



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

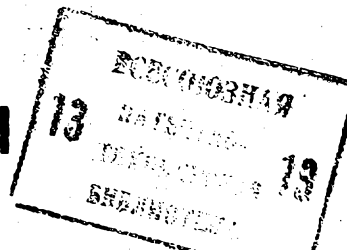
(19) **SU** (11) **1147250** **A**

4(51) C 07 D 205/08

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



(21) 3370201/23-04

(22) 05.01.82

(46) 23.03.85. Бюл. № 11

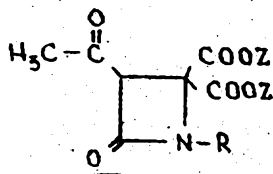
(72) Карой Лемперт, Кальман Харшаньи, Габор Долешалл, Дьюла Хорниак, Йозеф Ньитран, Карой Зауер, Йозеф Феттер, Дьюла Шимиг, Жужанна Виски и Гизелла Барта (ВНР)

(71) Рихтер Геден Ведеьсети и Дяр РТ (ВНР)

(53) 547.718.07(088.8)

(56) 1. Патент Великобритании № 1553430, кл. C 07 D 205/08, 1979.

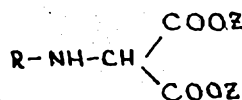
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОАЗЕТИДИН-2,2-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ общей формулы



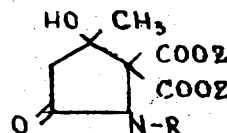
где R - фенил, замещенный одной или двумя метоксильными группами, или бензил;

Z - алкил с 1-4 углерода,

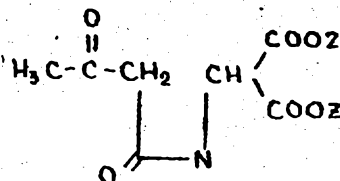
отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R и Z - указанные значения, подвергают взаимодействию с diketеном в среде ледяной уксусной кислоты и полученное соединение общей формулы



где R и Z - указанные значения, или его смесь с соединением общей формулы



где R и Z - указанные значения, обрабатывают алкоголятом щелочного металла и йодом.

(19) **SU** (11) **1147250** **A**

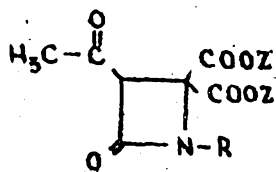
Изобретение относится к способам получения производных 4-оксоазетидинового ряда, обладающих противогипоксической активностью.

Известны способы получения производных азетидинона с помощью реакции циклизации. Так, соответствующее производное 4-оксоазетидина может быть получено реакцией 2,4-диметоксибензиламина с метилглиоксидом [1].

Проведены реакции циклизации азетидинона с отщеплением соляной кислоты или воды, или с использованием реактива Гриньяра, если ничего не отщепляется.

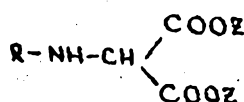
Цель изобретения - получение новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных 4-оксоазетидин-2,2-дикарбоновой кислоты общей формулы

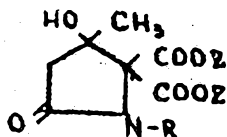


где R - фенил, замещенный одной или двумя метоксильными группами, или бензил;

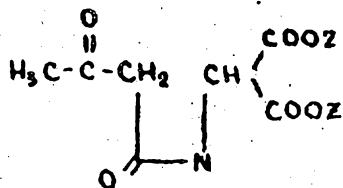
Z - алкил с 1-4 углерода, соединение общей формулы



где R и Z - указанные значения, подвергают взаимодействию с дикетеном в среде ледяной уксусной кислоты и полученное соединение общей формулы



где R и Z - указанные значения, или его смесь с соединением общей формулы



где R и Z - указанные значения, обрабатывают алкоholesом щелочного металла или йодом.

Полученные соединения могут быть выделены из реакционной смеси известными способами. Так, продукты могут быть выделены с помощью хроматографии в тонком слое или в результате экстрагирования или упаривания реакционной смеси.

Предлагаемый способ отличается от известных способов циклизации азетидинона тем, что циклизация протекает с отщеплением водорода.

Пример 1.

А. 50 г (0,30 моль) 2,4-диметоксибензальдегида и 34,4 мл (33,6 г; 0,31 моль) бензиламина в 300 мл безводного толуола и в присутствии 1 г п-толуолсульфокислоты нагревают в течение 8 ч при температуре кипения реакционной смеси с обратным холодильником, причем образующуюся в процессе реакции воду непрерывно удаляют с помощью водоотделителя. Непосредственно после этого от реакционной смеси отгоняют толуол, полученное в виде остатка маслообразное вещество растворяют в 120 мл диоксана и при перемешивании и охлаждении льдом раствор смешивают с 3,2 г тетрагидробората (III) натрия. Перемешивание продолжают и через 2 ч прибавляют к смеси еще 3,2 г тетрагидробората (III) натрия. Реакционную смесь выдерживают в течение 3 сут, затем разбавляют ее прибавлением 400 мл воды, выделившийся в осадок маслообразный продукт экстрагируют диэтиловым эфиром, эфирный экстракт обезвоживают безводным сернокислым магнием, раствор фильтруют и упаривают наполовину объема. Затем оставшийся эфирный раствор при охлаждении водой со льдом медленно по каплям смешивают с раствором хлористого водорода в этиловом спирте. В результате получают 59 г гидрохлорида бензил-(2,4-диметоксибензил)-амина (67% от теоретически рассчитанного значения). После перекристаллизации из этилового эфира уксусной кислоты продукт имеет т.пл. 156-157°C, мол. вес 293,78

Вычислено, %: C 65,41; H 6,86; Cl 12,07; N 4,77.

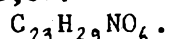
$C_{16}H_{20}ClNO_2$.

Найдено, %: C 65,63; H 7,30; Cl 11,69; N 4,72.

Б. Из гидрохлорида, полученного по примеру 1 А, получают свободное

основание и 175 г (0,68 моль) бензил-(2,4-диметоксибензил)-амина, перемешивают с 89,6 г (0,38 моль) диэтилброммалоната при комнатной температуре до тех пор, пока реакционная смесь не становится твердой. Твердую смесь растирают приблизительно в 1 л диэтилового эфира, полученный кристаллический продукт (приблизительно 95% избытка полученного из исходного соединения амина в форме гидробромида) отфильтровывают, после чего фильтрат упаривают. Полученный в виде остатка маслообразный продукт растирают с этиловым спиртом и отвержденный продукт отфильтровывают. В результате получают 114,5 г диэтилового эфира N-бензил-N-(2,4-диметоксибензил)-аминомалоновой кислоты (81% от теоретически рассчитанного значения). Перекристаллизованный из этилового спирта продукт имеет т.пл. 62-63°C, мол. вес 415,47.

Вычислено, %: C 66,49; H 7,04; N 3,37.

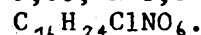


Найдено, %: C 66,58; H 7,09; N 3,43.

ИК-спектр (в KBr): 1750/1725 cm^{-1} .

В. 61,7 г (0,149 моль) диэтилового эфира N-бензил-N-(2,4-диметоксибензил)-аминомалоновой кислоты в 500 мл этилового спирта смешивают с 20 г катализатора, представляющего собой палладий на активированном угле, и при атмосферном давлении производят гидрирование. После отделения катализатора фильтрованием фильтрат упаривают. В результате получают 47,1 г диэтилового эфира (2,4-диметоксибензиламино)-малоновой кислоты (97% от теоретически рассчитанного значения). Часть продукта под действием соляной кислоты переводят в солянокислую соль. Перекристаллизованный из этилового эфира уксусной кислоты гидрохлорид имеет т.пл. 122-124°C, мол. вес. 361,82.

Вычислено, %: C 53,11; H 6,69; N 3,80; Cl 9,80.

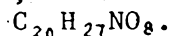


Найдено, %: C 52,51; H 6,77; N 4,09; Cl 10,30.

Г. 39,6 г (0,122 моль) диэтилового эфира (2,4-диметоксибензиламино)-малоновой кислоты смешивают в 80 мл ледяной уксусной кислоты с 12,3 г (11,2 мл; 0,146 моль) дикетена и

реакционную смесь нагревают в течение получаса с обратным холодильником при температуре ее кипения. Затем на водяной бане от реакционной смеси отгоняют в вакууме ледяную уксусную кислоту, полученный в виде остатка маслообразный продукт посредством растирания в 150 мл воды доводят до кристаллизации. Кристаллическое вещество отфильтровывают, растворяют в 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и посредством прибавления петролейного эфира вновь вызывают кристаллизацию. В результате получают 29,6 г диэтилового эфира N-(2,4-диметоксибензил)-3-окси-3-метил-5-оксо-2,2-пирролидин-дикарбоновой кислоты (60% от теоретически рассчитанного значения) или его таутомерной формы. Т.пл. 106-107°C, мол. вес. 409,43.

Вычислено, %: C 58,67; H 6,65; N 3,42.

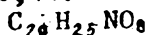


Найдено, %: C 58,79; H 6,33; N 3,34.

Д. 20,5 г (50 ммоль) продукта, полученного по примеру 1 Г, суспендируют в 50 мл безводного диэтилового эфира и при энергичном перемешивании и охлаждении водой со льдом к суспензии с помощью двух капельных воронок одновременно быстро прибавляют раствор 3,45 г (150 ммоль) металлического натрия в 100 мл безводного этилового спирта и раствор 12,7 г (50 ммоль) йода в 150 мл безводного эфира. Затем смесь смешивают с раствором 5 г бисульфита натрия в 200 мл насыщенного водного раствора поваренной соли. Реакционную смесь помещают в делительную воронку и выделившуюся в осадок неорганическую соль переводят в раствор посредством прибавления 60 мл воды. Водную фазу отделяют и встряхивают ее со 100 мл диэтилового эфира. Объединенные органические фазы сушат безводным сернокислым магнием, производят фильтрование, после чего фильтрат упаривают досуха. Полученное в виде остатка маслообразное вещество (18,5 г) кристаллизуют из 30 мл 2-пропанола. В результате получают 10,9 г диэтилового эфира 3-ацетил-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-2,2-азетидиндикарбоновой кислоты (54% от теоретически рассчитанного значе-

ния). Т.пл. 84–85°C (из 2-пропанола)
мол. вес. 407,41.

Вычислено, %: С 58,96; Н 6,19;
N 3,44.



Найдено, %: С 58,99; Н 6,04;
N 3,57.

Пример 2.

А. К смеси, состоящей из 59,2 г (41,2 мл; 0,199 моль) диэтилового эфира броммалоновой кислоты и 22,5 г (31,5 мл; 0,225 моль) триэтиламина, при интенсивном охлаждении водой со льдом и энергичном перемешивании прибавляют по каплям 24 г (24,3 мл, 0,207 моль) бензиламина. Образуется густая, едва перемешиваемая смесь, которую после перемешивания в течение 1,5 ч растирают со 100 мл диэтилового эфира. Непосредственно после этого выделившееся в осадок кристаллическое вещество отфильтровывают и фильтрат по каплям смешивают с раствором хлористого водорода в этиловом спирте. Выделившийся в осадок кристаллический продукт отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат. В результате получают 23 г гидрохлорида диэтилового эфира бензиламинмалоновой кислоты (31% от теоретически рассчитанного значения). Т.пл. 146–148°C (разл.).

Б. 2,52 г (9,5 ммоль) диэтилового эфира бензиламинмалоновой кислоты смешивают в 10 мл ледяной уксусной кислоты с 0,8 г (0,73 мл, 9,5 ммоль) дикетена, после чего реакцию смесь в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником при температуре ее кипения. Затем от реакционной смеси в вакууме отгоняют ледяную уксусную кислоту. В результате в виде остатка получают 3,06 г N-бензил-3-оксиметил-5-оксо-2,2-пирролидиндикарбоновой кислоты (92% от теоретически рассчитанного значения) или ее таутомерной формы (диэтиловый эфир N-ацетоацетил-N-бензиламинмалоновой кислоты, маслообразный продукт).

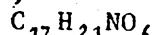
В. Полученный по примеру 2 Б продукт вводят во взаимодействие с этилатом натрия и йодом по примеру 1 В. После обработки реакционной смеси с помощью хроматографии в тонком слое в виде маслообразного вещества получают диэтиловый эфир 3-

ацетил-1-бензил-4-оксоазетидин-2,2-дикарбоновой кислоты. Выделение продукта с помощью хроматографии в тонком слое производят на силикагеле-60, PF₂₅₄₊₃₆₆ (Me r ск), элюирующее средство: смесь бензола и ацетона в соотношении 7:3.

Пример 3.

А. 38 г (0,152 моль) диэтилового эфира анилинмалоновой кислоты смешивают в 38 мл ледяной уксусной кислоты с 15,3 г (13,9 мл, 0,182 моль) дикетена, после чего смесь в течение получаса нагревают с обратным холодильником при температуре ее кипения. После этого от реакционной смеси отгоняют в вакууме ледяную уксусную кислоту на водяной бане, после чего полученное в виде остатка маслообразное вещество доводят до кристаллизации посредством растирания с диэтиловым эфиром. В результате получают 36,5 г диэтилового эфира N-фенил-3-окси-3-метил-5-оксопирролидин-2,2-дикарбоновой кислоты (72% от теоретически рассчитанного значения) или его таутомерной формы. Т.пл. 98–99°C (из смеси этилового эфира уксусной кислоты и петролейного эфира), мол. вес. 335,35

Вычислено, %: С 60,88; Н 6,31;
N 4,18.



Найдено, %: С 60,83; Н 6,15;
N 4,43.

Б. 10,2 г (0,447 моль) металлического натрия растворяют в 250 мл безводного этилового спирта и приготовленный раствор смешивают с 50 г (0,149 моль) диэтилового эфира N-фенил-3-окси-3-метил-5-оксопирролидин-2,2-дикарбоновой кислоты, а затем при энергичном перемешивании с раствором 37,9 г (0,149 моль) йода в 200 мл безводного диэтилового эфира. После завершения реакции к реакционной смеси прибавляют 8,5 мл (8,9 г, 0,149 моль) ледяной уксусной кислоты, 200 мл воды и 100 мл диэтилового эфира, органическую фазу отделяют, а водную фазу встряхивают со 100 мл диэтилового эфира. Объединенные эфирные фазы сушат безводным сернокислым магнием, производят фильтрование, после чего фильтрат упаривают. Маслообразный остаток кристаллизуют из 50 мл 2-пропанола. В результате получают 31 г диэтилового эфира 3-аце-

тил-1-фенил-4-оксоазетидин-2,2-дикарбоновой кислоты (62% от теоретически рассчитанного значения). Т.пл. 55-56°C (из пропанола-2).

Вычислено, %: С 61,25; Н 5,75; N 4,20.

$C_{17}H_{19}NO_6$.

Найдено, %: С 61,38; Н 5,89; N 4,24.

Пример 4. Стадии реакции по примеру 1 А и Б также осуществляют в одну стадию, т.е. без выделения продукта, полученного по примеру 1 А, которую осуществляют следующим образом.

109,7 г (0,66 моль) 2,4-диметоксибензальдегида и 72 мл (0,66 моль) бензиламина перемешивают в 660 мл метилового спирта при комнатной температуре в течение 20 мин (причем сначала получается суспензия, которая превращается в прозрачный раствор) и непосредственно после этого при охлаждении водой со льдом к раствору прибавляют небольшими порциями боргидрид натрия (13,2 г, 0,33 моль). После завершения реакции (контролируют с помощью хроматографии в тонком слое на силикагеле G по Шталю, элюирующее средство смесь бензола и ацетона в соотношении 9:1) реакционную смесь упаривают в вакууме досуха, остаток смешивают с 300 мл воды, после чего смесь встряхивают с 500 мл диэтилового эфира. Отделенную водную фазу два раза экстрагируют диэтиловым эфиром, используя каждый раз по 200 мл последнего, объединенные эфирные растворы сушат над безводным сернокислым магнием и затем фильтруют. Фильтрат смешивают с 112 мл (0,66 моль) диэтилового эфира броммалоновой кислоты и 93 мл (0,66 моль) триэтиламина, после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 сут. Затем от реакционной смеси отделяют фильтрованием бромистый триэтиламмоний, который промывают диэтиловым эфиром. Фильтрат упаривают и полученный остаток кристаллизуют из 150 мл этилового спирта. В результате получают 210 г неочищенного продукта, который затем перекристаллизовывают из 400 мл этилового спирта. В результате получают 197 г диэтилового эфира N-бензил-N-(2,4-диметоксибензил)-аминомалоновой кислоты (72%

от теоретически рассчитанного значения).

Физико-химические свойства продукта идентичны свойствам соединения, полученного по примеру 1-Б.

Пример 5. Диэтиловый эфир 3-ацетил-1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2,2-азетидиндикарбоновой кислоты.

9,1 г (0,025 моль) диэтилового эфира 1-(4-метоксифенил)-3-окси-3-метил-5-оксо-2,2-пирролидиндикарбоновой кислоты суспендируют в 50 мл безводного диэтилового эфира, после чего при энергичном перемешивании и охлаждении водой со льдом к суспензии одновременно прибавляют по каплям раствор 1,72 г металлического натрия в 30 мл безводного этилового спирта и раствор 6,35 г (0,025 моль) йода в 50 мл безводного диэтилового эфира. Затем к реакционной смеси прибавляют 100 мл насыщенного водного раствора поваренной соли, после чего к смеси примешивают 2 г бисульфита натрия и 2 мл ледяной уксусной кислоты. Эфирную фазу отделяют, водную фазу три раза экстрагируют диэтиловым эфиром, используя каждый раз по 50 мл последнего. Объединенные органические фазы сушат безводным сернокислым магнием, производят фильтрование, после чего фильтрат упаривают. Полученное в виде остатка маслообразное вещество кристаллизуют из пропанола-2. В результате получают 6,2 г (68% от теоретически рассчитанного значения) продукта, т.пл. 70-71°C (из этилового спирта).

Вычислено, %: С 59,50; Н 5,82; N 3,85.

$C_{18}H_{21}NO_7$ (363,38).

Найдено, %: С 59,04; Н 5,84; N 4,08.

Новые соединения, содержащие R-фенильный остаток, который в некоторых случаях содержит заместители, обладают благоприятными терапевтическими свойствами, в частности сильной противогипоксической активностью, в то время как соединения, содержащие R-бензильную, представляют собой исходные соединения, применяемые для получения тиенамицина.

Тиенамицин представляет собой антибиотик, имеющий широкий спектр активности, причем его сначала получали микробиологическим путем, затем стали получать синтетически.