



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102718656 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201210198022. 4

(22) 申请日 2012. 06. 15

(71) 申请人 济南诚汇双达化工有限公司

地址 250101 山东省济南市高新区开拓路
2350 号

(72) 发明人 于东海 胡俊峰 杨彦军 王庭见

(74) 专利代理机构 山东济南齐鲁科技专利事务
所有限公司 37108

代理人 宋永丽

(51) Int. Cl.

C07C 69/734 (2006. 01)

C07C 67/313 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

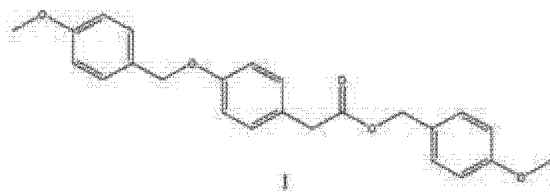
一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,将对羟基苯乙酸和碳酸盐溶于非质子溶剂中,加入对甲氧基氯苄进行反应,进行析晶、结晶和干燥后和醇钠溶于甲苯中,滴加小分子的醇类及甲酸所组成的羧酸酯,进行萃取、析晶和干燥后溶于甲醇中,滴加氧化剂,加入水进行减压浓缩、析晶、抽滤、水洗和干燥,得到拉氧头孢钠 7 位侧链。参与反应的原料和试剂小于 10 种,生产过程中整个工艺过程易于控制,生产成本大幅降低,能够实现规模化生产;本发明反应步骤为三步,反应过程简单;非质子溶剂的沸点低,减少蒸馏过程的能耗,并且易于回收及再利用,便于控制、降低生产成本。

1. 一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

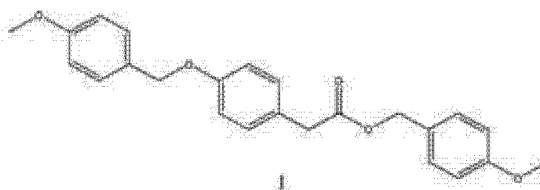
①将对羟基苯乙酸和碳酸盐溶于非质子溶剂中,加入对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 60-100 °C,反应 8-10h 后,进行析晶、结晶和干燥后得到中间体 I



,对羟基苯乙酸、对甲氧基氯苄和碳酸盐的重量比

为 1:2.07-3.10 :1.39-3.63 ;

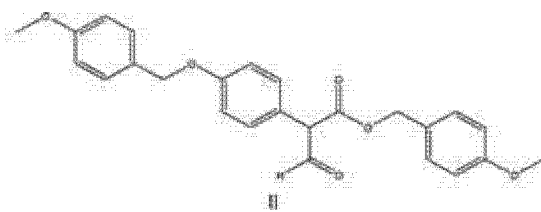
②将步骤①得到的中间体 I



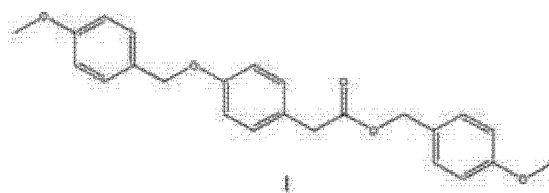
和醇钠溶于甲苯

中,滴加小分子的醇类及甲酸所组成的羧酸酯,滴加时间为 1h,滴加完毕后在 0-60 °C 下反应

10-12h 后,进行萃取、析晶和干燥,得到中间体 II



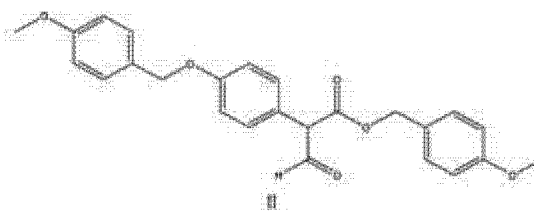
每 1g 中间体 I



滴加 0.43ml 小分子的醇类及甲酸

所组成的羧酸酯;

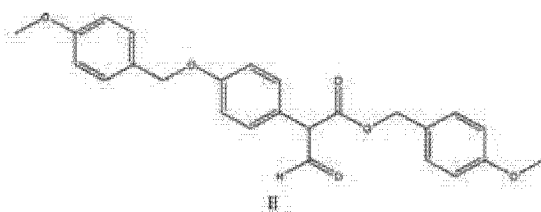
③将步骤②得到的中间体 II



溶于甲醇中,滴加

氧化剂,滴加时间为 1-2h,加热回流搅拌 4-6h 后,加入水进行减压浓缩、析晶、抽滤、水洗和

干燥,得到拉氧头孢钠 7 位侧链,每 1g 中间体 II



滴

加 0.4-0.6ml 氧化剂。

2. 根据权利要求 1 所述的一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,其特征在于:所述的碳酸盐是碳酸钾或碳酸钠。

3. 根据权利要求 1 所述的一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,其特征在于:所述的非质子溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或二甲基亚砷。

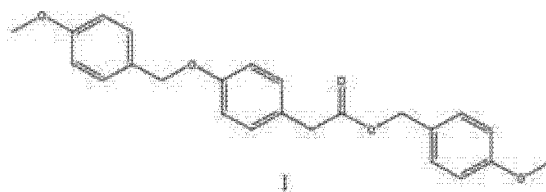
4. 根据权利要求 1 所述的一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,其特征在于:所述的小分子的醇类及甲酸所组成的羧酸酯是甲酸甲酯或甲酸乙酯。

5. 根据权利要求 1 所述的一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,其特征在于:所述的氧化剂是双氧水或次氯酸钠。

6. 根据权利要求 1 所述的一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,其特征在于:包括以下具体步骤:

①将 304g 对羟基苯乙酸和 640g 无水碳酸钾溶于 2000ml N,N-二甲基甲酰胺中,在 50℃ 下加热 30min,加入 727g 对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 72℃,反应 8h 后,经薄层色谱检测反应完全后,冷却至室温,将反应液倒入冰水 5000ml 中,搅拌析晶,抽滤,水洗 2 次,干燥称重得固体 780g,经检测:HPLC:95.8%,将得到的 780g 固体用 5460g 无水乙醇重结晶,冷

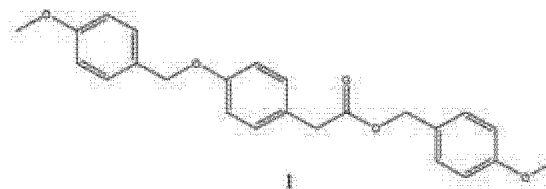
却析晶,抽滤,干燥称重得 740g 中间体 I



,经检测

HPLC:99.5%;

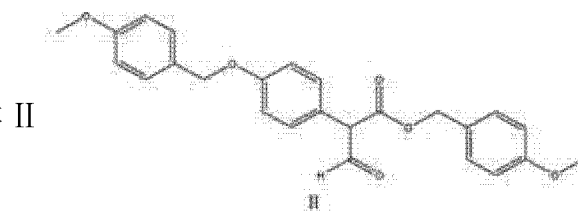
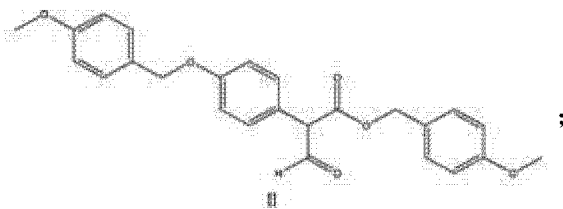
②将步骤①得到的 740g 中间体 I



和 298g

乙醇钠溶于 2650ml 甲苯中,滴加 331ml 甲酸乙酯,滴加时间为 1h,滴加完毕后在 15-20℃ 下反应 12h 后倒入 695ml 水中,搅拌,分层,保留水层,有机层用 934ml 水萃取 2 次,合并水层,用 6mol/L 的盐酸调 pH=2-3,冷却析晶,抽滤,干燥得 783.0g 浅黄色固体的中间体

II



③将步骤②得到的 783.0g 中间体 II

溶于

7830ml 甲醇中,滴加 1018ml 质量分数 30% 的双氧水,滴加时间为 2h,加热回流搅拌 4h 后,加入 3915ml 水进行减压浓缩,将水浓缩干后冷却析晶、抽滤、水洗,干燥后得到 734g 拉氧头孢钠 7 位侧链粗品,将所得拉氧头孢钠 7 位侧链粗品经石油醚与乙酸乙酯混合溶剂结晶得 685g 拉氧头孢钠 7 位侧链,经检测 HPLC:99.2%。

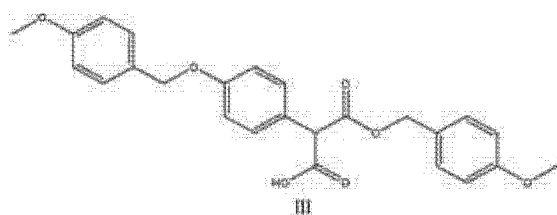
一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备拉氧头孢钠的中间体,确切地说是一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法。

背景技术

[0002] 拉氧头孢钠是半合成的氧头孢烯类抗生素,抗菌性能与第三代头孢菌素相近。拉氧头孢钠 7 位侧链(化合物 III)



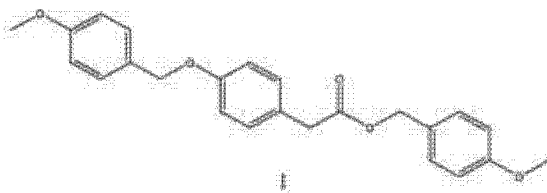
是制备拉氧头孢钠的重要的中间体。目前制备拉

氧头孢钠 7 位侧链的方法有以下几种:有报道公开了一种制备方法,以苯乙腈为原料经过十几步进行制备,该方法参与反应的原料和试剂近 30 种,生产成本低,操作过程复杂,其中采用正丁基锂来制备 LDA(二异基胺基锂)过程中条件要求极高,对生产环境与设备要求高,不适合规模化生产;还有报道中公开的制备方法中,以对羟基苯乙酸甲酯为原料进行三步以上的制备,步骤较多,并且采用沸点较高的 N,N-二甲基亚砜作为溶剂,蒸馏消耗能量大,回收利用难,需要控制反应条件来获得单水解产物,不便于控制,成本较高,也不适合规模化生产。

发明内容

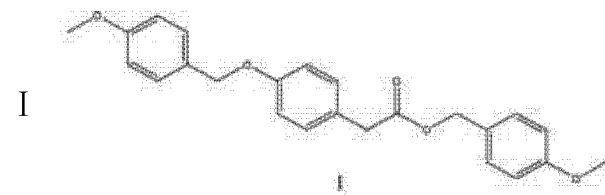
[0003] 本发明的目的是提供一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,具有步骤少、操作方便、反应条件低、能够规模化生产等优点。

[0004] 本发明为实现上述目的,通过以下技术方案实现:一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,包括以下步骤:①将对羟基苯乙酸和碳酸盐溶于非质子溶剂中,加入对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 60-100℃,反应 8-10h 后,进行析晶、结晶和干燥后得到中间体 I



,对羟基苯乙酸、对甲氧

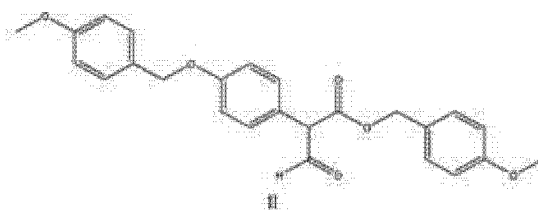
基氯苄和碳酸盐的重量比为 1:2.07-3.10:1.39-3.63;②将步骤①得到的中间体



I 和醇钠溶于甲苯中,滴加小分子的醇类及

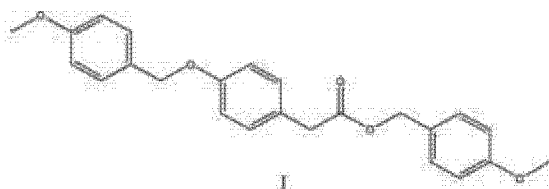
甲酸所组成的羧酸酯,滴加时间为 1h,滴加完毕后在 0-60℃下反应 10-12h 后,进行萃

取、析晶和干燥,得到中间体 II



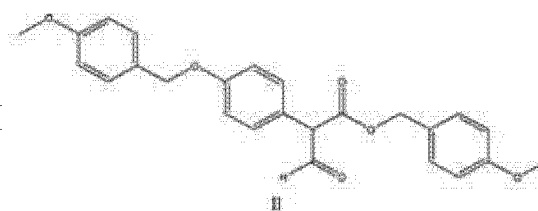
, 每 1g 中间体

I



滴加 0.43ml 小分子的醇类及甲酸所组成的羧

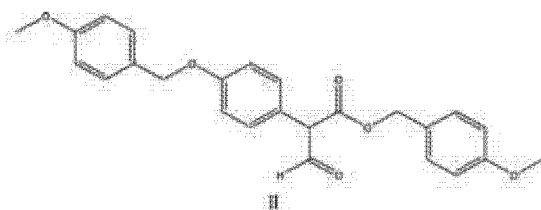
酸酯; ③将步骤②得到的中间体 II



溶于甲醇中,滴

加氧化剂,滴加时间为 1-2h,加热回流搅拌 4-6h 后,加入水进行减压浓缩、析晶、抽滤、水洗

和干燥,得到拉氧头孢钠 7 位侧链,每 1g 中间体 II



滴加 0.4-0.6ml 氧化剂。

[0005] 所述的碳酸盐是碳酸钾或碳酸钠。

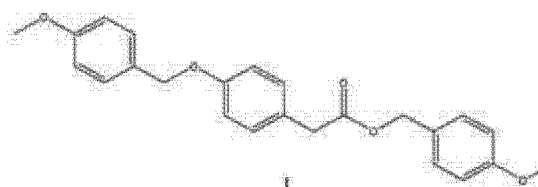
[0006] 所述的非质子溶剂是 N, N- 二甲基甲酰胺、乙腈或二甲基亚砜。

[0007] 所述的小分子的醇类及甲酸所组成的羧酸酯是甲酸甲酯或甲酸乙酯。

[0008] 所述的氧化剂是双氧水或次氯酸钠。

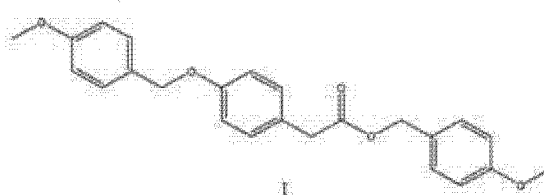
[0009] 一种拉氧头孢钠 7 位侧链的制备方法,包括以下具体步骤: ①将 304g 对羟基苯乙酸和 640g 无水碳酸钾溶于 2000ml N, N- 二甲基甲酰胺中,在 50℃ 下加热 30min,加入 727g 对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 72℃,反应 8h 后,经薄层色谱检测反应完全后,冷却至室温,将反应液倒入冰水 5000ml 中,搅拌析晶,抽滤,水洗 2 次,干燥称重得固体 780g,经检测 :HPLC :95.8%,将得到的 780g 固体用 5460g 无水乙醇重结晶,冷却析晶,

抽滤,干燥称重得 740g 中间体 I



,经检测 HPLC :

99.5%; ②将步骤①得到的 740g 中间体 I

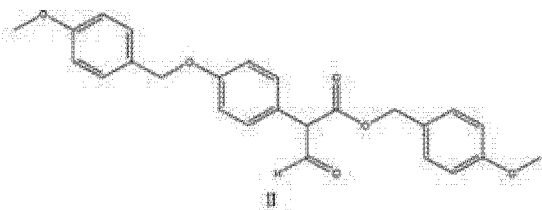


和

298g 乙醇钠溶于 2650ml 甲苯中,滴加 331ml 甲酸乙酯,滴加时间为 1h,滴加完毕后在 15-20℃ 下反应 12h 后倒入 695ml 水中,搅拌,分层,保留水层,有机层用 934ml 水萃取 2

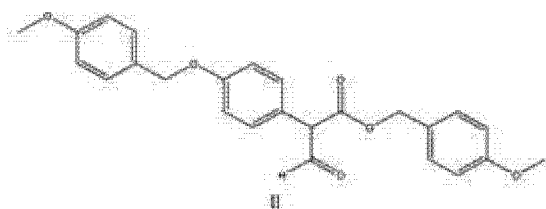
次,合并水层,用 6mol/L 的盐酸调 pH=2-3,冷却析晶,抽滤,干燥得 783.0g 浅黄色固体的

中间体 II



; ③将步骤②得到的 783.0g 中间体

II



溶于 7830ml 甲醇中,滴加 1018ml 质量分数 30%

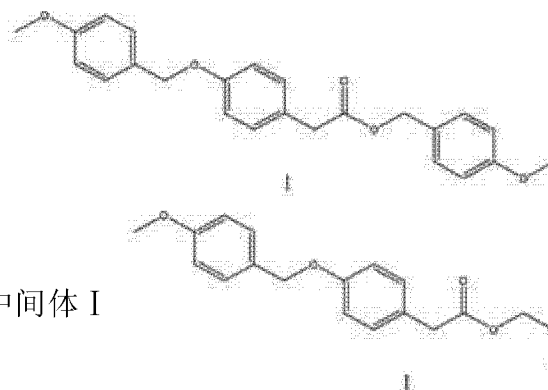
的双氧水,滴加时间为 2h,加热回流搅拌 4h 后,加入 3915ml 水进行减压浓缩,将水浓缩干后冷却析晶、抽滤、水洗,干燥后得到 734g 拉氧头孢钠 7 位侧链粗品,将所得拉氧头孢钠 7 位侧链粗品经石油醚与乙酸乙酯混合溶剂结晶得 685g 拉氧头孢钠 7 位侧链,经检测 HPLC : 99.2%。

[0010] 本发明的优点在于:参与反应的原料和试剂小于 10 种,生产过程中整个工艺过程易于控制,生产成本大幅降低;反应过程中温度始终处于 25℃至 100℃,对温度条件要求低,普通的反应釜及化工设备即可完成生产,能够实现规模化生产;本发明反应步骤为三步,反应过程简单;非质子溶剂的沸点低,减少蒸馏过程的能耗,并且易于回收及再利用,便于控制,降低生产成本;本发明的催化剂为碳酸钾或碳酸钠,催化剂价格便宜、方便得到,催化效果好;双氧水和次氯酸钠氧化效果好,减少氧化时间,并且氧化充分等。

具体实施方式

[0011] 本发明所述的制备方法优选的具体实施方式之一,具体步骤如下:①将 304g 对羟基苯乙酸和 640g 无水碳酸钾溶于 2000ml N,N-二甲基甲酰胺中,在 50℃下加热 30min,加入 727g 对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 72℃,反应 8h 后,经薄层色谱检测反应完全后,冷却至室温,将反应液倒入冰水 5000ml 中,搅拌析晶,抽滤,水洗 2 次,干燥称重得固体 780g,经检测:HPLC :95.8%,将得到的 780g 固体用 5460g 无水乙醇重结晶,冷却

析晶,抽滤,干燥称重得 740g 中间体 I

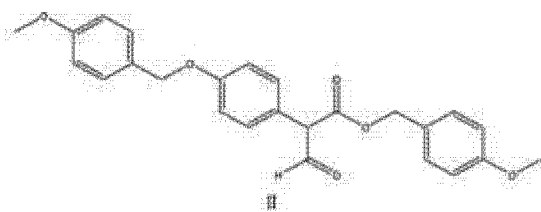


,经检测

HPLC :99.5%; ②将步骤①得到的 740g 中间体 I

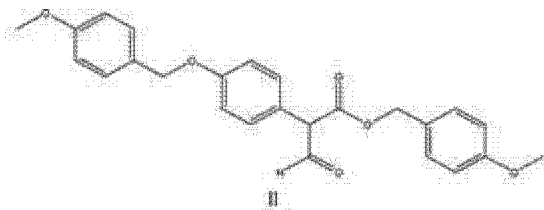
和 298g 乙醇钠溶于 2650ml 甲苯中,滴加 331ml 甲酸乙酯,滴加时间为 1h,滴加完毕后在 15-20℃下反应 12h 后倒入 695ml 水中,搅拌,分层,保留水层,有机层用 934ml 水萃取 2 次,合并水层,用 6mol/L 的盐酸调 pH=2-3,冷却析晶,抽滤,干燥得 783.0g 浅黄色固体

的中间体 II



; ③将步骤②得到的 783.0g 中间体

II



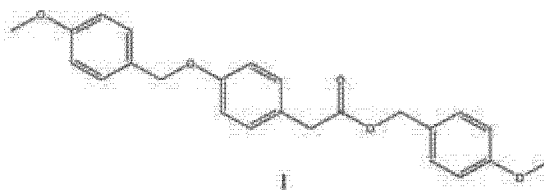
溶于 7830ml 甲醇中,滴加 1018ml 质量分数 30%

的双氧水,滴加时间为 2h,加热回流搅拌 4h 后,加入 3915ml 水进行减压浓缩,将水浓缩干后冷却析晶、抽滤、水洗,干燥后得到 734g 拉氧头孢钠 7 位侧链粗品,将所得拉氧头孢钠 7 位侧链粗品经石油醚与乙酸乙酯混合溶剂结晶得 685g 拉氧头孢钠 7 位侧链,经检测 HPLC : 99.2%。

[0012] 本发明所述的制备方法优选的具体实施方式之二,具体步骤如下:

①将 152g 对羟基苯乙酸和 212g 无水碳酸钠溶于 1000ml 乙腈中,在 50℃下加热 30min,加入 314g 对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 100℃,反应 10h 后,经薄层色谱检测反应完全后,冷却至室温,将反应液倒入冰水 2500ml 中,搅拌析晶,抽滤,水洗 2 次,干燥称重得固体 390g,经检测 :HPLC :96.5%,将得到的 390g 固体用 2730g 无水乙醇重结晶,冷却析晶,

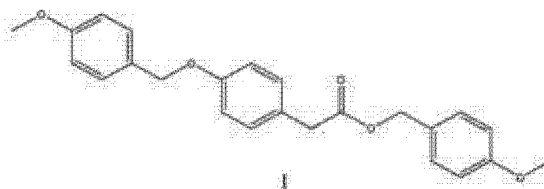
抽滤,干燥称重得 370g 中间体 I



,经检测 HPLC :

99.4% ;

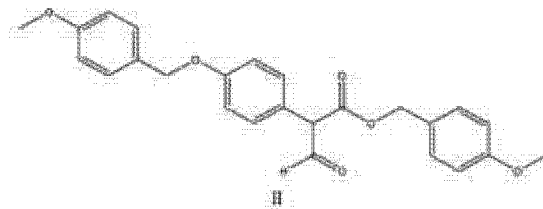
②将步骤①得到的 370g 中间体 I



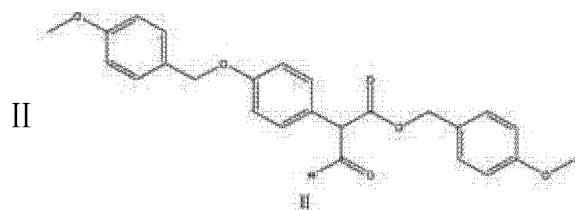
和 150g

乙醇钠溶于 1325ml 甲苯中,滴加 166ml 乙酸乙酯,滴加时间为 1h,滴加完毕后在 15-20℃下反应 10h 后倒入 348ml 水中,搅拌,分层,保留水层,有机层用 467ml 水萃取 2 次,合并水层,用 6mol/L 的盐酸调 pH=2-3,冷却析晶,抽滤,干燥得 370.0g 浅黄色固体的中间

体 II



; ③将步骤②得到的 370.0g 中间体

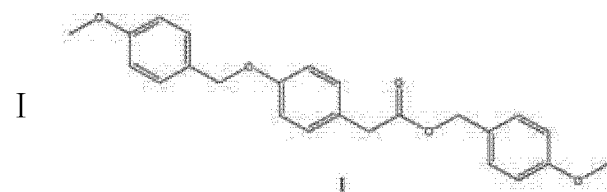


溶于 3915ml 甲醇中,滴加 617ml 质量分数 30% 的

次氯酸钠,滴加时间为 1h,加热回流搅拌 4h 后,加入 2000ml 水进行减压浓缩,将水浓缩干后冷却析晶、抽滤、水洗,干燥后得到 367g 拉氧头孢钠 7 位侧链粗品,将所得拉氧头孢钠 7 位侧链粗品经石油醚与乙酸乙酯混合溶剂结晶得 343g 拉氧头孢钠 7 位侧链,经检测 HPLC : 99.4%。

[0013] 本发明所述的制备方法优选的具体实施方式之三,具体步骤如下:

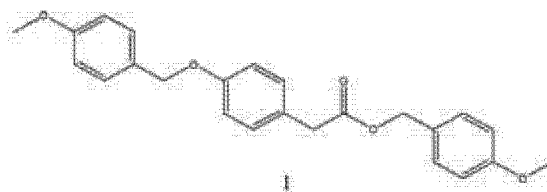
① 将 604g 对羟基苯乙酸和 2207g 无水碳酸钾溶于 4000ml 二甲基亚砜中,在 50℃ 下加热 30min,加入 1872g 对甲氧基氯苄进行反应,反应温度为 60℃,反应 11h 后,经薄层色谱检测反应完全后,冷却至室温,将反应液倒入冰水 10000ml 中,搅拌析晶,抽滤,水洗 2 次,干燥称重得固体 1560g,经检测:HPLC :96.4%,将得到的 1560g 固体用 10900g 无水乙醇重结晶,冷却析晶,抽滤,干燥称重得 1480g 中间体



,经检测 HPLC :99.2% ;

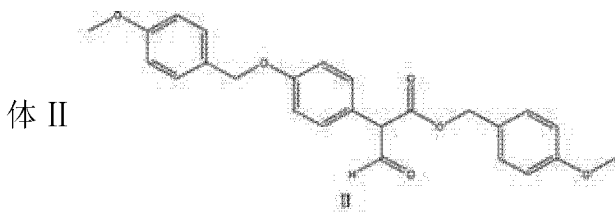
② 将步骤

① 得到的 1480g 中间体 I

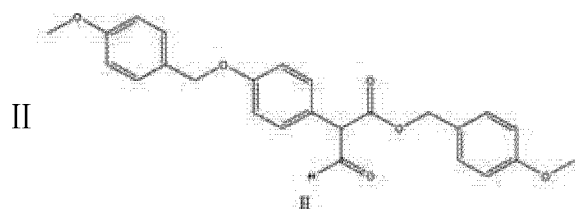


和 600g 甲醇钠溶

于 1325ml 甲苯中,滴加 664ml 乙酸乙酯,滴加完毕后在 15-20℃ 下反应 11h 后倒入 1392ml 水中,搅拌,分层,保留水层,有机层用 1868ml 水萃取 2 次,合并水层,用 6mol/L 的盐酸调 pH=2-3,冷却析晶,抽滤,干燥得 1480g 浅黄色固体的中间



③ 将步骤②得到的 1480g 中间体



溶于 15700ml 甲醇中,滴加 2960ml 质量分数 30%

的双氧水,滴加时间为 1.5h,加热回流搅拌 4h 后,加入 8000ml 水进行减压浓缩,将水浓缩干后冷却析晶、抽滤、水洗,干燥后得到 1468g 拉氧头孢钠 7 位侧链粗品,将所得拉氧头孢钠 7 位侧链粗品经石油醚与乙酸乙酯混合溶剂结晶得 1372g 拉氧头孢钠 7 位侧链,经检测 HPLC : 99.2%。

[0014] 本发明的技术方案并不限制于本发明所述的实施例的范围内。本发明未详尽描述的技术内容均为公知技术。