〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1040201A

# 〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89105628.9

〔51〕 Int.Cl[5]
C07D501 / 18

〔43〕 公开日 1990 年 3 月 7 日

〔22〕申请日 89.8.10

〔30〕优先权

〔32〕88.8.10 〔33〕JP 〔31〕200910 / 88

〔71〕申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪市

〔72〕发明人 内藤建三 石桥幸雄 藤谷敏彦

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 杨九昌

C07D501 / 26

说明书页数: 16 附图页数:

〔54〕发明名称 生产头孢素化合物的方法

〔57〕摘要

本发明涉及生产 3-(3-氧丁酰氧甲基)-3-头孢-4-羧酸的方法，该方法反应温度低、反应时间短，收率高，其特征在于：在 4-(叔氨基)吡啶存在下将 3-羟甲基-3-头孢-4-羧酸与烯二酮反应，制得的产物可用作抗菌剂或用作合成抗菌剂的中间体。

# 权　利　要　求　书

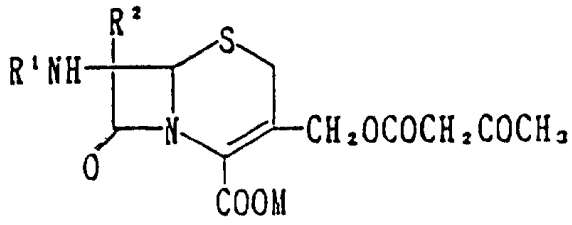
1．一种生产3－（3－氧丁酰氧基甲基）－3－头孢－4－羧酸的方法，其特征在于，在4－（叔胺基）吡啶存在下，由3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸与烯二酮反应．

2．一种生产7－氨基－3－（3－氧丁酰氧基甲基）－3－头孢－4－羧酸的方法，其特征在于，在4－（叔胺基）吡啶存在下，由7－酰氨基－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸与烯二酮反应，然后使所得到的7－酰氨基－3－（3－氧丁酰氧基甲基）－3－头孢－4－羧酸在其7－位去酰化．

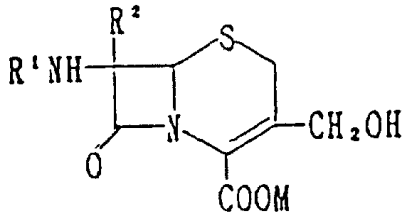
3．权利要求1所述方法，其特征在于3－（3－氧丁酰氧基甲基）－3－头孢－4－羧酸是在3－位有3－氧丁酰氧甲基，在4－位有羧基的3－头孢化合物或其盐，或其酯，并且，3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸是在3－位有羟甲基，在4－位有羧酸的3－头孢化合物或其盐，或其酯．

4．权利要求2所述方法，其特征在于7－氨基－3－（3－氧丁酰氧基甲基）－3－头孢－4－羧酸是在7－位具有氨基，在3－位有3－氧丁酰氧甲基，在4－位有羧基的3－头孢化合物或其盐，或其酯，7－酰氨基－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸是在7位具有酰氨基，在3位具有羟甲基，在4－位具有羧酸的3－头孢化合物，或其盐，或其酯，和，7－酰氨基－3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸是在7－位具有酰氨基，3位具有3－氧丁酰氧甲基，4位具有羧基的3－头孢化合物，或其盐，或其酯．

5．一种生产式（A）化合物的方法，该方法包括将式（B）化合物在4－（叔氨基）吡啶存在下与烯二酮反应，式（A）为

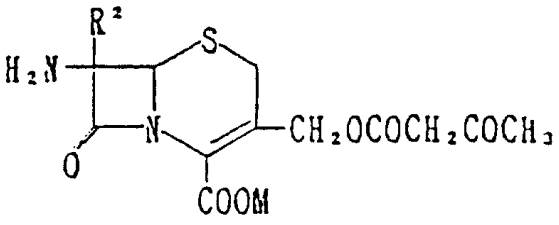


式中R¹是氢原子，保护基团或酰基；R²是氢原子，甲氧基或甲酰氨基，M是氢原子，成盐基团或酯残基；式（B）为

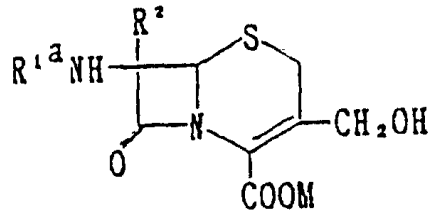


式中符号的定义同前.

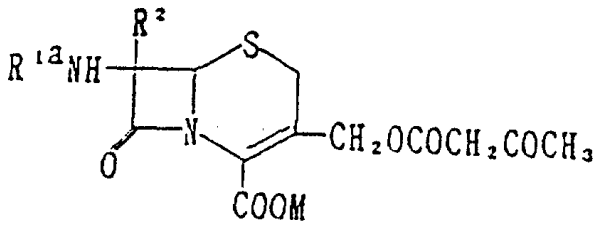
6．一种生产式（C）化合物的方法，该方法包括在4－（叔氨基）吡啶的存在下将式（D）化合物与烯二酮反应，生成式（E）化合物，然后再脱去式（E）化合物7位的酰基，式（C）为



式中R²是氢原子或甲氧基或甲酰氨基，M是氢原子，成盐基团或酯残基；式（D）为

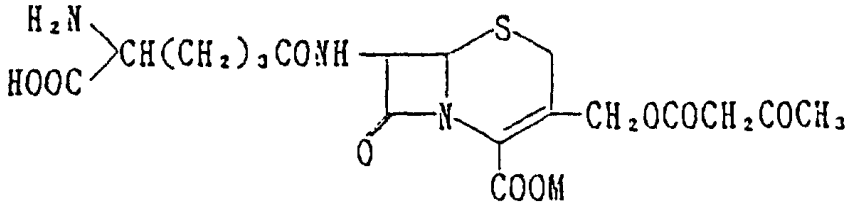


式中$R^{1a}$是酰基，其余符号的定义同前；式（E）为

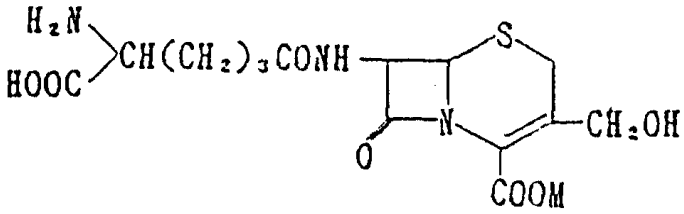


式中符号的定义同前.

7．一种生产式（F）化合物的方法，该方法包括在4－（叔氨基）吡啶存在下将式（G）化合物与烯二酮反应，式（F）为

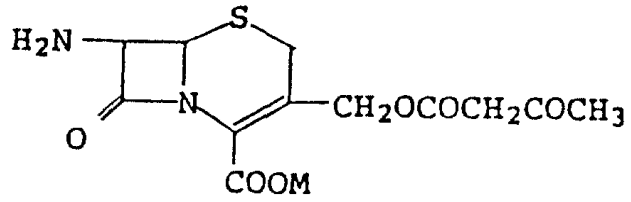


式中M是氢原子，成盐基团或酯残基；式中的氨基和／或羧基可以用保护基加以保护；式（G）为

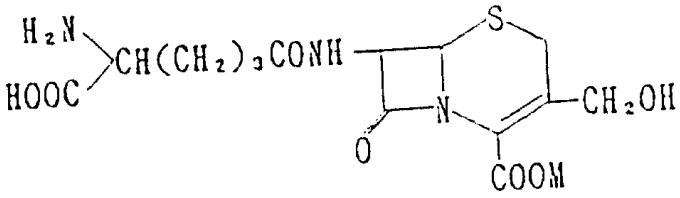


式中M的定义同前，式中氨基和／或羧基可以用保护基保护.

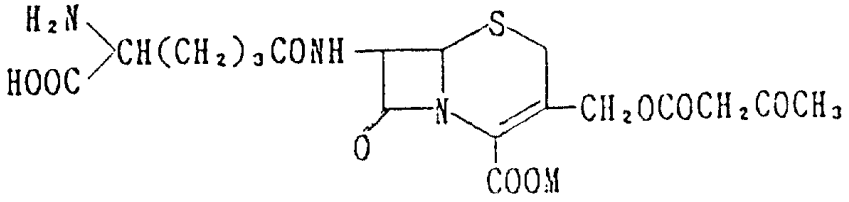
8．一种生产式（H）化合物的方法，该方法包括在4－（叔氨基）吡啶存在下将式（J）化合物与烯二酮反应，生成式（K）化合物，然后脱去式（K）化合物7位的酰基，式（H）为



式中M是氢原子，成盐基团或酯残基；式（J）为

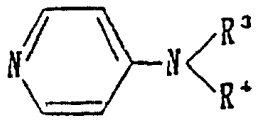


式中符号的定义同前，式中氨基和（或羧基可以用保护基保护；式（K）为



式中符号的定义同前，式中氨基和（或羧基可以用保护基保护．

9．按权利要求1的方法，其中4－（叔氨基）－吡啶是式（L）所示化合物，式（L）为



式中$R^3$和$R^4$可相同或不同，它们各自为烷基，或$R^3$和$R^4$与邻接N原子共同表示环氨基.

10. 按权利要求1的方法，其中反应在－40℃至40℃下进行.

11. 按权利要求1的方法，其中反应时间短于30分钟.

# 说　　明　　书

## 生产头孢素化合物的方法

本发明涉及有利于工业生产3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸（下文称之为“3－丁酰化合物”）的方法，该化合物是抗菌素或用作合成抗菌素的中间体。在该方法中所采用的原料是相应的3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸（下文称之为“3－羟基化合物”）。

无论是作为抗菌化合物还是作为合成抗菌化合物的中间体，3－丁酰化合物都是重要的。生产这类化合物的方法一直是众多研究的课题。

例如，在下列文献中描述了3－丁酰化合物作为中间体的用途“Chemical Reviews，86，251－252（1986）；和英国专利1544103号。”

用于生产3－丁酰化合物的已知方法包括由3－羟基化合物与烯二酮反应，在文献“Chemical Reviews，86，251－252（1986）；和英国专利1544103号。”中介绍了这类方法。

通过7－位的去酰化作用可以将那些在其7－位有酰胺基团的化合物转化为相应的7－氨基－3－（3－氧丁酰甲基）－3－头孢－4－羧酸（下文称之为“7－氨基－3－丁酰化合物”）。例如，在英国专利1544103号中介绍了这一生产方法。

但是，从商业生产考虑，并不能说合成3－丁酰化合物的上述先有技术方法没有缺点。例如，该方法的不足之处在于：反应完全一般至少须要30分钟为一个反应周期，该反应在低温下几乎不能进行，而且所期产物的收率有时也不高。

实际上，如果在合成具有7－位酰胺基团的3－丁酰化合物之后

要进行7－位去酰化反应的话，由于在低温下进行7－位去酰化反应，那么在低温下应该有效地进行3－丁酰化合物的合成。但是，当采用低温反应时，用于合成3－丁酰化合物的先有技术方法需要很长的反应时间，因此，从经济观点考虑，不能说它是有利的。

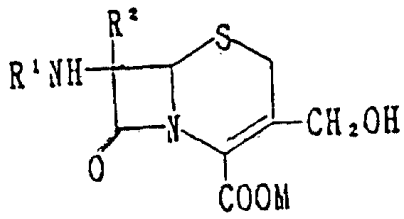
本发明者进行了各种研究，以期开发一种更经济的生产3－丁酰化合物的方法。结果发现：当3－羟基化合物在4－（叔胺基）吡啶存在下与烯二酮反应时，与先有技术方法相比，出乎意料，该反应在很短时间内即达反应完全，并以更好的收率得到所期产物。在低温下该反应进行得十分顺利，并且，如果该反应产物是在7－位带有酰氨基的3－丁酰化合物的话，则可不经分离或纯化，以反应混合物的形式，在同一反应器中，在相同的低温条件下，即可进行7－位酰化作用，以很好的收率得到7－氨基－3－丁酰化合物。基于这些发现，完成了本发明。

因此，本发明的特征在于：

(1) 一种生产3－丁酰化合物的方法，该方法包括使3－羟基化合物在4－（叔胺基）吡啶存在下与烯二酮反应，和

(2) 一种生产7－氨基－3－丁酰化合物的方法，该方法包括使7－酰氨基－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸（下文称之为“7－酰氨－3－羟基化合物”）在4－（叔胺基）吡啶存在下与烯二酮反应，并使所得7－酰氨－3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸（下文称之为“7－酰氨－3－丁酰化合物”）在7－位去酰化。

在实施本发明中用作起始原料的3－羟基化合物是具有3－位羧基的3－头孢化合物或其盐或其脂。因此，在实施本发明中用作起始原料的是经发酵生产可得或发酵产物经化学或酶处理可获得的那些3－羟基化合物。这类3－羟基化合物的优选实施例是式（Ⅰ）所示化合物：

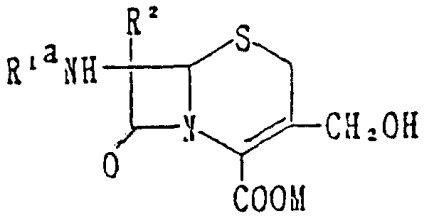


(I)

式中$R^1$是氢原子，保护基或酰基，$R^2$是氢原子或甲氧基或甲酰氨基

M是氢原子，成盐基团，或酯残基。

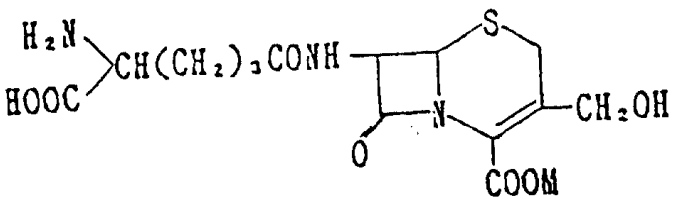
所采用的7－酰氨基－3－羟基化合物是具有7－位酰氨基，3－位羟甲基，4－位羧基的3－头孢化合物或其盐或其酯，例如，具有7－位酰氨基的那些3－羟基化合物。这类7－酰胺基－3－羟基化合物的优选实例是式（$I^a$）所示化合物。



($I^a$)

式中$R^{1a}$是酰基，其他符号定义同前。

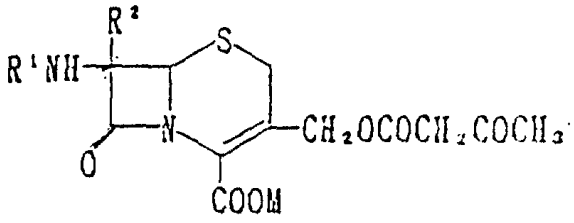
式（I）或（$I^a$）化合物中优选的实例是不溶于无水有机溶剂的两性物质，例如（$I^b$）所示化合物：



($I^b$)

式中M的定义同前。这类两性物质（I'）中的典型实例是去乙酰头孢菌素C，通过发酵方法可以以很高的单位浓度生产该化合物，该化合物也是发酵生产头孢菌素C的付产物。

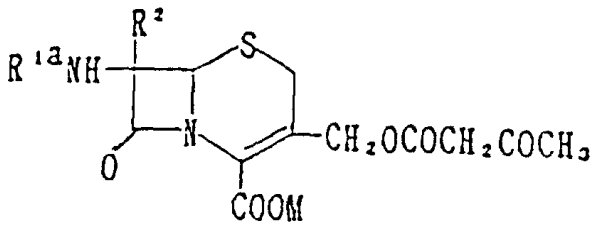
按照本发明得到的3－丁酰化合物是具有3－位3－氧丁酰氧甲基，4－位羧基的3－头孢化合物或其盐或其酯。3－丁酰化合物中的优选实例是式'（II）所示化合物：



(II)

式中各符号的定义同前，在4－（叔胺基）吡啶存在下，化合物（I）与烯二酮反应即可得到该化合物。

7－酰氨－3－丁酰化合物是具有7－位酰氨基，3位3－氧丁酰氧甲基，和4－位羧基的3－头孢化合物，或其盐或其酯，并且与具有7－位酰氨基的那些3－丁酰化合物相对应。7－酰氨－3－丁酰化合物的优选实例是式（II'）所示化合物：

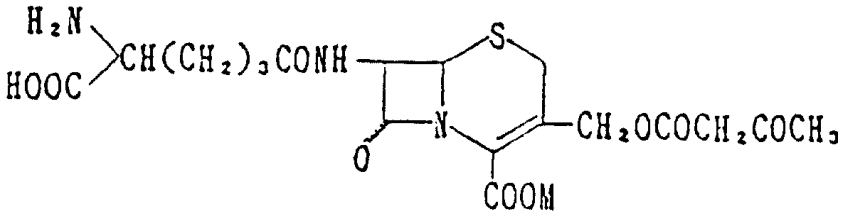


(II$^a$)

式中各符号定义同前，在4－（叔胺基）吡啶存在下由化合物（I'）

与烯二酮反应即可制得式（II$^a$）化合物。

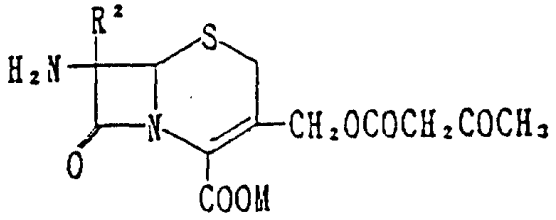
化合物（II）或（II$^a$）中更加优选的实例是式（II$^b$）所示化合物。



(II$^b$)

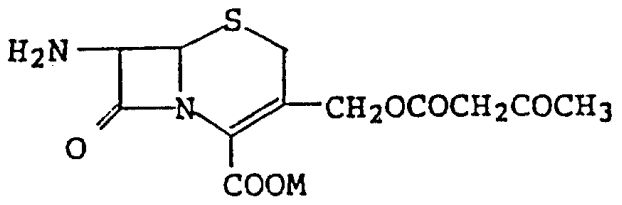
式中M的定义同前，采用化合物（I$^b$）作为起始原料即可制得该化合物。

7－氨基－3－丁酰化合物是具有7－位氨基．3－位氧丁酰氧甲基和4－位羧基的3－头孢化合物，或其盐或其酯，并且与具有7－位氨基的3－丁酰化合物中的优选实例是式（II$^c$）所示化合物：



(II$^c$)

式中$R^2$和M的定义同前，由化合物（II$^a$）经7－位去酰化即可得到该化合物，其中最优选的实例包括式中$R^2$＝H的化合物（II$^c$），即，式（II$^d$）化合物：



(IId)

式中M的定义同前，由化合物（IIa）经7－位去酰化即可得到该化合物。

在上述式（I）或（II）中R'代表的酰基和在式（I*）或（II*）中R'*代表的酰基各自包括：苯乙酰基和苯氧乙酰基，可任意保护其氨基或羧基的5－氨基－5－羧基戊酰基。此外，还包括各种青霉素或头孢菌素衍生物的6－位或7－位的其他取代基，例如，脂肪羧酸酰基，如：甲酰基，乙酰基，丙酰基，己酰基，丁酰基，庚酰基，辛酰基，和环戊酰基（环戊基羰基），可任意保护其氨基和/或羧基的取代脂肪羧酸酰基，如：2－噻吩乙酰基，四唑硫代乙酰基，四唑乙酰基，氰基乙酰基，乙酰乙酰基，4－甲基硫代－3－氧丁酰基，4－氨甲酰甲基硫代－3－氧丁酰基，α－苯氧丁酰基，对硝基苯基乙酰基，（2－吡啶基）乙酰基，（3－吡啶氧基）乙酰基，（4－吡啶氧基）乙酰基，（2－氧噻唑啉－4－基）乙酰基，（2－氨基噻唑－4－基）乙酰基，4－吡啶硫代乙酰基，（3－斯德酮）乙酰基，1－吡啶硫代乙酰基，2－呋喃乙酰基，（2－氧－3－甲基哒嗪－6－基）硫代乙酰基，α－羧基苯基乙酰基，α－氨基苯基乙酰基，扁桃酰基，α－磺苯基乙酰基，α－磺基－（P－氨基苯基）乙酰基，苯基甘氨酰基，1－环己烯基甘氨酰基，噻吩基甘氨酰基，呋喃基甘氨酰基，环己二烯甘氨酰基，α－（β－甲基磺酰乙氧羰基）氨基苯基乙酰基，2－（2－氨基－4－噻唑基）－2－甲氧基亚氨基乙酰基，2－（2－氨基－4－噻唑基）－2－[（1－甲基－1

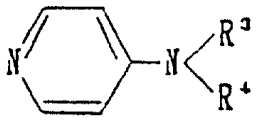
－羧基乙基）氧亚氨基］乙酰基和2－（2－氨基－4－噻唑基）－2－羧基甲氧基亚氨基乙酰基，芳香酰基基团，如：苯甲酰基，P－硝基苯甲酰基，和杂环酰基基团，如：5－甲基－3－苯基－4－异噁唑羰基，3－（2，6－二氯苯基）－5－甲基－4－异噁羰基。

可以适当地保护上述化合物中的官能团，例如，式（Ⅰ）或（Ⅱ）中的7－位氨基［例如，在式（Ⅰ）或（Ⅱ）中$R^1$＝H），或者是式（Ⅰ），（Ⅰ'），（Ⅰ''），（Ⅱ），（Ⅱ'）或（Ⅱ''）中7－位酰基上的氨基和/或羧基。因此，可以采用下列基团作为氨基保护基［包括式（Ⅰ）或（Ⅱ）中$R^1$所代表的保护基］：芳香酰基，如：邻苯二甲酰基，苯甲酰基，P－硝基苯甲酰基，甲苯甲酰基，萘甲酰基，P－叔丁基苯甲酰基，P－叔丁基苯磺酰基，苯乙酰基，苯磺酰基，苯氧乙酰基，甲苯磺酰基，氯苯甲酰基，脂肪酰基，如：乙酰基，戊酰基，辛酰基，正壬酰基，烯丙酰基，新戊酰基，樟脑磺酰基，甲磺酰基，氯磺酰基，酯化羧基，如：乙氧基羰基，异冰片氧基羰基基，苯氧羰基，三氯乙氧羰基，苄氧羰基，取代的氨甲酰基或硫代氨甲酰基，苯基氨甲酰基，萘基氨甲酰基，苯基硫代氨甲酰基，萘基硫代氨甲酰基。羧基保护基可以选自一般用于β－内酰胺和肽化学领域的那些羧基保护基，例如，苄基，P－硝基苄基，叔丁基，三苯甲基，三甲基硅甲烷基，二甲基氯化硅甲烷基，2－三甲基硅乙烷基。

就上述式（Ⅰ），（Ⅰ'），（Ⅱ），（Ⅱ'）或（Ⅱ''）而言，$R^2$是氢原子或甲氧基或甲酰氨基。式（Ⅰ），（Ⅰ'），（Ⅰ''），（Ⅱ），（Ⅱ'），（Ⅱ''），（Ⅱ''）或（Ⅱ''）中m所代表的成盐基团一般采用碱金属，如：锂盐，钠盐，和钾盐，碱土金属，如：镁盐，钙盐，以及由各种胺制得的铵，所述胺是：二环己基胺，三乙胺，三丁胺，二乙胺，三甲胺等，同时，由M所代表的酯残基则采用$C_{1-6}$烷基（如：甲基，乙基，丙基，异丙基，叔丁基，叔戊基），芳烷基［如

：苄基，P－硝基苄基，P－甲氧基苄基，二苯基甲基，二（P－甲氧基苄基）甲基］，取代的氧代甲基（例如，$C_{1-4}$烷氧甲基，如：甲氧甲基或乙氧甲基，$C_{7-10}$芳烷氧基甲基，如：苄氧甲基，$C_{1-5}$酰氧甲基，如：乙酰氧基甲基或新戊酰氧甲基），硅甲烷基（如：三甲基硅甲烷基，叔丁基二甲基硅甲烷基，二甲基氯化硅甲烷基），和芳基（如：苯基，萘基），等等。

所用的4－（叔氨基）－吡啶是4位被叔氨基取代的吡啶，这类吡啶，值得一提的是下式的化合物



(III)

式中$R^3$和$R^4$可相同或不同，它们各自为烷基，或者$R^3$和$R^4$与邻接的氮原子共同形成环氨基。式（Ⅲ）中$R^3$和$R^4$各自代表的烷基是含1－6个碳原子的低级烷基如甲基，乙基，丙基，异丙基或丁基。至于由$R^3$和$R^4$与邻接氮原子共同形成的环安基，值得一提的是哌啶基，4－甲基哌啶基或吡咯烷基。吡啶（Ⅲ）的具体实例是4－（二甲氨基）吡啶，4－（二乙氨基）吡啶，4－（二正丙氨基）吡啶，4－（二异丙氨基）吡啶，4－（N－甲基－乙基氨基）吡啶，4－（N－乙基－N－丙基氨基）吡啶，4－吡咯烷基吡啶，4－（4－甲基吡咯烷基）吡啶和4－哌啶基吡啶等。这些4－（叔氨基）吡啶在反应之后可回收，回收物可再用。

优选的4－（叔氨基）吡啶是4－（二－C1-3－烷基氨基）吡啶，如4－（二甲氨基）吡啶。

按本发明方法是在4－（叔氨基）吡啶存在下将3－羟基化合物与烯二酮反应。

通常，反应在溶剂中进行，任何溶剂，只要它不干扰反应，均可

作为反应溶剂。例如，可用卤代烃（如二氯甲烷，氯仿和二氯乙烷），酰胺（如：N，N－甲基甲酰胺和N，N－二甲基乙酰胺），醚类（如四氢呋喃和二噁烷），腈类（如乙腈），酯类（如乙酸乙酯）及上述溶剂是卤代烃如二氯甲烷。上述溶剂的用量通常为 0.05－50升／每克分子3－羟基化合物，最好为0.5－25升。由于反应是定量进行的，故使用与3－羟基化合物等当量的烯二酮足够了。然而，也可使用过量的烯二酮（例如1至1.5克分子／每克分子羟基化合物），以便补偿在水 或醇的存在 下可能发生分解而引起的损失。当3－羟基化合物的7位有游离氨基时，该氨基也被过量的烯二酮乙酰基乙酰化。本发明的范围也包括上述的反应。催化量的4－（叔氨基）吡啶可促进反应，通常使用的量为每克分子烯二酮用0.001至1克分子的4－（叔氨基）吡啶，最好为0.001－0.02克分子。所用的反应温度通常为－40℃至40℃，优选的为－20℃至25℃，更优选的为－10℃至5℃。因此，进行反应的温度比不采用4－（叔氨基）吡啶要低。反应需要的时间在一定程度上取决于反应温度，一般在相当短的时间内反应便达完全（少于30分钟，最好为1－20分钟）。与不采用4－（叔氨基）吡啶的先有技术相比，当反应温度低时，反应达到完全所需的时间仅是它的1／10或更短。例如，当反应在0℃进行时（－5℃至0℃），通常在 10-20 分钟内反应可达到完全。

用已知的方法可分离和纯化上述反应生成的3－丁酰基化合物，例如浓缩，减压浓缩，溶剂提取，调PH，溶剂交换，结晶，重结晶，色层析等。当它们被用作中间体时，可不分离，以反应混合物形式直接用于下一步反应。

另一方面，本发明方法包括在4－（叔氨基）吡啶的存在下，将7－乙酰氨基－3－羟基化合物与烯二酮反应，然后将生成的7－乙

酰氨基－3－丁酰基化合物的7位乙酰基除去。

7－乙酰氨基－3－羟基化合物与烯二酮在4－（叔氨基）吡啶存在下的反应按上述3－羟基化合物与烯二酮在4－（叔氨基）吡啶存在下的反应的相同条件下进行。得到的7－乙酰氨基－3－丁酰基化合物可以以反应混合物的形式进行7位的脱乙酰基反应，制得相应的7－氨基－3－丁酰基化合物。按已知的芳法可进行7位的脱乙酰基反应（例如，美国专利3，697，515；3，499，909；3，882，108或3，632，578中描述的方法）。在下述反应中，反应混合物中有4－（叔氨基）吡啶的存在不产生任何对反应不利的影响，因此，不必将其从反应混合物中除去。例如，以反应混合物形式存在的7－酰氨基－3－丁酰基化合物，如有必要，用常规方法进行羧基保护（最好用三甲基甲硅基，二甲基氯代甲硅基，丙酰基，乙酰基等）后，可将其与生成亚氨基卤化物的试剂（如五氯化磷）反应，转变成相应的亚氨基卤化物。后一反应最好在叔胺如N，N－二甲基苯胺或N，N－二乙基苯胺存在下进行。反应温度并不十分严格，但最好在－55℃至0℃范围内。将低级醇如甲醇，乙醇，正丙醇，正丁醇或异丁醇加入生成的亚氨基卤化物中，可将其转变成相应的亚氨基醚。生成的亚氨基醚可用水或低级醇等进行溶剂分解。当将反应混合物的PH调至7－氨基－3－丁酰基化合物的等电点时，该化合物沉淀出来。过滤收集沉淀，用有机溶剂如丙酮或二氯甲烷洗涤，干燥，得7－氨基－3－丁酰基化合物。需要时，用常规方法可将7－氨基－3－丁酰基化合物的游离酸（M＝H）转变成适宜的盐或酯（包扣药学上可接受的盐或酯），或用常规方法将其盐或酯（M＝成盐基或酯残基）转变成其 游离酸形式．上述的 游离酸、盐或酯被用作抗菌剂，也可用于制备其它的盐或酯．它们还可用作起始原料，制备更有效的抗菌剂．

本发明实例中用作起始原料的3-羟基化合物可通过发酵法［如参见Nature 246，154（1973）；U.S.Patent No.3,926,729］或通过发酵产物的化学或酶处理［如参见Biochemical Journal，81，591-596（1961）］制备.

制得的3-丁酰基化合物按常规方法可用作具有良好抗菌活性的抗菌剂［例如美国专利4，098，888号所描述的方法）.也可将它们作为中间体，合成抗菌活性更好的抗菌剂.例如，用已知的方法（如美国专利3，697，515；3,499,909；3，882，108；或3，632，578号中所描述的方法）将3-丁酰基化合物的7位酰基除去，然后再与4-卤代-3-氧-丁酰卤反应，得到4-卤代-3-氧-丁酰胺基化合物再与硫脲反应，可将3-丁酰基转变相应的7-［2-（2-亚氨基-4-噻唑啉-4-基）乙酰氨基］化合物（参见U.S.Patent No.4,080,498）.用已知的方法［例如U.K.Patent No.1,544,103或EP-160252A中描述的方法］，可将7-［2-（2-亚氨基-4-噻唑啉-4-基）乙酰氧基］化合物进一步与亲核化合物反应，很容易制得所述亲核化合物残基的化合物，如可将亲核化合物的残基引入3-位甲基.上述两种反应，最终产物均具有良好的抗菌活性.

下述实例进一步解释本发明，而不是限制其范围.

在操作实施例和对照实施例中使用的符号定义如下：

g：克；mg：毫克；ml：毫升；s：单；br：宽；d：双；dd：二双；ABq：AB型四重峰；m：多；$CF_3COOD$：重氢化三氟乙酸；DMSO-$d_6$：二甲基亚砜-$d_6$；NMR（核磁共振光谱）数据用δ值（ppm）表示，它是在90$MH_z$用四甲基硅作

为内标测定的.

实施例 1

将0．92g烯二酮于0℃加入6．96g 7β－（D－5－羧基－5－苯氧羰基氨基戊酰氨基）－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸二三乙胺盐和50mg 4－（二甲氨基）吡啶的二氯甲烷（50ml）溶液中，并于0℃搅拌15分钟，完全反应后减压蒸去溶剂，加入50ml水，用浓盐酸调pH至1．5，用二氯甲烷／四氢呋喃混合物（2：1） 体积比）提取二次（每次5.0ml），将有机相合并，并浓缩至干．将残留物溶于乙腈水溶液（30ml乙腈＋15ml水）中，用2N N.OH 水溶液调PH至6．5，减压蒸去有机溶剂，残留物冻干，得6．05g 7β－（D－5－羧基－5－苯氧羰基氨基戊酰氨基）－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸二钠盐，产率97．3%.

NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.4-1.8 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.0-2.3 (2H, m), 3.17 & 3.47 (2H, ABq, J=17 Hz), 3.38 (2H, br.s), 3.5-3.8 (1H, m), 4.86 & 5.09 (2H, ABq, J=12 Hz), 4.92 (1H, d, J=5 Hz), 5.48 (1H, dd, J=5 & 8 Hz), 6.7-7.5 (5H, m), 6.86 (1H, d, J=8 Hz), 8.60 (1H, d, J=8 Hz) ppm

IR (KBr): 1740, 1606 $cm^{-1}$

实施例 2

将0．92g烯二酮于0℃加入6．96g 7β－（D－5－羧基－5－苯氧羰基氨基戊酰氨基）－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸二三乙胺盐和50mg 4－（二甲氨基）吡啶的二氯甲烷（80ml）溶液中，并于0℃搅拌15分钟，反应完全后，加入10．9g N，N－二甲基苯胺和3．10g二甲苯二氯硅烷，同温下再搅

拌２０分钟，然后冷却至－４０℃，加入５．６２ｇ 五氧化磷搅拌３０分钟．于０℃下将反应混合物滴入４０ｍｌ甲醇中，１０分钟滴完，并在此温度下搅拌１０分钟，加入５０ｍｌ水，搅拌５分钟，分出水相，将５０ｍｌ甲醇加入水相，将１０％ $N_aOH$液滴入水相调ＰＨ至３．５，过滤收集析出的沉淀，先后用２０ｍｌ水和２０ｍｌ丙酮洗涤，减压干燥，得２．８５ｇ 7β－氨基－３－（３－氧丁酰氧甲基）－３－头孢－４－羧酸，收率９０．７％．

NMR ($CF_3COOD$): $\delta$ 2.47 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.61 & 3.86 (2H, ABq, J=18 Hz), 5.27 & 5.54 (2H, ABq, J=13 Hz), 5.47 & 5.92 (each 1H, d, J= 4.6 Hz) ppm

IR (KBr): 1798, 1620 $cm^{-1}$

实施例３

除了用５０ｍｌ 4－吡咯烷基吡啶代替５０ｍｌ 4－（二甲氨基）吡啶外，其余重复实施例１的方法，制得６．０６ｇ 7β－（Ｄ－５－羧基－５－苯氧羰基氨基戊酰氨基）－３－羟甲基－３－头孢－４－羧酸二钠盐，产率９７．５％．

该产物的ＮＭＲ和ＩＲ光谱与实施例１得到的产物非常一致．

实施例４

将０．９２ｇ烯二酮于０℃加入６．４８ｇ 7β－（Ｄ－５－羧基－５－乙氧羰基氨基戊酰氨基）－３－羟甲基－３－头孢－４－羧酸二三乙胺盐和５０ｍｇ 4－（二甲氨基）吡啶的二氯甲烷（50ｍｌ）溶液中，在此温度下搅拌１５分钟，反应完全后减压蒸去溶剂，加入５０ｍｌ水，用浓盐酸调ｐＨ至１．５，用二氯甲烷／四氢呋喃混合物（２：１ Ｖ／Ｖ）提取两次（每次５０ｍｌ）．合并有机相，浓缩至干．将残留物溶于乙腈水溶液（３０ｍｌ乙腈＋１５ｍｌ水）中，用２Ｎ $N_aOH$ 水溶液调ＰＨ至６．５，减压蒸去有机

溶剂，将残留物冻干，得5．50g 7β－（D－5－羧基－5－乙氧羰基氨基戊酰氨基）－3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸二钠盐，收率95．9%．

NMR(DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.15 (3H,t,J=7$H_2$), 1.3-1.8 (4H,m), 2.16 (3H,s), 2.0-2.3 (2H,m), 3.17 and 3.67 (2H,ABq,J=17Hz), 3.58 (2H,s), 3.95 (2H,q,J=7Hz), 4.86 and 5.09 (2H,ABq,J=12Hz), 4.92 (1H,d,J=5Hz), 5.48 (1H,dd,J=5 x 8Hz), 6.26 (1H,d,J=7Hz), 8.63 (1H,d,J=8Hz) ppm

IR(KBr) : 1764, 1604 $cm^{-1}$

实施例5

于0℃将0．92g烯二酮加入7．06g 7β－（D－5－羧基－5－邻苯二甲酰亚氨基戊酰氨基）－3－羟甲基－3－头孢－4－羧酸二三乙胺盐和50mg 4－（二甲氨基）吡啶的二氯甲烷（50ml）溶液中，同温下搅拌15分钟，反应完全后减压蒸去溶剂，加入50ml水，用浓盐酸调pH至1．5，用二氯甲烷／四氢呋喃混合物（2：1 V／V）提取两次（每次50ml）．合并有机层，用无水$MgSO_4$干燥，减压浓缩至干．

将50ml乙醚加入残留物中，过滤收集沉淀，用50ml乙醚洗涤，减压干燥，得5．66g 7β－（D－5－羧基－5－邻苯二甲酰亚氨基戊酰氨基）－3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸，产率96．3%．

NMR(DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.3-2.4 (6H,m), 2.18(3H,s), 3.48 (2H,ABq,J=18Hz), 3.63 (2H,s), 4.73 (1H,t), 4.92 (2H,ABq,J=12Hz), 5.04 (1H,d,J=5Hz), 5.65 (1H,dd,J=5 & 8Hz), 7.89 (4H,s), 8.77 (1H,d,J=8Hz) ppm

IR(KBr) : 1775, 1740, 1715, 1640, 1530 $cm^{-1}$

实施例6

于0℃下将92mg烯二酮加入0.59g 7β-[2-(2-氯乙酰氨基噻唑-4-基)-(Z)-2-甲氧亚氨基乙酰氨基]-3-羟甲基-3-头孢-4-羧酸三乙胺盐和10ml 4-(二甲氨基)吡啶的二氯甲烷(10ml)溶液中，同温下搅拌15分钟，反应完全后，将反应混合物倒入10ml冷水中，再加入5ml四氢呋喃，用 1N HCl液调PH至2.0，分出有机层，用7.5ml二氯甲烷/四氢呋喃混合物(2:1 V/V)提取水层，合并有机层，并浓缩至干，将残留物溶于乙腈水液(20ml乙腈+20ml水)中，用 1N NaOH液调PH至6.5，浓缩，冻干，得0.57g 7β-[2-(2-氯乙酰氨基噻唑-4-基)-(Z)-2-甲氧亚氨基乙酰氨基]-3-(3-氧丁酰氧甲基)-3-头孢-4-羧酸钠盐，产率95.6%.

NMR(DMSO-$d_6$): $\delta$ 2.18 (3H,s), 3.19 and 3.70 (2H,ABq,J=17Hz), 3.59 (2H,s), 3.89 (3H,s), 4.36 (2H,s), 4.85 and 5.08 (2H,ABq,J=12Hz), 5.01 (1H,d,J=5Hz), 5.63 (1H,dd,J=5 x 8Hz), 7.41 (1H,s), 9.56 (1H,d,J=8Hz) ppm

IR(KBr) : 1768, 1680, 1608 $cm^{-1}$

对照实施例1[不用4-(二甲氨基)吡啶]

0℃下将0.23g烯二酮加入1.56g 7β-(D-5-羧基-5-苯氧羰基氨基戊酰氨基)-3-羟甲基-3-头孢-4-羧酸二三乙胺盐的二氯甲烷(13ml)溶液中，同温下搅拌15分钟，将水(12.5ml)加入反应混合物中，减压蒸去二氯甲烷

，用高效液相色谱测定残留的水溶液，其中含有0．0149 7β－（D－5－羧基－5－苯氧羰基氨基戊酰氨基）－3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸二钠盐，收率1．0%．

对照实施例2．

除了将反应温度维持在40℃外，其余步骤同对照实施例1，制得0．454g，7β－（D－5－羧基－5－苯氧羰基氨基戊酰氨基）－3－（3－氧丁酰氧甲基）－3－头孢－4－羧酸二钠盐，收率32．6%．

正如对照实施例1和2的结果一样，采用先有方法（U．K．Patent No．1，544，103中描述的方法），将3－羟基化合物在低温（0℃）或较高温度（40℃）下与烯二酮反应，不用4－（叔氨基）吡啶例如4－（二甲氨基）吡啶，制备3－丁酰基化合物的收率极低（不超过32．6%），而本发明方法可使反应在低温（0℃）下短时间（15分钟）内完全反应，得到高产率（不低于90%）的目标化合物，如实施例1和2所示．上述对照实施例和操作实施例的结果表明：本发明方法比先有方法需要的反应时间短得多．