(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

190697

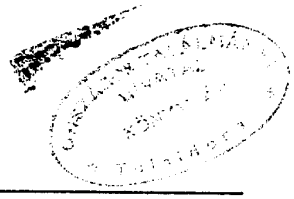
Bejelentés napja:(22) 1982.08.24. (21) (2715/82)

Elsőbbsége: (33) CH: (32) 1981.08.27.
1982.06.25.
(31) (5524/81) (3925/82)

Közzététel napja: (41) (42) 1983.10.28.

Megjelent: (45) 1988.05.30.

Nemzetközi osztályozás:
(51) NSZO$_4$
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14



Feltalálók: (72)
Dr. Hubschwerlen Cristian Nicolas, vegyész, Durmenach, FR.
Dr. Schmid Gérard, vegyész, Kienberg, CH

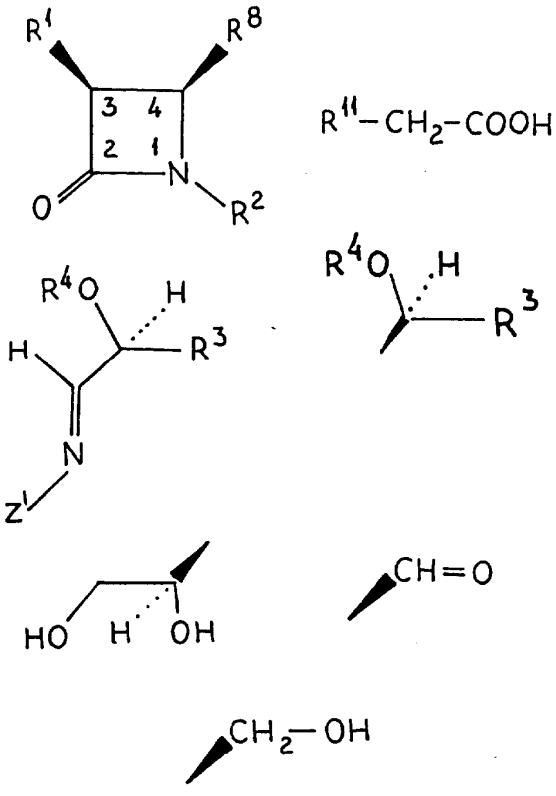
Szabadalmas: (73)
F. Hoffmann-La Roche E.T. CO. AG, Basel, CH.

(54) Eljárás optikailag egységes β-laktámok előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás új ezüstkatalizátorok előállítására, amelynek során hőálló, porózus hordozóanyagra a katalizátor tömegére vonatkoztatott 3-20 t% ezüstöt és promotorként 0,003-0,05 t% káliumot, rubídiumot és/vagy céziumot visznek fel a hordozóanyag ezüstsó-amin komplexekkel és promotorvegyületekkel való impregnálása és az impregnált hordozó 170-400 °C-ra való melegítése útján; a találmány szerint az ezüstsó-amin komplex képzéséhez aminként olyan elegyet alkalmaznak, amely 10-40 t% mennyiségben legalább egy $R_1R_2R_3C-NH_2$ általános képletű tercier aminból és 60-90 t% mennyiségben legalább egy $R_4R_5CH-NH_2$ általános képletű szekunder alkilaminból - ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és R_5 1-4 szénatomos alkilcsoportokat képvisel - áll. Az új ezüstkatalizátor különösen az etilén-oxidnak etilén oxigénnel történő katalitikus oxidáció útján történő előállításánál alkalmazható.



Találmányunk β-laktámok, közelebbről optikailag egységes (I) általános képletű β-laktámok - a képletben

R^1 jelentése amino-, ftálimido-csoport vagy Z-NH- általános képletű csoport, ahol
Z jelentése benziloxikarbonil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy valamely Z'-csoport, ahol
Z' jelentése 2,4- vagy 3,4-di(1-4 szénatomos alkoxi)-benzil-csoport;

R^3 jelentése valamely (a), (i), (j) vagy (k) képletű csoport, ahol
R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
R^4 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy
R^3 és R^4 a királis centrummal együtt 5- vagy 6-tagú, adott esetben a királis centrumhoz közvetlenül nem kapcsolódó további oxigénatomot tartalmazó és adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, spiro-ciklo-(5-7 szénatomos)alkil- vagy 1-5 szénatomos alkilén-dioxi-helyettesítőt hordozó O-heterociklust képez;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^2 jelentése hidrogénatom, úgy R^1 egy Z-NH- csoportot képvisel -

és a megfelelő optikai antipódok előállítására.

Találmányunk továbbá az optikailag egységes (I) általános képletű vegyületeknek és a megfelelő antipódoknak antimikróbás hatású β-laktámok előállítására történő felhasználására vonatkozik.

A 2 619 458 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási iratban - többek között - mono-β-laktámoknak a megfelelő ecetsav-származékok és N-(2,4-dimetoxi-benzil)-imino-ecetsav-alkilészterek ciklokondenzációjával történő előállítását ismertették.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban, mint pl. a „kis szénatomszámú alkoxikarbonil-csoportokban" és „kis szénatomszámú alkoxicsoportokban" - egyenes- vagy elágazóláncú, legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó telített szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, izopropilcsoport stb.).

Az R^1 helyén levő, aminocsoporttá átalakítható csoport a ftálimido- vagy benziloxikarbonil-csoport.

Az R^2 helyén levő könnyen lehasítható védőcsoport (Z') 2,4- vagy 3,4-di (kis szénatomszámú alkoxi)-benzil-, különösen 2,4- vagy 3,4-dimetoxi-benzil-csoport.

Az (a) részképletű csoportban R^3 előnyösen kis szénatomszámú alkilcsoportot jelent. Az (a) részképletű csoport továbbá előnyösen 5- vagy 6-tagú, adott esetben a királis centrumhoz közvetlenül nem kapcsolódó további oxigénatomot tartalmazó és adott esetben kis szénatomszámú alkil- vagy spiro-ciklo(kis szénatomszámú)alkil-helyettesített O-heterociklust képez. A szomszédos kis szénatomszámú alkoxicsoportok együtt gyűrűt is képezhetnek (pl. izopropilidén-oxi-csoportot. Az (a) részképletű csoport különösen előnyösen valamely (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) képletű csoport lehet.

A találmányunk tárgyát képező eljárás különösen előnyös foganatosítási módja szerint R^1 helyén ftálimido-, amino- vagy benzil-oxikarbonil-amino-csoportot, R^2 helyén hidrogénatomot vagy 2,4-dimetoxi-benzil-csoportot és az (a) részképletű csoport helyén a (b) képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket és optikai antipódjaikat állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

N-[(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimid;

(3S,4S)-cisz-3-amino-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinon;

benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát;

benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű β-laktámokat és megfelelő optikai antipódjaikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

valamely (II) általános képletű karbonsav (mely képletben R^{11} jelentése ftálimidocsoport reakcióképes származékát bázis jelenlétében valamely (III) általános képletű optikailag egységes vegyülettel (mely képletben R^3, R^4 és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjával reagáltatunk;

kívánt esetben egy ily módon kapott (Ia) általános képletű vegyületben (mely képletben R^{11}, R^3, R^4 és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjában az R^{11} csoportot aminocsoporttá alakítjuk;

kívánt esetben egy ily módon kapott (Ib) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3, R^4 és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódját a Z csoport bevitelére képes ágenssel reagáltatjuk;

kívánt esetben egy ily módon kapott (Ic) általános képletű vegyületből (mely képletben R^3, R^4, Z és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjából a Z' csoportot lehasítjuk;

kívánt esetben egy ily módon kapott (Id^1) általános képletű vegyületből (mely képletben R^5 jelentése metilén-, etilén-, izopropilidén- vagy ciklohexilidén-csoport és Z és R^2 jelentése a fent megadott) vagy egy, az (a) általános képletű csoport helyén (I) általános képletű csoportot tartalmazó (Ic) általános képletű vegyületből vagy optikai antipódjából az R^5 csoportot lehasítjuk; kívánt esetben egy ily módon kapott (Ie) általános képletű vegyületben (mely képletben Z és R^2 je-

lentése a fent megadott) vagy optikai antipódjában a diol-csoportot oxidáljuk; és kívánt esetben egy ily módon kapott (If) általános képletű vegyületet (mely képletben Z és R^2 a fenti jelentésű) vagy optikai antipódját egy (Ig) általános képletű vegyületté (ahol Z és R^2 a fenti jelentésű) illetve optikai antipódjává redukálunk.

A (II) általános képletű karbonsav reakcióképes származéka és a (III) általános képletű vegyület illetve optikai antipódja reakciója a szakember által jól ismert cikloaddíció. A (II) általános képletű karbonsavak reakcióképes származékaként pl. a megfelelő karbonsav-halogenidek (különösen karbonsav-kloridok, karbonsavanhidridek, vegyes anhidridek (pl. trifluor-ecetsavval, mezitilén-szulfonsavval stb. képezett vegyes anhidridek), karbonsav-imidazolidok stb. alkalmazhatók. A reakciót célszerűen valamely bázis (pl. tercier aminok, mint pl. trietil-amin) jelenlétében, inert szerves oldószerben (előnyösen valamely éterben, pl. tetrahidrofuránban, dietiléterben, tercier butil-metil-éterben, dioxánban, etilén-glikolban, dimetiléterben stb.; valamely halogénezett szénhidrogénben pl. metilén-kloridban, kloroformban, 1,2-diklór-etánban stb.; vagy acetonitrilben, dimetil-formamidban stb.) végezhetjük el. A cikloaddíciós reakciót kb. -30 °C és kb. 50 °C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A (II) általános képletű karbonsav reakcióképes származéka és az optikailag egységes (III) általános képletű vegyület vagy optikai antipódja fentismertetett reakciójában egy (Ia) általános képletű vegyületet vagy megfelelő optikai antipódját kapjuk, amelyben az azetidin-gyűrű 3- és 4-helyzetében levő szubsztituensek egymáshoz képest - a várt módon - cisz-állásúak.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a (III) általános képletű optikailag aktív vegyületek illetve optikai antipódjaik felhasználása esetén a fenti cikloaddíciós reakcióban magas optikai kitermeléssel két új optikai centrum alakul ki, azaz a két lehetséges diasztereomer termék közül nagyfokú diasztereoszelektivitással csak az egyik keletkezik. A nyert termékben a ténylegesen kapott termékkel diasztereoizomer második lehetséges cisz-cikloaddíciós termék nem mutatható ki.

A kiindulási anyagként felhasznált (III) általános képletű vegyületeket illetve optikai antipódjaikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (IV) általános képletű aldehidet (mely képletben R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) illetve optikai antipódját valamely (V) általános képletű aminnal (mely képletben Z' jelentése a fent megadott) reagáltatunk. A reakciót célszerűen inert szerves oldószerben végezhetjük el. Reakcióközegként pl. halogénezett szénhidrogéneket (pl. metilén-kloridot, kloroformot, 1,2-diklór-etánt stb.) vagy szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt stb.) alkalmazhatunk. A reakcióban képződő vizet előnyösen folyamatosan eltávolítjuk, pl. azeotrop desztilláció útján vagy vízelvonószer (pl. megfelelő molekulaszita vagy más szokásos szárítószerek, pl. kálium-karbonát, magnézium-szulfát stb.) segítségével. A reakcióban keletkező víz azeotrop úton történő eltávolítása esetében az alkalmazott oldószer forráspontján dolgozunk; vízelvonószer felhasználása esetén a reakciót előnyösen szobahőmérsékleten végezhetjük el.

A (III) általános képletű vegyületek és megfelelő optikai antipódjaik - mint már említettük - a fent ismertetett cikloaddíciós reakcióban meglepő módon a két diasztereoizomer termék közül csak az egyik keletkezéséhez vezetnek. A (III) általános képletű vegyületek ugyancsak újak. A (III) általános képletű vegyületeket nem kell izolálni, hanem közvetlenül felhasználhatók a találmányunk szerinti cikloaddíciós reakcióhoz.

Az (Ib) általános képletű vegyületeket és optikai antipódjaikat a találmányunk szerinti eljárással oly módon állíthatjuk elő, hogy egy (Ia) általános képletű vegyületben vagy optikai antipódjában az R^{11} csoportot aminocsoporttá alakítjuk. A reakciót önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. A ftálimido-csoportot pl. hidrazinnal, metil-hidrazinnal stb. történő kezeléssel távolíthatjuk el. A reakciót célszerűen inert szerves oldószerben (pl. halogénezett szénhidrogénekben, mint pl. metilén-kloridban, kloroformban stb.; éterekben pl. tetrahidrofuránban, dioxánban, tercier butil-metil-éterben stb.) végezhetjük el.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket vagy optikai antipódjaikat a találmányunk szerinti eljárással oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ib) általános képletű vegyületet vagy optikai antipódját egy Z csoport bevitelére képes ágenssel kezeljük. E célra pl. klór-hangyasav-benzilésztert alkalmazhatunk. A reakciót célszerűen inert szerves oldószerben (pl. valamely halogénezett szénhidrogénben, mint pl. metilén-kloridban, kloroformban stb.) célszerűen savmegkötőszer (pl. butilén-oxid, trietil-amin, kinuklidin stb.) jelenlétében hajthatjuk végre. Célszerűen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

Az (Ic) általános képletű vegyületekből ill. optikai antipódjaikból a Z' csoport lehasítása útján (Id) általános képletű vegyületeket illetve megfelelő optikai antipódjaikat állíthatjuk elő.

Az (Ic) általános képletű vegyületekből illetve optikai antipódjaikból a Z' csoportot célszerűen enyhe oxidációval hasíthatjuk le. Oxidálószerként előnyösen cérium-ammónium-nitrátot alkalmazhatunk vizes acetonitrilben vagy vizes acetonban. A 2,4- és 3,4-di-(kis szénatomszámú alkoxi)-benzil-csoportokat pufferezett peroxo-diszulfáttal - pl. ammónium-peroxo-diszulfát és ammónia elegyével vagy kálium-peroxo-diszulfát és dikálium-

-hidrogén-foszfát elegyével - vizes közegben és megközelítőleg semleges körülmények között hasíthatjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületek és megfelelő optikai antipódjaik fontos gyógyászati hatóanyagok előállításánál felhasználható értékes közbenső termékek. Az (I) általános képletű vegyületeket különösen antibiotikus hatású izocefalosporinok előállítására alkalmazhatjuk. Ezen izocefalosporinok és a (VI) általános képletű vegyületekből (mely képletben Z a fenti jelentésű) történő előállítási módszereik a 2 619 458 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban kerültek ismertetésre.

A (VI) általános képletű vegyületek és megfelelő optikai antipódjaik pl. oly módon állíthatók elő, hogy egy kapott (Id¹) általános képletű vegyületből (mely képletben R^5 jelentése valamely szénhidrogén-maradék, pl. metilén-, etilén-, oxo-metilén-, ciklohexilidén- vagy - előnyösen - izopropilidéncsoport és Z és R^2 a fenti jelentésű) vagy megfelelő optikai antipódjából az R^5 szénhidrogén-maradékot lehasítjuk. A reakciót pl. enyhén savas ágenssel történő kezeléssel, előnyösen szulfonált ioncserélő-gyantával, piridinium-p-toluolszulfonáttal vagy p-toluolszulfonsavval, kis szénatomszámú alkanolban - pl. metanolban vagy etanolban - vagy vizes tetrahidrofuránban, előnyösen szobahőmérséklet és kb. 80 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük el. Ily módon egy (VII) általános képletű optikailag aktív diolt (mely képletben Z és R^2 a fenti jelentésű) illetve optikai antipódját kapjuk.

A kapott (VII) általános képletű vegyületben illetve optikai antipódjában a diol-csoportot oxidáljuk és ily módon (VIII) általános képletű aldehidet (mely képletben Z és R^2 jelentése a fent megadott) illetve optikai antipódját kapjuk. A reakciót önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el, pl. alkálifém-perjodátok (pl. nátrium-perjodát) segítségével, vízben, adott esetben tetrahidrofurán és egy kis szénatomszámú alkanol (pl. metanol) elegyében. A (VIII) általános képletű aldehidet illetve optikai antipódját oly módon alakítjuk a (VI) általános képletű alkohollá illetve optikai antipódjává, hogy az aldehid-csoportot önmagában ismert módon - pl. komplex fém-hidriddel, mint pl. nátrium-bór-hidriddel, kis szénatomszámú alkanolban, mint pl. etanolban, izopropanolban stb. - redukáljuk. A kapott (VIa) általános képletű alkoholt (ahol Z és R^2 a fenti jelentésű) illetve optikai antipódját - ha R^2 jelentése könnyen lehasítható Z' csoport - a fenti módon enyhe oxidációval a kívánt, a nitrogénatomon védetlen (VI) általános képletű alkohollá illetve optikai antipódjává alakíthatjuk.

Az (Id²) általános képletű vegyületeket (mely képletben R^2 és Z jelentése a fent megadott) illetve optikai antipódjaikat savas hidrolízissel - pl. ásványi savval kis szénatomszámú alkanolban (előnyösen sósavval metanolban) - majd vizes nátrium-perjodáttal történő reagáltatással alakíthatjuk a (VIII) általános képletű aldehiddé illetve optikai antipódjává.

A jelenlevő benziloxi-csoportot - pl. az (Id³) általános képletű vegyületekben (ahol Z és R^2 jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjaikban - hidrogenolízissel hasíthatjuk, majd a kapott megfelelő (VIIa) általános képletű karbinolt (mely képletben Z és R^2 jelentése a fent megadott) illetve optikai antipódját továbbalakítjuk, pl. a II. reakció-sémában a 9. sz. vegyülettel analóg módon.

Az (I) általános képletű vegyületeket illetve optikai antipódjaikat az 1-, 3- és 4-helyzetben megfelelő helyettesítők bevitelével optikailag egységes, antimikróbás hatású β-laktámokká alakíthatjuk. Ezek az eljárások nem tartoznak a találmány körébe. A 4-helyzetű helyettesítőt funkcionális átalakításoknak vethetjük alá - pl. a fent ismertetett 4-formil- illetve 4-hidroxi-metil-csoportoknak a szakember számára jól ismert átalakításaival. Az adott esetben jelenlevő R^2 védőcsoport eltávolítása után reakcióképes kén-trioxid-származékkal történő reagáltatással az 1-helyzetbe $-SO_3H$ csoportot vihetünk be. Ezt a reakciót pl. kén-trioxidnak bázisokkal (pl. piridinnel, trimetil-aminnal, pikolinnal, dimetil-formamiddal stb.) képezett komplexeivel, kb. 0,80 °C-os hőmérsékleten, inert szerves oldószerben (pl. valamely éterben, mint pl. dioxánban; vagy piridinben, dimetil-formamidban stb.) történő kezeléssel végezhetjük el. A 3-helyzetben az aminocsoportot - előzetesen vagy utólag - a védőcsoport lehasításával felszabadíthatjuk. Ezt a reakciót pl. a következőképpen végezhetjük el: aralkoxikarbonil-csoportokat (pl. előnyösen benziloxikarbonil-csoportot) vagy benzhidril-csoportot hidrogenolitikus úton (pl. hidrogénnel palládium-szén katalizátor jelenlétében) hasíthatjuk le; a tercier butoxikarbonil-csoportot trifluor-ecetsavval vagy hangyasavval távolíthatjuk el; a triklór-etoxikarbonil-csoportot cinkkel és protonos savval - pl. ecetsavval vagy sósavval - történő kezeléssel hasíthatjuk le. A felszabadított aminocsoportot (R^1) végül megfelelő helyettesített karbonsavval vagy reakcióképes funkcionális származékával (pl. savanhidriddel, savamiddal, aktív észterrel, pl. tio-észterrel, mint pl. benztiazolil-tio-észterrel stb.) történő kezeléssel acilezhetjük és ily módon a legkülönbözőbb acilcsoportokat - pl. a penicillin- vagy cefalosporin-kémiából ismert acilcsoportokat - vihetjük be a molekulába. Így pl. a (IX) általános képletű, optikailag egységes, antimikróbás hatású (IX) általános képletű β-laktámokat (mely képletben R^{60} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy karboxi-(kis szénatomszámú)-alkil-csoport és R^7 jelentése kis szénatomszámú szerves csoport, pl. karbamoil- vagy karbamoil-oxi-me-

til-csoport) illetve a megfelelő optikai antipódokat állíthatjuk elő, önmagukban ismert módszerekkel.

A végtermékekké történő átalakítások néhány példáját az I., II. és III. reakció-sémán tüntetjük fel.

Az I. és II. reakció-sémában levő rövidítések és szimbólumok jelentése a következő:

DMB = 2,4-dimetoxi-benzil-csoport (e helyett azonban más Z' védőcsoport is jelen lehet);
DMF = dimetil-formamid;
PrOH = n-propanol;
DMSO = dimetil-szulfoxid;
Py = piridin;
$Py.SO_3$ = kén-trioxid-piridinium-komplex;
COX = valamely karbonsav reakcióképes származékára jellemző csoport (pl. savanhidrid, savamid, aktív észter, pl. benztiazolil-észter);
R^6 = hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- (pl. metilcsoport), védett karboxi-(kis szénatomszámú)alkil-csoport (pl. védett karboxi-metil-csoport vagy védett 1-metil-1-karboxi-etil-csoport). A védőcsoport, pl. tercier butilcsoport (mely pl. trifluor-ecetsavval hasítható le), benzil- és p-nitro-benzil-csoport (melyek pl. hidrogénnel palládium-szén jelenlétében távolíthatók el), 2-(trimetil-szilil)-etil-csoport (mely pl. tetrabutil-ammónium-fluoriddal hasítható le);
R^{6a} hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport (pl. metil-csoport), karboxi-(kis szénatomszámú)alkil-csoport (pl. karboxi-metil- vagy 1-metil-1-karboxi-etil-csoport).

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. Az optikai forgatóképességet $[\alpha]_D$ 20 °C-on mértük.

Az analízis-adatoknál az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

Ft = ftálimido;
Ar = aromás;
Me = metil;
Ø = fenil;
Bz = benzil.

A 14., 15g(-15p) és 16-19. példa nem tartozik találmányunk körébe, hanem a találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek felhasználási lehetőségeit mutatja be.

1. példa

4,9 g (37,65 millimól) izopropilidén-D-gliceraldehid és 100 ml vízmentes, metanolmentes metilén-klorid oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 10 g molekulaszitát (4 Å) adunk, majd 6,29 g (37,65 millimól) 2,4-dimetoxi-benzil-amin 20 ml vízmentes metilén-kloriddal képezett oldatát csepegtetjük be. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 5 g vízmentes magnézium-szulfátot adunk hozzá, további 30 percen át keverjük, szűrjük, majd a szűrőlepényt 20 ml metilén-kloriddal mossuk.

Az izopropilidén-D-gliceraldehid-(2,4-dimetoxi-benzil)-imin kapott szerves oldószeres oldatát argon-atmoszférában -18 °C-ra hűtjük és keverés közben 5,5 ml (39,5 millimól) trietil-amint adunk hozzá. Az elegyhez néhány perc múlva 1 óra alatt 8,8 g (39,3 millimól) ftaloil-glicil-klorid és 100 ml vízmentes metilén-klorid oldatát adjuk, a reakcióelegyet 2 órán át -15 °C keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, 3x100 ml vízzel és 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk és a kapott oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az elegyet bepároljuk és a maradékot kovasavgél-oszlopon kromatografáljuk (szemcsenagyság 230-400 mesh) és 1:1 arányú hexán-etilacetát eleggyel eluáljuk. 15,8 g (90%) N-[(3R,4R)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil)-ftálimidet kapunk, habalakú termék alakjában; $[\alpha]_D$ = -37 °C (c=1, kloroform).

MS: 466 (M^+). Etilacetátos átkristályosítás után 155 °C-on olvadó színtelen kristályokat kapunk; $[\alpha]_D$ = -49,2° (c=0,8, kloroform).

2. példa

9,7 g (20,8 millimól) N-[(3R,4R)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimid és 120 ml metilén-klorid oldatát 2,17 ml (40,8 millimól) metil-hidrazinnal elegyítjük. A reakcióelegyet egy éjjelen át 28 °C-on keverjük, a kiváló anyagot leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 ml etilacetátban felvesszük és a képződő szuszpenziót leszűrjük. A szűrletet 3x100 ml vízzel és 15 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 5,2 g (74%) nyers (3R,4R)-cisz-3-amino-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinont kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználhatunk.

3. példa

5,2 g (15,47 millimól) (3R,4R)-cisz-3-amino-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinon és 4,8 ml (62 millimól) butilén-oxid 120 ml metilén-kloriddal képezett oldatához 2,8 ml (20 millimól) klór-hangyasav-benzilésztert csepegtetünk, a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd vá-

kuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket vízmentes éterrel kezeljük. A kapott kristályos anyagot kovasavgél-oszlopon kromatografáljuk (szemcsenagyság 230-400 mesh) és 1:1 arányú hexán-etil-acetát eleggyel eluáljuk. 6,53 g benzil-(3R,4R)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 115-116 °C; $[\alpha]_D$ = -46° (c=0,3, metanol).

4. példa

6,53 g (13,87 millimól) benzil-(3R,4R)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát és 450 ml acetonitril oldatához argon-atmoszférában 90 °C-on 6,0 g (22,2 millimól) kálium-peroxo-diszulfát és 3,75 g (21,55 millimól) dikálium-hidrogén-foszfát 150 ml vízzel képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd lehűlni hagyjuk és a pH-t fölös mennyiségű dikálium-hidrogén-foszfát (kb. 6 g) hozzáadásával 6-7 értékre állítjuk be. Az elegyet leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml metilén-kloridban felvesszük, 4x70 ml vízzel és 70 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot kovasavgél-oszlopon kromatografáljuk (szemcsenagyság 230-400 mesh) és 7:3 arányú etilacetát-hexán eleggyel eluáljuk. 2,52 g (56,7%) benzil-(3R,4R)-cisz-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk, op.: 140-141 °C; $[\alpha]_D$ = = -46° (c=0,5%, metanol). A termék abszolút konfigurációját röntgen-szerkezet-analízissel igazoltuk.

5. példa

320 mg (0,68 millimól) benzil-(3R,4R)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát és 40 ml metanol oldatát 4 g Amberlite IR 120 (H^+-forma) jelenlétében egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük. A polimer anyagot 2x20 ml metanollal alaposan kimossuk. Az egyesített szűrleteket bepároljuk. 272 mg (97%) tiszta (3R,4R)-cisz-4-[(S)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk.

6. példa

90 mg (0,21 millimól) benzil-(3R,4R)-cisz-4-[(S)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamát és 18 ml metanol oldatához keverés közben 60 mg (0,28 millimól) nátrium-metaperjodát és 2 ml víz oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml etilacetátban felvesszük, 2x10 ml vízzel és 10 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 66 mg (76%) tiszta benzil-(3R,4R)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 147-149 °C (etilacetát-hexán elegyből); $[\alpha]_D$ = = -32° (c=0,2, metanol).

7. példa

a) 0,9 g (5,4 millimól) 2,4-dimetoxi-benzil-amin és 100 ml metilén-klorid oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 3 g molekulaszitát (4 Å), majd 20 perc elteltével 0,7 g (5,4 millimól) izopropilidén-L-gliceraldehidet és 5 g vízmentes magnézium-szulfátot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az izopropilidén-L-gliceraldehid-(2,4-dimetoxi-benzil)-imin kapott szerves oldószeres oldatát keverés közben argon-atmoszférában -20 °C-ra hűtjük, majd keverés közben 0,88 ml (5,4 millimól) trietil-amint adunk hozzá. Ezután 1 óra alatt 1,25 g (5,6 millimól) ftaloil-glicil-klorid és 20 ml vízmentes metilén-klorid oldatát csepegtetjük be, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük és az 1. példában leírt módon dolgozzuk fel. Kromatografálás után 1,77 g (70%) N-{(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil}-ftálimidet kapunk habszerű termék alakjában; $[\alpha]_D$ = +41° (c=0,8, kloroform).
MS: 466 (M^+). Etilacetátos átkristályosítás után kristályos terméket kapunk; $[\alpha]_D$ = +48° (c=0,6, kloroform).

b) 1,6 g (3,4 millimól) N-{(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil}-ftálimidből] a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g (87%) nyers (3S,4S)-cisz-3-amino-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinont állítunk elő.

c) 1,0 g (3,0 millimól) (3S,4S)-cisz-3-amino-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinonból a 3. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,2 g (85%) benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot állítunk elő. Op.: 115-117 °C.

d) Benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátból a 4. példában ismertetett eljárással analóg módon benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot állítunk elő.

e) Benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátból az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamátot állítunk elő.

f) Benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamátból a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamátot állítunk elő.

8. példa

a) 7,0 g (0,015 mól) benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot 100 ml acetonitrilben oldunk. Az oldatot 6,5 g (0,024 mól) kálium-peroxo-diszulfát és 4,2 g (0,024 mól) dikálium-hidrogén-foszfát 100 ml vízzel képezett, 98 °C-ra melegített oldatához csepegtetjük. A pH-t további 10 g dikálium-hidrogén-foszfát hozzáadásával 6-os értéken tartjuk. A reakcióelegyet 14 órán át keverjük, lehűtjük, szűrjük, és részben bepároljuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymásután vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó olajat kovasavgélen kromatografáljuk (230-400 mesh) és 1:1 arányú n-hexán/etilacetát eleggyel eluáljuk. 3,9 g (82%) benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk 142 °C-on olvadó színtelen kristályok alakjában.
MS: 305 ($M-CH_3$); $[\alpha]_D$ = +57° (c=0,5, metanol).

b) 350 mg (1,09 milliól) benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot 25 ml metanolban oldunk és 12 órán át 10 g Amberlite IR 120 (H^+-forma, metanollal előmosott) jelenlétében keverjük. A reakcióelegyet szűrjük és 232 mg (1,08 milliól) nátrium-metaperjodát vizes oldatával cseppenként kezeljük. A reakcióelegyet 2 órás keverés után bepároljuk, majd etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymásután vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 250 mg (92%) benzil-(3S,4S)-cisz-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. MS: 248 (M^+).

9. példa

1 g (3,87 milliól) (1,2:3,4)-di(-O-izopropilidén)-α-D-galakto-hexo-dialdo-1,5-piranózt 5 g molekulaszitát (4 Å) tartalmazó 60 ml vízmentes metilén-kloridban keverés közben argon-atmoszférában oldunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 0,68 g (4 milliól) 2,4-dimetoxi-benzil-amin és 10 ml metilén-klorid oldatával cseppenként elegyítjük. Az oldatot szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd -20 °C-ra hűtjük, 0,65 ml (0,47 g, 4,6 milliól) trietil-aminnal kezeljük és néhány perc múlva 0,8 g (0,40 milliól) ftaloil-glicil-klorid 20 ml metilén-kloriddal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 1,5 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük, a kapott szerves oldatot 2x150 ml vízzel és 1x100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen (230-400 mesh) kromatografáljuk és 1:1 arányú hexán-etilacetát eleggyel eluáljuk. 1,8 g (75%) N-[cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-4-[(3aαH,8bαH)-tetrahidro-2,2,-7,7-tetrametil-5H-bisz[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirán-5-il]-3-azetidinil]-ftálimidet kapunk, habszerű anyag alakjában; $[\alpha]_D$ = -27° (c=1, metanol).
MS: 594 (M^+). IR 1767, 1722 cm^{-1} (KBr).

10. példa

2,0 g (11,76 milliól) ciklohexilidén-D-gliceraldehidet 8 ml vízmentes metilén-kloridban oldunk és szobahőmérsékleten 2,06 g (12,35 milliól) 2,4-dimetoxi-benzil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 perces keverés után 0 °C-ra hűtjük, előbb 1,96 ml (14,11 milliól) trietil-amint, majd 2,76 g (12,35 milliól) ftaloil-glicil-klorid és 4 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml metilén-kloriddal hígítjuk és egymásután 30 ml vízzel, 30 ml 0,1 n sósavval, 30 ml vízzel és 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (230-400 mesh) és 1:1 arányú etilacetát-hexán eleggyel eluáljuk. 4,3 g (72%) N-[(3R,4R)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimidet kapunk; $[\alpha]_D$ = = -18° (c=0,5, metanol).
Elemi analízis: $C_{28}H_{30}N_2O_7$ képletre
számított: C%=66,39; H%=5,97; N%=5,53;
talált: C%=65,94; H%=5,94; N%=5,57;
IR (KBr) cm^{-1}: 3435, 1768, 1721, 1589, 1508, 1208.
NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
1,2-1,6 [10H, m, $(CH_2)_5$], 3,35 (1H, dd, 6 és 9 Hz, H-4), 3,5-3,8 (2H, m, O-CH_2), 3,81 és 3,82 (6H, 2s, 2xOCH_3), 4,20 (1H, m, O-CH), 4,15 és 4,90 (2H, 2d, 14 Hz, N-CH_2-Ar), 5,25 (1H, d, 6 Hz, H_3), 6,50 (2H, m, 2H, Ar), 7,27 (1H, d, Ar), 7,85 (4H, m, Ar).
MS: M^+: 506.

11. példa

0.9 g (5,4 millimól) 3,4-dimetoxi-benzil-amin és 100 ml metilén-klorid oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 3 g molekulaszitát (4 Å) adunk, majd 20 perc múlva 0,7 g (5,4 millimól) izopropilidén-L-gliceraldehidet és 5 g magnézium-szulfátot adunk hozzá. A reakcióelegyet további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az izopropilidén-L-gliceraldehid-(3,4-dimetoxi-benzil)-imin kapott szerves oldószeres oldatát argon-atmoszférában -20 °C-ra hűtjük, majd keverés közben 0,88 ml (5,4 millimól) trietil-amint adunk hozzá. Az elegyhez 1 óra alatt 1,25 g (5,6 millimól) ftaloil-glicil-klorid 20 ml vízmentes metilén-kloriddal képezett oldatát csepegtetjük, majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet az 1. példában leírt módon dolgozzuk fel. Kromatografálás után 1,56 g (62%) N-[(3S,4S)-cisz-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimidet kapunk, habszerű termék alakjában. $[\alpha]_D$ = = +16,2° (c=1,0, metanol).
MS: 466 (M^+).
Elemi analízis: $C_{25}H_{26}N_2O_7$ képletre
számított: C% = 64,37; H% = 5,62; N% = 6,01;
talált: C% = 63,53; H% = 5,72; N% = 5,96.
IR (KBr cm^{-1}): 3430, 1766, 1721, 1609, 1517.

12. példa

670 mg (4 millimól) 2,4-dimetoxi-benzil-amin és 70 ml metilén-klorid oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 2,5 g molekulaszitát (4 Å) adunk, majd 20 perc múlva 660 mg (4 millimól) (S)-2-benziloxi-propionaldehidet és 3,7 g vízmentes magnézium-szulfátot adagolunk be. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot argon-atmoszférában -20 °C-ra hűtjük és keverés közben 0,65 ml (4 millimól) ftaloil-glicil-klorid és 15 ml vízmentes metilén-klorid oldatát csepegtetjük be. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az 1. példában leírt módon dolgozzuk fel. Kromatografálás után 990 mg (50%) N-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(benziloxi)-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimidet kapunk, habszerű termék alakjában; $[\alpha]_D$ = = +44,6° (c=1,0, kloroform).
MS: 500 (M^+).
Elemi analízis: $C_{29}H_{28}N_2O_8$ képletre
számított: C% = 69,59; H% = 5,64; N% = 5,60;
talált: C% = 69,06; H% = 5,80; N% = 5,36.
IR (KBr) cm^{-1}: 1766, 1721, 1613, 1589, 1508.

13. példa

20,8 g (44,59 millimól) N-[(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimidet 300 ml 2:1 arányú tetrahidrofurán-víz elegyben oldunk és 1,5 g (7,88 millimól) p-toluol-szulfonsav-monohidrátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 48 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett enyhén forraljuk, majd lehűtjük. A pH-t telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával 7-re állítjuk be és a kapott oldatot keverés közben 10,5 g (49,11 millimól) nátrium-metaperjodát vizes oldatával kezeljük. A reakcióelegyet egy óra múlva szűrjük és az anyalúgot vákuumban részlegesen bepároljuk. A kapott vizes oldatot 2x200 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymásután 200 ml vízzel és 150 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (230-400 mesh) és 7:3 arányú etilacetát-hexán eleggyel eluáljuk. 15,96 g (90,8%) N-[(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimidet kapunk.
NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
3,80 (6H, s, 2xOCH_3), 4,10 (1H, dd, 3 és 5 Hz, *CH*-CHO), 4,55 (2H, s, N-CH_2), 5,50 (1H, d, 5 Hz, 3-*CH*), 6,40 (2H, m, Ar), 7,20 (1H, m, Ar), 7,70 (4H, s, Ar), 9,50 (1H, d, 3Hz, CHO).

14. példa

a) 9,8 g (26 millimól) piridinium-dikromátot 20 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk és szobahőmérsékleten 5,1 g (13 millimól) N-[(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimid és 20 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jegesvízbe öntjük és a képződő elegyet 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat egymásután 2x100 ml vízzel és 2x100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Habszerű anyag alakjában 2,5 g (48%) (3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-ftálimido-2-azetidinon-4-karbonsavat kapunk.
MS: 410 (M^+), 263
IR (KBr, cm^{-1}): 2500, 1767, 1724, 1612, 1509
NMR (DMSO-d_6) δ (ppm):
4,85 (6H, s, 2 x OCH_3) 4,20 (1H, d, 5,5 Hz, *CH*-COOH), 4,40 és 4,90 (2H, 2d, 14 Hz, N-CH_2), 5,55 (1H, d, 5,5 Hz, 3-*CH*), 6,50 (2H, m, Ar), 7,30 (1H, m, Ar), 7,80 (4H, m, Ar).

b) 250 mg (0,61 millimól) (3S,4S)-cisz-1--(2,4-dimetoxi-benzil)-3-ftálimido-2-azetidinon-4-karbonsav vízmentes éterrel képezett szuszpenzióját 20 ml éteres diazometán-oldattal elegyítjük és a reakciót a nitrogén-fejlődés abbamaradásáig folytatjuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (230-400 mesh) és 1:1 arányú etilacetát-hexán eleggyel eluáljuk. 200 mg (77%) (3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)--3-ftálimido-2-azetidinon-4-karbonsav-metilésztert kapunk.

NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,63 (3H, s, $COOCH_3$), 3,81 (6H, s, 2 x OMe), 4,20 (1H, d, 5,5 Hz *CH*COOMe), 4,40 és 4,90 (2H, 2d, 14 Hz, N-CH_2), 5,49 (1H, d, 5,5 Hz, 3-*CH*), 6,50 (2H, m, Ar), 7,20 (1H, m, Ar), 7,90 (4H, m, Ar).

15. példa

a) 0,9 g (5,4 millimól) 2,4-dimetoxi-benzil-amin és 100 ml metilén-klorid oldatához szobahőmérsékleten és keverés közben 3 g molekulaszitát (4 Å) adunk, majd 20 perc múlva 0,7 g(5,4 millimól) izopropilidén-L--gliceraldehidet és 5 g vízmentes magnézium--szulfátot adagolunk be. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az izopropilidén-L-gliceraldehid-(2,4-dimetoxi--benzil)-imin kapott szerves oldószeres oldatát argon-atmoszférában -20 °C-ra hűtjük és keverés közben 0,88 ml (5,4 millimól) trietil--amint adunk hozzá. Ezután 1 óra alatt 1,25 g (5,6 millimól) ftaloil-glicil-klorid és 20 ml vízmentes metilén-klorid oldatát csepegtetjük hozzá és a reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 3x100 ml vízzel és 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (230-400 mesh) és 1:1 arányú hexán-etilacetát eleggyel eluáljuk. 1,77 g (70%) N-[(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)--4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3--azetidinil]-ftálimidet kapunk habszerű termék alakjában; $[\alpha]_D$ = +41° (c=0,8, kloroform). MS: 466 (M^+).

b) 149,3 g (0,32 mól) N-[(3S,4S)-cisz-1--(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3--dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil]-ftálimidet 2,5 liter metilén-kloridban 34 ml (0,64 mól) metil-hidrazinnal elegyítünk. A reakcióelegyet 28 °C-on egy éjjelen át keverjük, a kiváló anyagot leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 1,2 liter etilacetátban felvesszük és a képződő szuszpenziót leszűrjük. A szűrletet 3x500 ml vízzel és 500 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium--szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 104,3 g (86,8%) nyers (3S,4S)-cisz-3-amino-1-(2,4--dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinont kapunk, amelyet a következő lépéshez további tisztítás nélkül használunk fel.

c) 104 g (0,31 mól) (3S,4S)-cisz-3-amino--1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3--dioxolán-4-il]-2-azetidinon és 104 ml (1,2 mól) butilén-oxid 1,5 liter metilén-kloriddal képezett oldatához keverés közben 57,6 ml (0,4 mól) klór-hangyasav-benzilésztert csepegtetünk, a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket 2 liter vízmentes éterrel kezelve kristályos termék keletkezik. 122,6 g (84%) benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi--benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 115-116 °C; $[\alpha]_D$ = +48° (c=0,3, metanol).

d) 160 g (0,34 mól) benzil-(3S,4S)-cisz--1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3--dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát, 1000 ml tetrahidrofurán, 400 ml víz és 8 g p-toluol-szulfonsav elegyét 60 °C-on egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük és a tetrahidrofuránt ledesztilláljuk. A vizes oldatot 2 liter etil-acetáttal extrahálljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 142 g (97,2%) tiszta benzil-(3S,4S)--cisz-4-[(R)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 177-178 °C (metanolból).

e) 142 g (0,33 mól) benzil-(3S,4S)-cisz--4-[(R)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi--benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamát és 1000 ml tetrahidrofurán oldatához keverés közben 76,8 g (0,359 mól) nátrium-metaperjodát 600 ml vízzel képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 400 ml etilacetátban felvesszük, 2x100 ml vízzel és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 105 g (87,8%) tiszta benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk, op.: 145-147 °C (etilacetát--hexán elegyből); $[\alpha]_D$ = +13,7° (c=1,0, kloroform).

f) 4,27 g (113 millimól) nátrium-bór-hidridet 1,6 liter vízmentes etanolban oldunk és 0 °C-ra hűtjük. A kapott oldatot 90 g (226 millimól) benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi--benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamátnak 720 ml 1:1 arányú etanol-tetrahidrofurán eleggyel képezett oldatával cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át 0 °C-on keverjük, majd 350 ml telített vizes nátrium--szulfát-oldattal elegyítjük és 45 percen át keverjük. Az elegyet szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 1,5 liter etilacetátban felvesszük semlegesre mossuk, nátri-

10

um-szulfát felett szárítjuk és részlegesen bepároljuk. Színtelen kristályok alakjában 72,2 g színtelen (79,6%) benzil-(3S,4S)-cisz-1--(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(hidroxi-metil)-2-oxo--3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 138 °C; $[\alpha]_D$ = +41,6° (c=1,0, metanol).
Elemi analízis: $C_{21}H_{24}N_2O_6$ képletre
számított: C% = 62,99; H% = 6,04; N% = 7,00;
talált: C% = 62,76; H% = 6,09; N% = 6,96.
IR (KBr) cm^{-1}: 1718, 1698, 1615, 1589
NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
2,45 (1H, dd, OH) 3,55-3,75 (3H, széles, CH-CH_2-), 3,79 (6H, s, 2xOCH_3), 4,35 (2H, s, N-CH_2), 5,08 (2H, s, Ø-CH2), 5,02-5,18 (1H, dd, 5 és 9 Hz, H-3), 6,06 (1H, d, 9 Hz, NH), 6,43 (2H, m, Ar), 7,15 (1H, m, Ar), 7,31 (5H, m, C_6H_5).
MS: 292 (M-BzOH).

g) 30 g (74,9 millimól) benzil-(3S,4S)--cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(hidroxi-metil)-2-oxo-3-azetidin-karbamát és 600 ml metilén-klorid oldatához 0-5 °C-on 21,22 g (2 ekvivalens) klór-szulfonil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 15 perc múlva 20,9 g (2,7 ekvivalens) nátrium-szulfit 5 °C-ra hűtött vizes oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, metilén-kloriddal hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és 12 órán át nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal kezeljük, további 2 órán át keverjük, szűrjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot éterrel kezeljük, a kiváló kristályokat szűrjük és éterrel mossuk. 32,6 g (97%) (3S,4S)-cisz-3-(benziloxi--karboxamido)-4-(karbamoil-oxi-metil)-1-(2,4--dimetoxi-benzil)-2-azetidinont kapunk. Op.: 178-179 °C; $[\alpha]_D$ = +84,7° (c=0,8, kloroform).
Elemi analízis: $C_{22}H_{25}N_3O_7$ képletre
számított: C% = 59,59; H% = 5,68; N% = 9,48;
talált: C% = 59,17; H% = 5,69; N% = 9,37.
IR (KBr) cm^{-1}: 1761, 1708, 1618, 1587.

h) 11,9 g (26,8 millimól) (3S,4S)-cisz-3--(benziloxi-karboxamido)-4-(karbamoil-oxi-metil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinon, 14,5 g (53,5 millimól) kálium-peroxo-diszulfát, 13,98 g (80,3 millimól) dikálium-hidrogén--foszfát, 1,33 g (5,36 millimól) réz-szulfát--pentahidrát, 270 ml acetonitril és 130 ml víz elegyét argon-atmoszférában 3,5 órán át melegítjük, miközben a pH-t 10 g dikálium-hidrogén-foszfát időnkénti hozzáadásával 6,5 és 7,0 között tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és leszűrjük. A vizes fázist előntjük és a szerves fázist bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük és szűrjük. A nyers kristályokat (8,9 g) szilícium-dioxidon kromatografáljuk (300 g, 40-63 μm) és 85:10:5 arányú kloroform-metanol-etilacetát eleggyel eluáljuk. Színtelen kristályok alakjában 5,5 g (70%) (3S,4S)-cisz-3-(benziloxi-karboxamido)-4--(karbamoil-oxi-metil)-2-azetidinont kapunk; $[\alpha]_D$ = +61,2° (c=1,0, metanol). Op.: 193-195 °C.
Elemi analízis: $C_{13}H_{15}N_3O_5$ képletre
számított: C% = 53,24; H% = 5,16; N% = 14,33;
talált: C% = 53,40; H% = 5,24; N% = 14,35.
IR (KBr) cm^{-1}: 3414, 3315, 1757, 1701, 1610, 1540, 1498
NMR (d_6DMSO) δ (ppm):
3,31-4,06 (3H, m, CH-CH2-), 4,95 (1H, dd, 4,5 és 9 Hz, H--3), 5,06 (2H, s, Ø-CH_2), 6,53 (2H, széles, NH_2), 7,35 (5H, s, C_6H_5), 7,95 (1H, d, 9 Hz, C-3 NH-CO), 8,35 (1H, s, NH-CO),
MS (CI és NH_3): 251 $(M+H)^+$ -CONH.

i) 5,4 g (18,4 millimól) (3S,4S)-cisz-3--(benziloxi-karboxamido)-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-azetidinont 200 ml vízmentes dioxánban szobahőmérsékleten 4,3 g (1,3 ekvivalens) piridin-kéntrioxid komplexel elegyítünk. A kapott szuszpenziót 3 órán át keverjük, további 0,99 g (0,3 ekvivalens) piridin-kéntrioxid komplexet adunk hozzá és a reakcióelegyet további 1 órán át keverjük. Ezután további 1,37 g (0,4 ekvivalens) piridin-kéntrioxid komplexet adunk hozzá, újabb 2 órán át keverjük, az oldószert vákuumban részlegesen eltávolítjuk és a maradékot 110 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük. A kapott barna oldatot 12 órán át hűtőszekrényben állni hagyjuk, majd a kiváló kristályokat szűrjük. Az anyalúgot kromatografáljuk (MCI gél, 1:0 - 9:1 arányú víz--etanol elegyek). Liofilizálás után 3,5 g (49%) (3S,4S)-cisz-3-(benziloxi-karboxamido)-4--(karbamoil-oxi-metil)-2-azetidinon-1-szulfonsavas-nátriumsót kapunk, színtelen por alakjában; $[\alpha]_D$ = +29,6° (c=0,5, víz).
Elemi analízis: $C_{13}H_{14}N_3O_8SNa$ képletre
számított: C% = 39,50; H% = 3,57; N% = 10,63;
talált: C% = 39,41; H% = 3,45; N% = 10,36.
IR (KBr) cm^{-1}: 1798, 1758, 1739, 1693, 1584, 1547
NMR (d_6-DMSO) δ (ppm):
3,9-4,4 (3H, m, CH-CH_2), 4,9 (dd, 1H, NH-*CH*), 5,1 (s, 2H, Ø-CH_2), 6,4 (2H, széles, NH_2), 7,4 (5H, s, C_6H_5), 8,0 (1H, d, NH).

k) 3,065 g (7,75 millimól) (3S,4S)-cisz-3--(benziloxi-karboxamido)-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-azetidinon-1-szulfonsavas-nátriumsót 180 ml vízmentes metanolban oldunk és 1 órán át 1,5 g 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. 2,02 g (100%) (3S,4S)-cisz-3-amino-4-(karbamoil--oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-1-szulfonsavas nátriumsót kapunk.

11

IR (KBr) cm^{-1}: 3444, 3207, 1754, 1725, 1611, 1249.

l) 1,62 g (6,20 millimól) (3S,4S)-3-amino--4-(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin--szulfonsavas nátriumsót 180 ml 1:1 arányú aceton-víz elegyben oldunk és 3,27 g (6,83 millimól) (Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[1-(tercier-butoxikarbonil)-1-metil-etoxi]-imino}--ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert adunk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. További 60 mg (0,12 millimól) utóbbi vegyületet adunk hozzá és újabb 3 órán át keverjük. Az acetont vákuumban eltávolítjuk és 50 ml vizet adunk hozzá. A kiváló kristályokat szűrjük és kevés vízzel mossuk. Az anyalúgot részben bepároljuk (37 °C, 15 Hgmm) és kromatografáljuk (MCI gél, víz). Liofilizálás után 2,28 g (77%) (3S,4S)-3-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-{[1--(tercier butoxikarbonil)-1-metil-etoxi]-imino}-acetamido/-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo--1-azetidin-szulfonsavas nátriumsót kapunk.
IR (KBr) cm^{-1}: 1766, 1723, 1683, 1617, 1531, 1458, 1369
NMR (d_6DMSO) δ (ppm):
1,35 (15H, s, 5xCH_3), 4,0-4,15 (3H, m, H-4 és CH_2-OCONH$_2$), 5,25 (1H, dd, H-3), 6,5 (2H, széles, CONH$_2$), 6,7 (1H, s, H--Thiazol), 7,25 (2H, s, NH$_2$), 8,9 (1H, d, CO-NH).

m) 2,28 g (3,98 millimól) (3S,4S)-3-(2--amino-4-tiazolil)-2-(Z)-{[1-(tercier-butoxikarbonil)-1-metil-etoxi]-imino}-acetamido/-4--(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-szulfonsavas-nátriumsót jéghűtés közben 5 ml trifluor-ecetsavval elegyítünk. A jégfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. A trifluor--ecetsav fölöslegét vákuumban eltávolítjuk (20 °C, 15 Hgmm) és a visszamaradó olajat 100 ml éterrel kezeljük. A kristályokat leszűrjük, éterrel mossuk és erős vákuumban szárítjuk. Vizes fordított fázisú kromatografálás és liofilizálás után 1,51 g (76,6%) (3S,4S)-3-{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[(1--karboxi-1-metil-etoxi)-imino]-acetamido}-4--(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-szulfonsavat kapunk; $[\alpha]_D$ = +35,7° (c=0,3, víz).
Elemi analízis: $C_{14}H_{18}N_6O_{10}S_2$ képletre
számított: C% = 34,01; H% = 3,67; N% = 17,00;
talált: C% = 34,52; H% = 3,72; N% = 16,63.
IR (KBr) cm^{-1}: 1764, 1722, 1680, 1637
NMR (d_6DMSO) δ (ppm):
1,50 (6H, s, 2xCH_3), 4,00-4,20 (3H, CH-CH_2), 5,35 (1H, dd, 4,5 és 9 Hz, H-3), 6,50 (3H, széles, NH_3^+ vagy COOH, CONH$_2$), 6,90 (1H, s, Thiazol--5H), 9,15 (1H, d, 9 Hz, CONH).

Az l) bekezdésben kiindulási anyagként felhasznált 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-1--(tercier butoxikarbonil)-1-metil-etoxi]-imino}-ecetsav-1-benzotiazolil-tioésztert a következőképpen állíthatjuk elő:

n) 43 g (200 millimól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-hidroxi-imino-ecetsav-etilésztert 1,2 liter dimetil-formamidban oldunk. Nitrogén-atmoszférában részletekben 89,2 g (400 millimól) 2-bróm-2-metil-propionsav-tercier--butilésztert, majd 110,6 g (800 millimól) porított kálium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán át 45 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, 4 liter vizet adunk hozzá és 3,5 liter etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist 3x2 liter vízzel mossuk. A vizes réteget 1,5 liter etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített etilacetátos oldatokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. Éteres átkristályosítás után 61,4 g (85,9%) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-1-(tercier butoxikarbonil)-1--metil-etoxi]-imino}-ecetsav-etilésztert kapunk, op.: 172 °C.

o) 240 g (671,5 millimól) 2-(2-amino-4-tiazolil-2-{[(Z)-1-(tercier-butoxikarbonil)-1-metil-etoxi]-imino}-ecetsav-etilészter, 1,3 liter metanol és 1,34 liter 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 12 órán át 50 °C-on keverjük. A metanolt ledesztilláljuk és a vizes fázist 2x1 liter etilacetáttal mossuk. Ezután 1,34 liter 1 n vizes sósavat adunk hozzá; a termék kikristályosodik. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, a kristályokat szűrjük, egymásután vízzel, acetonitrillel és éterrel mossuk és vákuumban 40 °C-on szárítjuk. A kapott termék 12% vízzel kristályosodik. A terméket a víz eltávolítása céljából 2 órán át acetonitrillel keverjük, szűrjük és vákuumban 40 °C-on szárítjuk. 177,7 g (80,3%) 2-(2-amino--4-tiazolil)-2-{[(Z)-1-(tercier butoxikarbonil)--1-metil-etoxi]-imino}-ecetsavat kapunk, op.: 178-179 °C, víztartalom 0,4%.

p) 28,8 g (86,4 millimól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-1-(tercier butoxikarbonil)-1--metil-etoxi]-imino}-ecetsavat 360 ml acetonitrilben diszpergálunk. 14,4 ml (130,5 millimól) N-metil-morfolint keverés közben hozzáadunk, majd 10 perc elteltével 34,6 g (103,5 millimól) 2,2-ditio-bisz-benzotiazolt adagolunk hozzá és a képződő szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük. Ezután 2 óra alatt lassan 20,2 ml (117 millimól) trietil-foszfitot adunk hozzá, majd a szuszpenziót 12 órán át 0 °C-on keverjük. A kiváló terméket szűrjük, egymásután hideg acetonitrillel, izopropiléterrel és petroléterrel mossuk és szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 33,7 g (81,5%) 2-(2--amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-1-(tercier butoxikarbonil)-1-metil-etoxi]-imino}-ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert kapunk. Op.: 139-140 °C.

16. példa

a) 17 g (42,7 millimól) benzil-(3S,4S)--cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3--azetidin-karbamátot (13. példa, e) bekezdés) 100 ml metilén-klorid és 100 ml n-propanol elegyében oldunk. Az oldathoz 3,5 g (50,3 millimól) hidroxil-amin-hidrokloridot, majd 4,2 ml (52 millimól) piridint adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forraljuk, majd a metilén-kloridot ledesztilláljuk és 6,3 g (57 millimól) szelén-dioxid 100 ml 2-propanollal képezett oldatát csepegtetjük be. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük és a kapott oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat 100 ml n-propanolban oldjuk és bepároljuk. Ezt a műveletet kétszer megismételjük. A kapott, részben kristályos maradékot 250 ml metilén-kloridban felvesszük és egymásután 2x200 ml vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 70 ml n-propanolban felvesszük. Az oldatot hűtőszekrényben 12 órán át állni hagyjuk. 16,4 g (97%) benzil--(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-ciano--2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 152-153 °C, $[\alpha]_D$ = +10,6° (c=1,0, kloroform).
MS: 395 (M^+).

b) 15,72 g (58,2 millimól) kálium-peroxo--diszulfátot és 9,5 g (54,8 millimól) dikálium--hidrogén-foszfátot 480 ml vízben oldunk. Az oldatot 80 °C-ra melegítjük és 1,2 g rézszulfátnak 10 ml vízzel képezett oldatával kezeljük. A kapott szuszpenziót 180 ml acetonitrillel hígítjuk és 14,4 g benzil-(3S,4S)--cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-ciano-2-oxo-3--azetidin-karbamátnak 300 ml acetonitrillel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajos vizes oldatot etilacetáttal extraháljuk és a szerves fázist egymásután háromszor telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó olajat kovasavgélen kromatografáljuk (230--400 mesh) és 1:1 arányú etilacetát-hexán eleggyel eluáljuk. 6,1 g (68,3%) benzil-(3S,-4S)-cisz-4-ciano-2-oxo-3-azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 163-165 °C.
MS: 245 (M^+).

c) 6,16 g (25 millimól) benzil-(3S,4S)--cisz-4-ciano-2-oxo-3-azetidin-karbamátot 45 ml dimetil-szulfoxidban oldunk és 5,58 ml 3%--os vizes hidrogén-peroxidot adunk hozzá. Miután a hőmérséklet 25 °C-ra csökkent, az elegyhez 5 ml vizes 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A hőmérséklet 55 °C-ra emelkedik. Az elegyet 45 percen át keverjük; ekkor csapadék képződik. Az elegyhez 20 ml etilacetátot adunk, a kristályokat szűrjük, vizes etanollal és vízmentes éterrel mossuk. 2,48 g (37,5%) benzil-(3S,4S)-4-karbamoil-2-oxo-3--azetidin-karbamátot kapunk. Op.: 238-249 °C; $[\alpha]_D$ = +13° (c=1,0, dimetil-szulfoxid). Az anyalúgokat részben bepároljuk és ily módon további 0,53 g terméket izolálunk. A kapott anyalúgot vízzel hígítjuk és MCI gélen kromatografáljuk (MCI-gél; eluálószer 3:7 arányú etanol-víz elegy). Összkitermelés: 3,5 g (53%).

d) 7,9 g (30 millimól) benzil-(3S,4S)-4--karbamoil-2-oxo-3-azetidin-karbamátot 470 ml vízmentes dioxánban szuszpendálunk és 6,2 g (39 millimól) piridin-kéntrioxid komplexet adunk hozzá. A kapott szuszpenziót 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd további 1,41 g (8,8 millimól) piridin-kéntrioxid komplexet adunk hozzá és újabb órán át keverjük. Ezután további 1,90 g (12 millimól) piridin-kéntrioxid komplexet adunk hozzá és újabb 2 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 200 ml vízben felvesszük. A kapott vizes oldatot 15 g (44,24 millimól) tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfáttal kezeljük. A vizes oldatot 2x250 ml metilén-kloriddal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot 150 ml vízmentes metanolban oldjuk és 2,5 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 70 ml hangyasav és 100 ml metilén-klorid elegyében oldjuk. Az oldószert 2 óra múlva eltávolítjuk és a maradékot 25 ml vízzel kezeljük. 2,3 g (36%) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoil-2--oxo-1-azetidin-szulfonsavat kapunk. Az anyalúgot MCI gélen kromatografáljuk és 1:0 - 9:1 arányú víz-etanol elegyekkel eluáljuk. Ily módon további 420 mg terméket kapunk. Összkitermelés: 2,7 g (43,3%).
IR (KBr) cm^{-1}: 1779, 1696, 1633, 1485, 1288, 1250
NMR (d_6-DMSO) δ (ppm):
4,43 és 4,72 (2x1H, 2d, 6 Hz, CH-CH), 7,88 (2H, d, széles, NH_2), 8,59 (3H, széles, NH_3^+).

e) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoil-2-oxo-1--azetidin-szulfonsav és 2-(2-amino-4-tiazolil)--2-(Z)-metoxiimino-ecetsav-2-benzotiazolil-tioészter reakciójával a 13. példa 1) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon (3S,-4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxi--imino)-acetamido]-4-karbamoil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-nátriumsót állítunk elő.
Elemi analízis: $C_{10}H_{11}N_6O_7S_2Na$ képletre
számított: C% = 28,99; H% = 2,68; N% = 20,68;
talált: C% = 31,20; H% = 3,26; N% = 16,41.
IR (KBr) cm^{-1}: 3282, 1790, 1640, 1612, 1527, 1260, 1230
NMR (d_6-DMSO) δ (ppm):

3,85 (3H, s, OCH_3), 4,3 (1H, d, 6 Hz, *CH*-$CONH_2$), 5,30 (1H, dd, 6 és 9 Hz, NH-*CH*), 6,95 (1H, s, S-CH=), 7,40 (2H, d, 18 Hz, $CONH_2$), 9,25 (1H, d, 9 Hz, NH-CO).

Az e) bekezdésben kiindulási anyagként felhasznált 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino-ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert a következőképpen állíthatjuk elő:

f) 3,93 g trifenil-foszfint és 5 g ditio-bisz-benzotiazolt 50 ml diklór-metánban szuszpendálunk és kb. 30 percen át szobahőmérsékleten keverünk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 2 g 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino-ecetsavat adunk hozzá és 3-4 órán át 0 °C-on keverjük. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, kevés hideg metilén-kloriddal mossuk. A szilárd anyagot 25 ml etilacetátban szuszpendáljuk, 30 percen át 0 °C-on keverjük, újraszűrjük és etilacetáttal mossuk. Tetrahidrofurán és diklór-metán elegyéből történő átkristályosítás után 128-130 °C-on olvadó 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino-ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert kapunk.

17. példa

a) 265 mg (0,5 millimól) (Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino]-ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert és 104 mg (0,5 millimól) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsavat (16. példa d) bekezdése) 2,5 ml vízmentes acetonban szuszpendálunk és 0,15 ml (1,1 millimól) trietil-amint adunk hozzá. A szuszpenzióból 30 perc alatt sárga oldat képződik. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk és a maradékot DCCC kromatografálásnak vetjük alá (Droplet Counter Current Chromatographie; felszálló cseppek 7:13:8 arányú kloroform-metanol-víz elegyben). Az értékes frakciókat bepároljuk és liofilizáljuk. 0,139 g (41%) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(p-nitro-benziloxi-karbonil)-metoxiimino]-acetamido]-4-karbamoil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-trietil-aminsót kapunk.

NMR (D_2O) δ (ppm):
1,31 (t, J=7,5, 9H), 3,24 (q, J=7,5, 6H), 4,95 (d, J=6,0, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,69 (d, J=6,0, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,49 (d, J=9,0, 2H), 8,16 (d, J=9,0, 2H).

IR (KBr) cm^{-1}: 3333 (42), 1773 (26%), 1687 (20%), 1608 (42%), 1348 (27%), 1277 (22%), 1248 (26%), 1046 (19%).

Elemi analízis: $C_{18}H_{17}N_7O_{11}S_2 + C_6H_{15}N$ (672,-698) képletre

számított: C% = 42,85; H% = 4,80; N% = 16,66; S% = 9,53; H_2O% = ;
talált: C% = 41,22; H% = 4,81; N% = 16,13; S% = 9,45; H_2O% = 1,84.

b) 336 mg (0,5 millimól) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxiimino]-acetamido]-4-karbamoil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-trietilaminsót 20 ml metanolban oldunk és 150 mg 5%-os palládium-kovasavgél katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten 3-4 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kevés telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban oldjuk és Amberlite XAD-2-n kromatografáljuk. Az eluálást vízzel, majd 40% etanol és 60% víz elegyével végezzük el. Liofilizálás után 150 mg (65%) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[(karboxi-metoxi)-imino]-acetamido]-4-karbamoil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-nátriumsót kapunk.

IR: 3421, 1769, 1731, 1690 cm^{-1}.

Az a) bekezdésben kiindulási anyagként felhasznált 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(Z)-(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino]-ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert a következőképpen állíthatjuk elő:

c) 6,1 g (25 millimól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-hidroxiimino-ecetsav-tercier-butilésztert 250 ml vízmentes acetonitrilben diszpergálunk. Ezután 13,7 g (50 millimól) bróm-ecetsav-4-nitrobenzilésztert és 12,9 ml (75 millimól) N-etil-diizopropilamint adunk hozzá keverés közben szobahőmérsékleten. 5 perc múlva 7,5 g (50 millimól) nátrium-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 3,5 órán át argon-atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 500 ml etilacetáttal hígítjuk. A kapott oldatot négyszer, összesen 2 liter vízzel mossuk. A vizes részt 300 ml etilacetáttal extraháljuk, az egyesített etilacetátos oldatokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. Etilacetát és hexán elegyéből történő kristályosítás után 8,2 g (75%) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino]-ecetsav-tercier-butilésztert kapunk. Op.: 146,8 °C (bomlás).

d) 5,0 g (11,4 millimól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(Z)-(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino]-ecetsav-tercier-butilésztert 86 ml ecetsavban keverünk és 5,2 ml (38,4 millimól) bór-trifluorid-éterátot adunk hozzá. A kapott oldatot 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 260 ml vízbe öntjük. A kiváló csapadékot szűrjük és 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 3,5 g (80%) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[(p-nitro-benziloxi-karbonil)-metoxi]-imino]-ecetsavat kapunk, op.: kb. 175 °C (bomlás).

e) 1,9 g (0,5 millimól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino}-ecetsavat 30 ml acetonitrilben (3 Å méretű molekulaszitával szárított) diszpergálunk. A szuszpenziót 1,4 ml (12,7 millimól) N-metil-morfolinnal elegyítjük keverés közben, majd 2,0 g (6,0 millimól) 2,2 ditio-bisz-benzotiazolt és 1,14 ml (6,7 millimól) trietil-foszfátot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük és szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot metilén-kloridból kristályosítjuk. Ily módon 1,03 g (39%) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino}-ecetsav-2-benzotiazolil-tioésztert kapunk. Op.: 124-126 °C.

18. példa

a) A 15. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(Z)-(p-nitro-benziloxikarbonil)-metoxi]-imino}-ecetsav-2-benzotiazolil-tioészter és (3S,4S)-3-amino-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav reakciójával (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(p-nitro-benziloxi-karbonil)-metoxi-imino]-acetamido}-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-nátriumsót állítunk elő.

Elemi analízis: $C_{19}H_{18}N_7O_{12}S_2Na$ képletre
számított: C% = 36,60; H% = 2,91; N% = 15,73; S% = 10,28;
talált: C% = 37,00; H% = 2,88; N% = 15,74; S% = 10,45.
IR (KBr) cm^{-1}: 3353, 1761, 1729, 1524, 1348
NMR (d_6DMSO) δ (ppm):
4,0-4,2 (3H, m, CH-CH_2), (2H, s, Ø-CH_2), 5,30 (1H, dd, NH-*CH*-), 5,32 (2H, s, O-CH_2), 6,70 (2H, széles, NH_2), 6,9 (1H, s, S-CH=), 7,10 (2H, széles, NH_2), 7,70 és 8,2 (2x2H, 2d, 3 Hz, Ar), 9,5 (1H, d, 9 Hz, NHCO).

b) 270 mg (0,43 millimól) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(p-nitro-benziloxi-karbonil)-metoxi-imino]-acetamido}-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-nátriumsót 30 ml metanolban oldunk és 150 mg 5%-os palládium/kovasavgél katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 2,5 ml vízben felvesszük és etilacetáttal kétszer mossuk. A vizes fázist kromatografáljuk (fordított fázis, eluálószer: víz). 115 mg (54%) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-{[(karboxi-metoxi)-imino]-acetamido}-4-(karbamoil-oxi-metil)-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-nátriumsót kapunk.

Elemi analízis: $C_{12}H_{13}N_6O_{10}S_2Na$ képletre
számított: C% = 29,51; H% = 2,68; N% = 17,21;
talált: C% = 27,09; H% = 2,35; N% = 15,33.
IR (KBr) cm^{-1}: 3434, 1766, 1718, 1669, 1613, 1533, 1278, 1251
NMR (d_6DMSO) δ (ppm):
3,90-4,15 (3H, m, CH-CH_2), 4,30 (2H, s, *CH_2*-COOH), 5,20 (1H, dd, 5 és 9 Hz, NH-*CH*), 6,6 (2H, széles, NH_2), 6,78 (1H, s, S-CH=), 7,13 (2H, s, NH_2), 10,90 (1H, d, 9 Hz, CONH).

19. példa

A 15. és 16. példában ismertetett eljárással analóg módon (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[(1-karboxi-1-metil-etoxi)-imino]-acetamido]-4-karbamoil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsavat állítunk elő.

Elemi analízis: $C_{13}H_{16}N_6O_9S_2$ képletre
számított: C% = 33,62; H% = 3,47; N% = 18,10;
talált: C% = 33,24; H% = 3,18; N% = 17,94.
IR (KBr) cm^{-1}: 3332, 3208, 2552, 1780, 1684, 1638, 1279, 1188
NMR (d_6-DMSO) δ (ppm):
1,44 (6H, s, 2 x CH_3), 4,34 (1H, d, 6 Hz), *CH*-$CONH_2$), 5,33 (1H, dd, 6 és 9 Hz, NH-*CH*-), 6,96 (1H, s, S-CH=), 7,40 (2H, széles, d, 7 Hz, $CONH_2$), 8,95 (1H, d, 9 Hz, CONH),
UV (EtOH): 292 nm (6846), 240 nm (12 232).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű optikailag egységes β-laktámok - a képletben
R^1 jelentése amino-, ftálimido-csoport vagy valamely Z-NH- általános képletű csoport, ahol
Z jelentése benziloxikarbonil-csoport;
R^2 jelentése hidrogénatom vagy valamely Z'-csoport, ahol
Z' jelentése 2,4- vagy 3,4-di(1-4 szénatomos alkoxi)-benzil-csoport;
R^8 jelentése valamely (a), (i), (j) vagy (k) képletű csoport, ahol
R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
R^4 jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy
R^3 és R^4 a királis centrummal együtt 5- vagy 6-tagú, adott esetben a királis centrumhoz közvetlenül nem kapcsolódó további oxigénatomot tartalmazó és adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, spiro-ciklo(5-7 szénatomos)alkil- vagy 1-5 szénatomos alkilén-dioxi-helyettesítőt hordozó O-heterociklust képez;
azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^2 jelentése hidrogénatom, úgy R^1 egy Z-NH- csoportot képvisel -

és megfelelő optikai antipódjaik előállítására, azzal jellemezve, hogy
valamely (II) általános képletű karbonsav (mely képletben R^{11} jelentése ftálimidocsoport) reakcióképes származékát bázis jelenlétében valamely (III) általános képletű optikailag egységes vegyülettel (mely képletben R^3, R^4 és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjával reagáltatunk;
kívánt esetben egy ily módon kapott (Ia) általános képletű vegyületben (mely képletben R^{11}, R^3, R^4 és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjában az R^{11} csoportot aminocsoporttá alakítjuk;
kívánt esetben egy ily módon kapott (Ib) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3, R^4 és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódját a Z csoport bevitelére képes ágenssel reagáltatjuk;
kívánt esetben egy ily módon kapott (Ic) általános képletű vegyületből (mely képletben R^3, R^4, Z és Z' jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjából a Z' csoportot lehasítjuk;
kívánt esetben egy ily módon kapott (Id^1) általános képletű vegyületből (mely képletben R^5 jelentése metilén-, etilén-, izopropilidén- vagy ciklohexilidén-csoport és Z és R^2 jelentése a fent megadott) vagy egy, az (a) képletű csoport helyén (l) általános képletű csoportot tartalmazó (Ic) általános képletű vegyületből vagy optikai antipódjából az R^5 csoportot lehasítjuk;
kívánt esetben egy ily módon kapott (Ie) általános képletű vegyületben (mely képletben Z és R^2 jelentése a fent megadott) vagy optikai antipódjában a diol-csoportot oxidáljuk;
és kívánt esetben egy ily módon kapott (If) általános képletű vegyületet mely képletben Z és R^2 a fenti jelentésű) vagy optikai antipódját egy (Ig) általános képletű vegyületté (ahol Z és R^2 a fenti jelentésű) illetve optikai antipódjává redukálunk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű karbonsav reakcióképes származékaként egy megfelelő karbonsav-halogenidet, különösen kloridot alkalmazunk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy kapott (Id^1) általános képletű kapott vegyületet illetve optikai antipódját enyhén savas ágenssel - előnyösen szulfonált ioncserélővel, piridinium-p-toluol-szulfonáttal vagy p-toluol-szulfonsavval - kezeljük.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy kapott (Ie) általános képletű vegyületben a diol-csoportot nátrium-metaperjodáttal oxidáljuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (If) általános képletű vegyület redukcióját nátrium-bór-hidriddel, kis szénatomszámú alkanolban végezzük el.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (III) általános képletű vegyületeket illetve optikai antipódjaikat alkalmazzuk, amelyekben az (a) részképletű csoport egy (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) képletű csoportot képvisel.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

7. Az 1., 2. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (III) általános képletű kiindulási anyagként valamely (IIIa) általános képletű vegyületet (mely képletben Z'' jelentése 2,4- vagy 3,4-di(kis szénatomszámú)alkoxi-benzilcsoport), vagy optikai antipódját alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1981. augusztus 27.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás N-{(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil}-ftálimid;
(3S,4S)-cisz-3-amino-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-azetidinon;
benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát és/vagy
benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidin-karbamát előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

9. Az 1., 2. és 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás N-{(2R,3R)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-[(S)-1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-2-il]-2-oxo-3-azetidinil}-ftálimid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

10. Az 1., 2. és 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás N-{(3S,4S)-cisz-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-4-[(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il]-2-oxo-3-azetidinil}-ftálimid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

11. Az 1., 2. és 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás N-{(3S,4S)-4-[(S)-1-(benziloxi)-etil]-1-(2,4-dimetil-benzil)-2-oxo-3-azetidinil}-ftálimid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

12. Az 1-3. és 6-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás benzil-(3S,4S)-cisz-4-[(R)-1,2-dihidroxi-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-oxo-3-azetidin-karbamát előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

13. Az 1-4., 6-8. és 12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamát előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

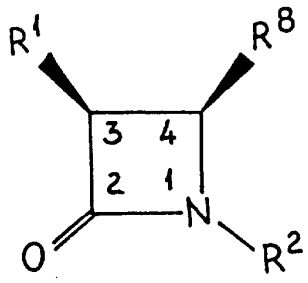
14. Az 1-4. és 6-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás benzil-(3S,4S)-cisz-4-formil-2-oxo-3-azetidin-karbamát előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

15. Az 1-8., 12. és 13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás benzil-(3S,4S)-cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(hidroxi-metil)-2-oxo-3-azetidin-karbamát előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1982. június 25.)

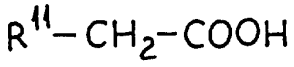
10 lap képletekkel

A kiadásért felel a Központi Hivatal Jogi Főosztályának vezetője

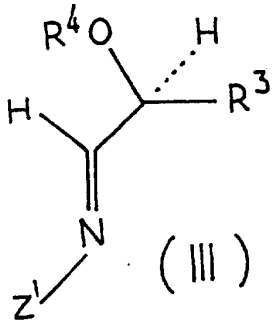
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14



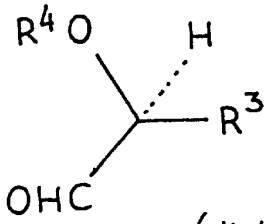
(I)



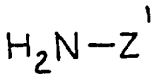
(II)



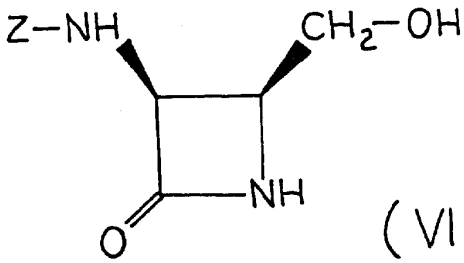
(III)



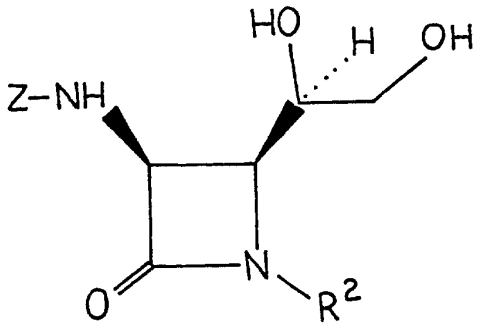
(IV)



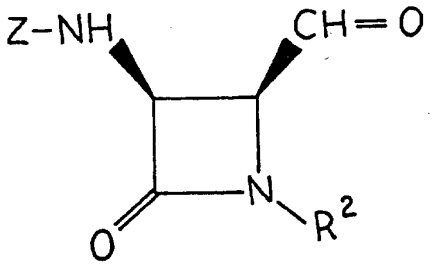
(V)



(VI)

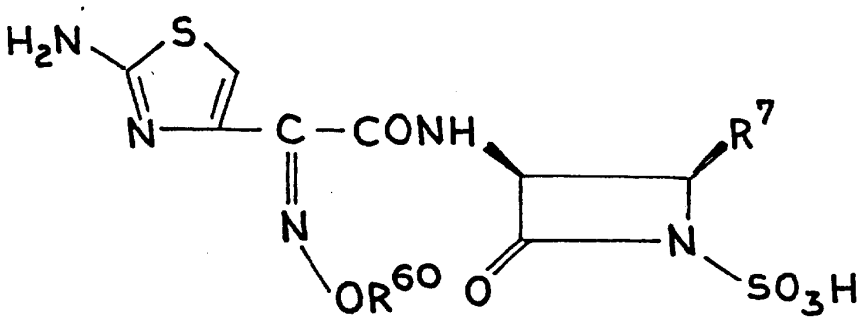


(VII)

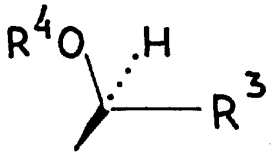


(VIII)

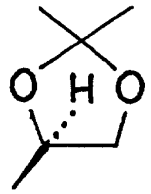
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14



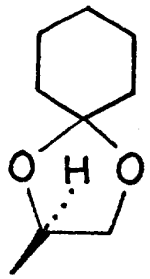
(IX)



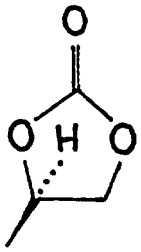
(a)



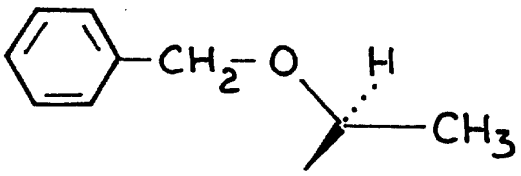
(b)



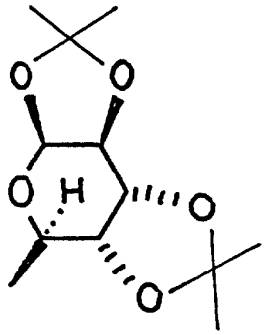
(c)



(d)

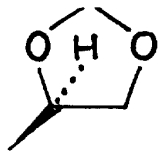


(e)

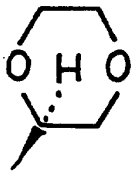


(f)

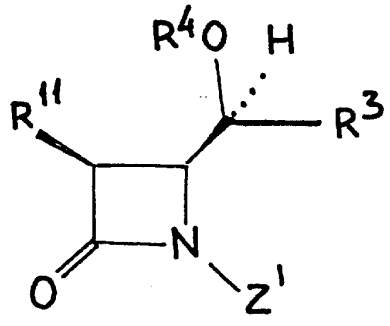
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14



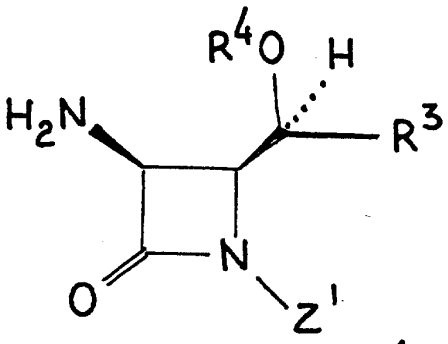
(q)



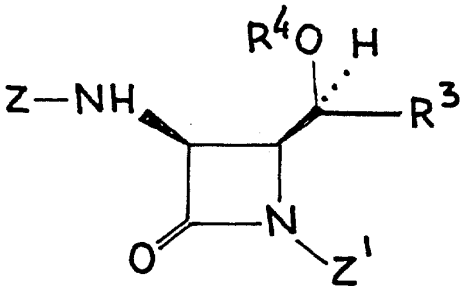
(h)



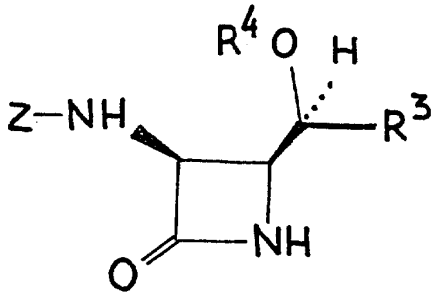
(Ia)



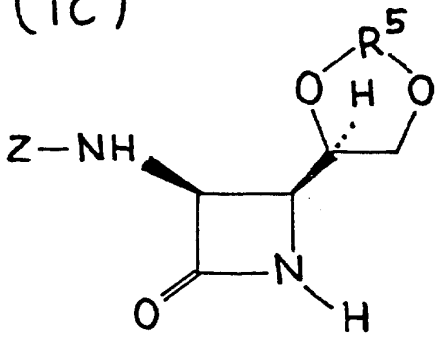
(Ib)



(Ic)

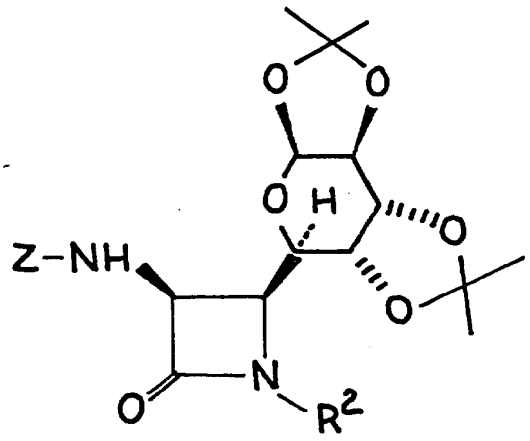


(Id)

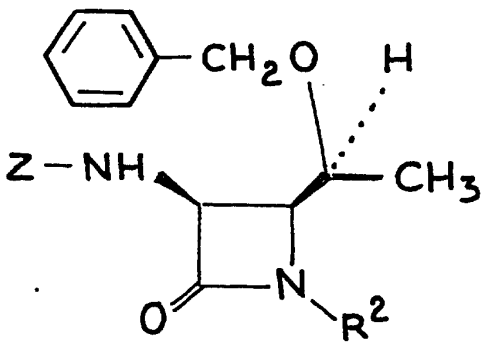


(Id¹)

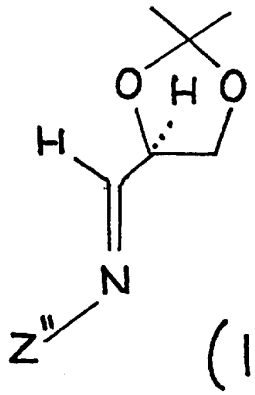
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14



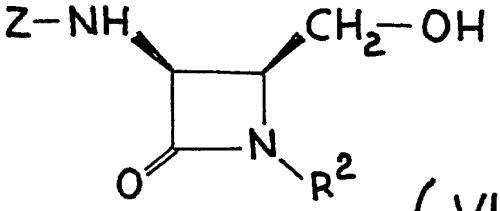
(Id²)



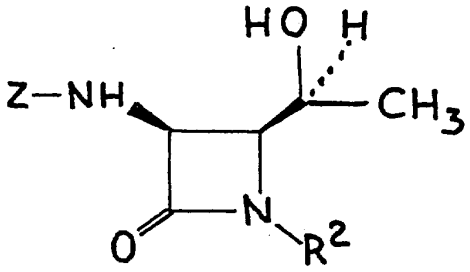
(Id³)



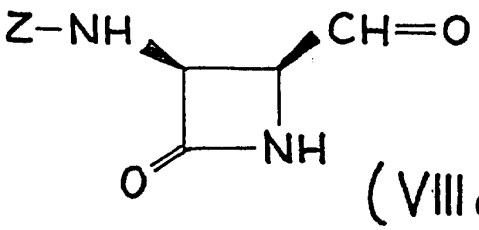
(IIIa)



(VIa)



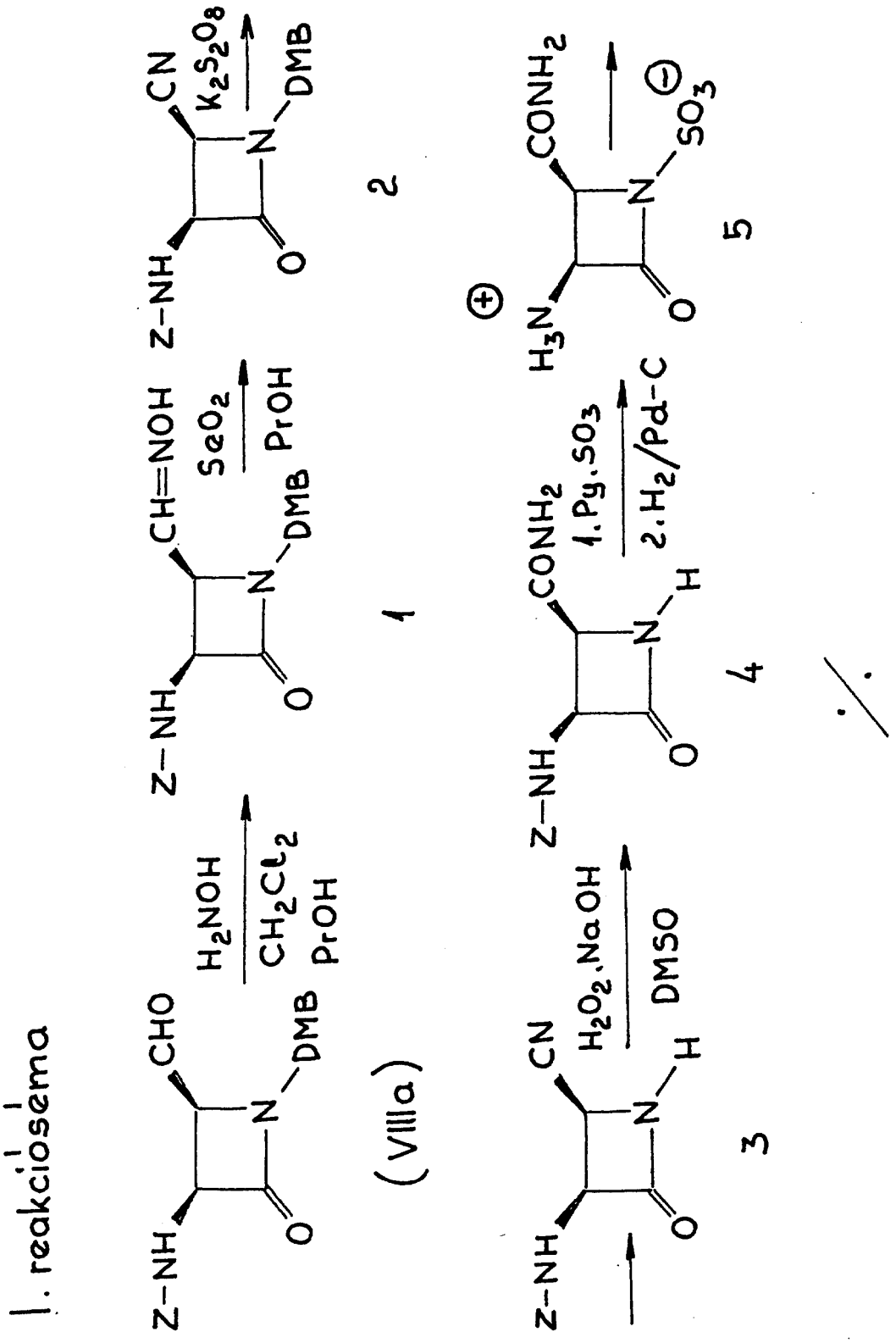
(VIIa)



(VIIIa)

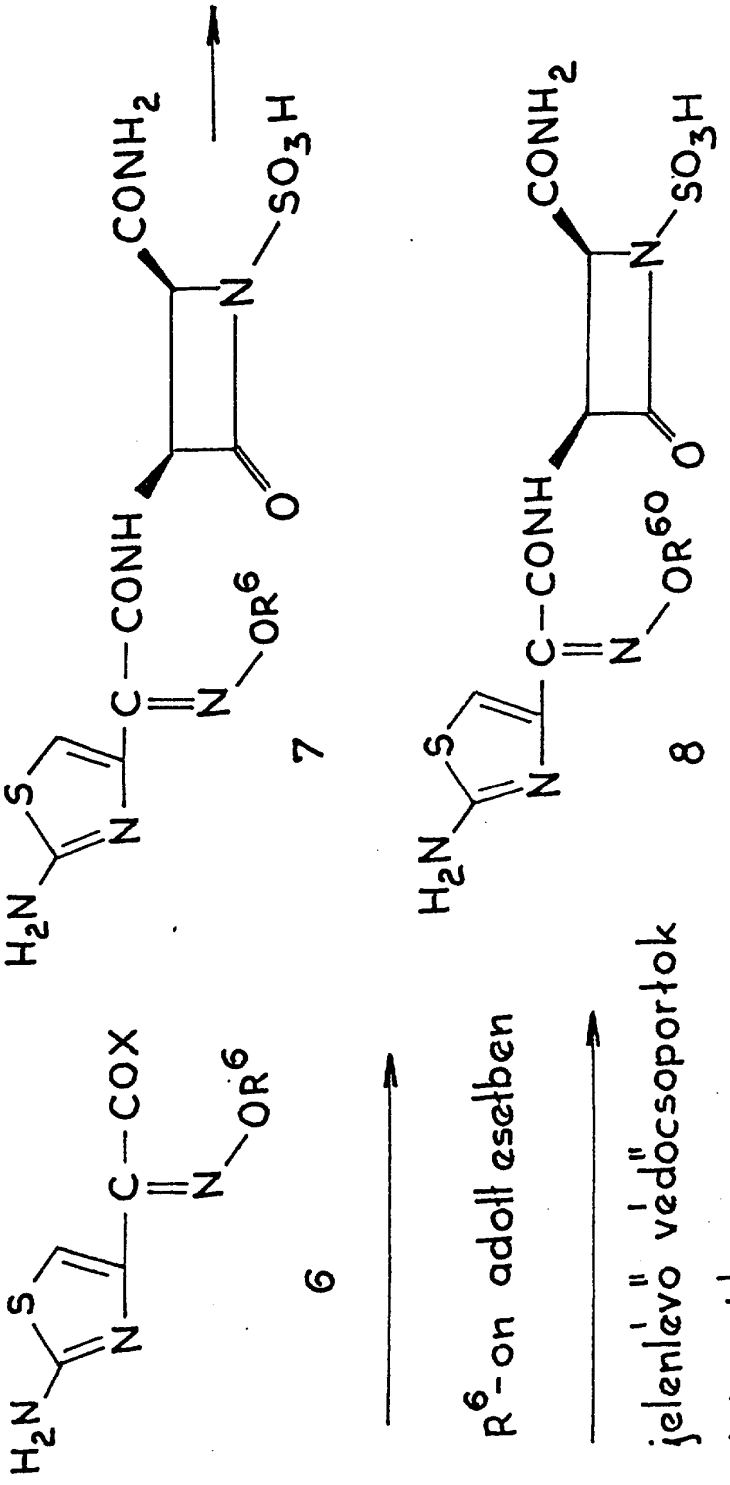
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14

1. reakcióséma



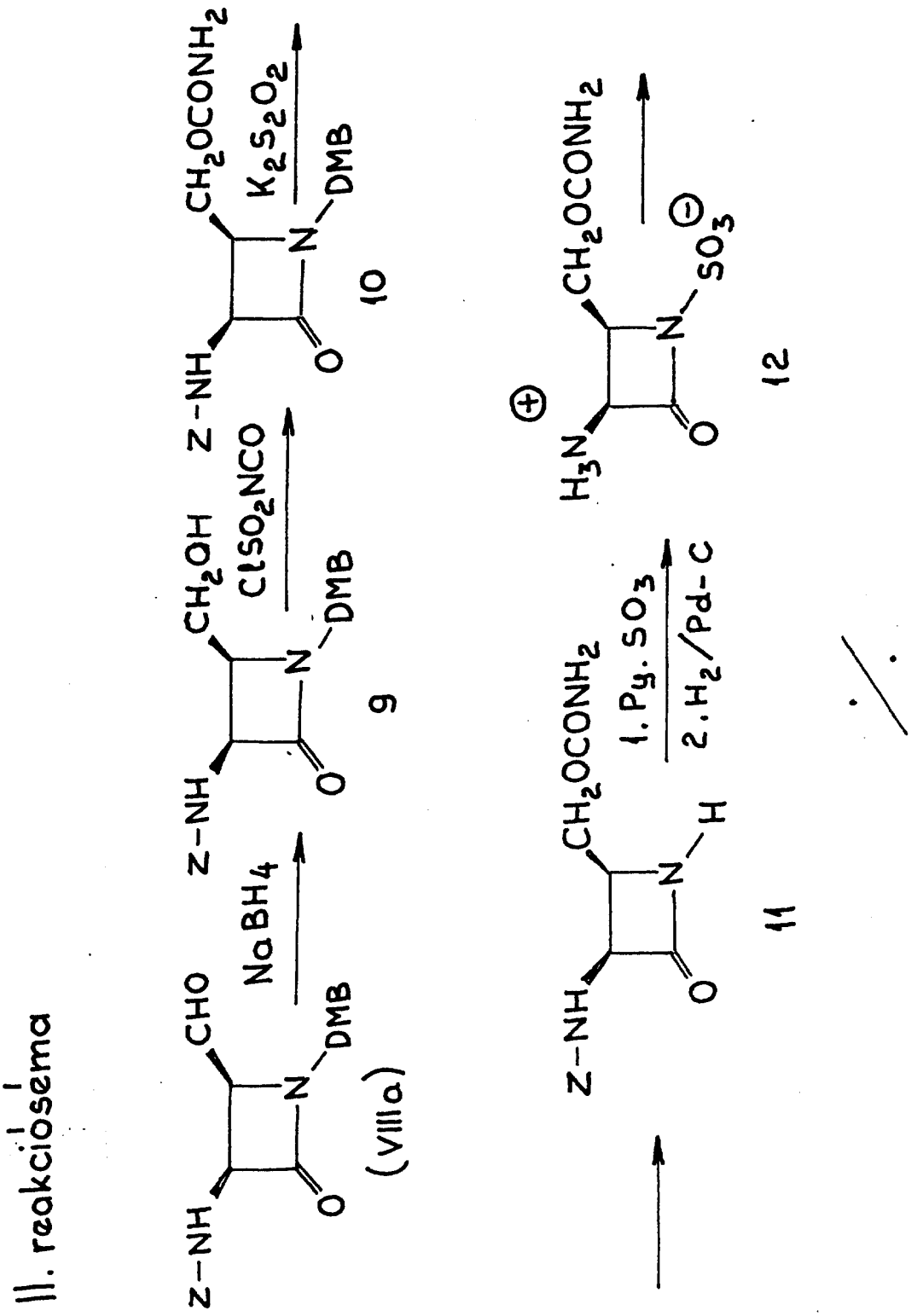
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14

1. folyt.



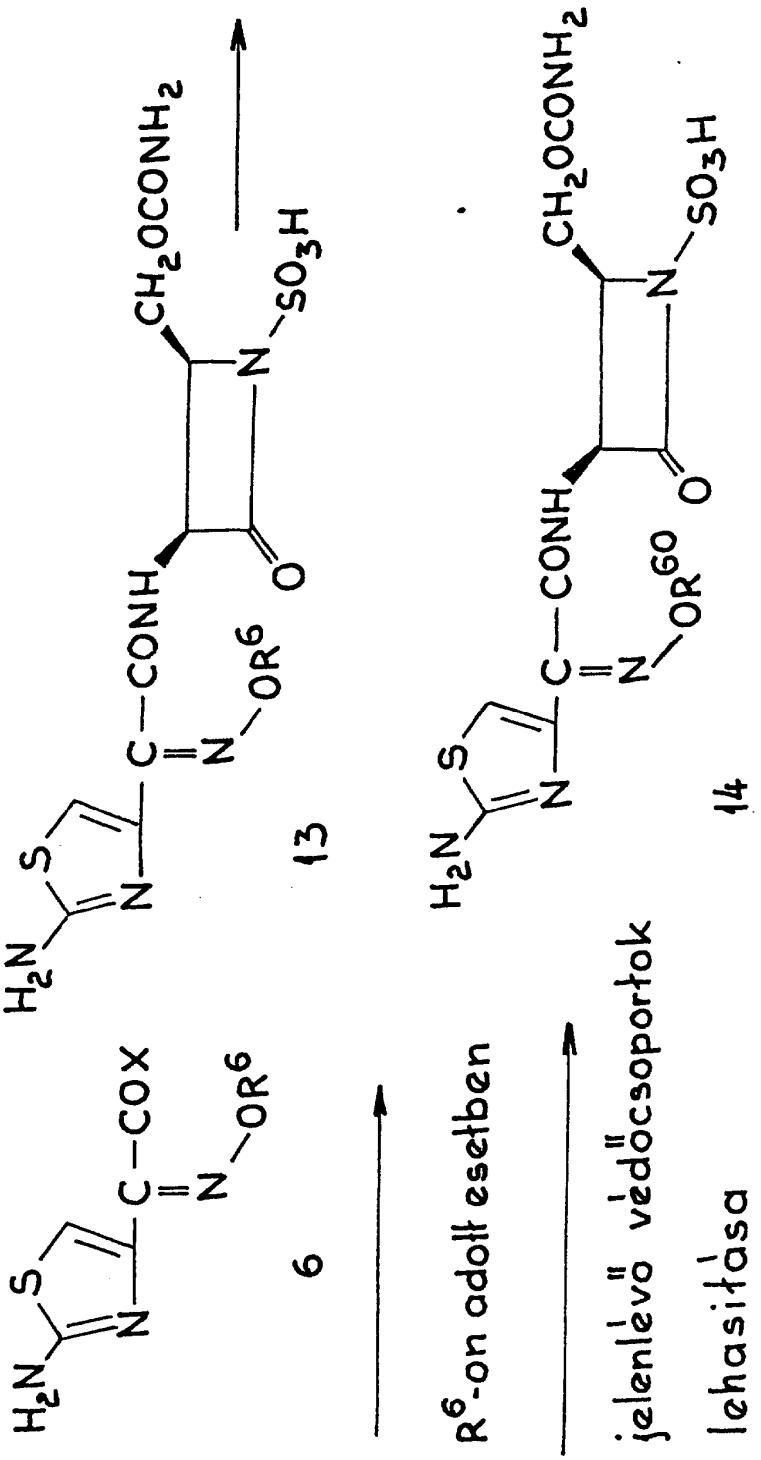
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14

II. reakcióséma



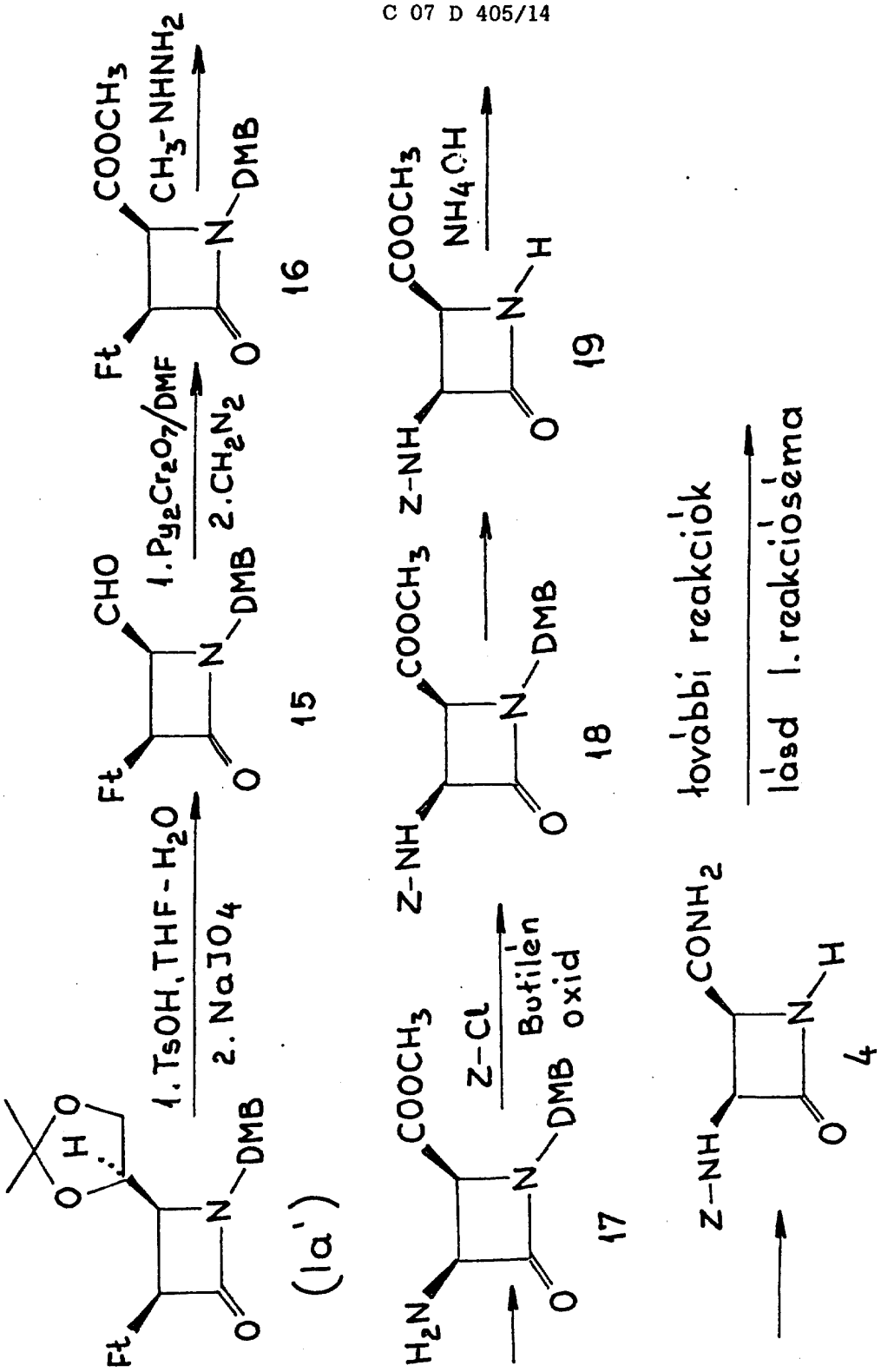
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14

II. folyt.

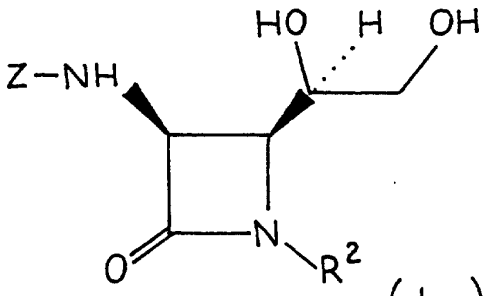


190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14

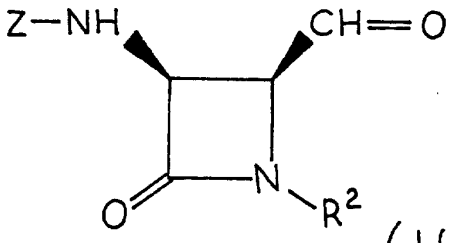
III. reakcióséma



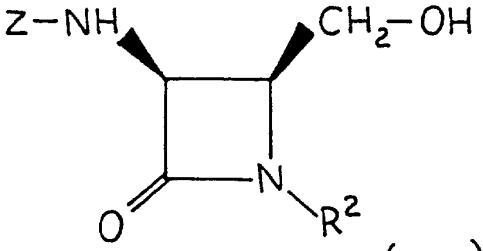
190697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 205/08
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14



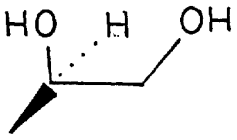
(Ie)



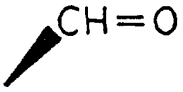
(If)



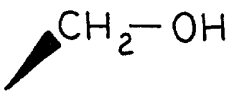
(Ig)



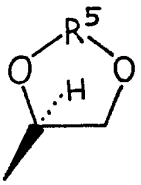
(i)



(j)



(k)



(l)