

## · 简 报 ·

## 7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的合成

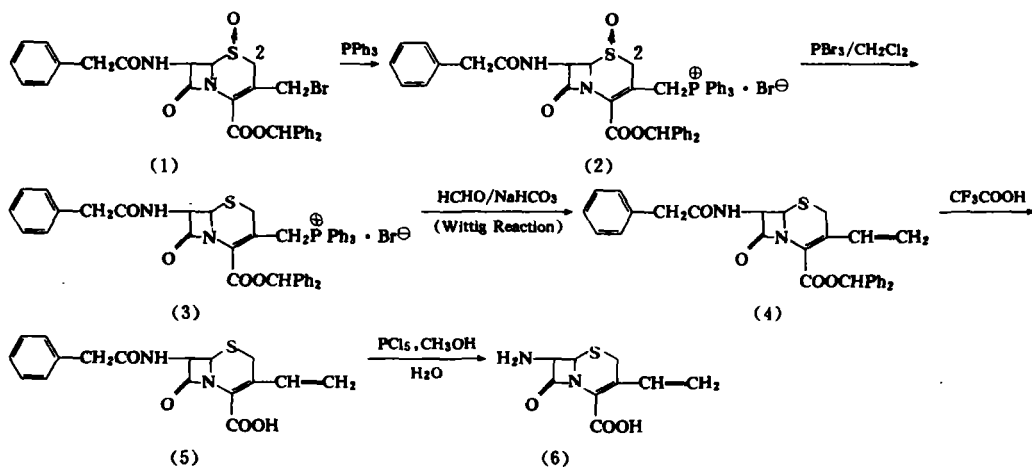
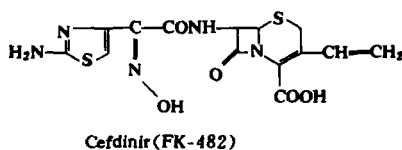
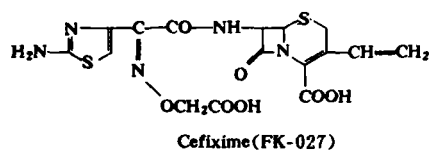
胡树琛 周慧殊 毕小玲

(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<sup>[1,2]</sup>。根

据我国制药工业的现状和以往研究工作的基础<sup>[3]</sup>, 选用下列合成路线。



由于溴代物(1)的1位有亚砷基团, 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, 在胶盐存在下, 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<sup>[4,5]</sup>而降低收率。将溴代物(1)的季磷化、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-羧酸二苯甲醚

## s-氧化物(1)

按文献<sup>[3]</sup>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 PBr<sub>3</sub> 0.6 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 NaHCO<sub>3</sub> 饱和液与 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 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<sup>-1</sup> 3281, 1771, 1719, 1661。元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 计算值 % C 70.56, H 5.13, N 5.49; 实测值 % C 70.07, H 5.25, N 5.64。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.3, 3.6 (ABq, 2H, s-CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.91 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 5.24 (d, 1H, Vinyl-CH<sub>2</sub>-H<sub>A</sub>), 5.39 (d, 1H, Vinyl-CH<sub>2</sub>-H<sub>B</sub>), 5.83 (dd, 1H, H<sub>7</sub>), 6.64 (d, 1H, NH), 6.9 (s, 1H, -O-CHPh<sub>2</sub>), 7.0 (dd, 1H, Vinyl-CH), 7.1-7.5 (m, 15H, 3×Ph-H<sub>5</sub>)。

## 7-苯乙酰氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(5)

仿文献<sup>[3]</sup>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<sup>[3]</sup>方法脱苯乙酰基, 收率 70.1%, mp 200℃ (d.), IR(KBr) cm<sup>-1</sup> 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

- 1 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
- 2 Pitlik J, Batta G, Sztaricskai F. Studies on the Synthesis of 3-Vinyl cephalosporins. *Liebigs Ann chem*, 1992; (9), 895
- 3 周慧殊, 黄福福, 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; **10**(1), 4
- 4 Cowley BR, Humber DC, Laundon B, *et al.* Synthesis of 3-Functionalised cephalosporins by photoinitiated bromination. *Tetrahedron*, 1983; **39**(3), 461
- 5 Wright IG, Ashbrook CW, Goodson T, *et al.* Chemistry of cephalosporin antibiotics. 23. 2-methyl- and 2-methylene-cephalosporins. *J Med chem*, 1971; **14**(5), 420
- 6 张存瑞, 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. *药学报*, 1991; **28**(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