

Điều chế cefuroxim từ 7-ACA

- **Nguyễn Khánh Tân**
- **Đoàn Ngọc Nhuận**
Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM
- **Đặng Văn Tịnh**
Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

(Bài nhận ngày 06 tháng 3 năm 2015, nhận đăng ngày 20 tháng 10 năm 2015)

TÓM TẮT

Cefuroxim, chất kháng sinh cephalosporin thế hệ 2, được tổng hợp từ nguyên liệu đầu 7-aminocephalosporinic acid (7-ACA) và SMIA (2-furanyl-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid ammonium salt). Sản

phẩm được tổng hợp qua quy trình điều chế gồm bốn bước. Kết quả nghiên cứu bước đầu cho thấy cefuroxim được điều chế với hiệu suất và độ tinh khiết tương đối khá. Hiệu suất toàn quy trình đạt 42 %.

Từ khóa: 7-ACA, SMIA, decarbamoylcefuroxime acid, cefuroxime.

MỞ ĐẦU

Năm 2003 Chính phủ đã chỉ thị giao nhiệm vụ cho Bộ Công nghiệp xây dựng chiến lược phát triển ngành công nghiệp sản xuất hóa dược. Trong quy hoạch phát triển giai đoạn 2000-2020 bước đầu Bộ Công nghiệp đề ra mục tiêu là xây dựng một chương trình nghiên cứu, sản xuất và đầu tư xây dựng một số nhà máy sản xuất hóa dược, trong đó có việc sản xuất kháng sinh tại Việt Nam [1]. Cefuroxim được tổng hợp và đưa vào sử dụng từ thập niên 80. Ở nước ta, hiện nay nhu cầu về cefuroxim là khá lớn và hoàn toàn phải nhập ngoại. Vì vậy, chúng tôi đặt vấn đề nghiên cứu xây dựng quy trình tổng hợp hoạt chất này để tiến tới có thể tự sản xuất phục vụ cho nhu cầu trong nước.

Cefuroxim là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2, có tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn. Có nhiều bằng sáng chế công bố về quy trình tổng hợp kháng sinh cefuroxim [2-7]...Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện quy trình tổng hợp cefuroxim từ 7-ACA và 2-furanyl-(Z)-2-methoxyiminoacetate ammonium (SMIA). Đề

tài nhằm mục đích tìm ra quy trình thích hợp điều chế cefuroxim ở quy mô phòng thí nghiệm Việt Nam.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Vật liệu, thiết bị, dụng cụ

Nguyên liệu ban đầu 7-ACA và 2-furanyl-(Z)-2-methoxyiminoacetate ammonium (SMIA) xuất xứ Trung Quốc với độ tinh khiết trên 99 %. Dimethylacetamide (DMAC), triethylamine (TEA) xuất xứ từ Trung Quốc và Aldrich-Sigma. Các dung môi xuất xứ Chemsol Vina (Việt Nam).

Thiết bị và dụng cụ: bếp khuấy từ, máy đo pH. Xác định độ tinh khiết của sản phẩm trên máy HPLC Agilent Model G1329A, xác định khối lượng bằng HPLC/MS Agilent. Phổ NMR được ghi trên máy NMR Model DRX500 (500 MHz) BRUKER AVANCE.

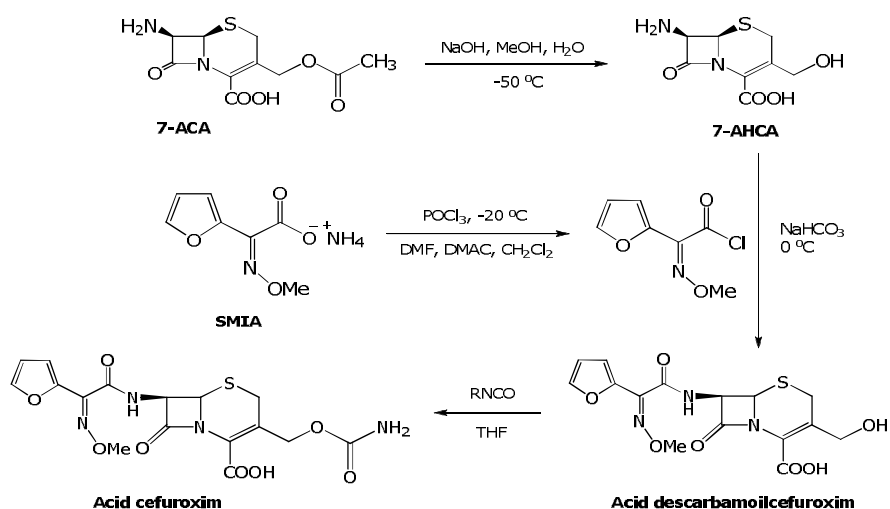
Phương pháp

Chúng tôi tiến hành điều chế cefuroxim theo quy trình 4 bước từ 7-ACA và SMIA. Thực hiện quá trình tổng hợp cefuroxim dựa trên tài liệu tham khảo U.S. Patent 0092735 A1 của Pandurang Balwan (năm 2004) [2] và tài liệu

tham khảo [3] nhưng có điều chỉnh một số yếu tố thông qua các bước trong Hình 1. Cụ thể 3 giai đoạn đầu tiên thực hiện theo Pandurang Balwan, giai đoạn 4 thực hiện theo Santosh Kumar Singh.

Giai đoạn 1: 20 mL MeOH + 20 mL H₂O được cho vào một bình cầu, 2,5 g 7-ACA (0,0092 mol) được cho vào bình cầu và bình được làm lạnh xuống -40 °C và khuấy từ. Sau đó cho từ từ dung dịch NaOH bão hòa (0,011 mol NaOH trong 10 mL H₂O) vào bình và thực hiện phản ứng trong 1 giờ ở -40 °C. Điều chỉnh pH dung dịch phản ứng về pH 4,0 thu sản phẩm 7-AHCA.

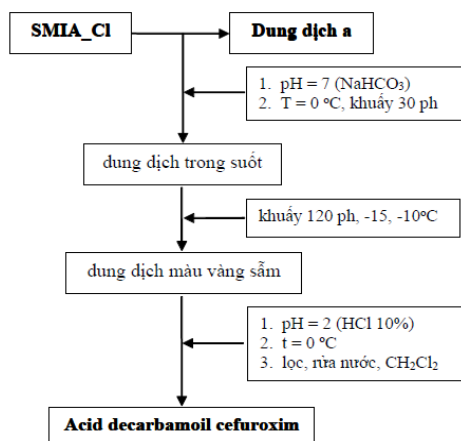
(rửa sản phẩm bằng methanol-H₂O). Hiệu suất phản ứng đạt 80,4 %. Giai đoạn 2: Hỗn hợp gồm 14 mL DMAC, 2 mL dichloromethane và 3 mL dimethylformamide được cho vào bình cầu. Cân 2 gam (0,0107 mol) SMIA cho vào hỗn hợp trên và làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -40 °C. Tại nhiệt độ này, 3,4 gam (0,0222 mol) POCl₃ cho vào từ từ trong 30 phút, khuấy ở nhiệt độ -20 °C trong 90 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được giữ lạnh ở -30 °C để thực hiện phản ứng kế tiếp.



Hình 1. Quy trình tổng hợp Cefuroxim theo phương pháp nghiên cứu

Giai đoạn 3: Thực hiện quy trình hòa tan 7-AHCA. Cân 2 gam (0,0087 mol) 7-AHCA cho vào bình cầu chứa sẵn 30 mL MeOH, 30 mL nước). Cho từ từ dung dịch NaOH 10% vào bình cầu, khuấy trong 10 phút ở -10 °C đến khi dung dịch trong suốt (dung dịch a). Thực hiện phản ứng ngưng tụ dung dịch 7-AHCA và dung dịch SMIA-Cl (từ giai đoạn 2) thu được acid decarbamoyl cefuroxim như trong Hình 2. Acid decarbamoyl cefuroxim thu được là chất bột màu trắng được để khô tự nhiên, có độ chuyển hóa cao, hiệu suất phản ứng đạt 71,3 % và độ tinh khiết 90,9 %.

Giai đoạn 4: Cân 2,5 gam (0,0065 mol) acid decarbamoyl cefuroxim cho vào bình cầu chứa 12,5 mL AcCN khan. Sau đó cho từ từ 2 mL (0,0229 mol) CSI (Chlorosulfonyl isocyanate), khuấy trong 15 phút tại 0-5 °C. Sau đó khuấy thêm 1 giờ nữa cũng tại nhiệt độ trên. Dung dịch trong suốt sau phản ứng được rót vào 25 mL nước và khuấy 60 phút tại 25 °C. Đưa pH dung dịch về 7,5 bằng ammoniac 25 % tại 5 °C. Chiết tách lấy pha nước bằng 50 mL ethyl acetate. Và acid hóa pha nước đưa về pH 2 bằng HCl 10 %, nhiệt độ 0-5 °C thu sản phẩm acid cefuroxim. Rửa sản phẩm bằng AcCN-H₂O thu được 2,21 gam hoạt chất. Hiệu suất 72 %.



Hình 2. Quy trình điều chế acid decarbamoyl cefuroxim

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Điều chế 7-AHCA từ chất nền 7-ACA

Quá trình chuyển hóa 7-ACA sang 7-AHCA là quá trình khởi đầu cho quy trình tổng hợp cefuroxim. Ở bước đầu tiên này, chúng tôi thủy phân 7-ACA bằng dung dịch NaOH bão hòa, trong hệ dung môi methanol : nước ở -40 độ C trong 1 giờ, nhằm chuyển hóa nhóm chức -CH₂OCOCH₃ thành -CH₂OH. Dưới đây là kết quả của bước 1. 7-AHCA thu được có độ tinh khiết cao và hiệu suất phản ứng đạt 80,4 %.

Bảng 1. Khảo sát tỷ lệ mol 7-ACA : NaOH trong phản ứng điều chế 7-AHCA

Tỷ lệ mol 7-ACA/NaOH	Khối lượng chất nền (gr)	Khối lượng sản phẩm cô lập (gr)	Hiệu suất (%)
1 : 1,2	2,5	1,53	73,2
1 : 1,3	2,5	1,62	76,8
1 : 1,4	2,5	1,76	80,4
1 : 1,5	2,5	1,6	74,0

Dữ liệu phổ định danh 7-AHCA

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹ 3397 (O-H); 3174 (N-H); 3003 (C-H); 1797 (C=O, β -lactam); 1619 (C=O, -COOH).

MS (m/z): [M-H]⁻ = 229,13.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4,91 (d, 1H, -CH-CH-S-, J=5,0 Hz); 4,71 (d, 1H, -CH-CH-S-, J=5,0 Hz); 4,19-4,23 (dd, 2H, -C-CH₂-OH, J₁=13,5 Hz, J₂=18,0 Hz); 3,54-3,57 (d, 1H, -S-CHH-, J=15,0 Hz); 3,46-3,49 (d, 1H, -S-CHH-, J=15,0 Hz).

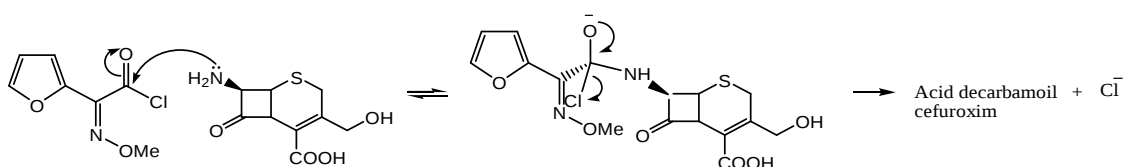
Hoạt hóa SMIA bằng tác nhân POCl₃ (phosphoril chlorur) và thực hiện phản ứng kết hợp dung dịch 7-AHCA và SMIA-Cl tạo acid decarbamoyl cefuroxim

Để phản ứng kết hợp được xảy ra dễ dàng theo cơ chế của phản ứng thân hạch acil giữa 7-AHCA và SMIA, chúng tôi thực hiện việc hoạt hóa nhóm chức của SMIA thành acid chloride. Tác nhân hoạt hóa trong bước này là phosphoryl

chloride POCl₃ với tỷ lệ mol SMIA : POCl₃ là 1:1, tỷ lệ DMAC : DMF : MC = 7:1:1). Dung dịch thu được trong suốt, màu vàng nhạt.

7-AHCA được hòa tan trong hệ dung môi MeOH -nước được điều chỉnh về pH 7-7,5 bằng dung dịch NaOH 10 %.

Cơ chế của phản ứng kết hợp là phản ứng thế thân hạch acil giữa 7-AHCA và chloride acid SMIA-Cl. 7-AHCA đóng vai trò như một tác nhân thân thạch với đôi điện tử trên N của nhóm -NH₂, trong khi SMIA-Cl là một dẫn xuất acid chloride có nhóm -C=O phân cực mạnh. Phản ứng xuất nhóm -Cl tạo môi trường acid nên pH tốt nhất cho phản ứng này khoảng 7-7,5 (giúp tránh việc hạ pH khi cho acid chloride vào và trong quá trình phản ứng có sinh ra HCl, và một lý do nữa là nếu pH xuống thấp hơn 7, thì hợp chất 7-AHCA chưa phản ứng dưới điều kiện pH thấp sẽ tạo thành dạng bột rắn).



Hình 3. Cơ chế phản ứng hình thành acid decarbamoyl cefuroxim

Acid decarbamoyl cefuroxim thu được là chất bột màu trắng được để khô tự nhiên, có độ chuyển hóa cao, hiệu suất phản ứng đạt 71,3 % và độ tinh khiết 90,9 %. Sản phẩm này được định danh bằng phổ $^1\text{H-NMR}$, HPLC-MS và xác định độ tinh khiết bằng HPLC-UV.

Dữ liệu phổ định danh acid decarbamoyl cefuroxim

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 3571 (O-H); 3392; 3234; 1764 (β -lactam, C=O); 1728,1; 1681; 1643, 1569 cm^{-1} .

MS (m/z): $[\text{M-H}]^- = 380,06$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 3,76-3,86 (dd, 2H, -S-CHH-, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=27,5$ Hz); 3,90 (s, 3H, -OCH₃); 5,05 (s, 2H, -CH₂OH); 5,19-5,20 (d, 1H, -CH-S-, $J=5,0$ Hz); 5,96-5,97 (d, 1H, -CH-CH-S-, $J=5,0$ Hz); 6,63-6,64 (d,d 1H, -HC=CH-CH=, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=3,5$ Hz); 6,69-6,70

(d, 1H, -HC=CH-CH=, $J=5,0$ Hz); 7,84-7,842 (d, 1H, -CH=CH-CH=, $J=2,0$ Hz); 9,80 (s, 1H, -NH-).

Điều chế cefuroxim từ acid decarbamoyl cefuroxim

Ở giai đoạn này chúng tôi chuyển hóa acid decarbamoyl cefuroxim thành acid cefuroxim bằng CSI (clorosulfonyl isocyanate) ở 0-5 °C, trong CH₃CN (lúc này nhóm -CH₂OH chuyển hóa thành nhóm -CH₂OCONH₂). Tỷ lệ mol acid decarbamoyl cefuroxim : CSI = 1:2, sau đó chiết tách lấy pha nước bằng ethylacetate và thủy phân bằng NH₃ 25 % đưa về pH 7-7,5 rồi acid hóa bằng HCl đưa về pH 2, kết tinh thu được acid cefuroxim. Dưới đây là bảng khảo sát tỷ lệ mol giữa acid decarbamoyl cefuroxim và CSI trong phản ứng điều chế cefuroxim.

Bảng 2. Khảo sát tỷ lệ mol acid decarbamoyl cefuroxim : CSI trong phản ứng điều chế cefuroxim

Tỷ lệ mol acid decarbamoyl cefuroxim/CSI	Khối lượng sản phẩm (gr)	Độ tinh khiết (%)	Hiệu suất (%)
1 : 1,5	2,2	71	56
1 : 2,0	2,21	90	72
1 : 2,5	2,1	84	62
1 : 3,0	2,4	64	54

Hiệu suất phản ứng thu được là tương đối khá. Khi tăng tỷ lệ mol acid decarbamoyl cefuroxim: CSI thì hàm lượng cefuroxim trong sản phẩm tăng lên. Qua bảng kết quả này, nhận thấy ứng với tỷ lệ mol acid decarbamoyl cefuroxim : CSI (1 : 2), sản phẩm thu được có độ tinh khiết cao nhất là 90 % và hiệu suất điều chế

đạt 72 % (so với tác giả của *U.S. Patent* 0092735A1 là 85 %). Khi tăng lên tỷ lệ mol (1:2,5) và (1:3) hiệu suất phản ứng giảm, nguyên nhân khi dư CSI làm giảm khả năng kết tinh sản phẩm. Hiệu suất điều chế cefuroxim theo quy trình nghiên cứu đạt 42 % (so với tác giả của *U.S.*

Patent 0092735A1 là 52 % và tác giả Santosh Kumar Singh là 56 %).

Dữ liệu phổ định danh sản phẩm cefuroxim điều chế được.

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 3482; 3392; 3234; 3219; 1764 (β -lactam, C=O); 1728; 1681; 1584, 1569 cm^{-1} .

MS (m/z): $[M-H]^+ = 423,5$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 3,68-3,86 (dd, 2H, -S-CHH-, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=25,0$ Hz); 3,94 (s, 3H, -OCH₃); 4,95 (s, 2H, -CH₂O-); 5,21-5,23 (d, 1H, -CH-S-, $J=5,0$ Hz); 6,01-6,02 (d, 1H, -CH-CH-S-, $J=5,0$ Hz); 6,62-6,63 (d,d 1H, -HC=CH-CH=, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=3,5$ Hz); 6,67-6,68 (d, 1H, -HC=CH-CH=, $J=5,0$ Hz); 7,84-7,842 (d,

1H, -CH=CH-CH=, $J=2,0$ Hz); 9,82 (s, 1H, -NH-).

KẾT LUẬN

Cefuroxim được điều chế từ 7-ACA và SMIA qua quy trình 4 bước. Trên cơ sở phương pháp lựa chọn đã điều chế được cefuroxim với hiệu suất, độ tinh khiết tương đối khá. Hiệu suất toàn phần quy trình đạt 42 %. Quy trình tổng hợp này là cơ sở cho những bước phát triển tiếp theo trong nghiên cứu sản xuất nguyên liệu kháng sinh cephalosporin tại Việt Nam.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn chương trình hỗ trợ nghiên cứu khoa học cơ bản của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM và Sở Khoa học Công nghệ TP. Hồ Chí Minh.

Preparation of cefuroxime from 7-ACA

• **Nguyen Khanh Tan**

• **Doan Ngoc Nhuan**

University of Science, VNU-HCM

• **Dang Van Tinh**

University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City.

ABSTRACT

Cefuroxime, a second generation cephalosporin antibiotic, is synthesized from starting materials 7-ACA (7-amino cephalosporinic acid) and SMIA (2-furanyl-

(Z)-2-methoxyiminoacetic acid ammonium salt). The study showed that the product could be prepared via a 4 step scheme to obtain cefuroxime in good total yield of 42 %.

Keywords: 7-ACA, SMIA, decarbamoyl cefuroxime acid, cefuroxime.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Quyết định số 418/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ về chiến lược phát triển ngành công nghiệp Hóa được giai đoạn 2000-2020.
- [2]. P.B. Deshpant, P.N. Deshpande, B.P. Khadangale, Process for the preparation of cefuroxime sodium, *U. S. Pat.*, 0092735 A1 (2004).

- [3]. S.K. Singh, R.P. Tiwari, P. Jain, A novel and efficient synthesis of (6R, 7R)-7-amino-3 hydroxymethyl cephalosporin acid: A versatile precursor of cefuroxime acid, *Synthetic Communications*, 33, 14, 2475-2482 (2003).
- [4]. L. Xue, C. Liu, S. Li, C. Wang, A method for preparation of cefuroxime acid with

- high purity, *Patent Information*, CN 102134252 A (2011).
- [5]. H. Wang, Method for preparation of cefuroxime acid, *Patent Information*, CN 102093390 A (2011).
- [6]. A. Liao, Cefuroxime axetyl microsphere solid preparation with improved dissolution rate and stability, and its preparation method, *Patent Information*, CN 102091044A (2011).
- [7]. W. Cabri, E. Siviero, P.L. Daverio, Process for the synthesis of beta lactam derivatives, *U. S. Pat.*, 6, 642, 378 B1 (2003).
- [8]. M. Tuyên, Hóa học các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn và khử trùng, NXB. Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội (2007).
- [9]. Tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam IV, NXB Y Học, Hà Nội (2010).