

• 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

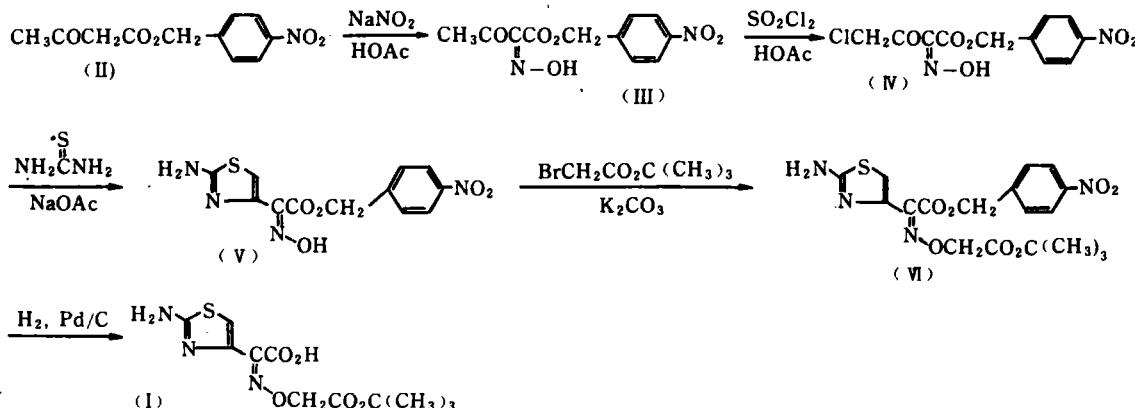
高金生 薛晓文 郑晓晴¹

(制药化学教研室)

近年进入市场的单胺菌素 Aztreonam、Carumonam^[1]对革兰氏阴性菌尤其是对绿脓杆菌有强抗菌活性, 对 β -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-(羧甲氧亚胺)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 Ceftazidime、Cefixime。因此, 2-(2-氨基-4-噻唑)-(Z)-2-(叔丁氧羰甲氧亚胺基)乙酸(I)已成为 β -内酰胺抗生素的重要合成中间体。

我们参照有关文献^[2-4], 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 CARL D MOD 1106。红外光谱仪为 Nicolet 5S \times 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^[5]方法制备, 收率 82%; mp 40~41 °C (文献收率 76.6%; mp 40~42 °C)。

二、2-羟亚胺基乙酰乙酸对硝基苄酯(III)

(II) 1.5 g(64.7 mmol)溶于冰醋酸 60 ml, 在 0 °C 搅拌下滴加 NaNO₂ 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)^[5]系乙酰乙酸乙酯与对硝基苄醇酯交换制得。化合物(IV)文献^[4]方法是以氯乙酰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)^[6], 再以氯化砜氯化生成(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 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.38(s, 3H, CH₃), 5.42(s, 2H, CO₂CH₂C₆H₄), 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 SO₂Cl₂ 3 g(22 mmol), 反应 4 h, 冷却, 倒入水中。用乙酰乙酯抽提, 酯层用 NaHCO₃ 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 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)v 3405, 1725, 1610, 1520, 1340 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆)δ 5.45 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₄), 6.85 (s, 1H, thiazole-5H), 7.12 (s, 2H, NH₂), 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 C₁₈H₂₀N₄O₇S, C 49.97, H 4.70, N 13.03(Req C 49.54, H 4.62, N 12.84); IR(KBr)v 3470, 1735, 1610, 1520, 1365 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆)δ 1.41 (s, 9H, CH₃ × 3), 4.65 (s, 2H, NOCH₂CO₂), 5.52 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₄), 6.97 (s, 1H, thiazole-5H), 7.25 (br, 2H, NH₂), 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)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%NaHCO₃ 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 C₁₁H₁₅N₃O₅S, C 43.36, H 5.17, N 13.78(Req C 43.84, H 5.02, N 13.95); IR(KBr)v 3360, 1750, 1640, 1590 cm⁻¹; ¹HNMR(DMSO-d₆)δ 1.38 (s, 9H, CH₃ × 3), 4.50 (s, 2H, OCH₂CO₂), 6.82 (s, 1H, thiazole-5H), 7.15 (br, 2H, NH₂), 与文献^[4]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 Hcymcs 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 α -diazoacetates and their use in the synthesis of a chiral precursor to thienamycin analogs. *Can J Chem* 1984; 62: 2936~40
- 6 Glaxo 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制剂生产设备。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)