

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11)

(13)

194 569 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 499/00

(21) (4118/84)

(22) A bejelentés napja: 84. 11. 06.

A bejelentés elsőbbsége:

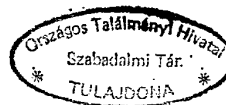
(33) US

(32) 83. 11. 07

(31) (549 535)

(41) (42) Közzététel napja: 86. 11. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 01. 10.



Feltaláló(k): (72)

Girijavallabhan Viyyoor M., Parsippany, Ganguly Ashit K., Upper Montclair,
Pinto Patrick, Mine Hall, Versace Richard W, Ringwood, New Jersey, US

Szabadalmaz: (73)

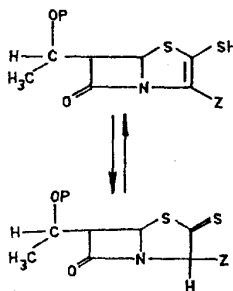
Schering Corporation, Kenilworth, New
Jersey, US

(54) ELJÁRÁS PENÉM-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ALKALMAS TAUTOMER TIONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány javított eljárás a IXa és IXb általános
képletű tautomer tionok előállítására.

A képletben

P hidrogénatom vagy triklór-etoxi-karbonil- vagy
trimetil-szilil-csoport közül kiválasztott hidr-
oxil-védőcsoport,Z $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ vagy $-\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
csoport és R^2 alkil-szilil-csoport.Az eljárás szerint megfelelő azetidinből kiindulva
többlépéses eljárással állítják elő a kívánt terméket.A tionok peném-származékok előállításához alkal-
mazhatók.

(IX a)

(IX b)

A találmány tárgya javított eljárás IXa és IXb általános képletű tautomer tionok előállítására; a képletben P hidrogénatom vagy hidroxivédőcsoport, $Z - \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ vagy $-\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ csoport, és R^2 trimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil- vagy más, azonos szerepet betöltő kevés szénatomos alkil-szilil-csoport. A IXa és IXb általános képletű vegyületek alkalmasak 6-(hidroxietil)-2-helyettesített-tiopentem-3-karbonsav-származékok (penemek) előállítására. A penemek a szintetikus béta-laktámok családjának újabb csoportját képezik, amelyek potenciális antibiotikus hatást mutatnak.

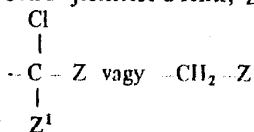
A 4 443 373 számú amerikai szabadalmi leírásban és a 83111615.7 számú európai szabadalmi bejelentésünkben (nyilvánossághozataltí száma 110820) a tautomer tionok előállítására soklépéses, ezüstöt tartalmazó közbelső terméket alkalmazó eljárások kerültek ismertetésre. Ezek az eljárások magas hozamúak, azonban nem gazdaságosak, mivel drága, ezüstöt tartalmazó reagens szükséges a megvalósításukhoz.

A találmány szerinti eljárás elkerüli az ezüsttartalmú reagens használatát, miközben a hozama még mindig magas. Emellett, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek lehetnek lényegében az egyik sztereoizomer formában, ha a kiindulási azetidinon speciális sztereoizomer formáját alkalmazzuk.

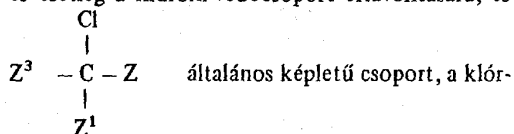
A találmány szerinti eljárás szükségtelenné teszi a 4 443 373 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárás d) lépését és a 445 295 számú, 1982. november 29-én tett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (amelyet 1984. április 17-én publikáltak) A és B eljárásának d), valamint a C eljárásának b) lépését. Ez utóbbi bejelentés a 83111615.7 számú, 110 820 szám alatt nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés elsőbbségi irata.

A találmány a IXa és IXb általános képletű tautomer tionok előállítására vonatkozik; a képletben $Z - \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ általános képletű vagy $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ képletű csoport, P hidrogénatom vagy hidroxivédőcsoport és R^2 trimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil- vagy más, azonos szerepet betöltő trialkil-szilil-csoport, az eljárás a következő lépésekből áll:

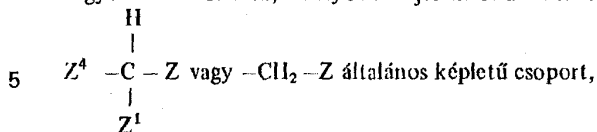
A) egy XX általános képletű vegyületet – amelyben P' jelentése a fenti, Z^3



általános képletű csoport, amelyben Z jelentése a fenti és $\text{Z}^1 - \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport, amelyben R^2 jelentése a fenti, R^1 eltávolítható kén-védőcsoportként trifenil-metil-, dimetil-fenil-, 2-piranil- vagy kevés szénatomos alkil-karbonil-csoport – erős savban elemi cink sztöchiometriai feleslegével kezelünk az eltávolítható kén-védőcsoport, és esetleg a hidroxivédőcsoport eltávolítására, és ha



atom eltávolítására, és így egy XXI általános képletű vegyület előállítására, amelyben P' jelentése a fenti és



amelyben Z és Z^1 jelentése a fenti;

B) a XXI általános képletű vegyületet VII általános képletű tiokarbonil-vegyülettel reagáltatjuk, amelyben Y és Y^1 kilépőcsoport, így ha $\text{Z}^3 - \text{CH} - \text{Z}$ általános

képletű csoport, VIII általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Z, Z^1 és P' jelentése a fenti, vagy ha $\text{Z}^3 - \text{CH}_2\text{Z}$ általános képletű csoport, XV általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Z, Y és P' jelentése a fenti;

C) ha a B) lépésben VIII általános képletű vegyületet kapunk, legalább egy mólekivivalens fluoridionnal kezeljük a IXa vagy IXb általános képletű vegyület előállítására, vagy

ha a B) lépésben kapott vegyület XV általános képletű, (i) és P' hidrogénatom, egy hidroxivédőcsoportot vezetünk be, így egy XVa általános képletű vegyületet kapunk, amelyben P' hidroxivédőcsoport és Y és Z jelentése a fenti, majd (ii) a XVa általános képletű vegyületet nemnukleofil erős bázissal kezeljük a IXa és IXb általános képletű vegyület előállítására.

Azokat a XX általános képletű közbelső vegyületeket, amelyekben $\text{Z}^3 - \text{Cl}$ általános képletű csoport,



a következő reakcióssal állíthatjuk elő:

A) egy II általános képletű azetidinont, amelyben R^1 kén-védőcsoportként trifenil-metil-, difenil-metil-, 2-piranil- vagy kevés szénatomos alkil-karbonil-csoport, és P' jelentése a fenti, egy IIIa és IIIb általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben Z és Z^1 jelentése a fenti, és ha P' hidrogénatom, egy hidroxivédőcsoportot vezetünk be, így egy IV általános képletű közbelső terméket kapunk, amelyben P'' hidroxivédőcsoport és R^1 , Z és Z^1 jelentése a fenti;

B) a IV általános képletű vegyületet klórozószerezrel kezeljük az V általános képletű vegyület előállítására, amelyben P'' , R^1 , Z és Z^1 jelentése a fenti. Ekkor kívánt esetben a P'' hidroxivédőcsoport eltávolítható.

A Z^3 helyén $-\text{CH}_2 - \text{Z}$ általános képletű csoportot tartalmazó XX általános képletű közbelső terméket a következő reakcióval állíthatjuk elő:

egy II általános képletű azetidinont, amelyben P' hidrogénatom vagy hidroxivédőcsoport, R^1 jelentése a fenti, egy XII általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben W kilépőcsoport, így a XIII általános képletű közbelső terméket kapjuk, amelyben R^1 , Z és P' jelentése a fenti.

A IXa és IXb általános képletű tautomer tion penem-antibiotikumá alakíthatjuk több lépésben, amelyek közül az első lépés egy X általános képletű vegyülettel – a képletben R szerves csoport, és Z^2 kilépőcsoport – vagy egy $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CHR}^{10}\text{R}^{11}$ általános

nos képletű vegyülettel, amelyben R^{10} hidrogénatom vagy trifluor-(kevés szénatomos) alkil- vagy dihidroxil-(kevés szénatomos) alkil-csoport vagy egy $R^3-CH=CH_2$ általános képletű vegyülettel, amelyben R^3 hidrogénatom vagy metilcsoport, végzett reakció, amelyben XI általános képletű vegyület keletkezik, a képletben P, R és Z jelentése a fenti.

A következő lépésben, ha $Z-CH_2CH_2CH=CH_2$ csoport, egy XI általános képletű vegyületből katalitikus körülmények között, alkáli bázis jelenlétében az allilvédőcsoportot eltávolítjuk (ha a termék ikerion, a védőcsoport eltávolításához csak a katalizátor és bármilyen enyhe nukleofil reagens, például víz, alkohol stb. szükséges), vagy ha $Z-COOCCH_2CH_2R^1$ általános képletű csoport, a XI általános képletű vegyületet egy ekvivalens fluoridionnal kezeljük az I általános képletű vegyület előállítására, amelyben R jelentése a fenti, és M hidrogénatom vagy alkálifémkation.

Ha másképp nem határozzuk meg, a „kevés szénatomos alkil” kifejezés az 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportokat, például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, terc-butil és hasonló csoportokat foglalja magába.

A „fluor-(kevés szénatomos) alkil” kifejezés olyan egyenes vagy elágazó szénláncú kevés szénatomos alkilcsoportokat foglalja magába, amelyek 1-6 fluor-atommal vannak helyettesítve.

A „halogén” fluort, klórt és brómot jelent.

Az „aril” kifejezés 6-10 szénatomos aromás csoportokat jelent, és magába foglalja például a fenil-, naftil- és a hasonló csoportokat.

Az „alkálifém” nátriumot és káliumot jelent.

A „hidroxil-védőcsoport” bármely olyan csoport, amelyet erre a célra szokásos alkalmazni, azzal a megkötéssel, hogy legyen kompatibilis a hidroxil-helyettesítővel a penem vázon, és legyen eltávolítható elemi cinkkel, vagy bármely más hagyományosan ilyen célra használt szerrel, amely nem támadja meg a penem szerkezetet. A találmány céljára előnyös hidroxil-védőcsoport például a triklór-etoxi-karbonil-, dimetil-terc-butil-szilil-, trimetil-szilil-oxi-karbonil- és trimetil-szilil-csoport.

Az előnyös sztereokémiájú reaktánsok és közbelső termékek a fenti eljárásban (5R, 6S, 8R)-sztereokonfigurációjú I általános képletű penemekhez vezetnek. Így a XX általános képletű kiindulási vegyület előnyösen a XXa általános képletnek megfelelő konfigurációjú. Az nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárás más sztereoizomerek esetében is alkalmazható, és magába foglalja a kívánt sztereokémiai konfigurációjú kiindulási anyag kiválasztását.

A kiindulási anyagok előállítása és a találmány szerinti eljárás megvalósítása legelőnyösebben úgy történik, hogy az egyes lépésekben képződött közbelső termékeket nem különítjük el, hanem a lombikban hagyjuk, és a következő reakciólépésnek megfelelően reagáltatjuk. Ez nagymértékben előnyössé teszi az eljárást, mivel néhány reakciót ugyanabban az oldószerben végeztünk el anélkül, hogy a kívánt terméket elkülönítsük.

Például amikor az V általános képletű kiindulási anyagot állítjuk elő, a IIIa és IIIb általános képletű vegyes észter a II általános képletű közbelső termék-

hez adjuk, és így a IV általános képletű hidroxil-közbelső terméket kapjuk. A IV általános képletű közbelső terméket aztán közvetlenül a klórozószerrel, előnyösen tionil-kloriddal kezeljük, így az V általános képletű klór-közbelső terméket kapjuk.

Amikor a találmány szerinti eljárást úgy valósítjuk meg, hogy kiindulási anyagként az előző bekezdésben leírt módon előállított V általános képletű vegyületet használjuk, az V általános képletű vegyületet közvetlenül elemi cinkkel erős savban, például sósavban kezeljük, hogy a 6-helyzetű hidroxil-védőcsoportot, az R^1 kén-védőcsoportot és a klóratomot eltávolítsuk, és olyan XXI általános képletű közbelső termé-

ket kapjunk, amelyben $Z^4-\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{Z}^1}{\text{C}}}-Z$ általános képletű

csoport. Így az eljárás A) és B) lépése, amelyben az V általános képletű kiindulási anyagot állítjuk elő, és a találmány szerinti eljárás ugyanabban a lombikban végezhető, ugyanabban az oldószerben, anélkül, hogy a közbelső termékek elkülönítése veszteséget okozna.

Hasonló módon a XXI általános képletű közbelső termék, amelyben $Z^4-\overset{\text{CH}}{\underset{\text{Z}^1}{\text{C}}}-Z$ általános képletű

csoport, közvetlenül elkülönítés nélkül használható a találmány szerinti eljárás lépésében.

Amikor a IXa és IXb általános képletű terméket penemmé alakítjuk, a IXa és IXb általános képletű termékek elkülönítése nem szükséges.

Az V általános képletű kiindulási anyag előállításának A) lépésében, amikor egy II általános képletű azetidint IIIa és IIIb általános képletű vegyülettel reagáltatunk a IV általános képletű közbelső termék előállítására, általában alkalmas szerves oldószerben és szobahőmérsékleten végezzük. A szerves oldószer előnyösen poláros szerves oldószer, így például dimetil-formamid, de más alkalmas oldószerek, polárosak és nempolárosak, mint például a tetrahydrofuran, acetonitril és dimetil-szulfoxid is használhatók. A IIIa és IIIb általános képletű diészterek, vegyes észterek vagy monoészterek és azok hidratált formái. Ezek a IIIa és IIIb általános képletnek felelnek meg, amelyekben Z és Z^1 jelentése a fenti, R^2 trimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil- vagy más, azonos szerepet betöltő kevés szénatomos alkil-szilil-csoport, cianocsoport vagy $-SO_2$ -aril általános képletű szulfocsoport. Előnyös a trimetil-szilil- és terc-butil-difenil-szilil-csoport, a legelőnyösebb a trimetil-szilil-csoport, mivel könnyen hozzáférhető és egyszerűen alkalmazható.

Ennek az eljárásnak a B) lépését, amelyben a IV általános képletű vegyületet klórozzuk, és így V általános képletű vegyületet kapunk, általában alkalmas szerves oldószerben, és kb. -15 és 10°C közötti hőmérsékleten, savmegkötő jelenlétében végezzük. Azokban az esetekben, amikor az alkalmazott oldószer maga is savmegkötő, külön savmegkötőt nem kell alkalmazni. Más szerves oldószer, így például metilén-klorid, kloroform, dimetil-formamid vagy acetonitril

is használható. Ebben az esetben külön szerves vagy szervetlen savmegkötőt kell adni a reakcióelegyhez. A megfelelő savmegkötők a szerves bázisok, így a piridin vagy trietil-amin és szervetlen bázisok, így például a nátrium- vagy kálium-karbonát. Mint fentebb említettük, a klórozási reakciót az A) lépés termékén közvetlenül, annak izolálása nélkül elvégezhetjük. Ha így járunk el, az oldószernek szükségszerűen azonosnak kell lennie az A) lépésben használttal. A klórozószer bármely, alkoholok kloriddá alakítására használt szer, így például tionil-klorid, oxalil-klorid, foszfor-oxi-klorid lehet. Ezek közül a tionil-klorid a legelőnyösebb.

A találmány szerint azt az eljárást, amelyben az V általános képletű klórozott közbenső termékkel dolgozunk, végezhetjük ugyanazon oldószerben, mint amelyet az V általános képletű közbenső termék előállítására szolgáló eljárás A) és B) lépéséhez használunk. Azonban bármely alkalmas szerves oldószert, például tetrahidrofuránt, metilén-kloridot vagy dimetil-formamidot is alkalmazhatunk. A cink aktivitásának fokozására vizet, vagy protonforrást adunk az elegyhez erős sav formájában. A reakciót általában -15°C és kb. szobahőmérséklet (25°C) közötti hőmérsékleten végezzük, a 0°C körüli hőmérséklet különösen előnyös.

A találmány szerinti eljárás B) lépését, amelyben a XXI általános képletű közbenső terméket $-Z^4$ $-CHZ$ általános képletű csoport – a VII általános

Z^1

képletű tiokarbonil-reagenssel a VIII általános képletű vegyületté alakítjuk, a XXI általános képletű közbenső termék elkülönítése nélkül hajtjuk végre. Így ugyanazt az oldószert is használhatjuk, amelyet az előző lépésben alkalmaztunk. Azonban a XXI általános képletű közbenső termék elég stabil ahhoz, hogy elkülönítsük és a jellemzőit meghatározzuk. A találmány szerinti eljárás B) lépésének megfelelő reakciót kb. 10°C és 45°C közötti hőmérsékleten, azonban általában előnyösen kb. szobahőmérsékleten (25°C) végezzük.

A VII általános képletű tiokarbonil-reagensben Y és Y^1 kilépőcsoport, és ezek lehetnek azonosak is. Ezek a kilépőcsoportok általában klór-, bróm- vagy jódatom, imidazolil- vagy aril-oxi, például naftil-oxi-csoport. A találmány szerinti eljáráshoz az 1,1'-tiokarbonil-diimidazol vagy a béta-naftil-oxi-tiokarbonil-klorid alkalmazása előnyös.

A találmány szerinti eljárás C) lépése a VIII általános képletű vegyületek 3-helyzetében levő Z^1 védett karboxilcsoport eltávolítását foglalja magába, amelynek eredményeként az egyensúlyban levő IXa és IXb általános képletű vegyületeket kapjuk. A C) reakciólépést általában megfelelő oldószerben, így például tetrahidrofuránban, etil-éterben vagy dioxánban, kb. 10°C és 45°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten (kb. 25°C) végezzük. A funkciócsoportra számítva egy ekvivalens fluoridiont adunk az elegyhez, hogy csak a Z^1 védett karboxilcsoportot, előnyösen trimetil-szilil-etilcsoporttal védett karboxilcsoportot távolítsuk el. Fluoridion-forrásként általában tetrabutil-ammónium-fluoridot használunk,

de bármilyen ekvivalens fluoridion-forrást is alkalmazhatunk.

A tetrabutil-ammónium-fluoridból sztöchiometrikus felesleget is vehetünk, mivel a tetrabutil-ammónium-fluorid lassan disszociál ezekben az oldatokban, és a Z csoport eltávolítása, különösen ha allilcsoporttal védett, sokkal lassúbb, mint a trimetil-szilil-etil-csoporttal védett karboxilcsoporté, ezért a tetrabutil-ammónium-fluorid feleslegének jelenléte (2 ekvivalens) csak egy funkciócsoport eltávolítását eredményezi. A reakció termékeként IXa és IXb általános képletű vegyületeket különíthetünk el, amelyeket penem-származékok szintézisére használhatunk fel.

Ha a IXa és IXb általános képletű vegyületeket $R-Z^2$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben R jelentése a fenti és Z^2 kilépőcsoport, IX általános képletű vegyületet kapunk. Ez a reakciólépés tulajdonképpen az előző folytatása, és így a IXa és IXb általános képletű vegyületek elkülönítése nélkül végezzük el.

Az átalakítást úgy is elvégezhetjük, hogy (kevés szénatomos)-fluor-alkil- (trifluor-metil)-szulfonátot (például $CF_3SO_3CHR^{10}R^{11}$ általános képletű vegyületet, amelyben R^{10} és R^{11} jelentése a fenti) adunk a IXa és IXb általános képletű vegyülethez. A reakciót általában megfelelő szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban és hasonlóknak végezzük. A reakció elősegítésére savmegkötő, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátot adunk a rendszerhez. A reakciót kb. -5°C és 30°C közötti hőmérsékleten végezzük, és az átalakulás általában 1-24 órán belül teljes.

A reakciósor utolsó lépése a 3-helyzetű karboxilcsoport védőcsoportjának eltávolítása valamely I általános képletű vegyület előállítására. Ha a védőcsoport allilcsoport, az eltávolítást úgy végezzük, hogy a XI általános képletű vegyületet palládium(O)-t és alkálil-alkil-karboxilátot vagy vizes karbonátot tartalmazó oldathoz adjuk. Ezt a lépést McCombie írta le a 4 314 942 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Ilyen körülmények között legelőnyösebben ebben a lépésben végbermegy az allil-védőcsoport eltávolítása és in situ az I általános képletű penem alkalisójának a képződése is. Ha a védőcsoport $-CH_2-CH_2-R^2$, a reakciókörülmények és reagenszek azonosak a találmány szerinti eljárás C) lépésében a VIII általános képletű vegyület reakciójánál alkalmazottakkal. Oldószerként előnyösen tetrahidrofuránt alkalmazunk, a reakciót szobahőmérsékleten (kb. $20-25^{\circ}\text{C}$) végezzük és fluoridion-forrásként tetrabutil-ammónium-fluoridot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás legelőnyösebb fogatosítása szerint Z^3 helyén $-CH_2-$ általános képletű csoportot tartalmazó XX általános képletű vegyületet használunk kiindulási anyagként.

Mint azt az előzőekben ismertetett fogatosítási módnál is leírtuk, néhány reakciólépésben keletkezett közbenső terméket nem különítünk el, hanem a reakcióedényben hagyjuk és a következő lépésnek megfelelően kezeljük. Ez nagyon előnyössé teszi az eljárást, mivel néhány lépés ugyanabban az oldószerben végezhető a kívánt termék elkülönítése nélkül.

Például, ha olyan XX általános képletű vegyületből, amelyben Z^3 $-CH_2-Z$ csoport, azaz XIII általá-

nos képletű anyagból indulunk ki, a XII általános képletű alfa-helyettesített allil-acetátnak a II általános képletű azetidinnel való hozzáadásakor a XIII általános képletű vegyület keletkezik, és ezt a közbelső terméket nem különítjük el, hanem a következő lépésben közvetlenül felhasználjuk.

A XIII általános képletű vegyületet egy II általános képletű azetidinnel 15–30 °C közötti hőmérsékleten, savmegkötő jelenlétében egy alfa-helyettesített allil-acetáttal, előnyösen olyan XII általános képletű vegyülettel, amelyben W kilépőcsoport, állítjuk elő. Előnyös W kilépőcsoport a tozil-, mezil-, trifluor-metánszulfonil-csoport vagy a klór-, bróm- és jódatom. Különösen előnyös W kilépőcsoport például a jodid és bromid.

Ha az alkalmazott oldószer maga is savmegkötő, például piridin, további reagens hozzáadására nincs szükség. Más esetben például szerves oldószer, így acetonnitril használható. Ilyen esetekben külön szerves vagy szervetlen savmegkötőt kell a rendszerhez adni. A reakciót előnyösen acetonnitrilben cézium-karbonát vagy tetraalkil-ammonium-hidroxid savmegkötő jelenlétében végezzük.

A találmány szerinti eljárás A) lépése, amely XIII általános képletű vegyületet, azaz Z^3 helyén $-CH_2-Z$ általános képletű csoportot tartalmazó XX általános képletű vegyületet használ kiindulási anyagnak, a XIII általános képletű vegyület olyan megfelelő XXI általános képletű tiollá való átalakítását foglalja magában, amelyben Z^4 $-CH_2-Z$ általános képletű csoport, oly módon, hogy a kén-védőcsoportot sztöchiometriai mennyiségű elemi cinkkel erős savban, például sósavban eltávolítjuk, ugyanolyan körülmények között, mint amelyeket a Z^3 helyén $-C-Z$ általános képletű csoportot tartalmazó XX általános képletű vegyületek átalakításánál alkalmazunk. Ennek az eljárásnak néhány pontján, a XVa általános képletű vegyület nemnukleofil erős bázissal való reakciója előtt, például a C/ii lépés előtt, a közbelső termék azetidinnel 3-helyzetű hidroxilcsoportját védeni kell. Ezt például a XVa általános képletű vegyület olyan vegyülettel való reakciójával oldhatjuk meg, amely alkalmas a hidroxil-védőcsoport bevitelére. Az előnyös hidroxil-védőcsoport a trimetil-szilil-csoport.

A találmány szerinti eljárás többi lépését ugyanolyan körülmények között hajtjuk végre, mint amilyeneket a Z^3 helyén $-C-Z$ általános képletű csoportot tartalmazó XX általános képletű vegyület esetében alkalmaztunk.

A C/ii lépést, amelyben a XVa általános képletű vegyületet IXa és IXb általános képletű tiónná ciklizáljuk, általában vízmentes szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban és hasonlóan végezzük. Egy erős bázis, például lítium-diizopropil-amid (LDA), lítium-di(trimetil-szilil)-amin és hasonló, lényegében

ekvimoláris mennyiségét adjuk a rendszerhez a gyűrű-zárás kiváltására. A reakciót általában -50 és -100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen -70 °C-on végezzük, amely 5 perc és 24 óra közötti időtartam alatt végbemegy.

A hidroxil-védőcsoportot a béta-laktám kémiában jól ismert módszerekkel távolíthatjuk el. Előnyösen, ha a 6-hidroxil-védőcsoport trimetil-szilil-csoport, enyhe vizes savoldat hozzáadásával, így például ecetsavoldattal a védőcsoportot eltávolíthatjuk.

A következő példák részleteiben ismertetik a találmány szerinti eljárásokat, a kiindulási anyag előállítás módjait és az eljárásokkal előállított közbelső termékek felhasználását. A példákban és a leírásban az NMR a mágneses rezonancia spektrumot, a „forgatás” a vegyületnek az optikai forgatóképességét alkalmas oldószerben, az MS a tömegspektrumot jelenti. Kromatográfiás adszorbensként, ha másé nem adjuk meg, kovasavgeélt használunk. A „zobahőmérséklet” 18 és 25 °C közötti hőmérsékletet jelent. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az anyagok és módszerek számos módosítása lehetséges anélkül, hogy a jelen találmány céljától és szándékától eltérnének. A találmány szerinti eljárás kitermelése az (a) művelettől a IXa és IXb általános képletű tiónná 20–25 %.

A kiindulási anyagok kiindulási anyagainak és közbelső termékeinek előállítása

A) Előállítás

(3S,4R)-3-(1-Triklór-etoxi-karbonil-oxi-etil)-4-trifenil-metil-tio-azetidin-2-on

Ez a példa egy előnyös II általános képletű vegyület előállítását mutatja be.

Egy 250 ml-es lombikba 7,8 g (0,0223 mol) 3-[(1-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-acetoxi-azetidin-2-on, 220 ml acetonnitrilt, 2,6 g (0,252 mol) cézium-karbonátot és 5,2 g (0,0188 mol) trifenil-metán-tiólt (tr. tiolt) mérünk. 5 órás keverés után további 1,0 g (0,0036 mol) trifenil-metán-tiólt adunk hozzá, és az elegyet még egy fél órán át keverjük. Egy éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk, a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, és az oldószereket vákuumban lepároljuk. A nyers reakció terméket durvaszemcséjű kovasavgeélt kromatografáljuk, eluálószerként metilén-kloridot, majd 10 és 20 % etilacetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk. Így 7,89 g (3S,4R)-3-[(triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on-t kapunk, amelynek NMR-spektruma a következő:

δ = 7,7–7,1, 16H; 5,05, 1H; 4,85, 2H, q(J = 18 Hz); 4,45, 1H, d(J = 1,5 Hz); 3,3, 1H, dd(J = 1,5, 9Hz); 1,5, 3H, d(J = 6 Hz).

B) Előállítás

Allil-(trimetil-szilil-etil)-keto-malonát

Ez a példa IIIa és IIIb általános képletű vegyület előállítását szemlélteti.

Egy 500 ml-es lombikba 25 g, 1 1/2 mol vizet tartalmazó ketomalonsavat, 250 mg p-toluolszulfonsavat, 58 g allil-alkoholt és 200 ml benzolt mérünk. Az elegyet Dean-Stark vízleválasztó alkalmazásával 6,5 órán át forraljuk. Az allil-alkohol és benzol feleslegét vákuumban való lepárlással eltávolítjuk. A maradékot vízzel mossuk, majd 2Hgmm nyomáson desztilláljuk, és a diallil-ketomalonátot sárga olaj formájában kapjuk, amely 89–92 °C-on forr. A 25 g diallil-ketomalonátot 14,9 g trimetil-szilil-etanolhoz adjuk, majd 0,5 ml 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-énnel elegyítjük. 24 óra eltelte után az elegyet hideg, 10 %-os foszfor-savval, majd vízzel mossuk. A kapott terméket szárítjuk, és 0,4 Hgmm-en desztilláljuk, így 12 g, 91–100 °C-on forró trimetil-szilil-etil-ketomalonátot kapunk.

NMR-spektrum: delta = 0,05 (9H, s); 1,05 (2H, t, J = 9 Hz); 4,35 (2H, t, 9Hz); 4,70 (2H, d, J = 6 Hz); 5,25 (2H, m); 5,80 (1H, m).

C) előállítás

Di(trimetil-szilil-etil)-ketomalonát

Ez a példa egy másik IIIa és IIIb általános képletű vegyület előállítását mutatja be.

a) 100 ml metilén-kloridban 22,50 g 2-trimetil-szilil-etanol oldunk. Ehhez 20,0 g trietil-amint adunk. Kb. –20 °C-ra való hűtés után 15 g frissen desztillált malonsav-diklorid 100 ml metilén-kloriddal készült oldatát lassan, 1,5 óra alatt adjuk hozzá. Az adagolás befejezése után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, ezután két alkalommal 500–500 ml vízzel, majd 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, amíg a pH 9 fölé emelkedik. Ezután az oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószer lepárlással eltávolítjuk, így 30,22 g terméket kapunk, amely a malonsav trimetil-szilil-etil-diésztere.

b) Az a) alatt leírt módon készített diésztert 300 ml benzolban oldjuk. Az oldathoz 140 mg benzoetsavat, 17 ml benzaldehidet és annyi pipereidint adunk, hogy a pH 9 legyen. Az oldatot Dean-Stark vízleválasztó feltét alkalmazásával forraljuk 8 órán át, ezután az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, és terinéként di(trimetil-szilil-etil)-benzilidén-malonátot kapunk.

c) A b) alatt leírt módon előállított benzilidén-malonátot 500 ml metilén-kloridban oldjuk és kb. 0 °C-ra hűtjük. Ezután ózont buborékoltatunk az oldatba, amíg a kék, kékes-zöld szín megmarad. Az ózon bevezetést ezután megszüntetjük, és az oldatot 5–10 percig állni hagyjuk. Ekkor nitrogént vezetünk a reakcióelegybe, amíg az ózon feleslegét teljesen eltávolítjuk. 75 ml dimetil-szulfidot adunk a reakcióelegyhez, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldatot ezután szárazra pároljuk, és a maradékot egy nyitott edénybe helyezzük, hogy az esetleg jelenlevő benzaldehid oxidálódjon. Egy éjszaka való állás után a félig kristályos tömeget metilén-kloridban oldjuk, és először telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd

vízzel mossuk. A mosott metilén-kloridos oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószer eltávolítjuk. A keletkezett olajos-kristályos terméket petroléterből átkristályosítjuk, így di(trimetil-szilil-etil)-ketomalonátot kapunk.

D) Előállítás

(3S, 4R)-1-[1-Hidroxi-1-allil-oxi-karbonil-1-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on

Ez a példa egy IV általános képletű vegyület előállítását szemlélteti.

Az A) előállítás szerint kapott (3S,4R)-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on 100 mg-ját egy száraz edényben levő 0,2 ml dimetil-formamidhoz adjuk. Ehhez a B) szerint előállított allil-(trimetil-szilil-etil)-ketomalonát 45 mg-ját, 0,0014 ml piridint és 0,0014 ml trietil-amint adunk. 50 percig hagyjuk szobahőmérsékleten állni az elegyet, majd az oldószer eltávolítása után a cím szerinti terméket kapjuk.

E) Előállítás

(3S,4R)-1-[1-Allil-oxi-karbonil-1-klór-1-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on

Ez a példa egy V általános képletű, azaz olyan XX általános képletű vegyület előállítását mutatja be,

amelyben $Z^3 - \overset{\text{Cl}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}} - Z$ általános képletű csoport.

4,26 g (3S, 4R)-1-(1-hidroxi-1-alloxi-karbonil-metil)-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-ont 10 ml metilén-klorid, 2 ml piridin és 1 g kalcium-karbonát elegyéhez adunk. A rendszert jeges fürdőben 0 és –5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. Ezután lassan 1,5 ml tionil-kloridot adunk hozzá. 25 perc alatt a reakció teljesen végbe megy. A reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és az oldószer eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélén kromatografáljuk, eluálószerként metilén-kloridot alkalmazunk. Így 3,48 g cím szerinti vegyületet kapunk.

F) Előállítás

(3S,4R)-1-(Allil-oxi-karbonil-metil)-3-(1-hidroxi-etil)-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on

Ez a példa egy XIII általános képletű, azaz olyan XX általános képletű vegyület előállítását szemlélteti, amelyben $Z^3 - \text{CH}_2 - Z$ általános képletű csoport.

3 g (3S, 4R)-3-(1-hidroxi-etil)-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-ont 0,286 g cézium-karbonátot tartalmazó

10 ml acetonitrilhez adunk, majd 0,2 g allil-alfa-jód-acetáttal elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 16 órán át. Ezután 50 ml éterrel hígítjuk, szűrjük, és az éteres réteget 1 %-os vizes foszorsavval, majd vízzel mossuk. Nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószer eltávolítása után habos szilárd anyagot kapunk.

NMR-spektrum: delta = 8,4 (1H, s); 7,65, (1H, d, J = 1 Hz); 7,05 (1H, d, J = 1 Hz); 5,95 (1H, d, J = 2 Hz); 5,8 (1H, m); 5,45–5,1 (2H, m); 4,3 (1H, m); 4,1 (2H, q, J = 16 Hz); 3,5 (d, d, J = 2,6 Hz); 1,35 (3H, d, J = 6 Hz).

G) Előállítás

(3R,4R)-1-[1-Hidroxi-1,1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on

Ez a példa egy IV általános képletű vegyület előállítását szemlélteti.

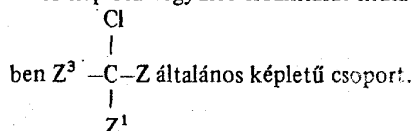
30,0 g, az A) alatt leírt módon előállított (3R,4R)-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on 6 ml dimetil-formamidban oldunk. Ehhez az oldathoz 2,0 g, a C) szerint előállított di(trimetil-szilil-etil)-ketomalonátot és molekulaszűrőt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten hagyjuk 2 napig állni, majd víz és metilén-klorid között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk és az oldószeri forgó bepárlóban eltávolítjuk. A nyers reakcióterméket kovasavgel oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot és 2 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk. Így 4,26 g (3R,4R)-1-[1-hidroxi-1,1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on kapunk.

NMR-spektrum: delta = 7,5–7,1 (1H); 5,05 (1H, m); 4,65 (2H, s); 4,5 (1H, d, J = 1,5 Hz); 4,2 (4H, m); 3,45 (1H, dd, J = 1,5, 7 Hz); 1,05 (3H, d).

H) Előállítás

(3R,4R)-1-[1-Klór-1,1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on

Ez a példa V általános képletű, azaz olyan XX általános képletű vegyület előállítását mutatja be, amely-



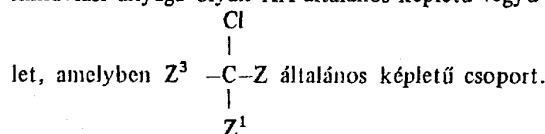
10 ml metilén-klorid, 2 ml piridin és 1,0 g kalcium-karbonát elegyéhez 4,26 g (3R,4R)-1-[1-hidroxi-1,1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on adunk. Az elegyet jeges fürdőbe helyezzük, 1,5 ml tionil-kloridot adunk lassan hozzá. Egy félóra alatt a reakció teljesen végbemegy. Az ele-

gyet ezután nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, amíg a pH 8 alá csökken, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. Kovasavgelén metilén-klorid eluálószerrel kromatografálva 3,48 g (3R,4R)-1-[1-klór-1,1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on kapunk.

A következő példák a IXa és IXb általános képletű vegyületeknek a találmány szerinti eljárással való előállítását mutatják be.

I. példa

Ebben a példában a találmány szerinti eljárás kiindulási anyaga olyan XX általános képletű vegyü-



A) (3S,4R)-1-[1-Allil-oxi-karbonil-1-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil-metil)-3-(1-hidroxi-etil)-4-szulfhidril-azetidin-2-on

3,48 g (3S,4R)-1-[1-(allil-oxi-karbonil)-1-klór-1-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil-metil)-3-[1-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-etil]-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-on 50 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldathoz 15 ml vizet és 8 g cinkport adunk. Jeges fürdőbe helyezzük, és részletekben 1 óra alatt sósavval adagolunk hozzá. 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük az oldatot még két órán át, majd 4 ml sósavat és részletekben további 6 g cinket adunk hozzá. A komponenseket még egy órán át reagáltatjuk, majd szűrjük az elegyet és az oldószerrel lepárlással eltávolítjuk. A nyers terméket metilén-kloridban oldjuk, és a szerves fázist vízzel mossuk. A nyers terméket kovasavgelén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 1 %-tól 25 térfogat%-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk. Így 1,64 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum: delta = 0,05 (s, 9H); 1,05 (m, 2H); 1,15 (d, 3H, J = 6); 2,2 (s, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,7 (m); 4,2 (m); 4,5 (m); 5,2 (m, 2H); 5,8 (m, 1H).

B) (3S,4R)-3-(1-Trimetil-szilil-oxi-etil)-1-[1-allil-oxi-karbonil]-1-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on

Az A) lépésben kapott (3S,4R)-3-(1-hidroxi-etil)-1-[1-allil-oxi-karbonil]-1-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil-metil)-4-szulfhidril-azetidin-2-on 10 ml vízmentes metilén-kloridban oldjuk. 0,783 ml (0,00316 mol) bisz(trimetil-szilil)-acetamidot adunk hozzá és 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

C) (5R,6S,8R)-2-Tiokarbonil-3-allil-oxi-karbonil-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-trimetil-szilil-oxi-etil)-penam

A B) lépés befejezése után ugyanahhoz az oldathoz

619 mg (0,00316 mol) 90 %-os tiokarbonil-diimidazolt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd szűrjük. Az oldatból a metilén-kloridot eltávolítjuk. A nyersteget kovásvégelen kromatografáljuk, eluálószerként 30 %-tól 0 %-ig változó mennyiségű ciklohexánt tartalmazó metilénkloridot használunk. Így 704 mg cím szerinti terméket kapunk. NMR-spektrum: delta = 6,2–5,6 (m, 1H); 5,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 5,5–5,1 (m, 2H); 4,7 (d, 2H, J = 5,5 Hz); 4,5–4,1 (m, 3H); 3,62 (dd, 1H, J = 1,5 Hz); 1,28 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,2–0,85 (m, 2H); 0,2–0,0 (m, 18H).

D) (5R,6S,8R)-2-Tiokarbonil-3-(allil-oxi-karbonil)-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penam

(VIII általános képletű vegyület szabad hidroxilcsoporttal)

Egy 25 ml-es lombikba 100 mg (5R,6S,8R)-2-tiokarbonil-3-(allil-oxi-karbonil)-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-trimetil-szilil-oxi-etil)-penámot, 1 ml tetrahidrofuránt, 0,05 ml vizet és 0,05 ml ecetsavat teszünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük. Etil-acetátot adunk hozzá és a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és aztán telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum: delta = 6,15–5,6 (m, 1H); 5,69 (d, 1H, J = 2 Hz); 5,55–5,12 (m, 2H); 4,8–4,6 (m, 2H); 4,5–4,0 (m, 3H); 3,67 (dd, 1H, J = 2,7 Hz); 2,8–2,3 (m, 1H); 1,37 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,2–0,8 (m, 2H); 0,3–0 (m, 9H).

E) (5R,6S,8R)-Allil-2-merkaptó-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karboxilát és (5R,6S,8R)-allil-2-tiokarbonil-6-(1-hidroxi-etil)-penám-3-karboxilát

7,7 mg (5R,6S,8R)-2-tiokarbonil-3-(allil-oxi-karbonil)-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penámhoz 1 ml tetrahidrofuránban lassan, szobahőmérsékleten 2 ekvivalens tetrabutil-ammonium-fluoridot adunk 40 ml tetrahidrofuránban. A vékonyréteg-kromatogram (kovasvágélen, 10 % etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridban) rögtön mutatja az egyik védőcsoport eltávolítása után dekarboxileződött termék jelenlétét.

NMR-spektrum: delta = 5,85 (d, 1H, J = 1 Hz); 5,8 (m, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,4–5,1 (m, 2H); 4,7 (2H); 4,25 (m, 1H); 3,65 (dd, 1H, J = 1,1 Hz); 2,1 (1H); 1,35 (d, 3H, J = 7 Hz).

2. példa

A következő példában a találmány szerinti eljárás kiindulási anyaga olyan XX általános képletű vegyület, amelyben $Z^3 -CH_2 -Z$ általános képletű csoport.

A) (3S,4R)-3-(1-Hidroxi-etil)-1-(allil-oxi-karbonil-metil)-4-merkaptó-azetidin-2-on

Egy 50 ml-es lombikba 500 mg (3S,4R)-1-(1-allil-oxi-karbonil-metil)-3-(1-hidroxi-etil)-4-(trifenil-metil-tio)-azetidin-2-ont és 20 ml tetrahidrofuránt mérünk. Cinkport és 10 %-os sósavat adagolunk hozzá kis részletekben 1 óra alatt, míg az összes kiindulási anyag elreagál. A cink feleslegét kiszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk, így a cím szerinti terméket kapjuk kristályos formában.

NMR-spektrum: (CDCl₃): delta = 6,2–5,7 (1H, m); 5,5–5,15 (2H, m); 5,0 (1H, dd, J = 3,9 c/s); 4,75–4,55 (2H, m); 4,45–3,95 (1H, m); 4,14 (1H, d, J = 18 c/s); 3,78 (1H, d, J = 18 c/s); 3,19 (1H, dd, J = 6,3 c/s); 2,09 (1H, d, J = 9 c/s); 1,34 (3H, d, J = 6 c/s).

B) (3S,4R)-3-(1-Trimetil-szilil-oxi-etil)-1-(allil-oxi-karbonil-metil)-4-merkaptó-azetidin-2-on

Az A) lépésben kapott (3S,4R)-3-(1-hidroxi-etil)-1-(allil-oxi-karbonil-metil)-4-merkaptó-azetidin-2-onhoz 25 ml metilén-kloridot, majd 1,1 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidot adunk. A reakció szobahőmérsékleten 15 perc alatt végbemegy, és a cím szerinti vegyületet kapjuk.

C) (3S,4R)-1-(Allil-oxi-karbonil-metil)-3-(1-trimetil-szilil-oxi-etil)-4-(1'-imidazolil-tiokarbonil-tio)-azetidin-2-on

A B) lépés elvégzése után a kapott oldathoz 350 mg tiokarbonil-diimidazolt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd szűrjük, és a csapadékot metilén-kloriddal mossuk. A születeket egyesítjük, és a metilén-kloridot lepárlással eltávolítjuk. A maradékot kovásvégelen kromatografáljuk, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk, így 335 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum: delta = 8,4 (1H, s); 7,65 (1H, d, J = 1 Hz); 7,05 (1H, d, J = 1 Hz); 5,95 (1H, d, J = 2 Hz); 5,8 (1H, m); 5,45–5,1 (2H, m); 4,3 (1H, m); 4,1 (2H, q, J = 16 Hz); 3,5 (dd, J = 2,6 Hz); 1,34 (3H, d, J = 6 Hz).

D) (5R,6S,8R)-Allil-2-merkaptó-6-(1-trimetil-szilil-oxi-etil)-penam-3-karboxilát és (5R,6S,8R)-allil-2-tiokarbonil-6-(1-trimetil-szilil-oxi-etil)-penam-3-karboxilát

170 mg (3S,4R)-1-(allil-oxi-karbonil-metil)-3-(1-trimetil-szilil-oxi-etil)-4-(1'-imidazolil-tiokarbonil-tio)-azetidin-2-ont nitrogénatmoszférában 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal elegyítünk. Az elegyet –78 °C-ra hűtjük, és 0,6 ml 1 mólos lítium-di(trimetil-szilil)-ami hexános oldatát adjuk hozzá cseppenként. Ezen a hőmérsékleten keverjük 5 percig, majd 0,2 ml ecetsavval elegyítjük, és 200 ml metilén-kloriddal hígítjuk. A szerves oldatot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk oly módon, hogy

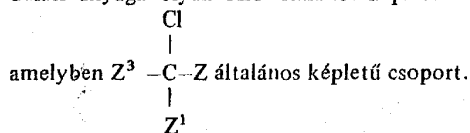
a mintát gyorsan kovasavgélen engedjük át, eluálószerként 5 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk. Így 125 mg kívánt és szililezett terméket kapunk.

E) (5R,6S,8R)-Allil-2-merkaptó-6-(1-hidroxi-etil)-penam-3-karboxilát és (5R,6S,8R)-allil-2-tiokarbonil-6-(1-hidroxi-etil)-penam-3-karboxilát

Egy 25 ml-es lombikba tesszük a D) lépésben kapott elegyet 5 ml tetrahydrofuránnal, 1 ml vízzel és 1 ml ecetsavval együtt. A rendszert szobahőmérsékleten keverjük 2 órán át, majd etil-acetátot adunk hozzá, és a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

3. példa

Ebben a példában a találmány szerinti eljárás kiindulási anyaga olyan XX általános képletű vegyület,



A) 3,48 g (3R,4R)-1-[1-klor-1,1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-[1-(2, 2, 2-triklor-etoxi)-karbonil-oxi-etil] - 4- (trifenil-metil-tio)-azetidin-2-ont 50 ml tetrahydrofuránban oldunk, és az oldathoz 15 ml vizet és 8 g cinkport adunk. Az elegyet jeges fürdőbe helyezzük, és 16 g sósavat adunk hozzá részletekben, 1 óra alatt. Két óra múlva 4 ml 10 %-os sósavat és aztán részletekben további 6 g cinkport adunk az elegyhez. Egy további óra eltelte után az elegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyersteget víz és metilén-klorid között megosztjuk. Kovasavgélen oszlopkromatográfián tisztítjuk, 1-től 25 térfogat%-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használunk eluálószerként. Így 1,644 g kívánt terméket, (3R,4R)-1-[1, 1-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-azetidin-2-ont kapunk.

NMR-spektrum: delta = 5,2 (1H, dd, J = 8, 3 c/s); 4,9 (1H, s); 4,3-4,1 (5H, m); 3,15-3,05 (1H, m); 2,3 (1H, d, J = 8 c/s); 1,26 (3H, d, J = 6 c/s); 1,1-0,85 (4H, m); 0,5 (18H, s).

B) (3R,4R)-3-(1-hidroxi-etil)-1-[1,1-di[béta-(trimetil-szilil)-etil]-2-malonát]-4-merkaptó-azetidin-2-ont 2 ml metilén-kloridban oldunk, és az oldathoz 68 mg (0,000346 mol) 1,1'-tiokarbonil-diimidazolt adunk. 1 órán át keverjük, majd további 60 mg 1,1'-tiokarbonil-diimidazolt adunk hozzá. A keverést még 1,5 óra hosszat folytatjuk, és aztán a reakcióelegyet kovasavgel oszlopra visszük. Metilén-kloriddal eluálva a kívánt terméket, (5R,6S,8R)-2-tiokarbonil-3,3-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penámot kapunk.

NMR-spektrum: delta = 5,7 (1H, d, J = 1Hz); 4,2

(5H, m); 3,65 (1H, dd, J = 1,8 Hz); 1,3 (3H, d, J = 8 Hz); 0,95 (4H, m); 0,05 (18H).

C) 61 mg (5R,6S,8R)-2-tiokarbonil-3,3-di(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penámot 5 ml tetrahydrofuránban oldunk és 2 ekvivalens tetra-butil-ammonium-fluorid 10 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá lassan, szobahőmérsékleten. Vékonyréteg-kromatogramon (kovasavgel, 10 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-klorid) azonnal megjelenik az egyik védőcsoport eltávolítása után dekarboxileződött termék, az (5R,6S,8R)-2-tiokarbonil-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penám, amely az (5R,6S,8R)-2-merkaptó-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penemmel van egyensúlyban.

NMR-spektrum: delta = 5,75 (1H, d, J = 1Hz); 5,15 (1H, s); 4,15 (3H, m); (1H, dd, J = 6 és 1Hz); 1,3 (3H, d, J = 6Hz); 0,9 (2H, m); 0,0 (9H, s).

D) A C) lépésben kapott, (5R,6S,8R)-2-tiokarbonil-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penámot és (5R,6S,8R)-2-merkaptó-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penemet tartalmazó oldathoz 2 ml etil-jodidot adunk. A reakcióelegyet víz és etil-acetát között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk, és az oldószereket forgó bepárlóban eltávolítjuk, így a kívánt terméket, az (5R,6S,8R)-béta-(trimetil-szilil-etil)-2-etil-tio-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karboxilátot kapjuk.

NMR-spektrum: delta = 5,7 (1H, d, J = 1,5 Hz); 4,2 (5H, m); 3,7 (1H, dd, J = 1,5 és 7 Hz); 3,2 (2H, m); 1,4-0,9 (8H); 0,05 (9H).

E) 40 mg (5R,6S,8R)-[béta-(trimetil-szilil)-etil]-2-(etil-tio)-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karboxilátot 1 ml tetrahydrofuránban oldunk, és 1 ekvivalens tetra-butil-ammonium-fluorid 2 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá szobahőmérsékleten. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a reakció 15 perc alatt végbemegy.

Az elegyet foszforsavval pH 2-ig (nem tovább) savanyítjuk, és tisztítás után a kívánt terméket, az (5R,6S,8R)-2-etil-tio-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karbonsavat kapjuk, amely spektrumai és bioautogramja alapján a hiteles (5R,6S,8R)-2-(etil-tio)-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karbonsavval azonosítható.

A következő két példa azt mutatja be, hogyan alakíthatjuk a IXa és IXb általános képletű vegyületeket penemékké.

4. példa

(5R,6S,8R)-Allil-2-(etil-tio)-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karboxilát

A 2.E) példában kapott, (5R,6S,8S)-allil-2-merkaptó-6-(1-hidroxi-etil)-penem-3-karboxilátot és (5R,6S,8R)-allil-2-tiokarbonil-6-(1-hidroxi-etil)-penam-3-karboxilátot tartalmazó oldathoz 0,016 ml etil-jodidot és 16 mg nátrium-hidrogén-karbonát 0,5 ml vízzel

készült oldatát adjuk. A rendszert 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 25 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves oldatot vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószer eltávolítása után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa

(5R,6S,8R)-Allil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-6-(1-hidroxi-
etil)-penem-3-karboxilát

1. 0,735 ml piridint 25 ml száraz toluolban oldunk, és nitrogén alatt -20°C -ra hűtjük az oldatot. 1,45 ml trifluor-metánszulfonsavanhidridet, majd 0,703 ml 2,2,2-trifluor-etanolt adunk hozzá, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A kapott maradékot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és desztilláljuk. A 100°C alatti forráspontú terméket gyűjtjük, így trifluor-metil-2,2,2-trifluor-etil-szulfonátot kapunk.

2. 628 mg (5R,6S,8R)-allil-2-tiokarbonil-3-(allil-oxi-karbonil)-3-(trimetil-szilil-etoxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-penámrol 2 ekvivalens tetrabutil-ammónium-fluoriddal a védőcsoportokat eltávolítjuk, és az így kapott (5R,6S,8R)-allil-merkaptó-6-(1-hidroxi-etil)-penem-karboxilátot és (5R,6S,8R)-allil-2-tiokarbonil-6-(1-hidroxi-etil)-penam-karboxilátot 3 ml tetrahydrofuránhoz és 5 ml trifluor-metil-2,2,2-trifluor-etil-szulfonáthoz adjuk, majd 1 ekvivalens porított kálium-karbonátot adunk a rendszerhez. A reakciót szobahőmérsékleten folytatjuk 1,5 órán át, majd az oldatot hűtőszekrényben tartjuk egy éjszakán át. Ezután kivesszük a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Szűrjük, az oldatot 2 % foszforsavat tartalmazó metilén-kloriddal mossuk. Az oldószer lepároljuk, a maradékot 1:1 térfogatarányú kloroform:petroléter elegyben oldjuk és hűtjük. A termék kristályosan válik ki az oldatból, így 168 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

3. Az (5R,6S,8R)-allil-2-(helyettesített-tio)-6-(1-hidroxi-etil)-penem-karboxilátot könnyen a megfelelő alkálisókká alakíthatjuk, ha az allil-védőcsoportot a McCombie által a 4 314 942 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint távolítjuk el oly módon, hogy a védett penem vegyülethez palládium(0)-t és egy alkáli-alkil-karboxilátot vagy vizes karbonát-oldatot adunk. Ezt az eltávolítást úgy végezzük, hogy az allil-észtert palládium(0)-t és egy alkáli-alkil-karboxilátot, karbonsavat vagy vizes karbonátot tartalmazó oldathoz adjuk.

A 4., illetve 5.2 példában kapott termék azonosítási adatai a következők:

4. példa

NMR-spektrum (CD_2Cl_2) delta (ppm) = 5,9 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,1–5,45 (2H, m), 4,8 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,7 (1H, d, J = 1,5 és 9 Hz), 2,9 (2H, oktet), 2,1 (1H, OH), 1,3 (3H, t, J = 9 Hz), 1,24 (3H, d, J = 9 Hz).

10

5.2 példa

NMR-spektrum (CDCl_3 , 90 MHz) delta (ppm) = 1,35 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,4 (széles, s, 1H), 3,55 (d, d, J = 5 Hz, 9 Hz, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,85 (m, 1H).

5

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a IXa, illetve IXb általános képletű tautomer tione előállítására – a képletekben P hidrogénatom vagy triklór-etoxi-karbonil- és trimetil-szilil-csoport közül kiválasztott, hidroxilcsoportot védő csoport, Z $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport vagy allil-oxi-karbonil-csoport, és R^2 trimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil-csoport vagy más, azonosan viselkedő, kevés szénatomos alkil-szilil-csoport – azzal jellemezve, hogy

A) egy XX általános képletű vegyületet – P' hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport, előnyösen triklór-etoxi-karbonil- vagy trimetil-szililcso-

port, Z^3 $-\text{C}-\text{Z}$ vagy $-\text{CH}_2-\text{Z}$ általános képletű csoport, amelyben Z a fenti, és Z^1 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport, amelyben R^2 a fenti;

R^1 trifenil-metil-, dimetil-fenil-, 2-piranil- és kevés szénatomos alkil-karbonil-csoport közül kiválasztott, kénatomot védő, eltávolítható csoport – elemi cink sztöchiometrikus feleslegével erős sav jelenlétében kezelve eltávolítjuk a kénatomot védő, eltávolítható csoportot és adott esetben a hidroxilcsoportot védő csoportot, valamint, ha Z^3 $-\text{C}-\text{Z}$ általános képletű csoport, a klóratomot is;

B) a kapott XXI általános képletű vegyületet –

P' a fenti jelentésű és Z^4 $-\text{CH}-\text{Z}$ vagy $-\text{CH}_2\text{Z}$ általános képletű csoport, amelyekben Z és Z^1 a fenti – egy VII általános képletű tiokarbonil-vegyülettel – Y és Y^1 lehasadó csoportok – reagáltatva, ha Z^3 $-\text{CH}-\text{Z}$ általános képletű csoport, VIII általános képletű vegyületet – Z, Z^1 és P' a fenti jelentésűek –, vagy ha Z^3 $-\text{CH}_2-\text{Z}$ általános képletű csoport, XV általános képletű vegyületet – Z, Y és P' a fenti jelentésű – kapunk;

C) a B) lépésben kapott VIII általános képletű vegyületet legalább egy mólegyenérték fluorid-ionnal kezeljük; vagy

a B) lépésben kapott XV általános képletű vegyületbe

(i) ha P' hidrogénatom, hidroxilcsoportot védő csoportot viszünk be és

(ii) a kapott XVa általános képletű vegyületet –

65

P'' a tárgyi körben P-re meghatározott hidroxilcsoportot védő csoport, Y és Z a fenti jelentésűek – nem nukleofil erős bázissal kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy olyan XX általános képletű vegyületet alkal-

mazva, amelyben $Z^3 - \overset{\text{Cl}}{\underset{|}{\text{C}}} - Z$ általános képletű csoport,

olyan XXI általános képletű vegyületet képezünk, amelyben $Z^4 - \overset{Z^1}{\underset{|}{\text{CH}}} - Z$ általános képletű csoport,

a B) lépésben VIII általános képletű vegyületet képezünk és a C) lépésben a VIII általános képletű vegyületet legalább egy mólegyenérték fluorid-ionnal kezeljük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy mindegyik lépésben P' hidroxilcsoportot védő csoport, és ha az A) lépésben a hidroxilcsoportot védő csoportot eltávolítottuk, a B) lépés végrehajtása előtt a hidroxilcsoportot védő csoportot bevisszük a XXI általános képletű vegyületbe.

5

10

15

20

25

4. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy mindegyik lépésben P' hidroxilcsoport.

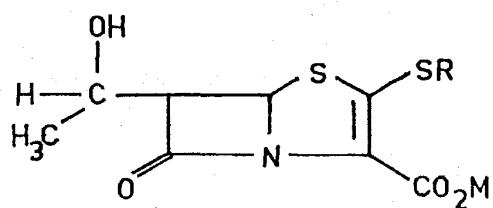
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy olyan XX általános képletű vegyületet alkalmazva, amelyben $Z^3 - \text{CH}_2 - Z$ általános képletű csoport, olyan XXI általános képletű vegyületet képezünk, amelyben $Z^4 - \text{CH}_2 - Z$ általános képletű csoport és a C) lépésben a VI általános képletű vegyületbe hidroxilcsoportot védő csoportot viszünk be, ha P hidrogénatom, majd a kapott XVa általános képletű vegyületet nem-nukleofil erős bázissal kezeljük.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy mindegyik lépésben P' hidroxilcsoportot védő csoport, és ha az A) lépésben a hidroxilcsoportot védő csoportot eltávolítottuk, a B) lépés végrehajtása előtt a hidroxilcsoportot védő csoportot bevisszük a XXI általános képletű vegyületbe.

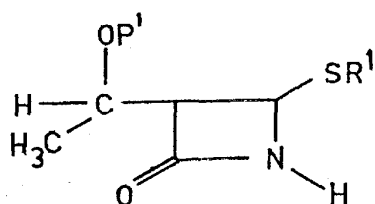
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy az A) és B) lépésekben P' hidrogénatom.

8. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás (5R,6S,8R) sztereokonfigurációjú IXa, illetve IXb általános képletű vegyület előállítására *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként XXa általános képletű vegyületet alkalmazunk.

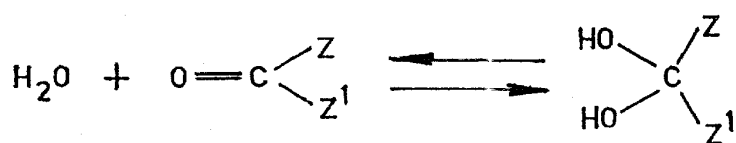
3 db ábra



(I)

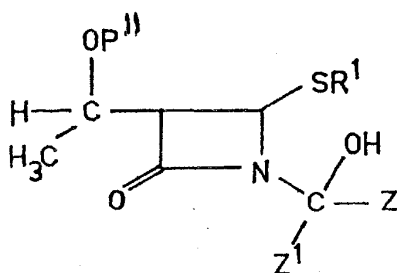


(II)

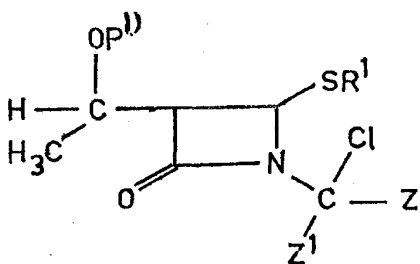


(III a)

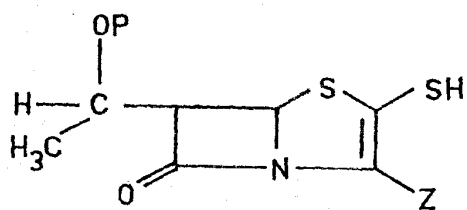
(III b)



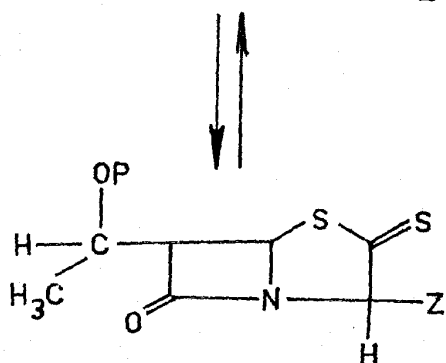
(IV)



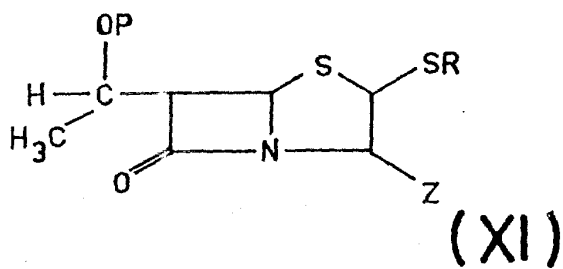
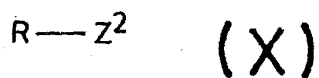
(V)



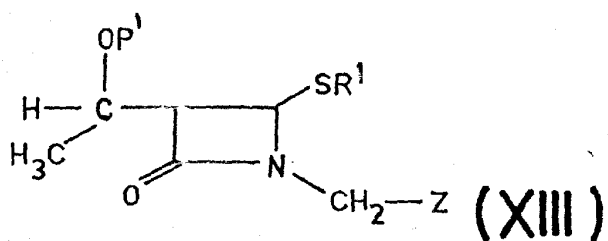
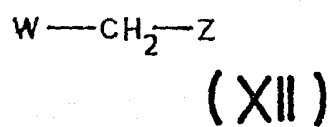
(IXa)



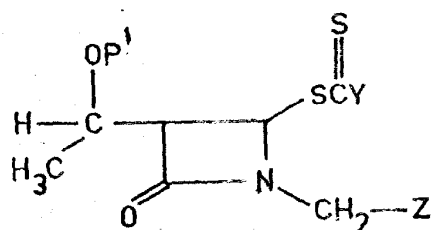
(IXb)



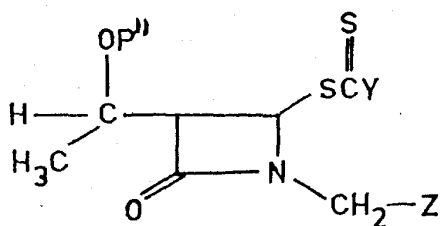
(XI)



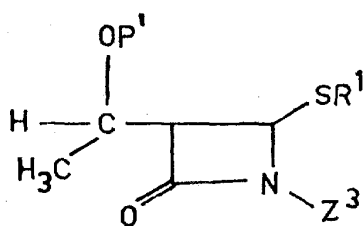
(XIII)



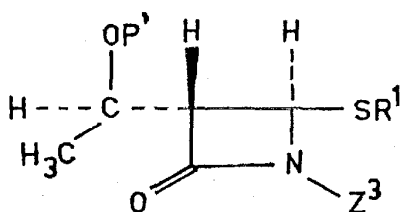
(XV)



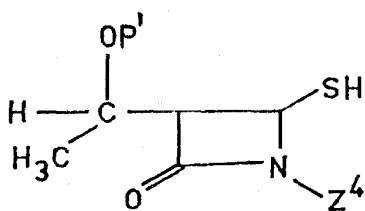
(XVa)



(XX)



(XXa)



(XXI)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet