

## (3S, 4S)-3-氨基-4-氨羧氧甲基-2- 吖啶酮-1-磺酸钠的合成

高金生 徐希银 华维一 蔡炎萍<sup>1</sup> 王希<sup>2</sup>

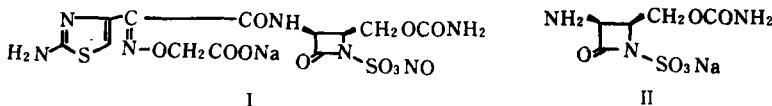
(制药化学教研室)

**摘要** 卡芦莫南 (Carumonam) 是继氨曲南之后上市的第二个单胺菌素药物，该药对革兰氏阴性菌尤其对绿脓杆菌有很强的抗菌活性，对  $\beta$ -内酰胺酶有较高的稳定性。 $(3S, 4S)$ -3-氨基-4-氨羧氧甲基-2-吖啶酮-1-磺酸钠 (II) 是卡芦莫南的关键母核，我们选用维生素 C 为原料经 15 步反应得 (II)，并对其合成方法和反应条件进行了研究和改进。

**关键词** 卡芦莫南；单胺菌素；氨曲南；维生素C

卡芦莫南 (Carumonam, AMA-1080, Ro-17-2301, I) 是继氨曲南 (Aztreonam) 之后上市的第二个单胺菌素 (Monobactam)<sup>[1]</sup>，该药的抗菌谱与氨曲南相似，对革兰氏阴性菌

尤其对绿脓杆菌有很强的抗菌活性，对  $\beta$ -内酰胺酶有较高的稳定性。 $(3S, 4S)$ -3-氨基-4-氨羧氧甲基-2-吖啶酮-1-磺酸钠 (II) 是卡芦莫南的关键母核。



II 的合成主要有 A, B, C 三条路线<sup>[2-4]</sup>。A<sup>[2]</sup> 和 B<sup>[3]</sup> 路线虽较短，但它们的起始原料难以获得，且 A 路线要经过拆分才能得到所需构型化合物。C 路线<sup>[4]</sup> 虽长，但原料维生素 C (I) 价廉易得，它不仅提供所需合成 (II) 的基本碳架，且有适宜的手性，经过一系列变化就可得到所需构型化合物 (II)。

卡芦莫南母核 (II) 的合成，国内未见文献报道，为了将卡芦莫南推向工业生产，母核 (II) 的合成是关键。我们选用路线 C，以维生素 C 作原料，参照文献<sup>[4]</sup> 得到母核 (II)，并对其实验方法和反应条件进行了研究。

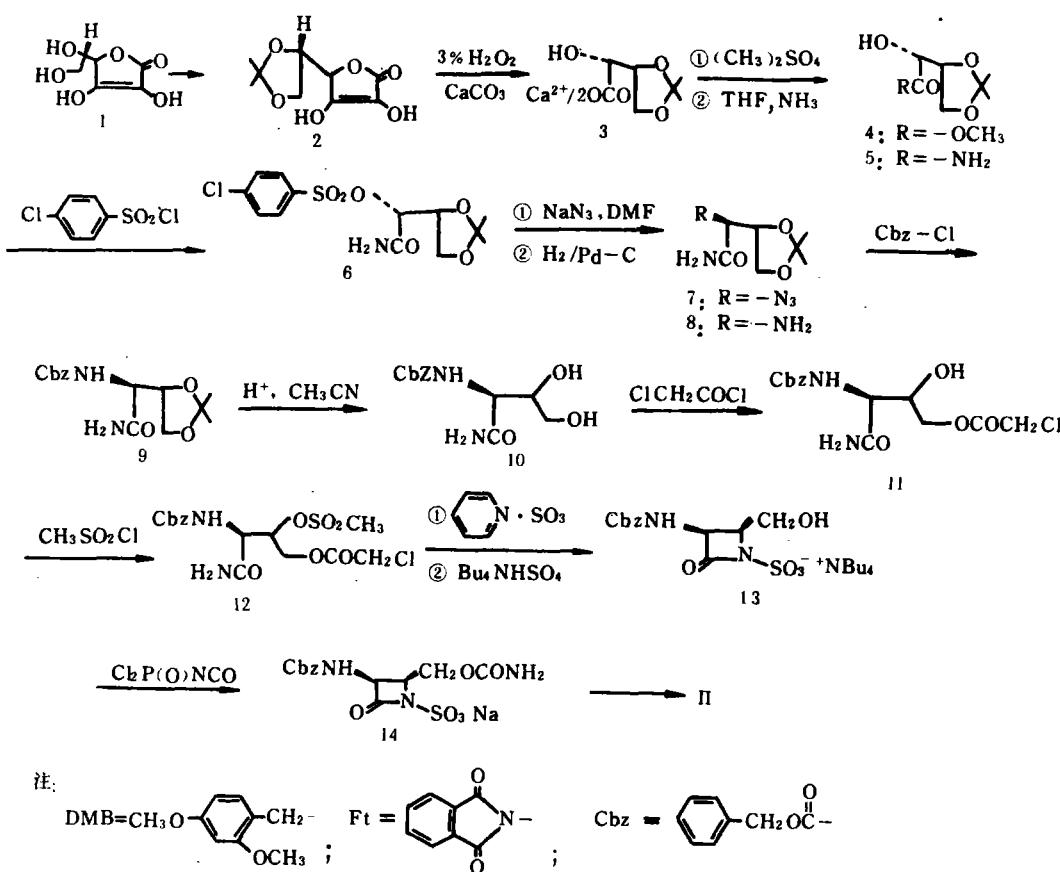
文献是将 (4) 用四氢呋喃作溶媒，加入氨水，通氨气解制得中间体 (5)。考虑四氢呋喃作溶媒量大成本高，后处理麻烦，我们改用甲

醇直接通氨气解制得，收率 (91%) 与文献 (89%) 相当。无论按文献方法还是改进方法，所得化合物 (5) 的熔点 (mp 94~96℃) 比文献值 (mp 77~79℃) 高，为了确证所合成的产物的结构和构型，进行了 IR, 元素分析，

<sup>1</sup>H NMR 的分析，测定了比旋度，所得数据均与文献报道一致；另用 (5) 进行下一步反应所得中间体 (6)，其熔点和比旋度，IR，

<sup>1</sup>H NMR 的数据亦与文献值一致，从而证明我们所得 (5) 与文献报道的产物是同一化合物，构型完全一致。

文献采用高效液相提纯叠氮化合物 (7)，我们研究将粗品 (7) 直接氢化，上保护基得到 (9)，从中间体 (6) 到中间体 (9)，三步收率为 62.6%，与文献值 (63.6%) 相近。中间体 (10)



文献采用薄层层析纯化，我们改用重结晶方法提纯，先后采用乙腈和无水乙醇作溶剂，前者效果虽好，但溶剂用量很大，成本较高；后者溶剂量小效果又好，得到白色针状结晶。

由单环母核（13）合成（14）一步，用氯乙酰异腈酸酯（ClCH<sub>2</sub>CONCO）按文献方法所得产物收率很低，后改用双氯磷异腈酸酯 [Cl<sub>2</sub>P(O)NCO] 收率明显提高。（14）经钯-炭氢解脱保护基得到（II），经 IR, <sup>1</sup>H NMR 验证结构后，直接与边链酸缩合，得到一系列新的单胺菌素衍生物<sup>[5]</sup>。

## 实验部分

熔点由 Buchi 520 熔点测定仪测定，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 5

SXCFT；核磁共振仪为 JEOL-FX90, TMS 内标；旋光仪为 POLAX 型。

### 5,6-O-亚异丙基-L-抗坏血酸（2）

将维生素 C（1）88 g, 无水丙酮 440 ml 和 2,2-二甲氧基丙烷 105 ml 加入到三颈瓶中，25℃下搅拌 15 min，通入干燥 HCl 5 min，继续搅拌 2 h。过滤，冷丙酮洗涤。母液减压浓缩，过滤，洗涤。合并两次固体得（2）105 g, mp 213~214℃，收率 97.1%（文献<sup>[4]</sup> mp 218~219℃，收率 96.7%）。

### 3,4-O-亚异丙基-L-苏阿糖酸钙（3）

将（2）86.4 g 混悬于水 1000 ml 中，加入 CaCO<sub>3</sub> 80 g，搅拌冷却至 0℃，缓慢滴加 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液 160 ml，滴毕慢慢升温至 20℃，反应 3 h，再升温至 30~40℃ 反应 30 min，加入活性炭 16 g 和 10% Pd-C 1 g，水浴加热至淀粉-KI 试纸呈负性反应，趁热通过硅藻土层，滤液减压蒸馏，丙酮-水重结晶得白色结晶（3）56.1 g, mp > 250℃，收率 66.1%（文献值

mp > 250℃, 收率 78%).

### 3, 4-O-亚异丙基-L-苏阿糖酰胺(5)

(3) 48 g 混悬于水 600 ml 中, 加入 NaHCO<sub>3</sub> 90 g, 搅拌下缓慢滴入 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100 ml, 加毕, 升温至 40~43℃, 反应 7 h, 过滤, 滤液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取 (5×500 ml), 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得淡黄色油状物 (4) 34.0 g, 收率 74.5%, (文献值 72.3%). 加入 CH<sub>3</sub>OH 400 ml, 在冰盐浴冷却下通入氮气至恒重(约 6 h), 放置 2 h, 减压蒸去溶剂, 乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得白色针状结晶 (5) 28.5 g, mp 94~96℃, 收率 91% (文献值 mp 77~79℃, 收率 89%); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+29.76° (c 1.0078, CHCl<sub>3</sub>) (文献值 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+29.41°, c 0.9386, CHCl<sub>3</sub>); Anal C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>, C 48.15, H 7.57, N 8.00 (Req C 47.99, H 7.48, N 8.00); IR (KBr) ν 3440, 3300, 1630, 1602, 1384, 1368 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (S, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (S, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (S, 1H, OH), 3.93~4.42 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>O-, =CHOH, =CHO), 6.10, 6.68 (br.s, 2H, CONH<sub>2</sub>).

### 2-O-(4-氯代苯磺酰基)-3, 4-O-亚异丙基-L-苏阿糖酰胺(6)

(5) 21 g, 无水 Et<sub>3</sub>N 48 ml 于无水 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 200 ml 中, 加入对氯苯磺酰氯 38.0 g, 室温搅拌 30 h, 加入 CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 300 ml, 依次用 1 mol/L HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩, 乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得白色结晶 (6) 31.5 g, mp 136~138℃, 收率 75.1% (文献值 mp 136~138℃, 收率 74%); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+58.62° (c 2.007, CHCl<sub>3</sub>) (文献值 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+57.67°, c 1.004, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) ν 1682, 1570, 1478, 1382 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (S, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.7~4.5 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>O, =CHO), 4.80 (d, 1H, J=4.5 Hz, =CHOSO<sub>2</sub>), 5.8, 6.3 (br.d, 2H, CONH<sub>2</sub>), 7.52 (d, 2H, J=9.0 Hz, PhH), 7.90 (d, 2H, J=9.0 Hz, PhH).

### 2-(半胱氨酸基)-2-去氧-3, 4-O-亚异丙基-L-赤藓糖酰胺(9)

(6) 21 g 溶于无水 DMF 60 ml 中, 加入 NaN<sub>3</sub> 4 g, 60℃ 反应 48 h, 加入 CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 300 ml, 依次用 5% NaHCO<sub>3</sub> (2×160 ml), 饱和盐水 (2×160 ml) 洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩得 (7) 10.8 g, [α]<sub>D</sub><sup>15</sup>+69.05° (c 0.9920, CHCl<sub>3</sub>) (文献值 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+73.66°, c 1.0223, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) ν 2088, 1644, 1610 cm<sup>-1</sup>.

将粗品 (7) 10.8 g 溶于乙醇 500 ml 中, 加入 10%

Pd-C 1.2 g, 25℃ 下常压氢化, 过滤, 减压浓缩得淡黄色固体 (8) 9.3 g. 将 (8) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250 ml 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.45 g) 水溶液 200 ml 中, 冷至 0℃, 滴加 Cbz-Cl (含量 50%) 21 ml, 0℃ 下继续反应 2 h, 过滤, 乙酸乙酯重结晶, 得白色固体 (9) 11.6 g, mp 182~184℃, 收率 62.6% (文献值 mp 181~182℃, 收率 63.6%); IR (KBr) ν 3450, 3320, 3200, 1720, 1660, 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (S, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (S, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.98~4.32 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>O-, =CHO, =CHN), 5.11 (S, 2H, PhCH<sub>2</sub>O-), 5.55 (br. S, 2H, CONH<sub>2</sub>), 6.45 (br. S, 1H, -CONH), 7.35 (S, 5H, PhH).

### N-(半胱氨酸基)-4-羟基-L-别-苏阿糖酰胺(10)

将 (9) 6.44 g 加入到水解液 (1.050 mol/L HCl 6.6 ml, H<sub>2</sub>O 3.4 ml, 加入乙腈稀释至 450 ml) 410 ml 中, 室温搅拌 2 h, 然后冷至 0℃ 反应 20 min, 过滤, 重结晶, 得白色针状结晶 (10) 4.1 g, mp 175~177℃, 收率 73.2% (文献值 mp 175~176℃, 收率 91%); IR (KBr) ν 3480, 3310, 3180, 1715, 1650, 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.45 (dd, 2H, J=3.6, 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>O), 3.70 (m, 1H, =CHO), 4.01 (dd, 1H, J=4.2, 5.4 Hz, NCHO), 4.51 (t, 1H, J=5.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4.80 (d, 1H, J=5.4 Hz, -OH), 5.03 (S, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 6.94, 7.07 (br.d, 3H, CONH<sub>2</sub>, =CHNH), 7.34 (S, 5H, PhH).

### N-(半胱氨酸基)-4-氯乙酰氨基-L-别-苏阿糖酰胺(11)

将 (10) 2 g 溶于无水 DMF 中, 加入无水 2,6-Lutidine 1.0 ml, 冷至 -10℃, 加入 1 mol/L ClCH<sub>2</sub>COCl 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 10 ml, -10℃ 下反应 1 h, 升温至 0℃, 反应 30 min, 高真空浓缩至 7.5 ml, 加入饱和食盐水 30 ml 和乙酸乙酯 30 ml 振荡分层, 有机层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩, 重结晶, 得白色针状结晶 (11) 1.96 g, mp 119~122℃, 收率 76.3% (文献值 mp 119~122℃, 收率 76%).

### N-(半胱氨酸基)-4-(氯乙酰氨基)-3-O-(甲磺酰基)-L-别-苏阿糖酰胺(12)

将单酯 (11) 1.50 g 溶于无水 CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 20 ml, 加入 Et<sub>3</sub>N 1.20 ml, 冷却至 -20℃, 搅拌下慢慢滴入 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (0.6 ml) 的 CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 溶液, 继续搅拌 2 h. 乙酸乙酯稀释, 饱和盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后减压浓缩, 无水乙醇重结晶, 得白色针状结晶 (12) 1.47 g,

mp 140~142℃, 收率 79.9% (文献值 mp 140~141℃, 收率 86%); Anal C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>8</sub>S, C 42.90, H 4.60, N 6.64 (Req C 42.61, H 4.53, N 6.62); <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.16 (S, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-), 4.32 (S, 2H, -COCH<sub>2</sub>Cl), 4.32~4.65 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>O, >CONCHO), 5.08 (S, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.98~5.14 (m, 1H, CHO), 7.38 (S, 5H, PhH), 7.08 (br. S, 1H, CONH), 7.50~7.65 (br.d, 2H, CONH<sub>2</sub>).

(3S, 4S)-3-(苄氧羰酰胺基)-4-(氨基甲基)-2-吖啶酮-1-磺酸钠(14)

2-Picoline 3.7 ml 加入 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 35 ml 中, 氮气保护下冷却至-10℃, 慢慢滴加 HOSO<sub>2</sub>Cl (1.25 ml) 的 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 溶液 3.25 ml, -10℃ 搅拌 10 min, 加入 (12) 2.0 g, 反应混合物加热至 75℃ 反应 1 h, 快速冷却, 0.6 mol/L KHSO<sub>4</sub> 水溶液 35 ml 洗涤, 2% NaHCO<sub>3</sub> 提取, 合并提取液, 加入 KHCO<sub>3</sub> (1.85 g) 水溶液 25 ml, 剧烈回流 1 h (油浴 90~95℃), 冷却, 分取有机层, 水层再用 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 提取, 合并有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩得油状物 (13) 2.0 g, 收率 73% (文献值 87%); IR (KBr) ν 1760, 1715 cm<sup>-1</sup>. 将粗品 (13) 溶于 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 45 ml, 冷至 0℃, 加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.33 g, 继续冷至-20℃, 慢慢滴加 Cl<sub>1</sub>P(O)NCO 1.34 g, -20℃ 下搅拌 2 h, 升温至 0℃, 滴加 NaHCO<sub>3</sub> (0.24 g) 水溶液 34 ml, 升至室温, 调节 pH 3.5~4.5, 搅拌 30 min, 升温至 50℃ 反应 6 h, 冷却至室温, 调 pH 至 5.5, 加入 Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> 0.54 g, 搅拌 3 h. 分取有机层, 水层再用 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 提取, 合并有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩得棕黄色油状物, 加入 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 40 ml 溶解, 再加入 732# × 4 (Na<sup>+</sup>) 离子交换树脂 10 ml 和水 75 ml, 室温搅拌 2 h, 过滤, 水洗涤, 减压浓缩, 加入少量的 CH<sub>3</sub>OH 处理, 过滤, 再用冷 CH<sub>3</sub>OH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 洗涤, 得白色固体 (14) 0.56 g,

mp 204~205℃, 收率 39.9% (文献值 mp 206~207℃, 收率 50.0%); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+30.9° (c 0.5500, H<sub>2</sub>O) (文献值 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+31.23°, c 0.5796, H<sub>2</sub>O); IR (KBr) ν 1792, 1720, 1691, 1240, 1050 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.90~4.35 (m, 3H, >CHCH<sub>2</sub>O-), 4.90 (dd, 1H, J=4.5, 6.3 Hz, CONH), 5.06 (S, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.33 (br.s, 2H, CONH<sub>2</sub>), 7.35 (S, 5H, PhH), 7.92 (br. d, 1H, CONH).

(3S, 4S)-3-氨基-4-氨基甲基-2-吖啶酮-1-磺酸钠(II)

(14) 1 g 溶于 CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O (1:1) 30 ml 中, 加入 10% Pd-C 0.5 g, 25℃ 下常压氢化 2 h, 过滤, 洗涤, 滤液高真空浓缩至干, 无水 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 无水 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 洗涤得白色固体 (II) 0.6 g. IR (KBr) ν 3475, 3365, 3100~2650, 1780, 1745, 1700, 1530, 1245, 1205, 1050 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.11 (d, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.90~4.33 (m, 3H, >CHCH<sub>2</sub>O), 4.67 (d, 1H, J=6.2 Hz, >(N)CH), 6.33 (S, 2H, CONH<sub>2</sub>).

#### 参 考 文 献

- 徐希银, 高金生, 华维一. 单胺菌素的研究进展. 药学进展 1989; 13(4): 5~10
- Kishimoto S, Sendai M, Tomimoto M, et al. Chemical Modification of Sulfazecin: Synthesis of 4-methoxy-carbonyl-2-azetidinone-1-sulfonic acid derivatives. Chem pharm Bull 1984; 32(7): 2646~59
- Sendai M, Hashiguchi S, Tomimoto M, et al. Synthesis of carumonam (AMA-1080) and a related compound starting from (2R, 3R)-Epoxysuccinic acid. Chem Pharm Bull 1985; 33(9): 3798~810
- Chung Chen Wei, Silvano De Bernardo, John PT, et al. Synthesis of chiral β-lactams using L-Ascorbic Acid. J Org Chem 1985; 50: 3462~7
- 徐希银, 高金生, 华维一. (3S, 4S)-3-氨基-4-氨基甲基-2-吖啶酮-1-磺酸钠衍生物的合成及其抗菌活性. 中国药科大学学报 1990; 21(5): 257~60

## Synthesis of Sodium (3S, 4S)-3-Amino-4-[(Carbamoyloxy)Methyl]-2-Oxoazetidine-1-Sulfonate

Gao Jinsheng, Xu Xiyin, Hua Weiyi, Cai Yanping, Wang Xi

Department of Pharmaceutical Chemistry

Carumonam is the second monobactam's drug after aztreonam. It has highly potent antibacterial activity against Gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa* and displays good β-lactamase stability. Sodium (3S, 4S)-3-amino-4-[(carbamoyloxy)methyl]-2-oxoazetidine-1-sulfonate (II) is its key intermediate. (II) was synthesized by 15 steps reaction, using vitamin C as a chiral starting material, and its many steps were investigated and improved.

**Key words** Carumonam; Monobactam; Aztreonam; Vitamin C