

17501

1527487

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A9-274/SZE

-54676-

K I V O N A T

Eljárás királis azetidion-epoxidok előállítására
PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE,
CAMBRIDGE, Massachusetts,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1989. 03. 24.

Elsőbbsége: 1988. 03. 25. (07/173,381),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás az (I) általános
képletű - ahol

R jelentése védett aminocsoport vagy azido-
csoport;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
1-6 szénatomszámu alkilcsoport, 3-8 szénatom-
számu cikloalkilcsoport, $-COOR'_3$ általános
képletű csoport - melyen belül R'_3 jelentése
karboxilcsoportot védő csoport -, tri(1-4
szénatomszámu)alkil-szilil-csoport, tri(1-4
szénatomszámu)alkil-szilil-oxi-csoport, ciano-
csoport, $-CH_2OR'_3$ általános képletű csoport
-melyen belül R'_3 jelentése 1-4 szénatomszámu
alkil-, 1-5 szénatomszámu alkanoil-, 1-4
szénatomszámu alkil-szulfonil- vagy tri(1-4
szénatomszámu)alkil-szilil-csoport -, fenil-
csoport, szubsztituált fenilcsoport, naftil-
csoport, szubsztituált naftilcsoport, hetero-

arilcsoport, mely lehet tienil-, furil-, benzo-furil-, benzo-tienil-csoport vagy az említett heteroarilcsoportok adott esetben szubsztituált származékai;

R_3 jelentése nitrogént védő csoport, (III) képletű alkenilcsoport, $-CH(R_4)COOR_3$ általános képletű szubsztituált metilcsoport - melyen belül R_4 jelentése hidrogénatom, $-COOR_3$ általános képletű csoport vagy $-P(O)(OR_5)_2$ általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi- vagy halogéncsoporttal szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport és R_3 jelentése karboxilcsoportot védő csoport -, R_3 jelentése továbbá (IV) általános képletű β -
~~A~~ -keto-észter-származék, melyen belül R_3 jelentése azonos az előzőekben tett meghatározásokkal -, lényegében csak egy diasztereomerből álló cisz-azetidion előállítására, ~~melyből áll, hogy $-80^\circ C$ és $0^\circ C$ közötti hőmérsékleten, közömbös oldószerben, egy terciér amin jelenlétében és lényegében vízmentes körülmények között az RCH_2COX általános képletű - ahol X jelentése klór-, bróm-, trifluor-acetoxi-csoport vagy $-OP(O)X_2$ általános képletű csoport, melyen belül X_2 jelentése klór- vagy brómcsoport - karbonsavszármazékot a (XIII) általános képletű királis epoxi-~~imin~~nel reagáltatják?~~

17521

~~49.274/SZE~~

A

BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRODA
DALSZINHÁZ U 10 1533-73

-54676-

1527/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

N=205 : 007D 405/09

Eljárás királis azetidion-epoxidok előállítására

PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE,
CAMBRIDGE, Massachusetts,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

EVANS David, Albert, CONCORD, Massachusetts,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1989. 03. 24.

Elsőbbsége: 1988. 03. 25. (07/173,381),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás királis β -laktám antibiotikum-intermedierek előállítására.

Klasszikus β -laktám antibiotikumként említhetjük a penicillint és a cefalosporint. Az utóbbi években más monociklusos és biciklusos β -laktám antibiotikumokat is felfedeztek, például a mono-baktámokat, klavulánsavat, tienamicint és az 1-karba-(1-deia)-cefalosporin típusu vegyületeket. Nagy erőfeszítés történt annak érdekében, hogy ezeknek a nem klasszikus β -laktámoknak a szintéziséhez a megfelelő módszereket kidolgozzák. Különösen az aszimmetriás preparatív módszereket tanulmányozták. A β -laktámgyűrű kialakításának leghatékonyabb eljárásai között szerepel az un. ketén-imin cikloaddíciós módszer, amelyben védett aminocsoportú glicil-kloridot vagy más ketént szolgáltató származékot reagáltatnak egy iminnel terciér-amin jelenlétében. Példaként említjük Evans és munkatársai 4 665 171 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmát, melyben β -laktám előállítására szolgáló aszimmetrikus módszert írnak le. Az eljárás abból áll, hogy egy imint cikloaddicionáltatnak egy királis 4-(S)-aril-oxazolidin-2-on-3-il-savhalogeniddel, ahol az aril-oxazolidinon szerepl, mint királis segédanyag. A találmány szerinti eljárásban a β -laktám kiralitását királis epoxi-aldehid alkalmazásával érjük el, ebből

kialakítva a cikloaddícióhoz alkalmazott imint.

A királis 2,3-epoxi-aldehidek iminekké alakíthatók át, melyeket cikloaddícióban védett aminocsoportu-glicilszármazékokkal, például savhalogenidekkel reagáltatva nyerjük az (I) általános képletű azetidionokat, ahol R jelentése aminocsoport, azidocsoport, alkilcsoport, szubsztituált alkilcsoport vagy acilcsoport; R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport; és R_3 jelentése többek közt egy nitrogénvédő csoport.

Az (I) általános képletű azetidionok alkalmas köztitermékei a monociklusos és biciklusos β -laktám antibiotikumok szintézisének.

A találmány szerinti azetidion vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

R jelentése aminocsoport, védett aminocsoport vagy azidocsoport;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, 3-8 szénatomszámú cikloalkilcsoport, $-COOR_3$ általános képletű csoport - melyen belül

R'_3 jelentése karboxilcsoportot védő csoport -, tri(1-4 szénatomszámú)alkil-szilil-csoport, tri(1-4 szénatomszámú)alkil-szilil-oxi-csoport, cianocsoport,

$-\text{CH}_2\text{OR}'_3$ általános képletű csoport - melyen belül

R'_3 jelentése 1-4 szénatomszámu alkil-, 1-5 szénatomszámu alkanoil-, 1-4 szénatomszámu alkil-szulfonil- vagy tri(1-4 szénatomszámu)alkil-szilil-csoport -, fenil-, szubsztituált fenil-, naftil-, szubsztituált naftil- vagy heteroarilcsoport, mely lehet tienil-, furil-, benzo-furil-, benzo-tienil-csoport vagy szubsztituált heteroarilcsoport;

R_3

jelentése nitrogént védő csoport,
 $-\text{CH}(\text{R}_4)\text{COOR}'_3$ általános képletű csoport - melyen belül

R'_3 jelentése karboxilcsoportot védő csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, $-\text{COOR}'_3$ általános képletű csoport - ahol

R'_3 jelentése azonos a fenti meghatározással -, vagy $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'_5)_2$ általános képletű foszfonocsoport, ahol

R_5 jelentése 1-4 szénatom-alkilcsoport, fenil-, benzil-csoport vagy 1-4 szénatomszámu

alkilcsoporttal, 1-4 szén-
 atomszámú alkoxycsoporttal vagy
 halogéncsoporttal szubsztituált
 fenil- vagy benzilcsoport -,
 (III) képletű alkenilcsoport vagy (IV)
 általános képletű β -ketoészter-származék,
 melyen belül R'_3 jelentése azonos a fenti
 meghatározással.

Az (I) általános képlet jellemzésénél használt "védett aminocsoport" kifejezésen olyan aminocsoportot értünk, mely az általánosan használt védőcsoportok vagy blokkoló csoportok valamelyikével szubsztituált azzal a céllal, hogy átmenetileg védje az aminocsoportot. Az ilyen csoportra példaként említhetjük a ftálamido-, 4,5-difenil-4-oxazolin-2-on-3-il-csoportot ("Ox"), aromás aldehiddel, például benzaldehiddel (benzilidén) képzett iminocsoportot, metil- vagy acetoacetát-csoporttal képzett enamincsoportot, az (V) általános képlettel jellemzett uretáncsoportot, ahol R jelentése 1-12 szénatomszámú alkil-, halogénnel szubsztituált 1-12 szénatomszámú alkil-, 3-12 szénatomszámú alkenil-, 3-8 szénatomszámú cikloalkil-, adamantil-, difenil-metil-csoport vagy metoxi-, 1-6 szénatomszámú alkil-, halogén- vagy nitrocsoporttal szubsztituált benzilcsoport. Az

említett uretáncsoportra példaként említjük a metoxi-karbonil-amino-, etoxi-karbonil-amino-, terc-butil-oxi-karbonil-amino-, terc-amil-oxi-karbonil-amido-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-amino-, allil-oxi-karbonil-amino-, ciklopentil-oxi-karbonil-amino-, ciklohexil-oxi-karbonil-amino-, adamantil-oxi-karbonil-amino-, benzil-oxi-karbonil-amino-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil-amino- és a difenil-metoxi-karbonil-amino-csoportot.

A találmány szerinti eljárásban az előnyös védett aminocsoport a ftálimido-, 4,5-difenil-oxazolin-2-on-3-il- (Ox) és a benzil-oxi-karbonil-amino- (Cbz) vagy egy szubsztituált benzil-oxi-karbonil-amino-csoport.

Az "1-6 szénatomszámú alkilcsoport" olyan elágazó vagy el-nem-ágazó alkilcsoportokat jelent, mint a metil-, etil-, n-propil-, n-butil-, izopropil-, szek-butil-, n-pentil-, n-hexil- és hasonló csoportok.

A "3-8 szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktilcsoportot értünk.

A "tri(1-4 szénatomszámú)alkil-szilil" és a "tri(1-4 szénatomszámú)alkil-szilil-oxi-csoport" kifejezés olyan elágazó vagy el-nem-ágazó alkilcsoportokkal szubsztituált szilil- vagy szilil-oxi-csoport-

tokat jelent, ahol az alkilcsoportok azonosak vagy egymástól eltérőek is lehetnek, például trimetil-szilil-, trimetil-szilil-oxi-, trietil-szilil-, dimetil-terc-butil-szilil-, dietil-terc-butil-szilil-oxi-csoport, stb.

Az "1-5 szénatomszámú alkanoilcsoport" kifejezést olyan elágazó vagy el-nem-ágazó alkanoilcsoportokra használjuk, mint például a formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, pivaloilcsoport, stb.

Az "1-4 szénatomszámú alkil-szulfonil-csoportra" példaként említhetjük a metil-szulfonil-, etil-szulfonil- vagy butil-szulfonil-csoportot és hasonlókat.

A "szubsztituált fenilcsoport" kifejezésen olyan fenilcsoportot értünk, mely egy vagy több, előnyösen egy vagy két szubsztituenssel helyettesített, melyek lehetnek azonosak vagy különbözők. A szubsztituensek között említjük az 1-4 szénatomszámú alkilcsoportokat, az 1-4 szénatomszámú alkoxycsoportokat, halogén-, védett amino-, di(1-4 szénatomszámú)alkil-amino-, védett karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-csoportot vagy a fenilcsoportján 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített

fenil-szulfonil-csoportot.

"A szubsztituált naftilcsoport" jelentése olyan 1- vagy 2-naftilcsoportra vonatkozik, mely az egyik vagy mindkét gyűrűjén egy vagy két szubsztituenssel helyettesített. Ezek a szubsztituensek lehetnek azonosak és különbözőek, jelentésük azonos a "szubsztituált fenilcsoportnál" tett meghatározásokkal.

A "nitrogént védő csoport" kifejezésen olyan csoportokat értünk, melyeket általánosan használnak az azitidinon nitrogénjének védelmére. Ilyen csoport például a benzil-, 4-metoxi-benzil-, fenil-, trialkil-szilil-csoport, mely lehet például trimetil-szilil-, trietil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-csoport, stb.

Az R_3 jelentése olyan nem-nitrogént védő csoport is lehet, melyet felhasználhatunk a β -laktámgyűrűhöz fuzionált gyűrű kialakításánál. Ilyen eset, amikor R_3 jelentése egy $-\text{CH}(R_4)\text{COOR}'_3$ általános képletű csoport. Ha ezen belül R_4 jelentése hidrogénatom, az R_3 jelentése például a benzil-oxi-karbonil-metil-, terc-butil-oxi-karbonil-metil-, trimetil-szilil-oxi-karbonil-metil-, dimetil-terc-butil-szilil-oxi-karbonil-metil-, difenil-metoxi-karbonil-metil-csoport és hasonló; amikor R_4 jelentése $-\text{COOR}'_3$ általános képletű csoport, az R_3 jelentése di-(etoxi-karbonil)-metil-,

di-(trimetil-szilil-oxi-karbonil)-metil-, di-(benzil-oxi-karbonil)-metil-, di-(4-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-metil-csoport, stb. lehet; végül, ha R_4 jelentése foszfonocsoport, az R_3 jelentése például (dimetil-foszfono)-terc-butil-oxi-karbonil-metil-, (dimetil-foszfono)-terc-butil-oxi-karbonil-metil-, (dimetil-foszfono)-benzil-oxi-karbonil-metil-, (difenil-foszfono)-4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-metil-, [di-(4-klór-fenil)-foszfono]-trimetil-szilil-oxi-karbonil-metil-csoport, stb. lehet. Ha az R_3 jelentése egy α -keto-észter származék, példaként említhetjük azokat a ketálokat, melyek etilén-glikolból és propilén-glikolból és egy β -keto-észterből származtathatók, mint amilyen az 1-(benzil-oxi-karbonil)-prop-2-on-1-il-, 1-(4-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-prop-2-on-1-il-, 1-(terc-butil-oxi-karbonil)-prop-2-on-il-csoport, stb.

A "karboxilcsoportot védő csoport" kifejezés alatt az olyan csoportokat értjük, melyeket általánosan használnak a β -laktámok karboxilcsoportjának védelmére. Ilyenek például az 1-4 szénatomszámú alkil-csoportok - például terc-butil-csoport -, a haloalkil-csoportok - például 2,2,2-triklór-etil- vagy 2-jód-etil-csoport -, az allil-, benzil-, 4-metoxi-benzil-, 4-nitro-benzil-, difenil-metil-csoport, a trialkil-szilil- vagy alkil-aril-szilil-csoportok - például trimetil-szilil-, trietil-szilil-, dimetil-fenil-szilil-,

terc-butil-dimetil-szilil-, β -(trimetil-szilil)-etil-
vagy β -(terc-butil-dimetil-szilil)-etil-csoport -,
a 2-metil-szulfonil-etil-csoport és más észtercsoportok.

Az (I) általános képletben a $-\text{COOR}'_3$ általános képletű észterezett karboxilcsoport jelentése terc-butil-oxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, difenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, p-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, trimetil-szilil-oxi-karbonil-, terc-butil-dimetil-szilil-oxi-karbonil-, β -(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil- és a 2-metil-szulfonil-etoxi-karbonil-csoport.

Az (I) általános képletben az R_1 és R_2 csoportok egyik jelentése a $-\text{CH}_2\text{OR}'_3$ általános képletű csoport, mely lehet metoxi-metil-, etoxi-metil-, acetoxi-metil-, terc-butil-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil-, metil-szulfonil-oxi-metil-, p-toluolszulfonil-oxi-metil-, trifluor-metil-szulfonil-oxi-metil-, trimetil-szilil-oxi-metil-csoport, és hasonlók.

Az (I) általános képlettel jellemzett azetidionok cisz-azetidionok, melyek bármelyik diasztereomer formában magas hozadékkal előállíthatók egy aszimmetriás cikloaddícióval. A találmány szerint egy savszármazékot, például egy védett aminocsoportu

glicinszármazékot vagy egy azido-acetsav-származékot reagáltatunk egy királis epoxi-iminnel, (I) általános képletű vegyületet nyerve. A reakciót az 1. ábra mutatja be.

Az 1. ábra reakciófolyamatában R jelentése nem aminocsoport; X jelentése halogéncsoport - előnyösen klór- vagy brómatom -, trifluor-acetoxi-csoport vagy $-OR(O)X_2$ általános képletű csoport, ahol X jelentése klór- vagy brómatom; és R_1 , R_2 és R_3 jelentése azonos az (I) általános képletnél tett meghatározásokkal.

A reakciót semleges oldószerben játszadjuk le -80°C és 0°C közötti hőmérsékleten egy terciérimin jelenlétében.

A folyamat kulcstényezője egy királis epoxi-aldehid alkalmazása az epoxi-imin szintézisében. A folyamatot a 2. ábra mutatja be.

Az imin királis epoxicsoportja olyan szintű aszimmetriás indukciót biztosít a cikloaddíciós reakcióban, hogy a 3,4-diszubsztituált-azetidion keletkezésekor erős sztereoselektivitás érvényesül.

A reakcióhoz használt közömbös oldószer lehet halogénezett-szénhidrogén, például metilén-klorid, kloroform, di- vagy triklór-etán, stb.; aromás szénhidrogén, például toluol; éter, például dietil-

-éter, tetrahydrofuran, stb. Ha a védett aminocsoportu glicinszármazék savhalogenid, például savklorid, a reakcióban tercier-aminokat, tri(1-4 szénatom-számu)alkil-aminokat, például trimetil-amint alkalmazunk. A cikloaddíciós reakciót lényegében vízmentes körülmények között hajtjuk végre, ennek megfelelően a reagenseket és az oldószert előzetesen megszárítjuk.

Az iminből előnyösen a sztöchiometrikus arány által megkövetelt mennyiségnél (1:1) egy kissé többet használunk.

Általában az imint adjuk a tercier-amint is tartalmazó savszármazék-oldathoz. Mint azonban a legtöbb folyamathoz, úgy itt is a reakciókörülmények és a reaktánsok adagolási sorrendje változhat a legjobb eredmény érdekében. Így például az (I) általános képletű acetimidinont, ahol R jelentése ftálimidocsoport, legkedvezőbb úgy előállítani, hogy a kívánt imin oldatát adjuk a ftálimido-acetil-klorid és a tercier-amin hideg (-78°C) oldatához. Ha R jelentése benzil-oxi-karbonil-amino-csoport (Cbz védett aminocsoport), a legjobb eredményt akkor kapjuk, ha a Cbz-vel védett glicil-kloridot adjuk az imin és a tercier-amin lehűtött (-10°C) oldatához.

Az epoxi-imin előállításához használt (V) általános képletű királis epoxi-aldehideket úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő királis epoxi-alkoholt

oxidáljuk. Az utóbbihoz egy allil-alkohol fémkatalizálta aszimmetriás epoxidálásával juthatunk, például Sharpless és munkatársai által leírtak alapján [J. Am. Chem. Soc., 109: 5765-5780 (1987)]. A Sharpless-féle epoxidációs módszernél egy allil-alkoholt oxidálunk terc-butil-hidroperoxiddal titán-tetraizopropoxid és egy (+)- vagy (-)-dialkil-tartarát jelenlétében. Az epoxidációnál használt tartarát dietil-tartarát vagy diizopropil-tartarát. Az epoxi-alkohol enantiomert azután a megfelelő aldehiddé oxidáljuk előnyösen a szokásos Swern-oxidáció körülményeit alkalmazva. Eljárhatunk úgy is, hogy az aldehidet egy királis epoxi-alkoholnak piridin/kén-trioxiddal történő vagy, a Collins oxidáció szerint króm-trioxid és piridin reagenssel történő oxidálásával állítjuk elő. A Swern-féle oxidáció körülményei szerint előállítva az aldehidet, például úgy járunk el, hogy az oxalil-klorid diklór-metánban készült oldatát -78°C hőmérsékletre hűtjük, és a dimetil-szulfoxid diklór-metános oldatát cseppenként adjuk hozzá, a reakcióelegy hőmérsékletét -60°C alatt tartva. A hideg oldathoz hozzáadjuk a (2R-transz)-3-fenil-oxiraném-etanol (epoxi-cinnamill-alkohol). Ezután trietil-amint adunk a reakcióelegyhez és a hőmérsékletét -78°C -on tartjuk egy órán át. 30 perc alatt hagyjuk, hogy a hőmérséklete 0°C -ra emelkedjen,

majd a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, nyers királis aldehidhez, (2S,3R)-2-formil-3-fenil-oxiránhoz jutva. A királis epoxi-aldehidet szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. A királis epoxi-alkoholt króm-trioxid/piridinnel vagy piridin/kén-trioxid reagenssel oxidálva aldehiddé valamivel kevesebb terméket kapunk, mint a Swern-féle oxidáció esetében, de a nyert termék tisztább.

A találmány szerinti királis epoxi-aldehidek a szilikagélen történő kromatografálás alatt stabilak, nitrogén atmoszférában, -20°C hőmérsékleten néhány hétig eltarthatók lényeges bomlás nélkül.

Az alábbiakban felsorolunk néhány példát azokra a királis epoxi-aldehidekre, melyek felhasználhatók az imin előállítására.

- (S)-2-formil-oxirán,
- (S)-2-formil-3,3-dimetil-oxirán,
- (R)-2-formil-3,3-dimetil-oxirán,
- (R)-2-formil-3,3-dietyl-oxirán,
- (2R,3R)-formil-3-n-butyl-oxirán,
- (2R,3S)-2-formil-3-fenil-oxirán,
- (2S,3R)-2-formil-3-fenil-oxirán,
- (2S,3R)-2-formil-3-(4-klór-fenil)-oxirán,

(2S,3R)-2-formil-3-(3,4-diklór-fenil)-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-(4-metoxi-fenil)-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-(2-naftil)-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-(2-furil)-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-(trimetil-xilil-oxi-metil)-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-(pivaloil-oxi-metil)-oxirán,
 (S)-2-formil-3,3-trimetil-xilil-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-ciano-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-terc-butil-oxi-karbonil-oxirán,
 (2S,3R)-2-formil-3-etoxi-karbonil-oxirán.

Az (I) általános képletű vegyületet eredményező cikloaddícióban alkalmazott királis epoxi-imint a szokásos módon állítjuk elő a királis epoxi-aldehid és az R_3NH_2 általános képletű amin kondenzációjával, ahol R_3 jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal. Mint más iminképzési reakciónál is, a keletkezett víz eltávolításáról gondoskodni kell. A vizet eltávolíthatjuk azeotrópos desztillációval vagy előnyösen vizelvonószer alkalmazásával. Tipikus esetben a királis epoxi-aldehid közömbös oldószerben, például diklórmetánban készült oldatát adjuk az amin ugyanebben az oldószerben elkészített oldatához. A reakcióelegyet állni hagyjuk, amíg az iminképződés teljes nem lesz. A keverékből kiszűrjük a vízmegkötő szitát és kinyer-

jük az imint. Előnyösen az epoxi-imint tartalmazó szürletet közvetlenül felhasználjuk a cikloaddíciós reakcióhoz.

Az imin előállításához felhasznált R_3NH_2 amin vagy beszerezhető vegyület vagy ismert módon előállítható. Ilyen amin például: az anilin, 4-metoxi-anilin, benzil-amin, 4-metoxi-benzil-amin, 2,4-dimetoxi-benzil-amin, metillil-amin, terc-butil-glicinát, dietil-amino-malonát, terc-butil- [α -(dimetil-foszfono)-glicinát], 4-metoxi-benzil- [α -dietil-foszfono)-glicinát], és a benzil- [α -(difenil-foszfono)-glicinát].

Az (I) általános képletű kiralis azetidionok előállítására felhasználható epoxi-iminekre az alábbiakban sorolunk fel példákat. Az R_1 , R_2 és R_3 csoportok az IB képletre vonatkoznak.

| R_1 | R_2 | R_3 |
|--------------|----------|------------------------------------|
| H | H | 4-metoxi-fenil |
| CH_3 | CH_3 | benzil |
| CH_3 | CH_3 | 2,4-dimetoxi-benzil |
| C_6H_5 | H | 4-metoxi-fenil |
| C_6H_5 | H | terc-butil-oxi-karbonil- -metil |
| C_2H_5 | H | 2,4-dimetoxi-benzil |
| furil | H | benzil |
| C_2H_5 | C_2H_5 | 4-metoxi-fenil |
| $n-C_3H_7$ | H | 2,4-dimetoxi-benzil |
| C_6H_5 | H | metallil-amin |
| CN | H | 2,4-dimetoxi-benzil |
| $COOC_2H_5$ | H | benzil |
| $Si(CH_3)_3$ | H | 4-metoxi-fenil |

Az (I) általános képletű cisz-azetidionok a találmány szerinti eljárásban nagy diasztereoselektivitással keletkeznek. A (2S)-konfigurációjú királis 2,3-epoxi-aldehidet az epoxi-alkoholból nyerjük a D-(-)-borkósav-diészterrel történő Sharpless epoxidációban. A (2S)-epoxi-aldehidekkel kapjuk azt az (I) általános képletű azetidionot, mely a (VII) általános képlettel jellemzett cefalosporin antibiotikumok természetes konfigurációjával rendelkezik.

Ettől eltérő módon eljárhatunk úgy is, hogy a (2R)-konfigurációjú 2,3-epoxi-aldehiddel képez-
zük a királis imint, mellyel a (V^{±±±}) általános kép-
letű diasztereomert nyerjük.

Az (±) általános képletű cisz-azetidino-
nokat megkaphatjuk racém formában is. Ehhez racém
epoxi-aldehidből képzett imin cikloaddicionáltatásával
jutunk. A racém (±) általános képletű vegyület átala-
kítható a racém formában lévő antibiotikumká, vagy
diasztereomer formákká szétválasztott antibiotikumká.

A találmány szerinti előnyös eljárással
(±) általános képletű cisz-azetidionhoz jutunk, mely
a királis epoxiimin alkalmazása révén gyakorlatilag
egy diasztereomer formában van. A fő diasztereomert
valamennyi reakció esetén elválaszthatjuk és tisztít-
hatjuk kromatografálással vagy közvetlen kristályosi-
tással.

Az eljárás sztereoszelektív jellegére
utal az I. táblázat, ahol két királis epoxiiminnel
kapott eredményeket tüntettük fel. A reakciófolyama-
tok a 3. ábrán szerepelnek.

(IX) és (X) epoxi-imínek cikloaddíciós termékei (1. 3. ábra)

| imín | R | R ₃ | arány ¹ | hozadék, % ² | op.: °C |
|------|------------------------|--|--------------------|-------------------------|---------------|
| II | ftál ¹ mido | benzil | 97:3 | 84 | 152, 3-153, 8 |
| I | ftál ¹ mido | benzil | 93:7 | 82 (56) | 167, 8-168, 5 |
| I | ftál ¹ mido | DMB ³ | 94:6 | 85 (61) | 102, 6-104, 2 |
| I | Ox ⁴ | DMB | 91:9 | 84 | olaj |
| I | CbzNH | DMB | > 92:8 | 60 | 164, 4-166 |
| I | ftál ¹ mido | -CH ₂ CO ₂ t- | 91:9 | 65 (51) | 168, 8-169, 5 |
| | | -C ₄ H ₉ | | | |
| I | ftál ¹ mido | -CH ₂ (CH ₃)C=CH ₂ | 92:8 | 74 | olaj |
| I | ftál ¹ mido | 4-metoxi-fenil | 87:13 | 66 | 118, 4-119, 8 |

1.) diasztereomerek aránya ¹H-NMR spektroszkópiával vagy HPLC-vel megállapítva,

2.) a kromatografált termék diasztereomerek keverékéként, a zárójelben a (IXa)

és (Xa) hozadéka a kristályosítás vagy kromatografálás után,

3.) 2,4-dimetoxi-benzil-csoport,

4.) 4,5-difenil-oxazolín-2-on-3-il.



Előnyös az a diasztereomer, amelyik a természetes izomernek felel meg. Ennek szerkezeti képlete szerepel a 3. ábrán.

A találmány szerinti cisz-azetidionokra példákat az alábbiakban sorolunk fel. Az R_1 , R_2 és R_3 csoportok az (I) általános képletben szerepelnek, az R aminocsoportot védő csoport.

| R | R_1 | R_2 | R_3 |
|----------------------------|---------------------------------------|----------|---------------------------------|
| ftálimido | CH_3 | CH_3 | benzil |
| Cbz amino ⁽¹⁾ | CH_3 | CH_3 | 4-metoxi-benzil |
| ftálimido | C_6H_5 | H | benzil |
| ftálimido | C_6H_5 | H | 2,4-dimetoxi-benzil |
| ftálimido | C_6H_5 | H | 2-metil-2-propenil |
| ftálimido | C_6H_5 | H | terc-butoxi-karbonil- -metil |
| Cbz amino | C_6H_5 | H | 4-metoxi-benzil |
| Ox ⁽²⁾ | C_6H_5 | H | 2,4-dimetoxi-benzil |
| t-BOC amino ⁽³⁾ | CH_3 | C_2H_5 | 4-metoxi-fenil |
| Ox | 2-tienil | H | benzil |
| ftálimido | 2-furil | H | benzil |
| Cbz | 4-klór- -fenil | H | 4-metoxi-benzil |
| t-BOC amino | -COO benzil | H | -CH ₂ COO terc-butil |
| Cbz amino | -COOSi(CH ₃) ₃ | H | -CH ₂ COO benzil |

- (1) benzil-oxi-karbonil-amino
- (2) 4,5-difenil-oxazolidin-2-on-3-il
- (3) terc-butil-oxi-karbonil-amino

A találmány szerinti azetidionok közül előnyösek azok, melyeknél az (I) általános képletben R jelentése aminocsoport vagy védett aminocsoport; R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomszámu alkilcsoport - különösen, ha metilcsoport -, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport vagy furilcsoport; R_3 jelentése nitrogént védő csoport. További előnyös azetidionok, ahol R jelentése amino- vagy védett aminocsoport; és R_3 jelentése $-\text{CH}(\text{R}_4)\text{COOR}'_3$ általános képletű csoport.

Az (I) általános képletű kiralis azetidionokat, ahol R jelentése aminocsoport úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületekről, ahol R jelentése védett aminocsoport, eltávolítjuk a védőcsoportot. Így például, ha R jelentése ftálimidocsoport, a 3β-ftálimido-azetidionot metil-hidrazinnal reagáltatjuk a ftalilcsoport hatékony eltávolítása céljából, és megkapjuk a kiralis 3-amino-azetidiont. Hasonló módon más aminocsoportot védő csoportok is eltávolíthatók - például az Ox vagy a Cbz csoport - ismert hidrogénezési körülmények között.

A 3-azido-azetidionokat (I képletben

$R = N_3$) például katalitikus hidrogénezéssel redukálhatjuk 3-amino-azetidionokká (1. képletben $R = NH_2$).

A találmány további tárgya eljárás a (11) általános képletű királis 3β -acil-amino-azetidionok előállítására. Erre lehetőséget ad a királis (1) általános képletű 3β -amino-azetidionok (R jelentése aminocsoport) hozzáférhetősége.

A (11) általános képletben az R^O CO általános képletű acilcsoport egy karbonsavból származik, és bármilyen olyan acilcsoport lehet, ami a cefalosporinok esetében a 7-es, a penicillinnek esetében a 6-os oldalláncot képezi.

Előnyök azok a találmány szerinti (11) általános képletű vegyületek, ahol a 3-as helyen lévő R^O C(O)- képlet acilcsoportjában az R^O jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, karboxil-, halogén-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkoxil-, 1-4 szénatomszámú alkil-tio- vagy trifluor-metil-tio-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, fenilcsoport vagy a (X) általános képletű csoport - ahol a és a' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-, hidroxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxil-, 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxil-, 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-4 szénatomszámú alkil-tio-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-szulfonil-

-amino-, karboxil-, karbamoil-, amino-szulfonil-, hidroxil-, metil-, amino-metil- vagy karboxi-metil-csoport - ; (XII) általános képletű csoport - ahol a és a' jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal, Z jelentése oxigén- vagy kénatom, m jelentése 0 vagy 1 - ; R^1-CH_2- általános képletű hetero- aril-metil-csoport - ahol R^1 jelentése tienil-, furil-, benzo-tienil-, benzo-furil-, piridil-, 4-piridil-, -tio-pirimidil-, piridazinil-, indolil-, pirazolil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, oxazolil-, tiazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil- és más hetero- arilcsoportok szubsztituálva amino-, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-, 1-4 szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoporttal - ; $R^2-CH(Q)-$ általános képletű szubsztituált metilcsoport - ahol R^2 jelentése ciklohexil-, 1,4-dienil-, fenilcsoport vagy (XI) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, melyen belül a és a' jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal, R^2 jelentése továbbá R^1 szubsztituens, mely azonos a fentebb tett meghatározásokkal; Q jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomszámú alkanoil-oxi-, karbonil-, szulfo-, amino- vagy szulfo-amino-csoport - ; vagy R jelentése $R^3-C(O)-$, illetve $R^3-C(=N-OR^4)-$ általános képletű csoport - ahol R^3 jelentése a fenti meghatározások szerin-

ti R^1 vagy R^2 csoport és R^4 jelentése hidrogénatom, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, (XIII) általános képletű karboxilcsoporttal szubsztituált alkil- vagy cikloalkilcsoport, ahol b és b' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport; n jelentése 0, 1, 2 vagy 3; illetve b és b' a szénatommal, melyhez kapcsolódnak egy 3-6 tagu széngyűrűt alkotnak és R^5 jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, aminocsoport, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-csoport vagy di(1-4 szénatomszámú)alkil-amino-csoport; vagy R^4 további jelentése a (XIV) általános képletű laktámgyűrű, melyen belül v jelentése 2, 3 vagy 4 és R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport; vagy R^4 további jelentése R^1-CH_2 -általános képletű heteroaril-metil-csoport, melyen belül R^1 jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

A (II) általános képlettel jellemzett, fent meghatározott előnyös vegyületeknél az 1-6 szénatomszámú alkilcsoport olyan elágazó és el-nem-ágazó alkilcsoportokra utal, mint a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, terc-butyl-, n-pentil-, n-hexil-, 3-metil-pentil-csoport, stb.; cianocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport

például a ciano-metil-, ciano-etil-, 4-ciano-butyl-csoport, stb.; karboxilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport a karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, 2-karboxi-propil-, 4-karboxi-butyl-, 5-karboxi-pentyl-csoport és hasonló; a halogéncsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport olyan csoportokra utal, mint a klór-metil, bróm-metil, 2-klór-etil, 1-bróm-etil, 4-klór-butyl, 4-bróm-metil, 2-klór-etil, 1-bróm-etil, 4-klór-butyl, 4-bróm-pentyl, 6-klór-hexil, 4-fluor-butyl, 3-fluor-propil, fluor-metil, stb. ; aminocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport a 2-amino-etil-, amino-metil-, 3-amino-propil- és 4-amino-butyl-csoport; 1-4 alkoxicsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport például a metoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, etoxi-metil-, 3-propoxi-propil-, 3-etoxi-butyl-, 4-terc-butyl-oxi-butyl-, 3-metoxi-pentyl-, 6-metoxi-hexil-csoport, stb.; 1-4 szénatomszámú alkil-tio-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, például a metil-tio-metil-, 2-metil-tio-etil-, 2-etil-tio-propil-, 4-metil-tio-butyl-, 5-etil-tio-hexil-, 3-terc-butyl-tio-propil-, és hasonló csoportok; a trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoportra példaként említhetjük a 2,2,2-trifluor-etil-, 3,3,3-trifluor-propil-,

a 4,4,4-trifluor-butyl-csoportot, stb.; végül a trifluor-metil-tio-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomszámú alkilcsoport elnevezéssel olyanokra utalunk, mint a trifluor-metil-tio-metil-, 2-(trifluor-metil-tio)-etil, 2-(trifluor-metil-tio)-propil-, 4-(trifluor-metil-tio)-butyl-, 5-(trifluor-metil-tio)-hexil-csoport, stb.

Amennyiben a (II) általános képletű vegyületnél R^0 jelentése a és a' szubsztituens(ek)kel helyettesített fenilcsoport, ez lehet például halogénezett fenilcsoport - 4-klór-fenil-, 3-bróm-fenil-, 2-fluor-fenil-, 2,4-diklór-fenil- és 3,5-diklór-fenil-csoport - ; hidroxifenilcsoport - például 2-hidroxifenil-, 3-hidroxifenil-, 4-hidroxifenil-, 2,4-dihidroxifenil- és 3,4-dihidroxifenil-csoport - ; alkoxifenilcsoport - például 2,6-dimetoxifenil-, 4-metoxifenil-, 3-etoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 4-terc-butyl-oxifenil-, 4-metoxi-3-etoxifenil- és 4-n-propoxifenil-csoport - ; alkanoil-oxifenil-csoport - például 2-acetoxifenil-, 4-propion-oxifenil-, 4-formil-oxifenil-, 4-acetoxifenil-, 3-butíril-oxifenil- és 3-acetoxifenil-csoport - ; alkilfenilcsoport - például 4-metil-fenil-, 2-metil-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 3-terc-butyl-fenil-, 4-etil-fenil-, 4-etil-3-metil-fenil- és 3,5-dimetil-fenil-csoport - ;

alkil-tio-fenil-csoport - például: 4-metil-tio-fenil-, 3-n-butil-tio-fenil-, 2-etil-tio-fenil-, 3,4-dimetil-tio-fenil- és 3-n-propil-tio-fenil-csoport -; amino-fenil-csoport - például: 2-amino-fenil-, 4-amino-fenil-, 3,5-diamino-fenil- és 3-amino-fenil-csoport -; alkanoil-amino-fenil-csoport -például 2-(acetil-amino)-fenil-, 4-(acetil-amino)-fenil-, 3-(propionil-amino)-fenil- és 4-(butiril-amino)-fenil-csoport -; alkil-szulfonil-amino-fenil-csoport - például 3-(metil-szulfonil-amino)-fenil-, 4-(metil-szulfonil-amino)-fenil-, 3,5-(dimetil-szulfonil-amino)-fenil-, 4-(n-butil-szulfonil-amino)-fenil- és 3-(etil-szulfonil-amino)-fenil-csoport -; karboxi-fenil-csoport - például 2-, 3- vagy 4-karboxi-fenil-, 3,4-dikarboxi-fenil- és 2,4-dikarboxi-fenil-csoport -; karbamoil-fenil-csoport -például 2-karbamoil-fenil-, 2,4-dikarbamoil-fenil- és 4-karbamoil-fenil-csoport -; hidroximetil-fenil-csoport - például 4-(hidroximetil)-fenil- és 2-(hidroximetil)-fenil-csoport -; amino-metil-fenil-csoport - például 2-(amino-metil)-fenil- és 3-(amino-metil)-fenil-csoport; és karboxi-metil-fenil-csoport - például 2-(karboxi-metil)-fenil-, 4-(karboxi-metil)-fenil- és 3,4-(dikarboxi-metil)-fenil-csoport; a fenilcsoport szubsztituálva lehet egymástól eltérő szubsztituensekkel, vagyis az R^O jelentése lehet például: 4-klór-3-

-metil-fenil-, 4-fluor-3-hidroxi-fenil-, 3,5-diklór-
 -4-hidroxi-fenil-, 4-hidroxi-3-klór-fenil-, 4-hidroxi-
 -3-metil-fenil-, 4-etil-3-hidroxi-fenil-, 4-metoxi-
 -3-hidroxi-fenil-, 4-terc-butyl-oxi-2-hidroxi-fenil-,
 4-(acetyl-amino)-3-metoxi-fenil-, 3-amino-4-etil-
 -fenil-, 2-(amino-metil)-4-klór-fenil-, 2-(hidroxi-
 -metil)-3-metoxi-fenil-, 2-(hidroxi-metil)-4-fluor-
 -fenil-, 2-acetoxi-4-amino-fenil-, 4-acetoxi-3-
 -metoxi-fenil-, 3-izopropil-tio-4-klór-fenil-, 2-
 -metil-tio-4-(hidroxi-metil)-fenil-, 4-karboxi-3-
 -hidroxi-fenil-, 4-etoxi-3-hidroxi-fenil-, 4-(metil-
 -szulfonil-amino)-2-karboxi-fenil-, 4-amino-3-klór-
 -fenil- és 2-karboxi-metil-4-hidroxi-fenil-csoport.

A (II) általános képletű vegyület $R^O CO-$ ál-
 talános képletű szubsztituenseinek - amennyiben R^O
 jelentése (XII) általános képletű csoport, melyen
 belül $m = 0$ - jelentése lehet például: fenil-acetil-,
 4-hidroxi-fenil-acetil-, 4-klór-fenil-acetil-, 3,4-
 -diklór-fenil-acetil-, 4-metoxi-fenil-acetil-, 3-
 -etoxi-fenil-acetil-, 2-(amino-metil)-fenil-acetil-,
 3-karboxi-fenil-acetil-, 4-acetoxi-fenil-acetil-,
 3-amino-fenil-acetil- és 4-acetyl-amino-fenil-acetil-
 -csoport; ha viszont $m = 1$ és Z jelentése oxigén-
 atom, az $R^O CO-$ csoport például: fenoxi-acetil-, 4-klór-
 -fenoxi-acetil-, 4-fluor-fenoxi-acetil-, 3-amino-
 -fenoxi-acetil-, 3-hidroxi-fenoxi-acetil-, 2-metoxi-

-fenoxi-acetil-, 2-metil-tio-fenoxi-acetil-, 4-(acetil-amino)-fenoxi-acetil-, 3,4-dimetil-fenoxi-acetil- és 3-(hidroxi-metil)-fenoxi-acetil-csoport; illetve, ahol $m = 1$ és Z jelentése kénatom: fenil-tio-acetil-, 4-klór-fenil-tio-acetil-, 3,4-diklór-fenil-tio-acetil-, 4-klór-fenil-tio-acetil-, 3,4-diklór-fenil-tio-acetil-, 2-fluor-fenil-tio-acetil-, 3-hidroxi-fenil-tio-acetil- és 4-etoxi-fenil-tio-acetil-csoport.

A (II) általános képletű R^1-CH_2-CO- csoportjára - ahol R^1 jelentése heteroarilcsoport - példaként említhetjük a 2-tienil-acetil-, 3-tienil-acetil-, 2-furil-acetil-, 2-benzo-tienil-acetil-, 2-benzo-furil-acetil-, 3-benzo-tienil-acetil-, indol-2-il-acetil-, 1H-tetrazol-1-il-acetil-, oxazol-2-il-acetil-, oxazol-4-il-acetil-, tiazol-4-il-acetil-, 2-amino-tiazol-4-il-acetil-, 1,3,4-oxadiazol-2-il-acetil-, 1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil-, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil-, piridil-2-acetil-, piridil-3-acetil-, piridil-4-acetil-, 4-amino-pirid-3-il-acetil-, pirimidin-2-il-acetil-, pirimidin-4-il-acetil-, 2-amino-pirimidin-4-il-acetil-, 4-amino-pirimidin-2-il-acetil-, piridazin-3-acetil-, piridazin-4-acetil-, pirazol-3-il-acetil-, 3-metil-pirazol-1-il-acetil-, imidazol-2-il-acetil-, imidazol-1-il-acetil-, 2-amino-imidazol-3-il-acetil-, 3-klór-imidazol-4-il-acetil-csoportokat, melyek adott esetben amino-, 1-4 szén-

atomszámu alkil-szulfonil-amino-,hidroxi-, halogén-,
1-4 szénatomszámu alkil- vagy 1-4 szénatomszámu
alkoxi-csoporttal szubsztituáltak.

A (II) általános képletben az $R^{\circ}CO-$ általános
képletű csoportra - ahol R jelentése $R^2-CH(Q)-$ álta-
lános képletű szubsztituált metilcsoport, melyen
belül Q jelentése amino-, karboxil-, hidroxil- vagy
szulfocsoport - példaként említjük a: 2-karboxi-2-
fenil-acetil-, 2-karboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil-,
2-amino-2-fenil-acetil-, 2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-
-acetil-, 2-amino-2-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-acetil-,
2-amino-2-(ciklohex^a-1,4-dién-1-il)-acetil-, 2-hidroxi-
-2-fenil-acetil-, 2-formil-oxi-2-fenil-acetil-, 2-
-szulfo-2-fenil-acetil-, 2-szulfo-2-(4-metil-fenil)-
-acetil-, 2-acetoxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil-,
2-amino-2-(2-tienil)-acetil-, 2-szulfo-amino-2-fenil-
-acetil-, 2-szulfo-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil-,
2-szulfo-amino-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-, 2-
-amino-2-(benzo-tien-2-il)-acetil-, 2-amino-2-(3-
-metil-szulfonil-fenil)-acetil-, 2-szulfo-amino-2-
-(1-4-ciklohexadién)-acetil-, 2-amino-2-(3-benzo-
-tienil)-acetil-, 2-amino-2-(1H-tetrazol-1-il)-ace-
-til-, 2-hidroxi-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetil-,
2-amino-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-, 2-karboxi-
-2-(2-tienil)-acetil-, 2-karboxi-2-(benzotien-2-
-il)-acetil- és a 2-hidroxi-2-(benzofur-2-il)-acetil-

csoportot.

Példák a (II) általános képletű vegyület R^O CO- általános képletű csoportjára, ha R^O jelentése R^3 -C(O)- vagy R^3 -C(=N-OR⁴)- általános képletű keto-, illetve oximino-szubsztituálta csoport: 2-oxo-2-fenil-acetil-, 2-oxo-2-(2-tienil)-acetil-, 2-oxo-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-csoport; illetve 2-fenil-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-tienil)-2-etoxi-imino-acetil-, 2-(2-furil)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-benzotienil)-2-karboxi-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-benzotienil)-2-karboxi-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-tienil)-2-(2-karboxi-etoxi)-imino-acetil-, 2-(2-amino-1,2,4-tiadiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-klór-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karbamoil-prop-2-il)-oxi-imino-acetil-, 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(pirrolidin-2-on-il)-oxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(1-metil-pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-acetil-, 2-fenil-2-(pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-oxazol-4-il)-2-(1-etil-pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(1-etil-piperidin-2-on-3-il)-2-oxi-imino-acetil és a 2-(2-furil)-2-(pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-

-acetyl-csoport.

Előnyös β -acetyl-azetidionok azok, amelyeknél a (II) általános képletben R^O CO- jelentése fenil-acetyl- vagy fenoxi-acetyl-csoport, melyek adott esetben szubsztituáltak.

A (II) általános képletű 3-acetyl-amino vegyületeket a β -amino-azetidionok (I) általános képletben R jelentése aminocsoport 7 szokásos acilezésével állítjuk elő. Így például az RCO- acilcsoportot kialakító RCOOH karbonsavat aktiv származékká - savhalogeniddé, savaziddá, anhidriddé vagy aktiv észterré - alakítjuk, és ezt használjuk az aminocsoportot tartalmazó magvegyület acilezésére. Például a fenoxi-acetsavat fenoxi-acetyl-kloriddá alakítjuk és ezt adjuk hozzá a β -amino-azetidion-oxid közömbös oldószerben készült oldatához egy savmegkötő anyag, például nátrium-karbonát vagy egy terciér-amin, például trietil-amin, jelenlétében. Az N-acilezést a szokásos körülmények között hajtjuk végre, melyeket általánosan alkalmaznak a β -laktámok területén a penicillin magvegyületet (6-amino-penicillánsav) 6-acil-amino-penicillinekké vagy a cefalosporin magvegyület (például 7-amino-cefalosporánsav vagy a 7-amino-dezacetoxi-cefalosporánsav) 7-acil-amino-cefalosporinokká való acilezésénél. Az acilezésnél be

kell tartani a szokásos elővigyázatosságokat, például, ha akár a savkomponensen, akár a 3-amino-
-azetidion-epoxidon szabad amino- vagy karboxilcsoport van, azokat az acilezés alatt a szokásos módon védeni kell.

A természetes kiralitású (I) általános képletű epoxi-azetidionok alkalmas köztitermékek az antibiotikumok előállítására. Ebből a célból az (I) általános képletű vegyület epoxidcsoportját perjód-savas reakcióval felnyitjuk a megfelelő királis 4-formil-azetidionokhoz jutva. Ez utóbbit például nátrium-ciano-bórhidriddel redukálva királis 4-hidroxi-metil-azetidiont kapunk, amit a J.Am.Chem. Soc. 99: 2353-2355 (1977) cikkben leírtak alapján izo-cefalosporinná alakíthatunk. A 4-hidroxi-metil-azetidion AMA 1080-ná, 3β- \int ⁻2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-karboxi-metoxi-imino-acetamido₇-4-karbamoil-oxi-metil-2-azetidion-1-szulfonát monociklusos, ismert antibiotikumá alakítható (Chung-Chen Wei és munkatársai, 23rd Interscience Conference on Antimicrobiol Agents and Chemotherapy, 1983, Abstract No.324).

A 4-hidroxi-metil-származékot felhasználhatjuk az O-2-izo-cefem antibiotikumok (Mastalerz és munkatársai, Chem.Comm. 1987, 1283-1284) és a

penicillinanalógok, a 7-oxo-1,3-diaza-biciklo[3.2.0]heptán-2-karbonsavak [W.F.Huffman és munkatársai, J. Am.Chem.Soc., 99 (7): 2352-2353 (1977)] előállítására. Ezen kívül az (I) általános képleti azetidionokat felhasználhatjuk az l-karba-penemek és l-karba-cefemek előállítására is.

A (II) általános királis β -acil-amino-azetidion-epoxidok ismert módon ugyancsak átalakíthatók antibiotikumokká. Ebben az esetben az (I) általános képletű β -amino-azetidionokat a kívánt acilcsoporttal acilezni kell a termék előállítása előtt. Acilezhetünk például fenil-acetil-kloriddal a β -fenil-acetil-amino-azetidiont nyerve, majd az epoxid felnyitásával megkapjuk a 4-formil-azetidiont. Ez azután, például a fentebb ismertetettek alapján a kívánt oldallánccal rendelkező antibiotikumokká alakítható.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat mutatunk be. A példák kizárólag szemléltető célzatuak és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

A vékonyrétegkromatográfiához EM Reagents 0,25 mm 60-F lemezeket használtunk. Az olvadáspontot egy Omega Model 450 AET hőelemes hőmérővel ellátott Buchi SMP-20 készülékkel határoztuk meg: az adatok nem korrigáltak. Az infravörös spektrumok (IR) felvételéhez Perkin Elmer 781 spektrométert használtunk. Az

^1H -NMR spektrumok felvétele Bruker AM-250 (250 MHz) és AM-500 (500 MHz) készüléken történt; az adatok: a tetrametil-szilánhoz viszonyított kémiai eltolódás a delta skálán, a multiplicitás (s - szinglett, d - dublett, t-triplett, m - multipllett és sz - széles) integráció, kapcsolási állandó (Hz) és értelmezés. A ^{13}C spektrumok felvételéhez egy Bruker AM-250 (62,5 MHz) spektrométert használtunk. A kémiai eltolódást a delta skálán ppm-ben adjuk meg a deuterokloroformhoz (77,0 ppm) viszonyítva. Valamennyi spektrum teljes protonkioldással felvéve.

Az optikai forgatóképességet Jasco DIP-181 digitális polariméteren határoztuk meg a megadott hullámhosszon; az adatok: $[\alpha]_{\lambda}$ hullámhossz (koncentráció, $c = \text{g}/100 \text{ ml}$, oldószer). Az analitikai HPLC vizsgálatokat Hewlett Packard HP 1090 Chromatograph készüléken végeztük, melyet diódasoros UV detektorral egészítettünk ki, a használt oszlop: DuPont Zorbax Sil (4,6 mm x 25 cm, 5 μm szilikagél) vagy 5 μm Vydac 15 % kötött C_{18} (fordított fázisu) oszlop. A HPLC adatok: oszloptípus, eluensösszetétel, áramlási sebesség, detektor hullámhossza. A preparatív folyadékromatográfiát EM Reagents szilikagél 60 (230-400 mesh) oszlopon végeztük a feltüntetett oldószerrendszerrel és áramoltatással ("flash" kromatográfiával).

Az égetéses analízist a Spang Microanalytical Laboratoryval (Eagle Harbor, Mi, USA) végeztettük.

A levegő és nedvességérzékeny reakciókat lánggal szárított üvegedényekben végezzük szárított nitrogénlégtéerben. Ha szükséges az oldószereket és a reagenseket felhasználás előtt szárítjuk és nitrogén alatt desztilláljuk. A diklórometánt és a trietil-amint kalcium-hidridről a toluolt fémnátriumról, a tetra-hidrofuránt és a dietil-étert nátrium-benzofenon-ketilről desztilláljuk. A dimetil-szulfoxidot csökkentett nyomáson desztilláljuk kalcium-hidridről és aktivált 4 A-ös molekulaszita felett tartjuk argongáz alatt. A reagens minőségű vizmentes dimetil-formamidot aktivált 4 A-ös molekulaszita felett tartjuk argongáz alatt. A króm-trioxidot 100°C hőmérsékleten és 0,1 higanymilliméter nyomáson szárítjuk foszfor-pentoxid felett. A 4 A-ös molekulaszitát a felhasználás előtt 400°C hőmérsékleten aktiváljuk. Az összes többi reagenst és oldószert úgy használtuk fel, ahogy beszereztük.

Az alábbiakban ismertetjük az előanyagok előállítását.

A) A királis epoxi-alkoholok előállítását Sharpless és munkatársai [J.Am.Chem.Soc., 109: 5765-5780 (1987)_7 általános eljárásával állítjuk elő. Két példát a 4. ábrán szemléltetünk.

A feltüntetett abszolút térszerkezettel bíró epoxi-alkoholok előállításához (-)-diizopropil-tartarát katalizátorra van szükség, amint azt az említett Sharpless cikk leírja. Az A epoxid esetében az aszimmetrikus indukció túllépi a 98 %-ot, míg a B esetében a sztereospecifitás valamivel gyengébb, 93 %-os.

B) A királis epoxi-aldehidek előállítása:

1./ Az (R)-2-formil-3,3-dimetil-oxirán előállításához (0,10 ml) oxalil-kloridot egy 25 ml-es, lánggal szárított edényben, nitrogén alatt feloldunk 4,0 ml vízmentes diklór-metánban. Az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük, és 2,4 mmól (0,17 ml) dimetil-szulfoxid 2,0 ml diklór-metánban készült oldatát - melyet -78°C -ra hűtöttünk le - adjuk hozzá cseppenként egy vékony csövön keresztül, hogy a hőmérséklete ne emelkedjen -60°C fölé. Három perc elteltével 1,07 mmól (109 mg, 90 %-os optikai tisztaságu) (S)-2-hidroximetil-3,3-dimetil-oxirán 1,0 ml diklór-metánban készült és -78°C -ra hűtött oldatát adjuk a reakcióelegyhez, az alkohol maradékát kétszer 1,0 ml diklór-metánnal bemosva. Az oldatot 15 percen keresztül kevertetjük, mialatt fehér csapadék keletkezik. 5,4 mmól (0,75 ml) trietil-amin hozzáadásával az oldat feltisztul, majd zavaros lesz. A reakciókeverék hőmérsékletét 1 órán át -78°C -on tartjuk, majd hagyjuk,

hogy 30 perc alatt a hőmérséklete 0°C -ra emelkedjen. A keveréket 50 ml pentánba öntjük és 4x8 cm-es szilikagéloszlopra visszük, amit 100 ml pentánnal, 100 ml dietil-éter/pentán 1:1 eleggyel és végül 100 ml dietil-éterrel eluálunk. 100 ml-es frakciókat szedünk és azokat a frakciókat, melyek a vékonyrétegkromatográfia szerint a kívánt anyagot tartalmazzák, egyesítjük, majd légköri nyomáson, 40°C hőmérsékleten kb. 5 ml térfogatra párolunk. Ezt az oldatot tisztítás nélkül közvetlenül felhasználjuk az iminképzésre.

2./ A (2R,3S)-2-formil-3-fenil-oxirán előállításához lánngal szárított 25 ml-es edényben, nitrogéngáz alatt 5,0 ml vizmentes diklór-metánban feloldunk 2,44 mmól (0,22 ml) oxalil-kloridot és az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük. 4,87 mmól (0,35 ml) dimetil-szulfoxid 1,0 ml diklór-metánban oldott és -78°C -ra hűtött oldatát adjuk vékony csövön keresztül cseppenként az oldathoz, olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen -60°C fölé. Három perc elteltével 1,35 mmól (203 mg,

98 %-os optikai tisztaságu) (2S,3S)-2-hidroxi-metil-3-fenil-oxirán 1,0 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk hozzá, az alkoholmaradékát 2x1 ml diklór-metánnal mosva a reakcióelegybe. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, mialatt fehér csapadék keletkezik. 11,1 mmól (1,55 ml) trietil-amint adva hozzá az oldat

feltisztul, majd zavarossá válik. A reakciókeverék hőmérsékletét 1 órán keresztül -78°C -on tartjuk, majd hagyjuk, hogy a hőmérséklete 30 perc alatt 0°C -ra emelkedjen. A reakciókeveréket 50 ml diklór-metán és 50 ml víz között megoszlatjuk, a vizes fázist további 2×50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, gyapoton átszűrjük és szobahőmérsékleten, csökkentett nyomáson bepároljuk. A sárga olajként kapott bepárlási maradékot 3×12 cm-es szilikagéloszlopon "flash" kromatografáljuk 40% dietil-étert tartalmazó pentánnal. 159 mg sárga olajat kapunk (79 %).

R_f : 0,51 (etil-acetát/hexán, 1:1); IR (CHCl_3): 3020, 1740 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) delta:
9,20 (d, 1H, $J=6,1$ Hz, CHO), 7,47-7,24 (5H, ArH), 4,18 (d, 1H, $J=1,8$ Hz, oxirán CHCHPh), 3,45 (dd, 1H, $J=1,8; 6,1$ Hz, oxirán CHCHPh).

3./ A (2R,3S)-2-formil-3-fenil-oxiránt előállíthatjuk piridin/kén-trioxiddal való oxidáció útján is: 1,34 mmól (201 mg) (2S,3S)-2-hidroxi-metil-3-fenil-oxiránból, 8,84 mmól (1,23 ml) trietil-aminból és 1,2 ml dimetil-szulfoxidból álló reakciókeveréket 25 ml-es, lánggal szárított edényben kevertetünk nitrogéngáz alatt és hozzáadjuk 4,02 mmól (639 mg) (kén-trioxid)-piridin komplex 24 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát. Az adagolás sebességét úgy szabályoz-

zuk, hogy a reakciókeverék hőmérséklete 28°C alatt maradjon, amit egy belső hőelemmel ellenőrzünk. 10 perc eltelte után a reakciókeveréket 200 ml dietil-/hexán elegy és 50 ml víz között megoszlatjuk. A szerves fázist 2x25 ml vízzel, 10 ml 0,5M réz-szulfát oldattal és 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal extraháljuk. Az oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk és szintelen olajig pároljuk, amit 5x10 cm-es szilikagéloszlopon kromatografálunk dietil-éter/pentán 40:60 eleggyel eluálva és 50 ml-es frakciókat gyűjtve. 136 mg (69 %) kivánt aldehidet nyerünk.

4./ A (2R,3S)-2-formil-3-oxiránt előállíthatjuk króm-trioxid/piridines oxidációval is:

Lánggal szárított 250 ml-es edényben, nitrogéngáz alatt 59,9 mmól (5,99 g) króm-trioxid, 2,3 g celit, 2,3 g aktivált 4 Å-ös összetört molekulaszita és 120 ml vízmentes diklór-metán keverékéhez hozzáadunk 120 mmól (9,7 ml) piridint. A keveréket 15 percen át kevertetjük, majd vékony csövön át 0,5 ml diklór-metánban 9,99 mmól (1,50 g) (2S,3S)-2-hidroxi-metil-3-fenil-oxiránt adunk hozzá, az alkohol maradékot 2x2,0 ml diklór-metánnal mosva a reakciókeverékbe. 15 perc elteltével a keveréket 600 ml vízmentes dietil-éterhez öntjük és egy 150 ml-es üvegtölcsérben egy 5 cm-es florisilrétegen szűrjük át. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a nyert sárga olajat

5x12 cm-es szilikagéloszlopon kromatografáljuk, di-
etil-éter/pentán, 40:60 eleggyel eluálva és 25 ml-es
frakciókat gyűjtve. A kivánt aldehidet 677 mg (46 %) csaknem szintelen olaj alakjában kapjuk meg, ami
-20°C-ra lehűtve viaszos anyaggá dermed.

5./ Az epoximinképzést a (2S,3S)-2- \int N-(2,4-
-dimetoxi-benzil)-formimino_7-3-fenil-oxirán előállít-
tásán mutatjuk be: 2,90 mmól (430 mg) (2S,3S)-2-for-
mil-3-fenil-oxirán, 8,0 ml diklór-metánban készített
oldatához vékony csövön át nitrogéngáz alatt hozzá-
adjuk 2,75 mmól (461 mg) 2,4-dimetoxi-benzil-amin
1,0 ml diklór-metánban készült oldatát. Az amin mara-
dékát 1,0 ml diklór-metánnal mossuk be a reakcióedény-
be. 2,3 g 4 Å-ös aktivált molekulaszitát adunk hozzá
és hagyjuk a keveréket 12 órán át állni. Ezt az ol-
datot közvetlenül használjuk fel a cikloaddíciós
reakcióhoz, miután kevés kivétet analízishez betömé-
nyítettünk: IR (CHCl₃) 3016, 1615, 1510 cm⁻¹;
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) delta: 7,40-7,24 (6H, N=CH,
ArH), 7,14 (d, 1H, J= 8,8Hz, ArH), 6,52-6,43 (2H, ArH),
4,62 (s, 2H, NCH₂Ar), 3,69 (d, 1H, J=1,9Hz, oxirán
CHCHPh), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,62
(dd, 1H, J=1,9, 7,0Hz, oxirán CHCHPh).

1. példa

A) \int 3R,4R,4(2S)_7-1-benzil-3-ftálimido-4-(3,3-dimetil-oxirán-2-il)-2-azetidion előállítása

1,79 mmól (400 mg) ftálimido-acetil-kloridot adunk egy 25 ml-es lánggal szárított edénybe, az edényt nitrogéngázzal átöblítjük, és a szilárd anyagot 5,0 ml vízmentes diklór-metánban oldjuk. Az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 2,7 mmól (0,37 ml) trietil-amint. A nyert narancssárga oldatban fehér pelyhes csapadék jelenik meg. 15 perc elteltével, 4,0 ml diklór-metánban 1,79 mmól (R)-2-formil-3,3-dimetil-oxiránból és 1,79 mmól benzil-aminből készített imin oldatát adjuk vékony csövön keresztül a reakciókeverékhez. Az imin maradékát 1,0 ml diklór-metánnal mossuk az edénybe. Hagyjuk, hogy a reakciókeverék hőmérséklete 20 perc alatt 0°C -ra emelkedjen, és ezen a hőfokon tartjuk 2,5 órán keresztül, majd megoszlatjuk 50 ml diklór-metán és 25 ml 0,5M vizes borkősavoldat között. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk és vattán át szűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva 606 mg sárga, üveges anyagot kapunk. A nyerstermék 500 MHz-es ^1H -NMR spektruma szerint az anyag két diasztereomer β -laktám keveréke (97:3). A terméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk

3x16 cm -es szilikagéloszlopon, etil-acetát/hexán, 50:50 eleggyel eluálva és 10 ml-es frakciókat gyűjtve, melyekből 552 mg (84 %) egynemű β -laktámot kapunk. A terméket etil-acetát/hexán (kb. 50:50) elegyből kristályosítjuk az analízishez. $R_f = 0,24$ (etil-acetát/hexán, 50:50); op.: 117,5-118,2°; IR (CHCl₃): 3020, 1762, 1724, 1388 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): delta 7,96-7,75 (4H, ftálimido ArH, 7,50-7,30 (5H, ArH), 5,50 (d, 1H, J= 5,4Hz, C3-H), 3,77 (d, 1H, J=14,9Hz, NCH-H), 4,96 (d, 1H, J= 14,9Hz, NCH-H), 3,65 (dd, 1H, J=5,4 és 7,3Hz, C4-H), 2,95 (d, 1H, J= 7,3Hz, oxirán H), 1,02 (s, 3H, CH₃), 0,93 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 6,2 5MHz): delta 166,81, 162,97, 134,84, 134,60, 131,36, 128,76, 128,59, 127,89, 123,67, 60,89, 59,45, 56,65, 55,85, 45,79, 24,27, 19,06; $[\alpha]_D^{25} = +261^\circ$ (c = 1,02, diklór-metán).

Elemanalízis a C₂₂H₂₀N₂O₄ képlet alapján:

számított: C: 70,20, H: 5,36 %;

mért: C: 70,16, H: 5,33 %.

A minor diasztereomer adatai: $R_f = 0,22$ (etil-acetát/hexán, 50:50), ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) delta: 7,90-7,70 (4H, ftálimido ArH), 7,50-7,20 (5H-ArH), 5,53 (d, 1H, J= 5,0 Hz, C3-H), 4,86 (d, 1H, J=15,2Hz, NCH-H), 4,25 (d, 1H, J=15,2Hz, NCH-H), 3,63 (dd, 1H, J=5,2 és 9,3Hz, C4-H), 2,70 (d, 1H, J=9,3Hz, oxirán H), 1,00 (s, 3H, CH₃), 0,76 (s, 3H, CH₃).

2A. példa

A $[-3R,4R,4(2S,3S)]_7$ -1-benzil-3-ftálimido-
-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidion előállítás

Lánggal szárított 25 ml-es edénybe 0,706 mmól (158 mg) ftálimido-acetil-kloridot teszünk, nitrogéngázzal az edényt átöblítjük, és az anyagot 2,7 ml vízmentes diklór-metánban feloldjuk. Az oldatot -78°C -ra hűtjük, hozzáadunk 1,1 mmól (0,15 ml) trietil-amint. Narancssárga oldatot kapunk fehér pelyhes csapadékkal. 15 perc elteltével egy vékony csövön hozzáadjuk a 2,7 ml diklór-metánban (2R,3S)-2-formil-3-fenil-oxiránból és 0,706 mmól benzil-aminből készített imint. Az imin maradékát 1,0 ml diklór-metánnal bemossuk a reakciókeverékbe. 20 perc alatt hagyjuk, hogy a reakciókeverék hőmérséklete 0°C -ra emelkedjen és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2,5 órán keresztül. A reakciókeveréket 50 ml diklór-metán és 25 ml 0,5M vizes borkősavoldat között megoszlatjuk, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd vattán átszűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva sárga üveges anyagot kapunk. A nyers termék 500 MHz-en felvett ^1H -NMR spektrumának tanúsága szerint, az anyag két diasztereomer β -laktám keveréke (93:7). Ezt alátámasztják a HPLC analízis adatai is. (95:5 az így megállapított arány). A főizomer retenciós ideje

11,16 perc, a mellékizomeré 13,27 perc (Vydac; viz/metanol, 40:60; 1,5 ml/perc; 260 nm). A terméket kromatográfiával tisztítjuk 3x16 cm-es szilikagéloszlopon, acetonitril/toluol, 10:90 eluenssel, 10 ml frakciókban), így 245 mg (82 %) diasztereomer keveréket kapunk. A főterméket etil-acetát/hexán (kb. 25 ml, 20:80 arány) elegyéből kristályosítjuk, 169 mg (56 %) tiszta diasztereomer főkomponenst kapva. $R_f = 0,22$ (etil-acetát/hexán, 50:50); op.: 152,3–153,8°C; IR (CHCl_3): 3020, 1768, 1726, 1389 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,71–7,60 (4H, ftálimido ArH), 7,48–7,14 (5H, ArH), 7,03–6,86 (3H, ArH), 7,78–7,70 (2H, ArH), 5,49 (d, 1H, $J=5,3\text{Hz}$, C3-H), 4,66 (AB, 2H, $J=14,9\text{Hz}$, v_o delta= 47,5Hz, NCH_2Ph), 3,62 (dd, 1H, $J=5,3$ és $6,8\text{Hz}$, C4-H), 3,37 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, oxirán CHCHPh), 3,08 (dd, 1H, $J=2,1$ és $6,8\text{Hz}$, oxirán CHCHPh); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62,5 MHz): delta 166,85, 162,92, 134,91, 134,75, 134,17, 131,23, 128,79, 128,59, 128,01, 127,93, 124,68, 123,37, 60,74, 59,53, 56,27, 54,65, 45,96; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +168^\circ$ ($c=1,00$, diklór-metán).

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{H}_4$ képlet alapján:

számított: C: 73,57, H: 4,75 %;

mért: C: 73,25, H: 5,57 %.

A minor diasztereomer adatai: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

250 MHz): delta 7,90-7,70 (4H, ftálimido ArH),
 7,50-7,12 (8H, ArH), 7,04-6,95 (2H, ArH), 5,51
 (d, 1H, J= 5,3Hz, C3-H), 4,60 (AB, 2H, J=14,9Hz,
 $v_{\text{delta}} = 48,1 \text{ Hz}$, NCH₂Ph), 3,75 (dd, 1H, J=5,2 és
 6,6Hz, C4-H), 3,58 (d, 1H, J= 1,9Hz, oxirán CHCHPh),
 3,03 (dd, 1H, J=1,9 és 6,6Hz, oxirán CHCHPh).

2B. példa

A $\text{[3S,4S,4(2R,3R)]-7-1-benzil-3-ftálimido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidion}$ az enantio-
 merjével azonos módon állítjuk elő.

Op.) 167,8-168,5°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -168^{\circ}$ (c= 1,00, CH₂Cl₂).

Elemanalízis a C₂₆H₂₀N₂O₄ képlet alapján:

számított: C: 73,57, H: 4,75 %;

mért: C: 73,50, H: 5,33 %.

3A. példa

A $\text{[3R,4R,4(2S,3S)]-7-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-ftálimido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidion}$
 előállítás

Egy lánggal szárított 50 ml-es edénybe bemé-
 rünk 5,25 mmól (1,17 g) ftálimido-acetil-kloridot,
 nitrogéngázzal átöblítjük és 25 ml vízmentes diklór-
 -metánban oldjuk. Az oldatot -78°C hőmérsékletre
 hűtjük és hozzáadunk 7,89 mmól (1,10 ml) trietil-amint.
 A nyert narancssárga oldatban fehér, pelyhes csapadék.

15 perc elmultával egy vékony csövön hozzáadjuk 5,53 mmól (820 mg) (2R,3S)-2-formil-3-fenil-oxiránból és 5,25 mmól (879 mg) 2,4-dimetoxi-benzil-aminból készült imin 15 ml diklór-metános oldatát. A reakciókeverék hőmérsékletét hagyjuk 20 percen keresztül 0°C-ra emelkedni, majd ezen a hőmérsékleten áll 2,5 órán át. Ezt követően a reakciókeveréket 150 ml diklór-metán és 50 ml 0,5M vizes borkősavoldat között oszlatjuk meg. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával mossuk és vattán keresztül szűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva sárga üveges anyaghoz jutunk. A 250 MHz-en végzett ¹H-NMR analízis szerint az anyag két diasztereomer β-laktám 93:7 arányú keveréket. A terméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk 5x15 cm-es szilikagéloszlopon, etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegyével eluálva és 20 ml-es frakciókat szedve. 2,17 g (85 %) diasztereomer cisz β-laktám keveréket kapunk. A főterméket etil-acetát/hexán elegyéből (kb. 120 ml, 50:50 arányú elegy) kristályosítással nyerjük 945 mg szintelen kristály alakjában. A második generációval együtt összesen 1,64 g (65 %-os kinyerés) anyaghoz jutunk, mely > 98 %-ban az egyik diasztereomert tartalmazza az ¹H-NMR (250 MHz) analízis szerint.

R_f = 0,18 (1 % metanol diklór-metánban);

Op.: 102,6-104,2°C;

IR (CHCl₃): 3020, 1768, 1727, 1521, 1390 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): delta 7,65 (4H, ftálimido ArH), 7,32 (d, 1H, J=8,8Hz, ArH), 7,00-6,86 (3H, ArH), 6,76-6,68 (2H, ArH), 6,55-6,47 (2H, ArH), 4,93 (d, 1H, J=5,4Hz, C3-H), 3,76 (d, 1H, J=14,5Hz, CH-H), 4,46 (d, 1H, J=14,5Hz, CH-H), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (dd, .H, J=5,5 és 6,8Hz, CH-H), 3,32 (d, 1H, J=2,1Hz, oxirán CHCHPh), 3,09 (dd, 1H, J=2,2 és 6,8 Hz, oxirán CHCHPh);

¹³C-NMR (CDCl₃, 62,5 MHz): delta 166,95, 158,66, 135,21, 134,14, 131,39, 128,02, 127,89, 124,71, 123,35, 115,39, 104,39, 98,58, 60,79, 59,95, 56,12, 55,51, 55,42, 54,48, 40,71;

$[\alpha]_{365} = +153^{\circ}$ (c=1,46, CH₂Cl₂).

Elemanalízis a C₂₈H₂₄N₂O₆ képlet alapján:

számított: C: 69,42, H: 4,99 %;

mért: C: 69,35, H: 4,86 %.

3B. példa

A $[\alpha]_{365} = +153^{\circ}$ (c=1,46, CH₂Cl₂)-
-3-ftálimido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidínont
az enantiomerjével azonos módon állítjuk elő.

Op.: 102,6-104,2°C;

$[\alpha]_{365} = -150^{\circ}$ (c = 1,47, CH₂Cl₂).

4. példa

A $[\alpha]_{365} = -150^{\circ}$ (c = 1,47, CH₂Cl₂)-
-3-ftálimido-4-(4-metoxi-fenil)-3-

-ftálimido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidion előállítás

Lánggal szárított 25 ml-es edénybe bemérünk 0,532 mmól (119 mg) ftálimido-acetil-kloridot, nitrogéngázzal kiöblítjük és 2,5 ml vizmentes diklór-metánban oldjuk. Az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük 1,1 mmól (0,15 ml) trietil-amint adunk hozzá. A kapott narancssárga oldatban fehér, pelyhes csapadék. 15 perc elteltével 2,5 ml diklór-metánban 0,56 mmól (83 mg) (2S,3R)-2-formil-3-fenil-oxiránból és 0,54 mmól (66 mg) 4-metoxi-anilinből készített imin oldatát adjuk a reakciókeverékhez egy vékony csövön keresztül. Az iminoldat maradékát 1,0 ml diklór-metánnal mossuk a reakciókeverékhez. Hagyjuk, hogy 20 perc alatt a reakciókeverék hőmérséklete 0°C -ra emelkedjen és ezen a hőmérsékleten áll 2,5 órán keresztül, majd megosztjuk 50 ml diklór-metán és 25 ml 0,5M borkősav vizes oldata között. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával mossuk és vattán átszűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva sárga üveges anyagot kapunk. 250 MHz-en végzett ^1H -NMR analízis alapján az anyag két diasztereomer β -laktám 87:13 arányú keveréke. A terméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk egy 3x12 cm-es szilika-géloszlopon, eluensként etil-acetát/hexán 50:50 arányú elegyét használva és 10 ml-es frakciókat gyűjtve.

Igy 156 mg (66 %-os termelés) diasztereomer cisz- β -laktám, 90:10 arányu keverékét kapunk. Etil-acetát/hexán elegyből kristályosítva első generációként 30 mg tollalaku kristályokat kapunk, mely a diasztereomer cisz- β -laktámok 50:50 arányu keveréke. Az anyagból 73 mg (31 %) szinte, tiszta kristályok válnak ki. Ez az anyag a 250 MHz-es ^1H -NMR vizsgálatok szerint > 98 %-ban a fő diasztereomert tartalmazza.

$R_f = 0,35$ (etil-acetát/hexán, 50:50);

Op.: 118,4-119,8°C.

IR (CHCl_3): 3020, 1760, 1728, 1519, 1390, 1252 cm^{-1} ;
 ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,72-7,56 (4H, ArH), 7,04-6,87 (5H, ArH), 6,83-6,75 (2H, ArH), 5,67 (d, 1H, $J=5,6\text{Hz}$, C3-H), 4,12 (dd, 1H, $J=5,6$ és $7,0\text{Hz}$, C4-H), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,60 (d, 1H, $J=2,2\text{Hz}$, oxirán CHCHPh), 3,30 (dd, 1H, $J=2,0$ és $7,0\text{Hz}$, CHCHPh); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62,5 MHz): delta 166,88, 159,63, 156,75, 134,74, 134,27, 131,30, 128,09, 124,71, 123,47, 118,44, 114,69, 61,06, 59,83, 55,70, 55,58, 55,48; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -210^\circ$ ($c = 1,03$, CH_2Cl_2).

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ képlet alapján:

számított: C: 70,90, H: 4,58 %;

mért: C: 70,83, H: 4,53 %.

A minor diasztereomer:

$R_f = 0,35$ (etil-acetát/hexán, 50:50);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,91-7,82 (2H, ArH), 2,80-7,72 (2H, arH), 7,55-7,46 (2H, ArH), 7,29-7,12 (6H, ArH), 6,96-6,88 (2H, ArH), 5,67 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$, C3-H), 4,39 (dd, 1H, $J=5,5$ és $5,96\text{Hz}$, C4-H), 3,96 (d, 1H, $J=1,9\text{Hz}$, oxirán CHCHPh), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,30 (dd, 1H, $J=1,9$ és $5,5\text{Hz}$, CHCHPh).

5. példa

A $[^-3\text{S}, 4\text{S}, 4(2\text{R}, 3\text{R})_7-1-(2\text{-metil-1-propenil})-3\text{-ftálimido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidion}$ előállításához

egy 25 ml-es, lánggal szárított edénybe bemérünk(0,501 mmól) 112 mg ftálimido-acetil-kloridot, nitrogéngázzal kiöblítjük és az anyagot feloldjuk 2,5 ml vízmentes diklór-metánban. A kapott oldatot -78°C -ra hűtjük és 0,75 mmól (0,10 ml) trietil-amint adunk hozzá. Narancssárga oldatot kapunk pelyhes fehér csapadékkal. 15 perc elmultával egy vékony csövön át 2,5 ml diklór-metánban 0,53 mmól (65 mg) (2S, 3R-2-formil-3-fenil-oxiránból, 0,50 mmól (54 mg) metallil-amin-hidrokloridból és 0,50 mmól (0,07 ml) trietil-aminból készített imin oldatát adjuk a reakciókeverékhez. Az iminoldat maradékát 1 ml diklór-metánnal mossuk a keverékhez. Hagyjuk, hogy a hőmérséklet 20 perc alatt 0°C -ra emelkedjen, és ezen a hőfokon tartjuk 2,5 órán át, majd a reakciókeveréket megszűntetjük 25 ml 0,5M vizes borkósavoldat és 50 ml

diklór-metán között. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával mossuk és vattán átszűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva sárga olajat kapunk. A nyers-terméket, a 250 MHz-en felvett $^1\text{H-NMR}$ analízis szerint két diasztereomer β -laktám 92:8 arányú keveréke. A terméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk 3x12 cm-es szilikagéloszlopon, acetonitril/toluol 10:90 arányú elegyével eluálva és 10 ml-es frakciókat gyűjtve. 171 mg (88 %-os termelés) diasztereomer cisz- β -laktám keveréket kapunk, mely kristályosítással és kromatografálással nem volt tovább tisztítható. A fő diasztereomer adatai:

$R_f = 0,31$ (etil-acetát/hexán 50:50, illetve 0,27 (acetonitril/toluol, 10:90);

IR (CHCl_3): 3020, 1768, 1728, 1390, 1120, 900 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,72-7,59 (4H, ftál-imido ArH), 7,05-6,90 (3H, ArH), 6,86-6,75 (2H, ArH), 5,56 (d, 1H, $J=5,2\text{Hz}$, C3-H), 5,13 (sz, s, 1H, vinil-H), 5,06 (sz, s, 1H, vinil-H), 4,04 (sz, s, 2H, NCH_2), 3,72 (dd, 1H, $J=5,2$ és $5,6\text{Hz}$, C4-H), 3,47 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, oxirán CHCHPh), 3,20 (dd, 1H, oxirán CHCHPh), 1,90 (sz, s, 3H, CH_3).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 71,12, H: 5,19 %;

mért: C: 70,93, H: 5,11 %.

A minor diasztereomer adatai (részleges):

R_f : 0,31 (etil-acetát/hexán, 50:50), illetve 0,27 (acetonitril/toluol, 10:90);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,91-7,70 (4H, ftál-imido ArH), 4,99 (sz, s, 1H, vinil-H), 4,91 (sz, s, 1H, vinil-H), 4,04 (sz, s, 2H, NCH_2), 3,81 (dd, 1H, $J=5,2$ és $5,6$ Hz, C4-H), 1,78 (sz, s, 3H, CH_3).

6. példa

A $[3S,4S,4(2R,3R)]_7$ -1-(terc-butil-oxi-karbonil-metil)-3-ftálimido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidion előállításához

egy lánggal szárított 25 ml-es lombikba bemérünk 0,674 mmól (151 mg) ftálimido-acetil-kloridot, nitrogéngázzal átöblítjük, 2,5 ml vízmentes diklórmetánban oldjuk az anyagot. A kapott oldatot -78°C -ra hűtjük, hozzáadunk 1,0 mmól (0,14 ml) trietil-amint. Narancssárga oldatot kapunk fehér pelyhes csapadékkal. 15 perc eltelte után hozzáadjuk 2,5 ml diklórmetánban 0,71 mmól (87 mg) (2S,3R)-2-formil-3-fenil-oxiránból és 0,67 mmól (88 mg) terc-butil-glicinből készített imin oldatát egy vékony csövön. Az iminoldat maradékát 1 ml diklórmetánnal mossuk a reakciókeverékhez. Hagyjuk, hogy a reakciókeverék hőmérséklete 0°C -ra emelkedjen 20 perc alatt, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2,5 órán át, majd megoszlatjuk 50 ml

diklór-metán és 25 ml 0,5M vizes borkősavoldat között. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával mossuk, és vattánátszűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva sárga üveges anyagot kapunk, mely a 250 MHz-en felvett $^1\text{H-NMR}$ adatok alapján két diasztereomer β -laktám 91:9 arányu keveréke. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk egy 4x15 cm-es szilikagéloszlopon, eluensként etil-acetát/hexán, 50:50 arányu elegyét használva és 10 ml-es frakciókat szedve. Így 189 mg (65 %-os termelés) diasztereomer cisz- β -laktám keveréket kapunk. A főterméket etil-acetát/hexán elegyből történő kristályosítással nyerjük, a kapott 150 mg (51 %) szintelen tús kristályok a 250 MHz-en felvett $^1\text{H-NMR}$ adatok szerint >98 %-ban tartalmazzák a fő diasztereomert.

$R_f = 0,36$ (etil-acetát/hexán, 50:50);

Op.: 168,8-169,5°C;

IR (CHCl_3): 3020, 1775, 1729, 1390, 1155 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,74-7,64 (4H, ftál-imido ArH), 7,10-6,93 (5H, ArH), 5,64 (d, 1H, $J=5,5\text{Hz}$, C3-H), 4,39 (d, 1H, $J=17,9\text{Hz}$, NCH-H), 3,97 (d, 1H, $J=17,9\text{Hz}$, NCH-H), 3,97 (dd, 1H, $J=5,6$ és $7,4\text{Hz}$, C4-H), 3,49 (d, 1H, $J=2,2\text{Hz}$, oxirán CHCHPh), 3,29 (dd, 1H, $J=2,2$, $7,5\text{Hz}$, oxirán CHCHPh);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62,5 MHz): delta 166,79, 166,34, 163,80, 134,82, 134,23, 131,09, 128,02, 124,75, 123,40, 82,85, 61,53, 59,63, 56,48, 54,63, 43,57, 28,04; $\int_{365}^{\alpha-7} = -26,4^\circ$ ($c = 1,23$, CH_2Cl_2).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján:

számított: C: 66,95, H: 5,39 %;

mért: C: 67,08, H: 5,35 %.

Minor diasztereomer (részleges adatok):

$R_f = 0,36$ (etil-acetát/hexán 50:50);

^1H -NMR (CDCl_3 , 250MHz): delta 4,38 (d, 1H, $J=17,9\text{Hz}$, NCH-H), 3,79 (d, 1H, $J=17,9\text{Hz}$, NCH-H), 3,12 (dd, 1H, $J=2,2$ és $4,2$ Hz, oxirán CHCHPh).

7. példa

A $\int_{3R,4R,4(2S,3S)}^7-1-(2,4\text{-dimetoxi-benzil})-$
-3-karbobenzil-oxi-amino-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-
-azetidion előállításához

2,4 ml diklór-metánban 1,19 mmól (249 mg) karbobenzil-oxi-glicint szuszpendálunk és 10°C hőmérsékleten 0,143 mmól (11,0 ml) dimetil-formamidot és 1,31 mmól (0,114 ml) oxalil-kloridot adunk kevertetés mellett hozzá. A szilárd anyag fokozatosan beoldódik/és egy óra elteltével egy tiszta, szintelen oldatot kapunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, az oldatot kalcium-szulfátos szárítócsövön szárított légáramban csaknem szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot 2,4 ml

diklór-metánban oldjuk és a 0°C -ra hűtött oldatot vékony csövön bevezetjük a 2,4 ml diklór-metánban 1,19 mmól (199 mg) 2,4-dimetoxi-benzil-amin és 1,25 mmól (185 mg) (2R,3S)-2-formil-3-fenil-oxiránból készített imin -10°C hőmérsékletre hűtött oldatába.

A reakciókeverék fokozatosan zavarossá válik, a hőmérsékletét 2 órán át -8°C és -12°C között tartjuk, majd a reakciót 10 ml víz hozzáadásával leállítjuk. A reakciókeveréket 40 ml diklór-metán és 10 ml 0,5M vizes borkősavoldat között megoszlatjuk. A diklór-metános fázist nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával mossuk, vattán átszűrjük és betöményitjük. A nyert szilárd maradékot 5x12 cm-es szilikagéloszlopon kromatografáljuk, 1 liter etil-acetát/hexán, 50:50 arányu elegyével eluálva és 10 ml-es frakciókat gyűjtve. Így 351 mg (60 %-os termelés) homogén β -laktám terméket kapunk szintelen szilárd anyag alakjában. Kevésbé tiszta formában néhány más β -laktám diasztereomert is izolálhatunk, a nyerstermék $^1\text{H-NMR}$ analizise alapján ezek mennyisége a nyerstermékben nem éri el az 5 %-ot. A fő diasztereomer analitikai mintáját forró toluolból való kristályosítással nyerjük.

$R_f = 0,24$ (etil-acetát/hexán, 1:1);
Op.: $164,4-166,0^{\circ}\text{C}$;
IR (CHCl_3): 3418, 3014, 1758, 1734, 1508, 1220 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,37-7,12 (11H, ArH), 7,50-6,43 (2H, ArH), 5,42 (sz, d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$, NH), 5,08 (dd, 1H, $J=7,6$ és $5,3\text{Hz}$, C3-H), 4,98 (AB, 2H, $J=12,1\text{Hz}$, $\nu_{\text{O}}\text{delta}=25,1\text{Hz}$, OCH_2Ph), 4,70 (d, 1H, $J=14,5\text{Hz}$, NCH-H), 4,23 (d, 1H, $J=14,5\text{Hz}$, NCH-H), 3,82 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3,69 (d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$, oxirán, CHCHPh), 3,61 (dd, 1H, $j=5,3$ és $5,3\text{Hz}$, C4-H), 2,94 (dd, 1H, $J=1,8$ és $5,3\text{Hz}$, oxirán CHCHPh); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62,5MHz): delta 172,50, 165,59, 135,67, 131,30, 128,38, 128,09, 127,99, 125,48, 104,24, 98,55, 67,26, 60,46, 59,76, 59,14, 55,42, 40,84; $\angle_{\alpha}^{-} \gamma_{365} = +38,2^\circ$, (c=1,24, CH_2Cl_2).

Elemanalízis a $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján:

számított: C: 68,84, H: 5,78 %;

mért: C: 68,93, H: 5,67 %.

8.példa

A $\angle_{3S,4S,4(2R,3R)}^{-} \gamma_{-1-(2,4\text{-dimetoxi-benzil})-3-(3,4\text{-difenil-2-oxazolinil})-4-(3\text{-fenil-oxirán-2-il})-2\text{-azetidion}}$ előállításánál 0,951 mmól (281 mg) 3,4-difenil-2-oxazolinil-ecetsav 3,0 ml diklór-metánban készült szuszpenziójához hozzáadunk 1,4 mmól (0,12 ml) oxalil-kloridot és 10 μl vízmentes dimetil-formamidot. A reakciókeveréket kalcium-szulfátos szárítócsővel védjük a levegő nedvességétől. Egy óra elteltével a szilárd anyag beoldódik, a kapott tiszta,

sárga oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos bepárlási maradékot 4,0 ml vízmentes diklór-metánban oldjuk, az oldatot bepárolva szintelen szilárd anyaghoz jutunk, melyet 3,0 ml vízmentes diklór-metánban oldunk. Az oldathoz -78°C hőmérsékleten, nitrogéngáz alatt hozzáadunk 1,5 mmól (0,21 ml) trietil-amint, fehér csapadék keletkezik. 15 perc elteltével vékony csövön át hozzáadjuk az 1,0 mmól (148 mg) (2S,3R)-2-formil-3-feniloxiránból és 0,95 mmól (159 mg) 2,4-dimetoxi-benzil-aminból 2,5 ml diklór-metánban készített iminoldatot. Az iminoldat maradékát 1 ml diklór-metánnal mossuk a reakciókeverékhez. Hagyjuk, hogy a hőmérséklete 20 perc alatt 0°C -ra emelkedjen, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2,5 órán át, majd 50 ml diklór-metán és 25 ml 0,5M vizes borkősavoldat között megoszlatjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával mossuk és vattán át-szűrjük. Csökkentett nyomáson bepárolva sárga habos anyagot kapunk. A 250 MHz-en felvett ^1H -NMR analízis szerint a nyerstermék két diasztereomer β -laktám 81:9 arányú keveréke. A terméket 4x12 cm-es szilika-géloszlopon "flash"-kromatográfafálással tisztítjuk eluensként acetonitril/toluol, 10:90 elegyét használva, és 10 ml-es frakciókat gyűjtve. Így 460 mg (84 %-os termelés) terméket kapunk, mely diasztereomer cisz- β -laktámok keveréke, mely kristályosítással

és kromatográfiás rezolválással tovább nem volt tisztítható.

A főtermékként keletkező diasztereomer adatai:

$R_f = 0,23$ (etil-acetát/hexán, 1:1);

IR (CHCl_3): 3020, 1770, 1618, 1510, 1160 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,58-7,49 (3H, ArH), 7,40-7,42 (2H, ArH), 7,28-7,02 (11H, ArH), 6,49-6,40 (2H, ArH), 4,73 (d, 1H, $J=5,1\text{Hz}$, C3-H), 4,71 (d, 1H, $J=14,5\text{Hz}$, NCH-H), 4,37 (d, 1H, $J=14,5\text{Hz}$, NCH-H), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,50-3,42 (2H, oxirán CHCHPh, C4-H), 3,38 (dd, 1H, $J=5,0$ és $5,1\text{Hz}$, oxirán CHCHph).

Elemanalízis a $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján:

számított: C: 73,26, H: 5,25 %;

mért: C: 72,98, H: 5,16 %.

Az alábbiakban ismertetjük az epoxid felnyitásának általános eljárását.

Az oxiránt millimólonként 30 ml diklór-metán/dietil-éter, 50:50 elegyben oldjuk és a kevertetett oldathoz 1,2 ekvivalens mennyiségű szilárd perjósav-hidrátot adunk. A rendszert nitrogéngázzal átöblítjük és polietilén sapkával lezárjuk. 12 óra elteltével a reakciókeveréket 1,0M nátrium-tioszulfát vizes oldat és diklór-metán között megoszlatjuk, millimólonként nátrium-tioszulfát oldatból 50 ml, diklór-

-metánnal kétszer extraháljuk, az egyesített diklór-
-metános frakciókat nátrium-klorid telített vizes
oldatával mossuk és vattán átszűrjük. A szűrletet
csökkentett nyomáson bepárolva szintelen olajos mara-
dékot kapunk, amit kromatografálással tisztítunk.
A kromatografáláshoz grádienseluciót alkalmazunk. A
kiindulási eluens az etil-acetát/hexán 50:50 arányu
elegye, a befejező eluens dietil-acetát. A tisztított
aldehidet 73-78 %-os hozadékkal nyerjük.

A fenti eljárással az alábbi 4-formil-azeti-
dinonokat nyerhetjük:

9. példa

(3R,4R)-1-benzil-3-ftálimido-4-formil-2-
-azetidion.

$R_f=0,11$ (etil-acetát/hexán, 50:50);

IR (CHCl_3): 3020, 1763, 1725, 1393 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 9,45 (d, 1H, $J=2,9\text{Hz}$,
CHO), 7,89-7,70 (4H, ftálimido ArH), 7,45-7,25 (5H,
ArH), 5,66 (d, 1H, $J=6,0\text{Hz}$, C3-H), 4,69 (AB, 2H,
 $J=14,9\text{Hz}$, $\nu_{\text{delta}}=42,9\text{ Hz}$, NCH_2Ph), 4,25 (dd, 1H,
 $J=2,6$ és $6,2\text{Hz}$, C4-H).

10. példa

(3R,4R)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-ftálimido-
-4-formil-2-azetidion.

$R_f=0,51$ (etil-acetát);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 9,56 (d, 1H, $J=2,5\text{Hz}$, CHO), 8,89-7,70 (4H, ftálimido ArH), 7,27 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, ArH), 6,55-6,44 (2H, ArH), 5,56 (d, 1H, $J=5,4\text{Hz}$, C3-H), 4,63 (s, 2H, NCH_2Ar), 4,16 (dd, 1H, $J=2,5$ és $5,4\text{Hz}$, C4-H), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3m79 (s, 3H, OCH_3).

11. példa

(3R,4R)-1-benzil-3-ftálimido-4-dimetoxi-metil-2-azetidion előállítására a $[\text{3R,4R,4(2S)}]_7$ -1-benzil-3-ftálimido-4- $[\text{2-(3-dimetil)-oxiránil}]_7$ -2-azetidionból nyert aldehidből: 0,095 mmól (32 mg) (3R,4R)-1-benzil-3-ftálimido-4-formil-2-azetidion 0,6 ml trimetil-ortoformiát/metanol, 1:5 elegyben készült oldatához kevertetés mellett hozzáadunk 0,5 mg p-toluolszulfonsav-monohidrátot. A reakciókeveréket 3 órán át 50°C hőmérsékleten tartjuk, majd 40 ml diklór-metán és 10 ml nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldata között megoszlatjuk. A szerves fázist vattán átszűrjük, bepároljuk, a szintelen olajos maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk 3x10 cm-es szilikagéloszlopon, eluáláshoz 100 ml etil-acetát/hexán 50:50, majd 100 ml etil-acetát/hexán 75:25 elegyet használva. A termékként kapott 26 mg (72 %-os hozadék) szintelen olaj -20°C -on állva megszilárdul. Diklór-metán/petroléter elegyből kikristályosított analitikai minta adatai:

$R_f = 0,22$ (etil-acetát/hexán, 50:50);

Op.: 128,8-129,6°C;

IR (CHCl₃): 3020, 1765, 1393 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): delta 7,94-7,71 (4H, ftál-imido ArH), 7,45-7,30 (5H, ArH), 5,40 (d, 1H, J=5,3Hz, C3-H), 4,60 (d, 1H, J=8,1Hz, CH(OCH₃)₂), 4,55 (AB, 2H, J=15,1Hz, v_o delta= 40,4Hz, NCH₂Ph), 3,92 (dd, 1H, J=5,4 és 8,2Hz, C4-H), 3,08 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,5MHz): delta 167,15, 163,94, 136,08, 134,24, 131,74, 128,64, 128,12, 127,52, 123,58, 102,67, 57,42, 54,98, 54,39, 51,91, 45,83; $[\alpha]_{365}^{20} = +50,3^\circ$ (c=0,59, CH₂Cl₂).

12. példa

A (3R,4R)-1-benzil-3-ftálimido-4-dimetoxi-metil-2-azetidinon előállítására $[\alpha]_{365}^{20}$ (3R,4R,4(2S,3S)-7-1-benzil-3-ftálimido-4- $[\alpha]_{365}^{20}$ (2-(3-fenil)-oxiranil)-2-azetidinonból kapott aldehiddből.

A metil-acetált szigorúan azonos körülmények között állítjuk elő.

$[\alpha]_{365}^{20} = +53,8^\circ$ (c=1,30, CH₂Cl₂).

13. példa

A $[\alpha]_{365}^{20}$ (3R,4R,4(2S,3S)-7-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-karbobenil-oxi-amino-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidinon előállításához 0,411 mmól (1,99 mg) $[\alpha]_{365}^{20}$ (3R,4R,4(2S,3S)-7-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-ftál-

imido-4-(3-fenil-oxirán-2-il)-2-azetidínont szobahőmérsékleten és nitrogéngáz alatt feloldunk 5,0 ml diklór-metánban és hozzáadunk 0,82 mmól (0,044 ml) metil-hidrazint, majd a rendszert polietilén sapkával lezárjuk. 36 óra elteltével az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a szilárd maradékot 30 ml dietil-éterben kevertetjük, az oldatlan anyagot kiszűrjük. Az éteres oldatot bepárolva szintelen olajat kapunk, amit 4,0 ml tetrahydrofuranban oldunk. 1,64 mmól (1,38 mg) nátrium-hidrogén-karbonát 4,0 ml vízben készült oldatát és 0,62 mmól (0,084 ml) karbo-benzil-oxi-kloridot adunk hozzá. 30 perc elteltével a reakciót hígított vizes ammónium-hidroxid hozzáadásával leállítjuk, a reakciókeveréket 3x15 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, vattán átszűrjük és bepároljuk. A nyersterméket "flash"-kromatografálással tisztítjuk 3x10 cm-es szilikagél-oszlopon, eluensként etil-acetát/hexán 50:50 és 70:30 elegyét használva. 175 mg (87 %-os hozadék) termékhez jutunk, mely azonos a karbobenzil-oxi-glicin alkalmazásánál végrehajtott ketén-imin cikloaddícióból származó főtermékkel.

$R_f = 0,24$ (etil-acetát/hexán, 50:50);

Op.: 164,4-166,0°C.

IR (CDCl₃): 3418, 3014, 1758, 1734, 1508, 1220 cm⁻¹;
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): delta 7,37-7,12 (11H, ArH),
7,50-6,43 (2H, ArH), 5,42 (sz, d, 1H, J=7,6Hz, NH),
5,08 (dd, 1H, J=7,6 és 5,3Hz, C3-H), 4,98 (AB, 2H,
J=12,1Hz, v_odelta= 25,1Hz, OCH₂Ph), 4,70 (d, 1H,
J=14,5Hz, NCH-H), 4,23 (d, 1H, J=14,5Hz, NCH-H),
3,82 (s, 6H, 2xOCH₃), 3,69 (d, 1H, J=j,8Hz, oxirán
CHCHPh), 3,61 (dd, 1H, J=5,3 és 5,3Hz, C4-H), 2,94
(dd, 1H, J=1,8 és 5,3Hz, oxirán CHCHPh).

14. példa

A (3S,4S)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-karbo -
benzil-oxi-amino-4-hidroxi-metil-2-azetidinon előállít-
ásához 1,48 mmól (584 mg) (3S,4S)-1-(2,4-dimetoxi-
benzil)-3-ftálimido-4-formil-2-azetidinont feloldunk
15 ml ecetsav/etanol, 1:2 elegyben és szobahőmérsék-
leten, nitrogéngáz alatt 1,48 mmól (93 mg) szilárd
cián-bórhidridet adunk a kevertetett oldathoz. 30
perc elteltével pár csepp aceton hozzáadásával le-
állítjuk a reakciót, és a reakciókeveréket óvatosan
meglugositjuk, annyi nátrium-hidrogén-karbonát te-
litett vizes oldatot adva hozzá, hogy gázfejlődés
már ne történjen. A reakciókeveréket 100 ml diklór-
metán és víz között megoszlatjuk, a vizes fázist
2x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített
szerves oldatokat 50 ml telített nátrium-klorid ol-

dattal mossuk, vattán átszűrjük és bepároljuk 560 mg (95 %-os hozadék) fehér habot nyerve, amit további tisztítás nélkül használunk fel. 0,57 mmól (225 mg) feloldunk ebből az anyagból 20 ml diklór-metánban szobahőmérsékleten és nitrogéngáz alatt. 2,8 mmól (0,15 ml) metil-hidrazint adunk az oldathoz és a rendszeret polietilén sapkával zárjuk le. 12 óra eltelte után fehér csapadék keletkezése figyelhető meg. A keveréket 50 ml dietil-éterrel hígítjuk, zsugorított üvegszűrőn szűrjük. A tiszta, színtelen oldatot bepárolva olajat nyerünk, amit 10 ml tetrahidrofurán/viz, 50:50 elegyben oldunk. 2,3 mmól (191 mg) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,85 mmól (0,12 ml) karbabenzil-oxi-kloridot adunk az oldathoz. 30 perc múlva híg vizes ammónium-hidroxid hozzáadásával leállítjuk a reakciót, 3x50 ml diklór-metánnal extrahálunk. Az egyesített extraktumokat nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, vattán átszűrjük, és bepároljuk. A nyersterméket 4x12 cm-es szilikagéloszlopon kromatografáljuk, etil-acetát/hexán 50:50, illetve 70:30 eleggyel eluálva. 189 mg (86 %-os hozadék két lépésben) kivánt terméket kapunk.

$R_f = 0,44$ (etil-acetát);

Op.: 135,8-136,4°C;

IR (CHCl_3): 3450 (széles), 3430, 3018, 2945, 1752, 1720, 1618, 1510, 1470, 1295, 1220, 1160, 1045 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,41-7,25 (5H, ArH), 7,19 (d, 1H, $J=8,9$ Hz, ArH), 6.53-6,43 (2H, ArH), 5,89 (sz, d, 1H, $J=9,4$ Hz, NH), 5,14 (dd, 1H, $J=5,1$ és 9,8Hz, C3-H), 5,10 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,37 (AB, 2H, $J=14,4$ Hz, $\nu_{\text{delta}}=36,7$ Hz, NCH_2Ar), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,80-3,49 (m, 2H, CH_2OH), 1,94 (m, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62,5 MHz): delta 161,00, 158,16, 131,27, 128,32, 127,91, 104,67, 98,78, 67,14, 58,36, 55,48, 55,38, 39,65; $\angle_{\text{C}7}^{\text{O}} = -150^\circ$ ($c = 1,00$, CH_2Cl_2).

15. példa

A (3R,4R)-3-karbobenzil-oxi-amino-4-hidroxi-metil-2-azetidion előállításához egy hűtővel ellátott 10 ml-es gömblombikban 0,081 mmól (31,6 mg) (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-karbobenzil-oxi-amino-4-hidroxi-metil-2-azetidiont feloldunk 2,0 ml 40 %-os vizes acetonitrilben. Vizlégszivattyúval megszárítva az oldatot levegőtlenítjük, majd nitrogéngázzal a rendszert háromszor átöblítjük. 0,202 mmól (28,9 mg) szilárd kálium-hidrogén-foszfátot és 0,122 mmól (33,0 mg) kálium-perszulfátot adunk hozzá és visszafolyatós hűtő alatt melegítjük 100°C hőmérsékletű vízfürdőben. Egy óra elmúltával 0,040 mmól (11,0 mg) további kálium-perszulfátot adunk a reakciókeverékhez és a melegítést 30 percen át folytatjuk. A reakciókeveréket szoba-

hőmérsékletüre hűtjük 20 ml diklór-metán és 20 ml viz között megoszlatjuk. A vizes fázist 2x10 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vattán átszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A sárga olajos maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk 3x10 cm-es szilikagéloszlopon, 12 % izopropanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva és 10 ml-es frakciókat gyűjtve. 9,4 mg (46 %-os hozadék) terméket kapunk fehér, szilárd anyag alakjában.

$R_f = 0,18$ (10 % izopropanolt tartalmazó diklór-metán);

IR (CHCl_3 : 3420, 3380 (széles), 3018, 2918, 1768, 1718, 1518, 1220 cm^{-1});

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): delta 7,39-7,26 (5H-ArH), 6,76 (s, 1H, azetidion NH), 6,24 (d, 1H, $J=9,9\text{Hz}$, Cbz NH), 5,16 (dd, 1H, $J=4,7$ és $9,6\text{Hz}$, C3-H), 5,09 (s, 2H, OCH_2Ph), 3,90-3,40 (4H, C4-H, CH_2OH).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű - ahol
- R jelentése védett aminocsoport vagy azido-
csoport;
- R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
1-6 szénatomszámu alkilcsoport, 3-8 szénatom-
számu cikloalkilcsoport - COOR'₃ általános
képletű csoport - melyen belül R'₃ jelentése
karboxilcsoportot védő csoport -, tri(1-4
szénatomszámu)alkil-szilil-csoport, tri(1-4
szénatomszámu)alkil-szilil-oxi-csoport, ci-
anocsoport, -CH₂OR'₃ általános képletű cso-
port - melyen belül R'₃ jelentése 1-4 szén-
atomszámu alkil-, 1-5 szénatomszámu alkanoil-,
1-4 szénatomszámu alkil-szulfonil- vagy
tri(1-4 szénatomszámu) alkil-szilil-csoport -,
fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport,
naftilcsoport, szubsztituált naftilcsoport,
heteroarilcsoport, mely lehet tienil-, furil-,
benzo-furil-, benzo-tienil-csoport vagy az
emlitett heteroarilcsoport adott esetben
szubsztituált származéka;
- R'₃ jelentése nitrogént védő csoport, (III) kép-
letű alkenilcsoport, -CH(R₄)COOR'₃ általános
képletű szubsztituált metilcsoport - melyen
belül R₄ jelentése hidrogénatom, -COOR'₃ ál-

általános képletű csoport vagy $-P(O)(OR_5)_2$ általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése 1-4 szénatomszámu alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy 1-4 szénatomszámu alkil-, 1-4 szénatomszámu alkoxi- vagy halogéncsoporttal szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport és R'_3 jelentése karboxilcsoportot védő csoport -, R_3 jelentése továbbá (IV) általános képletű β -keto-észterszármazék, melyen belül R'_3 jelentése azonos az előzőekben tett meghatározásokkal -, lényegében csak egy diasztereomerből álló cisz-azetidinon előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy -80°C és 0°C közötti hőmérsékleten, közömbös oldószerben, egy tercier amin jelenlétében és lényegében vízmentes körülmények között az RCH_2COX általános képletű - ahol X jelentése klór-, bróm-, trifluor-acetoxi-csoport vagy $-OP(O)X_2$ általános képletű csoport, melyen belül X_2 jelentése klór- vagy brómcsoport - karbonsavszármazékot a (XIII) általános képletű királis epoxi-iminnel reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az epoxi-imint a (XV) általános képletű 2-(S)-2,3-epoxi-aldehidből állítjuk elő.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az epoxi-imint a (XVI) általános kép-

letű 2-(R)-2,3-epoxi-aldehidből állítjuk elő.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyület - ahol R jelentése védett aminocsoport - előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált reagenseket reagáltatjuk egymással.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyület - ahol R jelentése ftál-imido-, benzil-oxi-karbonil-amino- vagy 4,5-difenil-oxazolin-2-on-3-il-csoport, és X jelentése klórcsoport - előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált reagenseket reagáltatjuk egymással.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyület - ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy fenilcsoport, és R_3 jelentése benzil-, 4-metoxi-benzil- vagy 2,4-dimetoxi-benzil-csoport - előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált reagenseket reagáltatjuk egymással.

A meghatalmazott
BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRATA
DALSZ. NY. SZ. 10 1530

3 lap rajz
dr. Csontosné!

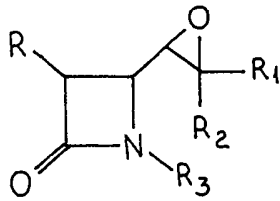
1527/83

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

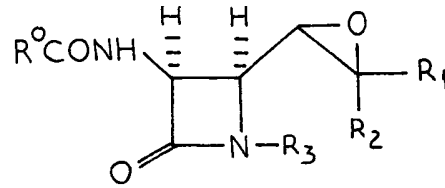
17821

-54676-

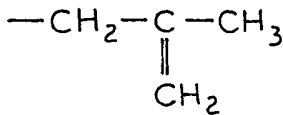
3/1



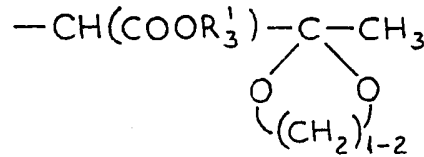
(I)



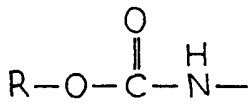
(II)



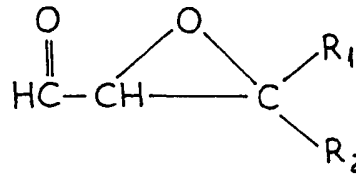
(III)



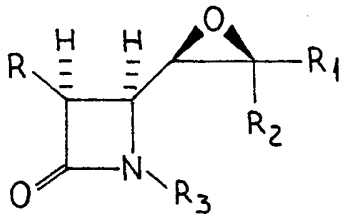
(IV)



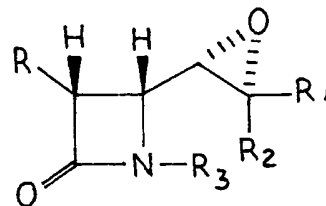
(V)



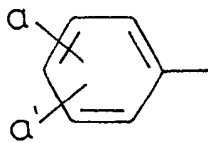
(VI)



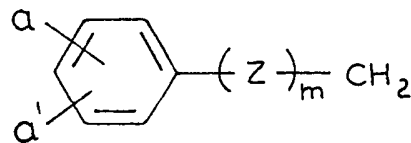
(VII)



(VIII)



(XI)



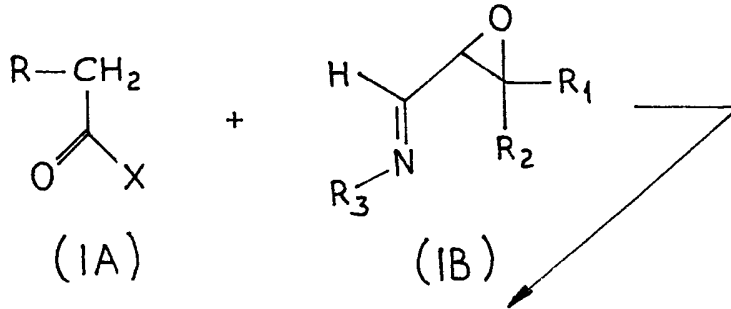
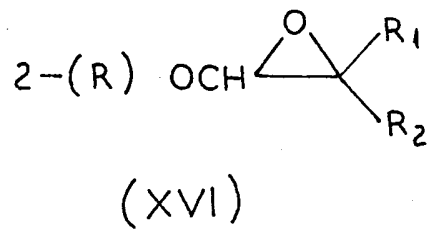
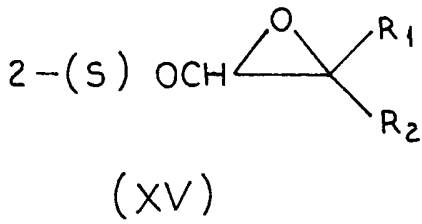
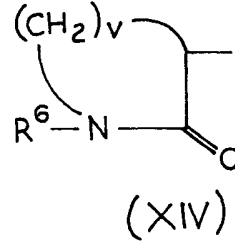
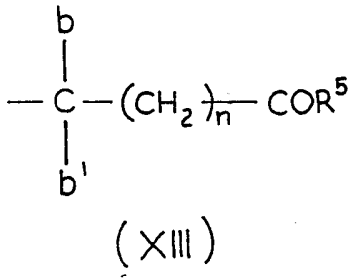
(XII)

27/89

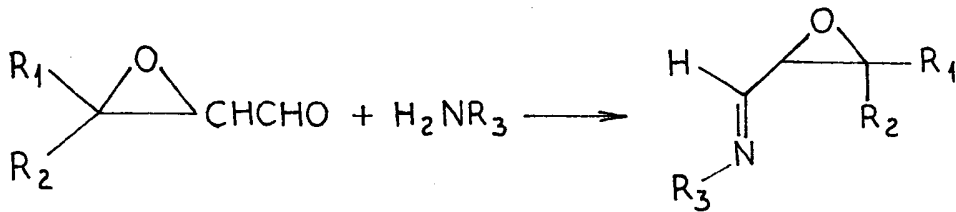
KÖZZÉTÉTELI FÉLDÁNY

17501

3/2

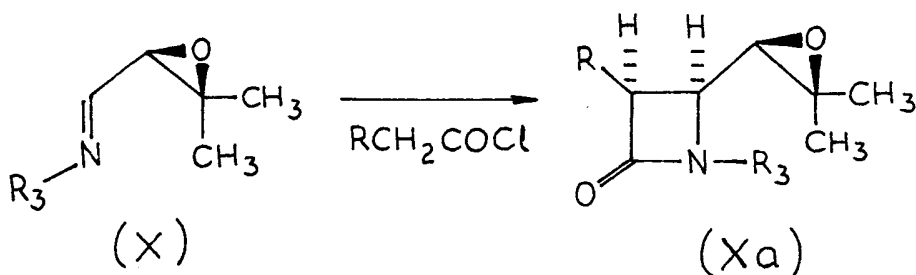
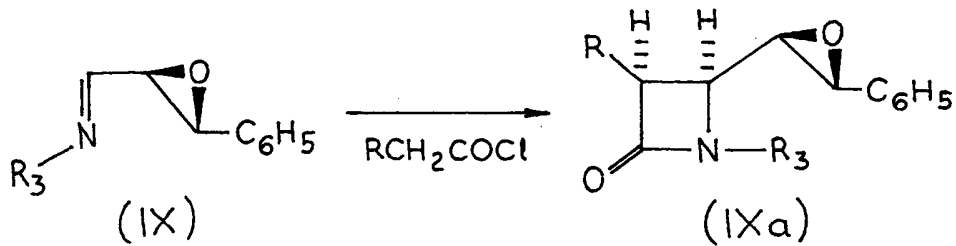


1. ábra

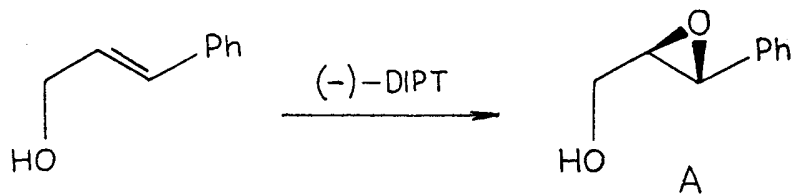


2. ábra

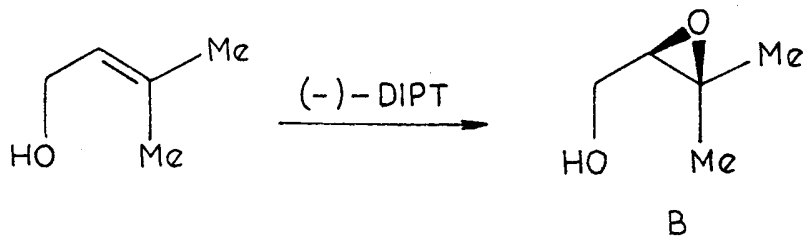
PESTI NEMZETKÖZI
MUNKAKÖZÖSSÉG
TUDOMÁNYOS IRDA
1989. 04. 28. 10 1539



3. ábra



t-BuOOH
Ti(O-i-Pr)₄



DIPT = diizopropil-tartarát

4. ábra