

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号



[12] 发明专利说明书

CN 1023016C

[21] 专利号 ZL 88102863

[51]Int.Cl⁵

C07D 499 / 88

[45]授权公告日 1993 年 12 月 8 日

[24]颁证日 93.9.26

[21]申请号 88102863.0

[22]申请日 88.5.10

[30]优先权

[32]87.5.11 [33]US [31]PCT / US87 / 01114

[73]专利权人 美国辉瑞有限公司

地 址 美国纽约州

[72]发明人 罗伯特·阿尔弗雷德·福尔克曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王 巍

说明书页数: 附图页数:

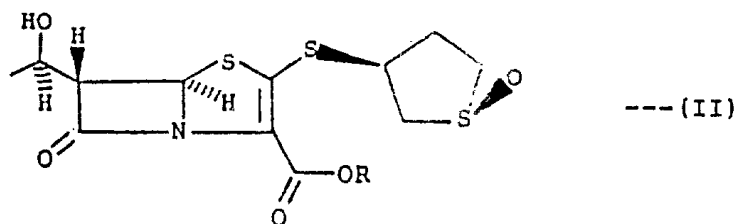
[54]发明名称 非对映的 5R, 6S-6-(1R-羟乙基)
-2-(顺式-1-氧-3-硫杂环戊烷基
硫)-2-青霉烯-3-羧酸

[57]摘要

非对映的 5R, 6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1S-氧-3R-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸和 5R, 6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸, 及其药物上可以接受的盐和体内可水解的酯, 可用作合成抗菌剂; 和用于合成所说非对映异构体的中间体和办法。

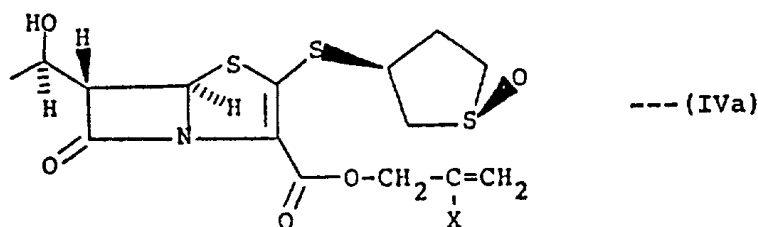
权 利 要 求 书

1. 一种制备下式绝对立体化学式的化合物或当R 为氢时, 是其药物上可接受的阳离子盐的方法,



式中R 为氢或为生理条件下能形成易水解的酯的基团, 该方法包括:

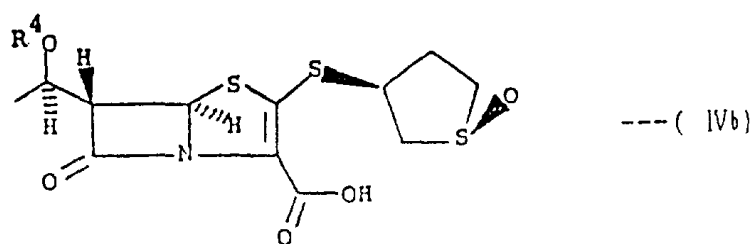
(a) 当R 为氢时, 在三苯膦和四(三苯膦) 钯的存在下, 于对反应呈惰性溶剂中, 由式(IVa) 化合物同至少为一当量的2-乙基己酸的碱金属盐反应,



式中X 为氢或氯;

然后再根据实际需要, 应用标准方法, 任意地将该盐转化为游离酸; 然后, 当需要它的药物上可接受的阳离子盐时, 可将反应产物与化学计量的相应的金属氢氧化物的或醇盐的或胺的所述阳离子接触;

(b) 当R 为形成酯的基团时, 由式(IVb) 化合物的阳离子盐与基团R 的有机氯或溴的衍生物反应,



式中 R^4 为甲硅烷基羟基保护基,

然后再用标准方法除去甲硅烷基羟基保护基。

2. 按权利要求1 的方法, 其中R 为氢, X 为氯, 或者其中R 为新戊酰氧基甲基, R^4 为二甲基(叔丁基) 甲硅烷基。

非对映的5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(顺式-1-
氧-3-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸的制备方法

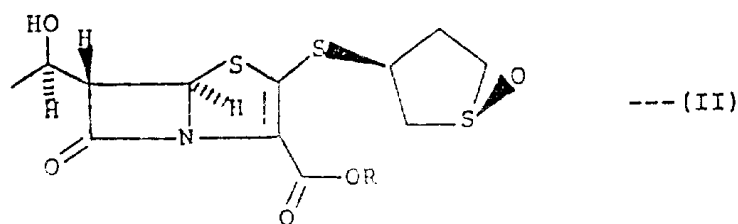
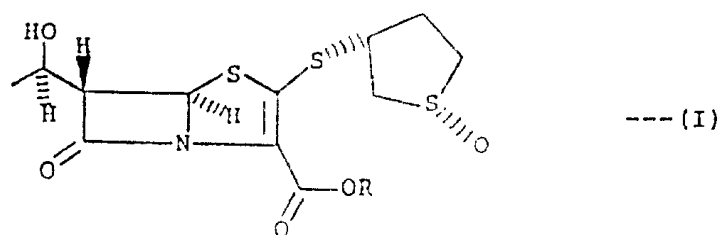
本发明涉及非对映的5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(顺式-1-氧-3-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸抗菌素化合物,即下式(I)的2-(1S-氧-3R-硫杂环戊烷基硫)变体和下式(II)的2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)变体;涉及其药物上可接受的盐和可体内水解的酯;和涉及用于制备所述非对映异构体的中间体和办法。

Hamanaka的美国专利4,619,924 号和欧洲专利申请130,025 号公开了作为有效抗菌物质的5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(顺式-1-氧-3-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸,这是一类两种化合物的非对映混合物。虽然通过分析方法是可检测到的,但是迄今仍未获得具有给定结构的纯的非对映化合物。Volkman等的欧洲专利申请(预定于1987年 5月27日公开,编号为223,397)描述了从外消旋的顺式-3-(乙酰硫)硫杂环戊烷-1-氧化物制备所述非对映混合物的改进方法,该方法采用与目前所用的中间体不相类似的混合性非对映中间体。

就现有的旋光活性母体而言,Brow等人已在J.Am.Chem.Soc.,Vol. 108,pp.2049 ~2054(1986)上报导了通过对2,3-二氢噻吩进行不对称的硼氢化反应,合成(S)-3-羟基硫杂环戊烷(被疏忽地描述为(R)异构体,但实际上其构型与下式(XI)的(R)-3-羟基硫杂环戊烷的构型相反)。Jones 等人在Can.J.Chem.,Vol.59,pp.1574~1579(1981)上介绍,对外消旋的3-羟基硫杂环戊烷的部分酶氧化,可回收含稍过量(R)异构体的3-羟基硫杂环戊烷。〔下式(XIII)、其中 $R^1=CH_3$ 的〕本发明的旋光母

体(R)-(2- 甲硫酰氧基乙基) 环氧乙烷和〔下式(Xa)、其中 $R^8=CH_3$ 的〕(S)-2-溴-1,4- 二(甲硫酰氧基) 丁烷均是已知的化合物, 均可按 Shibata 等人在Heterocycles Vol.24,pp.1331 ~1346(1986)中介绍的方法制备, 前者还可根据Boger 等人在J.Org.Chem.,Vol.46,pp.1208~1210(1981)上介绍的方法制备。

我们发现了制备非对映青霉烯化合物的方法即绝对立体化学式为 (I) 的5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1S-氧-3R-硫杂环戊烷基硫)-3-羧酸盐和绝对立体化学式为 (II)的5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-3-羧酸盐。式 I 和式 II 分别为:



式中R 为氢或 在生理条件下形成可水解的酯的基; 和当R 氢时, 为该物的药物上可以接受的阳离子盐。

由于所有这些化合物及其若干中间体母体是单一均匀的化合物, 因此与先前所报道的这些化合物的非对映混合物相比, 可更好地控制该最终产品的质量, 这是作为临床应用的重要因素。根据对目前分离的化合物(I) 和(II) 的体外研究, 两者的抗菌活性几乎完全相同。然而, 令人意想不到的, 当其呈新戊酰氧基甲酯形式时, 与式(I) 异构体

相比式(Ⅱ)的异构体更易口服吸收；不管将其作为钠盐非肠道施用，还是作为新戊酰氧基甲酯口服施用，由于代谢破坏程度下降，异构体(Ⅱ)尿回收的能力实际上两倍于异构体(Ⅰ)。鉴于上述原因，本发明的纯的非对映异构体优于先前的非对映混合物，而式(Ⅱ)异构体最佳。

所述的药物上可接受的阳离子盐包括(但不限于)：钠盐、钾盐、钙盐、N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)和二乙醇胺等盐。较佳的阳离子盐类为钾和钠的盐类。

在生理条件下可水解的酯通常称为“前药”。在青霉素领域中，这类酯是众所周知的，一般作为药物上可接受的盐。这类酯通常用来增进口服吸收，但总是极易在体内水解成母体酸。更理想的形成酯的基团是这样一些基团，其中R为：

(5-甲基-1,3-二氧杂环-2-酮-4-基)甲基，

1H-异苯并呋喃-3-酮-1-基，

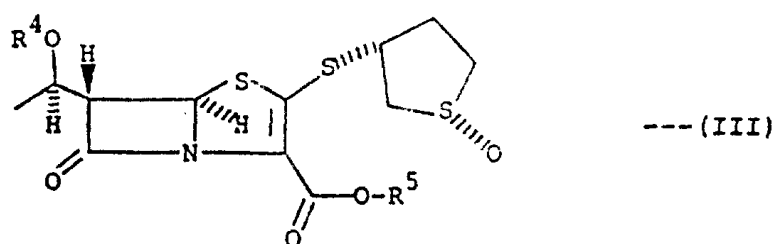
γ -丁内酯-4-基，

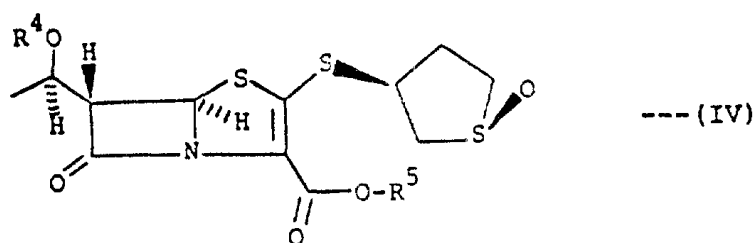
$-\text{CHR}^1\text{OCOR}^2$ ，或

$-\text{CHR}^1\text{OCOOR}^3$ ，

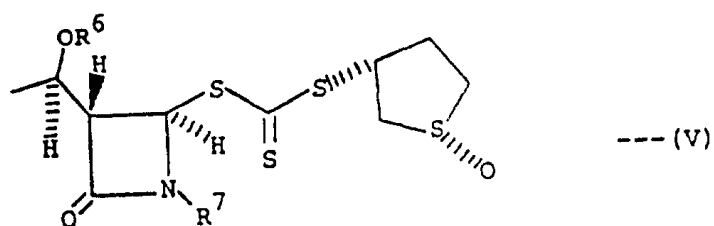
式中 R^1 为氢或甲基， R^2 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 羧基烷基、羧基环己基或羧基苯基， R^3 为 (C_1-C_6) 烷基。最理想的基团是新戊酰氧基甲基和1-(乙氧羰基氧基)乙基。

本发明还涉及具有如下绝对立体化学式的中间体化合物或其盐(当 R^5 为氢时)，

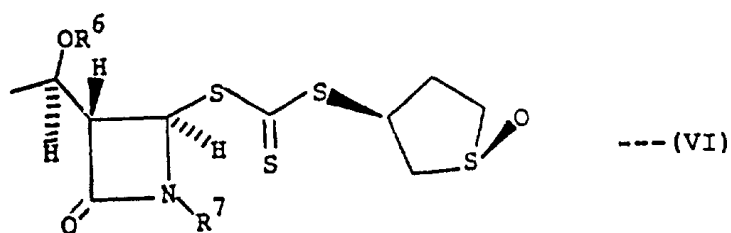




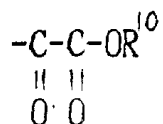
式中 R^4 是氢或普通的甲硅烷基羟基保护基，最好是叔丁二甲基甲硅烷基， R^5 是氢、 $-\text{CH}_2-\text{CX}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (条件是当 R^4 为氢时， R^5 为 $-\text{CH}_2-\text{CX}=\text{CH}_2$)，X为氢或氯，最好是氯；

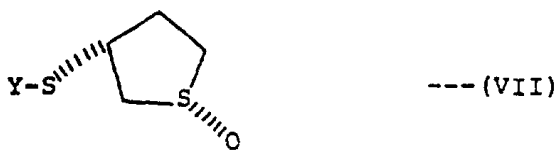


和

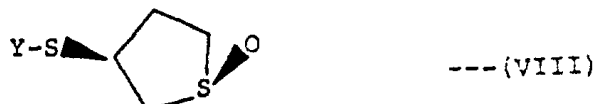


式中 R^6 为所述的普通甲硅烷基保护基， R^7 为氢或

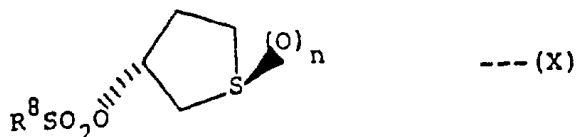
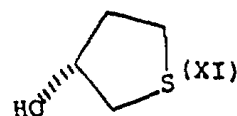
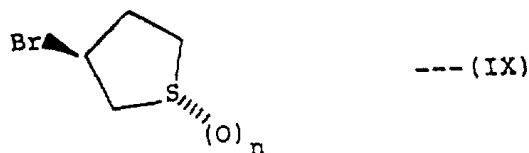




和



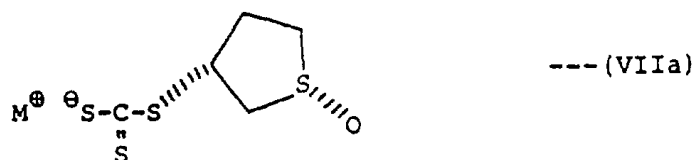
式中 R^0 为 $-\text{CH}_2-\text{CX}-\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, X为氢或氯, Y为 CH_3CO 、 $\text{M}^\oplus$ 或 $\text{M}^\oplus\text{S}^\ominus-\text{C}(=\text{S})-$, $\text{M}^\oplus$ 为碱金属阳离子, 最好是 $\text{Na}^\oplus$, 及



式中 R^8 为 (C_1-C_3) 烷基、苯基或甲苯基, 最好是甲苯基, n 为0 或1。

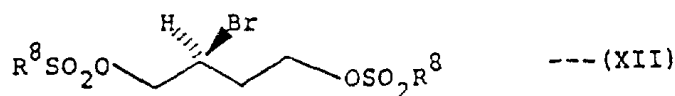
本发明进一步涉及:

(1)制备具有式 (VIIa)绝对立体化学式的化合物的方法,



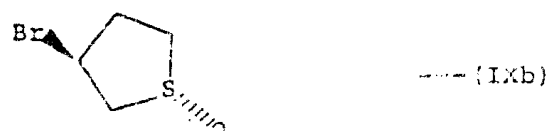
式中 $\text{M}^\oplus$ 为碱金属阳离子, 最好是 $\text{Na}^\oplus$, 该方法包括如下步骤:

(a) 在对反应呈惰性溶剂中, 用碱金属硫化物, 将具有绝对立体化学式 (XII) 的化合物进行常规的环化, 以形成具有绝对立体化学式 (IXa) 的化合物,



式(X II) 中 R^8 为 (C_1-C_3) 烷基、苯基或对甲苯基(最好是甲基) ,

(b) 在对反应呈惰性溶剂中, 将式(IX a)化合物同大致为一当量的氧化剂反应, 形成绝对立体化学式(IX b)的化合物



(c) 在对反应呈惰性溶剂中, 将式(IX b)化合物中的溴基用硫代乙酸碱金属进行常规的亲核置换反应, 得到绝对立体化学式为(VII b)的化合物:



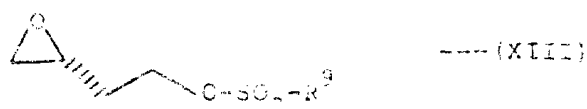
(d) 在对反应呈惰性溶剂中, 通过 CS_2 和碱金属 (C_1-C_3) 醇盐、最好是乙醇钠的作用, 把式(VII b)的化合物转化成式(VII a)化合物,

(2)制备绝对立体化学式(VII a)化合物的方法,



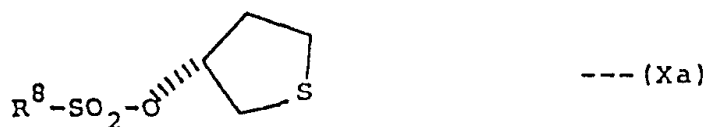
式中 $M^{\oplus}$ 为碱金属阳离子, 最好是 $Na^{\oplus}$, 该方法包括如下步骤:

(a) 在对反应呈惰性溶剂中, 通过碱金属硫化物的作用, 将具有绝对立体化学式(X III) 的环氧化物转化成具有绝对立体化学式(XI) 的化合物,



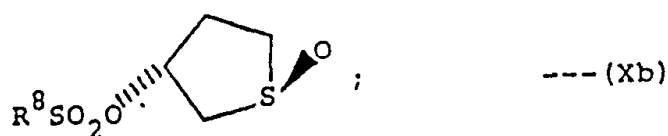
式中 R^9 为 (C_1-C_3) 烷基、苯基或对甲苯基，最好是甲基，

(b) 在对反应呈惰性溶剂中，对式 (XI) 化合物进行常规的磺酰化反应，形成具有绝对立体化学式 (Xa) 的化合物

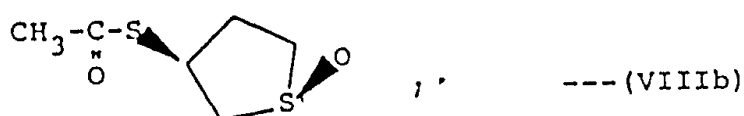


式中 R^8 为 (C_1-C_3) 烷基、苯基或甲苯基，最好是甲苯基，

(c) 在对反应惰性溶剂中，对式 (Xa) 化合物进行常规的氧化反应，以形成具有绝对立体化学式 (Xb) 的化合物，

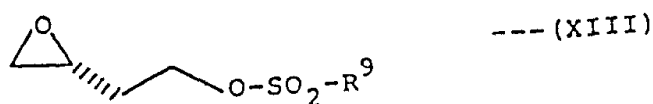


(d) 在对反应惰性溶剂中，用硫代乙酸碱金属盐将式 (Xb) 化合物中的 R^8-SO_2-O 进行常规的亲核置换，以形成绝对立体式 (VIIIb) 的化合物



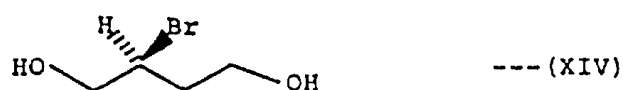
(e) 在对反应惰性溶剂中，经 CS_2 和碱金属醇盐（最好是乙醇钠）的作用，按常规方法将式 (VIIIb) 化合物转化成所述的式 (VIIIa) 化合物，

(3) 制备绝对立体化学式 (XIII) 化合物的改进方法，



式中 R^9 为 (C_1-C_3) 烷基、苯基或对甲苯基，最好是甲基，该方法包括如下步骤：

(a) 在对反应惰性溶剂中，将绝对立体化学式 (XIV) 的化合物



同 Cs_2CO_3 反应，形成绝对立体化学式(X V) 化合物，



这一步的化学计量收率超过90 %，

(b) 在对反应呈惰性溶剂中，在叔胺的存在下，用式 $\text{R}^9\text{-SO}_2\text{-Cl}$ 的磺酰氯将式(X V) 化合物磺酰化，形成所述的式(X III) 化合物，其收率超过90 %。

本说明书中所用的“对反应呈惰性溶剂”一词是指这样一种溶剂，即：它不会同起始物、试剂、中间体或最终产物相互作用，有损于所期望产物的收率。

于是，可方便地制备本发明的各个非对映化合物。本发明的一个重要特征在于分别从式(X II) 和式(X III) 的已知旋光化合物制备上式(VII) 和式(VIII) 的旋光母体。

为制备化合物(VII a)，首先将式(X II) 化合物〔当 R^8 - 甲基时，为已知化合物，当 R^8 不是甲基时，可按类似的方法制备〕同碱金属硫化物(较理想的是 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 反应，形成(S)-3-溴硫杂环戊烷(IX a)。采用至少为一摩尔当量、通常为微量(例如 5~10 %)过量的硫化物盐，以及对反应呈惰性溶剂，较为适宜的是水溶性溶剂，如 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 链烷醇水溶液(如甲醇水溶液) 或乙腈水溶液。温度并不严格，例如 0~60℃ 一般就可满足要求。特别有益的是，采用诸如17~28℃ 的室温，可降低加热和冷却所耗之成本，虽然高温可缩短完成反应所需的时间。

然后，利用大致为一摩尔当量的氧化剂(通常以微量过量使用，以

实现不带有显著二氧化物的完全的单氧化，可常规地把中间体溴代硫杂环戊烷(IX a)氧化成S-氧化物(IX b)。适宜的氧化剂为间氯过苯甲酸和过氧单硫酸钾 $[\text{KHSO}_3 \cdot (\text{KHSO}_4)_{1/2} \cdot (\text{K}_2\text{SO}_4)_{1/2}]$ 。氧化反应在对反应呈惰性溶剂中进行， CH_2Cl_2 特别适宜于过苯甲酸，丙酮特别适于过氧单硫酸盐。温度并不严格， -10°C 至 40°C 的温度一般便可满足要求。较为有益的是，在低温下，例如于 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ ，将反应物混合，然后如上所述，于室温下完成该反应。

然后，在惯用的亲核置换条件下，将中间体亚砷(IX b)同硫代乙酸碱金属反应，形成3R-(乙酰硫)硫杂环戊烷1S-氧化物(VII b)。通常采用过量(如 $1.5 \sim 2$ 摩尔当量)硫代乙酸盐，在对反应呈惰性溶剂中进行反应。所用的溶剂使两种反应物具相当高的浓度，以便在适当的时间内，促使这种双分子反应完成。就本发明而言，丙酮特别适于溶剂。温度并不严格，例如 $30 \sim 100^\circ\text{C}$ 便一般可满足要求了，当达到溶剂丙酮的回流温度时，尤其理想。

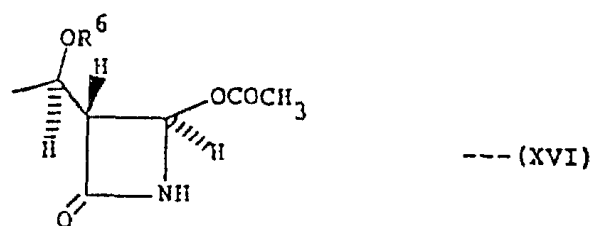
最后，通过硫醇盐(VII, $\text{Y}=\text{M}^\oplus$)，将乙酰硫杂环戊烷(VII b)转化成三硫代碳酸盐(VII a)，通常于低温下，例如在 -15 至 $+15^\circ\text{C}$ 、最好接近 0°C 时，在相应的烷醇作为反应惰性溶剂中，经碱金属醇盐的作用，直接形成中间体硫醇盐。甲醇钠/甲醇、乙醇钠/乙醇和异丙醇钠/异丙醇均十分适于实现上述目的。一旦中间体硫醇盐形成后，不经分离，通常于更低的温度，如 -40° 至 0°C ，将其同至少为一摩尔当量的二硫化碳(通常以过量、如 $3 \sim 5$ 摩尔当量使用)反应，形成所期望的式(VII a)的3R-(硫代(硫羰基)硫)硫杂环戊烷-1S-氧化物。利用常规的方法分离后者，或者将其直接用于下一步。

为制备化合物(VII a)，利用上述由(XII)转化成(IX a)的条件，首先将式(XIII)的环氧化物同碱金属硫化物反应，形成式(XI)的(R)-3-羟基硫杂环戊烷。(当 R^β = 甲基时，式(XIII)化合物是已知

的，其他情况下可按照本说明书中公开的改进方法来制备。）在常规的条件下，例如采用大致为一摩尔当量的相应磺酰氯、 R^8SO_2Cl ，在至少为一摩尔当量叔胺、最好是对二甲基氨基吡啶的存在下，在诸如二氯甲烷的对反应呈惰性溶剂中，于 $0\sim 50^\circ C$ 的非临界温度，最好于上述室温下，将式 (XI) 的 (R)-3-羟基硫杂环戊烷 (XI) 转化成式 (Xa) 的烷烃-、苯或对甲苯磺酸盐。然后将化合物 (Xa) 氧化成亚砷 (Xb)，将磺酸盐基基团同硫代乙酸盐进行亲核置换反应，形成式 (VIIIb) 的 3-S-(乙酰硫代)硫杂环戊烷-1R-氧化物，水解成硫醇盐 (VIII, $Y-M^{\oplus}$)，最后同 CS_2 反应，形成三硫代碳酸盐 (VIIa)，所有反应都在上述将 (IXa) 转化为 (VIIa) 各步反应条件下进行。

本发明的改进的制备上式 (XIII) 的母体 (R)-(2- 甲磺酰氧基乙基) 环氧乙烷的两步法采用了 Cs_2CO_3 ，在室温下，于对反应呈惰性溶剂 (如 CH_2Cl_2) 中进行 (代替上述 Shibata 等所采用回流的 NaOH 水溶液)，从而经常规的磺酰化后，得到具更高旋光性的所述化合物 (XIII)。

合成上述式 (I) 和式 (II) 化合物所需的第二母体是下式 (XVI) 的 3R,4R-4-乙酰基-3- (1R-1-(甲硅烷基保护羟基) 乙基) -2- 氮杂环丁酮



式中 R^6 是普通的甲硅烷基羟基保护基 (最好是二甲基叔丁基甲硅烷基)，可通过 Leanza 等人在 *Tetrahedron*, Vol. 39, pp. 2505~2513 (1983) 所述方法由 6-氨基青霉烷酸可以高收率制备该化合物。这样，在合成的下一步，通过分别同三硫代碳酸盐 (VIIa) 或 (VIIIa) 反应，便将氮杂环丁酮

(XVII) 转化成式(V)或(VI)的非对映化合物, 其中 R^6 为氢。在对反应呈惰性溶剂中, 例如在诸如异丙醇的(C_1-C_3) 链烷醇中, 可方便地在与制备三硫代碳酸盐所用的同一溶剂中, 在过量二硫化碳的存在下(所述二硫化碳已存在于上一步骤), 和在将三硫代碳酸盐分离, 或不分离的情况下, 将反应物混合。该反应通常在低温(例如 $\pm 20^\circ\text{C}$)下进行, 最好于冰浴温度($0\sim 5^\circ\text{C}$)进行。

然后将式中 R^7 为氢的式(V)或或(VI)化合物同下式(XVII)的酰基氯反应,



形成式中 R^7 为 $-\text{COCOR}^{10}$ 的相应化合物(V)或(VI)。式(XVII)中 R^{10} 如前所定义。这一步反应是在叔胺存在下、 0° 至 -80°C 时于惰性反应溶剂中进行的。比较理想是, 采用低温, 例如 -30°C 至 -70°C 。优选的对反应惰性溶剂是二氯甲烷, 优选的叔胺是N,N-二异丙基乙胺。

在下一步的合成中, 经过亚磷酸三烷酯(如亚磷酸三乙酯)的作用, 由式中 R^7 为 $-\text{COCOR}^{10}$ 的式(V)或(VI)化合物形成式中 R^4 为甲硅烷基保护基、 R^5 相当于 R^{10} 的式(III)或式(IV)的去青霉烯化合物。这一步的反应同样是在对反应惰性溶剂(如无乙醇的氯仿)中进行的。温度并不严格, 但通常温度超过室温, (如 40°C 至 80°C), 并且当溶剂为氯仿时, 最好为回流温度。

在最后的或倒数第二个步骤中, 采用标准的方法, 例如就二甲基叔丁基甲硅烷基而言, 通过无水四氢呋喃中的乙酸和氟化四丁铵的作用, 除去甲硅烷基保护基, 形成式(I)或(II)的化合物, 它们呈其新戊酰氧基甲酯的形式, 或呈式(III)或式(IV)的形式, 式(III)或式(II)中 R^4 为氢, R^5 为 $-\text{CH}_2-\text{CX}=\text{CH}_2$ 。

最后, 当 R^5 为烯丙基或2-氯烯丙基时, 将该酯水解, 得到所期望的

呈酸或其药物上可接受的阳离子盐形式的上述式(I)或式(II)的青霉烯。通常采用无水条件,以避免任何可能产生的 β 内酰胺的降解。优选的反应条件是:采用1至1.1摩尔当量的亲油羧酸的碱金属盐(如2-乙基己酸钠),在催化量的三苯基膦和四(三苯基膦)钯(例如0.15摩尔当量前者,0.075摩尔当量后者)的存在下,于无水的对反应呈惰性溶剂(如二氯甲烷和/或乙酸乙酯)中反应。虽然温度并不严格,但最好在室温下进行反应。用上述试剂,通常最初分离到(I)或式(II)化合物的碱金属(如钠)盐。需要时,采用标准方法在分离期间或分离之后,将该盐的水溶液酸化,使盐转化成游离酸,并将游离酸提取到与水不溶混的有机溶剂中。

用标准方法也可容易地制得本发明的其他药物上可接受的阳离子盐。例如,于有机或含水溶剂中,最好在低温(如 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$)下,将等量的相应阳离子氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或等量的胺同羧酸混合,同时剧烈搅动,缓慢地加入碱。经过浓缩和/或加入非溶剂添加物,将盐分离。

按青霉素领域内专业人员公知的方法(例如见美国专利3,951,954, 4,234,579, 4,287,181, 4,342,692, 4,452,796, 4,342,693, 4,348,264, 4,416,891和4,457,924),由相应的游离酸或阳离子盐,同样可制得式中R代表能体内水解的酯的式(I)或式(II)化合物。就本发明的例子而言,优选的前体是式(III)或式(IV)的羟基保护化合物。所述的化合物(III)或(IV)中 R^4 为甲硅烷基保护基,最好是二甲基叔丁基甲硅烷基, R^5 为氢或盐,最好是四丁铵盐。可通过上述特定的方法,选择水解相应的烯丙基或2-氯烯丙酯,制得所述的前体。最好先将得到的碱金属盐转化成四丁铵盐,然后同形成酯的试剂(如新戊酸氯甲酯或1-氯乙基碳酸乙酯)反应。形成酯的优选方法举例说明在下面。然后除去中间体化合物中的甲硅烷基保护基,得到所期望的式(I)或式(II)的化合物,其中R为

能形成体内易水解的酯的基团。

所需要的酰基氟 (X VII.) 可由相应的酰基氯制得，其中采用了为实现上述目的试剂：无水氟化铯 (通常在室温或接近室温下进行，试剂的混合最初在更低的温度，如 0 °C 至 -30 °C 进行)，或氟亚磺酸钾 (FSO₂K，通常在较热的温度下，如 45 ~ 85 °C 进行)。当 R⁵ 为新戊酰氧基甲基时，采用后一试剂和条件较理想。

就用于本发明方法的其他起始原料而言，通过上述 Leanza 等人的方法可方便地得到，3R,4R-4- 乙酰基-3- (1R-1-(甲硅烷氧基) 乙基) -2- 氮杂环丁酮，烯丙基苯酰氯可按 Afonso 等人在 J .Am .Chem .Soc ., Vol .104 , PP .6138 ~ 6139 (1982) 上所述的方法得到，2- 氯烯丙基草酰氯可用下面详细介绍的方法，从 2-氯烯丙醇和草酰氯制得，新戊酰氧基甲基草酰氯同样可通过下面详细介绍的方法，由草酸的苄基半酯和新戊酸氯甲酯，经若干步骤得到。

按上述 Hamanaka 的美国专利 4,619,924 所详细介绍的方法 (这里用来引证)，试验、配制和使用式 (I) 和式 (II) 纯非对映抗菌化合物。在人体用药剂量范围内，本发明化合物 (I) 和 (II) 较佳的剂量范围是 10 ~ 80 mg/kg/天，既可口服用药，又可非肠道用药。这些数字仅仅用来说明，因为在某些情况下经治医生会发现在这些剂量范围外用药，效果更好。能体内水解的酯，尤其是新戊酰氧基甲酯和 1-(乙氧基羰基氧) 乙酯较适合于口服使用，而钠盐或钾盐特别适合于非肠道用药。

以下实施例用于说明，而不构成对本发明的限定，在本发明的范围和精神内可对此作出许多变换。

实施例 1

(R)-3-羟基硫杂环戊烷 (XI)

在 N₂ 气氛下，于干燥的烧瓶中，19.62g (0.118 摩尔) (R-(2- 甲磺酰氧基乙基) 环氧乙烷溶于 600ml 乙腈和 100ml 水中。加入硫化钠

(18.67g, 0.239 摩尔), 于室温下搅拌该反应混合物24小时。分成两层用二氯甲烷(3×15ml)萃取水层。用1N的氢氧化钠洗涤所合并的有机层。用二氯甲烷(3×150ml)萃取水层, 用NaCl处理, 用另外加入的 2×100ml CH₂Cl₂ 萃取。将全部有机层合并起来, 用50ml 1N的NaOH、50ml 饱和的NaCl洗涤, 干燥(MgSO₄), 洗提, 得到标题产物11.05g(步收率90%, 由S-2-溴-1,4-丁二醇获得的总收率为90%), $[\alpha]_D^{25} = +13.93^\circ$ (C=1.4, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70~1.90 (1H, m, CH), 2.00~2.18 (2H, m, CH, OH), 2.70~2.98 (4H, m, (H₂S)), 4.50~4.52 (1H, m, CHO)。就相应的S-异构体而言, Brown等人在J. Am. Chem. Soc., Vol. 108, P. 2049 (1986)上报道的其 $[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ (C=1, CHCl₃)。

实施例2

(R)-3-(对甲苯磺酰氧基)硫杂环戊烷(Xa, R⁸ = 对甲苯基)

在氮气氛围下, 于火焰干燥的烧瓶中, 将11.03g (0.106摩尔) (R)-3-羟基硫杂环戊烷溶于150ml 无水二氯甲烷中, 并冷却至-5℃。加进25.88g (0.212摩尔) 4-二甲氨基吡啶和20.19g (0.106摩尔) 对甲苯磺酰氯, 于室温下搅拌该混合物60小时。然后用1N的盐酸(25ml)洗涤, 用二氯甲烷(3×50ml)萃取洗涤物, 用盐水洗涤所合并的有机层, 干燥(MgSO₄) 蒸干, 得到34.73g粗产物。该粗制物经硅胶垫板过滤(直径5英寸, 深4英寸), 用1:5 的乙酸乙酯: 己烷洗脱, 随后仅用乙酸乙酯洗脱。合并含产物的部分, 蒸发, 产生21.52g (79%) 精制产物, $[\alpha]_D^{25} = +16.76^\circ$ (C=2.98, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.76~1.90 (1H, m, CH), 2.12~2.26 (1H, m, CH), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.70~3.00 (4H, m, CH₂S), 5.13~5.16 (1H, m, CHO), 7.25 (2H, d, CH), 7.74 (2H, d, CH)。

实施例3

3R-(对甲苯磺酰基氧)硫杂环戊烷1R-氧化物(Xb, R⁸ = 甲苯基)

在氮气氛围下, 将46.30g (0.179摩尔) 3R-(甲苯磺酰氧基)硫杂环戊

烷在600ml 丙酮中的溶液冷却至0 °C。在另一烧瓶中，将61.73g (0.100 摩尔) 过氧一硫酸钾 ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) 于500ml 蒸馏水中搅拌至澄清。将此物质加到0 °C的丙酮溶液中，使该混合物升温至室温。25 分钟后，加入75ml 10%(W/V) 的亚硫酸钠水溶液，蒸发丙酮，加300ml 乙酸乙酯，用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{ml}$) 萃取水层。干燥 (MgSO_4) 所合并的萃取液，浓缩至干后，得到48.57g粗制产物，经硅胶色层法分离粗产物，用10:10:1 的乙酸乙酯: CH_2Cl_2 : CH_3OH 作洗脱剂，得到经过提纯的标题产物34.67(71%)， $[\alpha]_D^{25} = +4.26^\circ$ ($C=3.0, \text{CHCl}_3$)。

实施例4

3S-(乙酰硫基) 硫杂环戊烷1R- 氧化物 (VIII b)

在氮气氛下，于火焰干燥过的烧瓶中，将31.67g (0.1156 摩尔) 3R-(对甲苯磺酰氧基) 硫杂环戊烷1R- 氧化物溶于300ml 丙酮，加19.81g (0.1734 摩尔) 硫代乙酸钾。将该混合物加热回流3.5 小时，并在室温下搅拌过夜。将该混合物过滤、清洗，用500ml 丙酮洗涤，真空蒸发滤液和洗涤液，得到23.96g所期望的油状产物。用120mm $\times$ 25cm硅胶柱进行快速色谱层析，提纯该油状产物，用19:1的乙酸乙酯: 甲醇洗脱，收集125ml 部分。合并馏分的42~64，汽提得到纯的标题产物(一种油)，静置结晶10.46g (80%)；熔点51~52°C， $[\alpha]_D^{25} = -83.41^\circ$ ($C=0.86, \text{CHCl}_3$)。

元素分析: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{S}_2\text{O}_2$:

理论值 :C, 40.4; H, 5.6%

实际值 :C, 40.15; H, 5.53%

实施例5

3S-(硫代(硫羰基) 硫基) 硫杂环戊烷1R- 氧化物钠盐 (VIII a, $\text{M}^\oplus = \text{Na}^\oplus$)

在氮气氛下，于火焰干燥的烧瓶中，将1.78g (10毫摩尔) 3S-(乙酰硫基) 硫杂环戊烷1R-氧化物在6ml乙醇中的溶液冷却至-5°C。加入乙醇钠

(21%(重量),在乙醇中,3.73ml,10mmol),于-5℃下将该混合物搅拌30分钟,然后将其冷却至-20℃,加入3.0ml(50mmol)二硫化碳,继续搅拌30分钟。向该混合物中加入75ml 无水四氢呋喃。将得到的混合物搅拌若干分钟,用标题化合物的结晶接种,冷却,保持在15℃,搅拌直至结晶完全。将该混合物过滤,依次用冷的四氢呋喃和乙醚洗涤。充氮下,将生成的晶体风干,得到2.10g 标题产物,用0.5 摩尔当量四氢呋喃处理成溶剂化物。经过对母液再次处理,回收得到另外592mg 产物 m.p.120~121℃(分解),155~156℃变黑, $[\alpha]_D^{25} = -79.52$ (C=0.05,在水中)。

实施例6

3S,4R-3-〔1R-1-(二甲基-叔丁基甲硅烷氧基乙基)-4-〔1R-氧-3S-硫杂环戊烷硫基(硫羰基)硫基)-2-氮杂环丁酮(VI, $R^7=H, R^6=Me, tBuSi$)

在 N_2 气氛下,于火焰干燥的烧瓶中,将3R,4R-4-乙酰基-3-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷氧基)乙基)-2-氮杂环丁酮〔1.87g,6.5毫摩尔;Leanza 等人,Tetrahedron 39,PP.2505~2513(1983)〕在20ml异丙醇和 CS_2 (0.15ml 2.5毫摩尔)中的溶液合并冷却至3℃。分批加到前面实施例的产物(1.36g,5毫摩尔),同时在3℃保温。0.5小时后,加入40ml饱和氯化铵溶液使该反应急停,然后加50ml乙酸乙酯。分离有机层,用另外2×25ml乙酸乙酯萃取水层。用2×20ml H_2O 和2×20ml 20%的 $CaCl_2$ 洗涤所合并的乙酸乙酯层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,真空浓缩,得到粗制的标题产物3.04g。将粗产物溶于约2ml的丙酮,滴加异丙醚,直至出现固体沉淀,将该混合物搅拌一小时,然后搅拌下快速加入120ml石油醚。过滤收集生成的固体,风干,然后真空干燥,最后用19:1的乙酸乙酯:甲醇作洗脱剂,经硅胶色层法提纯,得到1.35g(61%)纯标题产物。经过相同的步骤,由4ml丙酮重结晶,得到1.15g产物;

(α)_D²⁰ +109.36 ° (C=0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) (δ) (ppm) 300MHz: 0.05 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.74 (s, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.74 (q, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)。

实施例7

3S,4R-N-〔(2-氯烯丙基氧)草酰基)-3-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基氧)乙基)-4-〔1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫(硫羰基)硫基)-2-氮杂环丁酮(VI, R⁶=Me₂tBuSi, R⁷=COCOOCH₂CClCH₂)

在N₂气氛下,将前面实例的产物(878mg,2毫摩尔)和15ml无水二氯甲烷(通过中性氧化铝)装入备有滴液漏斗和低温温度计的火焰干燥过的三颈烧瓶。使反应的内温冷至-50 °C至-55 °C,加入N,N-二异丙基乙胺(0.45ml,2.6毫摩尔),将温度保持在50°C以下。然后以最快的速度加入-2氯烯丙基草酰氟(0.34ml,2.6毫摩尔),再次将温度保持在50°C以下,于-50 °C至-55 °C下,搅拌该反应物50分钟。用15ml H₂O使反应物急停,并使其升温至0 °C,用20ml新鲜的CH₂Cl₂稀释。分离有机层,分别用1×15ml H₂O、1×20ml pH为7的缓冲剂和1×25ml饱和的NaCl洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,产生1.05g呈黄色泡沫的标题产物,它可直接用于下一步骤。

实施例8

5R,6S-6-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基氧)乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸2-氯烯丙酯

(IV, R⁴=Me₂tBuSi, R⁵=CH₂CClCH₂)

在氮气气氛下,将前例7产物(1.05g,2毫摩尔)和80ml无乙醇氯仿装入备有冷凝器和补偿量液漏斗的火焰干燥过的三颈烧中。将反应物加热至轻度回流,在十小时内,滴加磷酸三乙酯(0.74ml,48毫摩尔)的10ml无乙醇氯仿溶液。在轻度回流下,再将反应物加热十小时。将反应物冷

却至室温，真空浓缩。将残留物溶于5ml 乙酸乙酯中。随着结晶开始，搅拌下滴加异丙醚(40ml)。最后，滴加40ml石油醚，过滤混合物，将固体干燥，得到0.47g 产物(44%)，熔点140 ~ 141 °C， $[\alpha]_D^{25} = +36.78^\circ$ (C=0.5, CHCl₃)。

实施例9

5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷硫基)-2-青霉烯-3-羧酸2-氯烯丙酯

(IV, R⁴=H, R⁵=CH₂CClCH₂)

在N₂气氛下，将前例8 产物(0.25g, 0.46 毫摩尔)和0.5ml 无水四氢呋喃装入备温度计和两个加料漏斗的火焰干燥过的三颈烧瓶中。搅拌下先后将冰醋酸(0.26ml, 4.6 毫摩尔)和氯化四丁基铵的四氢呋喃溶液(1M, 1.38ml)加到上述反应物中。室温下将形成的溶液搅拌十六小时，分别用15ml 乙酸乙酯和4ml 水稀释，用乙酸钾将溶液调至pH6.4, 分层，以3 × 3ml 水洗涤有机层。合并洗液，用3 × 3ml CH₂Cl₂反洗。用Na₂SO₄干燥所合并的有机层(乙酸乙酯和CH₂Cl₂)，过滤，真空浓缩，得到粗制品0.46g。将该粗制产物溶于25ml 乙酸乙酯，以3 × 6ml H₂O 洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层，过滤，洗提得到88mg 纯净的标题化合物熔点为177 ~ 178 °C， $[\alpha]_D^{25} = +45.58^\circ$ (C=0.25, 在二甲亚砜中)。

实施例10

5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷硫基)-2-青霉烯-3-羧酸钠(II, R=Na)

充氮下，将上例产物(3.60g, 8.5毫摩尔)的115ml 脱气CH₂Cl₂装入包有铝薄片的火焰干燥过的烧瓶中，然后加入三苯膦(0.72g, 2.75 毫摩尔)，2-乙基己酸钠(6.72ml, 1.39M在乙酸乙酯中, 9.34mmol)和四(三苯膦)钯(0.72g, 0.62mmol)。室温下将反应物搅拌50分钟，另外各加入72mg 三苯膦和四(三苯膦)钯，并于室温下再将反应物搅拌20分钟。在十五分

钟内将经高压液相色谱法提纯的乙酸乙酯(150ml) 加到反应物中。将该反应物过滤，将固体风干，得到粗制产物4.07g。用45ml 乙酸乙酯处理该产物45分钟，使之成浆体，然后过滤、干燥，再次得到3.96g 粗制产物。将粗产物溶于70ml 水中，用活性炭处理，过滤，将滤液冷冻干燥，得到标题产物2.63g。

实施例11

5R,6S-6-(1 R-1- 羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3- 羧酸(II ,R=H)

将上例的钠盐(2.63g) 溶于8ml H₂O,并冷却至0 ~5 °C。在产物开始结晶时，用1N的HCl 将pH调整至2.45。于 0~5 °C下，将该混合物搅拌四十五分钟，过滤，用少量H₂O 洗涤，干燥，得到2.16g 白色固体的标题化合物，熔点为 135°C (分解) $[\alpha]_D^{25} +366.01^\circ$ (C-1，在二甲亚砜中)。

实施例12

无菌的5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3- 羧酸钠(II , R=Na)

将上例的产物(1.95g) 悬浮于60ml H₂O中，并冷却至 0~5 °C。将温度维持在该范围内，并剧烈搅拌，滴加入NaOH(先后为4.2ml ,1N, 10.75ml , 0.1N)，将pH值由2.98调整至6.00的恒定值。将溶液经微孔滤入一无菌烧瓶，冷冻干燥(需要时，在细分后冻干，得到于橡皮塞子无菌管形瓶中的所需剂量)，得到无菌的标题化合物为1.926g，若未细分，则可将该产物细分入呈所需剂量水平的管形瓶。该纯净产物的熔点为 158°C (分解)， $[\alpha]_D^{25} +81.31^\circ$ (C-1，在H₂O 中)。

将无菌钠盐溶于无菌注射用水中，用于制备非肠道用药的配料。

实施例13

5R,6S-6-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基氧)乙基〕-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸四丁基铵盐(IV, $R^4 = \text{Me}_2\text{tBuSi}$, R^5 -TBA盐)

将例8的产物(0.80g, 1.5mmol)按例10的方法反应, 直接形成中间体钠盐。用35ml乙酸乙酯和4ml醚稀释该反应混合物, 用 $3 \times 10\text{ml H}_2\text{O}$ 洗涤, 再用35ml己烷进一步稀释有机层, 最后用 $3 \times 20\text{ml H}_2\text{O}$ 洗涤。将六份水层合并, 然后进一步与硫酸氢四丁铵(0.51g, 1.5mmol)和于5ml H_2O 中的 NaHCO_3 (0.25g, 3mmol)混合。搅拌15分钟后, 用 Na_2SO_4 盐析, (将所期望的产物提取到 CH_2Cl_2 ($3 \times 90\text{ml}$)中, 干燥(Na_2SO_4), 用活性炭处理, 过滤, 真空浓缩, 得到标题产物0.80g, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$
 $\delta(\text{ppm})300\text{MHz}$: 0.05(s, 6H), 0.85(s, 9H), 0.99(t, 12H), 1.28(d, 3H), 1.30 ~ 1.50(m, 8H), 1.50 ~ 1.70(m, 8H), 2.50 ~ 2.82(m, 4H), 2.96 ~ 3.10(m, 1H), 3.05 ~ 3.42(t, 8H), 3.45 ~ 3.62(m, 2H), 3.80 ~ 3.92(m, 1H), 4.05 ~ 4.18(m, 1H), 5.42(s, 1H)。

实施例14

5R,6S-6-〔1R-(二甲基叔丁基甲硅烷基氧)乙基〕-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸新戊酰氧基甲酯(IV, $R^4 = \text{Me}_2\text{tBuSi}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{-O-CO-C}(\text{CH}_3)_3$)

充氮下, 于火焰干燥过的玻璃器皿中, 将上例的产物(0.80g, 1.13mmol)溶于11ml丙酮。加入新戊酸氯甲酯(0.25ml, 1.71mmol), 于室温下将该混合物搅拌16小时, 然后真空汽提, 最后在高真空下得到标题产物1.05g, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})300\text{MHz}$: 0.05(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.20(s, 9H), 1.24(d, 3H), 2.4 ~ 2.6(m, 4H), 3.05 ~ 3.12(m, 1H), 3.6 ~ 3.90(m, 3H), 4.15 ~ 4.28(m, 1H), 5.59(s, 1H), 5.81(q, 2H, $J_{AB} = 12.5\text{Hz}$)。

实施例15

5R,6S-6-(1R-羟乙基-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷硫基)-2-青霉烯-3-羧酸新戊酰氧基甲酯(II, $R=CH_2-O-CO-C(CH_3)_3$)

采用例9的方法,将上例的产物(0.40g, 0.69mmol)转化为本标题产物。为进行分离,用45ml乙酸乙酯稀释该反应混合物,用4×9ml水洗涤。将水的洗涤物合并起来,用3×9ml乙酸乙酯反萃取。合并全部有机层,用2×9ml饱和的NaCl洗涤,干燥,过滤,真空浓缩,最后在高真空下得到粗制产物0.28g。粗产物经40mm×25cm硅胶柱快速闪层析,先用1:9的乙酸乙酯:四氢呋喃洗脱,得到50ml 1~10部份,然后用四氢呋喃洗脱,得到随后的50ml部份。将18~44部份合并起来,蒸干,将残留物同70ml乙酸乙酯一起搅拌,过滤,得到纯净的标题产物0.193g, 1H nmr ($CDCl_3$) δ (ppm) 300MHz, 1.18 (s, 9H), 1.29 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 2.12 (bs, 1H), 2.6~2.9 (m, 4H), 3.1~3.2 (m, 1H), 3.6~3.90 (m, 3H), 4.20~4.32 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.76 (q, 2H, $J_{AB}=12.5$ Hz)。

实施例16

(S)-3-溴硫杂环戊烷(IXa)

于19~26℃,在1小时内,将98.23g (0.41 mol)硫化钠非水合物的500ml水溶液加到97.1g (0.37mol) (S)-2-溴-1,4-二(甲磺酰基氧)丁烷的1400ml甲醇溶液中。于室温下将该混合物搅拌80小时。用6升二氯甲烷稀释该反应混合物,分离有机层,相继用2×1升 H_2O 、1×1500ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发溶剂,得到36.5至46.8g (59~68%)浅黄色油状粗制产物。将粗产物真空蒸馏,得到流动的掺水澄清液产物,沸点为32℃ (0.4mm), 26.0g (总收率38%)。或者,经80mm×15cm硅胶柱快速色谱层析,提纯粗制产物(3g),用9:1的己烷:乙酸乙酯作洗脱剂,收集到100ml洗脱部份。对洗脱部份14和15蒸发,得到油状的纯净的标题产物2.03g (总收率39%), $[\alpha]_D^{25} = -104.57$ 。

(C=0.53, CHCl₃)。

实施例17

3S- 溴硫杂环戊烷1-S-氧化物 (IXb)

采用例3 的方法, 将29.3g (0.175mol) (S)-3-溴硫杂环戊烷转化成白色固体 (88%) 的本标题产物。需要时, 经90mm×15cm硅胶柱快速色谱层析, 用在100ml 馏份中的乙酸乙酯洗脱, 进一步提纯该产物 (10.1g)。对洗脱部份36~64进行洗提, 得到4.73g 纯净的标题产物, 熔点68~70℃, $[\alpha]_D = -99.94^\circ$ (C=5, CHCl₃)。

C₄H₇OBrS的元素分析:

计算值: C, 26.64; H, 3.86; S, 17.52%

实际值: C, 26.47; H, 3.89; S, 17.71%

实施例18

3R-(乙酰硫基) 硫杂环戊烷1S- 氧化物

采用例4 的方法, 将上例产物 (24g) 转化成粗制的标题产物, 该产物经高真空下泵的作用结晶出26g 该粗品。用49:1的乙酸乙酯: 甲醇作洗脱剂, 经500mm×24cm硅胶柱快速色谱层析提纯, 收集到125ml 洗脱部份。将洗脱部份50~90汇集起来, 汽提得到纯净的标题产物19.6g (85%), m.p. 54~56℃, $[\alpha]_D = +85.73^\circ$ (C=1, CHCl₃)。样品由异丙醚结晶得到, m.p. 57~59℃。

C₆H₁₀O₂S₂ 的元素分析:

计算值: C, 40.42; H, 5.65%

实际值: C, 40.69; H, 5.45%

实施例19

3S,4R-3- (1R-(二甲基- 叔丁基甲硅烷基氧)-乙基-4-1S-氧-3R-硫杂环戊烷硫基 (硫羰基硫基)-2-氮杂环丁酮 (V, R⁷=H, R⁶=Meat BuSi)

将金属钠 (2.23g, 0.097mol) 悬浮于340ml 无水异丙醇中, 并回流

2.5小时，得到异丙醇钠的澄清溶液，然后将其冷却至室温。同时，在火焰干燥的烧瓶中，充氮下将上例产物(18.1g, 0.102mol)溶于260ml 无水异丙醇中，并冷却至 0℃。搅拌下，维持 0~2℃之间于17分钟内，加入异丙醇钠溶液，同时 0℃下再次搅拌30分钟后，将混合物冷却至 -30℃，滴加入二硫化碳(23.3g, 18.4ml, 0.306mol)的50ml异丙醇溶液。将生成的黄色悬浮液升温至 0℃，再搅拌10分钟，从而得到3R-(硫代(硫羰基)硫基)硫杂环戊烷1S- 氧化物。

保持 0~3℃的温度将3R,4R-4-乙酰基-3-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基氧)乙基〕-2-氮杂环丁酮(32.1g, 0.112mol)滴加到后一悬浮液中。于 0~2℃再次搅拌20分钟后，将反应混合物倒入900ml 饱和NH₄Cl 和900ml 乙酸乙酯中，再次用2250ml 乙酸乙酯稀释。分离有机层，相继用 1×900ml H₂O、1×900ml 20%的CaCl₂ 和 2×900ml 饱和的NaCl洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤，真空汽提成固体，再次加入1:1的乙酸乙酯:己烷，将该固体干燥，汽提。在300ml 己烷中对固体残留物进行再浆化，过滤回收得到标题产物37.0g。将后者溶于50~60ml 丙酮，搅拌下缓慢加入500ml 异丙醚，使之产生结晶，用此法对后者进行两次重结晶，得到纯净的26.4g 标题产物，m.p. 90~94℃(分解)， $[\alpha]_D^{25} +315.05^\circ$ (C=1, CHCl₃)，ir (KBr) 1766cm⁻¹。

实施例20

3S,4R-N-〔(2-氯烯丙氧基)草酰基〕-3-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基氧)乙基〕-4-〔1S-氯-3R-硫杂环戊烷基硫(硫羰基)硫基〕-2-氮杂环丁酮

(V, R⁶=Me₂tBuSi, R⁷=COCOCH₂CClCH₂)

充氮下，将上例产物(26.4g, 60mmol)和300ml 无水的二氯甲烷(通过中性氧化铝)装入备有滴液漏斗和低温温度计的火焰干燥过的三颈烧瓶将该反应物的内温冷却至 -60℃，通过注射管加入N,N-二异丙基乙胺

(13.6ml, 78mmol), 然后保持 -60°C 至 -55°C 滴加入2-氯烯丙基草酰氟(13.0g, 78mmol)。在 -50°C 至 -55°C 下, 将反应物搅拌50分钟, 加入 H_2O (100ml)使反应急停, 升温至 0°C , 再用100ml H_2O 稀释。分离有机层, 另外用 $2\times 200\text{ml}$ H_2O 、 $2\times 200\text{ml}$ pH为7的缓冲剂和200ml 盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到33.2g 标题化合物, 这是一种黄色泡沫体, 可直接用于下一步骤。

实施例21

5R,6S-6-(1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基氧)乙基)-2-(1S-氧-3R-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸2-氯烯丙酯

(Ⅲ, $\text{R}^4=\text{Me}_2\text{tBuSi}$, $\text{R}^5=\text{CH}_2\text{CClCH}_2$)

采用例8的方法, 将上例的整批粗制产物(33.2g, 假定0.060mol)转化成本标题的产物, 按类似的方法, 从乙酸乙酯/二异丙醚中结晶得到11.3g 产物。经过在200ml 二异丙醚中再浆化, 进一步提纯后者, 得到9.8g纯净的标题产物, m.p. $122\sim 125^{\circ}\text{C}$ (分解), ir (KBr) 1784cm^{-1} , $(\delta)_D^{25} +158.13^{\circ}$ (C-1, CHCl_3)。

实施例22

5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1S-氧-3R-硫杂戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸2-氯烯丙酯(Ⅲ, $\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^5=\text{CH}_2\text{CClCH}_2$)

采用例9的方法, 将上例产物(6.0g, 11.2mmol)转化成粗制的标题产物。在60ml 乙酸乙酯中使后者浆化, 得到白色固体的标题产物4.0g, m.p. $156\sim 158^{\circ}\text{C}$ (分解), $(\alpha)_D^{25} +186.7^{\circ}$ (C-0.35, 在二甲亚砜中)。

实施例23

5R,6S-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸(Ⅰ, $\text{R}=\text{H}$)

采用例10的方法, 将上例产物(4.24g, 10mmol)转化成标题产物的粗

制钠盐(4.56g)，在50ml 乙酸乙酯中使该产物浆化 1小时，得到部分纯净的钠盐4.36g。按例10的方法，将钠盐转化成冻干的钠盐。将整批冻干的钠盐再次溶于11ml H₂O中，冷却至 0~5 °C，并加入3N HCl，使pH值缓慢地由 6.9降至4.0。通过刮擦诱使结晶，然后缓慢地使pH降至 2.5。经在20ml hplc 级的乙酸乙酯中再浆化，过滤回收得到2.6g标题产物，m.p.185~187 °C (分解)， $[\alpha]_D^{25} = +128.67$ (C=1，在二甲亚砜中)。

按例12的方法，制得无菌钠盐(2.3g，来自2.2g酸)，m.p.120~123 °C (气化)， $[\alpha]_D^{25} = +115.29$ (C=2.1，在H₂O 中)。

实施例24

5R,6S-6-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷氧基)乙基]-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸四丁基铵

(Ⅲ，R⁴=Me₂tBuSi，R⁵=TBA 盐)

采用例10的方法，在CH₂Cl₂中将例21的产物(1.2g, 2.23mmol)转化为5R,6S-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷基)乙基]-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸钠。分别用50ml 乙酸乙酯、10ml 醚和50ml 己烷稀释反应混合物，然后用 5×25ml H₂O萃取，得到钠盐水溶液。将硫酸氢四丁基铵(0.76g, 2.23mmol)和NaHCO₃(0.375g, 4.46mmol)的10ml水溶液加到所合并的萃取液中。将该溶液搅拌20分钟，然后用 3×140ml CH₂Cl₂ 萃取，合并萃取液，干燥(Na₂SO₄)，用炭处理，过滤，汽提得到泡沫状的标题产物1.29g，¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm)300MHz: 0.06 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.78 (t, 12H), 1.25 (d, 3H), 1.28 ~ 1.50 (m, 8H), 1.50 ~ 1.70 (m, 8H), 2.40 ~ 2.80 (m, 4H), 2.90 ~ 3.10 (m, 1H), 3.22 ~ 3.38 (t, 8H), 3.45 ~ 3.55 (m, 3H), 3.90 ~ 4.02 (m, 1H), 4.05 ~ 4.20 (m, 1H), 5.42 (s, 1H)。

实施例25

5R,6S-6-〔1R-(二甲基-叔丁基甲硅烷氧基)乙基]-2-(1R-氧-3

S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯羧酸新戊酰氧甲酯

(Ⅲ, $R^4 = \text{Me}_2\text{tBuSi}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{-O-CO-C(CH}_3)_3$)

采用例14的方法, 将上例产物(1.29g, 1.8mmol)转化为标题产物。先分离得棕色的油, 然后用50mm×25cm的硅胶柱快速色谱层析提纯, 以50ml组份19:1的乙酸乙酯洗脱, 将洗部份14~20合并起来, 洗提得到0.64g 固体标题产物, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)300MHz: 0.08(s, 6H), 0.88(s, 9H), 6.22(s, 9H), 1.25(d, 3H), 2.6~2.85(m, 4H), 3.08~3.20(m, 1H), 3.60~3.78(m, 2H), 3.90~4.00(m, 1H), 4.2~4.3(m, 1H), 5.65(s, 1H), 5.86(q, 2H, $J_{AB}=12.5\text{Hz}$)。

实施例26

5R,6S-6-(1R-羟乙基)-2-(1R-氧-3S-硫杂环戊烷基硫)-2-青霉烯-3-羧酸新戊酰氧甲酯(Ⅰ, $R = \text{CH}_2\text{-O-CO-C(CH}_3)_3$)

采用例9的方法, 将上例产物(0.638g, 1.104mmol)转化为粗制的标题产物。经50mm×25cm硅胶柱色谱层析提纯该产物, 收集到50ml洗脱部份, 用1:9的乙酸乙酯: 四氢呋喃洗脱出1~12部份, 用纯四氢呋喃洗脱出13~20部份。将后一部份合并起来, 洗提, 先后在15ml 2:1石油醚: 乙酸乙酯和22ml 10:1石油醚: 乙酸乙酯中对固体残留物(422mg)进行浆化, 得到纯净的标题产物0.314g, m.p. 162~164 °C(分解), $[\alpha]_D^{25} = +109.7^\circ$ (C=0.5, 在二甲亚砜中), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)250 MHz: 1.20(s, 9H), 1.34(d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.12(d, 1H), 2.6~2.9(m, 4H), 3.06~3.22(m, 1H), 3.60~3.75(m, 2H), 3.85~3.98(m, 1H), 4.2~4.35(m, 1H), 5.68(s, 1H), 5.86(q, 2H, $J_{AB}=12.5\text{Hz}$)。

制备例1

2-氯烯丙基草酰氟〔(2-氯烯丙基氧)草酰氟〕

$\text{CH}_2=\text{CClCH}_2\text{O(CO)COF}$

在火焰干燥过的玻璃仪器中, 于干燥的氮气氛下, 将氟化铯(167g,

1.1mol) 装入1 升的单颈烧瓶中, 并置于高真空下, 用火焰轻度加热, 直至固体自由流动, 然后冷却至室温。加入由 CaH_2 (183ml) 蒸馏得到的乙腈, 将该混合物的内温冷却至 -20°C 。在30分钟内滴加2-氯烯丙基草酰氯(183g, 1.0mol), 缓慢地使该混合物升温至室温, 在此温度下搅拌16小时, 用乙腈洗液过滤回收副产物氯化铯。将滤液及洗涤液合并起来, 汽提, 在较低的温度下蒸馏残留物, 得到129g (77%) 所期望的产物, 沸点 $62\sim 64^\circ\text{C}/22\text{mm}$ 。IR (CHCl_3) cm^{-1} 1770, 1870, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 4.80 (s, 2H), 5.4 ~ 5.6 (m, 2H)。

制备例2

烯丙基草酰氯 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}(\text{CO})\text{COF}$

采用上面制备例的步骤, 将烯丙基草酰氯(252.5g, 1.70mol)和氯化铯(284g, 1.87mol)经两次蒸馏转化成标题产物, b.p. $48\sim 50^\circ\text{C}/35\text{mm}$, $124\sim 126^\circ\text{C}$ (大气压)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 250MHz, δ : 4.76 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 5.28 (dd, 1H, $J=1, 7\text{Hz}$), 5.37 (dd, 1H, $J=1, 17\text{Hz}$), 5.90 (ddt, 1H, $J=6, 11, 17\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 63MHz, δ : 68.5 (t), 120.4 (t), 129.7 (d), 146.3 (d, $J_{\text{C-F}}=375\text{Hz}$), 153.0 (d, $J_{\text{C-C-F}}=87\text{Hz}$)。IR (净) 1860 ($\text{C}=\text{O}$), 1770 ($\text{C}=\text{O}$), 1120cm^{-1} 。

制备例3

2-氯烯丙基草酰氯 [(2-氯烯丙基氧) 草酰氯]

充氮下, 将草酰氯(130ml, 1.49mol) 置于干燥的三颈烧瓶中, 冷却至 0°C 。搅拌下温度维持在 $0\sim 2^\circ\text{C}$ 滴加2-氯烯丙醇(138g, 1.49mol), 并控制HCl 的剧烈释放, 然后升温至室温, 保持16小时, 蒸馏得到标题产物214g, b.p. $82\sim 84^\circ\text{C}/23\text{mm}$ 。

制备例4

苄基草酰氯 [(苄氧基) 草酰氯]

充氮下将草酰氯(262ml) 溶于1 升无水乙醚中, 加热至回流, 在回

流温度下，于70分钟内，加入苺醇(207ml)。进一步回流16小时后，对醚进行洗提，减压蒸馏残留物，得到372(94%)标题产物，b.p.85°C/0.7 mm。

制备例5

草酸，半苺酯

在丙酮-干冰浴中，将于800ml 醚中的制备例4 标题产物(180g, 0.91mol)冷却。使该混合物升温至 0°C，同时分批地加入NH₄OH 水溶液(2M, 906ml, 0.91mol)。然后将该混合物升温至室温，搅拌1 小时，用 95ml 2M 的NH₄OH 将pH值调整至8.5。分离水层，用醚(2×400ml)萃取，用500ml 新鲜醚分层，冷却至10°C，用2M HCl将pH调整至1.5。分层，用 2×400ml 醚萃取水层，将三部分酸性有机层合并起来，用500ml 盐水洗涤，用Na₂SO₄干燥，汽提得到白色固体的标题产物163g。¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 5.2(s, 1H), 6.95(s, 2H), 7.3(s, 5H)。

制备例6

新戊酰氧基甲基草酸苺酯

将制备例5 的产物(163g, 0.91mol)溶于1 升CHCl₃ 中，用NaHCO₃ (76.2g, 0.91mol) 细心地中和(起泡)。另外，用相同量的NaHCO₃ 细心地中和硫酸氢四丁基铵(308g, 0.91mol)的1.5 升H₂O 溶液。将前者浆体缓慢地加到后一溶液中，将该混合物剧烈搅拌20分钟，分离水层，用500ml 新鲜CHCl₃ 洗涤。合并有机层，用Na₂SO₄干燥，洗提得到478g 草酸苺酯四丁基铵。将它溶于400ml 丙酮。加入新戊酸氯甲酯(118ml, 0.82mol)，充氮下于室温将该混合物搅拌16小时。对丙酮进行洗提，将残留物溶液1 升乙酸乙酯，用 4×500ml H₂O 和 1×500ml 盐水洗涤，用Na₂SO₄干燥。洗提得到油状的标题产物201g；薄层色谱比移值0.60 (25 乙酸乙酯：己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃, 90MHz) δ(ppm): 1.21(s, 9H), 5.2(s, 2H), 5.8(s, 2H),

7.3(s, 5H)。

制备例7

草酸，半新戊酰氧基甲酯

在150ml 乙酸乙酯中，将前制备例6 的标题产物(27.3g, 0.093mol)和2.8g 10% Pd/c 合并，在Paar氢化装置中于室温及4 倍大气压下氢化1.5 小时。用硅藻土过滤回收催化剂，洗提滤液，得到油状的标题产物19.3g 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 9H), 5.96 (s, 2H), 10.31 (s, 1H) 。

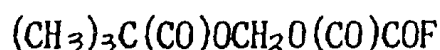
制备例8

新戊酰氧基甲基草酰氯

将前制备例7 的标题产物(19.2g, 0.094mol)溶于20ml 苯，在20分钟内，分批将该混合物加到在100ml 苯中的草酰氯(47.7g, 33ml, 0.376mol)中。30分钟后，对该混合物进行洗提，蒸馏残留物(19.2g)，得到标题产物16.4g, b.p. 83°C / 0.4mm。

制备例9

新戊酰氧基甲基草酰氯 (新戊酰氧基甲基草酰氯)



将氟亚磺酸钾(80% KSO_2F , 2.40g, 1.92g (校正), 0.016mol) 加到草酰氯(3.50g, 0.016mol)中，在油浴中逐步将该混合物升温至60°C，在此温度下开始强烈地释放气体。移去油浴。反应物一旦沉降，使用油浴，使混合物升温至80°C，保持15分钟，冷却至60°C，于浴温60°C下蒸馏得到标题产物1.19g, b.p. 52~54°C / 0.4mm；于-50°C下储藏时固化，于室温下融化。

$^{13}\text{C-NMR}$: 176.6, 152.6及151.5, 148.1 和140.2, 81.7, 38.8和26.6, 89Hz和252.6Hz 为草酸酯羰基的裂分偶合常数。

制备例10

(S)-2-溴琥珀酸

充氮下将323.1g (2.43mol) L-天冬氨酸加到含有1000g (9.72mol) 溴化钠的2.1 升6N硫酸溶液中，将形成的溶液冷却至 5℃。在 1.5小时内，将201.4g (2.92mol) 硝酸钠分批加到该混合物中，同时将温度保持在低于10℃。添加完毕后，加入一升蒸馏水，然后加入73.07g (1.22mol) 尿素。将形成的混合物倒入分液漏斗，用 2.5升乙醚萃取。将500g氯化钠加到水层中，用醚萃取混合物三次(3×1.25升)。用盐水洗涤所合并的醚层，干燥(Na_2SO_4)，真空蒸发溶剂，得到303g (63%) 所期望的化合物， $[\alpha]_D^{25} = -73.5^\circ$ (C=0.6，在乙酸乙酯中) .m.p. 185℃。

制备例11

(S)-2-溴-1,4- 丁二醇

充氮下，于火焰干燥过的玻璃器皿中，将303.14g (1.54mol) (S)-2-溴琥珀酸溶于3.2 升无水四氢呋喃(THF) 中，将该混合物冷却至 -20℃。在90分钟内，将350.78g 甲硼烷- 二甲硫复合物的438ml 四氢呋喃 (4.62mol) 溶液滴加到上述混合物中。搅拌该混合物，同时缓慢地升温至18℃，于是该反应混合物释放氢气，并放热。于干冰/ 丙酮中将该混合物冷却，同时使氮气通过混合物。15分钟后移去冷却浴，使反应物升温至室温，氮气吹扫60小时。缓慢地加入1 升甲醇，继续氮气吹扫30分钟，然后蒸发溶剂。将残留物溶于一升甲醇，再一次蒸发溶剂。将此步骤再重复两次，得到282.41g (100%) 所期望的二醇。

制备例12

(R)-(2- 甲磺酰氧基乙基) 环氧乙烷

A. 充氮下于干燥的玻璃器皿中，将20g (0.118mol) (S)-2- 溴-1,4-丁二醇溶于400ml 无水的二氯甲烷中，加入69.41g (0.213mol) 碳酸铯。室温下将该混合物搅拌40小时，然后用 CH_2Cl_2 洗涤液过滤。将合并的滤

液和洗液和洗涤液直接用于下一步骤B。需要时，对溶剂进行洗提，得到中间体(R)-(2-羟乙基)环氧乙烷，其收率实际上是定量的。

B.充氮下于火焰干燥过的烧瓶中，加入取自步骤A的全部产物溶液(约800ml)，然后将其冷却至 -25°C 。在25分钟内，先加入三乙胺(21.55g, 0.213mol)，然后缓慢加入20.34g(0.178mol)甲磺酰氯，同时将温度维持在 -20°C 以下。在1.5小时内，将形成的混合物加温至室温，用 $1\times 50\text{ml}$ pH为4的缓冲剂萃取，用 $3\times 50\text{ml}$ CH_2Cl_2 对缓冲剂反萃取。将有机萃取液与最原始的有机层合并起来，用 $1\times 50\text{ml}$ 饱和的NaCl萃取，用 $3\times 50\text{ml}$ CH_2Cl_2 对盐水反萃取。将有机萃取液同最初的有机层合并起来，用 $1\times 50\text{ml}$ 饱和的NaCl萃取，用 $3\times 50\text{ml}$ CH_2Cl_2 对盐水反萃取，将有机萃取液同最原始的有机层汇合起来，汽提得到收率基本为定量的标题产物， $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34.7^{\circ}$ (C=0.1，在 CH_2Cl_2 中)， pnmr (CDCl_3) δ (ppm): 1.76~1.85 (1H, m, CH), 2.02~2.11 (1H, m, CH), 2.50~2.52 (1H, m, CHO), 2.77~2.80 (1H, m, CHO), 2.98~3.04 (1H, m, CHO) 2.99 (3H, s, CH_3), 4.32 (2H, t, CH_2O)。

制备例13

(S)-2-溴-1,4-二(甲磺酰氧基)丁烷

将70g(0.414mol)(S)-2-溴-1,4-丁二醇的1.5升二氯甲烷溶液于冰中冷却，加入173ml(1.24mol)三乙胺(用氢氧化钾干燥)，得到澄清溶液。在80分钟内，于 5 至 15°C 下，将96ml(1.24mol)甲磺酰氯滴加到上述混合物中。然后于室温下将该混合物搅拌2.5小时，用 $2\times 750\text{ml}$ 水和 $1\times 750\text{ml}$ 盐水洗涤，干燥(MgSO_4)，蒸发溶剂，得到琥珀色的油。经 $140\text{mm}\times 25\text{cm}$ 的硅胶柱色谱层析，提纯所述的油(用9:1的氯仿:乙酸洗脱)。合并产品部分，蒸发溶剂，得到105g(97%)呈蜡状的白色固体标题化合物， $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.49^{\circ}$ (C=5，在 CHCl_3 中)。