



# [12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 00764 A

[43] 公开日 1988年8月31日

[21] 申请号 88 1 00764

[22] 申请日 88.2.15

[30] 优先权

[32]87.2.20 [33]JP [31]38855 / 87

[32]87.2.25 [33]JP [31]42205 / 87

[32]87.5.26 [33]JP [31]128630 / 87

[71] 申请人 钟渊化学工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 佐田功 菅和宪 上山升

松本慎吾 大桥武久 渡边清

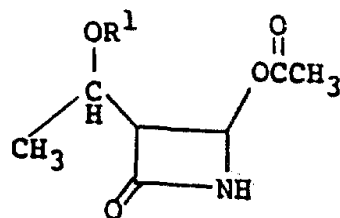
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部

代理人 唐 跃

[54] 发明名称 4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁  
-2-酮衍生物的制备方法

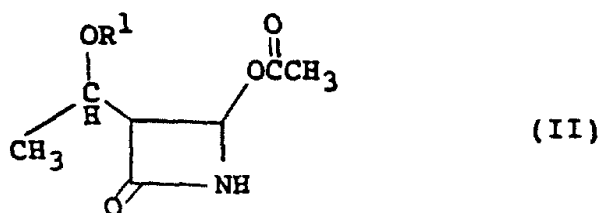
[57] 摘要

一个通式为(II)的4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物的制备方法,其详细说明见说明书。

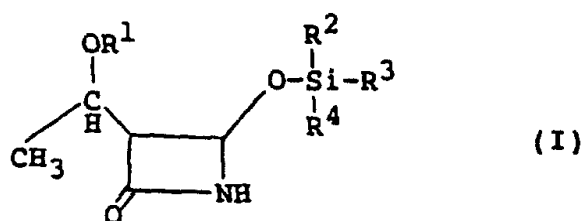


# 权 利 要 求 书

1. 一个通式为 (II) 的 4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物的制备方法:



式中  $R^1$  为羟基的保护基该方法将通式为 (I) 的  $\beta$ -内酰胺化合物在碱和催化剂存在下, 与乙酸酐反应。



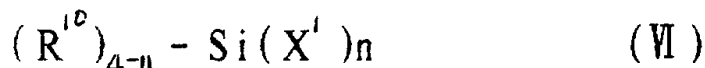
式中  $R^1$  如上定义,  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  相同或不同, 为含有 1 到 6 个碳原子的低级烷基或芳烷基。催化剂选自有机强酸、无机酸、路易斯酸、通式为 (IV) 的酰卤化合物、通式为 (V) 的磺酰卤化合物以及通式为 (VI) 的化合物。



式中  $R^8$  为烷基、芳烷基或苯基，X 为卤素原子。



式中  $R^9$  为烷基、芳烷基或苯基，X 为卤素原子。



式中  $R^{10}$  为含有 1 到 6 个碳原子的低级烷基或苯基， $X^1$  为卤素原子或三氟甲磺酰氧基，n 为 1 到 4 的整数。

2. 权利要求 1 中的方法，其中  $R^1$  为通式 (III)



中的基团，式中  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  相同或不同，各为一含有 1 到 6 个碳原子的低级烷基，并且  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  不都是一个碳原子。

3. 权利要求 1 中的方法，其中  $R^1$  为叔丁基二甲基硅基。

4. 权利要求 1 中的方法，其中  $R^1$  为异丙基二甲基硅基。

5. 权利要求 1 中的方法，其中  $R^1$  为二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)硅基。

6. 权利要求 1 中的方法，其中  $R^1$  为二甲基-(1,2-二甲基丙基)硅基。

7. 权利要求 1 中的方法，其中  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  相同，并且均为甲基。

8. 权利要求 1 中的方法，其中所提到的有机强酸为有机磺酸。

9. 权利要求 8 中的方法，其中所提到的有机磺酸为对甲苯磺酸或三氟甲磺酸。

10. 权利要求 1 中的方法，其中所提到的有机强酸为三氟乙酸。

11. 权利要求 1 中的方法，其中所提到的有机强酸为三氟乙酸。

12. 权利要求1 中的方法，其中所提到的无机酸为氯化氢或磷酸。
13. 权利要求1 中的方法，其中所提到的路易斯酸为三氯化硼或三氯化砷。
14. 权利要求1 中的方法，其中所提到的酰卤化物为乙酰氯。
15. 权利要求1 中的方法，其中所提到的磺酰卤化物为对甲苯磺酰氯。
16. 权利要求1 中的方法，其中所提到的通式为 (VI) 的化合物是三甲基氯硅烷。
17. 权利要求1 中的方法，其中所提到的通式为 (VI) 的化合物是三甲基碘硅烷。
18. 权利要求1 中的方法，其中所提到的通式为 (VI) 的化合物是三甲基硅基三氟甲磺酸酯。
19. 权利要求1 中的方法，其中所提到的碱为吡啶。
20. 权利要求1 中的方法，其中所提到的碱为甲基吡啶。

4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-  
-2-酮衍生物的制备方法

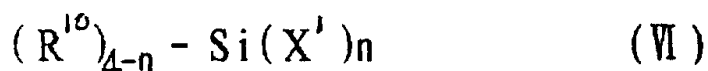
本发明是关于4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物的一个新制备方法，其中 C<sub>3</sub> 位有羟基被保护的羟乙基，C<sub>4</sub> 位有一乙酰氧基。

已经知道，4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物是制备诸如硫霉素和青霉烯 (penem) β-内酰胺抗生素等碳青霉烯类 (carbapenem) β-内酰胺抗生素的有用中间体 (参见，如《四面体通信》，Reider 等，23卷，2293页，1982和化学药物通报，Yoshida等，29卷，2899页，1981)。

至今已知有几种合成4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物的方法，例如，从6-氨基青霉烷酸合成目的物 (参见化学药物通报，Yoshida等，29卷，2899页，1981)，从苏氨酸合成 (参见《四面体》，Shiozaki 等，39卷，2399页，1983) 和从天冬氨酸合成 (参见《四面体通信》，Reider 等，23卷，2293页，1982)。但是，这些方法都有一个共同的问题，即为了在 β-内酰胺环的 C<sub>4</sub> 位引入乙酰氧基要用诸如醋酸汞和四醋酸铅等对工业生产不利的重金属化合物。

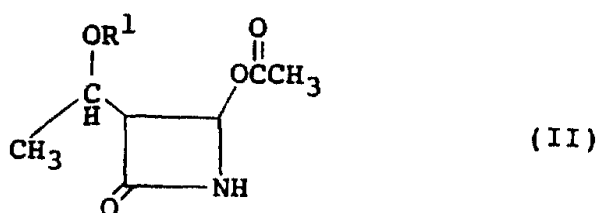
本发明者发明了一个低温下在 β-内酰胺环的 C<sub>4</sub> 位引入乙酰氧基的方法，利用 β-内酰胺化合物，其中 N 未经保护，C<sub>3</sub> 位是 O-保护的羟乙基 C<sub>4</sub> 位有一硅醚基 (日本未审查专利号公开258353/1987)。

现已发明在 β-内酰胺环的 C<sub>4</sub> 位以高产率引入乙酰氧基的方法，室温下反应系统里加入催化量的酸、酰卤、磺酰卤或者通式为 (VI) 的化合物：

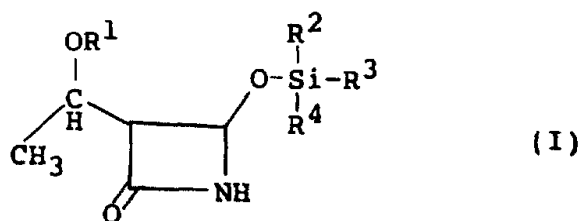


式中  $R^{10}$  为碳原子数1 至6 的低级烃或苯基， $X^1$  为卤原子或三氟甲磺酰氧基团， $n$  为1 至4 的整数。

根据本发明，这里提供了合成通式为 (II) 的4-乙酰氧基-3- 羟乙基氮杂环丁-2- 酮衍生物的方法：



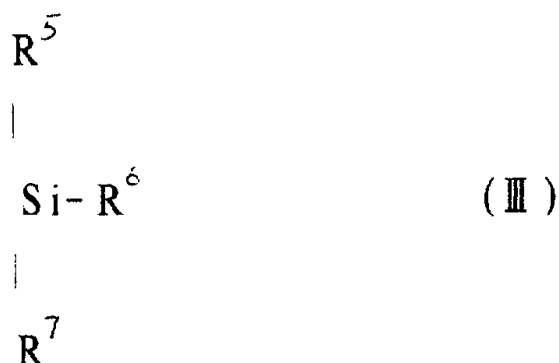
式中  $R^1$  为羟基的保护基，由通式为 (I) 的  $\beta$ - 内酰胺在碱和一个催化剂存在下与乙酸酐反应。



式中  $R^1$  同上所述， $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  相同或不同，每一个都为碳原子数在1 至4 的低级烷基或芳香烷基。催化剂选于一组下列化合物：有机强酸、无机酸、路易斯酸、通式为 (IV) 的酰卤、通式为 (V) 的磺酰卤和通式为 (VI) 的化合物。



$\beta$ -内酰胺化合物 (I) C3 位上羟乙基的 O- 保护基, 即羟基保护基的例子可以是通式为 (III) 的三烷基硅基:

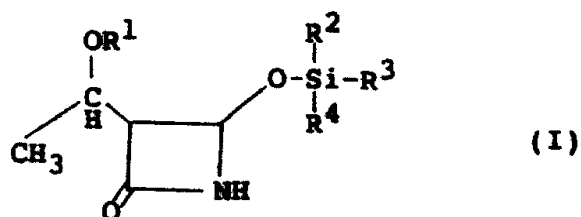


式中  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  相同或不同, 每个都是碳原子数为 1 至 6 的低级烷基, 并且  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  不都是一个碳原子。这类基团的例子诸如叔丁基二甲基硅基、三异丙基硅基、异丙基二甲基硅基、异丁基二甲基硅基、二甲基-(1,2-二甲基丙基) 硅基和二甲基-(1,1,2-三甲基丙基) 硅基。此外, 这类基团 (III) 的其它例子还有叔丁基、苄基、三氯乙氧羰基、叔丁氧羰基、对-硝基苄氧羰基和类似基团。其中, 叔丁基二甲基硅基, 异丙基二甲基硅基, 二甲基-(1,1,2-三甲基丙基) 硅基和二甲基-(1,2-二甲基丙基) 硅基更好, 因为它们在反应过程中稳定并且可以用酸处理选择性地脱除。

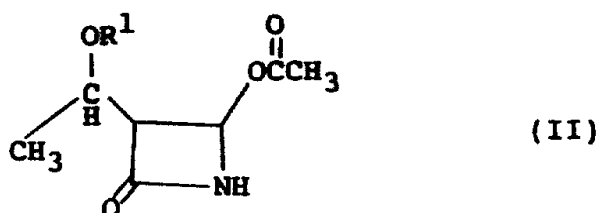
通式为 (I) 的  $\beta$ -内酰胺化合物上的  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  可以相同或不同, 选自碳原子数为 1 至 4 的低级烷烃如甲基、乙基、异丁基和 1,1,2-三甲基丙基和芳香烷基如苄基、对-硝基苄基。所有  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  相同且都是甲基则更佳。

如上所述制得的通式为 (I) 的  $\beta$ -内酰胺化合物在碱存在下与醋酸酐反应将  $\beta$ -内酰胺化合物 (I) 转变成所需的通式为 (II) 的 4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物。





式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同上述定义。



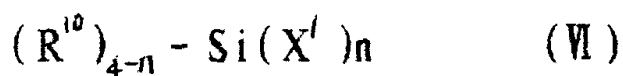
式中  $R^1$  同上所述。在上面的反应中，用有机强酸、无机酸、路易斯酸、通式为 (IV) 的酰卤、通式为 (V) 的磺酰卤、或通式为 (VI) 的化合物作催化剂能显著提高目的化合物的产率。



式中  $R^3$  和 X 如前所述。



式中  $R^7$  和 X 如前所述。



式中  $R^{10}$   $X^i$  和 n 如前所述。

至于有机强酸，较好的例子是有机磺酸，诸如，对甲苯磺酸、苯磺酸、二甲苯磺酸、三甲苯磺酸、三氟甲磺酸、樟脑磺酸和吡啶磺酸或象三氟乙酸及三氟乙酸等具有强酸性的有机质子酸。其中，有机磺酸如对甲苯磺酸和三氟甲磺酸以及有机质子酸如三氟乙酸和三氟乙酸更好。

至于无机酸，可用的有诸如氯化氢、溴化氢、碘化氢、磷酸、硝酸、硫酸等。也可以使用它们的水溶液。其中氯化氢和磷酸较好。

至于路易斯酸，用三氟化硼和三氯化硼较好。

至于通式为 (IV) 的酰卤化合物，可用的有诸如乙酰氯、乙酰溴、乙酰碘、三氟乙酰氯等。其中乙酰氯较好。

至于通式为 (V) 的磺酰卤化合物，可用的有诸如甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯、甲苯磺酰氯、二甲苯磺酰氯等。其中对甲苯磺酰氯较好。

至于通式为 (VI) 的化合物，可用的有诸如三甲基硅三氟甲磺酸酯、三甲基卤硅烷、如三甲基氯硅烷或三甲基碘硅烷、三乙基卤硅烷、三异丙基卤硅烷、三丙基卤硅烷、三苯基卤硅烷、二苯基甲基卤硅烷、叔丁基二苯基卤硅烷、叔丁基二甲基卤硅烷、异丁基二甲基卤硅烷、异丙基二甲基卤硅烷、二甲基-(1,1,2-三甲基丙基) 卤硅烷、二甲基-(1,2-二甲基丙基) 卤硅烷、叔丁基甲基苯基卤硅烷、二甲基二卤硅烷、二苯基二卤硅烷、甲基丙基二卤硅烷，甲基三卤硅烷、乙基三卤硅烷、丙基三卤硅烷，丁基三卤硅烷、四氯化硅等。其中，三甲基硅三氟甲磺酸酯、三甲基氯硅烷和三甲基碘硅烷较好。

假如通式为 (I) 的化合物的乙酰化反应仅在碱存在下和乙酸酐进行，

而无上列催化剂，即有机强酸、无机酸、路易斯酸、通式为 (IV) 的酰卤、通式为 (V) 的磺酰卤和通式为 (VI) 的化合物，那么得到的产物大部分是  $\beta$ -内酰胺环开裂的分解产物，因而不能得到足够产率的通式为 (II) 的目的化合物。

在上述催化剂存在下通式为 (I) 的化合物 C4 位的乙酸化反应中，催化剂、碱和乙酸酐的量、溶剂和碱的种类以及反应温度诸因素影响目的物的产率。

至于碱，象吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶的吡啶类较好，其中吡啶、甲基吡啶更好。

至于溶剂，可以用上述碱或与通式为 (I) 的化合物及诸如催化剂、碱和乙酸酐等试剂不反应的有机溶剂，溶剂的例子有二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、甲苯，二甲基甲酰胺，四氢呋喃。其中吡啶类和二甲基甲酰胺较好。

上述的催化剂的用量可为通式为 (I) 的  $\beta$ -内酰胺摩尔数的 0.05 至 1 倍。碱和乙酸酐的用量可分别是分子式为 (I) 的  $\beta$ -内酰胺摩尔数的 1 至 30 和 1 至 15 倍。

如本发明中的反应在溶剂中进行，反应物可按常量投入，如，由约 5% (重量) 至约 30% (重量)。

反应在温度  $-30$  至  $50^{\circ}\text{C}$  进行较好。

例如，反应进行如下，把通式为 (I) 的 C4 位硅醚  $\beta$ -内酰胺，溶于如吡啶的碱或溶于溶剂（如二甲基甲酰胺）和碱（如吡啶）的混合物，然后加入乙酸酐和催化剂，即有机强酸、无机酸、路易斯酸，通式为 (IV) 的酰卤、通式为 (V) 的磺酰卤或分子式为 (VI) 的化合物，以一次或分几次加入。

在反应过程中，反应混合物用薄板层析分析，当反应混合物中起始原料即通式为 (I) 的  $\beta$ -内酰胺消失或几乎消失时，反应混合物倾入水

中。

用如正己烷的有机溶剂萃取反应混合物后，有机层用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，再用无水硫酸镁干燥，蒸掉有机溶液得到粗制晶体。

最后，粗晶体经重结晶得到目的物4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物。

如用正己烷作为提取溶剂，经无水硫酸镁干燥有机层并冷却，可以晶体形式得到4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物。

当有机溶剂蒸除后，所得混合物可用如柱色谱的其它方法得到4-乙酰氧基-3-羟乙基氮杂环丁-2-酮衍生物。

本发明可由下列实施例得到更详尽的说明，但本发明的范围并不限于这些实施例。任何改进或发展都离不开本发明的范围和思想。

## 实施例1

-----

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将309毫克(3R,4R)-3-〔(R)-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲硅氧基氮杂环丁-2-酮〔熔点：95℃至96℃，比旋 $[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$  (C=1.0,氯仿)〕溶于1.55毫升吡啶，将此溶液冷至0℃，往其中加入0.51毫升乙酸酐和56毫克一水合对甲苯磺酸，此混合物在0℃下搅拌36.5小时。将反应混合物倾入30毫升水中，用30毫升正己烷萃取。有机层依次用5%碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤后，减压蒸除溶剂，得到288毫克白色固体。

白色固体溶于正己烷，滤除不溶物后，溶液放置并冷至-15℃，得到195毫克(产率：69.7%)针状晶体。所得晶体据其下述物理性质的数据判定为目的物(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙

基) 氮杂环丁-2- 酮。

比旋  $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$  (C= 0.5, 氯仿)

熔点: 107 °C

核磁共振氢谱 (90兆赫兹, 氘代氯仿)  $\delta$  (ppm)

0.08 (6H, 单峰),      0.84 (9H, 单峰),  
1.20 (3H, 双重峰),      2.01 (3H, 双重峰),  
3.04 (1H, 双二重峰),      4.12 (1H, 多重峰),  
5.76 (1H, 双重峰),      6.73 (NH)

## 实施例2

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2- 酮的制备〕

将306 毫克(3R,4R)-3 〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4- 三甲基硅氧基氮杂环丁-2- 酮〔熔点: 95°C至96°C, 比旋  $[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$  (C= 1.0, 氯仿)〕溶于1.54毫升吡啶, 将此溶液冷至-5°C, 然后加入0.51毫升乙酸酐和55毫克一水合对甲苯磺酸, 将混合物在-5°C下搅拌48小时。反应混合物倾入30毫升水中, 用30毫升正己烷萃取。有机层依次用5%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤后, 减压蒸除溶剂, 得303 毫克白色固体。

白色固体用高效液相色谱进行分析〔色谱柱: YM C填充柱 A-303 (OD S (该商品由 Yomamura 化学公司出品)), 4.6×250 毫米; 柱温: 15°C; 溶剂: 乙腈/ 水= 6/4(体积/ 体积); 流速: 1.1 毫升/ 分钟; 检测波长: 210 纳米〕, 发现有217 毫克 (产率: 78%) (3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2- 酮。

产物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均和实施例1 中的数据一

样。

### 实施例3

-----

〔(3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备

将301 毫克(3 R,4 R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮〔熔点95℃至96℃,  $[\alpha]_D^{25} = -9.5$  (C= 1.0, 氯仿)〕溶于1.51毫升吡啶, 将溶液冷至9℃, 然后加入0.27毫升乙酸酐和8 微升三氟甲磺酸, 混合物于9℃搅拌38小时。反应完成后, 按实施例2 中的方法处理混合物, 得到的白色固体用高效液相色谱进行分析, 发现有179 毫克(产率: 66%) (3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮。

产物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1 相同。

### 实施例4

〔(3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将301 毫克(3 R,4 R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮(熔点: 95℃至96℃, 比旋  $[\alpha]_D^{25} = -95$  (C=1.0, 氯仿)〕溶于1.50毫升吡啶, 室温下往其中加入0.51毫升乙酸酐和34微升2.75当量的氯化氢二氧六环溶液, 混合物于室温下搅拌23小时。反应完成后, 按实施例2 的方法处理混合物, 所得白色固体用高效液相色谱进行分析, 发现有168 毫克(产率: 62%) (3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮。

所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1 相

同。

### 实施例5

-----

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将300.8毫克(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮(熔点: 95°至96°C; 比旋 $[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$  (C=1.0, 氯仿)溶于1.53毫升吡啶, 氮氛保护下往其中加入1.34毫升乙酸酐和30.9mg三氯乙酸, 混合物在-5°C下搅拌40小时。反应混合物倾入30毫升水中, 用80毫升正己烷萃取。有机层依次用5%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤后, 减压蒸除溶剂, 得到274.1毫克白色固体。所得白色固体用高效液相色谱进行分析, 发现有241.6毫克(产率: 89%) (3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮。

所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1相同。

### 实施例6

-----

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将301毫克(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮(熔点: 95°至96°C, 比旋 $[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$  (C=1.0, 氯仿)溶于1.51毫升吡啶, 室温下往其中加入0.51毫升乙酸酐和2微升磷酸, 室温搅拌20小时。反应完成后, 按实施例2中的方法处理反应

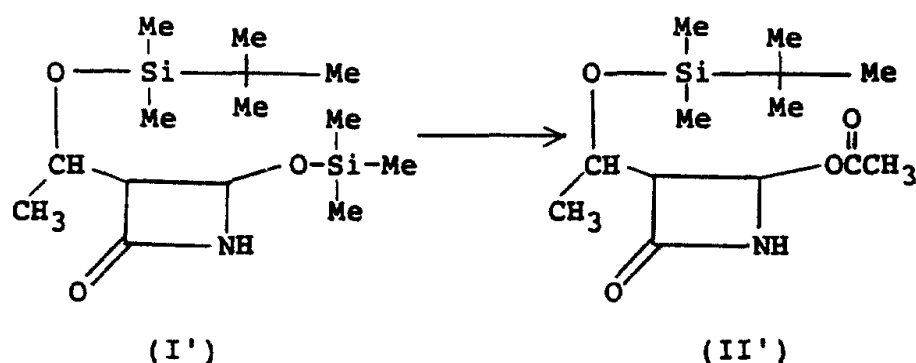
混合物，得到的白色固体用高效液相色谱进行分析，发现有158 毫克（产率：58%）(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮。

所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1 相同。

### 实施例7 至12和对照的实施例1

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

重复实施例2 中的步骤，制备(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-氮杂环丁-2-酮〔(II')如下所示〕，不同的是使用表1 中各种酸为催化剂，与1 摩尔的(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮〔(I')如下所示〕反应分别使用5.6 摩尔的乙酸酐和19.7摩尔的吡啶。而且反应温度和时间列于表1 。另外，为了对照，也进行了不加酸的上述制备过程。结果列于表1 。



实施例7 至12所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果与实施例1 相同。



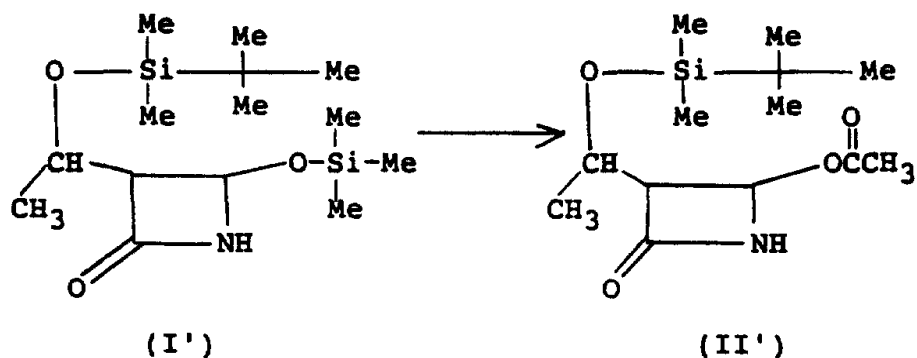
表 1

实例号	酸	酸的用量 ( I 摩尔化合物 ( I ' ) 所用的摩尔数 )	温度	时间 ( 小时 )	化合物 ( II ' ) 的产率 ( % )
7	D- 脑-10- 磺酸	0.1	室温	18	65
8	三氟乙酸	0.1	室温	18	59
9	3-吡啶磺酸	0.1	"	18	58
10	浓盐酸	0.1	"	20	45
11	三氯化硼	0.1	"	21	47
12	三氯化硼、乙醚	0.18	"	39	24
对照的实例 1	-----	0	"	25	10

## 实施例13至15

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

重复实施例2中的步骤，制备(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮(II')如下所示，不同的是分别用表2中的乙酰氯、对甲苯磺酰氯或甲磺酰氯作催化剂，与1摩尔的(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮(I')如下所示)反应，分别用8摩尔的乙酸酐和19.7摩尔的吡啶。反应温度和时间列于表2。结果如表2所示。



实施例13到15所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1相同。

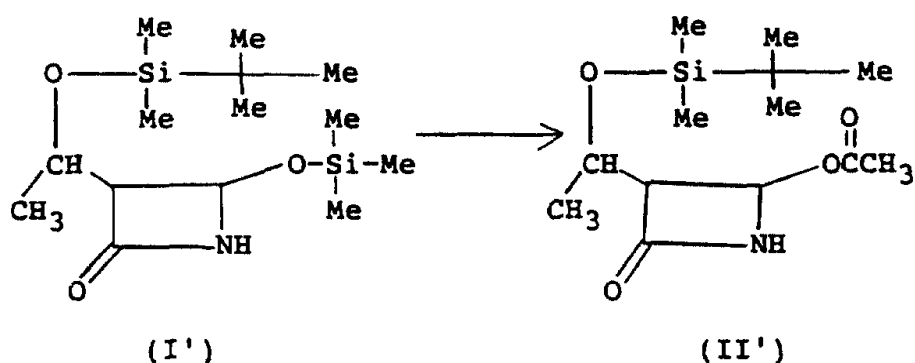
表 2

实施例号	酰卤化合物	酰卤化合物的量 ( I ' ) 所用的摩尔数)	温度 ( °C )	时间 ( 小时 )	化学物 ( II ' ) 的产率 ( % )
13	乙酰氯	0.3	0	46	75
14	对甲苯磺酰氯	0.3	0	42	74
15	甲磺酰氯	0.3	0	42	61

## 实施例16至18

-----  
〔(3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

重复实施例2 的步骤制备(3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮〔(II')如下所示〕,不同的是使用表3 中不同的碱,与1 摩尔的(3 R,4 R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧氮杂环丁-2-酮〔(I')如下所示〕反应分别使用5.6 摩尔的乙酸酐和0.2 摩尔的一水合对甲苯磺酸。反应温度和时间列于表3 。结果列于表3 。



实施例16至18所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1 相同。

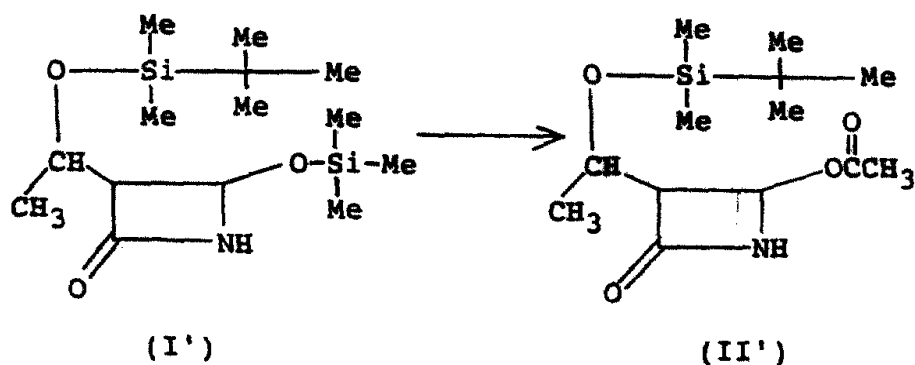
表 3

实施例号	碱	碱的量 (1 摩尔化合物 (I') 所用的摩尔数)	温度 (°C)	时间 (小时)	化合物 (II') 的产率 (%)
16	3-甲基吡啶	19.7	9	40	73
17	4-甲基吡啶	19.7	9	40	63
18	3, 4-二甲基吡啶	19.7	9	46	59

## 实施例19到24

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

重复实施例2 中的步骤，用(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮〔(I')如下所示〕为起始物制备(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮〔(II')如下所示〕，不同的是使用表4 中的不同溶剂。另外，采用表1 中所列的乙酸酐、吡啶、对甲苯磺酸、反应温度和反应时间。所得结果列于表4 。



实施例19到24所得的化合物比旋，熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例1 相同。

表 4

实施 例号	化合物 (I') (毫克)	溶 剂 (毫升)	乙酸酐 (毫升)	吡 啶 (毫升)	一水合对甲苯磺 酸(毫克)	温 度	时 间 (小时)	化合物(II') 的产率(%)
19	301	二甲基甲酰胺	0.50	0.77	36	9°C	53	67
20	299	四氢呋喃	0.50	0.43	18	室温	17	38
21	320	乙酸乙酯	0.53	0.46	19	"	18	35
22	308	甲 苯	0.51	0.43	18	"	17	35
23	311	正己烷	0.52	0.44	19	"	18	32
24	297	二氯甲烷	0.49	0.42	18	"	17	24

## 实施例25

〔(3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-〔二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)硅氧基〕乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将321 毫克(3 R,4 R)-3-〔(R)-1-〔二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)硅氧基〕乙基〕-4-三甲基硅氧基〕氮杂环丁-2-酮溶于1.51毫升吡啶中，将此溶液冷至9 °C，往其中加入0.50毫升乙酸酐和36毫克一水合对甲苯磺酸，这一混合物在9 °C搅拌40小时。反应完成后，按照实施例2 中的方法处理反应混合物，得到250 毫克半固体物。所得的半固体物用硅胶柱色谱处理〔正己烷/乙酸乙酯=10/1(体积/体积)〕，用正己烷重结晶得209 毫克(产率：71.3%) 目的物(3 R,4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-〔二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)硅氧基〕乙基〕氮杂环丁-2-酮白色针状结晶，其物理性质的数据如下所示。

比旋  $[\alpha]_D^{25} = +41.57^\circ$  (C=0.5, 氯仿)

熔点：80 ° 到81 °C

核磁共振氢谱 (90兆赫兹, 氘代氯仿),  $\delta$  (ppm)

0.08 (6 H, 单峰),      0.75 (6 H, 单峰),  
0.83 (6 H, 双重峰),      1.20 (3 H, 双重峰),  
1.50 (1 H, 多重峰),      2.00 (3 H, 单峰),  
3.10 (1 H, 双二重峰),      4.12 (1 H, 多重峰),  
5.75 (1 H, 双重峰),      6.53 (NH)

## 实施例26

-----

〔4-乙酰氧基-3-〔1-〔二甲基-(1,2-二甲基丙基)硅氧基〕乙基〕



### 氮杂环丁-2-酮的制备)

将154 毫克3-〔1-〔二甲基-(1,2-二甲基丙基)硅氧基〕乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮溶于0.75毫升吡啶中,将此溶液冷至9 °C,往其中加入0.25毫升乙酸酐和18毫克一水合对甲苯磺酸,混合物在9 °C搅拌40小时。反应完成后,按照实施例2 中的方法处理反应混合物,得120毫克油状物,将所得油状物用硅胶柱色谱〔正己烷/乙酸乙酯=10/1(体积/体积)〕处理,得100 毫克(产率:71.4%)4-乙酰氧基-3-〔1-〔二甲基-(1,2-二甲基丙基)硅氧基〕乙基〕氮杂环丁-2-酮白色固体,其物理性质的数据如下。

核磁共振氢谱(90兆赫兹,氘代氯仿),  $\delta$ (ppm)

0.08(6H, 单峰), 0.70(1H, 多重峰),

0.85(9H, 三个双重峰), 1.20(3H, 双重峰),

1.80(1H, 多重峰), 2.02(3H, 单峰),

3.10(1H, 双二重峰), 4.15(1H, 多重峰),

5.80(1H, 双重峰), 7.20(NH)

### 实施例27

-----

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-异丙基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将304 毫克(3R,4R)-3-〔(R)-1-异丙基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮溶于1.60毫升吡啶中,将此溶液冷至9 °C,往其中加入0.53毫升乙酸酐和38毫克一水合对甲苯磺酸,混合物于9 °C搅拌40小时。反应完成后,按实施例2 中的方法处理反应混合物,得210 毫克油状物,将所得油状物用硅胶柱色谱〔正己烷/乙酸乙酯=10/1(体积/体积)〕处理,用正己烷重结晶,得164 毫克(产率:59.9%)目的物(3R,

4 R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-异丙基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮白色结晶，其物理性质的数据如下。

比旋  $[\alpha]_D^{25} = +54.6^\circ$  (C=0.5, 氯仿)

熔点: 92° 到 94°C

核磁共振氢谱 (90兆赫兹, 氘代氯仿),  $\delta$  (ppm)

0.08 (6H, 单峰), 1.75 (1H, 多重峰),  
1.98 (6H, 双重峰), 1.29 (3H, 双重峰),  
2.12 (3H, 单峰), 3.20 (1H, 双二重峰),  
4.23 (1H, 多重峰), 5.86 (1H, 双重峰),  
6.50 (NH)

#### 实施例28

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

将1.514克(3R,4R)-3-〔(R)-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮〔熔点: 95° 到 96°C,  $[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$

(C=1.0, 氯仿)〕溶于7.6毫升吡啶中, 往其中加入2.5毫升乙酸酐和0.12毫升三甲基氯硅烷, 混合物于9°C搅拌41小时, 将反应混合物倾入150毫升水中, 用150毫升正己烷萃取, 有机层依次用5%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤后, 减压蒸除溶剂, 得1.250克白色固体。

从所得的白色固体中取1.000克, 溶于正己烷中, 滤除不溶物后, 溶液冷却, 在-15°C放置, 得690毫克(产率: 62.9%)针状结晶。所得晶体根据其下述的物理性质的数据判定为目的物(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮。

比旋  $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$  (C=0.5, 氯仿)

熔点: 107 °C

核磁共振氢谱 (90兆赫兹, 氘代氯仿),  $\delta$  (ppm)

0.08 (6H, 单峰),      0.84 (9H, 单峰),  
1.20 (3H, 双重峰),    2.01 (3H, 单峰),  
3.04 (1H, 双二重峰), 4.12 (1H, 多重峰),  
5.76 (1H, 双重峰),    6.73 (NH)

另外, 上述白色固体中的一部分用高效液相色谱进行分析, (色谱: YM C填充柱 A-303 (ODS), 4.6×250 毫米; 柱温: 15°C; 溶剂: 乙腈/水=6/4 (体积/体积); 流速: 1.1 毫升/分钟; 检测波长: 210 纳米), 发现共有1.014 克(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮, (产率: 74%)。

#### 实施例29

-----

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

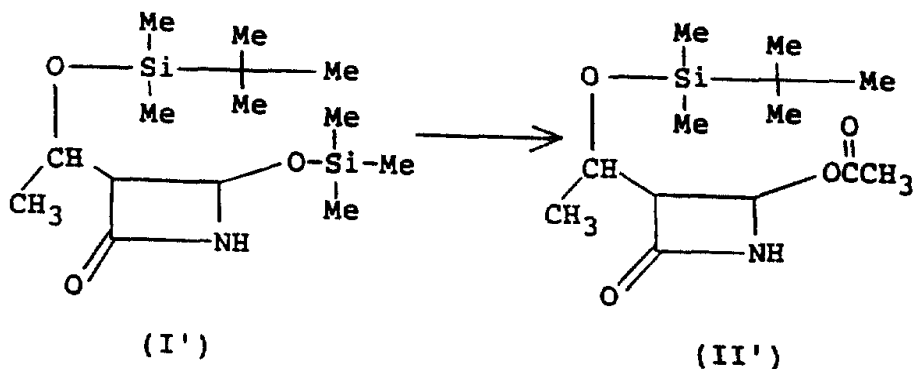
将302 毫克(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮溶于0.74毫升二氯甲烷中, 往其中加入0.77毫升吡啶和0.27毫升乙酸酐。然后在氮氛下加入0.012 毫升三甲基氯硅烷, 混合物在室温下搅拌17小时, 将反应混合物倾入30毫升水中, 然后用30毫升正己烷萃取, 有机层依次用5%的碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤后, 减压蒸除溶剂, 得262 毫克白色固体。所得固体用高效液相色谱进行分析, 发现有98毫克 (收率: 36%) (3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮。

所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例28相同。

## 实施例30到35和对照的实施例2

〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

重复实施例28中的步骤，制备(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-氮杂环丁-2-酮〔(II')如下所示〕，不同的是使用表5中不同的化合物(VI)作为催化剂，1摩尔的(3R,4R)-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮〔(I')如下所示〕分别使用5.6摩尔的乙酸酐和19.7摩尔的吡啶，反应温度和时间列于表5。另外，为了对照，也进行了不加化合物(VI)时的上述制备过程。结果列于表5。



实施例30到35所得化合物的比旋，熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例28相同。

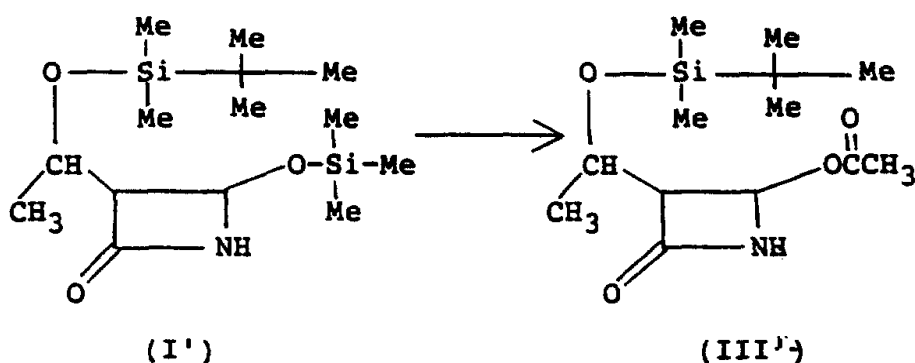
表 5

实施例号	化合物 (VI)	化合物 (VI) 的量 (1 摩尔: 化合物 (I') 所用的摩尔数)	温度 (°C)	时间 (小时)	化合物 (II') 的产率 (%)
30	三甲基碘硅烷	0.2	9	40	73
31	三甲基硅基三氟甲磺酸酯	0.2	9	40	71
32	叔丁基苯基甲基氯硅烷	0.2	9	41	65
33	叔丁基二甲基氯硅烷	0.2	9	41	65
34	二甲基二氯硅烷	0.2	9	41	63
35	四氯硅烷	0.2	室温	41	52
对照的 实施例 2	-----	0	11	25	10

## 实施例36到38

-----  
〔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备〕

重复实施例28中制备(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮〔(II')如下所示〕的步骤,不同的是使用表6中不同的碱,1摩尔(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-叔丁基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧氮杂环丁-2-酮〔(I')如下所示〕反应时,分别使用5.6摩尔的乙酸酐和0.2摩尔的三甲基氯硅烷,反应温度和时间见表6。所得结果列于表6。



实施例36到38中所得化合物的比旋、熔点和核磁共振谱的测定结果均与实施例28相同。

表 6

实施例号	碱	碱的用量 ( I ' ) 所用的摩尔数 )	温 度 ( °C )	时 间 ( 小时 )	化合物 ( II ' ) 的产 率 ( % )
3 6	3 - 甲基吡啶	19.7	9	62	74
3 7	4 - 甲基吡啶	19.7	9	62	61
3 8	3, 4 - 二甲吡啶	19.7	9	62	61

### 实施例39

-----  
(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-〔二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)硅氧基〕乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备)

将520 毫克(3R,4R)-3-〔(R)-1-〔二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)硅氧基〕乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮溶于2.44毫升吡啶中，将此溶液在氮气氛下冷至9℃，往其中加入0.81毫升乙酸酐和0.039 毫升三甲基氯硅烷，混合物在9℃搅拌40小时。反应完成后，按照实施例28中的方法处理反应混合物，得401 毫克半固体物。所得的半固体物用硅胶柱色谱〔正己烷/乙酸乙酯=10/1(体积/体积)〕处理，得到338 毫克(产率：71.2%) 目的物(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-〔二甲基-(1,1,2-三甲基丙基)-硅氧基〕乙基〕氮杂环丁-2-酮，白色针状结晶。

所获化合物的具体比例，熔点和核磁共振氢谱的结果与实施例25相同。

### 实施例40

(3R,4R)-4-乙酰氧基-3-〔(R)-1-异丙基二甲基硅氧乙基〕氮杂环丁-2-酮的制备)

将301 毫克(3R,4R)-3-〔(R)-1-异丙基二甲基硅氧乙基〕-4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2-酮溶于1.58毫升吡啶，将此溶液在氮气氛下冷至9℃，往其中加入0.52毫升乙酸酐和0.025 毫升三甲基氯硅烷，混合物在9℃搅拌40小时。反应完成后，按实施例28中的方法处理反应混合物，得229 毫克半固体物。所得半固体物用硅胶柱色谱〔正己烷/乙酸乙酯=10/1(体积/体积)〕处理，得176 毫克(产率：64.4%) 目的物(3R,4R)



-4- 乙酰氧基-3- ( (R)-1-异丙基二甲基硅氧乙基) 氮杂环丁-2- 酮, 白色结晶。

所获化合物的具体比例, 熔点和核磁共振氢谱的结果与实施例2: 相同。

#### 实施例41

-----

(4-乙酰氧基-3- (1- (二甲基-(1,2-二甲基丙基)-硅氧基) 乙基) 氮杂环丁-2- 酮的制备)

将300 毫克3- (1- (二甲基-(1,2-二甲基丙基)-硅氧基) 乙基) -4-三甲基硅氧基氮杂环丁-2- 酮溶于1.47毫升吡啶中, 并在氮氛下将其冷至9 °C, 往此溶液中加入0.49毫升乙酸酐和0.023·毫升三甲基氯硅烷, 混合物于9 °C搅拌40小时。反应完成后, 按实施例28中的方法处理反应混合物, 得到201 毫克半固体物。所得半固体物用硅胶柱色谱〔正己烷/ 乙酸乙酯=10/1(体积/ 体积)〕处理, 得175 毫克目的物4-乙酰氧基-3- (1- (二甲基-(1,2-二甲基丙基) 硅氧基) 乙基) 氮杂环丁-2- 酮, 白色固体, 其物理性质的数据如下。

核磁共振氢谱 (90兆赫兹, 氘代氯仿),  $\delta$  (ppm)

0.08 (6H, 单峰),                      0.70 (1H, 多重峰),

0.85 (9H, 三个双重峰),              1.20 (3H, 双重峰),

1.80 (1H, 多重峰),                    2.02 (3H, 单峰),

3.10 (1H, 双二重峰),                4.15 (1H, 多重峰),

5.80 (1H, 双重峰),                    7.20 (NH)

除了上述实施例中所使用的成份外, 实施例中也可使用本说明书所陈述的其它成份而得到同样的结果。