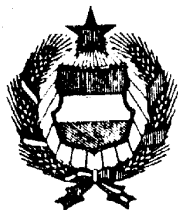


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

196 748

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

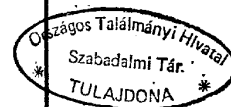
CO7D 205/08

A bejelentés napja: (22) 85.06.24. (21) (5309/87)

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB:
(32) 84.06.29.
(31) (84.16565)

A közzététel napja: (41) (42) 86.03.28.

Megjelent: (45) 1989. 09. 04.



Feltaláló(k): (72)

dr. ROSS Barry Clive, Luton, Bedfordshire,
dr. COOKE Michael David, Newport Pagnell,
dr. CARRUTHERS Nicholas Lain,
dr. BARKER Andrew, John, Milton Keynes,
Buckinghamshire, GB

Szabadalmas: (73)

Hoechst UK Ltd., Hounslow, Middlesex, GB

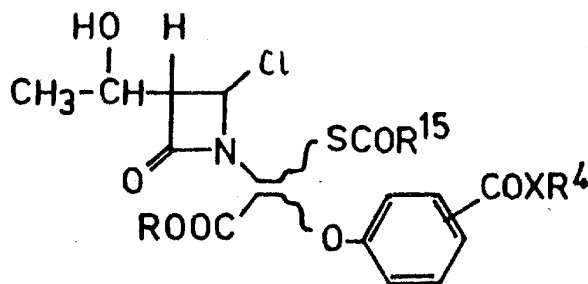
(54)

Eljárás 2-(azetidino-2-on-1-ol/-3/karboxi-fenoxi/-3-aciltio-
propénsav-származékok előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (IX) általános képletű 3-(karboxi-fenoxi/-2-(4-klór-3-(1-hidroxi-
-etil)-azetidino-2-on-1-il)-3-aciltio-propénsav-származé-
kok – ebben a képletben
R jelentése nitro-fenil-/1-4 szénatomos/-alkil-csoport,
R⁴ jelentése fenil- vagy pentafluor-fenil-csoport,
X jelentése oxigén- vagy szénatom,
R¹⁵ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport előállí-
tására.

Az új (IX) általános képletű vegyületek kiindulá-
si anyagként alkalmazhatók antibakteriális és béta-
laktamáz-gátló hatású 7-oxo-4-tia-1-azabicyclo(3,2,0)-
hept-2-én-származékok előállítására.



(IX)

A találmány tárgya eljárás a (IX) általános képletű 3-/karboxi-fenoxi/-2-(4-klór-3-(1-hidroxi-etil)-azetidín-2-on-1-il)-3-acilitio-propánsav-származékok – ebben a képletben

R jelentése nitro-fenil-/1-4 szénatomos/alkil-csoport, R⁴ jelentése fenil- vagy pentafluor-fenil-csoport, X jelentése oxigén- vagy kénatom, R¹⁵ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport előállítására.

A fenti meghatározásnak megfelelő (IX) általános képletű vegyületek előnyös kiindulási anyagok a baktériumellenes, béta-laktamáz-gátló, illetőleg béta-laktamáz-inaktiváló hatású (I) általános képletű 7-oxo-4-tia-1-azabicyclo(3.2.0)-hept-én-származékok – ebben a képletben R¹ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot R hidrogénatomot vagy valamely észterképző csoportot képvisel – előállítására, a (IX) általános képletű vegyületek gyűrfűzása, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyületek – ahol R és R⁴ a fent megadott jelentésű – valamely R¹.NH₂ általános képletű aminnal – ahol R¹ a fent megadott jelentésű – való reagáltatása útján. (Ez az eljárás a 194 890 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásunk tárgyát képezi).

A fenti meghatározásnak megfelelő (IX) általános képletű vegyületek a találmány értelmében az A. reakcióvázlatban szemléltetett módon a (VI) általános képletű azetidinszármazékokból kiindulva állíthatók elő. Ebben a képletben, valamint az A. reakcióvázlatban szereplő további általános képletekben X, R, R¹ és R⁴ jelentése egyezik a fent megadottak. R¹³ jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxilcsoportot védőcsoport, R¹⁴ és R¹⁵ jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A (VI) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében egy (x) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol X és R⁴ jelentése a fenti, majd a kapott terméket egy az R¹⁵ csoportot tartalmazó aktivált karbonsavszármazékkal például egy (XI) általános képletű acil-halogeniddel reagáltatjuk, ahol R¹⁵ jelentése a fenti, R¹⁶ jelentése klóratom vagy brómatom.

Jóllehet számos fenil-klórtionofórmát ismert, egyes (X) általános képletű vegyületeket korábban még nem írtak le. Ezeket hasonló módszerekkel állíthatjuk elő, mint az ismert vegyületeket (lásd például Rivier és Schach, Helv. Chem. Acta, 6 605 (1923), Reich és Martin, Chem. Berichte 98, 2063 (1965)).

A (X) és a (VI) általános képletű vegyület reakcióját bázis jelenlétében hajtjuk végre. Előnyösen olyan bázist alkalmazunk, amelynek pK_a értéke 20 feletti, célszerűen egy amin fémvegyület, amely például litium-diizopropil-amid, litium-hexametil-diszilazid, litium-2,2,6,6-tetrametil-piperidid, litium-ciklohexil-izopropil-amid és nátriumamid lehet.

A reagáltatást általában aprotikus oldószerben, például oxigéntartalmú szénhidrogénben, előnyösen éterben, így dietiléterben, tetrahidrofuranban, ban, glimben vagy diglimben végezzük. A reakcióhőmérsékletet többnyire – 120 és +30°C, előnyösen – 78 és 20°C között van.

Az alkalmazott bázis mennyisége általában 1–3 mól, előnyösen 1,5–2,5 mól a (VI) általános képletű vegyület minden móljára. A (X) általános képletű vegyületet előnyösen 1–1,5 mól, célszerűen 1–1,1

mól mennyiségben alkalmazzuk a (VI) általános képletű vegyület minden móljára.

A reagáltatást a következőképpen végezhetjük: a bázist hozzáadhatjuk a (VI) és (X) általános képletű vegyület oldatához, keverés közben. Úgy is eljárhatunk, hogy a (VI) általános képletű vegyület oldatához, keverés közben, közömbös atmoszférában hozzáadjuk a bázist, majd a (X) általános képletű vegyület oldatát, amely készülhet ugyanazzal az oldószerrel vagy oldószerrel.

A (VI) és (X) általános képletű vegyület reakciója utáni elegyhez adjuk hozzá célszerűen az aktivált savszármazékot, amely előnyösen egy (XI) általános képletű vegyület. Ezt általában 1–2 mól mennyiségben vesszük a (VI) általános képletű vegyület minden móljára. A reakcióhőmérséklet általában –40 és +40°C között van, és a (XI) általános képletű vegyületet azon a hőmérsékleten adjuk a reakcióelegyhez, amelyen a (VI) és (X) általános képletű vegyület közötti reakció lejártszódott, majd melegítjük vagy ezen a hőmérsékleten a reakcióelegyet feldolgozzuk.

A képződő (VII) általános képletű vegyületnél az -SCOR¹⁵ általános képletű csoport E vagy Z helyzetű lehet a -COOR általános képletű csoporthoz képest. (Az E és Z jelölések meghatározása Allinger és munkatársai, Organic Chemistry, 1971. Worth. New York kézikönyve 142. oldalán található).

Az izomereket a következő reakció előtt szétválaszthatjuk, erre azonban általában nincs szükség, és az izomerek keverékét használjuk fel, tekintettel arra, hogy mindkét izomer az (I) általános képletű vegyületet szolgáltatja.

A (VI) általános képletben R¹³ jelentése előnyösen hidroxilcsoportot védő csoport, amely megakadályozza hogy a hidroxilcsoport reakcióba lépjen a (X) általános képletű vegyülettel. A védőcsoportot ezután eltávolítjuk a (VII) általános képletű vegyületből, annak érdekében, hogy a végtermék a kívánt 5R sztereoizomer legyen. A védőcsoportot bármilyen szokásos módon eltávolíthatjuk, és így a (VIII) általános képletű vegyületet kapjuk.

Előnyösek azok az R¹³ hidroxilcsoportot védő csoportok, amelyek ellenállnak a (VII) általános képletű vegyület szintézise során alkalmazott reakciókörülményeknek, és amelyek olyan körülmények között távolíthatók el, amikor a képződő (VIII) általános képletű vegyület stabil.

Azt tapasztaltuk, hogy a (VIII) általános képletű vegyület protonforrás jelenlétében, például sósavban vizes sósavban vagy vizes hidrogénfluoridban gyakorlatilag stabil. Ennek megfelelően az R¹³ hidroxilcsoportot védő csoport egyik előnyös típusa savas körülmények között eltávolítható. Ilyen fajta csoportok a szakirodalomból ismertek: ilyenek például a tetrahidropiránil-, és tetrahidrofuranilcsoportok, acetál- és ketálcsoportok, így a (g) általános képletű csoport, ahol R¹⁷ és R¹⁸ jelentése, egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kisszénatomszámú alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, vagy R¹⁷ és R¹⁸ azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4–7 szénatomos cikloalkilgyűrűt képeznek, R¹⁹ jelentése kisszénatomszámú alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, vagy R¹⁷ és R¹⁹ a szomszédos szénatommal és oxigénatommal együtt tetrahidropiránilgyűrűt képez, továbbá szilil-éterek, például amelyeknél három szubsztituens kapcsolódik

a szilíciumatomhoz, és előnyösen összesen legfeljebb 24 szénatomot tartalmaznak, ahol a három szubsztituens egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, vagy cikloalkilcsoportot, fenil- vagy fenil-alkil-csoportot jelent, ahol ez utóbbiak helyettesíthetnek vagy a fentiek szerint helyettesítettek lehetnek. Ilyen például az $\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fenti definíciónak megfelelő, azaz egymástól függetlenül kisszénatomszámú alkil-csoport vagy fenilcsoport, úgy hogy a védőcsoport trimetil-szilil-, trietil-szilil-, difenil-/tercier-butil-/szilil-, dimetil-/tercier-butil-/szilil- vagy metil-difenil-szilil-csoport legyen. A védőcsoport lehet tovább sztanilcsoport, amely legfeljebb 24 szénatomot tartalmaz, és három szubsztituens jelentése, egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, cikloalkil-, alkoxi- vagy fenoxi-csoport, továbbá fenil- vagy fenil-alkil-csoport, amely lehet helyettesítetlen vagy helyettesített. Ilyen sztanilcsoport például egy $\text{SnR}^{20}\text{R}^{21}$. R^{22} általános képletű csoport, ahol R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése, egymástól függetlenül, kisszénatomszámú alkilcsoport, például tri/n-butil-/sztanil-csoport. (A leírásban kisszénatomszámú csoporton legfeljebb négyszénatomos csoportot értünk).

R^{13} jelentése előnyösen tetrahidropiránil-, 2-metoxi-prop-2-il-, trimetil-szilil-, különösen trietil-szilil és terciér-butil-dimetil-szilil-csoport.

Ezeket a csoportokat savas hidrolízissel távolíthatjuk el, például 0,1–2 M, előnyösen 0,5 M sósav, célszerűen 6 M sósav alkalmazásával például tetrahidrofuranban (v. ö.: 881 012 sz. belga szabadalmi leírás), $(\text{n-Bu}_4)\text{NF}$ alkalmazásával savas közegben, például ecetsavban (vö.: 882 764 sz. belga szabadalmi leírás) vagy vizes hidrogénfluorid alkalmazásával például acetonitril jelenlétében (vö.: J. Chem. Soc., Perkin, 1 2055/1981/).

A kapott, szabad hidroxilcsoportot tartalmazó (VIII) általános képletű vegyületet ezután klórozzuk olyan reagens alkalmazásával, amely képes egy szénkén kötés elhasítására és egy klóratom bevitelére. Ilyen reagentsek a szakember számára ismertek, ilyen például a molekuláris klór, a szulfurilklorid, a terciér-butil-hipoklorit és a cianogén-klorid.

A reagáltatást általában -60 és $+20$ °C közötti hőmérsékleten végezzük, olyan oldószerben vagy hígítószerben, amely neotropikus és az alkalmazott reakciókörülmények között közömbös. Alkalmas oldószer vagy hígítószer például a dioxán, benzol, kloroform vagy diklórmetán. Két vagy több oldószer elegyét is alkalmazhatjuk. Például a következő halogénező rendszereket használhatjuk: klór kloroformban, klór benzolban és terciér-butil-hipoklorid benzolban. Az utóbbi két esetben a hőmérséklet előnyösen $5-20$ °C, általában $5-10$ °C között van. A (VIII) általános képletű vegyület minden móljára általában 1–2 mól klórt használunk (vö.: S. Kukolja, J. Amer. Chem. Soc., 93, 6267/1971/, P. C. Cherry, C. E. Newall és N. S. Watson, J. C. S. Chem. Comm., 1979, 663), E klórozási reakció termékeként kapjuk a kívánt (XI) általános képletű vegyületet.

A fenti eljárás során a különböző közbenső termékeket különféle izomerek elegyével alakjában állíthatjuk elő. Ezeket az izomerelegyeket a szintézis bármelyik részében elválaszthatjuk vagy rezolválhatjuk, vagy az izomerek keverékét használhatjuk fel a kö-

vetkező reakcióhoz.

A (VIII) általános képletű vegyület 4(r) izomerjének a klórozása túlnyomórészt a (IX) általános képletű vegyület 4S izomerjét szolgáltatja. A (IX) általános képletű vegyületnél a 4(S) és 4(R) izomer aránya függ a klórozószerstől és az alkalmazott reakciókörülményektől, általában azonban 3 : 1 és akár 18 : 1 közötti. A 4(R) és 4(S) izomereket könnyen szétválaszthatjuk, például kromatográfiás úton.

A (IX) általános képletű vegyületnél E/Z izoméria is fellép a kettőskötésnél. Egyes esetekben a (IX) általános képletű vegyületet gyakorlatilag tiszta E- vagy Z-izomer alakjában nyerjük. Más esetekben az E- és Z-izomerek keverékét kapjuk, s a 4(R) és 4(S) izomereket kívánt esetben tovább választhatjuk szét az egyes E- és Z-izomerekre. Általában nincs szükség arra, hogy szétválasszuk az E- és a Z-izomert, előnyös azonban a 4(R) és a 4(S) izomer szétválasztása a (IV) általános képletű vegyületté történő átalakítás előtt, mivel a 4(S) izomert reagáltatjuk bázzsal a kívánatosabb (IV) általános képletű 5(R) izomerré, majd utána az (I) általános képletű vegyületté.

A találmány tehát olyan eljárás a (IX) általános képletű vegyületek – ahol R jelentése nitro-fenil-/1-4 szénatomos-alkil-csoport, R^4 jelentése fenil- vagy pentafluor-fenil-csoport, X jelentése oxigén- vagy kénatom, R^{15} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előállítása, amelynek során

1) valamely (VI) általános képletű azetidinszármazékot – ahol R jelentése egyezik a fent megadottal, R^{13} jelentése a hidroxilcsoportot védő csoport, R^{14} jelentése fenilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport – bázis jelenlétében egy (X) általános képletű vegyülettel – azol X és R^4 jelentése egyezik a fent megadottal – majd egy (X) általános képletű aktivált karbonsavszármazékkal – ahol R^{15} jelentése egyezik a fent megadottal, R^{16} jelentése klór- vagy brómatom – reagáltatunk;

2) a fenti módon kapott (VII) általános képletű vegyület – ahol R, R^4 és R^{15} jelentése egyezik a fent megadottal – a hidroxilcsoportot védő R^{13} csoportot eltávolítjuk,

3) a kapott (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R, R^4 és R^{15} jelentése egyezik a fent megadottal – valamely klórozószerrel reagáltatjuk. A fenti eljárás 1) lépésében bázisként előnyösen 20 feletti pKa értékű bázist, különösen valamely amid-fémvegyületet alkalmazunk.

Az eljárás 2) lépésében előnyösen oly (VII) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amely R^{13} helyén savas körülmények között eltávolítható hidroxil-védőcsoportot tartalmaz.

Az eljárás 3) lépésében klórozószerként előnyösen elemi klórt, szulfuril-kloridot, terc-butil-hipokloritot vagy ciánkloridot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebből az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

4-Acetoxi-benzoészav-(pentafluor-fenil)-észter
10,8 g 4-acetoxi-benzoil-klorid vízmentes acetonitrilrel készült oldatához 10 g pentafluor-fenolt adunk, az elegyet 0°C hőmérsékleten keverjük, és eközben 4,4 ml piridint csepegtetünk hozzá. Az

oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd visszafolyatós hűtő alkalmazásával a reakció befejeződéséig forraljuk. A kapott reakcióelegyből az oldószert vákuumban ledestilláljuk, a maradékot pedig megosztjuk etil-acetát és víz között. A szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízzel és vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Ily módon 18 g cím szerinti vegyületet kapunk. Infravörös spektrum (folyadékfilm): ν_{max} -érték: 1760 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (deuterokloroform), $\delta = 2,25$ (3H, s), 7,21 és 8,21 (4H, AA' B', J = 9 Hz).

2. példa

4-Hidroxi-benzoészter-(pentafluor-fenil)-észter

10 g 4-acetoxi-benzoészter-(pentafluor-fenil)-észter tetrahidrofuránnal készített oldatához 50 ml 5 M sósavoldatot és 150 ml tetrahidrofuránt adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert vákuumban ledestilláljuk, és a visszamaradó terméket szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként etil-acetát és hexán elegyeit használjuk. Ily módon 8 g cím szerinti vegyületet kapunk. Infravörös spektrum (folyadékfilm): $\nu_{\text{max}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (deuterokloroform), $\delta = 8,86$ és $7,01$ (4H, AA'BB', J = 9 Hz), $7,30$ (1H, széles s).

3. példa

4-Klór-tiokarbonil-oxi)-benzoészter-pentafluor-fenil)-észter

1,34 g nátrium-hidroxid vízes oldatát 15 perc alatt erős keverés közben hozzásepegtetjük 8,45 g 4-hidroxi-benzoészter-pentafluor-fenil)-észter, 3,2 ml gén és 100 ml kloroform -20°C hőmérsékleten tartott elegyéhez. A reakcióelegyet a reakció befejeződéséig 5°C -on keverjük, majd a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes kalcium-klorid felett szárítjuk azután az oldószert ledestilláljuk. A maradékot szilikagéllel kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyeit használva. Ily módon 5,9 g cím szerinti vegyületet kapunk. Infravörös spektrum (folyadékfilm): $\nu_{\text{max}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (deuterokloroform): $\delta = 7,32$ és $8,30$ (4H, AA'BB', J = 8 Hz).

4. példa

2-(3/S)-(1/R)-Dimetil-2-metil-prop-2-il/-szililoxi-etil)-4/R-etiltio-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/pentafluor-fenoxi-karbonil-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio-propénsav-4-nitro-benzil)-észter

6,76 g 2-(3/S)-(1/R)-dimetil-2-metil-prop-2-il/-szililoxi-etil)-4/R-etiltio-azetidin-2-on-1-il)-ecetsav-4-nitrobenzil)-észter és 5,89 g 4-klór-tiokarbonil-oxi)-benzoészter-pentafluor-fenil)-észter vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához argon-atmoszférában, -40°C hőmérsékleten, keverés közben 6,65 ml hexametil-diszilazán és 19,7 ml 8,6 mólos hexános n-butil-litium-oldat elegyének vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet -40°C -on 20 percig keverjük, majd 3,72 ml pivaloil-bromidot adunk hozzá. Az elegyet -40°C -on további 1 óra hosszat keverjük, majd hideg vízes 0,1 mólos sósavoldatba öntjük és az elegyet éterrel

extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres fázist telített vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllel kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát elegyeit használva. Ily módon 10,9 g cím szerinti vegyületet kapunk. Infravörös spektrum (folyadékfilm): $\nu_{\text{max}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (deuterokloroform): $\delta = 0,02$ (6H, s), 0,81 és 0,89 (9H, 2s), 1,09 és 1,16 (9H, 2s), 1,16–1,32 (6H, m), 2,51–2,79 (2H, m), 3,24–3,32 (1H, m), 4,22–4,29 (1H, m), 5,25, 5,47 (3H, m), 6,95–8,24 (8H, m).

5. példa

2-(4/R)-Etiltio-3/S-(1/R)-hidroxil-etil)-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/pentafluor-fenoxi-karbonil-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio-propénsav-4-nitro-benzil)-észter

10,9 g 2-(3/S)-(1/R)-dimetil-2-metil-prop-2-il-szililoxi-etil)-4/R-etiltio-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/pentafluor-fenil-karbonil-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio-propénsav-4-nitro-benzil)-észter 218 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 43 ml 5 M sósav-oldatot. A reakcióelegyet addig keverjük, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat a reakció befejeződését nem jelzi. Az elegyet megosztjuk etil-acetát és víz között, az elkülönített szerves oldószeres fázist vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagéllel kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyeit használva. Ily módon 3,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A fenti terméket az E- és Z-izomerek elegye alakjában különítjük el, amint ezt az NMR-spektrumban megfigyelhető kettős maximumok is mutatják. Kívánt esetben az E- és Z-izomert kromatográfiásan választhatjuk el egymástól. Infravörös spektrum (folyadékfilm): $\nu_{\text{max}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (deuterokloroform): $\delta = 1,09$ (9H, s), 1,16–1,34 (6H, m), 1,75 (1H, széles s), 2,69–2,76 (2H, m), 3,26 (1H, kettős d, J = 2,5 Hz és 4,8 Hz), 4,2–4,3 (1H, m), 5,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,26 és 5,34 (2H, AB1 q, J = 9 Hz), 7,18 és 8,17 (4H, AA'BB' J = 8,8 Hz), 7,60 és 8,24 (4H, AA'BB', J = 8,8 Hz).

A kisebb mennyiségben jelenlevő propénsav-észter izomerek tulajdonítható jelek is megtalálhatók a spektrumban.

6. példa

2-(4/S)-Klór-3/S-(1/R)-hidroxil-etil)-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/pentafluor-fenoxi-karbonil-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio-propénsav-4-nitro-benzil)-észter

3,73 g 2-(4/R)-etiltio-3/S-(1/R)-hidroxil-etil)-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/pentafluor-fenoxi-karbonil-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio-propénsav-4-nitrobenzil)-észter 25 ml vízmentes kloroformmal készített oldatához keverés közben, -40°C -on 5,6 mmól klór 7,2 ml széntetrakloriddal készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllel kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát elegyeit

használva. Ily módon 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (deuterokloroform): ν = 1,10 (9H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,61 (1H, széles s), 3,54 (1H, kettős d, J = 4,3 Hz és 9,4 Hz), 4,29–4,35 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,16 és 8,19 (4H, AA'BB', J = 8,8 Hz), 7,56 és 8,25 (4H, AA'BB' J = 8,8 Hz).

7. példa

4-Acetoxi/-tiobenzoesav-S-fenil-észter

4,67 g 4-acetoxi-benzoil-klorid 40 ml vízmentes acetonitrillel készült oldatához 4,06 g réz(I)-tiofenolatot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük, és az oldószeret vákuumban lepároljuk. A maradékot etilacetátban felfesszük, szűrjük, és a szűrletet egymás után hideg híg ammónium-hidroxid-oldattal, vízzel és vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk.

Ilyen módon 5,35 g cím szerinti tioésztert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (deuterokloroform): δ = 2,30 (3H, szingulett), 7,00–7,60 (5H, multiplett), 7,14–7,98 (4H, AA'BB', J = 9 Hz).

8. példa

4-Hidroxil/-tiobenzoesav-S-fenil-észter

Tetrahidrofuranban oldott 5,35 g 4-acetoxil/-tiobenzoesav-S-fenil-észterhez 25 ml 5,6 M sósav-oldatot adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vákuumban lepároljuk, és a kapott terméket szililagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyeit használva.

Ilyen módon 4,08 g cím szerinti vegyületet kapunk. ¹H-NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid): δ = 7,58 (5H, széles szingulett), 7,06, 8,03 (4H, AA'BB', J = 9 Hz).

9. példa

4-Klór-tiokarboniloxil/-tiobenzoesav-S-fenil-észter

1,55 g nátrium-hidroxid- 150 ml vízzel készült oldatát erőteljes keverés közben hozzásepegtetjük 8,8 g 4-hidroxil-tiobenzoesav-S-fenil-észter, 3,70 ml tiofoszgen és 250 ml kloroform elegyéhez, miközben a hőmérsékletet 10°C-alatt tartjuk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd a szerves fázist elválasztjuk, egymást követően vízzel és vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes kalcium-kloridon szárítjuk és vákuumban szárítjuk.

Ilyen módon 18,57 g cím szerinti vegyületet kapunk. Infravörös spektrum (folyadékfilm) ν max: = 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR-spektrum (deuterokloroform) δ = 7,28, 8,14 (4H, AA'BB', J = Hz), 7,40–7,58 (5H, multiplett).

10. példa

2-(3/S)-(1/R)-Dimetil-2-metil-prop-2-il-szililoxil-4/R-etiltio-azetidin-2-on-1-il)-3-(fenil-tiokarbonil/-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio/-propénsav-4-nitro-benzil/-észter
3,91 g 2-(3/S)-(1/R)-dimetil-2-metil-prop-2-il-szilil-etil-4/R-etiltio-azetidin-2-on-1-il)-ecetsav-

-4-nitro-benzil/-észter és 5 g 4-klór-tiokarbonil-oxil/-tiobenzoesav-S-fenil/-észter vízmentes tetrahidrofuranal készült oldatához keverés közben -40°C-on argon-atmoszférában hozzáadjuk 5,1 ml hexametil-diszilazán, 15,2 ml 1,6 mólos hexános n-butillitium-oldat és vízmentes tetrahidrofuran elegyet. A reakcióelegyet 20 percig keverjük -40°C-on, majd 3,06 ml trimetil-acetil-bromidot adunk hozzá. Az elegyet további 1 órán át keverjük -40°C-on majd hideg 0,1 mólos vízes sósav-oldatba öntjük és étterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat telített vízes nátrium-hidrogén-karbonáttal és vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluált hexán és etil-acetát elegyeivel végezzük.

Ilyen módon 5,02 g cím szerinti vegyületet

¹H-NMR-spektrum (deuterokloroform): ν = 0,01, 0,02 (6H, 2 szingulett), 0,77 0,85 (9H, 2 szingulett), 1,03, 1,11 (9H, 2 szingulett), 1,15–1,50 (6H, multiplett), 2,50–2,85 (2H, multiplett), 3,15–3,25 (1H, multiplett), 4,15–4,25 (1H, multiplett), 5,20–5,45 (3H, multiplett), 6,85–7,60 (9H, multiplett).

11. példa

2-(4/R)-etiltio-3/S-(1/R)-hidroxil-etil)-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/-feniltio-karbonil/-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio/-propénsav-4-nitro-benzil/-észter

5,04 g 2-(3/S)-(1/R)-dimetil-2-metil-prop-2-il-szilil-oxi-etil-4/R-etiltio-azetidin-2-on-1-il)-3-(4/-feniltio-karbonil/-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio/-propénsav-4-nitro-benzil/-észter 80 ml tetrahidrofuranal készült oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadjuk 5 ml vizet és 5 ml tömény sósavat. A reakcióelegyet addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat a reakció befejeződését nem jelzi. A reakcióelegyet ekkor megosztjuk etil-acetát és víz között, a szerves fázist elválasztjuk, vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyeit használva.

Ilyen módon 2,75 g cím szerinti vegyületet kapunk. A terméket az E- és Z-izomer keverékeként különítjük el, amint azt az NMR-spektrumban megfigyelt kettős maximumok mutatják. Kívánt esetben az E- és Z-izomert kromatográfiás műton elválaszthatjuk.

¹H-NMR-spektrum (deuterokloroform): δ = 1,12, 1,29 (9H, szingulett), 1,25–1,45 (6H, multiplett), 1,68, 1,80 (1H, 2 dublett, széles szingulett), 2,67–2,90 (2H, multiplett), 3,27–3,33 (1H, multiplett), 4,22–4,50 (1H, multiplett), 5,25–5,47 (3H, multiplett), 7,08–7,68 (9H, multiplett), 7,99–8,35 (4H, multiplett).

A kisebb mennyiségben jelentős propénsav-észter izomernek tulajdonítható kis jelek is kimutathatók.

12. példa

2-(4/S)-Klór-3/S-(1/R)-hidroxil-etil)-azetidin-2-on-1-il)-3-(feniltio-karbonil/-fenoxi)-3-trimetil-acetiltio/-propénsav-nitro-benzil/-észter
2,75 g 2-(4/R)-etiltio-3/S-(1/R)-hidroxil-etil)-azeti-

din-2-on-1-il)-3-(4-feniltio-karbonil-fenoxi)-3-(trime-
til-acetiltio)-propénsav-/4-nitro-benzil/-észter 25 ml
vízmentes kloroformmal készült oldatához -40°C -on
keverés közben hozzáadjuk 5,3 mmól klór 7 ml szén-
tetrakloriddal készült oldatát és az oldatot 30 percig
keverjük. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahő-
mérsékletre melegedjen fel és szárazra pároljuk.
A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluáló-
szerként hexán és etil-acetát elegyeit használva.

Ilyen módon 1,98 g cím szerinti vegyületet ka-
punk. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (deuterokloroform): δ =
1,09 (9H, szingulett), 1,41 (3H, dublett, $J = 6,3$ Hz),
2,30 (1H, széles szingulett), 3,54 (1H, kettős dub-
lett, $J = 4,3$ Hz és 9,6 Hz), 4,27–4,40 (1H, multi-
plett), 5,34 (2H, látszólagos szingulett), 6,16 (1H,
dublett, $J = 4,3$ Hz), 7,08–7,63 (9H, multipllett),
7,98–8,28 (4H, multipllett).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (IX) általános képletű 3-/karboxi-
fenoxi-2-(4-klór-3-/1-hidroxietil/-azetid-2-on-
-1-il)-3-aciltio-propénsav-származékok – ebben a kép-
letben

R jelentése nitro-fenil-/1-4 szénatomos/alkil-csoport,
 R^4 jelentése fenil- vagy pentafluor-fenil-csoport,
X jelentése oxigén- vagy kénatom,
 R^{15} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport előállí-
tására azzal jellemezve, hogy

a₁) valamely (VI) általános képletű azetidinszármazé-
kot – ahol R jelentése egyezik a fent megadot-
tal, R^{13} jelentése a hidroxilcsoportot védő cso-
port, R^{14} jelentése fenilcsoport vagy 1-4 szénato-
mos alkilcsoport – bázis jelenlétében egy (X)
általános képletű vegyülettel – ahol X és R^4 je-
lentése egyezik a fent megadottal – majd egy (XI)
általános képletű aktivált karbonsavszármazékkal
– ahol R^{15} jelentése egyezik a fent megadottal,
 R^{16} jelentése klór- vagy brómatom – reagáltat-
tunk,

5

10

15

20

25

30

35

a fenti módon kapott (VII) általános képletű
vegyület – ahol R, R^4 , R^{13} , R^{14} és R^{15} jelentése
egyezik a fent megadottal – a hidroxilcsoportot
védő R^{13} csoportot eltávolítjuk,
a kapott (VIII) általános képletű vegyületet –
ahol R, R^4 , R^{14} és R^{15} jelentése egyezik a fent
megadottal – valamely klórozószerrel reagáltat-
juk, vagy

a₂) valamely (VII) általános képletű vegyület – ahol
R, R^4 , R^{13} , R^{14} és R^{15} jelentése egyezik a fent
megadottal – a hidroxilcsoportot védő R^{13}
csoportot eltávolítjuk, a kapott (VIII) általános
képletű vegyületet – ahol R, R^4 , R^{14} és R^{15} je-
lentése egyezik a fent megadottal – valamely kló-
rozószerrel reagáltatjuk, vagy

a₃) valamely (VIII) általános képletű vegyületet –
ahol R, R^4 , R^{14} és R^{15} jelentése egyezik a fent
megadottal – valamely klórozószerrel reagáltat-
tunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jelle-
mezve, hogy a (VI) általános képletű vegyületek
(X) általános képletű vegyületekkel való reagáltatása
során bázisként valamely legalább 20 pKa-értékű bá-
zist, különösen valamely amid-fémvegyületet alkál-
mazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jelle-
mezve, hogy oly (VI) általános képletű vegyületek
vegyületet alkalmazunk, amely R^{13} helyén savas kö-
rülmények között eltávolítható hidroxil-védőcso-
portot tartalmaz.

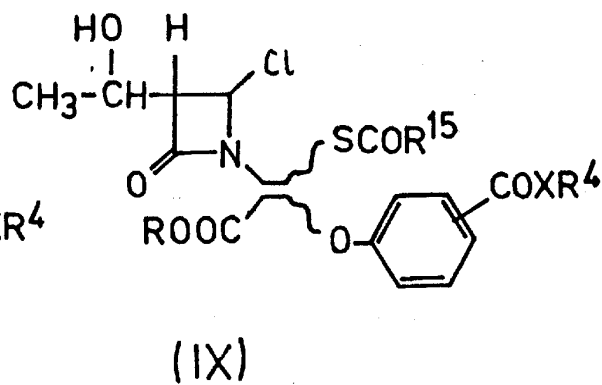
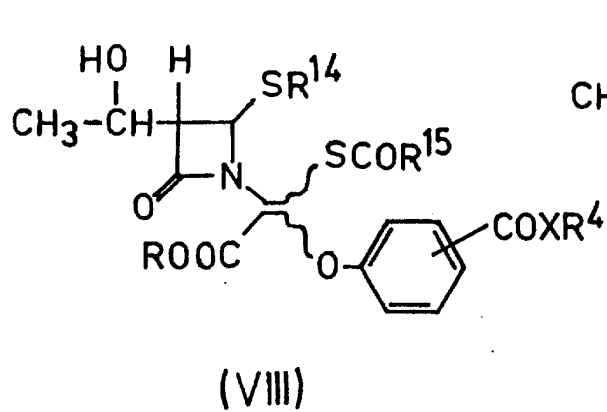
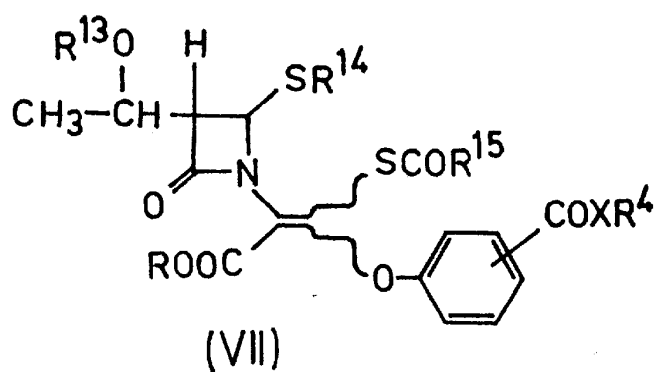
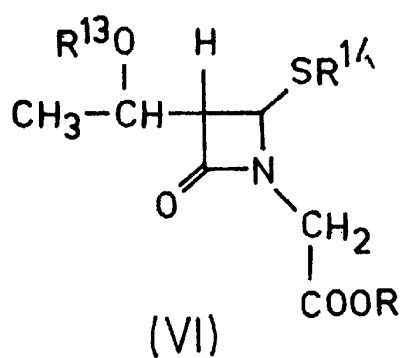
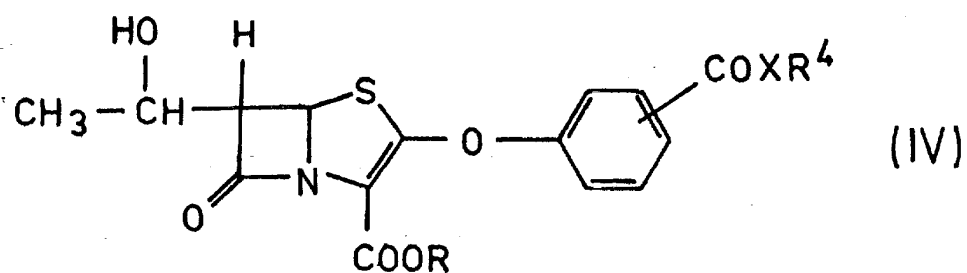
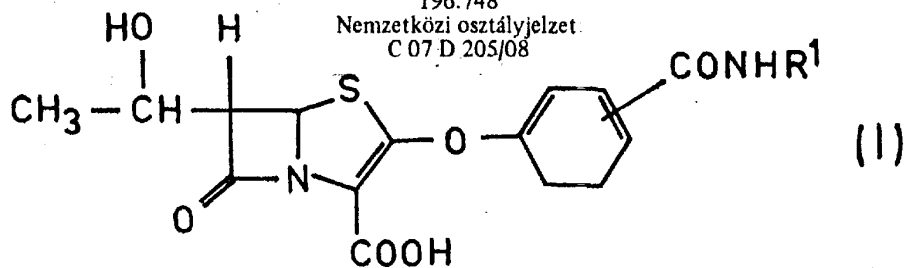
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jelle-
mezve, hogy klórozószerként elemi klórt, szulfu-
ril-kloridot, terc-butil-hipokloritot vagy cián-kloridot
alkalmazunk.

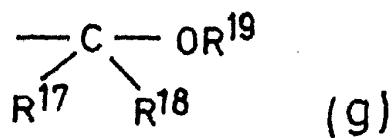
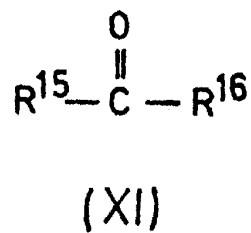
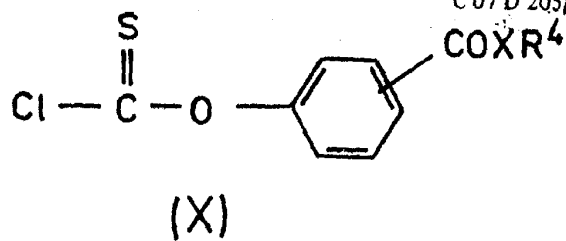
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás optikailag ak-
tív (IX) általános képletű vegyületek – ahol R, R^4 ,
 R^{15} és X jelentése egyezik az 1. igénypontban meg-
adottal – előállítására, azzal jellemezve, hogy
a kívánt terméknek megfelelő optikailag aktív (VI)
általános képletű – illetőleg (VII) vagy (VIII) általá-
nos képletű – kiindulási vegyületet alkalmazunk.

2 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX





A. reakcióvázlat

