

## 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)

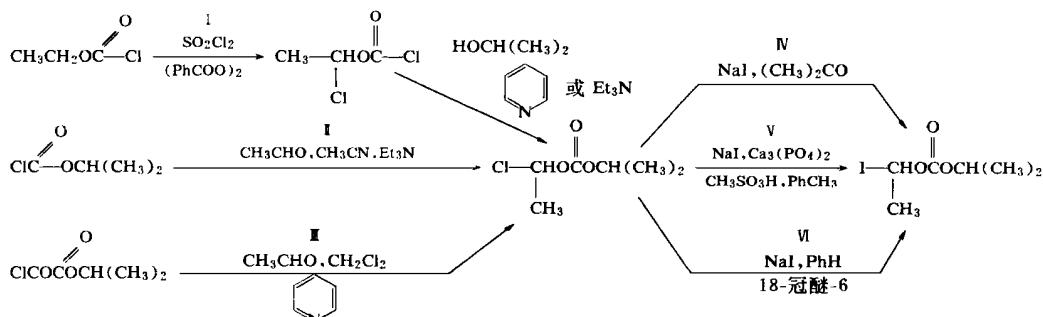
**摘要** 报道 $\beta$ -内酰胺类抗生素头孢泊肟酯4位侧链中间体1-碘乙基异丙基碳酸酯的合成步骤,应用参数设计技术对1-氯乙基氯甲酸酯和1-氯乙基异丙基碳酸酯制备的工艺参数进行优化,收率分别达到58.6%和70%,均超过文献值,且简化了工艺,缩短了反应时间,易于工业化生产。

**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(cefpodoxime proxetil, Banan)的化学名为(6R,7R)-7-[2-(2氨基噻唑-4基)-2-(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<sup>[1,2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。

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<sup>[5~9]</sup>。



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

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°C馏分。

IR  $\nu$  1730(C=O)cm<sup>-1</sup>; Anal C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>, 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-sulfuryl chloride)	1: 1.15	1: 1.08
B ratio 2(ethyl chloroformate-benzoyl peroxide)	710: 1	500: 1
C operating style	58°C 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
$\bar{K}_1$	25.3	23.7	15.6	
$\bar{K}_2$	18.9	20.5	28.5	
$\bar{K}_1 - \bar{K}_2$	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-sulfuryl chloride)	1: 1.15	1: 1.25
B ratio 2(ethyl chloroformate-benzoyl peroxide)	710: 1	500: 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
$\bar{K}_1$	53.8	55.1	47.8	
$\bar{K}_2$	49.2	47.9	55.2	
$\bar{K}_1 - \bar{K}_2$	4.6	7.2	- 7.4	

表 4结果表明 A<sub>1</sub> 优于 A<sub>2</sub>; B<sub>1</sub> 优于 B<sub>2</sub>; C<sub>2</sub> 优于 C<sub>1</sub>, 即回流结束后继续搅拌 30min 可使反应进一步完全。按 A<sub>1</sub> B<sub>1</sub> C<sub>2</sub> 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 C<sub>2</sub> 优于 C<sub>1</sub>; 配比 1 的 A<sub>1</sub> 优于 A<sub>2</sub>; 配比 2 的 B<sub>1</sub> 优于 B<sub>2</sub>

经过试验,明确了提高收率的主要因素和改进操作的方向。C<sub>2</sub> 优于 C<sub>1</sub>, 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 A<sub>1</sub> B<sub>1</sub> C<sub>2</sub> 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°C 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% KHSO<sub>4</sub> 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°C (13.3 kPa) 的馏分。

IR  $\nu$  1735(C=O)cm<sup>-1</sup>; Anal C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>, 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

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-isopropanol)	1: 1.4	1: 2.33
C ratio 3(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
$\bar{K}_1$	48.9	55.7	53.6	58.4	51.9	
$\bar{K}_2$	53.2	46.4	48.5	43.7	50.2	
$\bar{K}_1 - \bar{K}_2$	-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 D<sub>1</sub> 优于 D<sub>2</sub>; B<sub>1</sub> 优于 B<sub>2</sub>; C<sub>1</sub> 优于 C<sub>2</sub>; A<sub>2</sub> 优于 A<sub>1</sub>; E<sub>1</sub> 优于 E<sub>2</sub>, 但差别不明显, 且冰盐冷却费用大, 故选 E<sub>2</sub>。

由此推得 A<sub>2</sub> B<sub>1</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 为优化操作条件。

但从表 6看, 第 4组条件 (A<sub>2</sub> B<sub>1</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub>) 的收率最高 (65.0%), 故在此基础上又进行 A<sub>2</sub> B<sub>1</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 和 A<sub>2</sub> B<sub>2</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 的对照试验, 每组实验重复一次, 试验结果 A<sub>2</sub> B<sub>1</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 组收率为 62.1% (58.0%, 66.2%); A<sub>2</sub> B<sub>2</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 组收率为 69.8% (69.0%, 70.5%), 可见 A<sub>2</sub> B<sub>2</sub> C<sub>1</sub> D<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 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 A<sub>2</sub> 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

2水平(表 5)8次试验,结果见表 6

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 mL 3), 醚层依次用水 60 mL 5% 硫代硫酸钠水溶液 60 mL, 水 (60 mL 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°C (2~66 kPa) 馏分, 重 13.15 g, 收率 51.0%。<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (6H, d, CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.18 (3H, d, CHICH<sub>3</sub>), 4.82 (1H, septet, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.68 (1H, q, CHICH<sub>3</sub>)。

## 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 (CS-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 propertise and therapeutic potential. *Drugs*, 1992, **44**(5): 889

- 3 李家泰, 候杰, 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, Nanjing 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。