

头孢硫脒合成工艺改进

王洪林, 李立威* (荆楚理工学院化工与药学院, 湖北 荆门 448000)

摘要: 目的 研究头孢硫脒的合成工艺, 使之适合工业化生产, 并提高收率。方法 以 7-ACA 为原料, 与溴乙酰溴在低温、碱性条件下经 C-7 位上的氨基酰化, 再同侧链二异丙基硫脒缩合制得头孢硫脒。结果 总收率由 45% 提高到 62%, 产物经 IR, MS, ¹H-NMR 确证结构。结论 改进后的工艺过程大为简化, 总收率得到了提高, 适合于工业化生产。

关键词: 头孢硫脒; 头孢菌素; 合成

中图分类号: TQ460.6; R916.693

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)02-0126-03

Improved Synthesis Process of Cefathiamidine

WANG Honglin, LI Liwei* (Chemical and Pharmaceutical Sciences, Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize the title compound and improve process to make it suitable for industrial production, and increase yield. **METHODS** Cefathiamidine was synthesized from 7-ACA as starting material, acylated by bromoacetyl bromide at C-7 position in a low temperature and alkaline condition, and then condensed by side chain diisopropylthiourea. **RESULTS** The overall yield was increased from 45% to 62%, the structure of product was confirmed by IR, MS, and ¹H-NMR. **CONCLUSION** The improved process was greatly simplified, with a total yield improved, and suitable for industrial production.

KEY WORDS: cefathiamidine; cephalosporin; synthesis

头孢硫脒(cefathiamidine, **1**)是我国惟一自主研发上市的头孢品种, 其抗菌谱广, 抗菌作用强, 不良反应小, 主要用于治疗敏感的革兰阳性菌和革兰阴性菌所引起的呼吸道感染、创伤及外科感染、皮肤及软组织感染、尿路感染、耳鼻喉感染、心内膜炎和败血症等^[1]。头孢硫脒目前国内使用量越来越大, 已成为年销售额过亿元的头孢类产品。经查阅有关文献^[2-7], 头孢硫脒主要有 2 条合成路线: 第 1 条是以 7-ACA(7-aminocephalosporanic acid, **2**)为起始原料, 在低温、碱性条件下与溴乙酰溴反应制得溴乙酰 7-ACA, 再与 N, N'-二异丙基硫脒在三乙胺存在下制备 **1**; 第 2 条是先由 N, N'-二异丙基脒基-2-硫代乙酸盐酸盐与 Vilsmeier 试剂作用制得活性酯, 再将活性酯与带有硅基保护基的 7-ACA 反应制得 **1**。通过研究比较, 发现第 1 条路线的原料易得, 操作简单, 易于工业化, 但收率较低, 仅为 45%; 第 2 条路线虽收率提高到 56%, 但其操作繁杂, 条件较苛刻, 所用硅烷

化试剂昂贵, 成本较高。本试验针对第 1 条合成路线的工艺加以研究改进, 首先避免原工艺中需采用大量的乙醚和乙酸乙酯等溶剂对反应物进行反复萃取、水洗及用无水硫酸钠干燥、过滤等过程, 其次取消用 2-乙基己酸钠的正丁醇溶液对反应物进行处理制成钠盐, 再用无机酸将分离出的钠盐进行酸化制成氨基酰化的头孢酸中间体(**3**)等繁琐过程, 从而使整个工艺过程变得非常简化, 并取消了使用大量的易燃易爆溶剂及贵重的原料, 工艺更加适合于工业化生产, 同时收率也得到了较大提高, 成本显著下降。合成路线见图 1。

1 实验材料

1.1 仪器

熔点测定仪(YRT-3, 天津大学精密仪器厂), 红外光谱仪(Avatar370, 美国 Nicolet 公司), 质谱仪(ZAB-HS, 英国 VG 公司), 核磁共振波谱仪(Mercury 400, Varian 公司, 内标 TMS)。

1.2 药品与试剂

作者简介: 王洪林, 男, 讲师 Tel: (0724)2313001 E-mail: whl@jcut.edu.cn
Tel: (0724)2313358 E-mail: liliwei@biocause.net

*通信作者: 李立威, 男, 硕士, 教授

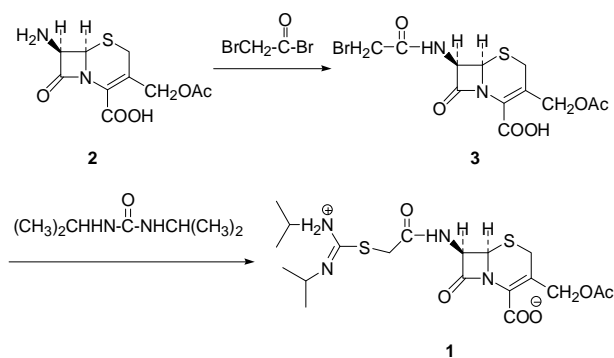


图 1 1 合成路线

Fig 1 Synthetic route of 1

7-ACA(2), 溴乙酰溴, 碳酸氢钠, 二氯甲烷, 丙酮, 二异丙基硫脒, 三乙胺均为工业级试剂。

2 方法

2.1 中间体(3)的制备

在 20 °C 下, 将 2(27.2 g, 0.1 mol) 加入到盛有 200 mL 水、200 mL 丙酮的 500 mL 三口瓶中, 搅拌下加入碳酸氢钠(25.2 g, 0.3 mol), 反应 20 min 后降温至 -5 °C, 滴加溴乙酰溴(20.1 g, 0.1 mol), 控制温度不超过 0 °C, 滴完后 0 °C 搅拌 30 min, 升至室温搅拌 60 min, 过滤, 滤液于 25 °C 减压蒸除丙酮, 残余液用 6 mol·L⁻¹ 的 HCl 调 pH 至 2, 过滤, 50 mL 水洗, 室温真空干燥, 得类白色固体 3 (28.2 g, 71.8%), mp 148~150 °C^[2]。

2.2 头孢硫脒(1)的制备

将中间体 3(3.93 g, 0.01 mol) 与 40 mL 二氯甲烷加入到 250 mL 三口瓶中, 搅拌下加入三乙胺(1.4 mL, 0.01 mol), 反应液澄清后, 再加入二异丙基硫脒(1.6 g, 0.01 mol), 室温反应 2 h, 滴加 50 mL 丙酮, 滴完后搅拌 20 min, 过滤, 用 15 mL 二氯甲烷洗涤, 室温真空干燥, 得 1 粗品, 以乙醇为溶剂进行重结晶, 得白色结晶性粉末 1 纯品(4.0 g, 84.6%), mp 149~151 °C^[2]。IR (KBr) cm⁻¹: 3 427, 3 225, 2 980, 2 939, 1 774, 1 739, 1 606, 1 392, 1 340, 1 231。MS(*m/z*): 473(M+H⁺), 413, 354, 275, 242。¹H-NMR(D₂O) δppm: 5.60~5.59(1H, d, *J*=5 Hz, 7-H), 5.11~5.10(1H, d, *J*=5 Hz, 6-H), 4.86~4.83(2H, m, -CH₂O-), 4.69~3.94(4H, m, -S-CH₂-, -CH-N-), 3.65, 3.39(2H, d, *J*=18 Hz, 2-H), 2.06(3H, s, -COCH₃), 1.24(12H, m, -C(CH₃)₂)。

3 实验结果

3.1 头孢硫脒(1)的小试结果

按上述操作步骤进行小试实验, 以 2 投料量

为(27.2 g, 0.1 mol), 分别试制 3 批, 第 1 步平均收率为 71.8%, 第 2 步平均收率为 84.6%, 总收率为 60.8%。见表 1 和表 2。

表 1 小试第 1 步反应试验结果

Tab 1 The lab experiment results of the first stage

批次	原料 2 投料量/g	中间体 3 的产量/g	3 的收率/%	平均收率/%
1	27.2	28.0	71.2	
2	27.2	28.2	71.7	71.8
3	27.2	28.5	72.5	

表 2 小试第 2 步反应试验结果

Tab 2 The lab experiment results of the second stage

批次	中间体 3 投料量/g	1 的产量/g	1 的收率/%	平均收率/%
1	3.93	3.96	83.7	
2	3.93	4.02	84.9	84.6
3	3.93	4.03	85.1	

3.2 头孢硫脒(1)的中试结果

按上述操作步骤进行放大实验, 以 2 投料量为(2.72 kg, 10 mol), 分别试生产 3 批, 第 1 步平均收率为 72.7%, 第 2 步平均收率为 85.2%, 总收率为 62%。见表 3 和表 4。

表 3 中试第 1 步反应试验结果:

Tab 3 The pilot-scale test results of the first stage

批次	原料 2 投料量/kg	中间体 3 的产量/kg	3 的收率/%	平均收率/%
1	2.72	2.896	73.69	
2	2.72	2.820	71.76	72.7
3	2.72	2.854	72.62	

表 4 中试第 2 步反应实验结果:

Tab 4 The pilot-scale test results of the second stage

批次	中间体 3 投料量/kg	1 的产量/kg	1 的收率/%	平均收率/%
1	2.360	2.414	85.14	
2	2.360	2.420	85.38	85.2
3	2.360	2.412	85.08	

4 讨论

本试验以 2 为原料, 经 C-7 位氨基酰化, 再同侧链二异丙基硫脒缩合 2 步反应制得头孢硫脒, 总收率由文献报道^[2,4]的 45% 提高到 62% (以 7-ACA 计), 整个优化后的工艺操作简单, 后处理不再需采用乙醚、乙酸乙酯、正丁醇、2-乙基己酸钠及 MIBK 等, 反应条件温和, 原料易得, 成本低廉, 易于实施规模化生产。

按照本试验优化后的工艺进行了小试试验和中试验证, 产品收率、质量均较稳定, 表明该工艺成熟可靠。

(下转第 180 页)

(上接第 127 页)

本工艺中产生的废液仅为低酸性水溶液，可通过中和后处理，有机溶剂可回收利用，整个工艺不产生有毒气体，对环境几乎无污染。

REFERENCES

- [1] WANG W M. Cefathiamidine-the cephalosporin which was researched and made in China [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2003, 24(3): 179-181.
- [2] CRAST L B. 7-[α -(1, 3-substituted amidino-2-thio) acetamido]

- cephalosporanic acids: US, 3646025 [P]. 1972-02-29.
- [3] SUSUMU N. Substituted 3-cephem compounds as antibacterial agents: US, 5079242 [P]. 1992-01-07.
- [4] LIU D Q, XU C S. Improved synthesis of cephathiamidine [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2001, 11(5): 293-294.
- [5] WANG W M, LIU X B. The preparation methods and usages of crystal cefathiamidine: China, 03136191 [P]. 2005-7-27.
- [6] LIU X B, XU S W, DENG Z M. A new purification method of crude cefathiamidine [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2007, 32(10): 51-52.
- [7] GUO C, FANG L. The synthesis of cefetamet [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 1994, 19(6): 421-422.

收稿日期: 2009-03-31