

• 简 报 •

7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的合成

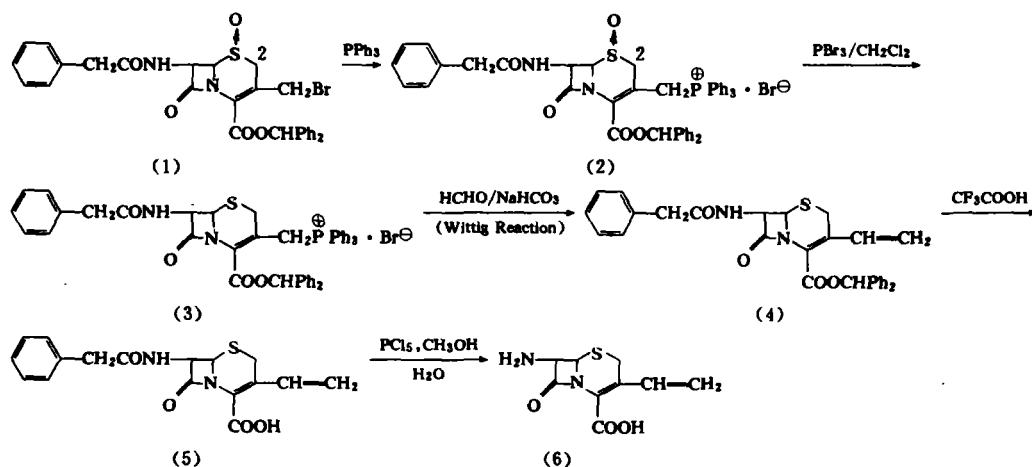
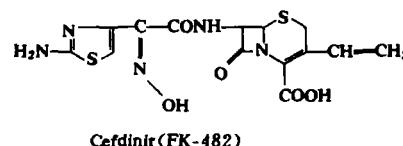
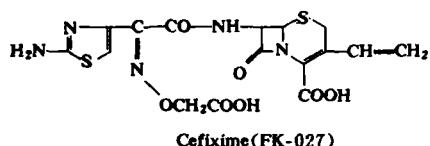
胡树琛 周慧殊 华小玲

(半合成抗生素研究室)

关键词 3-乙烯基头孢菌素; Wittig 反应

7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸是合成第三代口服头孢菌素—Cefixime 和 Cefdinir 的关键母体。其合成方法有多种^[1,2]。根

据我国制药工业的现况和以往研究工作的基础^[3], 选用下列合成路线。



由于溴代物(1)的 1 位有亚砜基团, 2 位的 H 被活化。在进行 Wittig 反应前先用三溴化磷将(2)还原成(3), 否则, 在胺盐存在下, 易与 HCHO 发生 Manich 反应, 从而产生在 2 位上引入次甲基的副产物^[4,5]而降低收率。将溴代物(1)的季𬭸化、还原和 Wittig 反应三步连续在同一反应器中进行, 简化了合成步骤, 提高了收率。

实验部分

熔点用毛细管法测定, 温度计读数未经校正。元素分析用 CARLO Elemental- Analyzer-MOD 1106 测定。红外光谱用 Nicolet 5s × c FT-IR Spectrometer 测定, KBr 压片。核磁共振仪用 JEOL FX90Q, TMS 为内标。

7-苯乙酰氨基-3-溴甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯

s-氧化物(1)

按文献^[3]制备。

7-苯乙酰氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯
(4)

溴代物(1)2.838 g(4.8 mmol),三苯膦1.566 g(6 mmol),无水二氯甲烷100 ml,室温避光搅拌反应18 h。反应液以冰盐浴冷却至-18℃,滴加PBr₃0.6 ml(1.71 g,6 mmol)和无水二氯甲烷12 ml的混合液,同温搅拌反应1 h。加入36%甲醛溶液19.8 ml,用NaHCO₃饱和液与Na₂CO₃饱和液调节pH=9,室温搅拌反应1 h。再用稀盐酸调节pH=5,每次以二氯甲烷20 ml提取三次,合并提取液水洗二次,分取提取液,无水硫酸镁干燥。清滤液减压浓缩,加甲醇研碎,得粉末性固体,抽滤,置P₂O₅真空干燥器中干燥24 h。得淡黄色粉末1.24 g,收率50.82%,mp 190-191℃(d.),IR(KBr)cm⁻¹ 3281,1771,1719,1661。元素分析C₃₀H₂₆N₂O₄S,计算值% C 70.56, H 5.13, N 5.49;实测值% C 70.07, H 5.25, N 5.64。¹H NMR(CDCl₃)δ ppm 3.3, 3.6(ABq, 2H, s-CH₂), 3.56(s, 2H, Ph-CH₂), 4.91(d, 1H, H6), 5.24(d, 1H, Vinyl-CH₂-H_A), 5.39(d, 1H, Vinyl-CH₂-H_B), 5.83(dd, 1H, H7), 6.64(d, 1H, NH), 6.9(s, 1H, -O-CHPh₂), 7.0(dd, 1H, Vinyl-CH), 7.1-7.5(m, 15H, 3×Ph-H₅)。

7-苯乙酰氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(5)

仿文献^[6]方法脱二苯甲基,收率82.4%,mp 180-181℃(d.)。

7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(6)

仿文献^[6]方法脱苯乙酰基,收率70.1%,mp 200℃(d.),IR(KBr)cm⁻¹ 1800,1605。其纯度已足够用于下一步与侧链酸的酰化反应。

参考文献

- Yamanaka H, Chiba T, Kawabata K, et al. Studies on β -lactam antibiotics X. Synthesis and biological activity of a new orally active cephalosporin-Cefixime (FK027). *J Antibiot.*, 1985;38(12),1738
- Pitiik J, Batta G, Sztaricskai F. Studies on the Synthesis of 3-Vinyl cephalosporins. *Leibigs Ann chem.*, 1992;(9),895
- 周慧殊,黄赐福,段廷汉等.3-溴甲基头孢烯酸二苯甲酯S-氧化物的合成.南京药学院学报,1985;16(1),4
- Cowley BR, Humber DC, Laundon B, et al. Synthesis of 3-Functionalised cephalosporins by photoinitiated bromination. *Tetrahedron*, 1983;39(3),461
- Wright IG, Ashbrook CW, Goodson T, et al. Chemistry of cephalosporin antibiotics. 23. 2-methyl- and 2-methylenecephalosporins. *J Med chem.*, 1971;14(5),420
- 张存瑜,胡树琛,周慧殊等.7-酰氨基-3-(1,2,3-三唑甲基)头孢菌素衍生物的合成及其抗菌活性.药学学报,1991;26(3),175

Synthesis of 7-Amino-3-Vinyl-3-Cephem-4-Carboxylic Acid

Hu Shuchen, Zhou Huishu, Bi Xiaoling

Division of Semisynthetic Antibiotics

7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid was synthesized from diphenylmethyl 7-phenylacetamido-3-bromo-methyl-cephem-4-carboxylate s-oxide by Wittig reaction.

Key words 3-Vinyl-cephalosporin; Wittig reaction