文章编号: 1008-1542(2008)02-0146-03

# 头孢克罗的合成方法研究

王 辉[1], 刘守信[2], 何慧民[2], 殷 杰[2], 丈科[2], 李 芳[2]

(1. 河南煤矿安全局信息中心, 河南郑州 450016; 2. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

摘 要: 采用"一锅烩"法, 以 7-戊二酰氨基-3-羟基-3-头孢烯亚砜双二苯甲酯为原料, 二氯三苯基膦为氯化剂, 与脱戊二酰基反应, 并用异丙醇还原亚砜合成 7-氨基-3-氯-3-头孢烯酸二苯甲酯的合成方法, 选择苯甘氨酸酰氯盐酸盐为酰化剂, 再还原脱去二苯甲烷可获得头孢克罗。产物结构经 IR, NMR 和 MS 等方法予以确证。

关键词: 头孢克罗; 氯化; 缩合; "一锅烩"; 合成

中图分类号: TQ245.2+4 文献标识码: A

# Study on the synthetic method of cefacor

WANG Hui[1], LIU Shou-xin[2], HE Hui-min[2], YIN Jie[2], DING Wen-ke[2], LI Fang[2]

(1. Information Center, Henan Colliery Security Department, Zhengzhou Henan 450016, China; 2. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

**Abstract:** Bis(diphenylmethyl) 7(R)-glutaroylamino-3-hydroxyceph-3-em-4-carboxylate 1(S)-oxde is used as starting material to react with dichlorotriphenyl phosphine for synthesis of diphenylmethyl 7(R)-amino-3-chloroceph-3-em-4-carboxylate HCl salt by using "one pot" technology. Cefacor is synthesized by using phenylglycin chloride HCl salt as acylation reagent. The structure of cefacor is confirmed by IR, NMR and MS.

**Key words:** cefacor; chlorination; condensation; "one pot"; synthesis

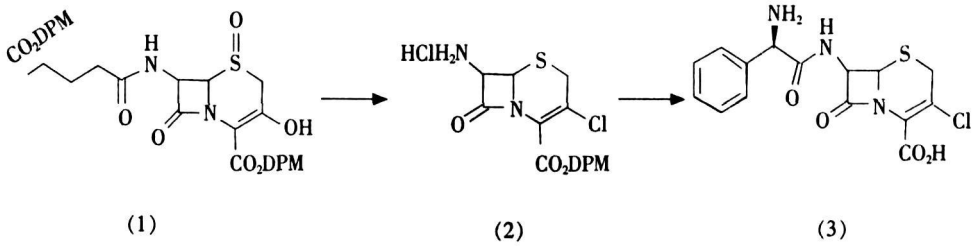
头孢克罗是一种广谱抗菌药, 对葡萄球菌、肺炎球菌、大肠杆菌、化脓性链球菌、奇异变形杆菌等有良好的抗菌作用[1], 虽然中国能够生产该原料药, 但每年仍在大量进口。视 3-羟基衍生物的来源, 头孢克罗的合成主要有 4 种途径。较早的方法是以氨基 N-酰化 7-ACA 为原料, 经硫代、消去、臭氧化等步反应制取 3-羟基衍生物[2]; 第 2 种途径是以头孢 C 为原料, 经 *D*-氨基酸氧化酶催化氧化、亚砜化、电解还原、酯化和臭氧化等步反应[3]; 第 3 种方法是以青霉素 V 亚砜的对硝基苄酯为原料, 经氯化开环、环合、消去以及臭氧化等过程[4]; 第 4 种方法是以青霉素 G 钾盐为原料, 通过酯化、氧化、开环、臭氧化以及还原等多步反应[5]。3-羟基衍生物的氯代是头孢克罗合成的关键反应之一, 文献中使用了不同的氯化剂[3]。笔者重点研究了以 7-戊二酰氨基-3-羟基-3-头孢烯亚砜双二苯甲基酯(1)为起始原料, 用"一锅烩"的方法完成了氯化、亚砜还原和脱除戊二酰单酯, 合成出 7-ACCA 二苯甲酯的盐酸盐, 再进一步与苯甘氨酸酰氯盐酸盐缩合、还原脱二苯甲烷, 完成头孢克罗的合成。其反应过程见图 1。

收稿日期: 2008-03-11; 修回日期: 2008-04-03; 责任编辑: 张士莹

作者简介: 王 辉(1964-), 男, 河南郑州人, 工程师, 主要从事煤矿安全和制药安全评价以及化学合成药工艺方面的研究。

联系人: 刘守信教授

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net




(1)　　(2)　　(3)

图 1　头孢克罗合成反应

Fig. 1　Reaction of cefacor synthesis

## 1　实　验

### 1.1　试剂和仪器

所用试剂和溶剂需进行无水处理[6]。(1) 和苯甘氨酸 Dane 氏盐均为工业品, 其他反应物为分析纯试剂。

XT-4 型显微熔点测定仪, 温度计未校正; PE-1730 型傅里叶变换红外分光光度计; Bruker-500 型 NMR。

### 1.2　二氯三苯基膦试剂的制备

将装有温度计、氮气导管、滴液漏斗的干燥洁净的 250 mL 三口烧瓶置于丙酮-冰盐浴中, 保持反应瓶内为氮气氛, 加入 80 mL 二氯甲烷、0.75 mL 吡啶。待溶液冷却到 - 30 ℃后, 缓慢通入氯气 4.7 g(0.066 mol), 恒温搅拌 20 min。通过滴液漏斗加入 16 g(0.061 mol) 三苯基膦溶于 50 mL 二氯甲烷的溶液, 搅拌 1 h, 在 - 30 ℃左右的条件下保存, 待用。

### 1.3　7-氨基-3-氯-3-头孢烯酸二苯甲酯盐酸盐(2) 的制备

将上述反应装置置于 - 42~ - 38 ℃的冷浴中降温, 在搅拌的条件下加入化合物(1) 9.9 g(0.0146 mol), 因反应放热, 所以要控制温度不超过 - 18 ℃, 反应 30 min。在保持 - 18~ - 15 ℃的条件下, 在 45 min 内通过滴液漏斗加入 15 mL 二氯甲烷与 3.4 mL(0.042 mol) 吡啶形成的溶液。滴加完后, 继续搅拌反应 20 min, 再将 12 mL 的异丁醇通过滴液漏斗加入反应器, 控制温度在 - 5 ℃以下。在 - 18~ - 15 ℃继续搅拌 1.5 h 后, 向反应器中通入氯化氢气体。将形成的黏稠物料在 20~ 30 ℃下反应 1 h, 经过滤获得结晶产品(2), 将其用二氯甲烷洗涤, 真空干燥, 即得纯品 5.3 g, 收率为 83%。

### 1.4　头孢克罗的制备

将 5.3 g(0.012 1 mol) 的 7-氨基-3-氯-3-头孢烯酸二苯甲酯盐酸盐(2) 溶于 100 mL 的二氯甲烷和 2 mL 的 DMF(N, N-二甲基甲酰胺) 中, 于室温下搅拌并加入 3.0 g(0.028 mol) 的三乙胺和 0.2 g 的 DMAP(4-二甲氨基吡啶)。将溶液冷却至 0~ 5 ℃, 加入苯甘氨酸酰氯盐酸盐 2.8 g(0.013 6 mol)。控制反应温度逐步升高至室温, 继续反应 4 h。反应完毕后, 倒入 200 mL 的蒸馏水中, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 干燥, 浓缩。

将浓缩后的剩余物悬浮于 80 mL 的乙醇和水中, 加入盐酸调节 pH 值至悬浮物近乎全溶, 加热搅拌, 于 45~ 62 ℃条件下加入 2.5 g 锌粉。控制温度, 继续反应 2 h。反应结束后, 过滤除去固体杂质, 用三乙胺调节 pH 值为 4.0~ 4.5, 头孢克罗即可从溶液中析出。过滤, 用乙醇-水洗涤, 再用乙腈作进一步纯化即可得到 3.5 g 头孢克罗, 收率为 78%。

## 2　结果与讨论

1) 对于 7-戊二酰氨基-3-羟基-3-头孢烯亚砜双二苯甲酯的氯代反应文献报道了多种氯化剂, 包括氯化亚砜、三氯化磷、三氯氧磷、草酰氯、光气、二氯亚磷酸三苯酯等。每一种氯化剂均有其特点, 常常与 7 位的酰基相关。笔者之所以采用二氯三苯基膦, 主要考虑到其氯化活性适中的特性。但在使用过程中, 体系必须是干燥的, 无论是水、醇等都可能影响反应的结果。氯代反应的另一关键条件是温度, 反应温度过低, 反应速度

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

慢; 反应温度过高, 导致副反应增多。实际上在第 1 步反应中, 除氯化反应之外, 同时还完成了戊二酰基的脱除和亚砜的还原, 其中戊二酰基的脱除在氯化的同时就能完成, 而亚砜的还原是以异丁醇为还原剂完成的。

2) 在进行 7 位氨基上的酰化反应时, 选择苯甘氨酸酰氯盐酸盐为酰化剂, 而没有使用苯甘氨酸 Dane 氏盐, 也没有采用活性酯。苯甘氨酸酰氯盐酸盐使用简单明快, 副反应少, 有利于后续的分离纯化。在脱除二苯甲酯的过程中, 曾经考虑在 N 酰化之前完成, 如果是这样的话, 就存在用有机硅保护羧基的问题。鉴于此, 笔者采用先缩合、再还原脱二苯甲烷的方法。

3) 头孢克罗结构的表征采用 IR, NMR, MS 等方法。IR 采用溴化钾压片法, 在 3 230 $cm^{-1}$和 3 423.6 $cm^{-1}$有氨基的 N—H 吸收峰和酰胺的 N—H 吸收峰, 在 2 415~ 3 230 $cm^{-1}$存在羧酸吸收带, 更特别的是 1 775 $cm^{-1}$的 β-内酰胺羰基吸收峰, 1 609 $cm^{-1}$和 1 508 $cm^{-1}$是表现出苯环的一组特征吸收峰。$^1$H NMR 仅有 6 组质子吸收峰, δ3.35 和 δ3.80 分别为双重峰($J_1$= 17.6 Hz, $J_2$= 18.0 Hz), 归属为—$CH_2$; δ5.15 和 δ5.72 分别为双重峰($J_1$= 4.6 Hz, $J_2$= 5.0 Hz), 2 组峰相互耦合说明 2 个质子处于两相连接的碳上; δ5.21 的单峰是侧链苯甘氨酰基的 α-H; δ7.81 处的吸收峰归属于苯环的 5 个质子。$^{13}$C NMR 图谱中 δ32.13, 59.53, 59.90 和 61.64 的 4 个碳原子均为饱和碳, 各碳原子的化学位移的差别是因其所在的化学环境不同所致。118.66, 131, 13, 131.84, 132.61, 133.45 和 134.49 等处的吸收峰均为不饱和体系的特征吸收, 归属于苯环和烯烃, 其中 6 号和 8 号峰分别是一对间位碳和邻位碳的重叠吸收峰。在图谱中显示, 分子中有 3 个羰基, 吸收位置在 166.13, 170.17 和 172.40。MS($C_{15}H_{14}ClN_3O_4SH_2O$) 所测化合物的质谱显示, 主要存在的碎片峰有 *m/e* 为 367.9, 334, 234.9, 192, 174, 118, 106 和 91 等 8 个, 其中分子离子峰 $M+1$ 为 367.9($M$ 为相对分子质量)。

4) 质谱中分子离子峰显示, 测定化合物的相对分子质量为 367.9, 与无水头孢克罗相一致。红外数据说明, 测定化合物的结构中存在 1 个氨基、1 个酰胺基, 同时还含有 3 个羰基, 即 β-内酰胺羰基、羧酸羰基和酰胺羰基, 而且$^{13}$C NMR 数据对此进行了佐证。此外, 红外图谱还显示, 在测定化合物的结构中含有苯环, 这一结果同样由$^{13}$C NMR 图谱予以佐证, 而这些信息正好与头孢克罗的结构特征相一致。所以, 从官能团的角度看, 所测化合物就是头孢克罗。$^1$H NMR 与$^{13}$C NMR 证实了测定化合物分子中碳原子、氢原子的相关性与头孢克罗也是一致的。

参考文献:

[1] KUKOLJA S, CHAUVETTE R R. In Chemistry and Biology of β-lactam Antibiotics[M]. New York: Academic Press, 1982.

[2] CHAUVETTE R R, PENNINGTON P A. Chemistry of cephalosporin antibiotics 30. 3-methoxy- and 3-halo-3-cephems[J]. J Med Chem, 1975, 18: 403-410.

[3] BERNASCONI E, LEE J, SOGLI L, et al. Development of a commercial process based on cephalosporin C(part Ⅲ): Process for the conversion of 3-exomethylene-7(R)-glutaroylaminocepham-4-carboxylic acid 1(S)-oxide to ceftibuten[J]. Org Process Res Dep, 2002, (6): 169-176.

[4] COPP J D, THARP G A. Optimization of the *penicillin* ring expansion reaction through the use of an alkene as a HCl scavenger[J]. Org Process Res Dep, 1997, (1): 92-99.

[5] YOSHUOKA M. Synthetic studies related to oral β-lactam antitiotics[J]. Pure Appl Chem, 1987, 59: 1 041-1 049.

[6] ARMAREGO W L, PERRIN D D. Purification of Laboratory Chemicals[M]. 4th ed. London: Butterworth-Heinemann, 1997.

(上接第 **103** 页)

参考文献:

[1] PÉREZ C. On the two-weight problem for singular integral operators[J]. Ann Scuola Norm Sup Pisa Cl Sci, 2002, (5): 821-849.

[2] PÉREZ C. Weighted norm inequalities for singular integral operators[J]. J London Math Soc, 1994, (2): 296-308.

[3] CRUZ-URIBE D, PÉREZ C. Sharp two-weight, weak-type norm inequalities for singular integral operators[J]. Math Res Lett, 1999, (6): 417-428.

[4] STEIN E M. Singular Integral and Differentiability Properties of Function[M]. Princeton: Princeton Univ Press, 1970.

[5] PÉREZ C. Sharp weighted endpoint estimates for commutators of singular integrals[J]. Michigan Math J, 2001, (49): 23-37.

[6] PÉREZ C. Sharp estimates for commutators of singular integrals via iterations of the hardy-littlewood maximal function[J]. Fourier Anal Appl, 1997, (3): 743-756.

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net