

• 实验研究 •

硫酸头孢噻利 *E* 型异构体的合成工艺研究

刘志友, 叶俊杰, 孟 红, 赵 平
天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300193

摘要: 目的 对硫酸头孢噻利 *E* 型异构体的合成工艺进行研究。方法 以氨基噻吩酸为起始原料, 定向合成硫酸头孢噻利 *E* 型异构体。结果 合成了目标化合物硫酸头孢噻利 *E* 型异构体, 并利用 ¹H-NMR、MS 确证了结构。精制收率为 16.0%, HPLC 面积归一化法测得质量分数为 94%。结论 制备了硫酸头孢噻利 *E* 型异构体, 为硫酸头孢噻利中杂质研究提供参考。

关键词: 硫酸头孢噻利; *E* 型异构体; 氨基噻吩酸; 合成工艺

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2016)11 - 1689 - 03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.001

Synthesis of *trans*-isomer of cefoselis sulfate

LIU Zhi-you, YE Jun-jie, MENG Hong, ZHAO Ping
Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To study the synthetic technology of *E*-isomer of cefoselis sulfate. **Methods** Aminothioximo acid was used as the starting material to synthesize *E*-isomer of cefoselis sulfate. **Results** The target compound was synthesized and characterized by ¹H-NMR and MS. The purified yield of this synthetic route was 16.0%, and the purity of *E*-isomer of cefoselis sulfate was 94%.

Conclusion *E*-isomer of cefoselis sulfate is obtained which provides reference for impurity study of cefoselis sulfate.

Key words: cefoselis sulfate; *E*-isomer; aminothioximo acid; synthesis

硫酸头孢噻利化学名为(-)-5-氨基-2-[[[(6*R*, 7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧亚氨基)乙酰胺基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4,2,0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-(2-羟乙基)-1-氢-吡唑鎓羧酸内盐单硫酸盐(图1), 是日本藤泽制药有限公司研制开发的第4代注射用头孢类抗生素, 它对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有很好的活性, 特别对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌具有很好的抗菌活性, 并具有较好的耐酶性。目前已在日本等国上市。由于硫酸头孢噻利的生产工艺复杂, 药物本身性质不够稳定, 因而产品中较易引入杂质。这些杂质的存在, 不仅使药效降低, 抗菌活性减弱, 甚至引起严重的过敏反应。硫酸头孢噻利 *E* 型异构体就是其中重要杂质之一, 它是由7位侧链上的甲氧亚胺基顺反异构化形成, 化学名为(-)-5-氨基-基) 乙酰胺基]-2-

羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环-2-[[[(6*R*, 7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧亚氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4,2,0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-(2-羟乙基)-1-氢-吡唑鎓羧酸内盐单硫酸盐。目前对该杂质研究的报道很少^[1]。本实验采用定向合成的方法^[2-4], 获得纯度较高的硫酸头孢噻利 *E* 型异构体固体。合成路线见图2。

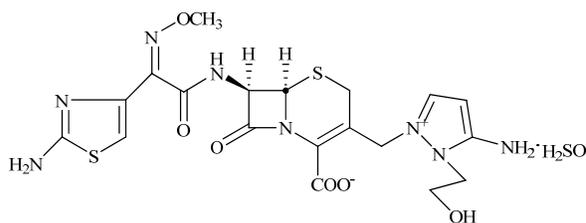
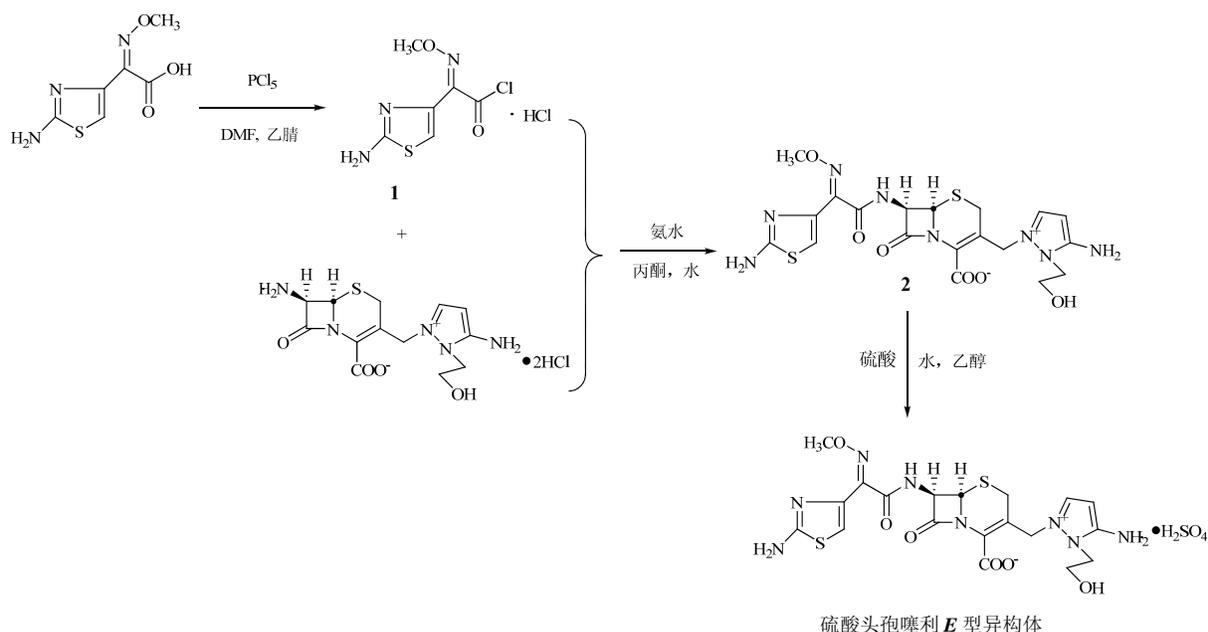


图1 硫酸头孢噻利的化学结构
Fig.1 Structure of cefoselis sulfate

收稿日期: 2016-07-15

收稿日期: 天津市科技支撑计划重点项目(05YFGZGX03100)

作者简介: 刘志友, 男, 本科, 研究方向: 药物合成。Tel: (022)23006902 E-mail: liuzy@tjpr.com

图 2 硫酸头孢噻利 *E* 型异构体的合成路线Fig. 2 Synthetic route of *E*-isomer of cefoselis sulfate

1 仪器与试剂

德国 Bruker AV400 型核磁共振仪；美国 CoMetro 6000 型高效液相色谱仪；美国 Agilent G6300 液质联用仪。氨基噻吩酸（浙江普洛得邦制药有限公司，质量分数 99.6%），7-氨基-3-[3-氨基-2-(2-羟乙基)吡啶甲基]-3-头孢烯-4-羧基盐酸盐（自制，质量分数 98.5%）。其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 (*E*)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酰氯盐酸盐（化合物 1）的制备

将氨基噻吩酸（40 g）、氯化钾（0.4 g）、乙腈（200 mL）和 DMF（0.5 mL）加到反应瓶中，搅拌放热。分份加入五氯化磷（50 g），降至室温，析出固体。滤过，用 60 mL 正己烷洗涤滤饼。真空干燥，得 19 g 棕红色固体化合物，收率 37.3%。¹H-NMR（CH₃COOH-*d*₄）进行表征，氨基噻唑环上的-CH δ7.56，与文献报道^[2]一致，为(*E*)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酰氯盐酸盐构型。

2.2 (-)-5-氨基-2-[(6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧亚氨基)乙酰胺基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4,2,0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-(2-羟乙基)-1-氢-吡唑鎓羧酸内盐（化合物 2）的制备

将 7-氨基-3-[3-氨基-2-(2-羟乙基)吡啶甲基]-3-头孢烯-4-羧基盐酸盐（15.0 g）、蒸馏水（45 mL）、

丙酮（125 mL）加入到反应瓶中，搅拌。于 10 °C 以下滴加氨水调至 pH 6.5~7.0。加入化合物 1（15 g），用氨水调至 pH 6.5~7.0，升至室温反应 4 h。加入活性炭脱色，滤过，滤液用醋酸乙酯 100 mL 萃取 2 次。分得水层滴入到丙酮（1 500 mL）中析出油状物，倾掉上清液，再加入丙酮 200 mL 进行分散。滤过，用丙酮洗固体，真空干燥，得棕黄色固体 31 g。

将上述固体用 DMF（93 mL）溶解，滴入到丙酮（1600 mL）中，析出黄色固体，滤过，得 18 g 浅棕黄色固体化合物 2，总收率 94.7%。

2.3 (-)-5-氨基-2-[(6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧亚氨基)乙酰胺基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4,2,0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-(2-羟乙基)-1-氢-吡唑鎓羧酸内盐单硫酸盐的制备

将化合物 2（16 g）、纯净水（60 mL）加入到反应瓶中，搅拌，滤过不溶物。将滤液降温至 0 °C，滴加 3 mol/L 硫酸调至 pH 2~2.5，加乙醇（13 mL）析出油状物，滤过。滤液用醋酸乙酯 120 mL 提取 2 次。向水层中滴加乙醇（10 mL），搅拌至析出油状物。滤过，将滤液滴入到 1500 mL 丙酮中，析出固体。滤过，用丙酮洗，真空干燥，得到粗品 4.4 g，收率 23.1%，HPLC 面积归一化法测定质量分数 87%。

取上述所得粗品(4.2 g)、纯净水(17 mL)加到反应瓶中,室温搅拌溶清。滴加乙醇(4.5 mL),降温至-5 °C,析出油状物,倾出上清液。加入纯净水10 mL溶清,将其滴加到800 mL丙酮中析出。滤过,真空干燥,得浅黄色固体1.9 g。

将上述固体用纯净水(10 mL)搅拌,溶解,于0 °C用3 mol/L硫酸调pH 1.0~1.5。滴加乙醇(20 mL)析油,分得上清液。室温下,向上清液中滴加乙醇(30 mL)析出黄色固体,滤过,用乙醇洗涤,真空干燥,得到0.67 g黄色固体化合物,精制收率为16.0%,HPLC面积归一化法测得质量分数为94%。

MS m/z : 523.2 $[M+H]^+$,与头孢噻利相对分子质量相同。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.20~3.34 (2H, CH₂), 3.60 (2H, CH₂), 3.95 (3H, CH₃), 4.08~4.35 (2H, CH₂), 5.10~5.17 (2H, CH₂), 5.26~5.30 (1H, CH), 5.80~5.83 (1H, CH), 5.88~5.89 (1H, CH), 7.04 (1H, CH), 7.29 (2H, NH₂), 7.35 (2H, NH₂), 7.98~7.99 (1H, CH), 9.41~9.43 (1H, NH)。硫酸头孢噻利的氨基噻唑环上的-CH氢质子 δ 6.72,在其*E*异构体中则为 δ 7.04,与文献报道^[2-3]中头孢吡肟与其*E*异构体的 $^1\text{H-NMR}$ 数据,以及文献报道^[5]的2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸盐酸盐顺反异构体 $^1\text{H-NMR}$ 数据的特征规律一致,因此鉴定该化合物为硫酸头孢噻利*E*型异构体。

3 讨论

硫酸头孢噻利*E*型异构体为硫酸头孢噻利降解杂质(硫酸头孢噻利在紫外光照24 h,该杂质由0.01%增大至4.59%),因此本实验进行了硫酸头孢噻利*E*型异构体的定向合成,得到了质量较好(质量分数94%)的目标化合物固体,经MS和 $^1\text{H-NMR}$ 检测证明该物质结构正确。

本实验的目标化合物固体可以再经进一步纯化,作为对照品用于硫酸头孢噻利的质量研究工作中。在该杂质制备过程中,由于头孢类化合物稳定性差,因此要严格控制反应温度。本实验制备了硫酸头孢噻利*E*型异构体,为硫酸头孢噻利的杂质研究提供了参考。

参考文献

- [1] 蒋煜,张哲峰,王虹. β -内酰胺类抗生素异构体杂质研究和质控进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 561-566.
- [2] 于沛,贺焕华,黄克难. 头孢吡肟*E*-异构体的合成与含量测定[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(4): 613-615.
- [3] Lim G M F, Rouble J M. Preparation of a cephalosporin antibiotic using the syn-isomer of a thiazolyl intermediate [P]. US: 5594130, 1997-01-14.
- [4] 薛峰,居沈贵,姚虎卿. 硫酸头孢噻利合成工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(3): 322-324.
- [5] 程青芳,王启发,许兴友,等. Z-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酰氯盐酸盐的制备[J]. 高校化学工程学报, 2006, 20(1): 100-103.