

Az N-/allil-oxi-karbonil/-csoportot védőcsoportként használják aminok részére, és védő szerepének betöltése után hidrogénezéssel hasítják le. Ilyen tekintetben az allil-oxi-karbonil-csoport védőcsoportként való használata semmilyen előnyt nem jelent az inkább használt benziloxi-karbonil-védő-csoporttal szemben [lásd például J. Am. Chem. Soc. 72, 725 /1950/]. Aminok és alkoholok allil-oxi-karbonil-származékainak hasítása a J. Org. Chem. 38, 3223 /1973/ alatt leírtak szerint nikkkel-karbonillal is végezhető. Ennek az eljárásnak a hátránya, hogy bázisos körülmények szükségesek, valamint főlegben kell alkalmazni az illékony, toxikus nikkkel-karbonilt.

A találmány tárgya új eljárás allil-csoport, illetve allil-oxi-karbonil-csoport eltávolítására -laktám-karbonsav vagy aminosav allil-észteréből, illetve alkohol allil-karbonátjából vagy N-helyettesített karbamidsav allil-észteréből úgy, hogy az allil-észter vagy -karbonát valamilyen szerves, aprotikus oldószerrel készült oldatát katalitikus mennyiségű, szerves oldószerben oldható, koordinatív foszfin ligandummal rendelkező palládium-komplex jelenlétében valamilyen 5-18 szénatomos karbonsavval vagy ennek alkálifém sójával vagy nátrium-ciano-bórhidriddel vagy nátrium-bórhidriddel reagáltatjuk. Ez az eljárás közel semleges körülményeket igényel, ami különösen előnyös savra vagy bázisra érzékeny szubsztrátok részére. Az így előállítható sav, alkohol vagy amin magas kitermeléssel keletkezik kis mennyiségű bomlási melléktermékkel.

Az allil-csoport valamilyen allil-észterből történő lehasítása esetében az eljárásban előnyösen egy karbonsav, legelőnyösebben 2-etil-hexánsav valamilyen alkálifém sóját alkalmazzuk. Az allil-észter és például a 2-etil-hexánsav alkálifém sója közötti reakció a termék sav alkálifém sójának keletkezését eredményezi, amely általában oldhatatlan az eljárás végrehajtásához használt szerves, aprotikus oldószerben. A termék só oldhatatlanságának eredményeképp a találmány szerinti eljárás a teljes átalakításhoz vezethet a termék só kiválásával. A termék sóként való kiválása nagyon tiszta terméket is eredményez, anélkül, hogy további átkristályosításokra lenne szükség. Egy karbonát vagy karbamát allil-oxi-karbonil-csoportjának eltávolítása a megfelelő alkoholt vagy a mint eredményezi, és előnyösen inkább a szabad karbonsavat használjuk, mint ennek alkálifém-sóját. Ebben a reakcióban szén-dioxid távozik melléktermékként, úgy hogy a reakció lényegében irreverzibilis.

Alkalmas allil-típusú csoportok, amelyek a találmány szerinti eljárással eltávolíthatók, olyan csoportok, amelyek allil-típusú szerkezettel rendelkeznek. Tipikus allil-típusú csoportok az allil-alkoholból, halogén-allil-alkoholból, metil-allil-alkoholból, krotil-alkoholból, ennek rövidszénláncú alkoxi-karbonil-származékaiból és cinnamil-alkoholból vagy ennek aktivált észteréből vezethetők le, és a szakterületen általánosan ismertek alkalmas védőcsoportokként. Egyszerűség és gazdaságosság miatt allil-alkoholt vagy halogén-allil-alkoholt vagy valamilyen aktivált észtert használunk általában. Így a találmány szerinti eljárás különösen előnyös kiindulási anyagai az allil-észterek, -karbonátok és olyan aminok, ahol az allil-csoport vagy alliloxi-karbonil-csoport allil- vagy halogén-allil-alkoholból vezethető le.

Bár minden 5-18 szénatomos karbonsav vagy ezek alkálifém

sója használható a találmány szerinti eljárásban, vannak bizonyos típusú savak, amelyek a szerves aprotikus oldószerben való oldhatóságuk folytán különösen előnyösen használhatók reakcióközegként. A 6-10 szénatomos és elágazó láncú savak, így 2-propil-valeriánsav, 2-metil-heptánsav, 2-etil-vajsav, 2-etil-valeriánsav vagy 2-etil heptánsav és ezek alkálifém sói előnyösek. A 2-etil-hexánsav vagy ennek valamilyen alkálifém sója a legelőnyösebb a legtöbb aprotikus oldószerben való oldhatósága miatt. Bármilyen alkálifém só használható, de káliumsó és nátriumsó előnyös általában.

A reakció szobahőmérsékleten általában 0,5 - 5 óráig tart. A reakciókörülmények közel semlegesek, úgy hogy semmilyen más védő- vagy funkció csoport nem károsodik az eltávolítási reakcióban. Így a találmány szerinti eljárás szelektív hasítási módszerrel biztosít allilcsoport allil-észterből vagy alliloxi-karbonil-csoport allil-karbonáttól vagy N-helyettesített karbamidsav allil-észterből való eltávolítására, miközben ugyanabban a molekulában lévő más védőcsoportok érintetlenek maradnak. A jelen találmány használható egyazon molekulában lévő két karboxil-funkció egyikének szelektív hasítására is. Például diallil-malonát átalakítható kálium-allil-malonáttá.

A találmány szerinti eljáráshoz használt oldószer lehet bármilyen szokásos aprotikus oldószer, amelyben az allil-észter, -karbonát vagy -karbamát oldható, és amelyben a karbonsav vagy ennek alkálifém sója vagy nátrium-ciano-bórhidrid vagy nátrium-bórhidrid oldható. Továbbá az izolálás megkönnyítése szempontjából a termék sav /vagy ennek alkálifém sója/ lehet gyengén oldható vagy oldhatatlan az illető oldószerben. Alkalmos oldószerek: diklór-metán, kloroform, szén-tetraklorid, dietil-éter, benzol, toluol, etil-acetát, acetone, acetonitril, tetrahydrofuran vagy az előbbiekből bármelyiknek az elegyei.

A szerves közegben oldható palládium-komplexnek egy koordinációs foszfin-ligandummal kell rendelkeznie. A koordinációs foszfin-ligandum előnyösen trifenil-foszfin-származék, így trifenil-foszfin. A legjobb komplex a tetrakis(trifenil-foszfin)/palládium/O/. Más alkalmazható oldható palládium-komplexek a következők: bis(trifenil-foszfin)/palládium/II/-diklorid, dikloro-di/benzonitril/-palládium/II/ és palládium/II/-diacetát néhány ekvivalens trifenil-foszfinnal alkotott komplexe /lásd: Fieser and Fieser; "Reagents for Organic Syntheses", Vol.V, 497, 503. és 504. old./.

A találmány szerinti eljárásban használt katalizátor mennyisége általában az allil-észter, -karbonát vagy N-helyettesített karbamidsav allilészter 0,25 - 5 mól%-a; a legáltalánosabban használt mennyiség 2 mól%. Nagyobb méretű preparátumoknál azonban elegendő lehet 0,25 - 1 mól%-nyi mennyiség is.

A találmány szerinti hasítási reakció előtt alkalmas szakaszban be kell vinni az allilcsoportot az illető molekulába, például szokásos módszerekkel karboxilcsoportot, hidroxil- vagy amino-csoportot kell védeni. Az ilyen módszerek allil-kloriddal, -bromiddal vagy -jodiddal vagy az allil-alkohol valamilyen aktivált észterével való reagáltatásból állnak. A savat vagy ennek valamilyen sóját reagáltatjuk allil-bromiddal vagy -jodiddal valamilyen poláros aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban. Az aminokat vagy alkoholokat az allil-alkohol kloro-hangyasav-észterével vagy valamilyen aktivált szén-sav-észterével

vel reagáltatjuk valamilyen savmegkötőszer jelenlétében. Például l-amino-adamantánt reagáltatunk allil-klór-formiáttal vagy N/alliloxi-karboniloxi/-szukcinimiddel.

A jelen találmány különösen bizonyos sav- vagy lúgérzékeny szubsztrátokban jelenlévő allilcsoport vagy alliloxi-karbonil-csoport eltávolítására használható. Különösen előnyös szubsztrátumok a béta-laktám típusú karbonsavak allil-észterei, így peném-karbonsavak, például G-penicillin, ampicillin; cefémek, például cefalosporánsav, 7-/fenil-acetamido/-dezacetoxi-cefalosporán-sav, cefamicin; karbapenémek, például tienamicin és különösen penémek allil-észterei. Az allil-csoportnak az előbbiekből való eltávolításával kereskedelmi fontosságú számos antibakteriális szerekhez jutunk. Az olyan vegyületek egyik csoportja, amelyekhez ezt a hasítási eljárást nagyon hasznosnak találtuk, az I általános képletű vegyületek - ahol

R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, vagy rövidszénláncú alkiltio-csoport, és

R₁ jelentése hidrogénatom, hidroxil-rövidszénláncú alkil-csoport.

Ha alliloxi-karbonil-csoportok vannak jelen, ezek az allil-észter csoporttal együtt egy reakcióban eltávolíthatók. Az előbbi I általános képletű 6-helyzetben szubsztituálatlan 2-alkil-vegyületek szabad sav származékait a Current Topics in Drug Research, § IV, 23-25. old. /1977/ közleményben írják le. A peném-gyűrű szerkezet savas vagy lúgos körülményekre való érzékenysége miatt a szokásos védőcsoportok, például benzil-, benzilhidril- csoport eltávolítása az ilyen védőcsoportok eltávolítására szokásos körülmények között nagy százalékban eredményez lebomlási melléktermékeket, és a kívánt antibakteriális hatású 2-alkil-peném-3-karbonsavak alacsony kitermelését okozza. [Lásd Woodward fejtegetéseit a Chem. Soc. Special Publications 28. számában: "Recent Advances in the Chemistry of Beta-Lactam Antibiotics", 129. old. /1976/.] A peném típusú antibakteriális szerek másik olyan csoportját, amelyeknél a találmány szerinti eljárás használható, a 4,070.477 /1978/ sz. amerikai egyesült államokbeli, a 849,118 és 866.845 sz. belgiumi szabadalmi leírásokban és a 636, 2210 és 3960 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentésekben közlik.

Egyéb olyan karbonsavak, amelyek megfelelő allil-észterekből állíthatók elő az aminosavak, például glicin, szerin, fenilalanin, stb.; benzoosav és nalidixinsav.

A jelen eljárással megfelelő allil-karbonátjaikból előállítható alkoholok például a következők: n-oktadekanol, l-mentol, l-oktanol, 2-oktanol, l-adamantanol, N-/benziloxi-karbonil/-szerin; fenol, l-naftol; az N-helyettesített karbamidsavak allil-észteréből előállítható aminok a következők: l-amino-adamantán, 2-oktil-amin, efedrin, anilin, p-metoxi-anilin, l-naftil-amin, benzokain; és aminosavak, például glicin, fenilalanin és szerin.

A következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik, míg az előállításokban a kiindulási anyagok előállítását írjuk le.

A. előállítás.

3,75 g G-penicillin-káliumsót kevertetünk 12 ml vizmen-

tes dimetil-formamidban, és hozzáadunk 1,65 g allil-jodidot, majd szobahőmérsékleten 18 órát keverjük. Az elegyet utána 100 ml éterrel hígítjuk, és 3 x 50 ml vízzel, 25 ml 5 %-os vizes nátrium-tioszulfát oldattal és 50 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, utána az oldószereket eltávolítjuk, és a maradékot nagyvákumban állandó súlyig szárítva 3,71 g G-penicillin-allil-észtert kapunk szintelen olajként közel kvantitatív kitermeléssel.

Az infravörös spektrumban diklór-metános oldatban 3350, 1785, 1730 és 1660 cm^{-1} -nél találhatók maximumok.

B. előállítás.

Az A. előállítást ismételjük meg, de az allil-jodidot 1,95 g cinnamil-bromiddal helyettesítjük. A 4,35 g G-penicillin-cinnamil-észtert hasonló módon izoláljuk fehér habként.

Az infravörös spektrumban diklór-metános oldatban 3300, 1785, 1670 és 1610 cm^{-1} -nél találhatók maximumok.

C. előállítás.

Az A. előállítást ismételjük meg, de az allil-jodid helyett 1,75 g gamma-bróm-krotonsav-metil-észtert használunk. A terméket, a 3,82 g G-penicillin-[β -metoxi-karbonil/-allil]-észtert hasonló módon izoláljuk szintelen, sűrű olajként.

Az infravörös spektrumban diklór-metános oldatban 3350, 1785, 1735, 1715 és 1680 cm^{-1} -nél találhatók maximumok.

D. előállítás.

3,75 g /10 mmól/ G-penicillin-allil-észtert 20 ml diklór-metánban 0 - 5 °C-on 1,75 g /10,2 mmól/ m-klór-peroxi-benzoesav 5 ml dietil-éterrel készült oldatával elegyítünk. Az oldatot két órán át 0 - 5 °C-on tartjuk, majd 30 ml diklór-metánnal hígítjuk, és 2 x 50 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, és bepárolva a G-penicillin-allil-észter szulfoxidját kapjuk habként. Ezt a habot 50 ml vizmentes dioxánban oldjuk, és 10 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt 0,2 g piridin-foszfáttal. Az oldószert eldesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen 5 % étert tartalmazó diklór-metánnal eluálva kromatografáljuk. A megfelelő eluátumok bepárlásával fehér, habszerű 2,35 g 7-fenil-acetamido/-dezacetoxi-cefalosporánsav-allil-észterhez jutunk.

Az infravörös spektrumban diklór-metános oldatban 3400, 1770, 1725, 1650 és 1605 cm^{-1} -nél találhatók maximumok.

E. előállítás.

1,4 g 4-acetil-tioacetidin-2-ont /Annalen, 1974, 553. old./ és 1,5 g allil-glioxilát-hidrátot benzolban 2 órán át forralunk visszafolyó hűtő alatt, így 1-alliloxi-karbonil-hidroxi-metil/-4-acetil-tioacetidin-2-on oldatát kapjuk, amelyet lehűtünk, és közvetlenül felhasználjuk a következő lépéshez.

Az előbbi oldatot 30 ml diklór-metánnal hígítjuk, és keverés közben 2 perc alatt hozzáadunk 1,5 ml metán-szulfonil-kloridot és 2,3 ml trietil-amint. Az oldatot 5 perc múlva 0,2 n kénsavoldattal, majd vízzel mossuk. Vizmentes magnézium-szul-

fáton szárítjuk, utána bepároljuk, így nyers 1-/alliloxi-karbonil-klór-metil/-4-acetil-tioacetidin-2-ont kapunk barna olajként.

Az előbb kapott nyers kloridot 15 ml vízmentes diklór-metánban és 15 ml vízmentes dimetil-formamidban 3,25 g trifenil-foszfinnal és 1,5 g 2,4,6-kollidinnel kevertetjük 20 órát. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, és 3 x 50 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot nagyvákumban szárítjuk, majd 100 g szilikagélen diklór-metánnal majd 25 % étert tartalmazó diklór-metánnal eluálva kromatografáljuk. A foszforán és trifenil-foszfin-oxid-elegyet tartalmazó frakciókat egyesítjük, és bepároljuk.

Az előbb előállított 1-/alliloxi-karbonil-/trifenil-foszforanil-/metil -4-acetil-tioacetidin-2-ont 50 ml toluolban 1,5 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Lehűtés és bepárlás után a maradékot szilikagélen diklór-metán: hexán /2:1/ eleggyel majd diklór-metánnal eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva halványsárga olajat kapunk, amely erős lehűtésre megkristályosodik. Így 0,23 g 2-metil-pentén-3-karbonsav-allil-észtert kapunk.

Az infravörös spektrumban diklór-metánban 1795, 1695 és 1640 cm^{-1} -nél található maximumok.

F. előállítás.

1,51 g /10 mmól/ 1-amino-adamantánt és 1,9 ml trietil-amin 0 - 5 °C-on 30 ml vízmentes diklór-metánban kevertetünk, és cseppenként hozzáadunk 1,1 ml allil-klór-formátot. Az oldatot 0,5 óra elteltével hig kénsavoldattal és vízzel mossuk. Vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, utána az oldatot bepároljuk, így 2,35 g 1-/alliloxi-karbonil-amino/-adamantánt kapunk fehér, szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 56 - 58 °C.

1. példa.

0,38 g G-penicillin-allil-észtert argongáz alatt 3 ml 0,5 mólos diklór-metános kálium-2-etil-hexanoát oldattal és 2 ml dietil-éterrel kevertetünk. Hozzáadunk 0,025 g trifenil-foszfin-t és 0,020 g tetrakisz/trifenil-foszfin/-palládium-/0/-t, és további 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután 10 ml dietil-étert adunk hozzá, és a terméket kiszűrjük, dietil-éter : diklór-metán /1:1/ eleggyel mossuk, és vákumban 50 °C-on szárítjuk, így 0,34 g tiszta G-penicillin-káliumsót kapunk. Kitermelés: 90 %. A termék az infravörös spektrum és a protonmágneses rezonanciaspektrum alapján azonos az autentikus mintával.

2. példa

A tetrakisz/trifenil-foszfin/-palládium-/0/-t 0,015 g bisz/trifenil-foszfin/-palládium/II/-dikloriddal helyettesítjük, így is 0,31 g tiszta G-penicillin-káliumsót kapunk.

3. példa.

0,50 g G-penicillin-cinnamil-észtert 5 ml dietil-éterben kevertetünk, és hozzáadunk 3,5 ml 0,5 mólos diklórmetános kálium-2-etil-hexanoát oldatot. Utána 0,025 g trifenil-foszfin-t és 0,22 g tetrakisz/trifenil-foszfin/-palládium-/0/-t adunk

hozzá, és az elegyet argongáz alatt 1 órán át kevertetjük. Meghigítjuk 10 ml dietil-éterrel, a csapadékot kiszűrjük, és megszáritjuk. Így tiszta G-penicillin-káliumsót kapunk 85 %-os kitermeléssel.

4. példa.

A 3. példa szerinti eljárást megismételjük, de a G-penicillin-cinnamil-észtert 0,46 g G-penicillin-/3-metoxi-karbonil-allil/-észterrel helyettesítjük. Így tiszta G-penicillin-káliumsót kapunk 79 %-os kitermeléssel.

5. példa.

0,10 g 2-metil-peném-3-karbonsav-allil-észtert 1,5 ml dietil-éterben 1,25 ml 0,5 mólos diklór-metános kálium-2-etil-hexanoát oldattal kevertetjük. Hozzáadunk 0,01 g trifenil-foszfint és 0,01 g tetrakis/trifenil-foszfín/-palládium-/0/-t, és az elegyet argongáz alatt 45 percig kevertetjük szobahőmérsékleten. Meghigítjuk 3 ml dietil-éterrel, utána kiszűrjük a terméket, dietil-éterrel mossuk, és vákumban szobahőmérsékleten szárítjuk. Így krémszínű szilárd anyagként 2-metil-peném-3-karbonsav-káliumsót kapunk 86 %-os kitermeléssel.

Infravörös spektrum-adatok:

Nujol
 ν_{\max} : 1785 és 1605 cm^{-1} .

6. példa.

1,0 g 7-/fenil-acetil-amino/-deacetoxi-cefalosporánsav-allil-észtert argongáz alatt 12 ml 0,2 mólos diklór-metános kálium-2-etil-hexanoát oldattal, 0,08 g trifenil-foszfínnal és 0,03 g bisz/trifenil-foszfín/-palládium/II/-dikloriddal kevertetünk 1,5 órán át. A terméket kiszűrjük, és diklór-metánnal mossuk. Vákumban 50 °C-on szárítjuk, így 0,88 g 7-/fenil-acetamido/-deacetoxi-cefalosporánsav-káliumsót kapunk, amely autentikus mintával azonos.

7. példa.

0,50 g 1-/alliloxi-karbonil-amino/-adamantán 10 ml diklór-metánban 0,35 g 2-etil-hexánsavval kevertetünk. Hozzáadunk 0,05 g trifenil-foszfint és 0,04 g tetrakis/trifenil-foszfín/-palládium-/0/-t, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órát kevertetjük. Ezután 10 ml dietil-étert adunk hozzá, és kiszűrjük a terméket, dietil-éterrel mossuk, és 25 °C-on vákumban szárítjuk. 0,52 g 1-amino-adamantán-2-etil-hexanoátsót kapunk.

A termék az infravörös spektrum, olvadáspont és a protonmágneses rezonanciaspektrum alapján azonos 1-amino-adamantán-2-etil-hexanoátsó autentikus mintájával, amelyet a megfelelő savból és aminből éterben készítettünk.

8. példa.

0,5 g n-oktadecil-allil-karbonátot [amelyet a J. Org. Chem. 38, 3223 /1973/-ban leírtak szerint állítunk elő] és 0,2 g 2-etil-hexánsavat 1 órán át kevertetünk nitrogénatmoszférában 0,025 g trifenil-foszfín és 0,02 g tetrakis/trifenil-foszfín/-palládium-/0/ 5 ml diklór-metánnal készült oldatával.

Az ada elős befejezése után vékonyrétegekromatográfiával ellenőrizzük a teljes átalakulást. Az elegyet dietil-éterrel hígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és diklór-metán : hexán /1:1/ eleggyel eluáljuk a 2-etil-hexánsav-allil-észtert, majd 5 % dietil-étert tartalmazó diklór-metánal a termék n-oktadekanolt 0,31 g, amely teljesen azonos az autentikus mintával.

9. példa.

A 8. példa szerinti eljárásban 0,3 g allil-1-mentil-karbonáttal amelyet a J. Org. Chem. 38, /1973/ szerint állítunk elő helyettesítjük a n-oktadecil-származékot. A hasítás 1 óra alatt tökéletesen végbemegy, és a terméket, az l-mentolt kromatográfiával izoláljuk. Kitermelés 0,13 g.

10. példa.

0,41 g /1 mmól/ G-penicillin-/2-klór-allil/-észtert 5 ml vizmentes tetrahydrofuranban nitrogéngáz alatt 0,13 g /2 mmól/ nátrium-ciano-bórhidriddel keverünk. Hozzáadunk 0,05 g trifenil-foszfint és 0,05 g tetrakisz /trifenil-foszfín/-palládium-/O/-t, és az elegyet szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában keverjük éjszakán át /22 óra/, ezután vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint az észternek csak nyomai maradnak. Az elegyhez 10 ml étert adunk, és a terméket kiszűrjük, éterrel mossuk, és megszáritjuk. Így 0,32 g G-penicillin-nátriumsót kapunk fehér porként.

11. példa

0,06 g 2-etiltio-peném-3-karbonsav-allil-észtert 1 ml vizmentes tetrahydrofuranban 6 óra hosszat keverünk szobahőmérsékleten, nitrogéngáz alatt 0,02 g nátrium-ciano-bórhidriddel, 0,02 g trifenil-foszfínnal és 0,015 g tetrakisz-/trifenil-foszfín/-palládium-/O/-val. Utána 5 ml étert adunk hozzá cseppenként a só kicsapására, amelyet centrifugálunk, éterrel mosunk, és szobahőmérsékleten szárítunk. Így 0,045 g sárgásbarna, szilárd anyagot kapunk, amely 2-etiltio-peném-3-karbonsav-nátriumsó.

Infravörös spektruma /nujolban/: 1770, 1620 cm^{-1} .

FMR-spektruma /D₂O-ban/: 1,29 /t, J=7, 3H/, 2,96 /g, J=7, 2H/, 3,2-4,0 /m, 2H/ és 5,67 /dd, J=3,5 és 1,5, 1H/.

12. példa

0,055 g 1,1-dimetil-karbapeném-3-karbonsav-/2-klór-allil/-észter 2,5 ml diklór-metánnal készült oldatát 0 - 5 °C-on argongáz alatt keverjük, majd hozzáadunk 0,36 ml, 0,5 mólos etil-acetátos 2-etil-hexánsav-káliumsót, 0,009 g trifenilfoszfint és 0,009 g tetrakisz /trifenil-foszfín/-palládiumot és 2 óra hosszat keverjük. További 0,002 g foszfint és 0,002 g palládium-komplexet adunk az elegyhez, és további két óra hosszat 0 - 5 °C-on keverjük. Ezután 20 ml étert adunk hozzá, a csapadékot centrifugálással elkülönítjük, 3 ml, 9:1 arányu éter

és diklór-metán eleggyel 3 ízben mossuk, végül nagyvákuumban szárítva fehér porként 0,05 g /±/-1,1-dimetil-karbapeném-3-karbonsav-káliumsót kapunk.

PMR-spektruma /D₂O-ban/ : δ1,07 /s, 3H/, 1,28 /s, 3H/, 3,15 /ABX rendszer, J=16, 5,5 és 3 Hz, 2H/, 3,97 /dd, J=5,5 és 3 Hz, 1H/, 6,12 /s, 1H/.

13. példa

2,35 g N-/alliloxi-karbonil/-D-fenil-glicint, 1,55 g 2-etil-hexánsavat, 0,15 g trifenil-foszfint és 0,10 g tetrakis /trifenil-foszfín/-palládiumot 25 ml, 1:1 arányú diklór-metán és etilacetát elegyében tartalmazó oldatot 24 óra hosszát 25°C-on keverünk. A kapott terméket elkülönítjük, etil-acetáttal mossuk, és forró vízből átkristályosítva 1,08 g D-fenil-glicint kapunk.

14. példa.

γ-Amino-vajsav 1,87 g allil-karbonátját, 1,65 g 2-etil-hexánsavat, 0,2 g trifenil-foszfint és 0,22 g tetrakis /trifenil-foszfín/-palládiumot 25 ml diklór-metán és 15 ml éter elegyében 18 óra hosszát 25°C-on keverünk. A kapott terméket elkülönítjük, diklór-metánnal mossuk, majd vákuumban 50 °C-on szárítva 0,95 g γ-amino-vajsavat kapunk.

15. példa

transz-6-/1-Hidroxi-etil/-2-etiltio-peném-3-karbonsav-allilésztert 2-etil-hexánsav-nátriumsóval trifenil-foszfín és tetrakis /trifenil-foszfín/-palládium jelenlétében az előző példákban leírtakkal analóg módon reagáltatva transz-6-/1-hidroxi-etil/-2-etiltio-peném-3-karbonsav-nátriumsót kapunk.

IR-spektruma /nujolban/: 3300, 1775 és 1600 cm⁻¹.

16. példa

2,05 g G-penicillin-/2-klór-allil/-észtert 10 ml etil-acetátban és 10 ml metilén-kloridban nitrogéngáz alatt 25°C-on keverünk, és hozzáadunk etil-acetáttal készült 10 ml, 0,5 mólos 2-etil-hexánsav-káliumsó oldatot, 0,1 ml trietil-foszfint és 23 mg palládium-acetátot. Három óra múlva a terméket kiszűrjük, etil-acetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk. 1,51 g /75 %/ G-penicillin-káliumsót kapunk.

17. példa

1,00 g G-penicillin- /2-klór-allil/-észtert 5 ml metilén-klorid és 5 ml etil-acetát elegyében 2 óra hosszát 25°C-on 5 ml 0,5 mólos 2-etil-hexánsav-káliumsóval, 150 mg trisz/p-klór-fenil/-foszfínnal és 23 mg palládium-acetáttal reagáltatva 0,25 g /25 %/ G-penicillin-káliumsót kapunk.

Ha a fenti reakciót 24 óra hosszát folytatjuk, a kívánt terméket 65 %-os kitermeléssel kapjuk.

18. példa

/1/ γ-Amino-vajsav 1,87 g /10 mmól/ allil-karbonátját,

0,22 g trifenil-foszfint, 0,22 g tetrakisz/trifenil-foszfín/-palládiumot és 11,5 mmól 2-etil-hexánsavat 25 ml metilén-klorid és 15 ml éter elegyében 24 óra hosszat nitrogéngáz - vagy argon - alatt keverünk. A kivált terméket elkülönítjük, metilén-kloriddal mossuk és szárítjuk. Az autentikus mintával megegyező γ -amino-vajsavat 92 %-os kitermeléssel kapjuk.

/2/ Ha az /1/ pontban leírt reakcióban 2-etil-hexánsav helyett n-hexánsavat használunk, a terméket 86 %-os kitermeléssel kapjuk.

/3/ Ha az /1/ pontban leírt reakcióban 2-etil-hexánsav helyett n-hexadekánsavat használunk és a reakcióelegyet 24 óra helyett 48 óra hosszat keverjük, a kivánt terméket 91 %-os kitermeléssel kapjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás valamely γ -laktám-karbonsav vagy aminosav allil-észteréből az allil-csoport, illetve valamely alkohol allil-karbonátjából vagy N-helyettesített karbamidsav allil-észteréből az allil-oxi-karbonilcsoport eltávolítására, azzal jellemezve, hogy az allil-észter vagy az allil-karbonát valamilyen szerves, aprotikus oldószerrel készült oldatát koordinációs foszfin ligandumot tartalmazó, szerves oldószerben oldható palládium-komplex katalitikus mennyisége jelenlétében valamilyen 5-18 szénatomos karbonsavval vagy alkálifém-sójjával vagy nátrium-ciano-bórhidriddel vagy nátrium-bórhidriddel reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy valamilyen 6-12 szénatomos karbonsavval vagy alkálifém-sójjával reagáltatunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy valamilyen 6-10 szénatomos elágazó láncú karbonsavval reagáltatunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy 2-etil-hexánsavval reagáltatunk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy olyan oldható palládium-komplexet használunk, amelynek koordinációs foszfin liganduma trifenil-foszfin.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy palládium-komplekként tetrakisz/trifenil-foszfin/-palládium-/O/-t használunk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy az allil-észterre vagy az allil-karbonátra vonatkoztatva 0,25-5 mól-százaléknyi mennyiségű oldható palládium-kompleket használunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy 2 mól-százaléknyi mennyiségű oldható palládium-kompleket használunk.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy valamely allil-észterből az allil-csoportot az 5-18 szénatomos karbonsav valamilyen alkálifémsójjával való reagáltatással távolítjuk el.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy karbonsav-alkálifémsóként 2-etil-hexánsav kálium- vagy nátrium-sójját használjuk.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy allil-észterként valamilyen -laktám-karbonsav-allil-észtert használunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy -laktám-karbonsav-allil-észterként valamilyen penám, cefalosporin, karbapeném vagy peném-karbonsav allil-észterét reagáltatjuk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy egy I általános képletű peném-karbonsav-allil-észtert, ahol

R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncu alkil- vagy rövidszénláncu alkiltio-csoport;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-/rövidszénláncu alkil/-csoport -

reagáltatva az allil-csoportot eltávolítjuk.

1 db rajz

182.082
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 B 29/00

1/1

