

4-无取代单环β-内酰胺抗生素合成方法的研究

董庆 刘敦蓓

四川抗菌素工业研究所, 成都

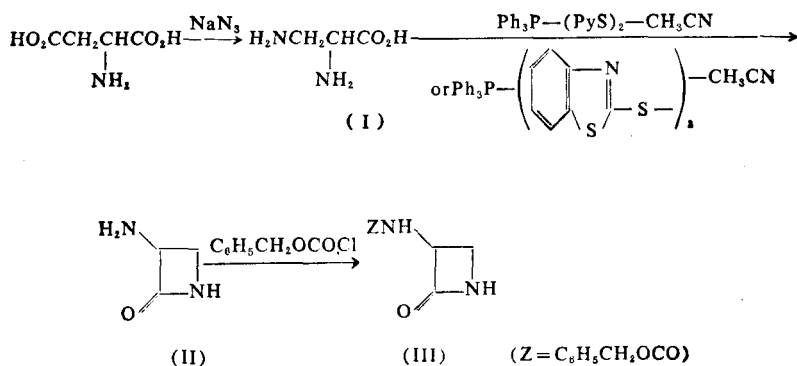
提要 本文报道了用L(+)-天门冬氨酸为原料, 经Schmidt重排反应得到L(+)-2,3-二氨基丙酸, 再在 $\text{Ph}_3\text{P}-(\text{PyS})_2-\text{CH}_3\text{CN}$ 系统中环合得到4-无取代单环β-内酰胺抗生素的关键中间体, N-苄氧甲酰基-3 S-氨基-2-氧吡啶(III)的方法。研究了用2,2'-二苯并噻唑二硫醚代替 $(\text{PyS})_2$ 作为环氧化剂, 以(III)制备了三个新的单环β-内酰胺抗生素衍生物(VIIIa), (VIIIb)和(VIIIc)。

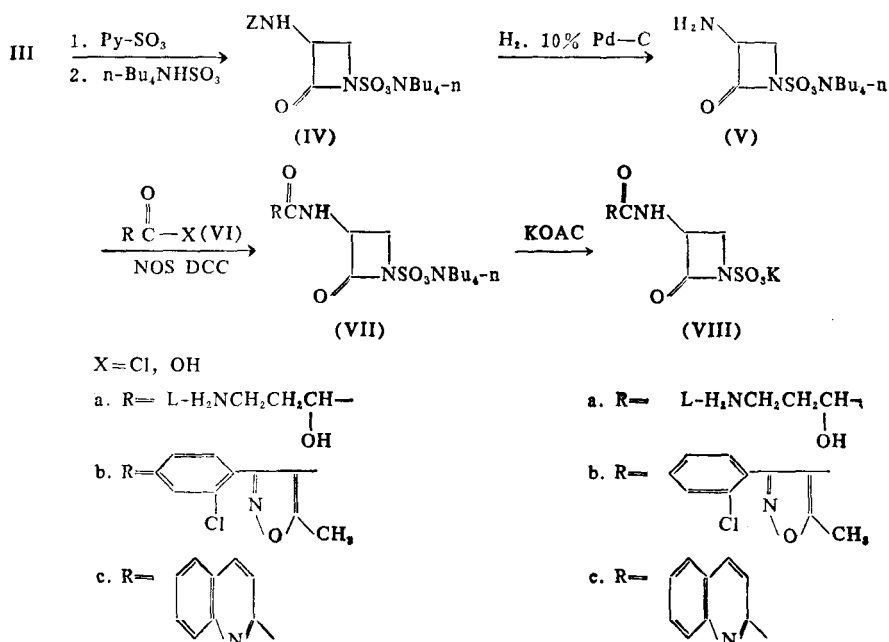
关键词 单环β-内酰胺抗生素; 3 S-氨基-2-氧吡啶; L(+)-2,3-二氨基丙酸。

1981年发现了有抗菌活性的单环β-内酰胺抗生素⁽¹⁾。由于这类抗生素结构简单, 容易合成, 引起了人们的重视。第一个进入临床应用的这类抗生素, 氨基羧单酰胺菌素(aztreonam), 就是用化学方法合成的⁽²⁾。

本文将报道以廉价的L(+)-天门冬氨酸为原料合成了4-无取代单环β-内酰胺抗生素的方法。天门冬氨酸经Schmidt重排反应制得L(+)-2,3-二氨基丙酸(I)。(I)能否顺利地环合成β-内酰胺环是合成路线的关键。Kobayashi等报道用三苯膦-2,2'-二吡啶基二硫醚-乙腈系统, 由β-氨基酸合成β-内酰胺的方法⁽³⁾, 我们采用该法进行试验, 未获成功。将该法同时加入氧化剂 $(\text{PyS})_2$ 和还原剂 Ph_3P 改为分别加入氧化剂和还原剂, 则使I成功地环合为单环母核II。我们还试用了与 $(\text{PyS})_2$ 结构相似、又价廉易得的化工产品2,2'-二苯并噻唑二硫醚作为环氧化剂进行反应, 亦获成功。II经酰化, 得到稳定的关键中间体, N-苄氧甲酰基3 S-氨基-2-氧吡啶(III)。

用 Py-SO_3 络合物对III进行磺化, 得磺酸吡啶盐(IV)。IV转成脂溶性磺酸盐(V)后, 催化氢化除去氨基保护基, 引入三个不同的侧链, 再用乙酸钾将其转为水溶性磺酸钾盐, 得到三个单环β-内酰胺衍生物(VIIIa~c)。合成路线如下。



Scheme 1. Route of Synthesis of 4-unsubstituted monocyclic β -lactam antibiotics

初步体外抑菌实验结果表明, 化合物 VIIIa, VIIIb 和 VIIIc 无抑菌活性。

实 验 部 分

用 PHMK 型显微熔点仪测定熔点, 温度计读数未校正; 红外光谱用 NICOLET MX-1E 型仪测定; 核磁共振氢谱用 FT-80A 型仪测定; 元素分析用 EA-MOD 1106 型仪测定; 质谱用日立 M-80 型仪和 ZAB-2 F 型仪测定; 旋光度用 OR-50 型自动旋光仪测定。

L(+)-2,3-二氨基丙酸盐(I·HCl)

按文献⁽⁴⁾方法制备。mp 238°C(decomp)。

3-S-苄氧甲酰氨基-2-氧吡丁啉(III)

A 法: 将 I·HCl 1.5 g、三乙胺 1.4 ml 和 2,2'-二吡啶基二硫醚 2.3 g 悬浮于乙腈 200 ml 中, 滴加三苯膦 2.8 g 和三乙胺 1.4 ml 的乙腈溶液 100 ml, 回流 4 h。减压浓缩, 加水和乙酸乙酯, 分出水层。水层中加入 KHCO₃ 0.9 g 和苄氧甲酰氯 6 mol/L 1.8 ml, 在冰浴冷却下反应 1 h。反应液用乙酸乙酯萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得黄色固体。甲醇-水重结晶两次, 得白色结晶 0.32 g, 收率 14%, mp. 165~167°C(文献值: 164~165°C⁽⁵⁾); 比旋度 $[\alpha]_D^{25}$ -18.9(C 0.34, CH₃OH); 元素分析 C₁₁H₁₂N₂O₃, 理论值 % C 59.99, H 5.49, N 12.72; 实测值 % C 59.97, H 5.28, N 12.62。IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 3343, 1740, 1729; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 3.07(d, d, J=3, 6 Hz, C₄-H); 3.39(t, J=6 Hz, C₄-H), 4.66(m, C₃-H), 5.04(s, CH₂); 7.36(s, 5H); 7.86(s, N'-H), 7.95(s, C₃-NH)。

B 法: 用等克分子的 2,2'-二苯并噻唑二硫醚代替 A 法中的 (PyS)₂, 收率 13%。

3-S-苄氧甲酰氨基-2-氧吡丁啉-1-磺酸正四丁基铵盐(IV)

将 III 4.5 g 和 Py-SO₃ 3.5 g 溶于 DMF-CH₂Cl₂ 50 ml 混合溶剂中(1:1), 室温反应 2 h, 浓缩。浓缩液溶于 KH₂PO₄ 溶液 0.5 mol/L 50 ml, 加入正四丁基硫酸氢铵 6.8 g; 以 CH₂Cl₂ 萃取, 浓缩, 得粗品。用 95% 乙醇重结晶, 得无色结晶 9.3 g, 收率 84%, mp. 117~118°C(文

献值: 114~116°C⁽⁶⁾);元素分析 C₂₇H₄₇N₃O₆S, 理论值% C 59.86, H 8.75, N 7.76; 实测值% C 59.89, H 8.81, N 7.83.

3 S-(L-4'-氨基-2'-羟基丁酰氨基)-2-氧吡丁啉-1-磷酸钾盐(VIIIa)

将IV 1.0 g溶于DMF 50 ml,加入 10% Pd-C 1.0 g,氢化 40 min,滤除催化剂,减压浓缩。在浓缩液中加入 L(-)-4-苄氧甲酰胺基-2-羟基丁酸 0.49 g、NOS 0.22g、DCC 0.40 g和乙酸乙酯10 ml,在 0~5°C 放置 10 h。过滤,滤液中加甲醇 30 ml 和 10% Pd-C 1.0 g,氢化 6 h,滤除催化剂,加饱和乙酸钾甲醇液10 ml,再加入正丁醇,得到白色结晶 0.15 g,收率26.5%(以IV计)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3450, 3285, 1763, 1654, 1577, 1268, 1244, 1195, 1050; FD-MS m/z 344((M+K)⁺); ¹HNMR (80 MHz, D₂O) δ ppm 1.86~3.00 (m, 4 H, -CH₂CH₂-); 3.57~3.97 (m, 2 H, 2 C₄-H); 4.40~4.60 (m, 1 H, C₃-H); 4.75~5.00(m, 1 H, C₂'-H)。

3 S-(3'-邻氯苯基-5'-甲基异恶唑-4'-酰氨基)-2-氧吡丁啉-1-磷酸钾盐(VIIIb)

将IV 1.0 g溶于60%乙醇 50 ml,加入 10% Pd-C 1.0 g,氢化 1 h。滤除催化剂,减压浓缩。加入 CH₂Cl₂ 50 ml、三乙胺 1.0 ml、0.57 g 3-邻氯苯基-5-甲基异恶唑-4-酰氯⁽⁷⁾,于 5~8°C 反应2h。加入饱和 HAc 乙醇液,减压浓缩。用无水乙醇溶解残留液,加入乙酸乙酯析出白色结晶 60.6 mg,收率 7.1%(以IV计), mp 205°C(d); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3425, 1762, 1656, 1538, 1239, 1198, 1047; FAB-MS m/z 666(M⁺, 正四丁基铵盐); ¹HNMR(80 MHz, D₂O) δ ppm 3.55~4.25(m, 2 H, C₄-H); 4.52~4.67 (m, 1 H, C₃-H); 7.65~7.98(m, 4 H); 8.15~8.37 (d, d, J=5 Hz, 2 Hz)。

3(S)-噻哪啉酰氨基-2-氧吡丁啉-1-磷酸钾盐(VIIIc)

将噻哪啉酰氯(IVc) 0.51 g(2.2 mmol),按照制备 VIIIb 的方法,得类白色结晶,收率 29%(从化合物 IV 计算), mp 210~215°C(d); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3437, 1761, 1663, 1243, 1201, 1048; FAB-MS m/z 602(M⁺, n-Bu₄N⁺盐); ¹HNMR(80 MHz, D₂O) δ ppm 3.55~4.25 (m, 2 H, C₄-H); 4.52~4.67 (m, 1 H, C₃-H); 7.65~7.98 (m, 4 H); 8.15~8.37 (d, d, J=5 Hz, 2 H)。

参 考 文 献

1. Imada A, et al. Sulfazecin and isosulfazecin, novel β -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 1981; 289:590.
2. Sykes RB, et al. Monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Ibid* 1981; 291:489.
3. Breuer H, et al. Monobactams—structure-activity relationship leading to SQ 26, 776. *J Antimicrob Chemother* 1981;8 Suppl E:21.
4. Kobayashi S, et al. Ph₃P-(PyS)₂-CH₃CN as an excellent condensing system for β -lactam formation from β -amino acids. *J Am Chem Soc* 1981; 103:2406.
5. Rao SLN Chemical synthesis of $N\beta$ -oxalyl-L- α , β -diaminopropionic acid and optical specificity in its neutrotoxic action. *Biochem* 1975; 14:5218.
6. Fujisawa Pharmaceutical Co. Azetidinone derivatives and process for preparation thereof. GB 1,519,495; CA 1976; 85:21078 b
7. Floyd DM, et al. Monobactams preparation of (S)-3-AMAS from L- α -amino- β -hydroxy acids via their hydroxamic esters. *J Org Chem* 1982; 47:5160.
7. Doyle FP, et al. Derivatives of 6-APA. Part VI. Penicillins from 3-and 5-phenylisoxazole-4-carboxylic acids and their alkyl and halogen derivatives. *J Chem Soc* 1963; 5838.

STUDIES ON THE SYNTHETIC METHODS OF 4-UNSUBSTITUTED MONOCYCLIC BETA-LACTAM ANTIBIOTICS

DONG Qing and LIU Dun-Fu

(Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu)

ABSTRACT The key intermediate of monocyclic beta-lactams, N-benzyloxycarbonyl-3 S-amino-2-oxoazetidine(III), was synthesized from L-(+)-2,3-diaminopropanoic acid(I) by $\text{Ph}_3\text{P}-(\text{PyS})_2-\text{CH}_3\text{CN}$ system and N-benzyloxycarbonylation. I was prepared from L(+)-aspartic acid by Schmidt rearrangement.

Three derivatives(VIIIa~c) of this monocyclic beta-lactam were prepared and their biological activities evaluated.

Key words Monocyclic beta-lactam antibiotics; 3S-Amino-2-oxo-azetidine; L(+)-2,3-Diaminopropanoic acid