

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



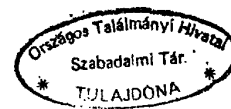
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197741 B

(22) A bejelentés napja: 87.07.23. (21) 3397/87 (51) Int.Cl.
(33) US C 07 D 403/04
(32) 86.07.24.
(31) 888, 895

(41) (42) A közzététel napja: 1988.05.30.
(45) Megjelent: 1989.12.27.



(72) Feltaláló:
COOPER Robin David Grey, Indianapolis,
Indiana, US

(71) Bejelentő:
Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana,
US

(54) ELJÁRÁS ANTIBIOTIKUMOK AZETIDINON-SZÁRMAZÉK KÖZTITERMÉKEI ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletben

Z jelentése N-R' általános képletű csoport, ahol

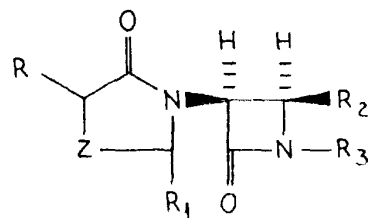
R' jelentése benziloxi-karbonil - csoport vagy benzilcsoport,

R jelentése fenilcsoport,

R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport,

R₂ jelentése sztililcsoport, és

R₃ jelentése 1—4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport.



(I)

A találmány tárgya eljárás β -laktámváz-
 zas antibiotikumok közttitermékei előállításá-
 ra. A találmány tárgya pontosabban: eljárás
 királis, azetidion típusú közttitermékek elő-
 állítására; az ilyen vegyületeket β -laktám-
 vázas antibiotikumok előállítására használ-
 hatjuk fel.

Korábban már tanulmányozták az aze-
 tidion-származékok előállítására szolgáló
 ketén-imin cikloaddíciós reakciót. Így például
 D. A. Evans és E. B. Sjogren [Tetrahedron
 Letters, 26, (32), 3783—3786.; ibid. 3787—
 3790] és Ikota és munkatársai [Heterocycles,
 22, 2227 (1984)] leírták, hogy aszimmetrikus
 úton állítottak elő azetidion-származékokat
 a ketén-imin cikloaddícióval. Az ilyen tanul-
 mányok olyan új antibiotikumok előállítására
 irányulnak, amelyeket természetes úton, pél-
 dául mikroorganizmusok tenyésztése útján
 nem lehet előállítani. Egy adott antibiotikum-
 nak megfelelő kiralitású közttitermékek érté-
 kes vegyületek, amelyeket a nem-klasszikus
 β -laktámváz-
 zas antibiotikumok előállítására
 lehet felhasználni.

A 3-(2,5-helyettesített-imidazolidin-4-on-
 -3-il)-4-(helyettesített vinil)- és 4-(védtet kar-
 boxi)-helyettesített-cisz-azetidion-származé-
 kokat aszimmetriás úton elő lehet állítani
 oly módon, hogy 2,5-helyettesített imidazoli-
 din-4-on-3-il-acetil-kloridokat aldiminekkel
 cikloaddíciós reakcióba visszük. Az említett
 imidazolidin-származékok az azetidionok
 aszimmetriás előállítása során királis segéd-
 anyagokként szolgálnak. Az azetidion-szár-
 mazékokat az ismert antibiotikumok előállítá-
 sához közttitermékként használhatjuk fel.

A találmány szerint előállított (I) általá-
 nos képletű vegyületek újak.

Az eljárás során királis segédanyagként
 imidazolidinonokat alkalmazunk az ismert
 „2+2” cikloaddíciós reakcióban β -laktám-
 gyűrűs vegyületek előállítására.

Az imidazolidinon-ecetsav - kloridok a
 „2+2” reakcióban királis segédanyagként
 szolgálnak, és a β -laktámgyűrű megfelelő
 sztereokémiai izomerjének kialakulását indu-
 kálják. Hasonló reakcióban alkalmazott,
 azonban eltérő királis segédanyagok alkal-
 mazását ismerteti például a 4.665.171 számú
 amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-
 írás.

A jelen találmány tárgya eljárás az (I)
 általános képletű, ahol

Z jelentése N-R' általános képletű csoport,
 ahol

R' jelentése benziloxi-karbonil - csoport
 vagy benzoilcsoport,

R jelentése fenilcsoport,

R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,
 fenilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxi-
 -fenil-csoport,

R₂ jelentése sztirilcsoport, és

R₃ jelentése 1—4 szénatomos alkoxi-fenil-cso-
 port,

vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek olyan
 3-(2,5-helyettesített imidazolidin-4-on-3-il) -
 -azetidion-származékok, ahol az azetidion-
 gyűrű 3-as helyzetéhez kapcsolódó heterocik-
 lusban két aszimmetriacentrum van. Az aze-
 tidiongyűrű 3-as helyzetéhez kapcsolódó hete-
 rociklus az (I) általános képletű azetidín-
 -2-on-származék előállítása során királis se-
 gédcsoportként működik, és eltávolítása útján
 a 3-amino-azetidion-származékokat az antibio-
 tikumoknak megfelelő, kívánt kiralitással kap-
 juk.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I)
 általános képletű vegyületek előállítására,
 amely abban áll, hogy valamely (II) álta-
 lános képletű imidazolidin-4-on-3-il-acetil-klo-
 ridot egy tercier amin jelenlétében egy (III)
 általános képletű iminnel reagáltatunk. Al-
 kalmas tercier aminok például a trietil-amin
 és más, hasonló aminok. Az (I) általános
 képletű új azetidín-2-on-származékok az aláb-
 biakban leírt módon közttitermékként hasz-
 nálhatók fel a β -laktámváz-
 zas antibiotikumok
 előállítására.

A jelen találmány szerinti vegyületek meg-
 határozása során a fentiekben használt ki-
 fejezések jelentése a szokásos.

A (II) általános képletű, imidazolidinon-
 -gyűrűt tartalmazó királis segédanyagot vala-
 mely α -aminosavból állítjuk elő. Egy (II)
 általános képletű imidazolidinon-származékok
 úgy állítunk elő, hogy egy α -amino-savat egy,
 az aminocsoportján védett amiddá alakítunk,
 majd az amidot egy R₁CHO általános kép-
 letű aldehiddel kondenzáljuk. Így például el-
 járhatunk oly módon, hogy fenil-glicint ben-
 ziloxi-karbonil-kloriddal reagáltatunk, és így
 az aminocsoportján benziloxi-karbonil-cso-
 porttal védett fenil-glicinhez jutunk. Ez utób-
 bit savamiddá alakítjuk, majd a védett amino-
 sav-amidot sav jelenlétében egy R₁CHO ál-
 talános képletű aldehiddel reagáltatjuk, ily
 módon a (IV) általános képletű, az egyik
 nitrogénatomján benziloxi-karbonil-csoporttal
 védett imidazolidinon-származékhoz jutunk,
 ahol a (IV) általános képletben
 R₁ jelentése a fenti.

Másrészt, az imidazolidin-4-on-gyűrűt ki-
 alakíthatjuk úgy is, hogy az aminocsoport-
 ján nem védett α -aminosav-amidot egy
 R₁CHO általános képletű aldehiddel konden-
 zálunk, ennek során az (V) általános kép-
 letű iminhez mint közttitermékhöz jutunk. Ezt
 a közttiterméket savval, például metán-szul-
 fonsavval vagy sósavval kezelve az imidazoli-
 din-4-onná ciklizálhatjuk. Ezután az 1-es hely-
 zetű nitrogénatomot valamely R' védőcsoport-
 tal, például benziloxi-karbonil-csoporttal meg-
 védjük.

Az imidazolidin-4-on-
 zett ecetsav-észterrel, például bróm-ecetsav-
 -tercier-butyl-észterrel alkilezzük, és így kap-
 juk a (II) általános képletű vegyületet.

Az imidazolidinon-származékok előállítá-
 sát az A-reakcióvázlattal szemléltetjük. A

reakcióvázlattal szemléltetett módon előállított észtert a megfelelő savvá hidrolizáljuk, majd a savat savkloriddá alakítjuk, és ezt használjuk fel a cikloaddíciós reakcióban.

A savkloriddal cikloaddíciós reakcióba vitt (III) általános képletű imint ismert módszerekkel állítjuk elő az R_3NH_2 általános képletű aminből és az R_2CHO általános képletű aldehidből kiindulva. Eljárhatunk például úgy, hogy az amint és az aldehidet egy vízzel nem elegyíthető oldószerben, például benzolban vagy toluolban, egy szárítószer, például molekulaszűrő jelenlétében egyszerűen összekeverjük. Egy másik módszer szerint az imint úgy is előállíthatjuk, hogy az amint és az aldehidet tartalmazó reakcióelegyből a vizet azeotrop desztilláció útján eltávolítjuk. Az (I) általános képletű azetidion-származékok előállításához felhasználható iminek például a 4-metoxi-analinból mint amin-összetevőből, és fahéjaldehidből mint aldehidből előállított iminek.

A (III) általános képletű iminek egy további előállítási módszere, amely nem az R_3NH_2 általános képletű aminokon keresztül megy, abban áll, hogy a C-reakcióvázlattal szemléltetett módon egy azidból indulunk ki.

Eszerint az R_3N_3 általános képletű azidot valamegy alkalmas oldószerben a foszfor egy három vegyértékű származékával, például trifenil-foszfinnal vagy trialkoxi-foszfinnal reagáltatjuk, és így köztiterméként foszfor-ilidet állítunk elő. Ezt az ilidet elkülönítés nélkül reagáltatjuk az aldehiddel, így módon az iminhez jutunk, melléktermékként trifenil-foszfin-oxid keletkezik. Az így kapott imint közvetlenül felhasználhatjuk a cikloaddíciós reakcióhoz, a reakciót a foszfin-oxid nem befolyásolja. Ez a módszer különösen jól használható olyan esetekben, amikor az amin nem stabil, vagy nehéz előállítani, viszont az azid hozzáférhető.

Az (I) általános képletű azetidion 2-on-származékok előállításához használt cikloaddíciós reakciót körülbelül $15^\circ C$ és körülbelül

$35^\circ C$ közötti hőmérsékleten, semleges oldószerben hajtjuk végre. Az imint és az imidazolidinon-acetil-kloridot molárisan körülbelül azonos mennyiségekben használjuk, de alkalmazhatjuk bármelyik reagenst fölöslegben is. Előnyösen az imint használjuk fölöslegben. A reakció gyorsan lejártszódik, és laboratóriumi méretekben általában egy óra alatt, vagy ennél rövidebb idő alatt befejeződik. A terméket, az azetidion-származékot a szokásos ismert módszerekkel különítjük el.

Igy például eljárhatunk úgy, hogy 1-benzil-oxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il-acetil-kloridot trietil-amin jelenlétében reagáltatjuk a fahéjaldehidből és p-anizidból előállított iminnel, és így az azetidion-származékhoz, az 1-(4-metoxi-fenil)-3-(1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il)-4-sztiril-azetidion-2-onhoz jutunk.

Az (I) általános képletű azetidion-származékok előállításához használt, imidazolidinon-gyűrűt tartalmazó királis segédvegyületek segítségével a cisz-azetidion-származékokhoz juthatunk, amely utóbbiak térszerkezete megegyezik a természetes penicillin- és cefalosporin-származékokban található ilyen gyűrűk térszerkezetével. A királis segédvegyületekben két aszimmetriacentrum van, a 2-es és 5-ös helyzet, ezek közül a 2-es helyzetű szénatom térszerkezete szabja meg az azetidion-származék térszerkezetét. Ha a királis segédvegyületet egy D- α -aminosavból, például D-fenil-glicinből kiindulva állítjuk elő, akkor a segédvegyületben az R és R_1 csoportnak egymáshoz képest transz-helyzetben kell lenniük, míg ha L- α -aminosavból indulunk ki, akkor a megfelelő kiralitású azetidion-származék keletkezésének elősegítése érdekében az R és R_1 csoportnak egymáshoz képest cisz-helyzetűnek kell lenniük. Ezeket a cisz- és transz-izomereket a (IIa) és (IIb) képlettel szemléltetjük.

Az alábbi táblázatban megadjuk két (I) általános képletű cisz-azetidion-származékban szereplő R , R_1 , Z , R_2 és R_3 jelentését.

TÁBLÁZAT

Vegyület száma	R	R_1	Z	R_2	R_3
1	fenil	fenil	benziloxi-karbonil-N	sztiril	4-metoxi-fenil
2	fenil	fenil	benzoil-N	sztiril	4-metoxi-fenil

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R és R_1 egymáshoz képest transz-térhelyzetben van.

Az NH-csoport előnyös védőcsoportja a 4-metoxi-fenil-csoport.

Ilyen előnyös vegyület például az 1-(4-metoxi-fenil)-3-(1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il)-4-sztiril-azetidion-2-on.

Az (I) általános képletű azetidion-származékok hasznos köztitermékek, amelyeket antibiotikumok előállításához használhatunk. Így például az azetidion-gyűrű 3-as helyzetében levő heterociklusos királis segédcsoportot eltávolítva a megfelelő 3-amino-azetidion-származékhoz jutunk. Az (I) általános képletű azetidion-származékot először hidrolízisnek vagy hidrogenolízisnek vetjük alá, és így eltávolítjuk az R' csoportot.

Abban az esetben, ha R' jelentése benzoilcsoport, akkor e vegyületet lúgos hidrolízisnek vetjük alá, továbbá, ha

R' jelentése benziloxi-karbonil-csoport, akkor a védőcsoportot hidrogenolízis útján, például csontszénese palládium jelenlétében hidrogén atmoszférában hasítjuk le.

Ezután az R' helyén védőcsoportot már nem tartalmazó azetidion-származékot egy bázis segítségével elhidrolizáljuk, és így a (VII) általános képletű 3-(α -amino-acil)-amino-azetidion-származékhoz jutunk.

A 3-as helyzetű aminocsoport acil-típusú védőcsoportját ezután a cefalosporinok és penicillinek N-dezacilezésére szokásosan használt, ismert N-dezacilezési eljárással távolítjuk el. Így például az N-acil-származékot valamely, imino-kloridot képző reagenssel, például foszfor-pentakloriddal kezeljük, majd az imino-kloridot egy rövidszénláncú alkohol, például metanol vagy izobutanol segítségével imino-éterre alakítjuk. Végül az imino-étert elhidrolizálva elbontjuk, és így a 3-amino-azetidion-származékot kapjuk.

Az (I) általános képletű azetidion-származékokat átalakíthatjuk monolaktám típusú antibiotikumokká, 3-helyettesített-1-karba-3-cefem-4-karbonsav típusú antibiotikumokká, valamint más típusú antibiotikumokká is, lásd például: D. A. Evans és E. B. Sjogren, Tetrahedron Letters, **26**, (32), 3783—3786 (1985); ibid. 3787—3790; Hatanaka és munkatársai, Tetrahedron Letters, **24**, (44), 4837—4838 (1983).

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban — a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül — példákkal szemléltetjük.

1. példa

1-Benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsav

100 g D-fenil-glicint feloldunk 500 ml acetonban, amely 1 normál nátrium-hidroxidot tartalmaz, és az oldathoz hozzásepegtetünk egy egyenértéknyi mennyiségű benziloxi-karbonil-kloridot. A beadagolás során az elegy pH-ját 2 normál nátrium-hidroxid-oldat segítségével 8 fölé tartjuk. Utána az elegyet dietil-éterrel kirázzuk, majd pH=1-re savanyítjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metános részeket megszárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, így módon szilárd maradékot kapunk. Ezt a maradékot dietil-éterrel eldörzsölve fehérszínű, kristályos, szilárd anyag formájában 144 g (hozam: 71%) N-benziloxi-karbonil-D-fenil-glicint kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 5,0 (s, 2H), 5,3 (d, J=4 Hz, 1H), 5,7 (d, J=4 Hz, 1H), 7,3 (s, 10H).

$[\alpha]_D = -107,2^\circ$ (metanol),
 $[\alpha]_{365} = -399,6^\circ$.

142 g terméket feloldunk 1900 ml acetonitril és 100 ml dimetil-formamid elegyében, és az oldathoz hozzáadunk 70 g hidroxibenzotriazolt. Utána az elegyet teljes oldódásig melegítjük. Az oldathoz hozzáadunk 103 g diciklohexil-karbodiimidet, és az elegyet félórán át keverjük. Ezután a csapadékot kiszűrjük, és a szűrlethez hozzáadunk 70 ml ammónium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet ezután keverjük, a kivált csapadékot kiszűrjük és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, és az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer mossuk. Amikor a mosás során a termék elkezd kikristályosodni, a szerves részhez dietil-étert adunk, majd a szerves részt elválasztjuk, lehűtjük és megszűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Így módon szilárd anyag formájában N-benziloxi-karbonil-D-fenil-glicin-amidot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 4,8 (s, 2H), 5,0 (d, J=4 Hz, 1H), 6,6 (d, J=4 Hz, 1H), 7,0 (s, 10H).

$[\alpha]_D = -7^\circ$

$[\alpha]_{365} = -25,8^\circ$.

30 Tömegspektrum: M⁺=284.

1,42 g, benziloxi-karbonil-csoporttal védett amidot, 1 g benzaldehidet és 950 mg p-toluol-szulfonsavat feloldunk 50 ml 1,1,2-triklór-etánban, és az oldatot 16 órán át forraljuk. Utána az elegyet lehűtjük, és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az így kapott terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás lemezekken (szilikagél) kromatografáljuk, így módon az 1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on két izomerjét (A-izomer és B-izomer) kapunk.

A tömegspektrumban mindkét izomer molekula ionja:

45 M⁺=372.

A-izomer:

$[\alpha]_D = -60^\circ$.

50 ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 4,8 (q, 2H), 5,24 (dublett-pár, J=1 Hz, 1H), 6,8 (dublett-pár, J=1 Hz, 1H), 6,7—7,4 (m, 10H).

B-izomer:

$[\alpha]_D = -162,7^\circ$.

$[\alpha]_{365} = -622,6^\circ$.

60 ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 5,0 (s, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,0—7,3 (m, 10H).

7,16 g B-izomert feloldunk 200 ml tetrahidrofuranban, és az oldathoz szobahőmér-

sékleten hozzáadunk 960 mg nátrium-hidridet (50%-os, olajjal készült diszperzió). Az elegyet félórán át keverjük, utána hozzáadunk 3,31 ml bróm-ecetsav-tercier-butil-észtert, és a reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékhoz híg sósavat és dietil-étert adunk. A dietil-éteres részből az oldószert ledesztilláljuk, az így kapott sárgaszínű olajat feloldjuk trifluor-ecetsavban, és az elegyet 1 órán át keverjük. Ezután a trifluor-ecetsav fölöslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz dietil-étert adunk, és a kapott oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer kirázzuk. A vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatokat egyesítjük, megsavanyítjuk, és diklór-metánnal kétszer kirázzuk. A diklór-metános részeket egyesítjük, megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon fehérszínű, habos anyag formájában a cím szerinti vegyülethez jutunk.

Tömegspektrum: $M^+ = 430$.

$[\alpha]_D = -5^\circ$.

$[\alpha]_{365} = -21^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 3,22 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J=9$ Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,9–7,4 (m, 10H).

2. példa

1-Benzoil-2-(tercier-butil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsav

56,5 g tionil-klorid 300 ml metanollal készült, -5°C hőmérsékletre hűtött oldatához hozzáadunk 107,5 g D-fenil-glicint, és az elegyet 2 órán át forraljuk. Utána az alkoholt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk vízben, és az oldat pH-ját 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal 7,4-re állítjuk. Ezután az oldatot dietil-éterrel kirázzuk, a dietil-éteres részeket megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon sárgaszínű olaj formájában 78 g D-fenil-glicin-metil-észtert kapunk.

5 g metil-észtert feloldunk 25 ml diklór-metánban, és az oldatot -5°C hőmérsékletre hűtjük. A lehűtött oldatba 3 napig gázalakú ammóniát vezetünk, és eközben az elegy hőmérsékletét 0°C -on tartjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson, 60°C hőmérsékleten ledesztilláljuk, így módon fehérszínű, szilárd anyag formájában D-fenil-glicin-amidot kapunk. Ezt a szilárd anyagot dietil-éterrel eldörzsöljük, és a terméket kiszűrjük. A szilárd anyag optikai forgatóképessége:

$[\alpha]_D = -106^\circ$.

$[\alpha]_{365} = -380^\circ$.

Az így kapott terméket etil-acetát és dietil-éter elegyből átkristályosítva, 3,2 g amidot kapunk,

$[\alpha]_D = -111^\circ$.

$[\alpha]_{365} = -395^\circ$.

3 ml pivalaldehid 100 ml benzollal készült oldatához hozzáadunk 3,2 g amidot, és az elegyet egy Dean-Stark-féle feltéttel mindaddig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon fehérszínű, szilárd maradékot kapunk, amely a fenil-glicin-amidból és pivaldehidből előállított,



képlettel jellemezhető imin.

$[\alpha]_D = -109^\circ$.

$[\alpha]_{365} = -389^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 4,8 (s, 1H), 7,2–7,9 (m, 5H), 8,22 (s, 1H).

Az imint feloldjuk 50 ml metanolban, az oldatot -5°C hőmérsékletre hűtjük, és a hideg oldatba 10 percig gázalakú sósavat vezetünk. Utána az oldatot félórán át -5°C hőmérsékleten, majd további 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kivált fehérszínű, kristályos anyagot kiszűrjük, így módon 2,65 g 2-(tercier-butil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-hidrokloridot (A-izomer) kapunk,

$[\alpha]_D = +46^\circ$.

$[\alpha]_{365} = +168^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 0,9 (s, 9H), 2,22 (s, 1H), 4,41 (d, $J=1$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7,3 (s, 5H), 8,24 (s, 1H).

A szűrletet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz dietil-étert adunk. Ily módon fehérszínű, szilárd anyag formájában 2,45 g B-izomert kapunk. Ez a szilárd anyag a termék izomerjeinek keveréke. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat során az A-izomer kevésbé polárosnak mutatkozik, mint a B-izomer.

A B frakciót kis mennyiségű A frakció szennyezi. 2,65 g A izomer hidrokloridot és 2,45 g B izomer hidrokloridot külön-külön etil-acetátban nátrium-hidrogén-karbonáttal kezelünk, így a szabad amint nyerjük. Az elegyeket szűrjük, és az etil-acetátot lepároljuk. Így 2,25 g hab alakú A izomer szabad amint ($[\alpha]_D = -63^\circ$, $[\alpha]_{365} = -397^\circ$), és 2,2 g fehér, szilárd B izomer szabad amint ($[\alpha]_D = -100^\circ$, $[\alpha]_{365} = -397^\circ$) kapunk.

2,54 g A-izomer-hidrokloridot feloldunk 100 ml diklór-metánban, hozzáadunk 3,2 ml trietil-amint, az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük, és keverés közben hozzáadunk 1,39 ml benzoil-kloridot. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk etil-acetát és híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyében. A szerves részt elválasztjuk, híg sósavval mossuk, megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éter és hexán elegyből kristályosítva

fehérszínű, kristályos anyag formájában 1,2495 g 1-benzoil-2-(tercier-butil)-5-fenil-imidazolin-4-ont kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = -163^\circ$,

$[\alpha]_{365}^{20} = -677^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 1,03 (s, 9H), 5,0 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,7–7,3 (m, 10H), 8,27 (s, 1H).

322 mg 1-benzoil-származékot feloldunk 20 ml tetrahidrofuranban, az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük, és keverés közben hozzáadunk 1,1 egyenértéknyi mennyiségű n-butillitiumot (0,7 ml, 1,6 normál oldat formájában). Ezután az elegyet 5 percig -78°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 195 mg bróm-ecetsav-tercier-butil-észtert. 1 óra múlva az 1-benzoil-2-(tercier-butil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsav-tercier-butil-észtert, etil-acetáttal végzett kirázás útján különítjük el a reakcióelegyből.

A fenti alkilezést 500 mg 1-benzoil-származékkal megismételve, és a terméket etanolból kristályosítva körülbelül 167°C hőmérsékleten olvadó termékhez jutunk.

$[\alpha]_D^{20} = -106^\circ$,

$[\alpha]_{365}^{20} = -443^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 1,04 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 3,80 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J=18$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,8–7,2 (m, 10H).

Az észtert félórán át szobahőmérsékleten trifluor-ecetsavval kezeljük, így módon a cím szerinti vegyülethez, vagyis az 1-benzoil-2-(tercier-butil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsavhoz jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 1,15 (s, 9H), 4,0 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J=18$ Hz, 1H), 5,2 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,8–7,2 (m, 10H).

3. példa (referencia)

1-Benziloxi-karbonil-2-(2,5-dimetil-fenil)-5-fenil-imidazolidin-4-on

2,84 g N-benziloxi-karbonil-D-fenil-glicin-amid 100 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 2,7 g 2,5-dimetil-benzaldehydet és 0,5 ml metán-szulfonsavat, és az elegyet 24 órán át forraljuk. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a terméket preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel (adszorbens: szilikagél) különítjük el. Így módon a (VIIIa) és (VIIIb) képlettel jellemezhető két izomer imidazolidinon-származékot kapunk.

(VIIIa):

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 2,27 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,72 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4,86 (d,

$J=12$ Hz, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (m, 2H), 7,0–7,4 (m, 11H).

5 (VIIIb):

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 2,17 (s, 6H), 5,01 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,8–7,5 (m, 13H).

10

4. példa (referencia)

1-Benziloxi-karbonil-2-(4-bróm-fenil)-5-fenil-imidazolidin-4-on

A cím szerinti vegyületet az előző példákban leírt módon eljárva, és 4-bróm-benzaldehydből és az aminocsoportján benziloxi-karbonil-csoporttal védett D-fenil-glicin-amidból kiindulva állítjuk elő. A termékeket szilikagélen, preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel szétválasztva, a (IXa) és (IXb) képlettel jellemezhető két izomer imidazolidinon-származékot kapjuk.

(IXa):

25

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 4,7 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4,93 (két d, $J=12$ Hz, 1H), 5,2 és 5,3 (s, 1H), 6,1 és 6,2 (s, 1H).

30

(IXb):

35

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 5,05 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,8–7,6 (m, 14H).

35

5. példa (referencia)

1-Benziloxi-karbonil-2-ciklohexil-5-fenil-imidazolidin-4-on

40

1,5 g D-fenil-glicin-amid és 1,3 ml ciklohexil-aldehid 50 ml benzollal készült oldatát egy Dean-Stark-féle vízleválasztó feltétellel félórán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon a (X) képletű imin-amidhoz jutunk.

45

Az imint feloldjuk 25 ml metanolban, és az oldathoz hozzáadunk 25 ml, 0°C hőmérsékleten gázalakú sósavval telített metanolt. A kapott oldatot 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kivált fehérszínű, kristályos anyagot kiszűrjük. Így módon 210 mg terméket kapunk. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a fehérszínű maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Így módon fehérszínű, szilárd anyag formájában 2,6 g terméket kapunk.

50

A fenti eljárást nagyobb méretben, 4,5 g D-fenil-glicin-amidból kiindulva megismételjük, és a kapott termékeket az előző bekezdésben leírt módon kapott termékekkel egyesítjük. A reakció két fő termékét, amelyeket egymásnak izomerjei, és amelyeket a (XI) képlettel jellemezhetünk, preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel választjuk szét, eluensként etil-acetátot használunk.

60

65

11

A-termék: $[\alpha]_D = -16^\circ$.¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 1,0–2,0 (m, 11H), 4,4 (q, J=3 Hz, 1 Hz, 1H), 4,5 (d, J=1 Hz, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H)**B-termék:** $[\alpha]_D = -43^\circ$.¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 1,0–2,0 (m, 11H), 4,44 (d, J=3 Hz, 1H), 4,6 (s, 1H), 7,2–7,6 (m, 5H).**6. példa****1-Benziloxi-karbonil-2-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-imidazolidin-4-on**

2 g, az aminocsoportján benziloxi-karbonil-csoporttal védett D-fenil-glicin-amid 100 ml toluállal készült oldatához hozzáadunk 1,5 g 4-metoxi-benzaldehidet és 1 ml metán-szulfonsavat, és az oldatot 4 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz dietil-étert adunk. Ily módon fehérszínű, kristályos anyag formájában 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

 $[\alpha]_D = -82^\circ$,
 $[\alpha]_{365} = -322^\circ$ ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 3,75 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,7–7,4 (m, 14H).**7. példa (referencia)****1-Benziloxi-karbonil-2-(1-naftil)-5-fenil-imidazolidin-4-on**

A cím szerinti vegyületet két izomerje formájában a fenti példákban leírt módon eljárva, és 1-naftaldehidből és az aminocsoportján benziloxi-karbonil-csoporttal védett D-fenil-glicin-amidból kiindulva állítjuk elő. Az izomereket prearatív nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás módszerrel választjuk szét.

Cisz-izomer: $[\alpha]_D = -130^\circ$, $[\alpha]_{365} = -456^\circ$.¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 4,55 (q, 2H), 5,26 (széles d, 1H), 6,2–6,6 (két széles d, 1H), 6,8–8,4 (m, 17H).**Transz-izomer:** $[\alpha]_D = -69^\circ$, $[\alpha]_{365} = -294^\circ$.¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 5,0 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,9–8,1 (m, 17H)**8. példa****1-(4-Metoxi-fenil)-3-(1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il)-4-sztiril-azetidin-2-on (A-izomer)**

1,78 g 1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsav (az 1. példá-

12

ban leírt módon előállított A-izomer) 25 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,39 ml oxalil-kloridot és 6 csepp dimetil-formamidot. A reakcióelegyet körülbelül 45 percig szobahőmérsékleten keverjük, ily módon a megfelelő savklorid oldatát kapjuk.

Külön reakcióedényben fahéjaldehidet és 4-metoxi-anilint oldunk metilén-klorid és magnézium-szulfát (vízelvonószert) elegyében. Az elegyet keverjük, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk.

Az első oldathoz hozzáadjuk 1 g fenti módon előállított imin 0,42 g trietil-amint tartalmazó, metilén-kloridos oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, ennek során a (XIIa) képlettel jellemezhető termék gyorsan kiválik az oldatból. A terméket kiszűrjük, ily módon fehérszínű, kristályos anyag formájában 1,85 g terméket kapunk (hozam: 69%). A szűrletből 110 mg további terméket nyerünk, mint második generációt. $[\alpha]_D = +10^\circ$ (dimetil-szulfoxid), $[\alpha]_{365} = +14^\circ$.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 3,64 (s, 3H), 4,48 (d, J=4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 5,0 (q, J=4 Hz, 6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,9 (q, J=6 Hz, 8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,5 (d, J=8 Hz, 1H), 6,8–7,5 (m, 19H).**9. példa****1-(4-Metoxi-fenil)-3-(1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il)-4-sztiril-azetidin-2-on (B izomer)**

4,3 g 1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsav (B-izomer) 100 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,94 ml oxalil-kloridot és 6 csepp dimetil-formamidot, és az oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

A savklorid így kapott oldatáról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 20 ml diklór-metánban. Ezt az oldatot hozzáadjuk 2,37 g, fahéjaldehidből és 4-metoxi-anilinnal előállított imin 100 ml diklór-metánnal készült, és 1,44 ml trietil-amint tartalmazó oldatához. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk etil-acetátban. Az oldatot híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd híg sósavval mossuk, ezután megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot metanollal eldörzsöljük, ennek során a (XIIb) képlettel jellemezhető termék kikristályosodik.

A kivált, fehérszínű, szilárd anyagot kiszűrjük és levegőn megszáritjuk, ily módon 4,63 g terméket kapunk. A szűrletből második generációként további 0,39 g terméket kapunk (hozam: 77%).

Tömegspektrum: $M^+ = 649$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 3,64 (s, 3H), 4,58 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,90 (q, $J=4$ Hz, 6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,6—7,5 (m, 21H).

10. példa (referencia)

1-(4-Metoxi-fenil)-3-(1-benziloxi-karbonil-2,5-difenil-imidazolidin-4-on-3-il)-4-etoxi-karbonil-azetidin-2-on

A (XIII) képlettel jellemezhető, cím szerinti vegyületet a 9. példában leírt módon eljárva, és 1-benziloxi-karbonil-2,5 - difenil -imidazolidin-4-on-3-il-acetil-kloridot (B-izomer) trietil-amin jelenlétében a p-anazidinből és glioxilsav-etil-észterből előállított imin-nel kondenzálva állítjuk elő.

11. példa

1-(4-Metoxi-fenil)-3-[1-benzil-2-(tercier-butil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-3-il]-4 - sztiril - azetidin-2-on

380 mg (a 2. példában leírt módon előállított) 1-benzil-2-(tercier-butil)-5 - fenil -imidazolidin-4-on-3-il-ecetsav 20 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 127 mg oxalil-kloridot és 3 csepp dimetil-formamidot. Az elegyet félórán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon a megfelelő savkloridot kapjuk.

A savkloridot feloldjuk 25 ml diklór-metánban, az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 0,22 ml (1,5 egyenértéknyi mennyiségű) trietil-amin. Az elegyet negyedórán át keverjük, majd hozzáadjuk 237 mg (p-anizidinből és fahéjaldehidből előállított) imin 10 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az elegyet negyedórán át -78°C hőmérsékleten, majd további 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet híg sósavval, majd híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, így módon fehér-színű, kristályos anyag formájában 239 mg cím szerinti vegyületet, mégpedig a (XIV) képlettel jellemezhető izomert kapjuk (hozam: 42%).

Tömegspektrum: $M^+ = 599$.

$[\alpha]_D = -107^\circ$,

$[\alpha]_{365} = -692^\circ$.

IR-spektrum: 1756, 1720, 1647 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 1,3 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 5,03 (q, $J=5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,2 (d, $J=5$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,14 (q, $J=9$ Hz, 15H), 6,78 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J=15$ Hz, 1H), 7,0—7,3 (m, 15H), 7,38 (d, $J=8$ Hz, 2H).

12. példa

1-(4-Metoxi-fenil)-3-[1-benziloxi-karbonil-2-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-3-il]-4-sztiril-azetidin-2-on

A 6. példában leírt módon előállított, és a nitrogénatomján benziloxi-karbonil-csoporttal védett imidazolidinon-származékot bróm-ecetsav-tercier-butil - észterrel alkilezzük, majd a terciér-butil-észter-csoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk. Így módon fő terméként a transz-1-benziloxi-karbonil-2-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-imidazolidin-4-on-3-il-ecetsavat kapjuk. A reakció kisebb mennyiségben keletkező terméke a cisz-izomer.

1,31 g transz-savat feloldunk 50 ml diklór-metánban, hozzáadunk 6 csepp dimetil-formamidot és 0,3 ml oxalil-kloridot, az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldatról félóra alatt, csökkentett nyomáson ledesztilláljuk az oldószert és az oxalil-klorid fölöslegét. Ezután a maradékot feloldjuk 50 ml tiszta diklór-metánban, az oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 0,6 ml trietil-amin, és az oldatot negyedórán át -78°C hőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadjuk 200 mg (p-anizidinből és fahéjaldehidből előállított) imin 10 ml diklór-metánnal készült oldatát, hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, és 2 órán át keverjük. Ezután híg sósavval, majd híg, vizes nátrium-hidrogén - karbonát - oldattal mossuk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat egyetlen fő foltot mutat. A terméket preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így módon fő terméként 1,393 g terméket kapunk, amely a (XV) képlettel jellemezhető izomer.

Tömegspektrum: $M^+ = 679$.

$[\alpha]_D = -15^\circ\text{C}$,

$[\alpha]_{365} = -195^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 3,7 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,7—4,8 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,6—7,4 (m, 20H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol
- Z jelentése N-R' általános képletű csoport, ahol
- R' jelentése benziloxi-karbonil - csoport vagy benzoilcsoport,
- R jelentése fenilcsoport,
- R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport,
- R₂ jelentése sztirilcsoport, és
- R₃ jelentése 1—4 szénatomos alkoxi-fenil - csoport, vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet egy terciér amin jelenlétében egy (III) általános képletű iminnel reagáltatunk.

15

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R_1 jelentése fenilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport,
azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

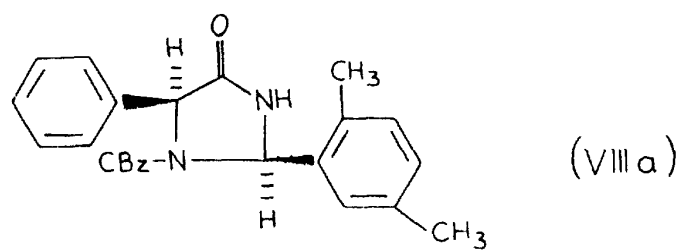
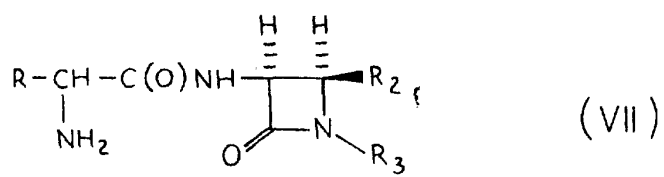
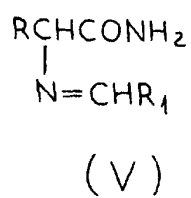
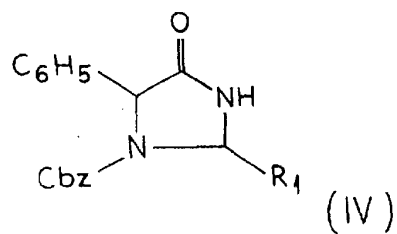
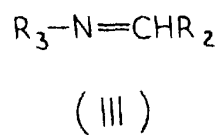
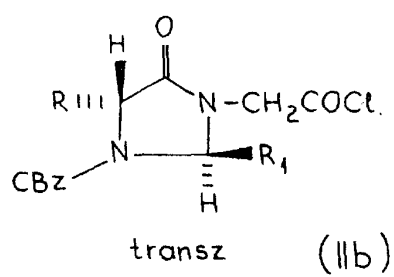
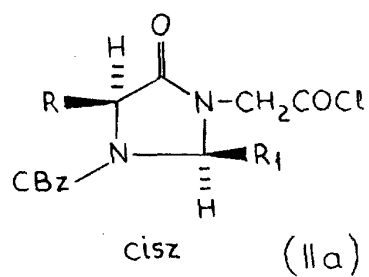
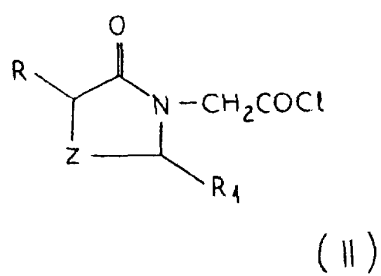
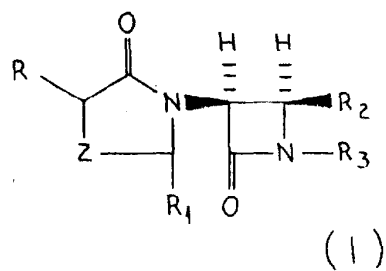
16

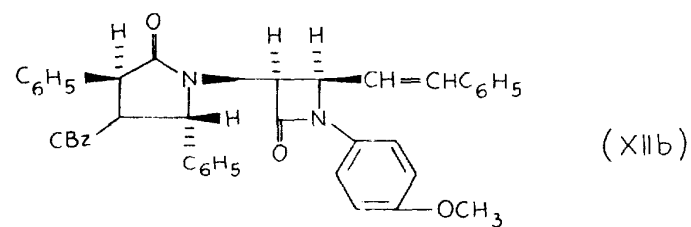
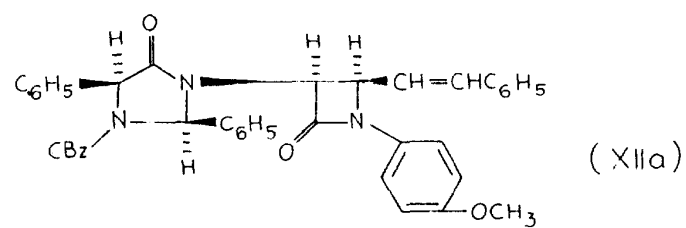
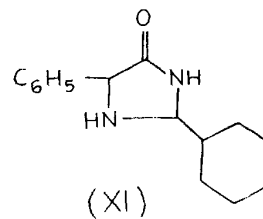
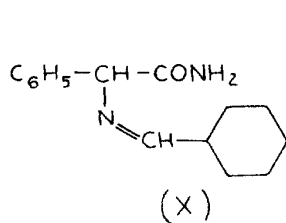
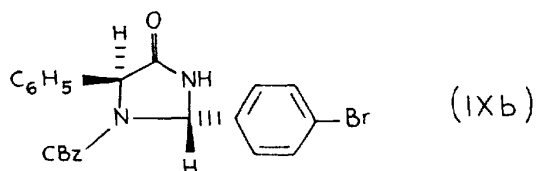
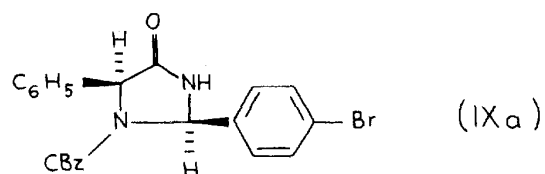
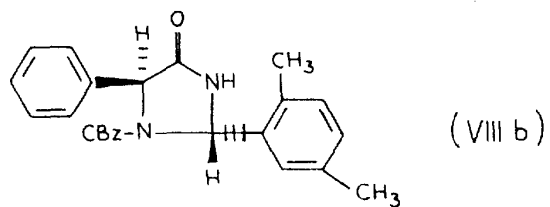
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

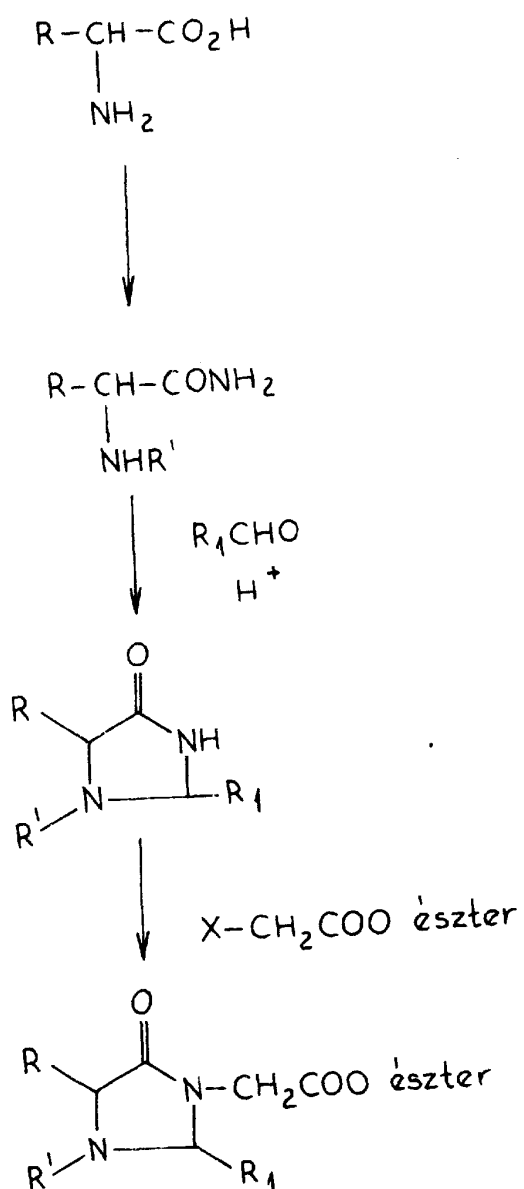
R_3 jelentése 4-metoxi-fenil-csoport,
5 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

4 lap rajz képletekkel

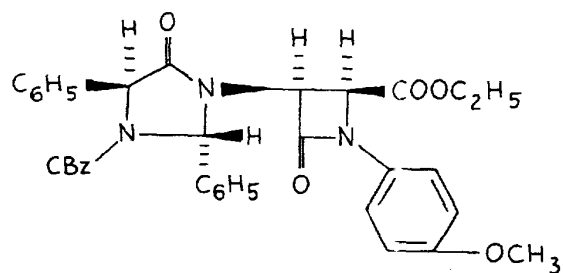
Int.Cl. C 07 D 403/04



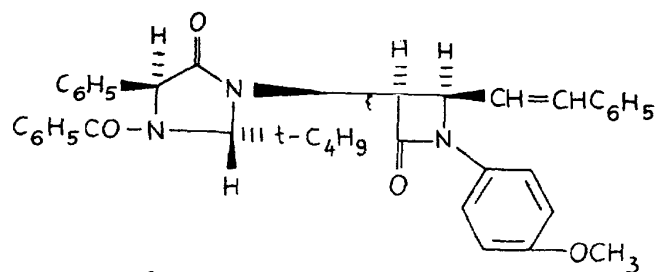


A-reakcióvázlat

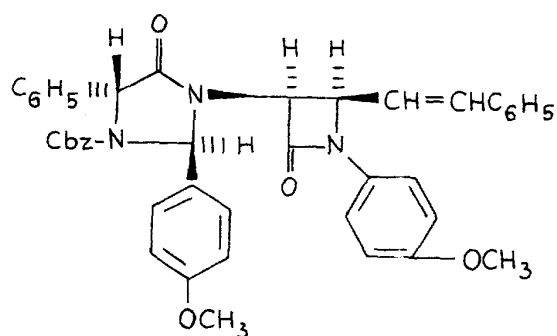
Int.Cl. C 07 D 403/04



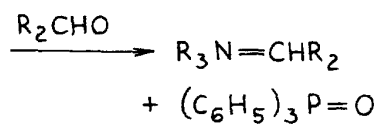
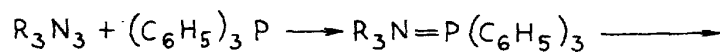
(XIII)



(XIV)



(XV)

C-reakcióvázlat

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8112. Nyomdaipari vállalat, Ungvár