

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102344459 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 08

(21) 申请号 201110210754. 6

(22) 申请日 2011. 07. 27

(71) 申请人 山西新天源医药化工有限公司

地址 030500 山西省吕梁市交城县交岭路距
307 国道 1000 米处

(72) 发明人 苏斌林 汤芝平 苏蔚 高志伟
陈万成 郭建光 康福堂

(74) 专利代理机构 太原华弈知识产权代理事务
所 14108

代理人 李毅

(51) Int. Cl.

C07D 501/24 (2006. 01)

C07D 501/08 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 4 页

(54) 发明名称

一种头孢中间体 GCLE 的制备方法

(57) 摘要

一种头孢中间体 GCLE 的制备方法，是将反应物 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氧基) 羰基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮用有机溶媒稀释后，加入有机碱作为缚酸 - 环合试剂，通入氯气进行氯代 - 环合一步反应得到 GCLE 。本发明的头孢中间体 GCLE 制备方法中，采用了氯代 - 环合一步法制备工艺，且氯代试剂选择价廉易得的氯气，缚酸试剂与环合试剂为同一试剂，该工艺的反应收率可以达到 80% 以上，产品含量达 98% 以上。此外，以氯代 - 环合一步法制备头孢中间体 GCLE 还具有工艺简单、条件温和、操作简便、污染小、能耗低等特点，达到了本发明的预期效果，具备工业化前景。

1. 一种头孢中间体 GCLE 的制备方法, 是将反应物 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氧基) 羧基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮用有机溶媒稀释后, 加入有机碱作为缚酸 - 环合试剂, 通入氯气进行氯代 - 环合一步反应得到 GCLE。

2. 根据权利要求 1 所述的头孢中间体 GCLE 的制备方法, 其特征是按以下步骤进行 :

1) 将反应物 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氧基) 羧基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮用适当的有机溶媒稀释待用, 所述的有机溶媒包括但不限于二氧六环、乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基亚砜、四氯化碳、二氯甲烷、氯仿、甲苯或者其混合液, 反应物与有机溶媒的质量体积比为 1 : 5 ~ 20 ;

2) 向上述反应物的稀释液中加入一定量的缚酸 - 环合试剂, 所述的缚酸 - 环合试剂包括但不限于三乙醇胺、三乙胺、吡啶、二甲胺基吡啶; 缚酸 - 环合试剂的用量为调节维持反应体系的 pH 值在 8.0 ~ 10.0 ;

3) 控温在 -40 ~ 80°C, 通入氯气进行氯代 - 环合一步反应, 其中, 反应物与氯气的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 5.0, 反应时间 3 ~ 6h ;

4) 反应完成后滤除不溶物, 将滤液浓缩, 加入析晶溶媒进行析晶, 得到白色目标产物 GCLE, 其中, 所用析晶溶媒包括但不限于甲醇或乙醇。

3. 根据权利要求 2 所述的头孢中间体 GCLE 的制备方法, 其特征是所述步骤 3) 中控温 -20 ~ 30°C 。

4. 根据权利要求 2 所述的头孢中间体 GCLE 的制备方法, 其特征是步骤 4) 中析晶后的滤液回收循环套用于下一批析晶处理。

一种头孢中间体 GCLE 的制备方法

技术领域

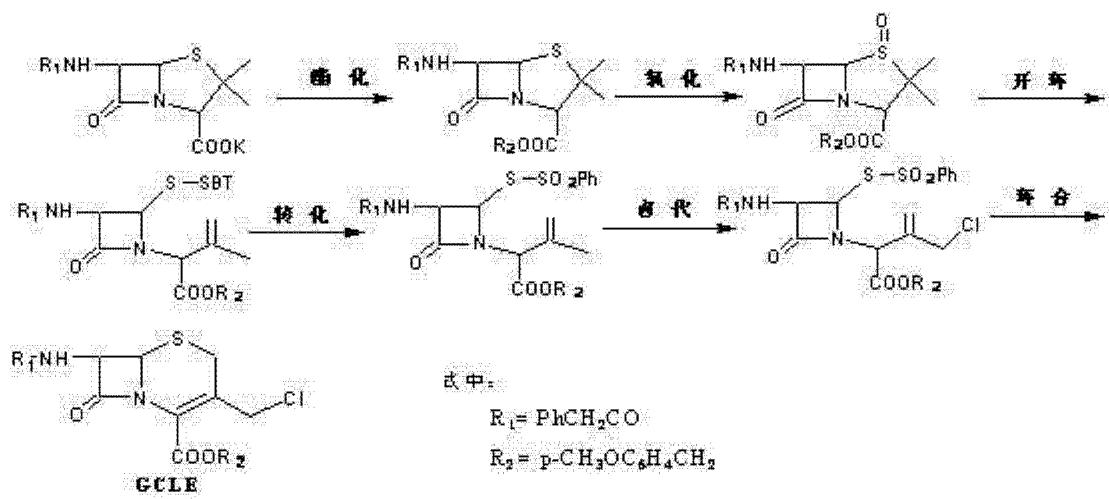
[0001] 本发明涉及一种头孢中间体 GCLE 的制备方法，属于有机合成技术领域，本发明采用氯代-环合一步法制备头孢中间体 GCLE。

背景技术

[0002] GCLE 的化学名称为 7-苯乙酰氨基-3-氯甲基-3-头孢烯烷酸对甲氧基苄酯，是一种重要的头孢中间体，其与 7-ACA、7-ADCA 并称为三大头孢母核。

[0003] GCLE 的合成方法主要分为两大类：扩环前卤代法(JP615084、JP1156984、JP1308287、JP59172493、JP5872591、JP60255796、W09910352、W09858932, Tetrahedron Letters, 1973, (32):3001、Tetrahedron Letters, 1982, 23:2187、NIPPON KAGAKUKAISHI, 1995, (8):577-587, 等) 和 扩环后卤代法(EP494118、GB1326531、US4950753、US3637678、US3705897、US5109132、US3658799、US4048163、US337525、US4985554, J. Am. Chem. Soc., 1973, 98:2403、J. Am. Chem. Soc., 1976, 98(16):5040、J. Am. Chem. Soc., 1977, 99(8):2822、Tetrahedron Letters, 1974, 3991、Tetrahedron Letters, 1982, 23, 2187、Tetrahedron, 1983, 39 (2):337、Tetrahedron, 1983, 39 (3):461、J. Org. Chem., 1973, 38(17):2994、J. Chem. Pharm. Bull. 1988, 36(2):528-591、J. Synth. Comm. 1986, 16(6):649-652, 等)。

[0004] 目前以扩环前卤代法使用最为广泛。该法以青霉素 G 钾盐为起始原料，依次经酯化、氧化、开环、转化、氯代和环合六步操作制备得到 GCLE，其反应简式如下：



其中，氯代、环合两步反应是制约 GCLE 合成收率的关键所在，为此，前人进行了相关大量研究。

[0005] 在氯代反应步骤中采用不同的氯代方法，如电解氯代法(JP58222969、JP6154864、JP6154865、JP6169688、JP61174330、SER865651、SER364405、SER71664、SER524689、US4609438、US4058521、US4461897、US4853468 等)或化学氯代法，目前主要采用的是化学氯代法，选用不同的氯代试剂如氯气(Cl_2)、一氧化二氯(Cl_2O)、次氯酸钠(NaClO)、次氯

酸钙($\text{Ca}(\text{ClO})_2$)、次氯酸叔丁酯($t\text{-BuClO}$)、烷氧基氯(ROCl)、五氯化磷(PCl_5)、二氯亚砜(SOCl_2)、N-氯代丁二酰亚胺(NCS)、N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、液溴(Br_2)等(US4042585、US4689411、SER524689、SER861626、US4789740、US4048163、WO2004 039813、GB1407348、US4853468、US20070027313A1、WO9855485A、EP0623622A、EP 0500081A2、CN1315841C、CN1006480A、CN1010393A、CN1142908C, Tetrahedron Letters, 1980, 21:351-354、Tetrahedron Letters, 1980, 32:781-784、Tetrahedron Letters, 1984, 24:877-880、Tetrahedron Letters, 2003, 44:6691-6693、J. Org. Chem., 2003, 68:3323、J. Org. Chem., 1982, 47:3148 等), 氯代收率 75% ~ 92%; 选用不同的氯代溶媒如氯苯、1, 2- 烷氧基乙烷、二氯六环、四氢呋喃、二甲基亚砜、二氯甲烷、三氯甲烷、甲基吡咯烷酮、醋酸乙酯、醋酸甲酯、水及其混合液等(US4789740、US20070027313A1、WO2004039813、WO2004039813、WO 9855485A、US4042585、US4689411、CN1315841C 等); 选用不同的缚酸剂如氧化钙、碳酸钙、碳酸氢钙、碳酸钠、碳酸氢钠等(US4789740、US20070027313A1、WO2004039813、CN1315841C 等)。

[0006] 在环合反应步骤中, 选用不同的环合试剂如氢氧化钠(钾)(环合收率 17%)、氨水或氨气(环合收率 74%)、甲醇钠(环合收率 84.6%)、乙酸钠(环合收率 29%)、碘化钾(环合收率 14%)等(US20070027313A1、JP5874689、WO2004039813、CN1315841C 等); 选用不同的环合溶媒如甲醇、乙醇、DMF、THF、甲基吡咯烷酮及其混合液等(CN1315841C、US20070027313A1、WO2004039813 等)。

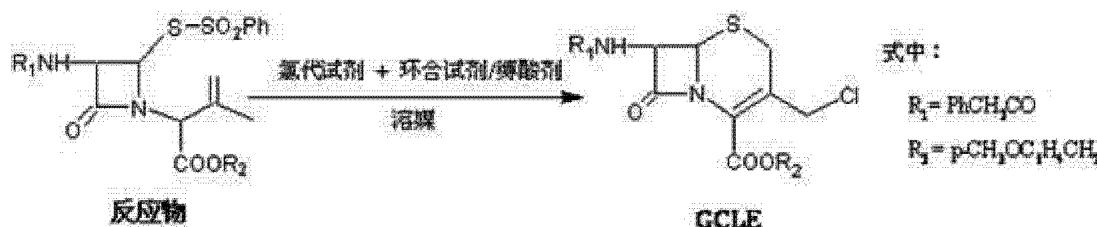
[0007] 尽管在已有资料报道中, 氯代反应与环合反应步骤均有较高收率者, 但实际操作时两步反应的总收率并不高(< 78%), 且操作过程相对较为麻烦, 主要体表现在:

- 1) 因氯代、环合反应步骤的溶媒不同, 所以环合反应前应先蒸除氯代溶媒, 此过程必须严格控制温度, 否则氯代物色泽变深, 含量下降;
- 2) 环合反应中要求严格控制体系 pH 值与温度, 稍有出入会大大降低环合收率。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种采用氯代 - 环合一步法制备头孢中间体 GCLE 的方法, 以简化工艺、提高 GCLE 的收率和降低生产成本。

[0009] 本发明提出的氯代 - 环合一步法制备头孢中间体 GCLE 的方法是将反应物 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氧基) 羧基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮用有机溶媒稀释后, 加入有机碱作为缚酸 - 环合试剂, 通入氯气进行氯代 - 环合一步反应得到 GCLE。其反应简式如下。



[0010] 本发明氯代 - 环合一步法制备头孢中间体 GCLE 的方法具体是按以下步骤进行:

- 1) 将反应物(4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氧基) 羧基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮)用适当的有机溶媒稀释待用, 所述的有机溶媒包括但不限

于二氧六环、乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基亚砜、四氯化碳、二氯甲烷、氯仿、甲苯或者其混合液，反应物与有机溶媒的质量体积比为 1 : 5 ~ 20；

2) 向上述反应物的稀释液中加入一定量的缚酸 - 环合试剂，所述的缚酸 - 环合试剂包括但不限于有机碱，如三乙醇胺、三乙胺、吡啶、二甲胺基吡啶等；同时，缚酸 - 环合试剂的用量在于调节维持反应体系的 pH 值在 8.0 ~ 10.0，在反应过程中可根据要求适当补加；

3) 控温在 -40 ~ 80℃，通入氯气进行氯代 - 环合一步反应，其中，反应物与氯气的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 5.0，反应时间 3 ~ 6h；

4) 反应完成后滤除不溶物，将滤液浓缩，加入析晶溶媒进行析晶，即得白色目标产物 GCLE。其中，所用析晶溶媒包括但不限于低级脂肪醇，如甲醇、乙醇等。

[0011] 进一步地，上述制备方法中，步骤 3) 中控温优选 -20 ~ 30℃。

[0012] 本发明制备方法中，步骤 4) 中析晶后的滤液可回收循环套用于下一批析晶处理。

[0013] 本发明提出的头孢中间体 GCLE 制备方法中，采用了氯代 - 环合一步法制备工艺，且氯代试剂选择价廉易得的氯气，缚酸试剂与环合试剂为同一试剂，该工艺的反应收率可以达到 80% 以上，产品含量达 98% 以上。此外，以氯代 - 环合一步法制备头孢中间体 GCLE 还具有工艺简单、条件温和、操作简便、污染小、能耗低等特点，达到了本发明的预期效果，具备工业化前景。

附图说明

[0014] 图 1 是实施例 1 制备得到的头孢中间体 GCLE 的质谱图。

[0015] 图 2 是头孢中间体 GCLE 对照品的质谱图。

[0016] 图 3 是实施例 1 制备得到的头孢中间体 GCLE 的红外光谱图。

[0017] 图 4 是头孢中间体 GCLE 对照品的红外光谱图。

具体实施方式

[0018] 实施例 1。

[0019] 1) 取 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氧基) 羰基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮 40.0g(0.0687mol) 于反应瓶中，以有机溶媒二氧六环 650ml 稀释，搅拌下加入缚酸 - 环合试剂三乙胺，至调节体系的 pH=9.0 ~ 10.0，然后控温在 25 ~ 30℃。

[0020] 2) 快速搅拌下，采取先快后慢的方式通入干燥氯气 0.1924mol，约 3.5 ~ 4h 通完，继续控温在 25 ~ 30℃，计时搅拌反应 30min。其间，随着通氯气量的增加，反应混合液逐渐变得浑浊，且有白色烟雾生成，为控制体系的 pH 值，在通氯气反应过程中可适当补加缚酸 - 环合试剂。

[0021] 3) 反应完成后，滤除不溶物，将滤液浓缩得到粘稠状剩余物，加入甲醇 150ml，搅拌降温，即有白色细小颗粒物析出，于 -10 ~ 0℃ 养晶 1h，过滤，洗涤，干燥，即得目标产物 GCLE 白色固体粉末 28.78g，收率 86.21%，含量 98.72%。

[0022] 回收甲醇析晶滤液，循环套用于下批氯代 - 环合反应完成后的析晶后处理操作。

[0023] 目标产物的质谱图如图 1，红外光谱图如图 3，与 GCLE 对照品的质谱图和红外光谱图对比一致，证明得到的产物为 GCLE。

[0024] 实施例 2。

[0025] 1) 取 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苯氧基) 羰基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮 40.0g (0.0687mol) 于反应瓶中, 以有机溶媒乙酸乙酯 700ml 稀释, 搅拌下加入缚酸 - 环合试剂三乙醇胺, 至调节体系的 pH=8.0 ~ 9.0, 然后控温在 -20 ~ -10°C。

[0026] 2) 快速搅拌下, 采取先快后慢的方式通入干燥氯气 0.2016mol, 约 3 ~ 4h 通完, 继续控温在 -20 ~ -10°C, 计时搅拌反应 30min。其间, 随着通氯气量的增加, 反应混合液逐渐变得浑浊, 且有白色烟雾生成, 为控制体系的 pH 值, 在通氯气反应过程中可适当补加缚酸 - 环合试剂。

[0027] 3) 反应完成后, 滤除不溶物, 将滤液浓缩得到粘稠状物, 加入乙醇 200ml, 搅拌降温即有白色细小颗粒物析出, 于 -10 ~ 0°C 养晶 1h, 过滤, 洗涤, 干燥, 即得目标产物 GCLE 白色固体粉末 26.87g, 收率 80.47%, 含量 98.31%。

[0028] 回收乙醇析晶滤液, 循环套用于下批氯代 - 环合反应完成后的析晶后处理操作。

[0029] 实施例 3。

[0030] 1) 取 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苯氧基) 羰基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酷 35.0g (0.0601mol) 于反应瓶中, 以有机溶媒四氢呋喃 600ml 稀释, 搅拌下加入缚酸 - 环合试剂吡啶, 至调节体系的 pH=9.0 ~ 10.0, 然后控温在 -15 ~ -5°C。

[0031] 2) 快速搅拌下, 采取先快后慢的方式通入干燥氯气 0.2404mol, 约 5 ~ 6h 通完, 继续控温在 -15 ~ -5°C, 计时搅拌反应 30min。其间, 随着通氯气量的增加, 反应混合液逐渐变得浑浊, 且有白色烟雾生成, 为控制体系的 pH 值, 在通氯气反应过程中可适当补加缚酸 - 环合试剂。

[0032] 3) 反应完成后, 滤除不溶物, 将滤液浓缩得到粘稠状物, 加入回收甲醇 160ml, 搅拌降温即有白色细小颗粒物析出, 于 -10 ~ 0°C 养晶 1h, 过滤, 洗涤, 干燥, 即得目标产物 GCLE 白色固体粉末 25.10g, 收率 85.93%, 含量 99.13%。

[0033] 回收甲醇析晶滤液, 继续循环套用于下批氯代 - 环合反应完成后的析晶后处理操作。

[0034] 实施例 4。

[0035] 1) 取 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苯氧基) 羰基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酷 40.0g (0.0687mol) 于反应瓶中, 以有机溶媒二氯甲烷 750ml 稀释, 搅拌下加入缚酸 - 环合试剂三乙胺, 至调节体系的 pH=9.0 ~ 10.0, 然后控温在 -10 ~ 0°C。

[0036] 2) 快速搅拌下, 采取先快后慢的方式通入干燥氯气 0.3092mol, 约 4 ~ 5h 通完, 继续控温在 -10 ~ 0°C, 计时搅拌反应 30min。其间, 随着通氯气量的增加, 反应混合液逐渐变得浑浊, 且有白色烟雾生成, 为控制体系的 pH 值, 在通氯气反应过程中可适当补加缚酸 - 环合试剂。

[0037] 3) 反应完成后, 滤除不溶物, 将滤液浓缩得到粘稠状物, 加入回收乙醇 180ml, 搅拌降温即有白色细小颗粒物析出, 于 -10 ~ 0°C 养晶 1h, 过滤, 洗涤, 干燥, 即得目标产物 GCLE 白色固体粉末 27.16g, 收率 81.35%, 含量 99.57%。

[0038] 回收乙醇析晶滤液,继续循环套用于下批氯代 - 环合反应完成后的析晶后处理操作。

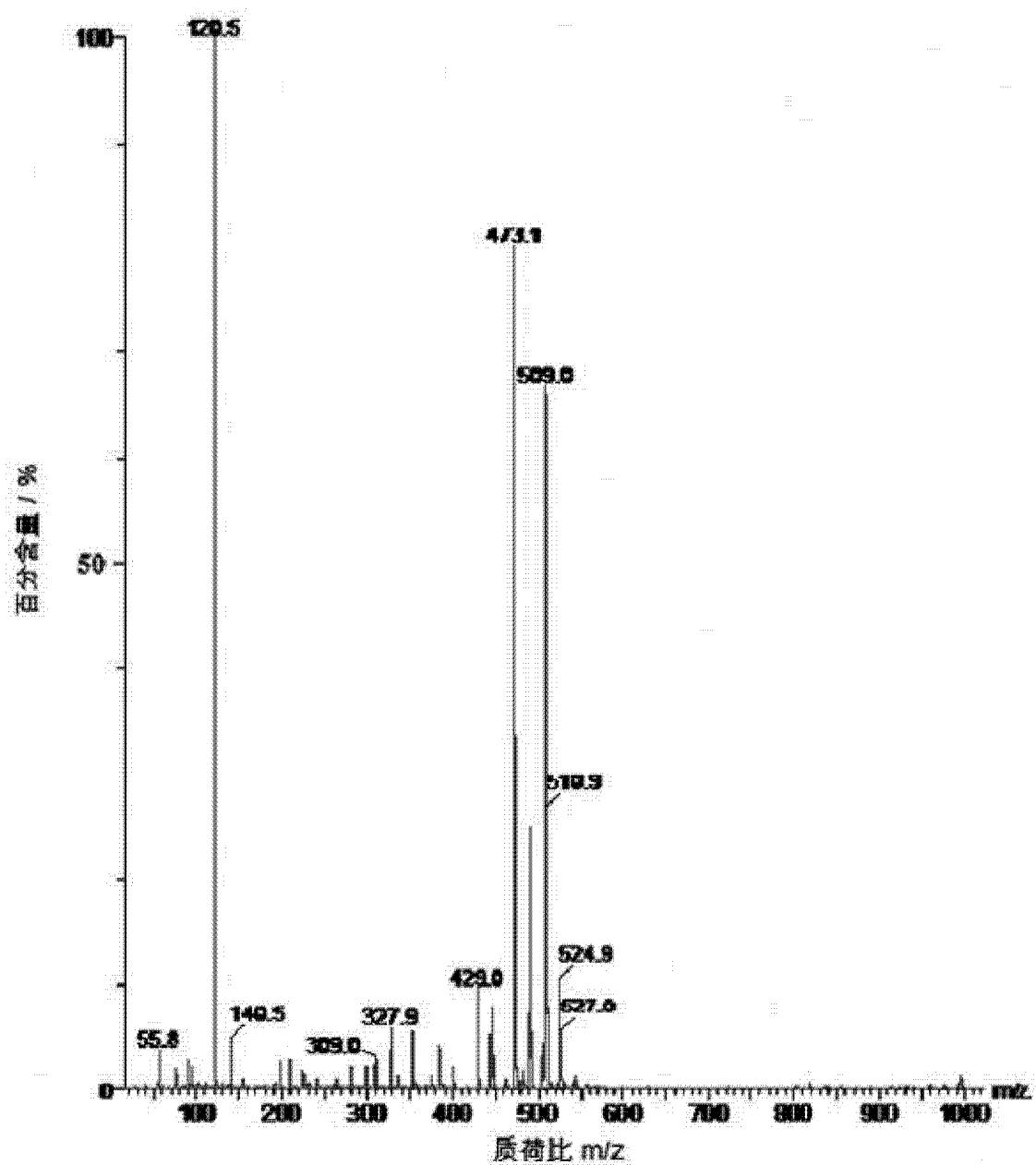
[0039] 实施例 5。

[0040] 1) 取 4- 苯磺酰基硫代 -3- 苯乙酰胺基 -1-[1-(4- 甲氧基苄氨基) 羰基 -2- 甲基 -2- 丙烯基] 氮杂环丁 -2- 酮 40.0g (0.0687mol) 于反应瓶中, 以有机溶媒四氯化碳 600ml 稀释, 搅拌下加入缚酸 - 环合试剂 4- 二甲氨基吡啶, 至调节体系的 pH=8.0 ~ 9.0, 然后控温在 0 ~ 10°C 。

[0041] 2) 快速搅拌下, 采取先快后慢的方式通入干燥氯气 0.2405mol, 约 3 ~ 4h 通完, 继续控温在 0 ~ 10°C , 计时搅拌反应 30min 。其间, 随着通氯气量的增加, 反应混合液逐渐变得浑浊, 且有白色烟雾生成, 为控制体系的 pH 值, 在通氯气反应过程中可适当补加缚酸 - 环合试剂。

[0042] 3) 反应完成后, 滤除不溶物, 将滤液浓缩得到粘稠状物, 加入甲醇 200ml, 搅拌降温即有白色细小颗粒物析出, 于 -10 ~ 0°C 养晶 1h, 过滤, 洗涤, 干燥, 即得目标产物 GCLE 白色固体粉末 28.27g, 收率 84.68%, 含量 98.96% 。

[0043] 回收甲醇析晶滤液, 继续循环套用于下批氯代 - 环合反应完成后的析晶后处理操作。



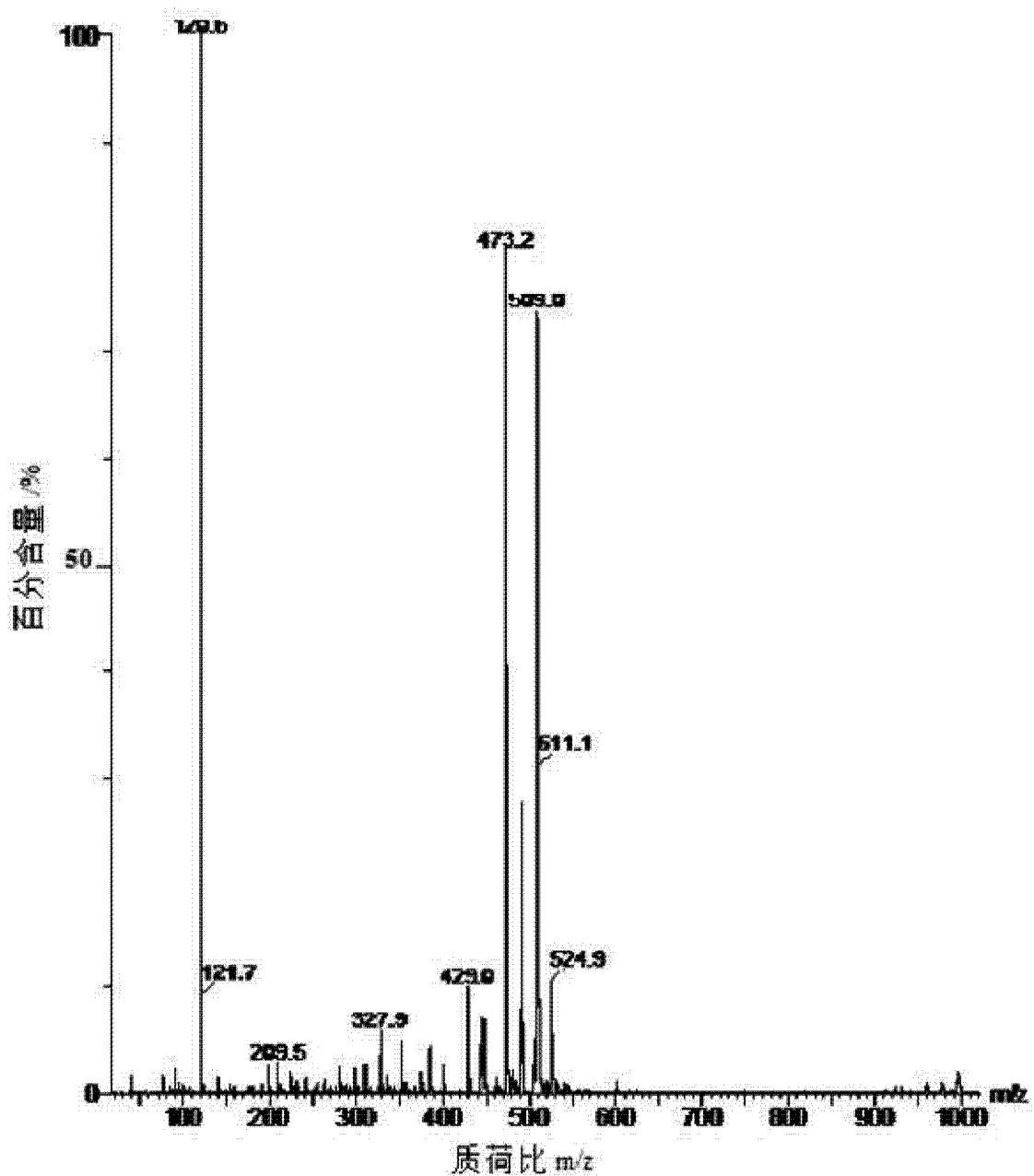


图 2

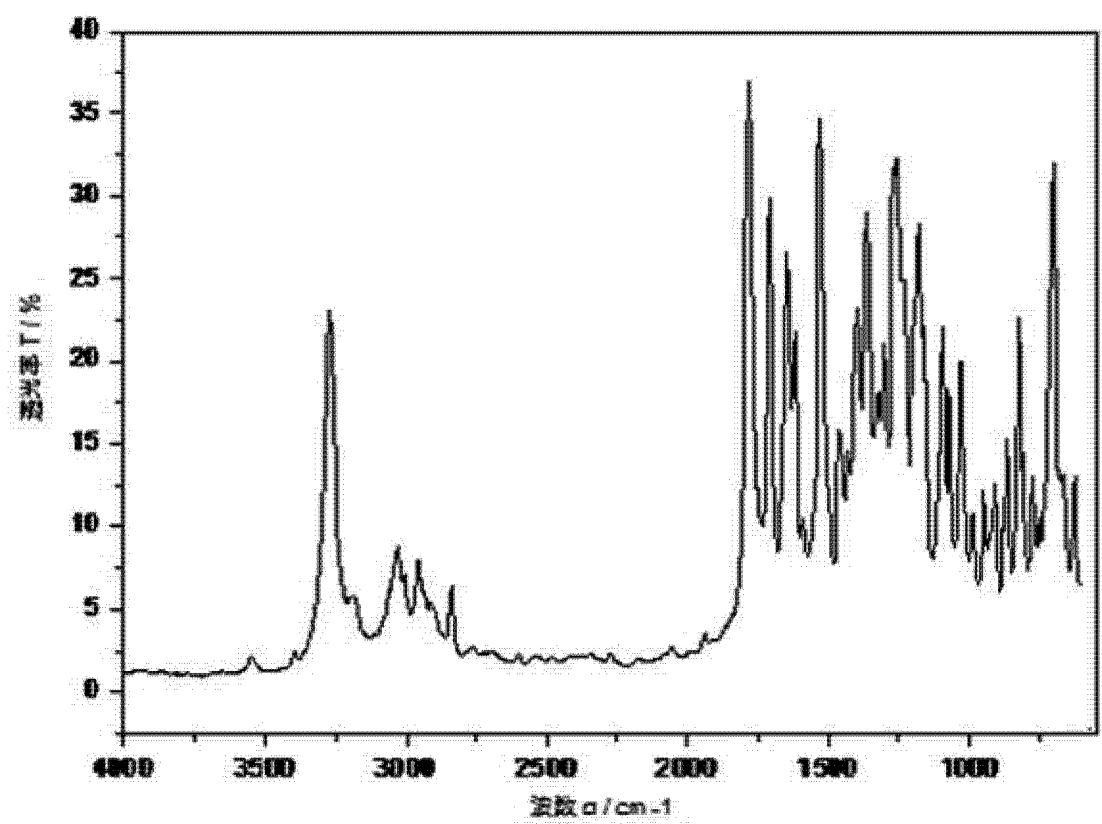


图 3

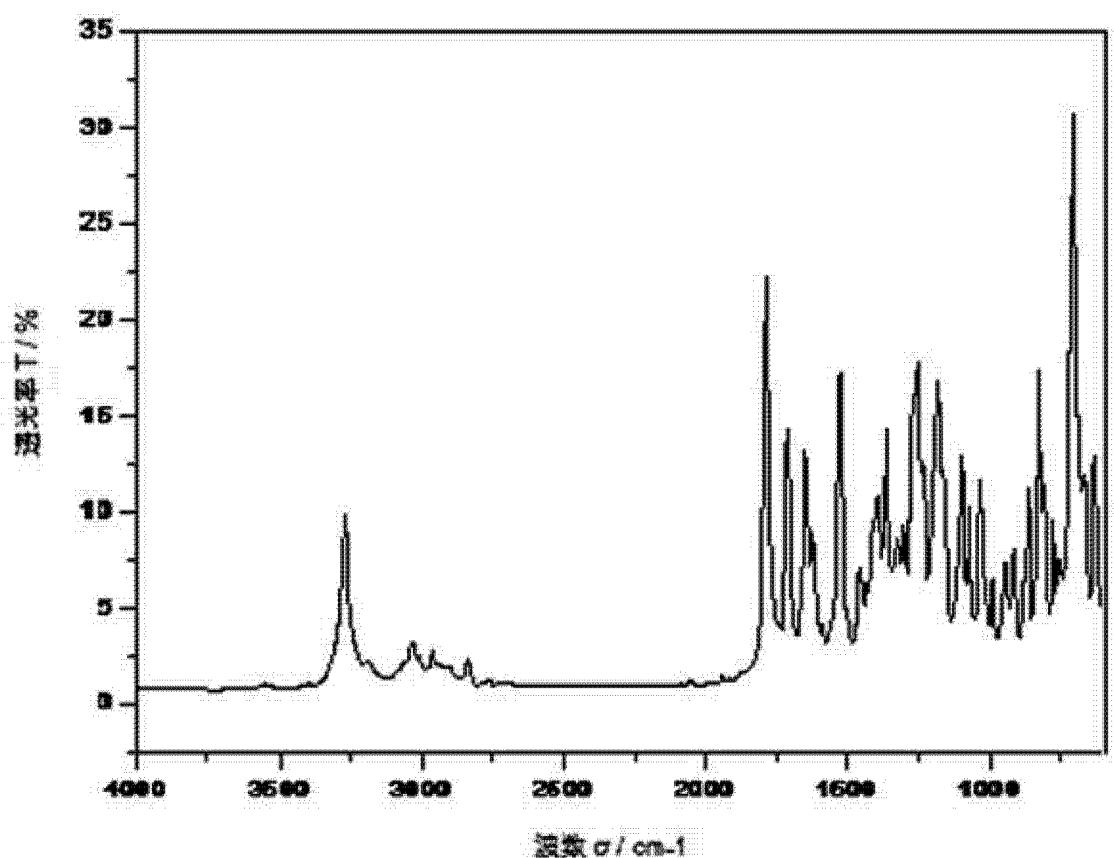


图 4