〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1035283A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 89100186.7

〔51〕Int.Cl⁴
C07C 67/46

〔43〕公开日 1989年9月6日

〔22〕申请日 89.1.13

〔30〕优先权

〔32〕88.1.14 〔33〕JP 〔31〕6133/1988

〔32〕88.6.29 〔33〕JP 〔31〕161984/88

〔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 新甫春雄

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 陈季壮

C07C 69/716 C07D501/22
C07D501/24

说明书页数: 21 附图页数:

〔54〕发明名称 3-氧代丁酸叔丁酯类的生产方法及其用途

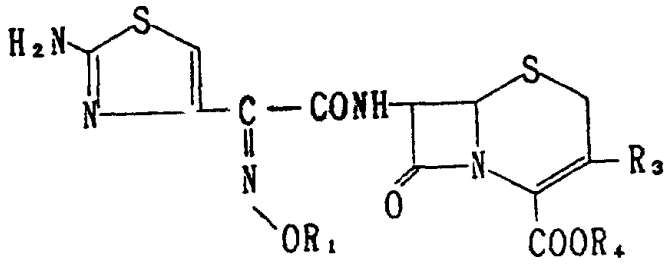
〔57〕摘要

工业制备3-氧代丁酸叔丁酯的可取方法，这种化合物是一种有用的合成中间体，这种方法的特征在于在4-(叔氨基)吡啶的存在下，使叔丁醇与双烯酮反应。本文还披露了一种用3-氧代丁酸叔丁酯作为中间体制备头孢菌素化合物或其药用盐的工业可取方法。

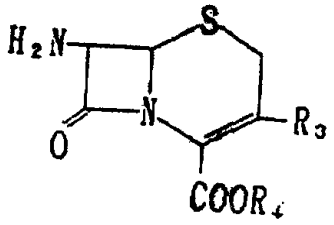
权　利　要　求　书

1．一种制备3－氧代丁酸叔丁酯的方法，其特征在于在4－〔叔氨基〕吡啶存在的情况下，使叔丁醇与双烯酮进行反应。

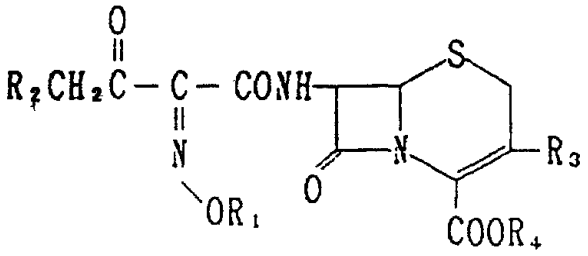
2．一种制备下式头孢菌素化合物或其盐　的方法：



式中R_1代表可被取代的烷基，R_3代表氢原子或取代基，R_4代表氢原子或酯基或其盐，其特征在于：在4－〔叔氨基〕吡啶存在下，使叔丁醇与双烯酮进行反应以得到3－氧代丁酸叔丁酯；使3－氧代丁酸叔丁酯与一种亚硝基化剂反应以得到2－肟基－3－氧代丁酸叔丁酯或其盐；使2－肟基－3－氧代丁酸叔丁酯或其盐烷基化以得到2－烷氧基亚氨基－3－氧代丁酸叔丁酯；使2－烷氧基亚氨基－3－氧代丁酸叔丁酯脱酯以得到2－烷氧基亚氨基－3－氧代丁酸；使2－烷氧基亚氨基－3－氧代丁酸卤化以得到4－卤－2－烷氧基亚氨基－3－氧代丁酸；使由此制备的4－卤－2－烷氧基亚氨基－3－氧代丁酸或其盐或其活性衍生物与下式表示的7－氨基头孢菌酸化合物或其盐反应：

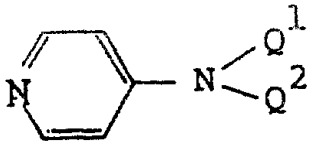


（式中 R_3 和 R_4 定义如上）以得到下式表示的化合物或其盐：



（式中 R_2 代表卤原子，R_1 、R_3 和 R_4 定义如上），随后使所述化合物或盐与硫脲反应。

3．按照权利要求 1 的方法，其中 4－（叔氨基）吡啶是一种下式化合物：



其中 Q^1 和 Q^2 分别代表 C_{1-6} 烷基或与相邻氮原子结合成环氨基。

4．按照权利要求 3 的方法，其中环氨基是哌啶子基，4－甲基哌啶子基或吡咯烷基。

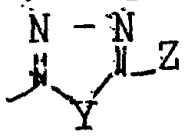
5．按照权利要求1的方法，其中4－（叔氨基）吡啶是4（二（二－C_{1-3}烷基氨基）吡啶。

6．按照权利要求1的方法，其中该反应是通过向叔丁醇和4－（叔氨基）吡啶构成的混合物中滴加双烯酮进行的。

7．按照权利要求2的方法，其中可以被取代的烷基是一种可任意选择地用羧基取代的C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧羰基。

8．按照权利要求2的方法，其中可以被取代的烷基是C_{1-4}烷基。

9．按照权利要求2的方法，其中R_3的取代基是氢原子；$-CH_2R_5$，其中R_5是氢原子或亲核化合物基团；卤原子；任意选择取代的羟基，C_{2-4}低级链烯基、硫羟基或氨基，或



其中Y是氧原子，硫原子或任意选择取代的亚氨基，Z是氢原子或任意选择取代的羟基，氨基，硫羟基或烃基。

10．按照权利要求9的方法，其中R_5的亲核化合物基团是羟基；巯基；可由氧、羧基或C_{1-4}烷氧基氨基甲酰基任意选择取代的C_{2-4}低级脂族酰氧基；可由羟基，羧基、C_{1-4}烷氧基羰基氨基甲酰基或C_{1-4}烷氧基羰基氨磺酰基任意选择取代的芳族酰氧基；氨基甲酰氧基；氰基；叠氮基；氨基；氨基甲酰硫基；硫代氨基甲酰氧基；其中的氨基是用常规的氨基保护基保护的氨基甲酰氧基；苯基甘氨酰氧基；那些用C_{1-3}烷基、C_{2-4}脂族酰基或芳族酰基取代的亲核化合物基团；季铵；具有含1～4个选自O、S和N的杂原子的5－或6－元环的杂环硫基，其中该氮原子可以是氧化物形式且杂环可以用一个或两个选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、卤素、三卤取代

的C_1 -8 烷基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、二-C_1 -8 烷基氨基-C_1 -8 烷基和羧甲基取代。

11. 按照权利要求9的方法，其中R_3 的任意选择取代的羟基、C_2 -4 低级链烯基、硫羟基或氨基是可用C_1 -4 烷基、C_7 -9 芳烷基、C_6 -10 芳基或C_2 -8 酰基取代的羟基、C_2 -4 链烯基、硫羟基或氨基，该取代基可任意选择地用羧基、磺基或羟基取代，其中该取代的氨基可与N原子一起形成吡咯烷基、吗啉基或硫代吗啉基。

12. 按照权利要求9的方法，其中Y的任意选择取代的亚氨基的取代基是C_1 -8 烷基；用羟基、巯基、氨基、吗啉基、羧基、磺基、氨基甲酰基、C_2 -6 烷氧基羰基、C_2 -6 烷基氨基甲酰基，C_1 -4 烷氧基、C_1 -4 烷硫基、C_1 -4 烷磺酰基、C_2 -4 酰氧基或吗啉代羰基取代的C_1 -4 烷基；C_6 -10 芳基；C_7 -10 芳烷基；或C_1 -6 酰基。

13. 按照权利要求9的方法，其中Z的任意选择取代的羟基、氨基、硫羟基或烃基是可用C_1 -8 烷基、C_1 -6 酰基、C_7 -10 芳烷基或C_6 -10 芳基取代的羟基、氨基、硫羟基、C_1 -8 烷基、C_7 -10 芳烷基或C_6 -10 芳基，该取代基是被羧基、磺基或羟基任意选择地取代的，其中取代的氨基可与N原子一起形成吡咯烷基、吗啉基或硫代吗啉基。

14. 按照权利要求2的方法，其中R_3 是硫代叠氮酰基硫甲基。

15. 按照权利要求2的方法，其中R_4 的酯基是在弱酸或弱碱存在下可转化成氢或利用氧化或还原反应可消除的基团。

16．按照权利要求2的方法，其中制备7β－〔2－（2－氨基噻唑－4－基）－（Z）－2－甲氧基亚氨基乙酰氨基〕－3－〔1，2，3－硫叠氮－5－基〕硫甲基－3－头孢菌素－4－羧酸。

说　　明　　书

3－氧代丁酸叔丁酯类的生产方法及其用途

本发明是关于可用作合成中间体、尤其是用作合成头孢菌素化合物的中间体的3－氧代丁酸叔丁酯的一种先进的工业生产方法，而且还关于使用3－氧代丁酸叔丁酯作为中间体来生产头孢菌素化合物的一种先进的工业方法。

3－氧代丁酸叔丁酯是各种工业领域，例如农用化学品、药品、着色剂等中合成用的重要中间体。

例如，在“化学综述”（“Chemical Reviews”86，PP．248－249（1986））、“有机合成汇编”（（“Orsanic Synthesis Collecfive”5，PP155－157（1962））等中描述了这种作为合成中间体的用途。而且，在制药工业中，3－氧代丁酸叔丁酯可用作生产以cefmenoxime为代表的氨基噻唑头孢菌素类的一种重要的合成中间体。几种氨基噻唑已经作为灭菌剂投放市场，所述灭菌剂具有明显广泛的灭菌范围，而且已经广泛地用于临床。“Angewandte Chemie；国际英文版”（24，PP180～202（1988））、“灭菌剂杂志”（38，PP．1738～1751（1985））等中描述了其化学结构式、药理活性以及生产方法。在这些生产氨基噻唑头孢菌素的方法中，正是使用了3－氧代丁酸叔丁酯作为氨基噻唑基团的合成中间体。例如在“灭菌剂杂志”（38，PP．1738～1751

（1985））、美国专利4107380、4191673等中描述了用3－氧代丁酸叔丁酯作为合成中间体生产氨基噻唑头孢菌素类的方法。

同时，3－氧代丁酸叔丁酯传统地采用了包括使叔丁醇在醋酸钠存在的情况下与双烯酮反应的方法来制备（“有机合成”42 PP28～29，（1962））。

然而，在3－氧代丁酸叔丁酯的传统生产方法中存在着下列缺点：

（1）该反应必须在相当高的温度（110～115℃）下进行（造成了反应混合物的强烈着色，生成了副产物脱氢乙酸，在大多数情况下，该产物送到后续反应工序之前还必须精制，例如蒸馏），

（2）产率并不一定高。

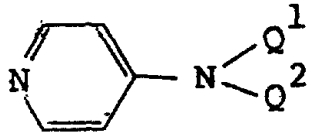
因此，不能认为传统的方法是工业上的先进方法。

本发明人对于生产3－氧代丁酸叔丁酯的工业先进方法进行了种种研究，结果发现：在不必从外部加热或冷却的温和条件下，通过在4－（叔氨基）吡啶存在的情况下使叔丁醇与双烯酮反应，可以出乎意料地获得高纯度和高产率的3－氧代丁酸叔丁酯，而且这样获得的3－氧代丁酸叔丁酯的反应混合物可以不进行纯化就作为后续工艺的原料。本发明就是基于这些发现而完成的。

换句话说，本发明是关于一种生产3－氧代丁酸叔丁酯的方法，其特征在于：在存在4－（叔氨基）吡啶的情况下，使叔丁醇与双烯酮反应。

对于4－（叔氨基）吡啶来说，可以使用具有4位取代的叔氨基的吡啶。对于这种吡啶，除了其它化合物之外，可以使用如下结构式代表

的化合物：



〔 I 〕

其中 Q ' 和 Q^2 分别代表烷基，或它们与相邻氮原子结合成环氨基。在式〔 *1* 〕中，对于 Q ' 或 Q^2 所表示的烷基，可使用具有 *1* ～ *6* 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等。而对于 Q ' 和 Q^2 共同与相邻氮原子结合所表示的环氨基可以使用如哌啶子基，*4* －甲基哌啶子基或吡咯烷基。吡啶类〔 I 〕的具体例子包括 *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－N －乙氨基〕吡啶，*4* －〔 N －乙基－N －正丙氨基〕吡啶。*4* －吡咯烷基吡啶、*4* －〔 *4* －甲基吡咯烷基〕吡啶，*4* －哌啶子基吡啶等。这一反应完成后，这些 *4* －〔叔氨基〕吡啶类可被回收，而且可重复使用。

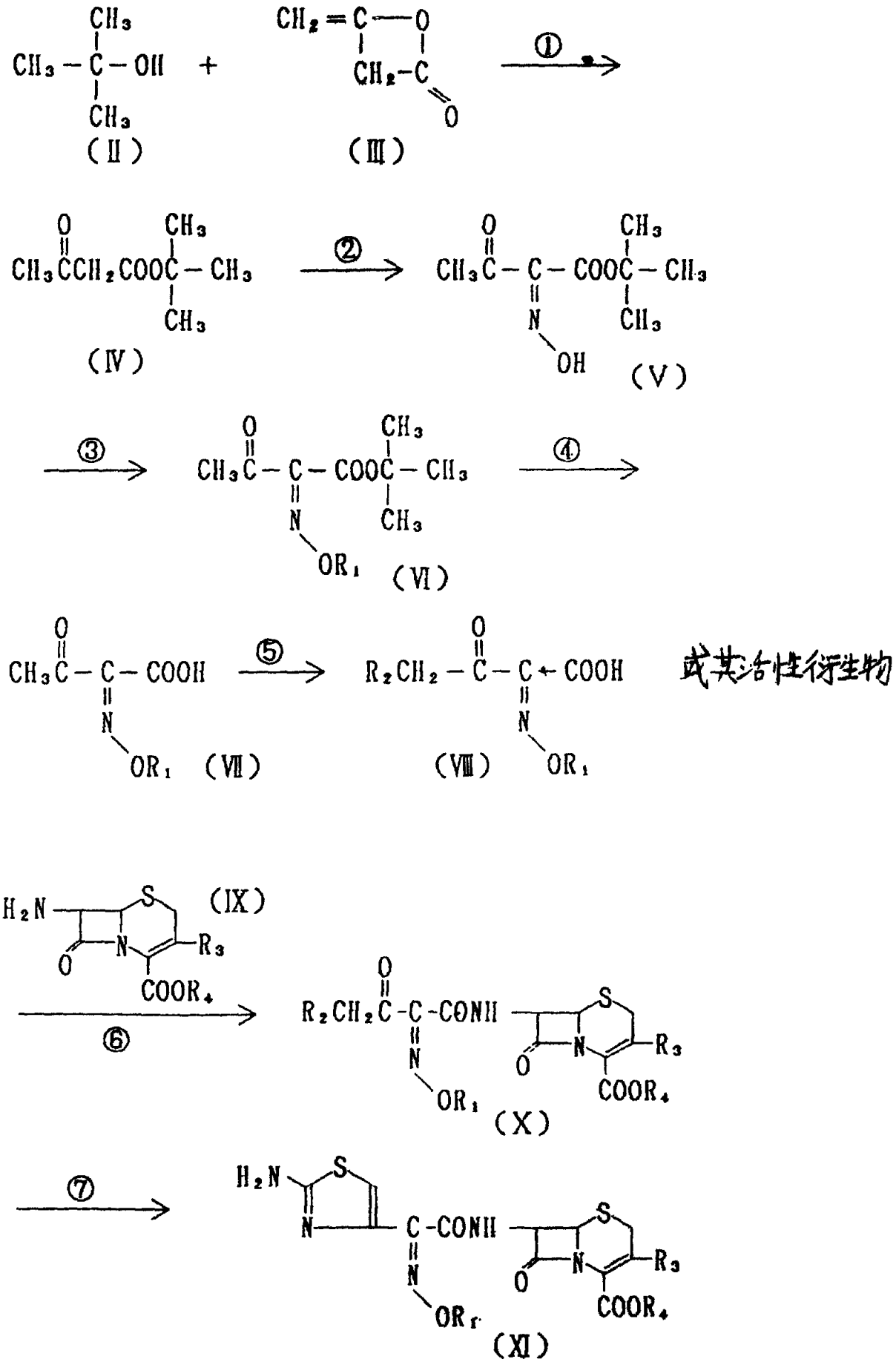
优选的 *4* －〔叔氨基〕吡啶的例子包括 *4* －〔二－ C_{1-3} 烷氨基〕吡啶，例如 *4* －〔二甲氨基〕吡啶。*4* －〔叔氨基〕吡啶可以以催化量加速该反应，所述催化剂量通常为 *0.001* ～ *1* 摩尔〔以 *1* 摩尔叔丁醇为基准〕，最好为 *0.001* ～ *0.02* 摩尔。

这一反应通常在不存在溶剂的情况下进行，但它也可以在对该反应无副作用的非质子有机溶剂中进行。这种非质子有机溶剂的例子包括腈类〔例如乙腈〕、醚类〔例如四氢呋喃、*1*，*2* －二甲氧基乙烷、二噁烷或二乙醚〕、卤代烃类〔例如二氯甲烷、氯仿或四氯化

碳）、酯类（例如乙酸乙酯、乙酸丁酯）、胺类（例如N，N－二甲基甲酰胺或N，N－二甲基乙酰胺）、烃类（例如苯、甲苯、二甲苯、己烷或戊烷），或上述溶剂的混合物。这种非质子有机溶剂的用量范围为0·2～20升（以1摩尔叔丁醇为基准）、最好为1－5升。双烯酮的用量通常为1摩尔（以1摩尔叔丁醇为基准），但也可在0·5～1·5摩尔之间。该反应也可以通过向叔丁醇和4－（叔氨基）吡啶的混合物中滴加双烯酮的方式进行，而且出人意料的是，在这种情况下，甚至没有溶剂也可达到该反应的目的。该反应温度通常在0℃～100℃范围内，最好为25℃～80℃，由于该反应是放热反应，维持上述温度范围完全不必加热。当该反应温度由于反应热而上升过高时，可通过工业冷却水或类似物容易地将其　节到上述范围内。再有，通过使用冷却剂（例如液氮等）使反应温调度调节到0℃或0℃以下是没有必要的，而迄今认为冷却对于防止双烯酮本身的聚合是必不可少的。为了维持这样的反应温度，推荐滴加双烯酮。滴加所需的时间通常在0·2～10小时范围内，最好为0·3～3小时，而只要能达到目的，对该时间范围不作特别限制。通过调节滴加双烯酮的速度，可以使该反应在不进行加热或冷却的情况下进行。滴加双烯酮完成之后的反应时间随而后使用的溶剂、反应温度等而变化，但通常范围为0·2～5小时，最好为0·3～2小时。

这样获得的3－氧代丁酸叔丁酯可以以反应混合物态作为后续工艺的原料。或者，该反应混合物也可以在通过提浓、蒸发、改变PH值、溶剂萃取、色谱分析等手段的分离和纯化之后作为后续工艺的原料。

这样生产出的3－氧代丁酸叔丁酯可通过如下反应过程用以生产头孢菌素化合物。


(Ⅱ)
(Ⅲ)
①
②
(Ⅳ)
(Ⅴ)
③
④
(Ⅵ)
⑤
(Ⅶ)
(Ⅷ)
或其活性衍生物
(Ⅸ)
⑥
(Ⅹ)
⑦
(Ⅺ)

过程①说明如上。

过程②通过使3－氧代丁酸叔丁酯与亚硝基化剂反应而进行。亚硝基化剂的例子有亚硝酸、亚硝酸的酯类（例如亚硝酸甲酯、亚硝酸乙酯、亚硝酸戊酯等）、亚硝酰基卤化物类（例如亚硝酰氯等）。而且也可以使碱金属的亚硝酸酯（例如亚硝酸钠等）与酸（例如盐酸、醋酸等）反应，在该反应体系中制成亚硝酸。该反应通常在溶剂中进行，而且只要对该反应无害，可以使用任何一种溶剂。这种溶剂的实际例子有二噁烷、四氢呋喃、水、醋酸或这些溶剂的混合物。

该反应通常可在－20～50℃范围内进行。该反应可在5分钟～24小时内完成，最好在短时间内（20分钟～10小时）完成。反应产物（Ⅴ）在用传统方法分离之后（或不分离）提供给后续反应。

通过使这样生成的化合物（Ⅴ）与烷基化剂反应，从而使过程③进行。烷基化剂的具体例子包括硫酸二烷基酯类（例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等）、重氮链烷烃类（例如重氮甲烷、重氮乙烷等）、烷基卤类（例如甲基碘、乙基碘等）以及磺酸烷基酯类（例如对甲苯磺酸甲酯）。

使用硫酸二烷基酯、烷基卤或磺酸烷基酯的反应通常是在水、丙酮、丁醇、醚、二甲基甲酰胺或任何其它对反应无害的溶剂中进行的。反应最好在存在一种无机碱或有机碱的情况下进行。对反应温度无特殊限制，但是在大多数情况下，反应是在从冷却温度至加热到随后使用的溶剂的沸点左右的范围中进行。反应时间通常为0·1～40小时，最好为0·5～12小时。

使用重氮链烷烃的反应通常在溶剂，例如醚、四氢呋喃等中进行。

对于反应温度并无特殊限制，但是通常在从冷却温度至室温范围内。

起始化合物（Ⅴ）可以是肟基上的一种碱金属盐，例如钠盐，钾盐等。在按照本发明生成的化合物（Ⅵ）～（ⅤⅢ）、（Ⅹ）和（ⅩⅠ）中，以R_1表示的可被取代的烷基可以是C_1－$_4$烷基（例如甲基）、或任意用羧基、C_1－$_4$烷氧羰基等取代的C_1－$_4$烷基（例如羧甲基、羧丙基、*1*－羧基－*1*－甲基乙基、*1*－叔丁氧基羰基－*1*－甲基乙基等）。

将这样生成的化合物（Ⅵ）脱酯使过程④进行。通过使化合物（Ⅵ）与卤化氢反应，从而使脱酯反应便利地进行。例如，对于卤化氢来说，可使用氯化氢、溴化氢等，但最好是氯化氢。

这一反应最好在一种无水的有机溶剂中进行。任何一种对该反应无副作用的有机溶剂都可以使用，例如腈类（象乙腈等），醚类（象四氢呋喃、*1*，*2*－二甲氧基乙烷、二噁烷、二乙醚等），卤化烃类（象四氯化碳等），酯类（象乙酸乙酯、乙酸丁酯等）、胺类（象N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺等），烃类（象苯、甲苯、二甲苯、己烷、戊烷等），或这些溶剂的混合物，而且，以上所有的卤代烃，尤其是氯化烃（例如二氯甲烷）往往是优选的溶剂。这种有机溶剂的体积用量通常为*0*·*1*～*10*升（以*1*摩尔化合物（Ⅵ）为基准），最好为*0*·*5*～*2*升。反应混合物中存在水会加速副产物的出现，因此，最好尽可能地将该反应混合物的含水量降到最低限。为此，作为上述有机溶剂，应尽可能地含有最少量的水，例如，使用基本上不含水的溶剂是最理想的。

通过使化合物（Ⅵ）与卤化氢在无水有机溶剂中反应，可使这一反应便利地进行。更具体地说，当要求在高压力或搅拌下进行反应

时，该反应通常在卤化氢气体的催化条件下进行（将卤化氢气体通入无水有机溶剂中的化合物（Ⅵ）中）。如果要求在加压或搅拌下进行，在使用无水有机溶剂之前，该反应也会受到溶解卤化氢的影响，因此，随后将2－位取代的羟亚氨基－3－氧基丁酸叔丁酯添加到这样制备的溶液中。虽然所述卤化氢的用量可以根据所使用的有机溶剂而变化，但卤化氢的用量一般为1～10摩尔，最好为1～6摩尔（相对于每摩尔2－位取代的羟亚氨基－3－氧基丁酸叔丁酯）。具体地说，当使用亚烷基氯，例如二氯甲烷（其为优选的有机溶剂）时，卤化氢的用量通常为1～3摩尔，最好为1·2～2摩尔（以每摩尔2－位取代的羟亚氨基－3－氧基丁酸叔丁酯为基准。

反应温度并不关键，只要求反应能在所采用的温度下进行即可。然而，通常反应在－50～80℃下进行，最好为0～30℃。虽然卤化氢的通入时间应该依反应温度、溶剂和卤化氢的数量而变化，但将卤化氢通入起始原料－溶剂混合物中通常要经历0·5～20小时，最好为2～10小时。此外，建议对该反应混合物进行搅拌或使其静置1～24小时，最好为2～15小时。当预先将卤化氢溶解到溶剂中，例如通入反应体系中时，在加入化合物（Ⅵ）之后，最好进行搅拌，通常为1～40小时，最好为2～20小时，这将随反应温度，所使用的溶剂，所使用的卤化氢的量而变化。

该反应所生成的化合物（ⅤⅡ）可以以反应混合物态或在采用传统方法，例如提浓、改变pH、溶剂萃取、结晶、再结晶、色谱分析等进行分离和纯化之后，提供给后续反应。

过程⑤包括使这样生成的化合物（ⅤⅡ）经过卤化反应而获得化合物（ⅤⅢ）。

用于这种卤化反应的卤化剂的例子有卤素（氯、溴、碘等）、卤化的磺酰（磺酰氯等）、N－卤代琥珀酰亚胺（N－溴代琥珀酰亚胺、N－氯代琥珀酰亚胺等）、*1*，*3*－二溴－*5*，*5*－二甲基乙内酰脲等，以及特别是溴、磺酰氯、N－溴代琥珀酰亚胺等，这些都是常用的。这些卤化剂的用量通常为*0*·*5*～*1*·*5*摩尔（以化合物（ＶⅡ）为基准）。这种卤化反应通常是在一种溶剂中进行。任何一种对该反应无不良影响的溶剂都可以使用，例如，烃类（例如已烷、苯、甲苯、二甲苯等）、醚类（例如四氢呋喃、异丙醚、二噁烷、二乙醚等）、卤化烃类（例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳）、酯类（例如乙酸乙酯等）酮类（例如丙酮等），胺类（例如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺等），或它们的混合物。优选的溶剂的例子有卤化烃类（例如二氯甲烷等）、醚类（例如四氢呋喃等）等。只要所希望的卤化反应能进行，对反应温度没有特殊限制，通常的范围为－*5*0～*8*0℃，最好为－*2*0～*3*0℃。也可以使用无水酸催化剂，它们的例子有无机酸（例如盐酸、氢溴酸、磺酸、磷酸、二氯磷酸等），有机酸（例如甲酸、乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸等）、路易斯酸（例如氟化硼、氯化铝、四氯化钛等）等。优选的无水酸催化剂的例子为市售的氢溴酸的乙酸溶液。而且，在该卤化反应中，作为起始原料，过程④所生成的化合物（ＶⅡ）可以以反应混合物态使用。在这种情况下，过程④中使用的卤化氢的过量部分可以作为该卤化反应中的无水酸催化剂使用。因此，从工业化大生产的观点出发，在过程④之后进行该卤化反应是有利的。反应时间随溶剂、卤化剂、无水酸催化剂、反应温度以及随后所采用的任何

其它条件而变化，而且通常的范围为0·5～20小时，最好为1～6小时。

这样获得的化合物（ＶⅢ）可以以反应混合物态，或在使用传统方法，例如提浓、改变ｐＨ值、溶剂萃取、结晶、再结晶、光谱分析等进行分离和纯化之后作为合成中间体使用。这样获得的化合物（ＶⅢ）的典型例子列举如下：

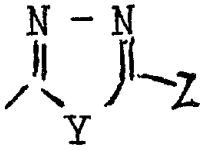
（ｉ）4－氯－2－甲氧基亚氨基－3－氧丁酸

（ｉｉ）4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧丁酸

（ｉｉｉ）4－碘－2－甲氧基亚氨基－3－氧丁酸

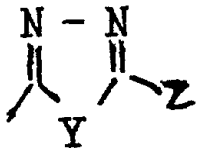
过程⑥包括使化合物（ＶⅢ）或其一种反应衍生物与化合物（ＩＸ）或其一种盐反应生成化合物（Ｘ）或其一种盐。式（ＶⅢ）和（Ｘ）中的R_2代表卤族原子，例如氯、溴、氟、碘等，而且经常使用的通常为氯和溴。

式（ＩＸ）和（Ｘ）中的头孢菌素（ｃｅｐｈｅｍ）环上的取代基R_3代表氢原子、$-CH_2R_5$（R_5代表氢原子或亲核化合物的基团）、卤原子、任意取代的羟基，具有2～4个碳原子的低级链烯基（例如乙烯基、1－丙烯基等）、硫羟基或氨基或

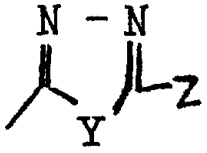


其中Ｙ代表氧原子、硫原子或一任意取代的亚氨基，Ｚ代表氢原子或任意取代的羟基、氨基、硫羟基或烃基。R_5代表氢或亲核化合物的基，而且基团R_5的例子包括羟基、硫基。可以任意被氧、羧基、C_{1-4}烷氧基氨基甲酰基等取代的具有2～4个碳原子的低级脂酸基（例如乙酰氧基、丙酰氧基、3－氧基丁酰氧基、3－羧基丙酰氧基、3－乙氧基氨基甲酰基丙酰氧基，4－羧基丁酰氧基等），可以

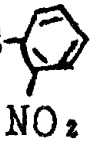
任意被羟基、酸基、C_1 $-_4$ 烷氧基－羰基氨基甲酰基、C_1 $-_4$ 烷氧基－羰基氨磺酰基等取代的芳酸基（例如扁桃酰氧基、2－羧基苯甲酰氧基、2－〔碳乙氧基氨基甲酰基〕苯甲酰氧基、2－（碳乙氧基氨磺酰）苯甲酰氧基等），氨基甲酰氧基、氰基、叠氮基、氨基、氨基甲酰硫基，硫代氨基甲酰氧基，其中氨基被一种常用的氨基保护基保护起来的氨基甲酰氧基（例如N－单、双和三卤乙酰基氨基甲酰氧基，象N－氯乙酰基氨基甲酰氧基，N－二氯乙酰基氨基甲酰氧基、N－三氯乙酰基氨基甲酰氧基等；N－氯磺酰基氨基甲酰氧基，N－三甲基硅氨基甲酰氧基），以及苯基甘氨酰氧基，或亲核化合物的这些基团都可以进一步被烷基（例如C_1 $-_3$ 低级烷基，象甲基、乙基、丙基等）或酰基（例如C_2 $-_4$ 低级脂酰基，象乙酰基，丙酰基，丁酰基等；或芳酰基，象苯酰基，对氯苯酰基，对甲基苯酰基、扁桃酰基等）所取代，而且，在这种情况下，取代基的数量通常为1～2。或者，基团R_5可以是季铵基，而且它也代表通过硫结合的杂环基，即杂环硫基。该杂环硫基具有含有1～4个从氧、硫或氮中选取的杂原子的一个5原子或6原子环，而且氮原子可以是氧化物形式。经常使用的这些杂环基的例子有吡啶基、N－氧化吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、N－氧化哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、1，2，3－噻二唑基，1，2，4－噻二唑基，1，3，4－噻二唑基，1，2，5－噻二唑基、噁唑基，1，2，3－噁二唑基，1，2，4－噁二唑基，1，3，4－噁二唑基，1，2，5－噁二唑基，1，2，3－三唑基，1，2，4－三唑基，LH－四唑基，2－四唑基等。而且，这些杂环硫基可以在杂环上具有取代基，所述取代基包括C_1 $-_3$ 低级烷基（例如甲基、乙基、丙基等）、C_1 $-_3$ 低级

烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、卤原子（例如氯、溴等）、三卤代取代的C_1 $-_3$烷基（例如三氟代甲基、三氯代乙基等）、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、二－C_1 $-_3$烷氧基－C_1 $-_3$烷基（例如二甲氨基乙基、二甲氨基甲基等）、羧甲基等。这些取代基的数量通常为*1*～*2*。经常使用的、R_5所表示的季铵基的例子有吡啶鎓、*3*－甲基吡啶鎓、*4*－甲基吡啶鎓、*3*－氯代吡啶鎓、*3*－溴代吡啶鎓、*3*－碘代吡啶鎓、*4*－氨基甲酰基吡啶鎓、*4*－（N－羟甲基氨基甲酰基）吡啶鎓、*4*－（N－甲酯基氨基甲酰基）吡啶鎓、*4*－（N－氰基氨基甲酰基）吡啶鎓、*4*－（羧甲基）吡啶鎓、*4*－羟甲基）吡啶鎓、*4*－（三氟代甲基）吡啶鎓、喹啉鎓、皮考林鎓或卢剔啶鎓等。而且，当R_3表示卤原子、选择取代的羟基、C_2 $-_4$链烯基、硫羟基或氨基时，所使用的卤原子的例子有如上所提到的氯、溴等。羟基、C_2 $-_4$链烯基、硫烃基或氨基可分别被取代。所使用的取代基的例子有烃基、例如烷基（最好为C_1 $-_4$，象甲基、乙基等）、芳烷基（最好为C_7 $-_9$，象苄基等），以及C_6 $-_{10}$芳基（象苯基等），酰基（最好为C_2 $-_8$，象乙酰基，苯甲酰基等）等等，而且这些取代基可以被羧基、磺基、羟基等进一步取代。而且对于氨基来说，这些取代基包括用氮原子连接的吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基等。具体的例子包括羟基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、羧甲硫基、苯硫基，氨基、二甲氨基、乙氨基、*2*－二甲氨乙基、氯、溴等。而且当R_3表示  时，Y表示氧

原子、硫原子或一种选择取代的亚氨基。选择取代的亚氨基的取代基的例子包括低级烷基（最好具有 1～3 个碳原子，象甲基、乙基等），或羟基取代的低级烷基（最好具有 1～4 个碳原子）、巯基、氨基、吗啉基、羧基、磺基、氨基甲酰基、烷氧基羰基（最好具有 2～6 个碳原子）、低级烷基氨基甲酰基（最好具有 2～6 个碳原子），烷氧基（最好为 1～4 个碳原子）、烷硫基（最好为 1～4 个碳原子）、烷磺酰基（最好具有 1～4 个碳原子）、酸基（最好具有 2～4 个碳原子）或吗啉基羰基、C_{6-10} 芳基（例如苯基等），C_{7-10} 芳烷基（例如苄基等）、酰基（最好具有 1～5 个碳原子、象乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等）。如上所述、乙表示的羟基、氨基、硫羟基或羧基的取代基的例子〔例如烷基（最好具有 1～4 个碳原子），象甲基、乙基、丙基、异丁基、叔丁基等；C_{7-10} 芳烷基，象苄基等等；C_{6-10} 芳基，象苯、萘基〕包括低级烷基、酰基、芳烷基、芳基等。这些取代基可进一步用羧基、磺基、羟基等取代。而且，对于氨基来说，还包括这样一些情况，即与氮原子共同形成吡啶烷基、吗啉基硫代吗啉基等。



的具体例子有 5－乙酰氨基－1，3，4－噻二唑－2－基，5－氨基－1，3，4－噻二唑－2－基，5－二甲氨基－1，3，4－噻二唑－2－基、5－甲基－1，3，4－噻二唑－2－基，1，3，4－噻二唑－2－基，5－乙酰氨基－1，3，4－三唑－2－基，5－乙酰氨基－1，3，4－噁二唑－2－基等。式（IX）、（X）和（XI）中以－COOR$_4$ 表示的选择酯

化的羧基指羧基或羧基与碱金属、碱土金属或其同类物的有机或无机盐类（例如钠盐、钾盐、三乙胺盐等），另外，还指酯化的羧基。这些酯类的例子包括甲基、乙基、叔丁基、叔戊基、苄基、对硝基苄基、链烷基氧基甲基（乙酰氧基甲基等）、二或三烷基甲硅烷基（三甲基硅基等），烷氧基甲硅烷基，二苯甲基、*1*－二氢化茚基、*2*－苯并〔c〕呋喃酮基、*5*－二氢化茚基、苯甲酰甲基、苯基、对硝基苯基、烷氧基烷基（甲氧基甲基、乙氧基甲基等）、链烯基、三氯乙基、甲磺酰基乙基、苄氧基甲基、叔丁基、甲氧基苄基、三苯甲基、甲硫基甲基、三甲基乙酰氧基甲基、*2*－酸基－*2*－取代的甲基（例如*2*－乙酰氧基丁基、*2*－乙氧基羰基氧基－*2*－甲基甲基）等的酯。所述酯类中，在不使β－内酰胺环打开的温和条件下，可以自由形成的酯类是理想的。例如所使用的酯类中，R_4 可以在弱酸或弱碱条件下转变成为氢、例如二苯甲基、取代的苯基、低级烷磺酰基乙基、三甲基乙酰氧基甲基等，或可以通过氧化或还原反应消去的基团（象三氯乙基、苄基等）。而且，－COOR_4 包括象  这样可以被容易地水解而转化成为－COOH的基团。

化合物（Ⅷ）以游离酸的状态，或在羧基上与碱或碱土金属（例如钠、钾或钙等）或与有机胺（三甲胺，吡啶等）形成的盐，或以活性衍生物，例如酰基卤（如酰基氯、酰基溴）、酸酐、混合酸酐活性酰胺、活性酯等进行酰化。对活性酯来说，可使用的例子有对硝基苯酯、*2*，*4*－二硝基苯酯、五氯苯酯，N－羟基琥珀亚氨基酯或N－羟基邻苯二亚氨基酯等。可使用的混合酸酐的例子有：与碳酸－酯（如碳酸一甲酯、碳酸一异丁酯）混合的酸酐，与用卤素任意选择

取代的低级链烷酸（如Ｐｙｖａｌｉｃ酸或三氯乙酸等）混合的酸酐。当化合物（ＶⅢ）与游离酸或盐的状态使用时，使用一种合适的缩合剂，缩合剂的例子包括Ｎ，Ｎ－二取代的碳化二亚胺、例如Ｎ，Ｎ－二环已基碳化二亚胺；唑类化合物，例如Ｎ，Ｎ＇－羰基二咪唑；Ｎ，Ｎ＇－－亚硫酰二咪唑；脱水剂，例如Ｎ－乙氧基羰基－２－乙氧基－１，２－二氢醌、磷酰氯、烷氧基乙炔等；２－卤－吡啶鎓盐（例如２－氯吡啶鎓甲基碘，２－氟吡啶鎓甲基碘）等。当采用上述这样的缩合剂时，考虑到反应是借助于化合物（ＶⅢ）的活性衍生物进行的。该反应一般是在一种合适的溶剂中进行的。常用的溶剂有：卤代烃，如氯仿、二氯甲烷等；醚，如四氢呋喃、二噁烷等；二甲基甲酰胺；二甲基乙酰胺；丙酮；水等，或它们的混合物。化合物（ＶⅢ）或其活性衍生物的用量一般约为１～几摩尔（相对于１摩尔化合物（ＩＸ））。反应温度一般介于－５０～４０℃。反应时间通常为１０分钟～４８小时，最好为３０分钟～１０小时。由此获得的化合物（Ｘ）可通过常规方法进行分离，但它常用作后续过程的原料。本技术领域普通技术人员都知道采用公知的手段，将化合物（ＶⅢ）转变成它的盐或活性衍生物。

过程⑦包括使由此制得的化合物（Ｘ）或其盐与硫脲反应以得到化合物（ＸＩ）或其盐。这种反应通常是在溶剂中进行的。可使用任何一种不防碍反应进行的溶剂，例如水、甲醇、乙醇、丙酮、四氢呋喃、二噁烷、Ｎ，Ｎ－二甲基甲酰胺，Ｎ，Ｎ－二甲基乙酰胺，Ｎ－甲基哌啶酮等，或它们的混合物。该反应在冰冷却、室温或加热条件下（－３０～８０℃）进行。化合物（ＸＩ）的用量以化合物（Ｘ）为准，通常为１－几当量，反应时间１～４８小时，最好为１～１０

小时。可通过常用手段，例如提浓、减压浓缩、结晶、重结晶、溶剂萃取，改变PH、盐析、精馏、蒸馏、色谱法等分离和纯化由此得到的化合物〔XI〕。〔V〕、〔VI〕、〔VII〕、〔VIII〕、〔X〕和〔XI〕所示出的化合物既可以是顺式异构体，也可以是反式异构体，或它们的混合物。顺式异构体和反式异构体都是有用的，但对于化合物〔XI〕来说，顺式异构体的杀菌活性比反式异构体要强，因此对于〔V〕、〔VI〕、VII〕、〔VIII〕，〔X〕和〔XI〕的化合物，最好用顺式异构。

与制备3-氧代丁酸叔丁酯的传统方法比较，除了其它之外，本发明的方法在以下诸方面是优良的：

1）反应在温和的条件下进行，

2）反应允许在不使用溶剂的条件下有利地进行，

3）反应混合物不着色，

4 因此，要得到无色产物不需要脱色精制过程，且反应混合物本身可用作后续过程的原料，

5）可以高纯度和高产率得到目的产物。所以，本发明的方法明显地有利于工业制备3-氧代丁酸叔丁酯。因此，在使用3-氧代丁酸叔丁酯作为合成中间体的，最终目的产物的工业制备过程中，本发明的方法可以是一种制备所述合成中间体的可取方法。例如，按照本发明前面所详述，具有优良的杀菌活性的氨基噻唑型头孢菌素化合物〔XI〕及其盐类可在获得工业优点的同时制备出。

下面给出以下工作实施例，以更详细地说明本发明，但这些实施例决不以任何方式限制本发明。

工作实施例中所用的符号具有以下意义：

S：纯的，$CDCl_3$：氘化氯仿，%：重量百分比，NMR（核磁共振谱）：除非另有说明，采用四甲基硅烷作为内标准（于90MHz）进行测定，用δ（ppm）表示化学转移值。

工作实施例1

在50～60℃下，在历时1小时的搅拌过程中，将双烯酮〔84·1g〕滴加到由叔丁醇〔74·1g〕和4－（二甲基氨基）吡啶〔0·61g〕构成的混合物中。在30～50℃下，再继续搅拌1小时以得到无色透明的反应混合物，将该混合物减压蒸馏（b.p.88℃／20mmHg），得到3－氯代丁酸叔丁酯〔156g〕油状产物。产率为98%，NMR（$CDCl_3$）：83·34（2H，S），2·25（3H，S），1·47）（9H，S）ppm。

工作实施例2

（制备2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸叔丁酯的方法）

在50～60℃下，在历时1小时的搅拌过程中，将双烯酮〔840·7g〕滴加到由叔丁醇〔741·2g〕和4－（二甲基氨基）吡啶〔6·1g〕构成的混合物中。在30～50℃下再继续搅拌1小时。将乙酸〔1501g〕加入到由此得到的无色透明的反应混合物中。在5～9℃下，所得到的溶液中滴加亚硝酸钠〔773·2g〕和水〔1·351〕的溶液，历时1·5小时，然后在8～18℃下搅拌1·5小时。将甲苯〔1·421〕和5%的氯化钠水溶液〔1·31〕加入所述反应混合物中，其中再加入处于水〔1·11〕中的氢氧化钠〔600g〕，使pH达到6·7。反应混合物分成两层，用甲苯〔0·71〕对水层进行萃取。将萃取液与

甲苯层混合，并用5%的氯化钠水溶液〔1·21〕洗涤，减压蒸馏掉其中的甲苯，得到呈粘稠油状物的2－羟基亚氨基－2－氧代丁酸叔丁酯粗产物。

将水〔61〕加入到2－羟基亚氨基－3－氧代丁酸叔丁酯中，于28℃下，再加入30%氢氧化钠〔800ml〕，同时搅拌以使PH达到9·0。在28～30℃下，用20分钟将硫酸二甲酯加入到所得溶液中，搅拌4小时，同时于25～30℃下，向其中加入30%氢氧化钠水溶液〔500ml〕中，以使PH调节到8·7～9·0范围内。反应完成后，用二氯甲烷〔41〕进行萃取，用二氯甲烷〔21〕进行进一步萃取水层。合并二氯甲烷层并分别用1N氢氧化钠水溶液、1N盐酸，5%的碳酸氢钠的水溶液和水洗涤：每一种各1升即可。所得到的溶液经无水硫酸钠〔700g〕干燥、然后减压提浓，得到2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸叔丁酯〔1878g〕粘状产物。产率93·3%。

NMR(CDCl$_3$)：δ4·08(3H，S)，2·36(3H，S)，1·53(9H，S)ppm

工作实施例3

工序(1)．在二氯甲烷〔2·81〕中溶解工作实施例2中制备的2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸叔丁酯〔805g〕。将氯化氢〔210g〕通入该溶液中，引入方法采用于3－6℃下吹气8小时。然后使该体系于5℃下放置15小时。上清液提浓干燥，得到一种呈结晶固体物质的正甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸〔5·56g〕。产率95·8%。NMR(CDCl$_3$)：8·47(3H，S)，2·44(3H，S)ppm

（2）在二氯甲烷〔31〕中溶解上述（1）中得到的2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸〔460g〕。将乙酸〔46ml〕中的25%的溴化氢溶液加入该溶液中，于7～15℃下，两小时内向该溶液中滴加由溴〔372g〕和二氯甲烷〔372ml〕构成的溶液。然后，于7～8℃下，将氮猛烈吹入该体系30分钟，以脱除形成的付产物溴化氢。上清液中加入硅胶（Kieselguhr 60，70～230目，Merch制造）〔80g〕和活性炭〔Shiragi 粗颗粒，Takeda 化学工业有限公司制造〕〔30g〕，于10～15℃下，搅拌该混合物30分钟，接着过滤，除掉不溶物。然后对滤液减压浓缩，再使剩余的油状物溶于二甲苯〔685ml〕中，并于5℃下放置15小时。通过过滤收集沉淀的结晶，并用二甲苯和正己烷的混合液〔1：1（V／V）〕〔100ml〕和正己烷〔200ml〕洗涤，然后减压干燥，得到4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸〔434g〕。减压浓缩滤液。将二甲苯和正己烷〔100：15（V／V）〕〔238ml〕加入残余油状物中进行结晶，进一步得到4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸〔82·3g〕。产率为72·7%。

NMR（$CDCl_3$）：δ4·36（2H，S），4·20（3H，S），ppm

（3）将五氯化磷〔2·62g〕加入二氯甲烷〔50ml〕中并搅拌混合物，在冷却到0～5℃的同时，向混合物中加入上面（2）中得到的4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸〔2·06g〕。混合物在同样温度范围内再搅拌1小时。将水〔25ml〕加入到反应混合物中，搅拌，然后分离成两层。有机层用水〔5ml〕洗涤并

进行减压蒸馏以脱除溶剂。将残余物溶于四氢呋喃〔5ml〕中，得到4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸氯溶液。

〔4〕在水〔12ml〕和四氢呋喃〔7ml〕的混合溶剂中溶解7β－氨基－3－〔1，2，3－噻二唑－5－基〕硫甲基－3－头孢菌素－4－羧酸〔1·65g〕和碳酸氢钠〔1·68g〕，将〔3〕中得到的4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酸氯溶液加入到该溶液中。于20～25℃下搅拌混合物5分钟，以在反应混合物中制备出7β－〔4－溴－2－甲氧基亚氨基－3－氧代丁酰氯基〕－3－〔1，2，3－噻二唑－5－基〕硫甲基－3－头孢菌素－4－羧酸。然后将溶于水〔3ml〕和四氢呋喃〔3ml〕的混合物中的硫脲〔1·52g〕溶液加入到反应混合物中，并在同样温度范围内将全部混合物搅拌1小时。将氯化钠〔3·7g〕加入到所得混合物中，于5～10℃下搅拌3小时。通过过滤收集沉淀的固体物质并用四氢呋喃〔15ml〕洗涤，然后减压干燥，得到7β－〔2－（2－氨基噻唑－4－基）－（Z）－2－甲氧基亚氨基乙酰氨基〕－3－〔1，2，3－噻二唑－5－基〕硫甲基－3－头孢菌素－4－羧酸的钠盐〔2·35g〕，产率87·9%。

比较实施例

〔"有机合成"一书中描述的方法，见42卷，28～29页〔1962〕〕

边搅拌边将无水醋酸钠〔0·4g（4·8mmol）〕加入已加热到80～85℃的叔丁醇〔79g（1·07mol）〕中。然后，将双烯酮〔96g（1·14mol）〕滴加到混合物中，历时

2·5小时。在最初15分钟内，滴加在60～70℃下进行，然后加热到110～115℃。双烯酮滴加完毕后，再搅拌所得的棕黑色反应混合物30分钟，接着马上进行减压蒸馏、得到3－氧代丁酸叔丁酯，b.p.85℃／20mmHg。产率为135g（80%）

（1）从上面可以看出，通过该比较实施例中公知的方法得到的反应混合物呈棕黑色。所以，为了从上述反应混合物得到无色产物，显然必须采用脱色纯化工艺。另一方面，从以上工作实施例1和2可见，通过本发明方法得到的3－氧代丁酸叔丁酯的反应混合物无色透明，不需要脱色纯化。因此，从工业角度看，与传统方法比较，本发明制备3－氧代丁酸叔丁酯的方法显然非常优良，因为可省去反应混合物脱色纯化过程。

（2）从工作实施例1中可见，本发明的方法得到的产物的产率（wt%）为98·6%，而用上述比较实施例的传统方法得到的产物产率为80%，即前者比后者要高出约19%。因此，本发明的方法在产率方面也优于传统方法。