

文章编号: 1000-5862(2012)06-0551-03

甲氧头孢中间体 7-MAC 的合成工艺改进

高 明, 李德江*

(三峡大学化学与生命科学学院, 湖北 宜昌 443002)

摘要: 以 7-ACA 为原料, 浓硫酸作催化剂, 乙腈为溶剂, 与 1-甲基-5-巯基-1, 2, 3, 4-四氮唑反应得到中间体 7-TMCA, 产率为 90%; 再以二甲基亚砜为溶剂, 将新制的二苯基重氮甲烷与 7-TMCA 在 45 °C 反应 5 h, 得中间体 7-ATCA, 产率为 92%; 7-ATCA 与 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛加热回流得中间体 Schiff Base A, 产率为 95%; Schiff Base A 与复合氧化剂 B、甲醇反应得 Schiff Base B, 产率为 93%。最后以甲醇-THF-H₂O 为溶剂, 将 Schiff Base B 与 Girard T 试剂反应得 7-MAC, 产率为 92%。7-MAC 的总收率达到 62%, 其结构经核磁共振谱及质谱确证。

关键词: 7-MAC; 合成; 工艺改进

中图分类号: O 625.31

文献标志码: A

0 引言

7-MAC, 化学名为 7 β -氨基-7 α -甲氧基-3-(1-甲基-1H-四唑-5-硫甲基)-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯, 是合成头孢美唑^[1]、头孢替坦二钠^[2]、头孢布宗钠^[3-4]的关键中间体, 近年来, 对甲氧头孢中间体的需求越来越大。汪令等^[5]以 7-TMCA 为原料, 先对 7 β 位的氨基进行结构修饰, 然后上保护基, 在 7 α 位上甲氧基, 最后脱去氨基上的保护基, 得到 7-MAC, 总收率为 30.2%。该合成路线反应条件容易控制, 但收率不高, 不适合工业生产。刘沫毅等^[6]以 7-ACA 为原料, 通过上保护基、缩合、氧化、加成以及取代等 5 步反应制备 7-MAC, 总收率为 32.3%。该路线采用了具有强烈刺激性、腐蚀性的三氟化硼乙醚溶液, 同时采用重金属氧化物过氧化镍进行氧化, 对环境污染较大, 且产率不高, 不适合工业生产。刘长宝、薛亮等^[7]的专利的合成路线是以 7-TMCA 为原料, 先通过 *N*, *O*-双三甲硅基乙酰胺(BSA)上三甲硅基硅保护基, 然后上甲硫基、二苯甲基, 最后上甲氧基的同时脱去甲硫醇, 总收率为 70.2%, 由于该合成路线采用了甲硫氯作氨基保护剂, 反应后释放出甲硫醇, 甲硫醇常温下为无色易燃气体, 具有令人不愉快的

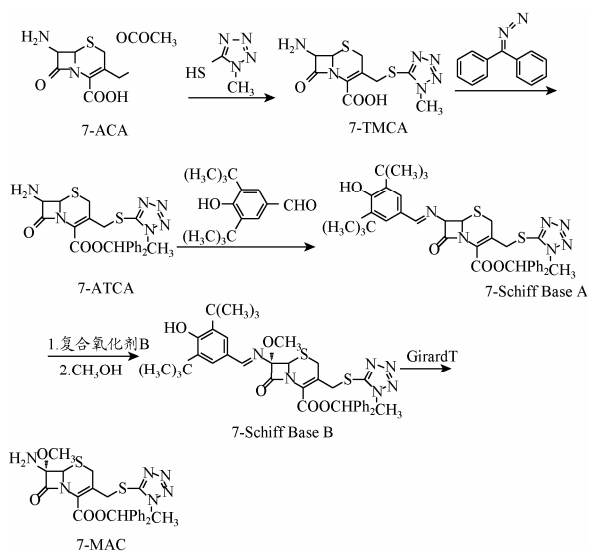
臭味, 很难根除。百万分之一浓度的甲硫醇在人吸入后可引起头痛、恶心及不同程度的麻醉作用, 高浓度吸入可引起呼吸麻痹而死亡, 对环境造成极大污染。Kunio Atsumi 等^[8]以 7-TMCA 为原料, 先上二苯甲基保护基, 然后在 7 β 位对氨基进行修饰后再在 7 α 位上甲氧基, 最后脱去氨基保护基, 得到 7-MAC, 总收率最高可达 51.7%。该路线对环境污染也小, 但是收率不稳定, 难以达到工业生产的要求。Dall'asta 等^[9]以 7-TMCA 为原料, 先上二苯甲基保护基, 再对氨基进行甲硫基保护, 最后上甲氧基的同时脱去甲硫醇, 从而得到 7-MAC, 总收率为 62%。该路线产率较高, 但合成过程中会产生剧毒的甲硫醇, 也难以达到工业生产的要求。

综上所述, 以上各条合成 7-MAC 的路线都存在不足, 寻找一条既经济又清洁的合成 7-MAC 的路线迫在眉睫。本文以 7-ACA 为原料, 通过 5 步反应高产率地合成了 7-MAC, 总收率达到 62%, 液相纯度达到 99.21%, 该路线具有原料易得、反应条件温和、反应时间短、污染少、收率高等特点, 是一条适合工业生产的工艺路线。该成果 2011 年经湖北省科技厅鉴定, 该成果达到头孢中间体 7-MAC 生产国际先进水平(成果登记编号: EK100295)。合成路线见 Scheme 1。

收稿日期: 2012-08-28

基金项目: 国家自然科学基金(31100080), 湖北省自然科学基金(2011CDB186)和湖北省高校产学研合作课题(C2010027)资助项目。

作者简介: 李德江(1964-), 男, 湖北郧县人, 教授, 主要从事精细化工和有机合成研究。



Scheme 1 7-MAC 的合成路线

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器 NEXUS 红外光谱仪(Thermo Nicolet 公司); Ultrashield TM 400MHz Plus 核磁共振仪(Bruker 公司); AmosonSL⁺1200 液相色谱-双重漏斗传输离子阱质谱仪(布鲁克·道尔顿公司)。

试剂 7-ACA: 武汉同兴生物科技有限公司; 甲硫四氮唑: 武汉盛宝祥科技化工有限公司; 电解二氧化锰: 购自湖南青冲锰业有限公司; 二苯甲酮腙: 武汉银河医药集团; 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛: 江西省江乐精细化工有限公司; 吉拉尔特 T 试剂: 嘉兴市吉拉特化工有限公司; 催化剂 A: 自制; 复合氧化剂 B: 自制; 其它试剂为市售化学试剂。

1.2 合成步骤

1.2.1 7-TMCA 的合成 在烧瓶中加入 1 000 mL 乙腈, 冷至 -6 °C, 缓慢滴加 200 mL 浓硫酸, 加入 128 g (1.10 mol) 甲硫四氮唑, 搅拌 20 min, 再分批加入 200 g (0.73 mol) 7-ACA, 溶解后, 升温至 45 °C, 反应 1.5 h, 冷至 15 °C 滴加浓盐酸 40 mL、水 50 mL, 继续搅拌 1 h, 冷却至 0 °C。过滤, 用乙腈丙酮混合液洗涤(300 mL×3)。收集固体, 加入 1 000 mL 的丙酮-水混合液, 用碳酸氢钠调节溶液的 pH 值为 3.6~4.0, 过滤、真空干燥, 得白色固体 217 g, 产率为 90%, 产物液相纯度为 98.79%。

1.2.2 7-ATCA 的合成 在反应瓶中依次加入二苯甲酮腙 185 g (0.94 mol)、二氯甲烷 180 mL, 搅拌溶解, 控温 25~30 °C, 分 3 次加入 320 g (3.08 mol) 工业级的电解 MnO₂, 反应 1 h。过滤, 滤渣用二氯甲烷

洗涤(150 mL×3)。收集滤液和洗液, 加入 180 g (0.55 mol) 7-TMCA、二甲亚砜 180 mL, 搅拌升温至 45 °C, 反应 5 h 后降温至 30 °C 以下。用质量分数为 10% 的氯化钠溶液洗涤(1 000 mL×2), 静置分层, 有机层在 45 °C 下蒸干, 加入乙酸乙酯 760 mL、催化剂胺类化合物 0.4 mL, 常温下搅拌 12 h, 冷却到 0 °C, 搅拌 2 h 后过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得浅红色固体 250 g, 产率为 92%, 产物液相纯度为 98.27%。¹H NMR(CDCl₃): 3.72(2H, *J*=7.2 Hz, CH₂S); 3.85(s, 3H, CH₃N), 4.20, 4.35(d, 2H, *J*=13.2 Hz, 4-位环上 CH₂), 4.81(d, 1H, *J*=4.0 Hz, 6-位环上 CH), 4.95(d, 1H, *J*=5.6 Hz, 7-环上 CH), 6.96(s, 1H, 酯基 CH), 7.33(10H, m, Ar—H)。

1.2.3 7-Schiff Base A 的合成 在烧瓶中依次加入 600 mL 乙酸乙酯、200 g 的 7-ATCA(0.40 mol)、100 g (0.43 mol) 3, 5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛、2 g 催化剂 A, 搅拌溶解, 加热回流, 溶液澄清后蒸出含水乙酸乙酯, 临干时加入甲醇 300 mL, 冷却至室温, 搅拌 15 h, 再冷却至 5 °C, 放置 2 h。过滤, 用甲醇洗涤固体, 干燥后得白色固体 270 g, 产率为 95%, 产物液相纯度为 99.00%。

1.2.4 7-Schiff Base B 的合成 在反应瓶中加入 CH₂Cl₂ 1 000 mL, 冷却至 0~5 °C, 加入复合氧化剂 B 60 g, 再加入 7-Schiff Base A 135 g (0.19 mol), 滴加 CH₂Cl₂ 740 mL 和甲酸 13.8 mL 的混合液, 反应 50 min。过滤, 滤渣用 CH₂Cl₂ 200 mL 洗涤, 滤液冷却至 0~5 °C, 加入催化剂 B 16.8 g, 搅拌 5 min, 再快速加入甲醇 1 000 mL、活性炭 6.0 g, 反应 60 min 后过滤, 滤液调 pH 值至 6.0~6.5, 35 °C 浓缩至析出固体, 降温至 0~5 °C 保温 1 h, 过滤、用甲醇洗涤、干燥, 得浅黄色固体 131 g, 产率为 93%, 产物液相纯度为 98.78%。

1.2.5 7-MAC 的合成 取甲醇-四氢呋喃-水(体积比为 90:10:1)混合溶液 1 000 mL 置于反应瓶中, 加入吉拉尔特 T 试剂 40 g, 于 25~30 °C 搅拌溶解, 再加入 100 g (0.13 mol) 7-Schiff Base B, 搅拌溶解。至溶液快变清时调慢搅拌速度, 待有大量固体析出时, 冷却至 0~5 °C, 加快搅拌速度搅拌过夜。过滤、用甲醇洗涤、收集固体晾干, 得白色固体 63 g, 产品在 10 °C 以下密封保存, 产率为 92%, 产物液相纯度为 99.21%。m.p.: 123.9~125.1 °C, IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 427, 3 372, 2 943, 1 764, 1 721, 1 624, 1 168; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ : 3.516(s, 3H), 3.555~3.663(m, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.850(s, 3H), 4.272(d, 1H), 4.467(d, 1H), 4.848(s, 1H), 6.926(s, 1H), 7.253~7.492(m, 12H); ESI-MS: 525 [M+H]⁺。

2 结果与讨论

结合有关 7-MAC 合成的文献报道, 本文从工业化角度对 7-MAC 合成工艺进行了大量改进: (1) 二苯甲酮肟与工业电解二氧化锰作用生成二苯基重氮甲烷, 取代剧毒的氧化汞、氧化镍以及昂贵的氧化银, 且不需分离出二苯基重氮甲烷, 直接与 7-TMCA 作用合成 7-ATCA, 收率达到 92% 以上, 解决了工业上难以储存二苯基重氮甲烷的难题. (2) 采用自制催化剂 A、乙酸乙酯作溶剂合成 7-Schiff Base A 的新工艺, 产率达到 95%; 7-Schiff Base B 的合成使用了新的复合氧化剂 B, 产品液相纯度达到 98% 以上. 总之, 该工艺操作简单, 原料易得, 收率稳定可靠, 适合工业化生产.

3 参考文献

- [1] 王静, 李雪艳. 头孢美唑合成方法研究 [J]. 河北科技大学学报, 2006, 27(4): 288-293.
- [2] 初秀梅, 刘辉, 崔万胜, 等. 头孢替坦二钠的制备方法: 中国, 101050219[P]. 2006-04-07.
- [3] Michihiko Ochiai, Akira Morimoto, Yoshihiro Matsushita, et al. Methoxycephalo-sporin derivatives: US4182868[P]. 1980-01-08.
- [4] 董少华, 徐林, 刘实, 等. 头孢拉宗中间体的精制方法: 中国, 101279981[P]. 2008-10-08.
- [5] 汪令. 7 α -甲氧基化合物简析 [J]. 抗生素情报, 2004(2): 21.
- [6] 刘沫毅, 杨琰, 刘宏林, 等. 甲氧头孢中间体 7-MAC 的合成工艺改进 [J]. 化学试剂, 2009, 31(2): 146-148.
- [7] 刘长宝, 薛亮, 李世龙, 等. 7 α -甲氧基-7-氨基-3-甲基四氢噻硫甲基头孢烷酸二苯甲酯的制备方法: 中国, 101117337[P]. 2008-02-06.
- [8] Kunio Atsumi, Kiyooki Katano, Ken Nishihata, et al. A new synthetic route to 7 α -methoxy- cephalosporins [J].Tetrahedron Lett, 1982, 23: 2977-2980.
- [9] Dall'asta, Leone. Process for the preparation of(1-oxa or 1-thia)-3-cephem deriva-tives and related intermediates: W02007105253[P]. 2007-09-20.

The Process Improvement in the Synthetic Method of Intermediate of Methoxy Cephalosporin 7-MAC

GAO Ming, LI De-jiang*

(College of Chemistry and Life Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei 443002, China)

Abstract: 7-TMCA was synthesized in 90% yield by the reaction of 7-ACA with 1-methyl-5- mercapto-1, 2, 3, 4-tetrazole in the presence of concentrated sulfuric acid as catalyst and acetonitrile as solvent. 7-TMCA reacted with the new synthetic diphenyl diazomethane at 45 °C for 5 h in the presence of DMSO to prepare 7-ATCA in 92% yield. Then dehydration 7-ATCA of 3, 5-ditertbutyl-4-hydroxybenzaldehyde to afford Schiff Base A in 95% yield. Schiff Base B in 93% yield was prepared by the oxidation and addition of Schiff Base A with oxadant B and methanol. Finally, in the presence of CH₃CH₂OH-THF-H₂O, the reaction of Schiff Base B with Girard's Reagent T to obtain 7-MAC. Yield: 92%, HPLC purity: 99.20%. The total yield of the title product was 62%(using calculation based on 7-ACA).The structures of 7-MAC was confirmed by IR, ¹H NMR and MS spectroscopy.

Key words: 7-MAC; synthesis; process improvement

(责任编辑: 刘显亮)