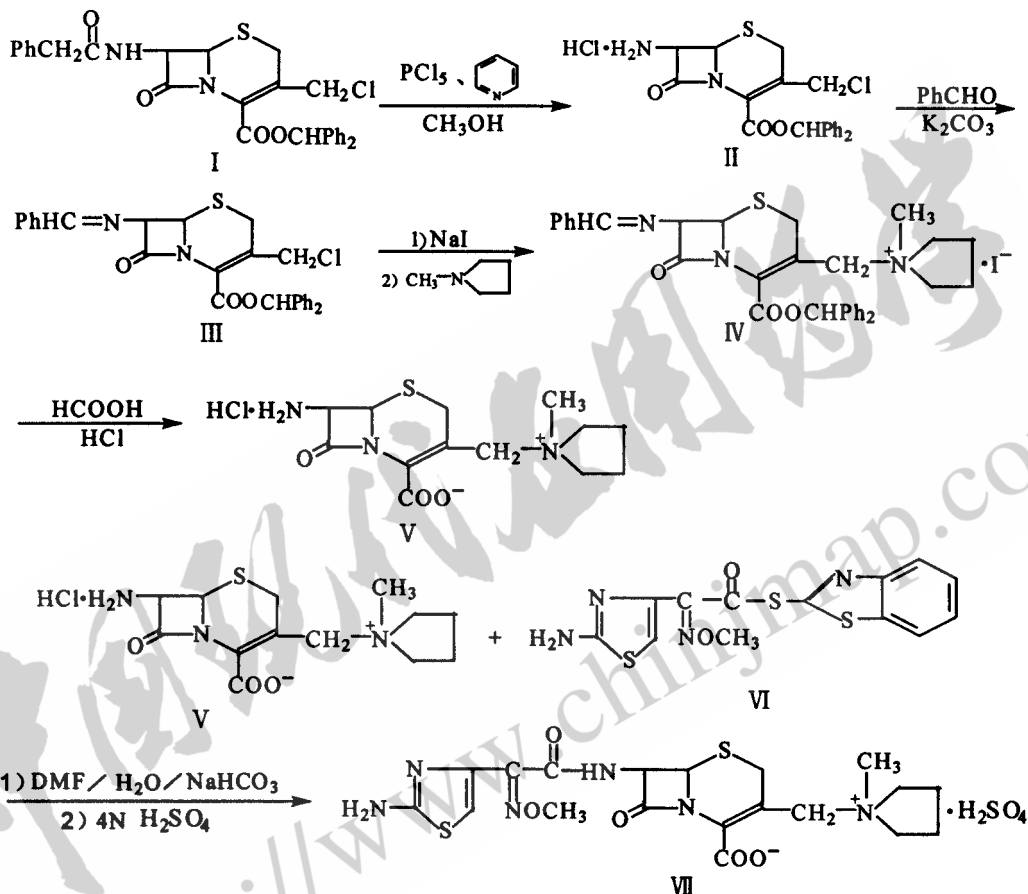


图1 头孢吡肟硫酸盐的合成

1 实验部分

主要仪器与药品:组合恒温磁力搅拌器、Heidolph WB2000 旋转蒸发仪、DZF-6030 型真空干燥箱、ZF-C 型三用紫外分析仪、Vavian Mercury-300 高分辨率超导核磁共振仪、Yanaco 微熔点测量仪。GCLE(工业品)、N-甲基四氢吡咯(化学纯)、其它相关试剂均为市售分析纯。

1.1 7-氨基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸盐(V)的制备

1.1.1 7-氨基-3-氯甲基头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯盐(VII)的制备 氮气保护下将 31.3g 五氯化磷与 500mL 二氯甲烷混合搅拌。0℃下加入 11.9 g 吡啶,搅拌 1h 后加入 26.6g GCLE(I),反应 3h 后降温至 -15℃,加入预冷的甲醇 200mL,搅拌 10min 后室温继续反应 2h。冷却下向反应浓缩液中加入 100mL 水,抽滤,干燥,得(II)13.36 克,收率 59.

3%。白色片状固体:MP 121.5℃(分解);¹H NMR (300MHz, DMSO)δ3.75 和 3.78(2H, ABq, J = 7.5Hz, 2-H), 4.48 和 4.49(2H, ABq, J = 4.2Hz, CH₂Cl), 5.27(1H, d, J = 5.4Hz, 6-H), 5.32(1H, d, J = 5.4Hz, 7-H), 6.98(1H, s, CHPH₂), 7.30 ~ 7.51(10H, m, Ph)。

1.1.2 7-苯甲亚胺基-3-氯甲基头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯(III)的制备 将 11g (II), 3g 苯甲醛与 100mL 二氯甲烷混合搅拌。0℃下滴加 8.8% 的碳酸钾溶液调节反应液的 pH = 8,反应 1h 后分液,水层用二氯甲烷萃取。合并两次有机层,干燥,浓缩后用乙酸乙酯和石油醚重结晶,得固体(III)10.8 克,收率 88%。浅黄色颗粒状固体:MP 110℃;¹H NMR (300MHz, CDCl₃)δ3.47 和 3.66(2H, ABq, J = 18Hz, 2-H), 4.32 和 4.43(2H, ABq, J = 12Hz, CH₂Cl), 5.19(1H, d, J = 5.1Hz, 6-H), 5.40(1H, d, J = 1.2Hz, 7-H), 7.0(1H, s, CHPH₂),

7.30~7.49(15H, m, Ph), 7.0(1H, d, $J = 1.5$ Hz, PhCH = N)。

1.1.3 7-苯甲亚胺基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯碘化物(Ⅳ)的制备 氮气保护下,将3.58g碘化钠溶于40mL丙酮并滴至10g(Ⅲ)与250mL四氯化碳混合液中,反应1h后,用硫代硫酸钠溶液洗涤,干燥。过滤,0℃下将1.86g N-甲基四氢吡咯滴至滤液中,搅拌,过滤,干燥,得(Ⅳ)10.43g。MP 121.5℃(分解)。

1.1.4 7-氨基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸盐(Ⅴ)的制备 10.43g(Ⅳ)的粗产品与11.6mL 88%的甲酸、6.4mL浓盐酸混合搅拌。活性炭脱色后滴至丙酮中,抽滤,得吸湿性白色固体,干燥后用水和乙醇重结晶,得(Ⅴ)3.13g,收率47.2%(Ⅲ-Ⅴ)。白色粉末状固体,MP 166.3℃(分解);¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 2.25(4H, m, pyrrolidine-H), 3.02(3H, s, N + CH₃), Ca. 3.54(4H, m, pyrrolidine-H), 3.96和4.05(2H, ABq, $J = 18$ Hz, 2-H), 4.56和4.75(2H, ABq, $J = 14$ Hz, CH₂N +), 5.22(1H, d, $J = 5$ Hz, 6-H), 5.44(1H, d, $J = 5$ Hz, 7-H)。

1.2 7-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺乙酰胺基)-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸硫酸盐(头孢吡肟硫酸盐)(Ⅶ)的制备

5mL水,10mL DMF 混合搅拌。0℃下加入0.4g(Ⅴ)、0.2g碳酸氢钠、0.32g苯并噻唑活性硫酸酯(Ⅵ),室温反应2h后抽滤,固体用水洗涤;滤液用4N硫酸调节至pH = 6,滴至丙酮中,抽滤,干燥,得白色粉末状固体0.64g。水和丙酮重结晶,得(Ⅶ)0.38g,收率54.8%。白色粉末状固体:MP 208℃(分解);¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 2.23(4H, b, pyrrolidine-H), 3.0(3H, s, N + CH₃), Ca. 3.51(4H, m, pyrrolidine-H), 4.79(3H, s, OCH₃), 5.36(1H, d, $J = 4.8$ Hz, 6-H), 5.86(1H, d, $J = 4.8$ Hz, 7-H), 7.14(1H, s, thiazole-H)。

2 结论

本文所述合成路线以国内常用的原料(Z)-2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸苯并噻唑活性硫酸酯和自制的7-氨基-3-(1-甲基吡咯)甲基头孢-3-烯-4-羧酸盐缩合再经酸化合成了头孢吡肟的硫酸盐,收率达到了54.8%,该合成路线尚未见文献报道。所用原料立足国内,安全易得,工艺简单。

参考文献

- [1] 郎奔,张惠君.第四代头孢菌素-头孢吡肟[J].天津药学,1999,11(2):6.
- [2] Ensemble 数据库.2003年9月更新.
- [3] 张婴元,张敬德,周东等.头孢吡肟体外抗菌作用研究[J].中国抗生素杂志,1999,24(5):359.
- [4] 赵旺胜,朱蔚,童明庆.头孢吡肟与其它广谱 β -内酰胺类抗生素体外抗菌活性比较[J].中国抗生素杂志,2000,25(1):33.
- [5] Neu Harold C., Chin Nai Xun, Jules Kethy. The Activity of BMY-28142, A New Broad Spectrum β -Lactamase Stable Cephalosporin[J]. J. Antimicrob. Chemother., 1986,17(4):441.
- [6] Tomatsu Kozo, Ando Shigeyuki, Masuyochi Shinji, Hirano Minoru, Miyaki Takeo, Kawaguchi Hiroshi. Antibacterial Activity of BMY-28142, A Novel Broad-Spectrum Cephalosporin[J]. The Journal of Antibiotics, 1986, 39(11):1584.
- [7] Steven P. Brundidge, Paul R. Brodfuehrer, Chet Sapino Jr., Kun M. Shin, Donald. Process for Preparing Cephalosporin Intermediates[P]. US4868294, Sep. 19, 1989.
- [8] 方时亮,丁自更,邵明华.头孢噻肟的合成新方法研究[J].化学世界,2001(8):430.

收稿日期:2004-07-15