

头孢哌酮中间体 7-TMCA 盐酸盐合成工艺的改进

高晓荣¹, 李俊波², 魏文珑^{3*}, 常宏宏³ (1.太原科技大学化学与生物工程学院, 太原 030021; 2.长治医学院药理学系化学教研室, 山西 长治 046000; 3.太原理工大学化学化工学院, 太原 030024)

摘要: 目的 对抗生素头孢哌酮中间体7-TMCA 盐酸盐的合成方法进行改进。方法 以1-甲基-5-巯基四氮唑和7-氨基头孢烷酸为原料, 采用三氟化硼乙腈络合物催化合成7-TMCA盐酸盐, 并通过均匀试验对合成工艺进行了优化。结果 合成产物经熔点、IR确证, 收率为92.0%。结论 此方法收率高, 产品纯度好, 适合工业化生产。

关键词: 头孢哌酮; 7-TMCA 盐酸盐; 三氟化硼乙腈络合物

中图分类号: TQ460.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2009)10-0832-03

The Improvement of Synthetic Process for the Cefoperazone Intermediate—7-TMCA·HCl

GAO Xiaorong¹, LI Junbo², WEI Wenlong^{3*}, CHANG Honghong³ (1.College of Chemistry and Biological Engineering, Taiyuan University of Science and Technology, Taiyuan 030021, China; 2.Department of Chemistry, the Department of Pharmacology, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; 3.College of Chemistry and Chemical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The synthetic method of the cefoperazone intermediate—7-TMCA·HCl was improved in the paper. **METHODS** 1-methyl-5-mercapto-tetrazole and 7-amino-cephalosporin acid (7-ACA) was used as raw material and acetonitrile-boron trifluoride complex was utilized as catalyst to synthesize 7-TMCA·HCl. At the same time the synthetic process was optimized by the uniform experiment method. **RESULTS** The product was identified by melting point and IR spectra, the yield can reach up to 92.0%. **CONCLUSION** The product was obtained with much higher yield and good purity. It was suitable for industrial applications.

KEY WORDS: cefoperazone; 7-TMCA·HCl; acetonitrile-boron trifluoride complex

7-TMCA 的化学名为7-氨基-3-[[[(1-甲基-1H-5-四氮唑基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸, 7-TMCA盐酸盐(1)是合成头孢类抗生素的重要中间体, 其质量对头孢类药物的收率和质量起着重要的作用^[1-2]。

1 合成路线

有关7-TMCA 盐酸盐的合成方法, 主要包括: 氨基(包括氨水、三乙胺)催化法^[3]。该法一般以水为反应溶剂, 有机碱或无机碱为催化剂, 但由于碱在水溶液中对β-内酰胺环具有一定的破坏作用, 收率很低, 只有60%~70%; 强酸催化法^[1]。该法过去常用, 收率较高, 在70%~80%左右, 但污染大, 后处理复杂, 目前很少使用; 三甲基硅碘催化法^[4]。该法反应时间短, 但收率低, 较少用于大生产; 三氟化硼(BF₃)催化法^[1]。BF₃非强酸强碱且剪性强, 可以与体系中的溶剂形成溶剂络合物, 作为反应介

质, 有利于反应的进行和杂质的去除, 并且由于增加了反应体系中的离子强度, 有利于在C3位置上进行S_N2反应, 使收率比传统的浓H₂SO₄法明显提高, 同时避免了强碱对7-ACA 母核的破坏。

BF₃ 催化法大多采用三氟化硼乙醚络合物(BF₃-Et₂O)作为催化剂^[1,5], 但该法的缺点是制得的产物呈浅黄色, 质量较差, 用其制备的头孢哌酮粗品精制困难^[5]。经查阅文献发现, 近年来一种新的三氟化硼络合物催化剂三氟化硼乙腈络合物(BF₃-CH₃CN)正崭露头角。本试验在确定以 1-甲基-5-巯基四氮唑(简称 MMTZ)和 7-氨基头孢烷酸(简称 7-ACA)为原料, 采用三氟化硼乙腈络合物催化合成 7-TMCA 盐酸盐工艺的基础上^[6], 结合实际应用进一步采用均匀试验设计对工艺进行优化, 以期得到最佳工艺条件, 从而进一步提高收率, 降低成本, 合成路线见图 1。

作者简介: 高晓荣, 女, 硕士, 讲师 Tel: (0351)6553769
Tel: (0351)6111165 E-mail: weiwenlong@tyut.edu.cn

E-mail: dongdong3769@126.com *通信作者: 魏文珑, 男, 教授

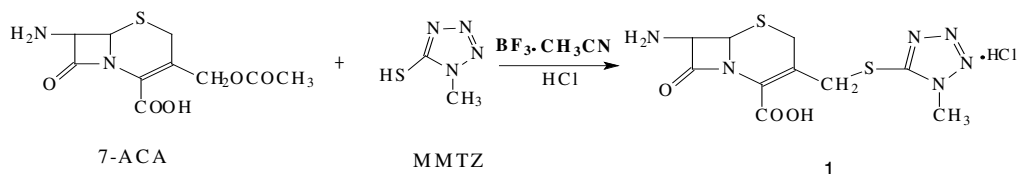


图1 7-TMCA·HCl的合成路线图

Fig 1 The synthetic route of 7-TMCA·HCl

2 合成试验

2.1 仪器及试剂

TX-4熔点测定仪,日本岛津FT-IR8400S红外光谱仪,日本岛津SPD-10AVP高效液相色谱仪。7-ACA(山西威齐达药业有限公司,工业级,批号:09066); MMTZ(浙江省东阳市吴氏精细化工厂,工业级,批号:20060916); 三氟化硼乙腈[格兰特医药科技(南通)有限公司,纯度:20.33%,工业级]。其余试剂均为分析纯。

2.2 实验步骤

在三口瓶中加入适量三氟化硼乙腈溶液和乙腈,冰浴冷却搅拌降温至 10 °C 以下,一次性加入 MMTZ 后搅拌 30 min,分 3 次平均加入 7-ACA,每次加料间隔 15 min,加料过程中保持反应体系温度不超过 10 °C。加毕,撤去冰浴,水浴加热保温

反应数小时。反应毕,减压蒸馏回收溶剂,余液冰浴降温低于 5 °C 后滴加适量 6 mol·L⁻¹ 盐酸调节 pH 值,并在此温度下继续搅拌 3~4 h,使晶体完全析出。抽滤,滤饼用丙酮-乙腈(1:1)洗涤 3 次,经真空干燥得产物 **1**,熔点为 199~201 °C(文献^[5]:198~200 °C)。IR 分析 (cm⁻¹): 3 400(ν_{OH}), 3 172(ν_{NH}), 2 580(δ_{CH₂-S}), 1 800(ν_{C=O}), 1 618(δ_{NH}), 1 541(δ_{CH₃}), 1 410(δ_{NCH₃}), 1 290(ν_{CN})。经 HPLC 分析(面积归一法)含量为 99.33%。

3 实验结果

采用均匀试验设计对 7-TMCA 盐酸盐的合成工艺进行优化。

根据探索试验确定均匀试验条件,选择影响试验结果的 6 个因素,各因素分别取 10 个水平,试验方案及结果见表 1。

表 1 均匀试验方案及结果

Tab 1 Project and results of homogeneous design

实验号	实验条件						Y 收率/%
	X ₁ 催化剂量/mL	X ₂ 乙腈量/mL	X ₃ 7-ACA/MMTZ /mol/mol	X ₄ 反应温度/°C	X ₅ 反应时间/h	X ₆ HCl 用量/mL	
1	8	25	1:1.2	30	7	46.7	-
2	10	35	1:1.5	45	3	40.0	13.7
3	12	45	1:2.0	25	10	33.3	35.7
4	13	55	1:0.8	42	6	26.7	46.6
5	14	65	1:0.7	20	2	23.3	37.0
6	15	20	1:1.6	40	9	16.7	63.1
7	16	30	1:0.9	15	5	13.3	61.7
8	18	40	1:1.0	38	1	10.0	89.2
9	20	50	1:1.4	10	8	6.7	75.4
10	22	60	1:1.8	35	4	5.0	78.2

注: 7-ACA 用量为 0.02 mol

Note: The T-ACA dosage is 0.02 mol

经过数据^[7-10]处理得回归方程为:
 $Y = -598 + 27.5X_1 - 1.15X_2 - 17.1X_3 - 0.256X_4 - 0.658X_5 + 263 \lg X_6$

利用软件进行分析得反应优化条件为 X₁=22 mL, X₂=40 mL, X₃=1:0.9, X₄=38 °C, X₅=6 h, X₆=46.7 mL, 并在此条件下进行 5 次验证实验, 收率分别为 91.6%, 92.0%, 91.8%, 90.9%, 91.4%。

由结果可知, 通过均匀试验设计得到合成 7-TMCA 盐酸盐的优化反应条件为当原料 7-ACA 的投料量为 0.02 mol 时, MMTZ 用量为 0.018 mol, 催化剂三氟化硼乙腈络合物用量为 22 mL, 溶剂乙腈用量为 40 mL, 反应温度为 38 °C, 反应时间为 6 h, 6 mol·L⁻¹ 盐酸用量为 46.7 mL, 反应最高收率为 92.0%(文献[1]收率 87.8%, 文献[5]收率 82.0%)。

4 讨论

实验中反应溶剂用量主要是由原料 7-ACA 和 1-甲基-5-巯基四氮唑在乙腈中的溶解度决定的, 溶剂用量较大时, 有利于使反应成为均相体系, 从而提高收率。通过研究发现当 7-ACA 用量为 5.50 g、MMTZ 用量为 2.10 g 时, 溶剂乙腈最佳用量为 40 mL, 文献[1]中当 7-ACA 用量为 2.72 g、MMTZ 用量为 1.30 g 时, 溶剂乙腈用量为 30 mL; 文献[5]中当 7-ACA 为 54.4 g、MMTZ 用量为 34.8 g 时, 溶剂乙腈为 350 mL。

实验中催化剂用量主要是由所用催化剂三氟化硼乙腈络合物中三氟化硼的含量决定的, 另外不同的催化剂其最佳用量也不同, 通过试验发现催化剂三氟化硼乙腈络合物的用量对收率有较大影响, 当用量较小时甚至得不到产物。

REFERENCES

- [1] HUANG J J, LUO C, HUANG M K. The improvement of synthesis process for the intermediate of cefoperzaone—7-TMCA-HCl [J]. Heilongjiang Med Pharm(黑龙江医药科学), 2000, 23(6): 82-83.
- [2] HOU Y, ZHANG Y, WU P C. Advanced intermediates for semisynthesis cephalosporin [J]. Fine Spe Chem(精细与专用化

学品), 2004, 12(3/4): 9-11.

- [3] REINEI D, WEISS V, BROMBACHER U, et al. A novel patent and long-acting parenteral cephalosporin [J]. J Antibiot, 1980, 33(7): 783-786.
- [4] WHEELER W J, DEETER J B, FINLEY D R, et al. The synthesis and biological evaluation of 7- β -[2-(5-amino-(1,2,3)oxadiazol-3-yl)-2-methoximinoacetamido]-cephalosporin derivatives [J]. J Antibiot, 1986, 39(1): 111-120.
- [5] XU Y G, JI M, HUA W Y. Improvement on synthesis of cefoperazone[J]. J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报), 1997, 28 (5): 264-266.
- [6] GAO X R, WEI W L, ZHANG B, et al. Synthesis and analysis of 7-TMCA-HCl [J]. Chem Ind Times(化工时刊), 2008, 22(12): 23-25.
- [7] LI J F, WANG G Y, ZHOU T M, et al. The application of uniform design method for synthesizing *p*-fluorobenzyl-amine[J]. J Math Med(数理医药学杂志), 2001, 14(1): 88-89.
- [8] LI J F, LI B, DONG D C, et al. The application of uniform design method for synthesizing 6-methyl-8-cyanome-thyl-2',3',4'-trimethoxy Flavone[J]. J Math Med(数理医药学杂志), 2003, 16(1): 67-68.
- [9] WANG X, LI J F, ZHOU S J, et al. Investigation of preparation of 2-methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole with uniform design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 1998, 15(2): 31-32.
- [10] LI W, FAN Y Q, JI Y B, et al. Optimization of the extraction conditions for ferulic acids and the total phenolic acid from ligusticum shuanxiong hort by using homogeneous design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2007, 24(3): 198-201.

收稿日期: 2009-03-25