

头孢泊肟酯合成研究

I. 1-碘乙基异丙基碳酸酯的制备

邢为凡 韩冬梅 陈淑珍 邢亚菲

(中国药科大学应用药学研究所, 南京 210009)

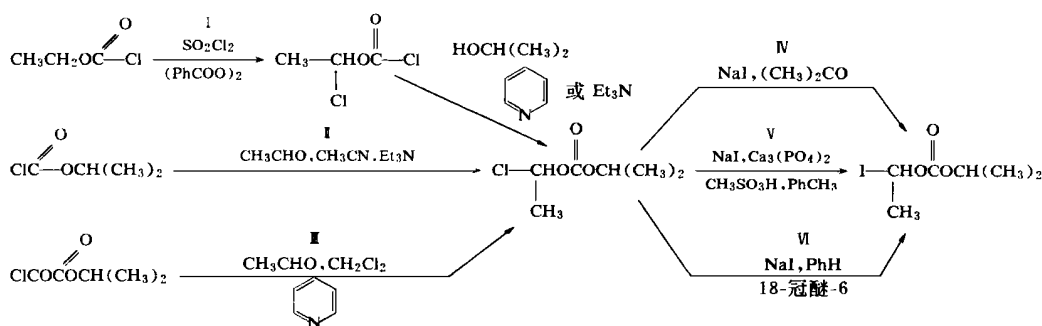
摘要 报道 β -内酰胺类抗生素-头孢泊肟酯 4 位侧链中间体 1-碘乙基异丙基碳酸酯的合成步骤, 应用参数设计技术对 1-氯乙基氯甲酸酯和 1-氯乙基异丙基碳酸酯制备的工艺参数进行优化, 收率分别达到 58.6% 和 70%, 均超过文献值, 且简化了工艺, 缩短了反应时间, 易于工业化生产。

关键词 头孢泊肟酯; 1-碘乙基异丙基碳酸酯; 1-氯乙基氯甲酸酯; 1-氯乙基异丙基碳酸酯; 参数设计; 因子分析

头孢泊肟酯 (cefepodoxime proxetil, Banan) 的化学名为 (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-(甲氧亚氨基)乙酰胺基]-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧羰基)乙酯, 为一前药, 由肠壁酯酶迅速水解为具有抗菌活性的头孢泊肟而发挥作用。具有广谱抗菌活性, 对多种革兰氏阴、阳性菌均有效。与其它抗生素相比, 其抗菌活性较头孢克洛、头孢呋辛、头孢克肟为优, 是第三代头孢

菌素中第一个口服衍生物, 每天给药二次, 已在 1989 年由日本三共、日本葛兰素公司以商品名 Banan 首次在日本上市^[1, 2]。国内试用对临床常见致病菌引起的各种感染都有满意的临床疗效^[3]。

本文报道的是头孢泊肟酯合成的第一部分, 即 4 位侧链中间体 1-碘乙基氯甲酸异丙酯的合成研究, 文献报道其合成方法有多种^[5~9]。



经实验研究, 路线 II 和 III 收率很低, 所用原料乙醛需新鲜制备, 成本高。路线 I 较 II, III 为优, 但收率仍低, 产品不纯, 难于工业化生产。我们应用参数设计技术对路线 I 进行优化试验, 收率均明显超过文献值, 且简化了工艺, 简便操作, 减低成本。路线 V、VI 需用较

多试剂, 其价格又昂贵, 故我们采用路线 I, IV 合成标题化合物。

1 实验部分

1.1 1-氯乙基氯甲酸酯的制备

在搅拌下将过氧化苯甲酰加入到氯甲酸

收稿日期 1995-12-25

乙酯和硫酰氯的混合液中,开始缓缓加热至回流,维持此温度,并不断搅拌直至回流结束,蒸馏,收集沸点 119~ 140℃ 馏分。

IR ν 1730(C= O) cm^{-1} ; Anal C 3 H 4 Cl 2 O₂, C 25. 17, H 2. 80(Req C 25. 12, H 2. 68)。

按照文献多次重复试验,其结果极不稳定,且不能达到文献报道的收率(49. 7%)。于

Tab 1. Factors and levels for run 1 test

Factor	Level 1	Level 2
A ratio 1(ethyl chloroformate-sulfonyl chloride)	1 \pm 1. 15	1 \pm 1. 08
B ratio 2(ethyl chloroformate-benzoyl peroxide)	710 \pm 1	500 \pm 1
C operating style	58℃ for 1 h to reflux until stop reflux raising temp. gradually to reflux until stop reflux	

Tab 2. Results of run 1 and factorial analysis

No.	A	B	C	Yield,%
1	1	1	1	20. 4
2	2	1	2	26. 9
3	1	2	2	30. 1
4	2	2	1	10. 8
$\overline{K_1}$	25. 3	23. 7	15. 6	
$\overline{K_2}$	18. 9	20. 5	28. 5	
$\overline{K_1}-\overline{K_2}$	6. 4	3. 2	- 12. 9	

小顺序为:

C(操作方式)> A(配比 1)> B(配比 2)

Tab 3. Factors and levels for run 2 test

Factor	Level 1	Level 2
A ratio 1(ethyl chloroformate-sulfonyl chloride)	1 \pm 1. 15	1 \pm 1. 25
B ratio 2(ethyl chloroformate-benzoyl peroxide)	710 \pm 1	500 \pm 1
C operating styles	after reflux direct to distillation after reflux stirring 30 min. to distillation	

Tab 4. Results and factorial analysis for preparing 1-chloroethyl chloroformate

No.	A	B	C	Yield, %
1	1	1	1	53. 6
2	2	1	2	56. 5
3	1	2	2	53. 9
4	2	2	1	41. 9
$\overline{K_1}$	53. 8	55. 1	47. 8	
$\overline{K_2}$	49. 2	47. 9	55. 2	
$\overline{K_1}-\overline{K_2}$	4. 6	7. 2	- 7. 4	

表 4结果表明 A₁ 优于 A₂; B₁ 优于 B₂; C₂ 优于 C₁,即回流结束后继续搅拌 30min可使反应进一步完全。按 A₁ B₁ C₂ 操作,收率达 58. 6%。

上述各次反应均以 TLC 检查反应终点,

是利用参数设计技术来改进制备过程。首先,对影响收率的因素(含可控因素和不可控因素)进行详细分析,选择 3 个可控因素,进行第一轮 3 因素 2 水平(表 1)部分析因试验共 4 次,探索提高收率的方向,结果见表 2。

表 2 结果表明:

① A B C 3 因素对收率的贡献由大至

② 操作方式 C₂ 优于 C₁; 配比 1 的 A₁ 优于 A₂; 配比 2 的 B₁ 优于 B₂。

经过试验,明确了提高收率的主要因素和改进操作的方向。C₂ 优于 C₁,实质上是第二种操作方式较第一种更早达到回流温度,有较高的反应速率,于是以 A₁ B₁ C₂ 组合条件为基础适当提高反应浴温,进行实验,使平均收率达到 53. 3%,超过了文献值。接着又进行第二轮 3 因素(B 因素为验证第一轮的实验结果) 2 水平(表 3) 4 次试验,结果见表 4。

获得优化条件的反应完成时间均小于 2. 5 h,较文献报道的反应时间 7. 5 h 大大缩短。

1. 2 1-氯乙基异丙基碳酸酯的制备

将缩合剂滴入 1-氯乙基氯甲酸酯、异丙醇和二氯甲烷的混合液中,外用冰水浴或冰盐浴冷却,温度控制在 25℃ 以下,滴加完毕再室温搅拌 0. 5 h,反应结束后滤去固体,滤液分别用水、饱和食盐水、5% KHSO₄ 洗涤 2~ 4 次,合并有机层,用无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂,减压蒸馏,收集 bp 68~ 82℃ (13. 3 kPa) 的馏分。

IR ν 1735 (C= O) cm^{-1} ; Anal C₆ H₁₁ ClO₃, C 43. 11, H 2. 35(Req C 43. 24, H 2. 36)。

按文献条件试验后,应用参数设计技术寻找优化操作条件,以提高收率 进行 5因素

2水平(表 5)8次试验,结果见表 6

Tab 5. Factors and levels for preparing 1-chloroethyl isopropyl carbonate

Factor	Level 1	Level 2
A ratio 1(1-chloroethyl chloroformate-methylene chloride)	1∶ 400	1∶ 0
B ratio 2(1-chloroethyl chloroformate-i so propanol)	1∶ 1. 4	1∶ 2. 33
C ratio 3(1-1-chloroethyl chloroformate catalyst)	1∶ 1. 03	1∶ 1. 34
D kind of catalyst	pyridine	triethylamine
E operating style	ice-salt cooling	ice-water cooling

Tab 6. Results of test and factorial analysis for preparing 1-chloroethyl isopropyl carbonate

No	A	B	C	D	E	Yield, %
1	1	1	1	2	2	53. 7
2	2	1	1	1	2	61. 1
3	1	2	1	2	1	34. 6
4	2	2	1	1	1	65. 0
5	1	1	2	1	1	48. 3
6	2	1	2	2	1	59. 5
7	1	2	2	1	2	59. 0
8	2	2	2	2	2	27. 0
\overline{K}_1	48. 9	55. 7	53. 6	58. 4	51. 9	
\overline{K}_2	53. 2	46. 4	48. 5	43. 7	50. 2	
$\overline{K}_1 - \overline{K}_2$	- 4. 3	9. 3	5. 1	14. 7	1. 7	

表 6结果表明:

① 5个因素对收率贡献由大至小顺序为: D(催化剂种类)> B(配比 2)> C(配比 3)> A(配比 1)> E(操作方式)。

② D₁ 优于 D₂; B₁ 优于 B₂; C₁ 优于 C₂; A₂ 优于 A₁; E₁ 优于 E₂,但差别不明显,且冰盐冷却费用大,故选 E₂

由此推得 A₂ B₁ C₁ D₁ E₂ 为优化操作条件。

但从表 6看,第 4组条件(A₂ B₂ C₁ D₁ E₁)的收率最高(65. 0%),故在此基础上又进行 A₂ B₁ C₁ D₁ E₂和 A₂ B₂ C₁ D₁ E₂的对照试验,每组实验重复一次,试验结果 A₂ B₁ C₁ D₁ E₂组收率为 62. 1%(58. 0%,66. 2%); A₂ B₂ C₁ D₁ E₂组收率为 69. 8%(69. 0%,70. 5%)。可见 A₂ B₂ C₁ D₁ E₂为优化组合条件。这一组优化条件具有如下优点:

① 可以大幅度降低成本。从考察的 A因素来看,选择 A₂意味着可将原来所用的大量二氯甲烷溶剂革除,所需原料、设备费用可大幅度下降 ② 简化后处理,解决了实验中原有难题。按文献报道用二氯甲烷作溶剂时,产

生的缩合剂的盐酸盐很难除净,在减压蒸馏时有很多固体附在器壁上或随之蒸出,产品不纯,而不用二氯甲烷作溶剂,上述现象也同时消失,并且有利于劳动保护。③ 从操作方式来看,冰水冷却较冰盐冷却容易实施。即反应在较高温度的条件下亦能得到满意的结果。

1. 3 1-碘乙基异丙基碳酸酯的制备

在搅拌下向反应瓶中依次投入无水丙酮 120 ml, 1-氯乙基异丙基碳酸酯 16. 65 g(0. 1 mol),碘化钠 17. 19 g(0. 115 mol),回流搅拌 40 min后减压回收丙酮至尽,残渣加水 180 ml溶解,用乙醚提取(80 mK 3),醚层依次用水 60 ml 5% 硫代硫酸钠水溶液 60 ml,水(60 mK 3),饱和盐水 60 ml洗涤,无水硫酸镁干燥,回收乙醚后,减压蒸馏收集 65~75℃ (2. 66 kPa) 馏分,重 13. 15g,收率 51. 0%。¹HNMR(CDCl₃) δ 1. 32(6H, d, CH(CH₃)₂), 2. 18(3H, d, CHICH₃), 4. 82(1H, septet, CH(CH₃)₂), 6. 68(1H, q, CHICH₃)。

2 讨 论

1) 应用参数设计技术优化合成工艺条件,可用较少的实验次数,较快找到优化条件,甚至选用三因素两水平部分析因试验,也可获得很多有益的启示和事半功倍的效果。

2) 在上述优化操作条件下,1-氯乙基氯甲酸酯和 1-氯乙基异丙基碳酸酯的收率分别可达到 58. 6%和 70%,而且工艺简化,反应时间缩短,成本可大幅度下降,并有利于劳动保护。

3) 在应用参数设计时,当效应分析结果与直观分析结果不一致时,需进一步设计试

验加以验证,对实验顺序作随机化处理,并在必要时重复试验,可减少实验误差

参 考 文 献

1 Jones RN, Barry AL. Antimicrobial activity and disk diffusion susceptibility testing of U-76, 253A (R-3746), the active metabolite of the new cephalosporin ester, U-76 252 (C.S-807). *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, **32** 443

2 James E. Frampton, Rex N, Brogden, *et al*. Cefpodoxime proxetil, A review of its antibacterial activity,

pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1992, **44**(5): 889

3 李家泰,侯杰,高磊. 头孢泊肟酯治疗细菌性感染122例临床评价. *中华内科杂志*, 1994, **37**(7): 440

4 Koich Fujimoto, Sadao Ishihara *et al*. Studies on orally active cephalosporin esters. *The Journal of Antibiotics*, 1987, **20**(3): 370

5 Brit. Pat. 1, 598, 568(1981)

6 JP 85 72846

7 JP 85 252449

8 JP 85 252450

9 JP 87 273937

A Synthesis Study of Cefpodoxime Proxetil
I . The Preparation of 1-Iodoethyl Isopropyl Carbonate

Xing Weifan, Hang Dongmei, Chen Shuzhen, Xing Yafei
Research Institute of Applied Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nan-jing 210009

Abstract The synthesis steps of 1-iodoethyl isopropyl carbonate were reported. 1-Iodoethyl isopropyl carbonate is an intermediate at the 4th position side chain of cefpodoxime Proxetil-one of antibiotics of B-lactams. A parameter design method was applied to select the optimum synthesis conditions. 58. 6% and 70% yields superior to the reported values for 1-iodoethyl chloroformate and 1-iodoethyl isopropyl carbonate were obtained respectively, and the process was also simplified and the reaction time reduced. It is easier to industrialize then.

Key words cefpodoxime proxetil; 1-iodoethyl isopropyl carbonate; 1-iodoethyl chloroformate; 1-iodoethyl isopropyl carbonate; parameter design; factorial analysis

【文摘 034】 丹参多倍体株系中三种丹参酮含量的比较 朱丹妮,高山林,蔡朝晖,徐德然. *药物生物技术*, 1996, **3**(1): 22

丹参为唇形科鼠尾草属植物 (*Salvia miltiorrhiza* Bunge)的根,通过组织培养诱发多倍体技术研究,可望培养出产量高,化学成分含量高的新品种.对组织培养条件下用秋水仙碱诱导成功获得的丹参四倍体株系,结合田间农艺性状的观察比较,进行10个根部药材产量高的优良株系主要有效化学成分的测定,为评价丹参四倍体新株系的药材质量提供依据. 本文报告用 HPLC法测定丹参多倍体株系

中丹参酮 IA,丹参酮 IIA,隐丹参酮的含量,用以评价多倍体株系的质量. 测定结果表明:在供试的10个多倍体株系中,多倍体 61-2-22丹参酮含量最高,3种丹参酮总含量是对照原植株的 211. 1%,其中丹参酮 IA平均含量为 0. 1393%,比原植株 0. 0817%高 70. 50%;丹参酮 IIA平均含量为 0. 3155%,比原植株 0. 2060%高 53. 16%;隐丹参酮平均含量为 0. 5013%,比原植株 0. 1652%高 203. 45%,提高幅度最大,可望培育成高产优质的新品种,供大面积示范推广.