

头孢唑肟钠的合成

张凤霞,董传明,窦振国(珠海联邦制药有限公司,广东 珠海 519040)

摘要:目的 简化头孢唑肟钠的合成路线。方法 以 7-氨基-3-去甲基-3-头孢烷酸为原料,与 2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-甲氧亚胺-乙酰-苯并噻唑硫酯反应制得头孢唑肟酸,再与异辛酸钠反应制得头孢唑肟钠。结果与结论 所制得的产品质量好,产率达 87.4%。本方法操作简便,适于工业化生产。

关键词:头孢唑肟钠;合成;7-氨基-3-去甲基-3-头孢烷酸

中图分类号:R 914 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-8783(2007)03-0284-02

Synthesis of ceftizoxime sodium

ZHANG Feng-xia, DONG Chuan-ming, DOU Zhen-guo
(Zhuhai United Laboratories Co. Ltd, Zhuhai 519040, Chian)

Abstract:Ceftizoxime was prepared through the reaction of 7-amino-3-cephem-4-carboxylic acid with 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetic acid S-benzthiazolyl thioester, followed by the reaction with sodium 2-ethylhexanoate. The yield was 87.4%. The synthesis is simple and suitable for industrial production of ceftizoxime sodium. .

Key words:ceftizoxime sodium ;synthesis;7-amino-3-nor-3-cephem-4-carboxylic acid

头孢唑肟钠(ceftizoxime sodium)是由日本腾泽药品工业公司开发,并于 1982 年首先在日本上市,商品名为 ceftizox。本品属第三代头孢菌素抗生素,具有广谱、高效、耐酶、低毒和能通过血脑屏障的特点^[1~2],临床上广泛用于治疗各种中、重度感染。

有关头孢唑肟钠的合成,文献[3]报道了 2 条合成路线。第 1 条是以 7-苯乙酰氨基-3-头孢菌素-4-羧酸对甲氧苄酯为原料,在 C7 位侧链引入 2-顺-甲氧亚氨基-2-(2-甲酰氨基)噻唑乙酸,之后脱去 C4 位引入侧链的保护基团,得到头孢唑肟酸,再与成盐剂制得头孢唑肟钠,此路线多次脱去保护基团,延长了反应步骤,增加了操作程序及生产成本。第 2 条是以 7-氨基-3-去甲基-3-头孢烷酸(7-ANCA)为原料与氨噻肟乙酸直接缩合得头孢唑肟酸再成盐,此路线副反应较多,所得产物需经柱层析纯化。

结合国内实际情况,本文对第 2 条路线进行改进,以 7-ANCA 为原料,与 2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-甲氧亚胺-乙酰-苯并噻唑硫酯(AE-活性酯)缩合制得头孢唑肟酸,再与成盐剂反应得头孢唑肟钠。合

成路线见图 1。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

7-氨基-3-去甲基-3-头孢烷酸(7-ANCA,浙江台州新星制药厂),2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-甲氧亚胺-乙酰-苯并噻唑硫酯(AE 活性酯,山东沂源制药厂,HPLC 法纯度 99.7%),其他试剂为工业品。

Brucker 400 核磁共振仪,Agilent 1100 高效液相色谱仪。

1.2 头孢唑肟酸的合成^[4~5]

取 7-ANCA 10 g(0.050 mol)加入二氯甲烷 160 mL 中,搅拌成混悬液,室温下滴加三乙胺 14 mL(0.100 mol),滴毕,搅拌 10 min,将 AE 活性酯 19.36 g(0.050 mol)加至上述溶液中,在 25~30℃ 反应 5 h。反应毕,用 200 mL×2 水提取,合并水相,滤过,将水溶液调 pH 至 5.5,加入活性炭 0.2 g,室温脱色 30 min,滤过,水洗滤饼,合并滤液,用 2 mol/L 盐酸将滤液 pH 调至 2.0,析出淡黄色固体,滤过,用二氯甲烷(30 mL×3)洗滤饼,真空干燥,得头孢唑肟酸 17.3 g,收率 90.3%,HPLC 归一化法纯度 99% 以上。

作者简介:张凤霞(1976-),女,硕士,主要从事药物的合成研究,Tel: 13411544770; E-mail: zfx2002164@163.com。

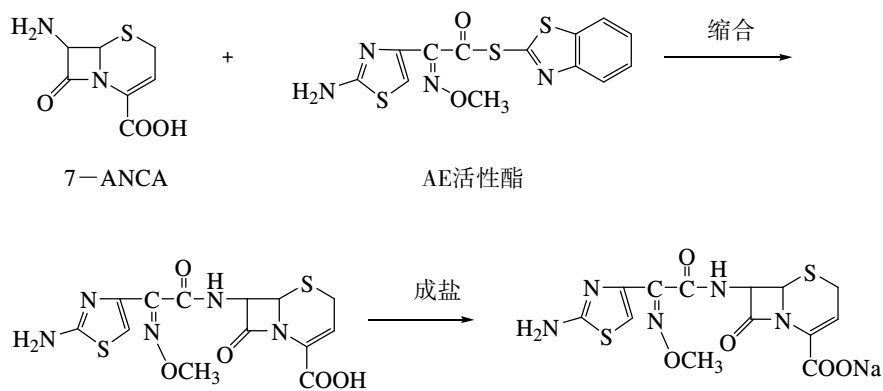


图1 头孢唑肟钠的合成路线
Fig.1 Synthesis of ceftizoxime sodium

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.34 ~ 3.66 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.09 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.81 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 8.4 Hz), 6.47 ~ 6.49 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.23 (2H, s), 9.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 数据与文献[3]一致。

1.3 头孢唑肟钠的合成

取 10 g (0.026 mol) 头孢唑肟酸溶于 20 mL 去离子水中, 搅拌成混悬液, 在 5 °C 下滴加三乙胺 4.1 mL (0.029 mol), 搅拌溶解, 加入活性炭 0.2 g, 脱色 30 min, 滤过, 少量水洗滤饼, 合并有机层, 5 °C 下滴加异辛酸钠 6 g (0.036 mol) 与乙醇 10 mL 形成的溶液, 加毕, 搅拌 40 min, 缓慢滴加乙醇 100 mL, 析出类白色固体, 搅拌 2 h, 滤过, 30 °C 真空干燥 4 h, 得类白色粉末 9.2 g, 收率 87.4% (文献[3] 收率 84.2%), HPLC 归一化法纯度 99% 以上。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.35 (2H, m), 3.47 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.62 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 6.6 Hz), 5.96 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.23 (2H, s), 9.51 (1H, d, J = 6.6 Hz)。

2 结果与讨论

2.1 C7 位缩合方法的选择

文献[6]报道的 C7 位缩合方法有酰氯法、活性酯法及二环己基碳二亚胺 (DCC) 直接脱水等方法。酰氯法要求无水操作, 且需要在低温下进行; 采用 DCC 做缩合剂时, 侧链氨基需保护。综合以上方

法, 本文采用活性酯法, 工艺简单, 反应条件温和, 所得产物杂质少, 产率高。

2.2 成盐剂的选择

据文献[6]报道, 合成头孢唑肟钠所选用的盐有碳酸氢钠和氢氧化钠, 后者碱性太强易使 β -内酰胺环断裂开环, 前者在成盐后过量的碳酸氢钠难除去, 本文采用异辛酸钠/乙醇溶液作为成盐剂, 有利于工业化生产, 所得产品纯度高, 过量的异辛酸钠易除去。

致谢: 核磁共振由中山大学测试中心完成, 高效液相色谱法由本公司研究所分析室完成, 在此一并感谢!

参考文献:

[1] 钟巍, 肖永红. 比较头孢唑肟与其他 14 种 β -内酰胺类抗生素对 β -内酰胺酶的稳定性[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(1): 35.
[2] 于守汎. 头孢唑肟[J]. 国外医药抗生素分册, 1995, 16(6): 426.
[3] TAKAO T, HISASHI T. Cephem compounds: US, 4427674 [P]. 1984-01-24.
[4] TAKAO T, HISASHI T. Cephem and cephem compounds: US, 4604456 [P]. 1983-10-19.
[5] TAKAO T, HISASHI T. New cephem compounds and processes for the production thereof: US, 4822888 [P]. 1986-02-19.
[6] IKUO U, TAKAO T. Alkoxyimino dioxy butyric acid derivatives: US, 4298529 [P]. 1979-12-10.

(收稿日期: 2007-03-23; 修回日期: 2007-04-30)