

## · 技术交流 ·

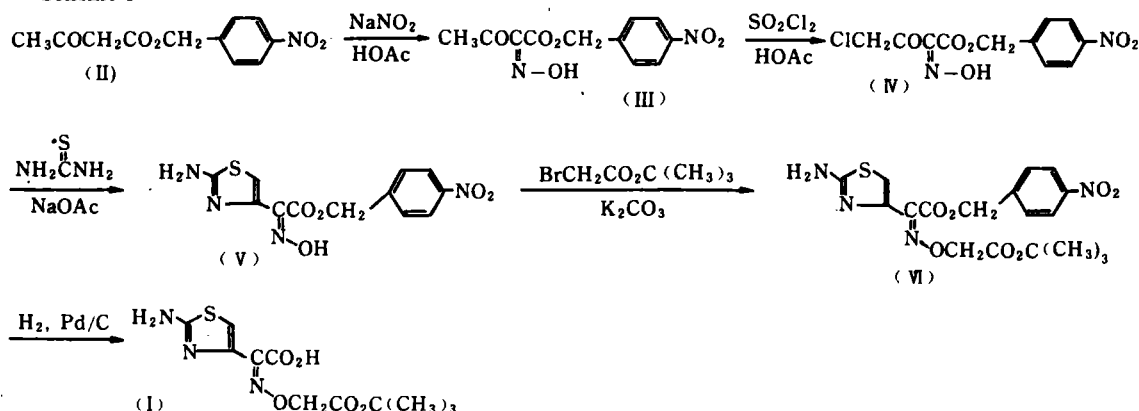
## 2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-(叔丁氧羰甲氧亚胺基)乙酸的合成

高金生 薛晓文 郑晓晴<sup>1</sup>

(制药化学教研室)

近年进入市场的单胺菌素 Aztreonam、Carumonam<sup>[1]</sup>对革兰氏阴性菌尤其是对绿脓杆菌有强抗菌活性,对 $\beta$ -内酰胺酶稳定。其结构特点是在单环母核的3-位有2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-(羧烷氧亚胺)乙酰胺侧链。此外,一些抗菌谱广、对绿脓杆菌高效、能口服及长效的抗菌素也有这一侧链,如头孢菌素 Cefazidime、Cefixime。因此,2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-(叔丁氧羰甲氧亚胺基)乙酸(I)已为 $\beta$ -内酰胺抗生素的重要合成中间体。

我们参照有关文献<sup>[2-4]</sup>,以乙酰乙酸对硝基苄酯(Scheme 1



## 实验部分

温度计读数未经校正。元素分析仪为 CARLD MOD 1106。红外光谱仪为 Nicolet 5S×C FT。核磁共振仪为 JEOL FX 90Q, TMS 为内标。

## 一、乙酰乙酸对硝基苄酯(II)

参照文献<sup>[6]</sup>方法制备,收率 82%; mp 40~41℃ (文献收率 76.6%; mp 40~42℃)。

## 二、2-羟亚胺基乙酰乙酸对硝基苄酯(III)

(II) 1.5 g (6.7 mmol) 溶于冰醋酸 60 ml, 在 0℃ 搅拌下滴加  $\text{NaNO}_2$  7.8 g (113 mmol) 的水溶液, 继续

为起始原料,经肟化、氯化、环合得化合物(V),再与溴乙酸叔丁酯醚化,催化氢解五步反应得目的物(I) (Scheme 1)。乙酰乙酸对硝基苄酯(II)<sup>[5]</sup>系乙酰乙酸乙酯与对硝基苄醇酯交换制得。化合物(IV)文献<sup>[4]</sup>方法是以氯乙酰氯与对硝基苄醇反应后再与亚硝酸肟化而得,但氯乙酰氯难以获得。我们改变了合成路线,首先将(II)转变成肟衍生物(III)<sup>[6]</sup>,再以氯化砒氯化生成(IV),并对该反应进行了探索。(VI)用 10% Pd/C 常压氢解得到了(I)。各步反应时间短,收率较高,适于生产要求。

搅拌 20 min。用水稀释,析出固体,抽滤,干燥。二氯甲烷重结晶,得淡黄色结晶(III),收率 79.6%; mp 127~130℃;  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.38(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.42(s, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.55(d, 2H,  $J=8.8$ , aromatic), 8.21(d, 2H,  $J=8.8$ , aromatic)。

## 三、2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-羟亚胺基乙酰乙酸对硝基苄酯(V)

将(III) 5.3 g (20 mmol) 溶于冰醋酸 20 ml 中,滴加  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  3 g (22 mmol), 反应 4 h, 冷却,倒入水中。用乙酸乙酯抽提,酯层用  $\text{NaHCO}_3$  溶液、饱和食盐水洗涤,干燥,减压蒸去溶剂得油状物(IV)。

1989年8月29日收稿 <sup>1</sup>本校1987届毕业生

(IV) 5 g 加乙醇 23 ml, 水 23 ml, 搅拌溶解。分别加入硫脲 1.3 g, 醋酸钠 2.3 g。室温搅拌 6 h, 倾入水中析出固体。过滤, 水洗, 干燥得粗品。再用乙酸乙酯、乙醚处理得淡黄色粉末(V): mp 188~189 °C (dec); IR(KBr) $\nu$  3405, 1725, 1610, 1520, 1340  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$  5.45 (s, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.85 (s, 1H, thiazole-5H), 7.12 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.70(d, 2H, J=9 aromatic), 8.25(d, 2H, J=9 aromatic)。

四、2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-(叔丁氧羰甲氧亚胺)乙酸对硝基苯酯(VI)

(V) 1.5 g (4.7 mmol) 混悬于乙腈 30 ml 中, 加入溴乙酸叔丁酯 1.0 g (5.1 mmol)、水 0.15 ml 及无水碳酸钾 2.6 g, 在 40~41 °C 搅拌 2 h。冷后倒入水中, 用乙酸乙酯抽提, 酯层用食盐水洗涤, 干燥, 减压蒸干。残渣以乙醚洗涤, 乙酸乙酯重结晶得黄色结晶(VI), 收率 69% (文献收率 66.5%); mp 191~192 °C (dec); Anal  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ , C 49.97, H 4.70, N 13.03 (Req C 49.54, H 4.62, N 12.84); IR(KBr) $\nu$  3470, 1735, 1610, 1520, 1365  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$  1.41 (s, 9H,  $\text{CH}_3 \times 3$ ), 4.65 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2\text{CO}_2$ ), 5.52 (s, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.97 (s, 1H, thiazole-5H), 7.25 (br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.73 (d, 2H, J=8.5 aromatic), 8.27 (d, 2H, J=8.5 aromatic)。

五、2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-(叔丁氧羰甲氧亚胺基)乙酸(I)

(VI) 0.6 g (1.4 mmol), THF 36 ml, 10% Pd/C 0.6 g, 常压通氢 6 h, 过滤, 加水 9 ml, 用 5%  $\text{NaHCO}_3$  溶液调到 pH 8, 用乙酸乙酯洗涤, 水层用 10% 盐酸调到 pH 2~3, 冷至 5 °C 以下, 析出固体。过滤, 洗涤, 干燥。粗品以丙酮溶解, 过滤, 蒸去部分溶剂得白色结晶(I): mp 171~172 °C (dec); Anal  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , C 43.36, H 5.17, N 13.78 (Req C 43.84, H 5.02, N 13.95); IR(KBr) $\nu$  3360, 1750, 1640, 1590  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$  1.38 (s, 9H,  $\text{CH}_3 \times 3$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CO}_2$ ), 6.82 (s, 1H, thiazole-5H), 7.15 (br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 与文献<sup>[4]</sup>报道一致。

### 参考文献

- 1 陈岱宗. 1983-1985年国外抗生素及有关药物新品种动态和展望(上). 抗生素 1986; 11(6): 514-36
- 2 O'Callaghan CH, Livermore DGH, Newall CE. *Ger Offen*. DE 2 921 316, 1979; (*Chem Abstr* 1980; 92: 198413c)
- 3 Heymes R, Lutz A. U.S. US 4 283 396, 1981; (*Chem Abstr* 1981; 95: 203976g)
- 4 Kishimoto S, Matsuo T, Ochiai M. *Eur Pat Appl* EP93376, 1983; (*Chem Abstr* 1984; 100: 209515z)
- 5 Ueda Y, Roberge G, Vinet V. A Simple method of preparing trimethylsilyl- and tertbutyldimethylsilyl-enol ethers of  $\alpha$ -diazoacetoacetates and their use in the synthesis of a chiral precursor to thienamycin analogs. *Can J Chem* 1984; 62: 2936-40
- 6 Glax Group Ltd. *Jpn Kokai Tokkyo Koho* JP 79 39090, 1979 (*Chem Abstr* 1979; 91: 157730q)

## 联合国人口活动基金援助项目 85-P28 顺利完成

联合国人口活动基金会援助我校的项目 85-P28 (避孕药质量保证和生产培训中心) 从 1989 年实行起共拨款约 98.8 万美元, 经过一年的努力, 引进了全部分析仪器和片剂生产设备。其中分析仪器已按装调试完毕, 并拟定了一项符合实际的第一期培训计划, 将于六月份开始执行。

在最近举行的联合国人口基金会 (UNFPA)、项目执行机构 (PIACT) 和经贸部国际局三方评审会上, 代表们一致认为该项目完成速度之快、质量之高都是令人满意的, 建议该项目扩大培训内容和范围, 不仅要为国内服务, 还要为东南亚有关国家的受援项目服务。同时还将相应地增加一些必要的仪器设备。该机构对上述第二周期项目执行的情况表示满意, 决定为第二周期的项目再拨款 50-60 万美元, 援助校药厂扩大壬苯醇醚的生产规模, 购置有关的生产设备。

(漫 绿)