



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D 205/08

C07D 403/04

C07D 405/04

[11] CN 85 1 01823 A

CN 85 1 01823 A

[43]公开日 1987年1月10日

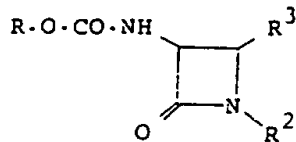
[21]申请号 85 1 01823
 [22]申请日 85. 4. 1
 [71]申请人 武田药品工业株式会社
 地址 日本大阪市
 [72]发明人 前田祥治 河合龙彦 杉本圭一

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司
 代理人 陶令霭

[54]发明名称 制备氮杂环丁酮的方法

[57]摘要

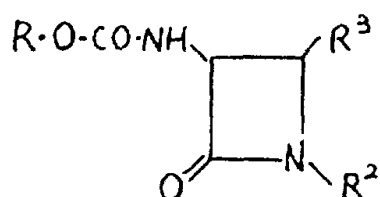
本发明的氮杂环丁酮(其结构如式中R·O·CO为氨基保护基, R²为亚氮化合物中氮原子的保护基, R³为接在它的碳原子上的有基基团)是由化合物 R·O·CO·NH·CH₂·CO·O·CO·OR¹(式中 R·O·CO定



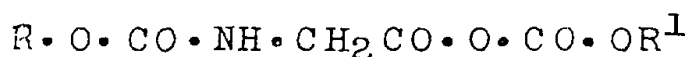
义如上所述, CO·OR¹为酯化羧基)与化合物 R²·N=CH·R³(式中各符号定义如上所述)或其盐反应而制得, 该制备方法在工业上具有先进性。

权 利 要 求 书

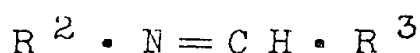
1. 一种制备氮杂环丁酮的方法，该化合物的分子式为：



其中 R · O · CO 是氨基的保护基；R² 是亚氮化合物中的氮原子保护基，而 R³ 是一个连在自身碳原子上的有机剩余基团，它与下式中的化合物反应合成。



其中 R · O · CO 在上文中已定义过；CO · OR¹ 是一个与具有下述分子式的化合物酯化后的羧基：



其中的符号与上文中定义的相同，或是一种它的盐。

2. 依据第 1 项权利要求的方法，其中的 R 是 C₆-10 芳基或 C₇-11 芳烷基。

3. 依据第 1 项权利要求的方法，其中的 R 是苄基。

4. 依据第 1 项权利要求的方法，其中的 R¹ 是 C₁-4 烷基。

5. 依据第 1 项权利要求的方法，其中 R² 是三 (C₁-4 烷基) 甲硅烷基，C₇-11 芳烷基，二 - (C₆-10 芳基) 甲基，二 - (C₁-4 烷氧基) - C₇-11 芳烷基，单 - (C₁-4 烷氧基) - C₆-10 芳基，二 - (C₁-4 烷氧基) - C₆-10 芳基，二 - [单 - (C₁-4 烷氧基) - C₆-10 芳基] 甲基，二 - [二 - (C₁-4 烷氧基) - C₆-10 芳基] 甲基或 C₃-6 链烯-2-基。

6. 依据第 1 项权利要求的方法，其中 R² 是苄基或二甲氧基苄基。

7 依据第 1 项权利要求的方法, 其中 R^2 是 2, 4-二甲氧基苄基。

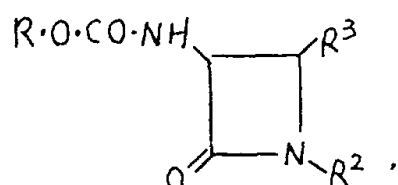
8 依据第 1 项权利要求的方法, 其中 R^2 是 3, 4-二甲氧基苄基。

9 依据第 1 项权利要求的方法, 其中 R^3 是 C_6-10 芳基, C_7-11 芳烷基或 5-或 6-元杂环基, 包含 1-4 个杂原子, 每个选自氧、硫和氮原子。

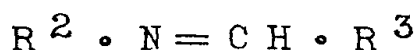
10 依据第 1 项权利要求的方法, 其中 R^3 是 (R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧茂-4-基。

11 依照第 1 项权利要求的方法, 其中 R 是苄基, R^1 是乙基, R^2 是 2, 4-二甲氧基苄基和 R^3 是 (R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧茂-4-基。

12 一种制备下面分子式结构的氮杂环丁酮的方法:



其中 $R \cdot O \cdot CO$ 是氨基的保护基; R^2 是亚氨化合物的氮原子保护基, 而 R^3 是一个与自身碳原子相连的有机剩余基团, 它由一氨基保护的甘氨酸或它的盐与一种烷基卤代羧酸酯, 在碱存在下反应所得的混合物与一个化合物分子式为:

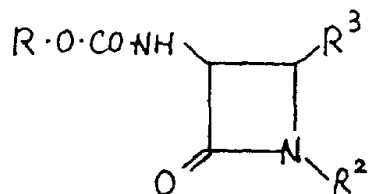


反应而合成。此处的符号上文已经定义过。

13 依照第 1 2 项权利要求的方法, 其中的氨基被保护的甘氨酸是 N-苯酯基甘氨酸。

制备氮杂环丁酮的方法

本发明是关于在工业上生产氮杂环丁酮的一种先进方法，该化合物的分子式为：

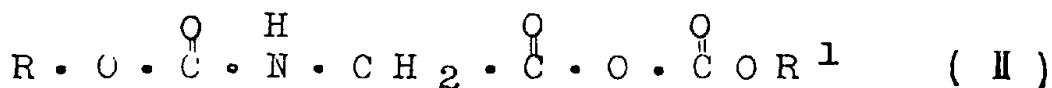


其中 $R \cdot O \cdot \overset{O}{\parallel} C$ 是一个氨基保护基； R^2 是一个亚氨化合物的氮原子保护基；而 R^3 则是连接在它的一个碳原子上的有机残余基团，氮杂环丁酮作为合成天然化合物和药物，特别是 β -丙酰胺抗菌素的中间体具有巨大的价值。

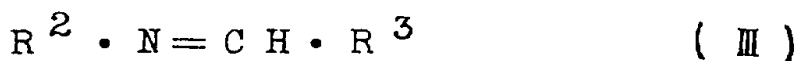
至今已有多多种制备氮杂环丁酮的方法，这些方法中，有一种是通过环加成反应来制备旋光性氮杂环丁酮化合物的方法。如制备有 $R \cdot O \cdot \overset{O}{\parallel} C \cdot NH$ —这种结构的氮杂环丁酮的方法，其中 $R \cdot O \cdot \overset{O}{\parallel} C$ 是上文已经定义的基团，通过环加成反应接在 3-位上。第一种已知的方法 [Journal of Chemical Society 1880 (1975)] 是由酰氯和一个亚胺化合物的反应；另一种方法 [Synthesis 210 (1979)] 包括由 2-氯-N-甲基吡啶碘化物和一种酸与 Schiff 碱生成的一种活性酯的反应，和第三种方法 [Synthesis 689 (1976)] 是由磷酸盐和一种酸与 Schiff 碱生成的活性酯反应。然而上述方法都因收率低，反应时间长、复杂的后处理以及要求昂贵的原料等缺点而受到限制。用上述方法制备氮杂环丁酮，特别是在 3-位上有 $R \cdot O \cdot \overset{OH}{\parallel} C \cdot NH$ —的氮杂环丁酮，想一步法得到满意的收率是困难的。为此有人曾用分子式为 $R''-CH_2COOH$ 的化合物的活性衍生物，其中 R'' 是叠氮化合物、苯二甲酰亚胺基或者用 $R'OCO \cdot CH=C(CH_3)$

-NH-代表的基团(其中R'是较小的烷基)与一种Schiff碱反应然后将得到的氮杂环丁酮的3-取代基R''转化成氨基,再将R·O·C(=O)接到了-氨基上,合成了3-位上有R·O·C(=O)·NH-的氮杂环丁酮(日本未审专利NO 46060/1983)。但是这种合成方法由于增加了几个复杂的步骤,对工业生产不利。自从氨基保护基R·O·C(=O)通过解除保护的方法,可以允许对R的类型进行选择。另一方面,在3-位上有R·O·C(=O)·NH-的氮杂环丁酮,可认为是一种有价值并有用的中间体,因而需要找到一种工业上先进的生产工艺。

在上述情况下,本发明对3-位上有R·O·C(=O)·NH-的氮杂环丁酮的合成方法进行了广泛的研究,结果发现了具有下述分子式的化合物:



其中R·O·C(=O)与上文定义的相同;C(=O)·OR¹是一个被酯化的羧基,它能与具有下述分子式的化合物反应:



其中的符号与上文定义的相同或是它的盐。一步法制备氮杂环丁酮(I)并降低了费用。还有一种方法用一种氨基被保护的甘氨酸,

R·O·C(=O)·N(H)·CH₂·COOH 其中R·O·C(=O)是上文中定义过的,或是它的盐与一种烷基卤代羧酸酯在碱存在下能够与化合物(III)或其盐一步并经济地生成化合物(I),除此以外,这种反应提供了先进的工业生产工艺,例如缩短了反应时间、简化了后处理的步骤和提高了收率。上述新结果在本发明中已经达到。

这样,本发明涉及:

1. 制备氮杂环丁酮(I)的方法,这种方法的特点是用化合物(II)与化合物(III)或它的盐反应。

2. 一种制备方法与上文 1 中描述的相同, 这种方法的特点是由一种氨基受保护的甘氨酸或它的盐与一种烷基卤代羧酸酯在碱的存在下生成的混合物再与化合物 (III) 或它的盐反应。

在上述分子式中 $R \cdot O \cdot \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 是一个氨基的保护基, 这个氨基保护基团用 $R \cdot O \cdot \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 代表, 它们可以是易于用一般的方法除去的基团, 利用其可被除去的性质, 用催化还原反应 (特别是在 Pd - C 催化剂作用下) 更为可取。在此 R 可能是可被取代的烃基, 例如此类烃基包括 C₁₋₆ 烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、另丁基和特丁基; C₆₋₁₀ 芳基如苯基和萘甲基。这些烃基可以有 1 ~ 5 个取代基, 当它们有两个以上取代基时, 可以有相同的或不同的取代基。烃基中的取代基包括卤素, 如氯和溴; 氰基; 硝基; C₁₋₄ 烷氧基, 如甲氧基和乙氧基, 和三 - (C₁₋₄ 烷基) 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基和三乙基甲硅烷。以 $R \cdot O \cdot \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 为代表的氨基保护基最佳例子, 可以是 C₇₋₁₁ 芳烷基氧羰基, 如苄基氧羰基。在上述的分子式中 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} \cdot O R^1$ 是一个酯化的羧基, 所以 R¹ 是一个酯的剩余部分, 而且可以是上文中例举的 $R \cdot O \cdot \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 中的烃基 R。作为 R¹ 最适宜的例子, 在此可以用 C₁₋₄ 烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。

R² 是一个亚氨基化合物的氮原子保护基, 换言之是一个通常的亚氨基保护基。这种亚氨基化合物的氮原子保护基以 R³ 代表, 例如这类已知的氮杂环丁酮 1 - 氮原子保护基, 或者是那种易于被除去的保护基, 这种亚氨基保护基的例子包括甲硅烷基, 如三 - (C₁₋₄ 烷基) 硅烷基, 例举过的特 - 丁基二甲基硅烷基和异丙基二甲基硅烷基; C₇₋₁₁ 芳烷基, 如苄基, 1 - 苄乙基和萘甲基, 二或三 - (C₆₋₁₀ 芳基) - 甲基, 如二苯甲基和三苯甲基, 单或双 - (C₁₋₄ 烷氧基) - C₇₋₁₁ 芳烷基 (其中烷基最好是苄基) 如 4 - 甲氧基苄基和 2, 3

-2, 4-或3, 4-二甲氧基苄基, 单或双-(C₁₋₄烷氧基)-C₆₋₁₀芳基(此中芳基最好是苯基), 如2-, 3-或4-甲氧基苄基和2, 3-, 2, 4-或3, 4-二甲氧基苄基; 二-[单或双(C₁₋₄烷氧基)-C₆₋₁₀芳基]甲基(此中芳基最好是苯基, 如二-(4-甲氧基苄基)甲基, 和C₃₋₆链烯2-基, 如烯丙基和甲基烯丙基。作为R²的最适例子, 可以用2, 4-或3, 4-二甲氧基苄基、苄基和烯丙基。

R³是一个连在自身碳原子上的有机剩余基团, 即R³是去掉一个连在它的碳原子上的氢原子而得到的有机剩余基。这种有机剩余基团用R³代表, 例如可能是可被取代的烃基或杂环基。若R³是烃基, 例如可用在上文中例举过的烃基R。若R³是杂环基, 例如含有1-4个杂原子的5或6元饱和的或不饱和的杂环基都可以用, 每种杂原子可选自氧、硫和氮原子, 以及这类杂环基的特殊例子包括吡咯基、呋喃基、氧茂基、二噁茂基、二氧茂基, 噻恩基、吡啶基、吡喃基、二噁星基、二噁烷基、噻唑基、噻嗪基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噻二唑基、三唑和四唑。这些R³代表的烃和杂环基可以有1-3个取代基, 当它们有两个以上取代基时, 可以是相同的或不同的取代基。

R³代表的烃基取代基可以用C₁₋₄烷氧基, 如甲氧基和乙氧基C₆₋₁₀芳氧基, 如苯氧基, C₇₋₁₁芳烷氧基, 如苄氧基和1-苯乙氧基, 羟基、羰基、氨基甲酰氧基(C₁₋₄烷氧基)羰基, 如甲氧基羰基和乙氧基羰基; 硫代, 卤代, 如溴和氯, 以及C₁₋₄烷硫基, 如甲硫基和乙硫基。如R³代表杂环基的取代基, 不仅可以用上文中提到的烃基中的取代基, 而且可以用氧代和C₁₋₄烷基, 如甲基和乙基。此外, R³代表带有两个取代基的杂环基时, 这两种取代基可以结合形

成一个双键 $C_{2\sim 6}$ 链烯基 [即 $-(CH_2)_{n-1}-$], 它的两端最好是连到上文提到的杂环化合物的一个碳原子上去。例如这些链烯基是次乙基, 次丙基, 次丁基和次戊基。合用的 R^3 例如有: (R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧茂-4-基等等。

在本发明的制备方法中, 氮杂环丁酮 (I) 是由化合物 (II) 和化合物 (III) 或者它的盐反应制得。

起始化合物 (II) 可以用一种包含氨基受保护的甘氨酸或它的盐与烷基卤代酯反应的方法合成, 如同在 (J. Chem Soc), 1980 (1975) 介绍的一种方法或者与之相似的方法。化合物 (III) 可用日本未审专利 NO 46066/1983 描述的方法或与之相似的方法合成。

化合物 (II) 可以用分离出来的纯品, 也可以使用化合物 (II) 制备中得到的反应混合物。化合物 (III) 既可用本体状态的, 又可用其通常的盐。若用化合物 (III) 的盐, 可用与无机酸如盐酸和硫酸, 或者与有机酸如乙酸、对甲苯磺酸和草酸得到的盐。在本发明中使用的盐来自无机酸为好。在反应中使用 1 克分子的 (III) 或它的盐与 1 - 6 个当量克分子 (最好 1 - 3 当量克分子) 的化合物 (II) 反应。这种反应可以在溶剂中进行, 可以用对质子有惰性的溶剂, 例如醚类象四氢呋喃和二乙醚, 卤代烷类如二氯乙烷, 二氯甲烷和氯仿, 腈类如乙腈和胺类如 N, N - 二甲基甲酰胺和 N, N - 二甲基乙酰胺。建议用卤代烷, 如二氯甲烷。在这种情况下, 于溶剂中制备化合物 (II) 得到的反应混合物可以当做化合物 (II) 使用。在某些例子中使用无溶剂的上述混合物进行这种反应更为有利。溶剂用量可以是 1 - 30 ml 对每克化合物 (II), 最好 1.5 - 10 ml。同样可以在反应系统中加入碱, 除非它对反应不利。此类碱可以用三 - (C_{1-4} 烷基) 胺, 如三甲胺、三乙胺和三

丁胺，碱的用量可以是 $0.01 - 6$ 克分子/每克分子化合物 (II)，最好 $0.1 - 1$ 克分子。反应温度可以从 -70 到 100°C ，最好是 -20 到 40°C 。反应从进行到结束，仅需很短的一段时间。为此，反应时间达 2 小时已经足够，而最佳反应时间可以是 $5 - 40$ 分钟。反应完成后，可以测定生成的目的化合物 (I) 的量，例如使用高速液体色谱等。如此得到的目的产物 (I)，可用已知的分离方法进行分离和提纯，如抽提、洗涤、色谱柱分离、结晶和重结晶，但是也能不经分离，在以后的反应中作为原料使用。

本发明的方法包括上文描述的化合物 (II) 和 (III) 或它的盐产生的目的产物 (I)，使用氨基受保护的甘氨酸， $\text{R} \cdot \text{O} \cdot \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \overset{\text{H}}{\text{N}} \cdot \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 或它的盐与烷基羧酸酯在碱存在下反应得到的反应混合物，用作化合物 (II) 是有利的。

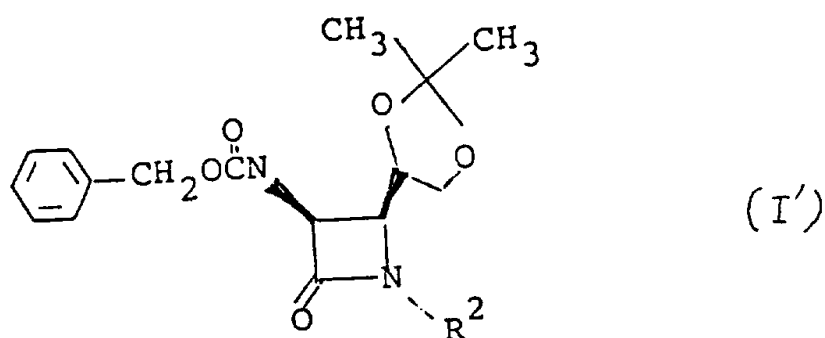
氨基受保护的甘氨酸盐，可以用碱金属如钠和钾的盐，或与上述的三- (C_{1-4} 烷基) 胺，如三甲胺、三乙胺、三丁胺生成的盐。可取的氨基受保护的甘氨酸盐如是三乙胺、三丁胺盐。

烷基卤代羧酸酯中的卤素可以是溴和氯。烷基卤代羧酸酯中的烷基可以用 C_{1-6} 烷基，其中特别包括上述的 R 类型的烷基。合适的烷基卤代羧酸酯如可以是氯代甲酸乙酯、氯代甲酸异丙酯和氯代甲酸异丁酯。

在使用这种反应混合物的情况下，氨基受保护的甘氨酸或它的盐的用量可为 $1 - 6$ 当量克分子对每克分子化合物 (III)，最好是 $2 - 4$ 当量克分子。卤代甲酸烷基酯的用量可为 $1 - 10$ 当量克分子对每克分子氨基受保护的甘氨酸或它的盐，最好是 $2 - 6$ 当量克分子。氨基受保护的甘氨酸或它的盐与卤代甲酸酯的反应可以在溶剂中进行，这类溶剂可以用上述的用于化合物 (II) 和化合物 (III) 或它的盐之间进

行反应的那种溶剂。溶剂的用量为 1—30 ml 对每克氨基受保护的甘氨酸或它的盐，最好为 5—15 ml。在碱的存在下进行反应是有利的，这类碱可以是叔胺如三-(C₁₋₄烷基)胺，即上述的三乙胺和三丁胺。碱的用量可为 1—7 当量克分子对每克分子氨基受保护的甘氨酸或它的盐，最好 2—6 当量克分子。氨基受保护的甘氨酸或它的盐可以与卤代甲酸酯在这种碱存在下，于 -80 至 20℃ 进行反应，最好是 -40 至 -10℃。反应时间可以很短。实际上，反应进行仅需一般不到两小时就足够了。最好 3—10 分钟，这样得到的反应混合物将用于其后的与化合物 (III) 或它的盐反应。化合物 (III) 或它的盐可以加到上述反应后得到的混合物中去，也可以预先加入，或者在反应过程中加入。例如这样的化合物至少与一种氨基受保护的甘氨酸或它的盐，烷基卤代羧酸酯、碱和溶剂的混合物可以加到上面提到的反应体系中去。

这样得到的氮杂环丁酮能有四种异构体，顺式的和反式的构型，对应 3-和 4-位取代基。本发明尤其适合于选择性地制备 (3-代，4-代) 氮杂环丁酮 (I)，特别是这类化合物分子式为：

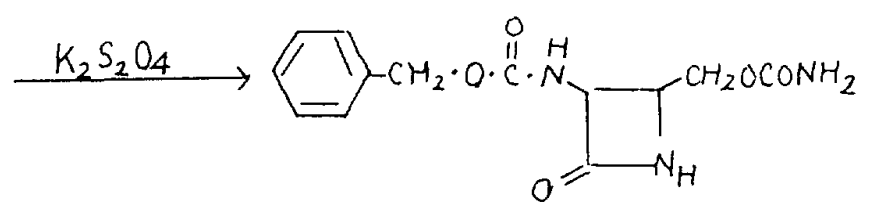
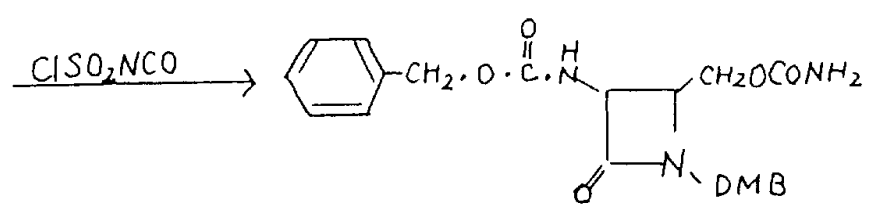
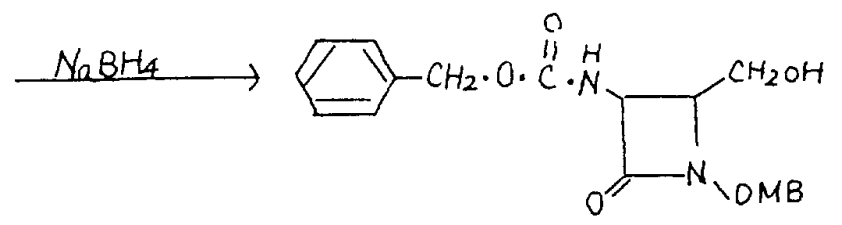
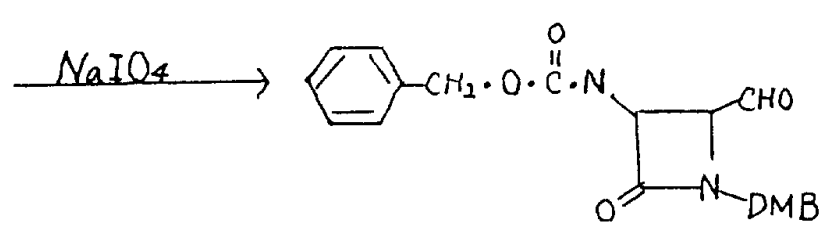
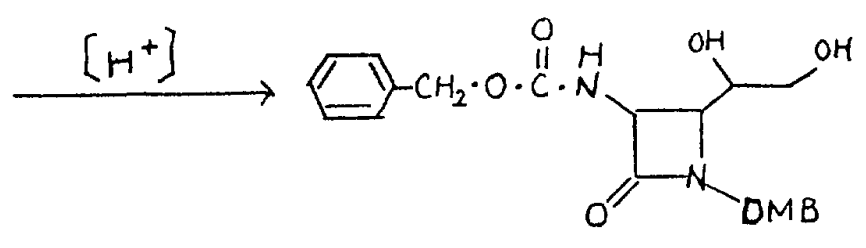
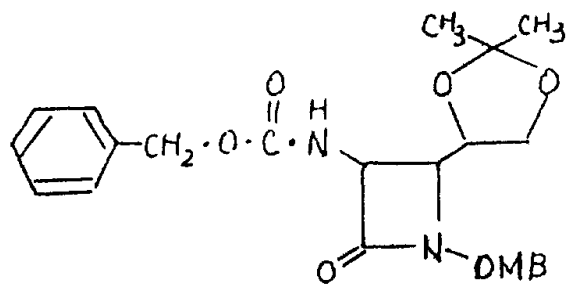


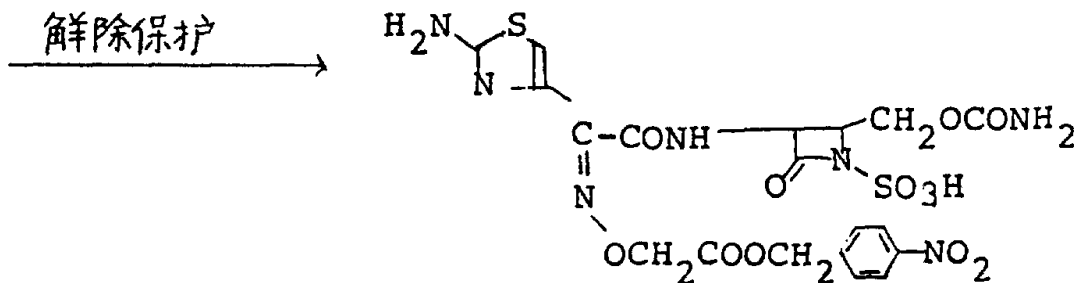
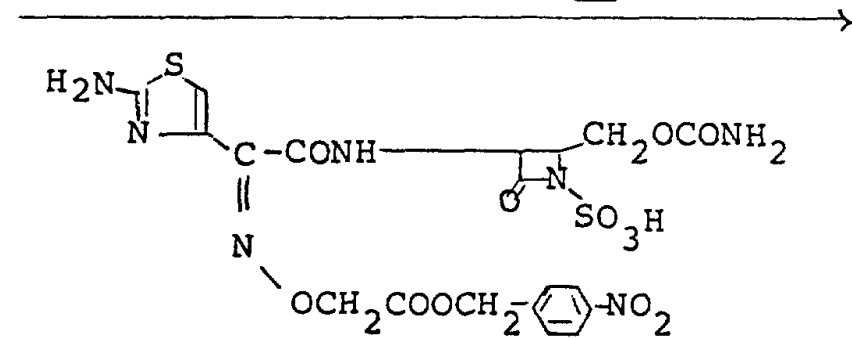
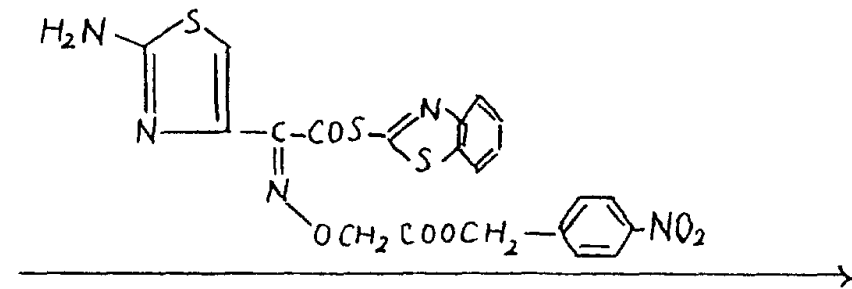
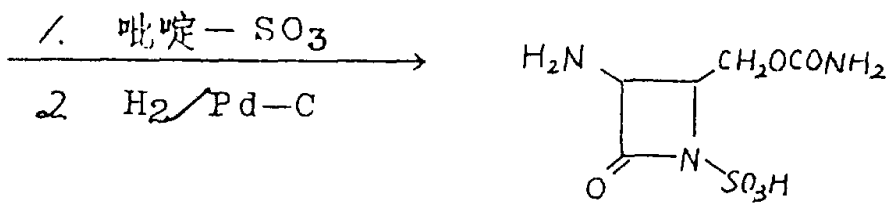
其中 R² 与上文定义的相同。分子式 (I') 的化合物，能够允许在 1-和 4-位发生改变时保留 3-取代基 (即苄氧基酰胺基)，这一

点如下文所述，作为一种中间体具有广泛的用途。

得到的目的化合物 (I) 还包括 (I ') 是具有极大价值的合成天然化合物和药物，特别是 β -内酰胺抗菌素等的合成中间体。

化合物 (I ') 代表了目的化合物 (I)，例如分子式 (I ') 化合物中的 R^2 是 2, 4-二甲氧基苄基 (下面简称为 “DMB”) 可被转化为 (3 代, 4 代)-3-[2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(Z)-羰基甲氧基亚氨)-2-酰胺]-4-氨基甲酰基氧甲基-2-氮杂环丁酮-1-磺酸盐或其可能用于制药的盐。这种化合物具有卓越的抗微生物活性等等，例如下面反应图解表示 (日本未审专利 NO 46066/1983 和 189176/1983)。





以下是本发明的详细说明实例。这些例子仅仅是具体的实施而不应当理解是对本发明的限制。对本发明可以做出某些变化和改进，但仍在本发明的权限范围以内。

在这些例子中，用带有R 24 (60 M H Z) 型分光计的核磁共振谱进行测定，以甲基硅烷作为内标或外标， δ 值表示 P P m，例子中的其它符号意义为：

g: 克
 ml: 毫升
 S: 单
 m: 多
 d: 双
 Φ : 苯基
 J: 偶连常数
 aram: 芳环

例 1

在 60 ml 二氯甲烷中添加 6.27 克 N-苯酯基甘氨酸，将 6.06 克三乙胺加到悬浮液中使 N-苯酯基甘氨酸溶解。得到的溶液冷至 -20°C ，加入 7.36 克氯代甲酸异丙酯。反应进行 5 分钟后，加入 2.79 克(单)-甘油醛丙酰胺 2,4-二甲氧苄基亚胺和 1.52 克三乙胺溶于 10 ml 二氯甲烷的溶液加入到反应液中。

反应于室温下 ($15-30^{\circ}\text{C}$) 进行 30 分钟后，用 50 ml 水洗涤反应溶液，有机层依次用 50 ml 稀盐酸和 50 ml 水洗涤、无水硫酸镁干燥，然后减压蒸去二氯甲烷，剩余物用 180 克硅胶充填的硅胶色谱柱纯化(用乙酸乙酯-正-己烷(1:4)混合溶剂洗提)得到 4.0 克(收率 84.9%) 结晶的(3代, 4代)-3-苄氧基甲酰胺基-1-(2,4-二甲氧苄基)-4-[(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧茂-4-基]-2-氮杂环丁酮。

红外 $\nu_{\text{最大}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3310, 1770, 1725,
 1695, 1590, 1536。

^1H -核磁 (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.32, 1.42 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$),
 3.4-3.6 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.8 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.8-4.2 (4H, m, $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}$, $\text{N}-\text{CH}-$
 arom) 4.8 (1H, d, $J=14\text{ Hz}$, $\text{N}-\text{CH}-\text{arom}$), 4.95
 -5.05 (1H, m, $\text{NH}-\text{CH}$), 5.08 (2H, s, $\phi-\text{CH}_2$), 6.0
 (1H, d, 9 Hz , NH), 6.3-6.5 (2H, m, arom), 7.0-
 7.2 (1H, m, arom), 7.33 (5H, s, ϕ)

$(\alpha)_D^{20} = +45.0^\circ$ ($\text{C}=\text{O}$, 甲醇)

例 2

将 6.27 克 N -苯酯基甘氨酸添加到 60 ml 二氯甲烷中, 再加入 6.06 克三乙胺溶解 N -苯酯基甘氨酸。溶液冷至 -20°C , 加入 8.2 克氯代甲酸异丁酯, 反应进行 5 分钟后, 将 2.79 克(单)-甘油醛丙酰胺, 2, 4-二甲氧苄基亚胺和 1.52 克三乙胺溶于 10 ml 二氯甲烷, 然后将上述溶液加到反应溶液中去。

反应在室温下 ($15-30^\circ\text{C}$) 进行 30 分钟后, 反应液用 50 ml 水洗涤, 分离出有机层, 再依次用 50 ml 稀盐酸和 50 ml 水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥。二氯甲烷用减压蒸馏除去。残液溶于 5 ml 二氯甲烷中, 再加 50 ml 正-己烷让结晶析出, 结晶经过过滤, 并用 15 ml 二氯甲烷-正-己烷 (1:4) 混合液洗涤, 得到 4.26 克 (收率 90.4%) (3 代, 4 代)-3-苄氧基甲酰胺基-1-(2, 4-二甲氧苄基)-4-[(R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧茂-4-基]-2-氮杂环丁酮晶体。

结晶表明和例 1 得到的产物有相同的红外和核磁谱图。

例 3

将 4.18 克 N-苯酯基甘氨酸添加到 40.0 ml 二氯甲烷中，再加入 60.7 三乙胺加到该悬浮液中溶解 N-苯酯基甘氨酸。溶液冷至 -20℃，加入 65.1 克氯代甲酸乙酯。

反应进行 5 分钟后，将 27.9 克(单)甘油醛丙酰胺 2, 4-二甲氧基苄基亚胺和 15.2 克三乙胺溶于 150 ml 二氯甲烷，然后加到反应液中去，在室温下(15-30℃)反应 30 分钟后，用 500 ml 水洗涤反应液，再用 500 ml 稀盐酸和 500 ml 水依次洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥和减压蒸馏除去溶剂。残余物溶于 50 ml 二氯甲烷，再加 500 ml 正-己烷直至结晶析出。结晶经过过滤以 150 ml 二氯甲烷-正-己烷(1:4)混合溶剂冲洗，得到 38.0 克(收率 81%) (3 代, 4 代)-3-苄氧基甲酰胺基-1-(2, 4-二甲氧基苄基) 4-[(R)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧茂-4-基]-2-氮杂环丁酮的结晶。

结晶表面和例中目的产物的红外和核磁图谱相同。

例 4

将 6.3 克 N-苯酯基甘氨酸添加在 50 ml 二氯甲烷中，再将 11.1 克三丁胺加到该悬浮液中溶解 N-苯酯甘氨酸，溶液冷至 -20℃，加入 6.5 克氯代甲酸乙酯。

反应进行 30 分钟后，将 2.7 克(单)甘油醛丙酰胺 2, 4-二甲氧基苄基亚胺和 2.8 克三丁胺溶于 15 ml 二氯甲烷中，然后加到反应溶液中去。反应在室温下(15-30℃)进行 60 分钟后，反应液用 50 ml 水洗涤，进而将有机层依次用 50 ml 稀盐酸和 50 ml 水洗涤。再将它用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂，剩余的油状物溶

于 5 ml 二氯甲烷中，再加 50 ml 二异丙醚让结晶析出，分离出的结晶经过过滤和二异丙醚洗涤，得到 3.81 克（收率 81%）（3 代，4 代）3-苄氧基甲酰胺基-1-(2,4-二甲氧苄基)-4-[(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧茂-4-基]-2-氮杂环丁酮的结晶。这种结晶表明和例 1 得到的产物有相同的红外和核磁图谱。

例 5

将 6.3 克 N-苄酯基甘氨酸添加到 50 ml 二氯甲烷中，加 6.1 克三乙胺至悬浮液中溶解 N-苄酯基甘氨酸，将溶液冷至 -20℃，再加入 6.5 克氯代甲酸乙酯，反应进行 30 分钟后，将 2.19 克（单）甘油醛丙酰胺 2,4-二甲氧苄基亚胺和 1.5 克三乙胺溶于 15 ml 二氯甲烷中，再加到反应液中，20℃ 反应 60 分钟，反应液用 50 ml 水洗涤，进而用稀盐酸洗，再用 50 ml 水洗之后，有机层用无水硫酸镁干燥，然后减压除去溶剂，剩余油状物溶于 5 ml 二氯甲烷再加 50 ml 正-己烷至结晶析出，结晶经过过滤，再用 15 ml 混合的二氯甲烷-正-己烷（1:1）溶液洗涤得到 3.45 克（3 代、4 代）-3-苄氧基甲酰胺-1-苄基-4-[(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧茂-4-基]-2-氮杂环丁酮。

红外 $\nu_{\text{最大}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3300, 1756, 1695, 1535

^1H -核磁 (60 MHz CDCl_3) δ : 1.30, 1.39 (6H, s \times 2, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.4-3.6 (2Hm, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 3.8-4.2 (4H, m, $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2$, $\text{N}-\text{CH}-\text{arom.}$), 4.8 (1H, d, $\text{N}-\text{CH}-\text{arom.}$), 4.9-5.1 (1H, m, $\text{NH}-\text{CH}$), 5.1 (2H, s, $\phi-\text{CH}_2$), 6.0 (1H, d, NH), 7.2 (5H, s, ϕ), 7.4 (5H, s, ϕ)

$$[\alpha]_D^{25} = +40.3^\circ \text{ (} C=0.3, \text{ 甲醇)}$$

例 6

将 2.5 · 1 克 N-苯酯基甘氨酸添加在 250 ml 二氯甲烷中，加入 6 · 1 克三乙胺至悬浮液中使 N-苯酯基甘氨酸溶解，将溶液冷至 -20℃，加入 26 · 0 克氯甲酸乙酯，反应进行 5 分钟后将 6 · 76 克 (单) 甘油醛丙酰胺溶于 10 ml 二氯甲烷中，然后加到反应液中去，40℃ 下继续反应 30 分钟，反应液先用 50 ml 水洗，再用 50 ml 稀盐酸洗，继而用 50 ml 水洗后，有机层用无水硫酸镁干燥，减压蒸出二氯甲烷，剩余物用 500 克硅胶装填的色谱柱进行分离纯化 (用乙酸乙酯-正-己烷 (1:4) 混合溶剂洗提) 得到 13 · 6 克 (收率 94 · 3%) (3 代, 4 代) -3 苄氧基甲酰胺基-1-烯丙基-4-[(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧茂-4-基]-2-氮杂环丁酮的晶体。

红外 $\nu_{\text{最大}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$; 3310, 1760, 1695, 1525

^1H -核磁 (60MHz, CDCl_3) δ : 1.28, 1.38 (6H, s×2, CH_3 ×2), 3.2-4.5 (7H, m, $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}$, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.8-5.3 (2H, m- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (2H, s, ϕCH_2-), 5.4-6.9 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.4 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3 (5H, s, ϕ)

$$[\alpha]_D^{25.0} = 64.3^\circ \text{ (} C=0.18, \text{ 甲醇)}$$

例 7

将 37 · 4 克 N-苯酯基甘氨酸添加在 350 ml 二氯甲烷中，再加 54 · 7 克三乙胺至悬浮液中使 N-苯酯基甘氨酸溶解，所得

溶液冷至 -20°C ，加入 58.3 克氯代甲酸乙酯，反应进行 5 分钟后，将 25.0 克(单)甘油醛丙酰胺 $3,4$ -二氧基苄基亚胺和 13.5 克三乙胺溶于 60 ml 二氯甲烷中，然后加到反应溶液中去，反应于室温下反应 30 分钟后，用 300 ml 水洗涤反应溶液，有机层再依次用 300 ml 稀盐酸和 300 ml 水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂，剩余物溶于 60 ml 二氯甲烷，再加 600 ml 正己烷使结晶析出，过滤收集结晶，再用 90 ml 二氯甲烷-正己烷混合溶剂 ($1:4$) 洗涤，得到 32.8 克(收率 77.9%) (3 代, 4 代)- 3 -苄氧基甲酰胺基- 1 -($3,4$ -二甲氧基苄基)- 4 -[(R)- $2,2$ -二甲基- $1,3$ -二氧茂- 4 -基]- 2 -氮杂环丁酮结晶。

红外 $\nu_{\text{最大}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: $3300, 1760, 1690, 1515$

^1H 核磁 (90 MHz , d_6 -DMSO) δ : $1.23, 1.26$ (6H , $\text{S} \times 2$, $\text{CH}_3 \times 2$), $3.3-4.6$ (6H , m , $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$, $\text{N}-\text{CH}_2$ -arom.), $3.70, 3.72$ (6H , $\text{S} \times 2$, $\text{OCH}_3 \times 2$), $4.85-9.05$ (1H , m -NH-CH-), 5.03 (2H , S , ϕCH_2 -), $6.7-7.0$ (3H , m , arom.), 7.30 (5H , S , ϕ), 8.01 (1H , d , NH),

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39.8^{\circ}$ ($\text{C} = 1.02$ 二甲基亚砷)。