

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 842515 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **842515**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D205/08

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **21.06.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.06.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.12.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.06.1983 HU 2218/83

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19-21, Gyömrői út Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

2 •Biogal Gyogyszergyar RT., Pallagi u. 13 4042 Debrecen, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Lempert, Karoly, Hungary, UNKARI, (HU)

2 •Doleschall, Gabor, Hungary, UNKARI, (HU)

3 •Fetter, Jozsef, Hungary, UNKARI, (HU)

4 •Hornyak, Gyula, Hungary, UNKARI, (HU)

5 •Nyitrai, Jozsef, Hungary, UNKARI, (HU)

6 •Simig, Gyula, Hungary, UNKARI, (HU)

7 •Zauer, Karoly, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Seppo Laine Oy, PL 339, 00181 Helsinki

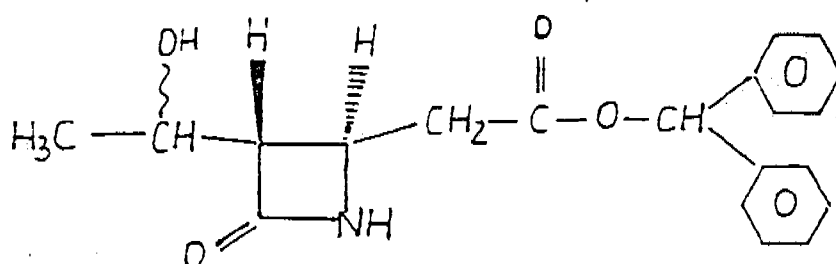
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä heterosyklisten etikkahappestereiden valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av heterocykliska ättikssyrastrar.

Heterosykliset etikkahappoesterit ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet heterosykliset etikkahappoesterit ja menetelmä niiden valmistamiseksi. Etenkin keksinnön kohteena ovat uudet kaavan I



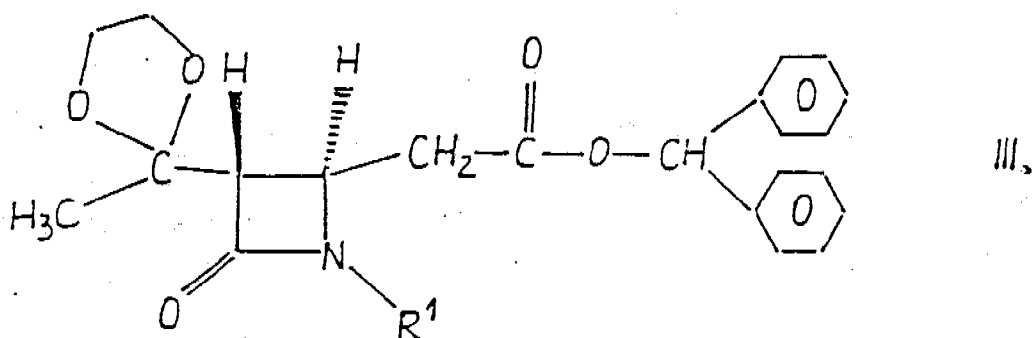
mukaiset diastereomeerit ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Uudet kaavan I mukaiset diastereomeerit ovat käyttökelpoisia väliaineina tienamysiinin, hyvin tunnetun antibiootin valmistamiseksi.

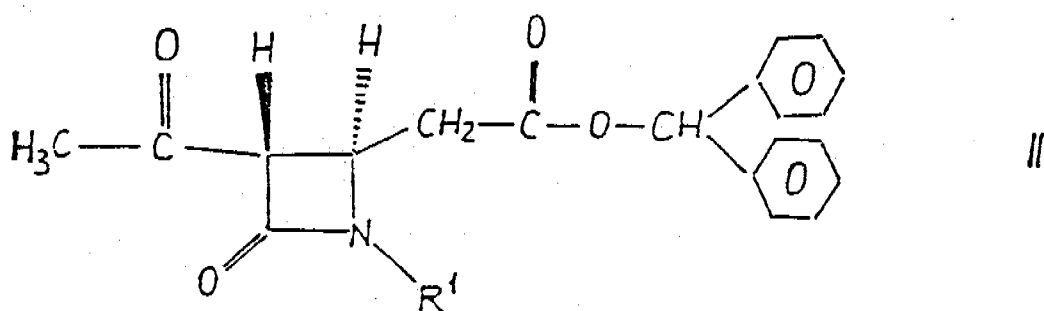
Tienamysiini on laajaspektrinen antibiootti, mikrobiologinen menetelmä sen valmistamiseksi on esitetty US-patentissa 3,950,357 ja viimeisin synteesi mainitun antibiootin valmistamiseksi on esitetty eurooppalaisessa patentissa 62,840.

On todettu, että kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yksinkertaisilla reaktiovaiheilla, uusien väliaineiden kautta ja suurilla saannoilla yhdisteistä, jotka on esitetty aikaisemmassa HU-patenttihakemuksessamme 4014/81. Mainitut yhdisteet vastaavat yleiskaavaa III

FI 824577



(jossa R^1 merkitsee vetyatomia tai amidisuojaryhmänä fenyyli- tai bentsyyli-ryhmää, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla metoksiryhmällä). Yleiskaavan III mukainen yhdiste alistetaan deketalisointiin, näin saatu yleiskaavan II



mukainen yhdiste (jossa symbolilla R^1 on yllä esitetty merkitys) pelkistetään, ja poistetaan mahdollisesti läsnä oleva amidisuojaryhmä. Siten saadaan yleiskaavan I mukaisten diastereomeerien uusi pari, joka voidaan erottaa sen komponenteiksi kromatografialla.

Kaavan I mukaisista diastereomeereistä bentshydryyli-ryhmä voidaan poistaa katalyyttisen hydrauksen avulla, jolloin saadaan vastaava atsetidinyylietikkahappo-johdannainen. Viimeksi mainittu ja sen muunto tienamysiiniksi on esitetty eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 62,840.

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä uusien yleiskaavan I mukaisten diastereomeerien valmistamiseksi, jossa menetelmässä poistetaan etyleeniketaaliryhmä yleiskaavan III

mukaisesta yhdisteestä (jossa R^1 merkitsee vetyatomia tai amidisuojaryhmänä fenyyli- tai bentsyyli-ryhmää, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla metoksiryhmällä) ja pelkistetään näin saatu uusi yleiskaavan II mukainen yhdiste (jossa symbolilla R^1 on yllä esitetty merkitys) ja eristetään näin saatu tuote - haluttaessa amidisuojaryhmän poistamisen jälkeen - ja haluttaessa erotetaan näin saatu diastereomeerien pari sen komponenteiksi.

Esillä olevan keksinnön menetelmän mukaisesti yleiskaavan III mukaista yhdistettä käytetään lähtöaineena.

Yleiskaavan III mukaiset uudet yhdisteet on esitetty HUPatenttihakemuksissamme 4013/81 ja 4014/81, niiden valmistusmenetelmä on esitetty samoin esillä olevan julkaisun esimerkeissä.

Etyleeniketaaliryhmä voidaan poistaa yleiskaavan III mukaisista yhdisteistä hapon avulla. Tahan tarkoitukseen voidaan käyttää sulfonihappoa (esim. p-tolueenisulfonihappoa), silyylihalidia (esim. silyylihalidia, joka on valmistettu natriumjodidin ja piitetrakloridin tai natriumjodidin ja trimetyylipiikloridin seoksesta) tai mineraalihappoa (mieluummin perkloorihappoa). Deketalisointireaktio voidaan suorittaa sopivassa orgaanisessa liuottimessa, mieluummin ketonin (esim. asetonin) tai klooratun hiilivedyn ja asetonitriilin seoksessa.

Reaktioseos neutraloidaan sitten ja näin saatu uusi yleiskaavan II mukainen yhdiste eristetään haluttaessa.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat edelleen uudet yleiskaavan II mukaiset yhdisteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Yleiskaavan II mukaiset yhdisteet pelkistetään. Pelkistys voidaan suorittaa mieluummin kompleksilla metallihydridillä, etenkin alkali-[tetrahydro-boraatti-(III)]:lla.

Jos lähtöaineena käytetään yleiskaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on vety, saadaan kaavan I mukaisten diastereomeerien pari suoraan pelkistyksen jälkeen.

Jos lähtöaineena käytetään yleiskaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on amidisuojarahma, mainittu amidisuojarahma poistetaan pelkistyksen jälkeen. Mainittu suojarahma voidaan poistaa hapetusaineen avulla. Siten dimetoksi-bentsyyli-ryhmä voidaan poistaa peroksidisulfaattityyppisellä hapetusaineella, metoksi-fenyyli-ryhmä käyttämällä samanaikaisesti cerium(IV)-suolaa ja happoa, kun taas amino-fenyyli-suojarahma voidaan poistaa cerium(IV)-suolan ja hapon avulla tai käyttämällä kromitrioksidia jääetikassa.

Näin saatu diastereomeerien pari voidaan haluttaessa erottaa sen komponenteiksi. Tämä vaihe suoritetaan mieluummin kromatografisilla menetelmillä. Adsorbenttina voidaan käyttää silikageeliä (Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆) ja eluenttina bentseenin ja asetonin 7:3-seosta.

Esillä olevan keksinnön muut yksityiskohdat selviävät seuraavista esimerkeistä rajoittamatta suojan piiriä mainittuihin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

Bentshydriyli- $\{ (2RS, 3SR) - 3[1-(RS \text{ ja } SR) - \text{hydroksietyyli}] - 4\text{-okso-2-atsetidinyyli-asetatti} \}$

Seosta, jossa on 4,89 g (10,0 millimoolia) bentshydriyli- $\{ (2RS, 3SR) - 1-(2,4\text{-dimetoksi-bentsyyli}) - 3-[1-(RS \text{ ja } SR) - \text{hydroksietyyli}] - 4\text{-okso-2-atsetidinyyli-asetattia} \}$, 10,81 g (40,0 millimoolia) kaliumperoksidisulfaattia ($K_2S_2O_8$), 28,65 g (80,0 millimoolia) natriumvetyfosfaattia ($Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$), 56,0 ml asetonitriiliä ja 21,0 ml vettä, kuumentaan kiehumaan sekoittaen 3 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdetetään, suodatetaan ja suodos erotetaan. Suodoksen vesipitoinen kerros uutetaan kolme kertaa kulloinkin 50 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, uutetaan

10%:sella vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä öljy viimeistellään kromatografian avulla (adsorbentti: Kieselgel G, eluointiliuos: dikloorimetaanin ja asetonin 7:1-seoksella).

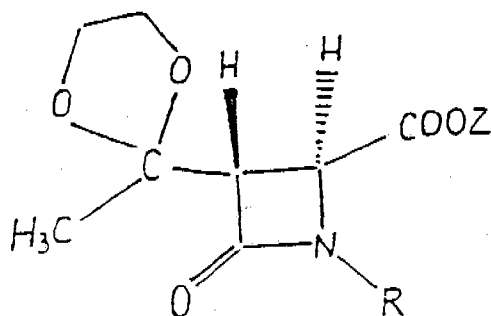
Siten saadaan 1,73 g haluttua seosta, saanto: 51%.

IR (KBr): 3400, 3250, 1755, 1735 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,18-1,32 dd(3H); 2,20-3,00 m (1H + 2H + 1H); 3,65-4,28 m (1H + 1H); 6,1 s (1H); 6,9 s (1H); 7,30 s (10H).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Suspensioon, jossa on 41,2 g (0,109 moolia) trans-etyyli-[1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidiini-karboksylaattia] (tämä yhdiste on esitetty HU-hakemusjulkaisussa 2263/80 ja se vastaa yleiskaavaa VI,



VI

jossa Z on etyyli ja R merkitsee dimetoksi-bentsyyliä) ja 50 ml etanolia, lisätään sekoittaen ja jäähdyttämällä ulkoisesti jääkylmällä vedellä liuos, jossa on 5,21 g (0,130 moolia) natriumhydroksidia 60 ml:ssa vettä, ja seosta sekoitetaan, kunnes muodostuu kirkas liuos (noin 20 minuuttia). Liuokseen lisätään 100 ml vettä ja seosta uutetaan 10 ml:lla eetteriä. Vesipitoinen faasi tehdään happameksi konsentroi-

dulla kloorivetyhapolla pH-arvoon 1 ja uutetaan nopeasti kerran 100 ml:lla ja kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetaania. Dikloorimetaaniliuos kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäljelle jäävä öljy kiteytetään uudelleen tolueenin ja petrolieetterin seoksesta. Näin saadaan 35 g trans-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidiini-karboksyylihappoa, saanto 92%. Tämä yhdiste vastaa yleistä kaavaa VI (Z on vety ja R merkitsee dimetoksibentsyyliä). Sp.: 117 - 118°C (tolueeni).

Analyysi kaavalle: $C_{17}H_{21}NO_7$ (351,35)

laskettu: C% = 58,11; H% = 6,03; N% = 3,99;

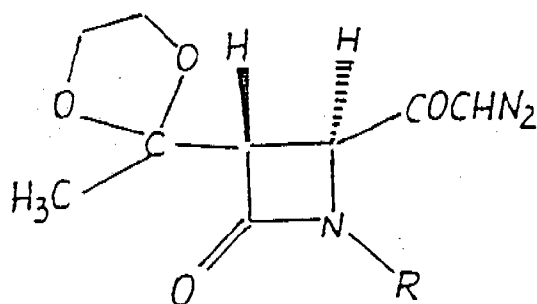
löydetty: C% = 58,17; H% = 6,30; N% = 4,24.

IR(KBr): 3500-2500, 2900, 1760, 1720 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ 1,39 (s, 3H), 3,50 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz),
3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (d, 1H,
 $J = 2,5$ Hz), 3,96 (m, 4H), 4,21 + 4,56 (d,
2H, $J_{AB} = 15$ Hz), 6,44 (m, 2H) + 7,15 (d,
1H, $J = 10$ Hz), 7,58 (leveä, s, 1H).

b) Liuokseen, jossa on 17,6 g (50 millimoolia) trans-1-2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidiini-karboksyylihappoa (valmistettu esimerkin 1a mukaisesti) 150 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 7,3 ml (52,5 millimoolia) trietyyliamiinia ja sen jälkeen lisätään jääjäähdytyksessä 5,0 ml (52,5 millimoolia) etyylikloroformaattia. Reaktioseos jäähdytetään -15°C:seen ja sitä sekoitetaan tässä lämpötilassa 20 minuuttia, minkä jälkeen tässä lämpötilassa argonatmosfäärissä saostunut trietyyliamiinisuola suodatetaan. Suodokseen lisätään liuos, jossa on 150 millimoolia diatsometaania ja 230 ml kylmää dietyylieetteriä. Liuosta sekoitetaan ja sen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen 2 tunnin kuluttua seos haihdutetaan kuiviin. Ruskea viskoosi massa liuotetaan 20 ml:aan bentseeniä ja alistetaan pylväskromatografiaan (adsorbentti: 150 g Kieselgel 60, läpimitta: 0,063-0,200 mm;

eluentti: bentseenin ja asetonin 7:2-seos). Näin saadaan 12,0 g trans-4-(diatso-asetyyli)-1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-2-atsetidinonia, saanto 64%. Tämä yhdiste vastaa yleiskaavaa V,



V

jossa R on dimetoksibentsyyli.

Analyysi kaavalle $C_{18}H_{21}N_3O_6$ (3,75,37)

laskettu: C% = 57,59; H% = 5,64;

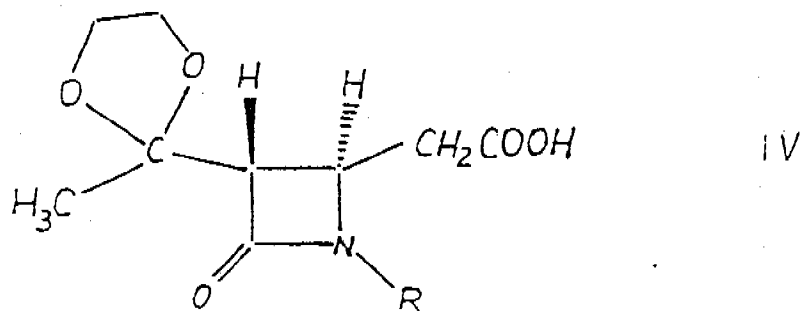
löydetty: C% = 57,78; H% = 5,39.

IR(KBr): 2900, 2110, 1760 cm^{-1} .

c) Seosta, jossa on 2,25 g (6 millimoolia) trans-4-(diatso-asetyyli)-1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-2-atsetidinonia, 100 ml peroksidi-vapaata tetrahydrofuraania ja 50 ml vettä, säteilytetään Pyrex-laitteessa, joka on varustettu upotuslampulla, argon-atmosfäärissä noin 4 tuntia korkeapaine-elohopeahöyrylampulla (HPK 125). Liuos haihdutetaan 50 ml:aan tyhjössä ja jäännös laimennetaan vedellä 130 ml:aan. Vesipitoiseen liuokseen lisätään 2,4 ml 10%:sta vesipitoista natriumhydroksidiliuosta. Alkalinen liuos uutetaan kolme kertaa kulloinkin 20 ml:lla dikloorimetaania ja vesipitoinen kerros tehdään happameksi konsentroidulla kloorivetyhapolla pH-arvoon 2. Hapan liuos uutetaan kolme kertaa kulloinkin 20 ml:lla dikloorimetaania. Uute kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään eetteristä ja suodatetaan.

Siten saadaan 1,82 g [trans-1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidinyyli]-etikkahappoa, saanto 83%.

Tämä yhdiste vastaa yleiskaavaa IV



(R on dimetoksibentsyyli).

Sp.: 124°C (eetteri).

Analyysi kaavalle $C_{18}H_{23}NO_7$ (365,37):
 laskettu: C% = 59,17; H% = 6,34; N% = 3,83;
 löydetty: C% = 59,22; H% = 6,49; N% = 4,07.

IR(KBr): 3500-2300, 2900, 1730, 1700 cm^{-1} .

d) Liuokseen, jossa on 5,48 g (15 millimoolia) [trans-1-2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidinyyli]-etikkahappoa, joka on valmistettu esimerkin 1c) mukaisesti 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään sekoittaen huoneenlämpötilassa 3,05 g (15,75 millimoolia) difenyyliidiatsometaania. Sen jälkeen kun typen kehitys on päättynyt, jäljelle jäävä difenyyliidiatsometaani hajotetaan lisäämällä muutama tippa etikkahappoa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös (6,77 g) eristetään.

e) 5,31 g (10,0 millimoolia) esimerkin 1d) mukaisesti saatua jäännöstä (joka koostuu bentsyhydriyli-(2 RS, 3 SR)-[1-2,4-dimetoksibentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidinyyli]-asetaatista) liuotetaan 100 ml:aan vedetöntä asetonia ja liuos jäähdytetään 0°C:seen, minkä

jälkeen lisätään 2,0 ml (24,0 millimoolia) 70%:sta perkloorihappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 45 minuuttia jää-jäähdytyksessä, minkä jälkeen lisätään 2,20 g (2,64 millimoolia) natriumvetykarbonaattia ja seosta sekoitetaan vielä 10 minuuttia. Suspensio haihdutetaan tyhjöissä kuumentamatta, jäännös liuotetaan 60 ml:aan metanolia, minkä jälkeen lisätään jääjäähdytyksessä ja sekoittaen 0,370 g (10,0 millimoolia) natrium-[tetrahydridoboraatti-(III)]:a. Reaktio kestää noin tunnin ajan. Seos tehdään happameksi etikkahapolla pH-arvoon 7 ja metanoli tislataan pois. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan dikloorimetaania ja uutetaan kaksi kertaa kummallakin kerralla 25 ml:lla vettä ja 25 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Siten saadaan 3,00 g bentshydriyli-[(2 RS, 3 SR)-1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-[1-(RS ja SR)-hydroksietyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli-asetaatia]-seosta, saanto 61%.

IR(KBr): 3400, 1725 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1,06-1,24 dd (3H); 2,20-3,06 m (1H+1H+2H); 3,55-3,95 m (3H+3H+1H+1H); 3,95-4,10 m (2H); 6,36-6,50 m (2H); 6,90 s (1H); 7,05-7,40 m (10H+1H).

Esimerkki 2

Bentshydriyli-[(2 RS, 3 SR)-3-[1-(RS ja SR)-hydroksietyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli-asetaatia]

0,381 g (1,0 millimoolia) bentshydriyli-[(2 RS, 3 SR)-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidinyyli]-asetaatia] liuotetaan 10 ml:aan asetonia ja lisätään liuokseen jääjäähdytyksessä, jossa on 0,2 ml (2,3 millimoolia) 70%:sta vesipitoista perkloorihappoa, minkä jälkeen lisätään 45 minuutin kuluttua 0,20 g (2,4 millimoolia) natriumvetykarbonaattia. Seosta sekoitetaan 5 minuuttia ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä kylmänä. Jäännös suspendoidaan 10 ml:aan vedetöntä metanolia, minkä jälkeen lisätään

jääjäähdytyksessä ja sekoittaen 0,038 g (1,0 millimoolia) natriumboorihydridiä (NaBH_4), seosta sekoitetaan 3 tuntia, jäähdytetään, neutraloidaan kylmällä etikkahapolla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös suspendoidaan dikloorimetaaniin, uutetaan vedellä, dikloorimetaaniliuos kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja puhdistetaan kromatografoimalla (adsorbentti: Kieselgel PH 254; eluentti: dikloorimetaanin ja asetonin 7:1-seos). Siten saadaan 0,25 g haluttua tuotetta, saanto 74%. Näin saadun tuotteen fysikaaliset vakiot ovat identtiset esimerkin 1 mukaisesti valmistetun yhdisteen kanssa.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 5,48 g (15 millimoolia) [trans-1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidinyyli]-etikkahappoa, joka on valmistettu esimerkin 1c) mukaisesti, ja 50 ml dikloorimetaania, lisätään sekoittaen huoneenlämpötilassa 3,05 g (15,75 millimoolia) difenyyliidiatsometaania. Sen jälkeen kun typen kehitys on päättynyt, jäljelle jäävä difenyyliidiatsometaani hajotetaan lisäämällä muutama tippa etikkahappoa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös (6,77 g) liuotetaan 84 ml:aan asetonitriiliä. Liuokseen lisätään 16,20 g (60 millimoolia) kaliumperoksidisulfaattia ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), 21,60 g (120 millimoolia) dinatriumvetyfosfaattimonohydraattia ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ja 54 ml vettä, seosta sekoitetaan tehokkaasti 4 tuntia, kuumennetaan kiehumaan ja jäähdytetään. Kylmä reaktioseos suodatetaan ja suodoksen kerrokset erotetaan. Vesipitoinen faasi uutetaan kolme kertaa kulloinkin 30 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan bentseeniin ja liuos viimeistellään kromatografisella menetelmällä (adsorbentti: Kieselgel 60, läpimitta: 0,050 - 0,200 mm; eluentti: bentseenin ja asetonin 7:2-seos. Näin saadaan 2,68 g bentshydryyli-(2 RS, 3 SR)-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-4-okso-2-atsetidinyyli]-asetaatia, saanto: 47%.

Sp.: 130°C (etanoli)

Analyysi yhdisteelle: $C_{22}H_{23}NO_5$ (387,41)
 laskettu: C% = 69,27; H% = 6,08; N% = 3,67;
 löydetty: C% = 69,15; H% = 6,20; N% = 3,55.

IR (KBr): 3250, 2900, 1760, 1740 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ 1,39 s (3H), 2,63 dd (2H, $j = 4,4$ Hz) ja
 2,89 dd (2H, $J = 9,1$ Hz), 3,97 m (5H),
 6,12 s (1H), 6,9 s (1H), 7,28 s (10H).

Esimerkin 1 tai 2 mukaisesti valmistettu tuote voidaan muuntaa (2 RS), 3 SR)-3-[1-(SR)-hydroksietyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli-etikkahapoksi seuraavasti. (Viimeksi mainittu tuote on tienamysiinin välituote ja se on esitetty eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 62 840).

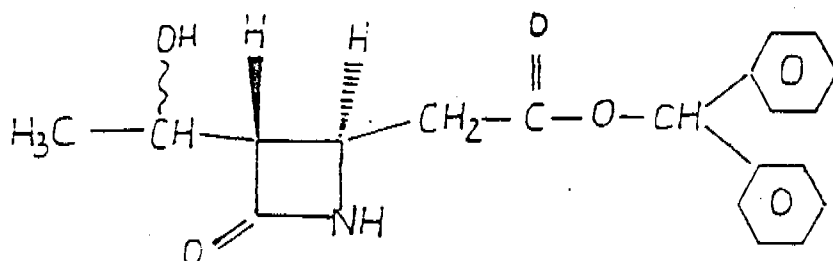
Seosta, jossa on 0,399 g (1,0 millimoolia) bentshydriyili-(2 RS, 3 SR)-3-[1-(RS ja SR)-hydroksietyyli]-2-atsetidinyyli]-asetaatia, 0,03 g 10%:sta palladium-hiilikatalyysaattoria ja 15 ml vedetöntä etanolia, sekoitetaan vetyatmosfäärissä, kunnes vedyn kehitys päättyy (noin 6 tuntia). Katalyysaattori suodatetaan pois, suodos haihdutetaan tyhjössä kylmässä. Jäännös käsitellään eetterillä, dekantoidaan ja jäännös kuivataan. Näin saadaan 0,121 g (2 RS, 3 SR)-3-[1-(SR)-hydroksietyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli-etikkahappoa, saanto: 70%

IR (KBr): 3400, 3250, 1740-1660 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$ + DMSO): δ 1,25 d (3H, $J = 6$ Hz); 2,58 d (2H, $J = 6$ Hz); 2,9 dd (1H, $J = 5,3$ Hz ja $J = 2,3$ Hz); 3,7-4,2 m (1H + 1H).

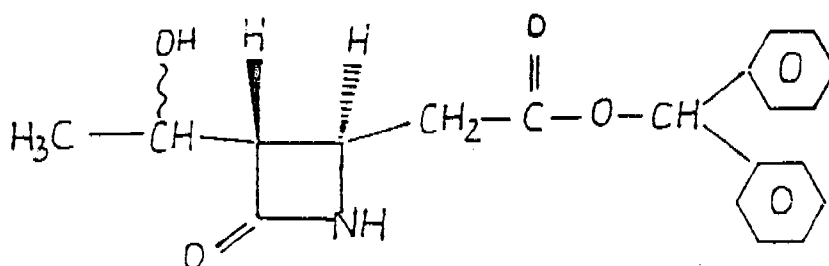
Patenttivaatimukset:

1. Uudet kaavan I

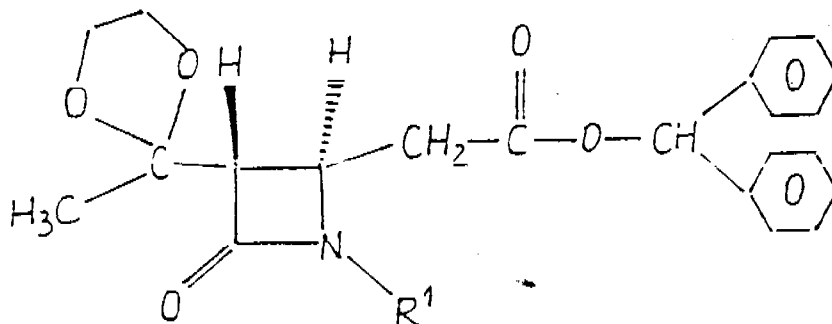


mukaiset diastereomeerit.

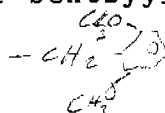
2. Menetelmä uusien kaavan I



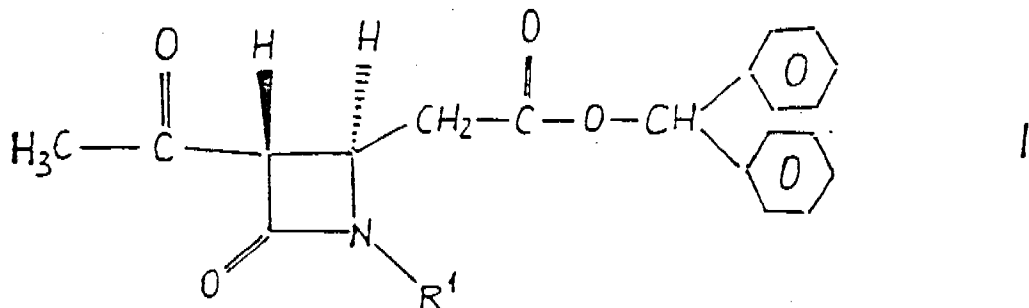
mukaisten diastereomeerien valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että poistetaan etyleeniketaaliryhmä yleiskaavan III



mukaisesta yhdisteestä (jossa R¹ merkitsee vetyatomia tai amidisuojausryhmänä fenyyli- tai bentsyyli- tai bentsyyliryhmää, joka on va-



linnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla metoksiryhmällä) ja pelkistetään näin saatu uusi yleiskaavan II



mukainen yhdiste (jossa kaavassa R^1 merkitsee samaa kuin yllä) ja eristetään näin saatu tuote - haluttaessa amidisuojarahmian poistamisen jälkeen - ja haluttaessa erotetaan näin saatu diastereomeerien pari sen komponenteiksi.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että etyleeniketaaliryhmä lohkaistaan mineraalilihapolla.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että etyleeniketaaliryhmä lohkaistaan ketonin läsnäollessa.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että pelkistys suoritetaan kompleksilla metallihydridillä.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aminosuojaryhmä poistetaan hapettavalla aineella.

7. Uudet yleiskaavan II mukaiset yhdisteet (joissa symbolilla R^1 on patenttivaatimuksessa 2 määritelty merkitys).

EP 1+ 26816 (COTD 205/08)
1+ 62840

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Tetrahedron Letters vol. 22, no. 51,
1981, s. 5205-5208

Chemical Abstracts vol. 98, 1983,
89150 t

Eija Parkko

Allekirjoitus