

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 954875 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 954875

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>6</sup>)  
C07D205/08  
C07D409/04  
C07D417/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.04.1994

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.10.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.10.1995

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 14.04.1994 PCT/FR1994/000416  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.04.1993 FR 9304495

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Rhone-Poulenc Rorer S.A.**, 20, avenue Raymond-Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bourzat, Jean-Dominique**, Vincennes, RANSKA, (FR)

2 • **Commercon, Alain**, Vitry-sur-Seine, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

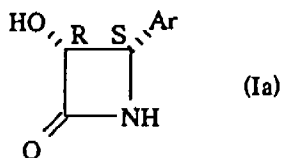
**Menetelmä beta-laktaamien valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av beta-laktamer**

## Menetelmä $\beta$ -laktaamien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää  $\beta$ -laktaamien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on:

5



10 jotka ovat erityisen hyödyllisiä valmistettaessa taksoideja, kuten Taksoteeria tai taksolia.

Yleisessä kaavassa (Ia), Ar esittää aryyli- radikaalia.

Erityisesti Ar esittää fenyyli- radikaalia tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -naftyyli- radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, joiksi on valittu halogeeniatomeita (fluori, kloori, bromi, jodi) alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, aryyli-, aryylialkyyli-, alkoksi-, tioalkyyli-, aryylioksi-, tioaryyli-, hydroksi-, hydroksialkyyli-, merkapto-, formyyl-, asyyli-, asyyliamino-, aroyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-, karbamyyli-, dialkyylikarbamyyli-, syaani-, nitro- tai trifluorimetyyli- radikaaleja, ja on selvää, että muiden radikaalien alkyyli- radikaalit ja alkyyliosat sisältävät 1 - 4 hiiliatomeita, että alkenyyli- ja alkynyyli- radikaalit sisältävät 2 - 8 hiiliatomeita ja että aryyli- radikaalit ovat fenyyli- radikaaleja tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -naftyyli- radikaaleja tai sitten Ar esittää 5 atomin ketjun muodostamaa heterosyklistä aromaattista radikaalia ja se sisältää yhden tai useamman samanlaisen tai erilaisen atomin, joiksi on valittu typpi-, happi- tai rikkiatomi ja joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla samanlaisella tai erilaisella substituentilla, joiksi on valittu halogeeniatomeita (fluori, kloori, bromi, jodi), ja 1 - 4

hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja, 6 - 10 hiiliatomia sisältäviä aryyli-  
 radikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiradikaaleja, 6 - 10 hiiliatomia sisältäviä aryylioksi-  
 radikaaleja, aminoradikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliminoradikaaleja, dialkyyliminoradikaaleja, jonka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, asyyliminoradikaaleja, jonka asyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliminoradikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä asyyliradikaaleja, aryylikarbonyyliradikaaleja, jonka aryyliosa sisältää 6 - 10 hiiliatomia, syaani-, karboksi-, karbamyyl-, alkyylisyaaniradikaaleja, joiden alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, dialkyylisyaaniradikaaleja, jonka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia tai alkoksikarbonyyliradikaaleja, jonka alkoksiossa sisältää 1 - 4 hiiliatomia.

Ar esittää erityisesti fenyyli-, 2- tai 3-tienyyli-  
 radikaalia tai 2- tai 3-furyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla, samanlaisella tai erilaisella atomilla tai radikaalilla, joiksi on valittu halogeeniatomeita ja alkyyl-, alkoksi-, amino-, alkyylimino-, dialkyylimino-, asyylimino-, alkoksikarbonyylimino- ja trifluorimetyyliradikaaleja.

Vielä aivan erityisesti Ar esittää fenyyli-  
 radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu kloori- tai fluoriatomilla tai alkyyliradikaalilla (metyyli), alkoksiradikaalilla (metoksi), dialkyyliminoradikaalilla (dimetyylimino), asyyliminoradikaalilla (asetyylimino) tai alkoksikarbonyyliminoradikaalilla (tert-butoksikarbonyylimino) tai 2- tai 3-tienyyli- tai 2- tai 3-furyyliradikaalilla.

EP-patenttihakemuksessa nro 400 971 on kuvattu yleisen kaavan (Ia) mukaisen B-laktaamin valmistusta, jossa hydroksifunktio on suojattu, esimerkiksi 1-etoksietyyliradikaalilla kondensoimalla asylioksiasetyyli N-bentsy-

lideeni-p-metoksianiliiniin, jonka jälkeen poistetaan p-metoksifenyyliiradikaali ja korvataan asyylioksiradikaali hydroksifunktiota suojaavalla ryhmällä, kuten 1-etoksietyyliiradikaalilla. Tämä menetelmä johtaa raseemisen yhdisteen muodostumiseen, jonka erottaminen on välttämätöntä, jotta saataisiin 3R,4S-isomeeriä, joka on hyödyllinen valmistettaessa terapeuttisesti aktiivisia taksoideja.

3-hydroksi-4-aryyli-2-atsetidinoneita, joiden enantiomeerinen puhtaus on suuri, voidaan valmistaa Ojiman et al.:in kuvaamalla menetelmällä, J. Org. Chem., 56, 1681 - 1683 (1991), jossa käytetään kiraalisia (silyylioksi) asestaattiradikaaleja, joita ei ole kaupallisesti saatavana ja jotka edellyttävät niitä valmistettaessa entsyymaattista erottamista.

EP-patenttihakemuksessa nro 525 589 kuvataan yleisen kaavan (Ia) mukaisen  $\beta$ -laktaamin valmistusta, jossa hydroksifunktio on mahdollisesti esteröity ja jossa L-treoniinin aryyli-imiinijohdannainen saatetaan reagoimaan asetyylihalogenidin kanssa, haluttu diastereoisomeeri erotetaan, sitten poistetaan L-treoniinista peräisin oleva kiraalinen apuaine. Yleensä imiiniä saadaan in situ saatamalla bentsaldehydi reagoimaan L-treoniinin kanssa, jonka hydroksifunktio on suojattu. Diastereoisomeerien seos, joka on yleensä 10/1-suhteessa 3R,4S-entantiomeerin hyväksi, erotetaan tavanomaisilla menetelmillä, kuten kiteyttämällä tai kromatografiolla. Erotus voidaan suorittaa joko muodostamalla atsetidiinirengas tai suojaavien ryhmien poistamisen jälkeen. Tämä menetelmä edellyttää lukuisten vaiheiden käyttöä.

Nyt on havaittu, ja se on tämän keksinnön kohteena, että yleisen kaavan (Ia) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa stereoselektiivisesti menetelmällä, jossa on vähän vaiheita, helposti ja taloudellisesti saatavista raaka-aineista.

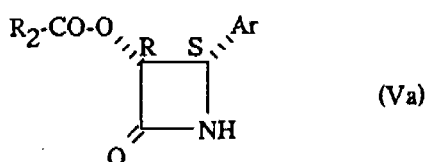


$R_3$  esittää 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyli-  
radikaalia, ja

Hal esittää halogeeniatomia, kuten kloori- tai bro-  
miatomia.

5 Keksinnön mukaan yleisen kaavan (Ia) mukainen  
 $\beta$ -laktaami 3R,4S-muodossa on peräisin yleisen kaavan (IIa)  
mukaisesta yhdisteestä, kun kiraali-induktori on korvattu  
vetyatomilla, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen  
kaava on:

10



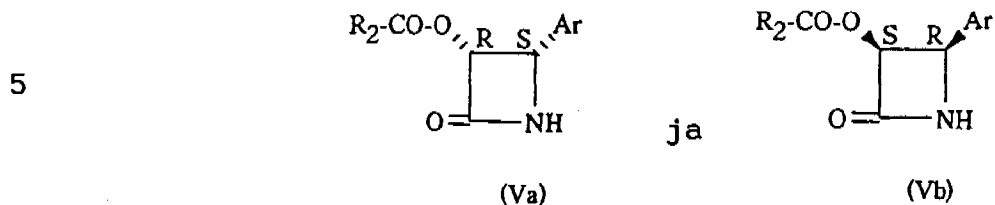
15 jossa Ar ja  $R_2$  ovat samoja kuin edellä, ja joka saippuoi-  
daan, jolloin saadaan yleisen kaavan (Ia) mukaista yhdis-  
tettä.

Yleisen kaavan (IIa) mukaisen yhdisteen kiraali-  
induktorin korvaaminen vetyatomilla suoritetaan yleensä  
20 hydrolyysillä cerium- ja ammoniumnitraatin tai 2,3-dikloo-  
ri-5,6-disyaanibentsokinonin tai merkuriasetaatin tai bis-  
(trifluoriasetoksi)jodibentseenin läsnä ollessa suoritta-  
malla reaktio vedessä tai hydro-orgaanisessa liuoksessa  
0 - 50 °C:n lämpötilassa, mieluiten noin 20 °C:ssa tai  
25 elektrokemiallisella hapetuksella. Orgaanisena liuottimena  
käytetään mieluiten nitriliä, kuten asetonitriliä tai  
esteriä, kuten metyyliasetaattia tai etyyliasetaattia.

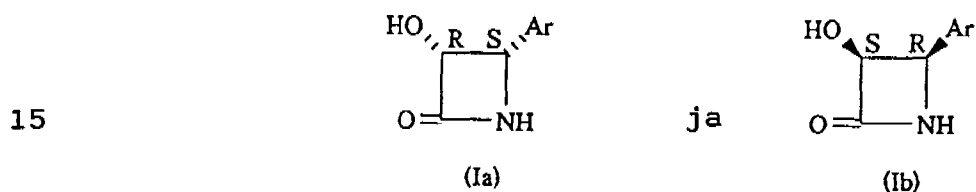
Yleisen kaava (Va) mukaisen esterin saippuointi  
suoritetaan emäksisessä ympäristössä. Mieluiten käytetään  
30 ammoniakkia liuotettuna alifaattiseen alkoholiin, kuten  
metanoliin tai etanoliin.

Erään keksinnön toteutuksen mukaan kiraali-induk-  
torin korvaaminen suoritetaan yleisen kaavan (IIa) ja  
(IIb) mukaisten yhdisteiden seokselle edellä kuvatuissa

olosuhteissa, jolloin saadaan seos yhdisteitä, joiden yleiset kaavat ovat:



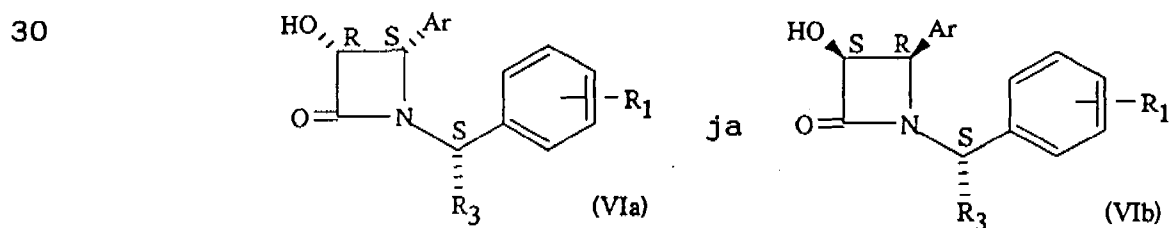
10 jossa Ar ja R<sub>2</sub> ovat samoja kuin edellä ja joka saippuoidaan edellä kuvatuissa olosuhteissa, jolloin saadaan seos yhdisteitä, joiden yleiset kaavat ovat:



josta erotetaan yleisen kaavan (Ia) mukainen yhdiste kiteyttämällä tai kiraalifaasikromatografialla.

20 Yleisen kaavan (Ia) ja (Ib) mukaisten yhdisteiden erottaminen suoritetaan selektiivisellä kiteyttämällä sopivassa orgaanisessa liuottimessa. Orgaanisena liuottimena käytetään aivan erityisesti nitriiliä, kuten asetonitriiliä tai esterä, kuten etyyliasetaattia.

25 Erään keksinnön menetelmän toisen toteuttamistavan mukaan ensin suoritetaan yleisen kaavan (IIa) ja (IIb) mukaisten yhdisteiden seoksen saippuointi, jolloin saadaan seos yhdisteitä, joiden yleiset kaavat ovat:



josta erotetaan komponentti (VIa), joka esteröidään, jolloin saadaan yleisen kaavan (IIa) mukaista yhdistettä, jonka kiraali-induktori korvataan edellä kuvatuissa olosuhteissa, jolloin saadaan yleisen kaavan (Va) mukaista yhdistettä, joka saippuoidaan yleisen kaavan (Ia) mukaiseksi yhdisteeksi edellä kuvatuissa olosuhteissa.

Yleisten kaavojen (IIa) ja (IIb) mukaisten yhdisteiden seoksen saippuointi suoritetaan emäksisessä liuoksessa. Mieluiten käytetään ammoniakkia alifaattisessa alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa.

Yleisten kaavojen (VIa) ja (VIb) mukaisten yhdisteiden erottaminen suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä, kuten kiteyttämällä tai kromatografialla. Mieluiten suoritetaan selektiivinen kiteyttäminen sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten nitriilissä, esimerkiksi asetonitriilissä, tai esterissä, kuten etyyliasetaatissa.

Yleisen kaavan (VIa) mukaisen yhdisteen esteröinti yleisen kaavan (IIa) mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä saattamalla happo, jonka yleinen kaava on:



jossa  $R_2$  on sama kuin edellä, tai tämän hapon johdannainen, kuten halogenidi, anhydridi tai seka-anhydridi, reagoimaan yleisen kaavan (VIa) mukaisen yhdisteen kanssa. Mieluiten käytetään happohalogenidia emäksisen aineen, kuten epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi natriumbikarbonaatin tai orgaanisen emäksen, kuten tertiäärisen amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa.

Yleisen kaavan (IIa) tai (IIb) mukaisten yhdisteiden seosta saadaan saattamalla yleisen kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa suorittamalla reaktio yleensä  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n ja  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n välisessä lämpötilassa, mieluiten noin  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa

emäksen läsnä ollessa, joksi valitaan tertiäärisiä amiineita (trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, di-isopropyylietyyliamiini) tai pyridiini organisessa liuotuksessa, joksi valitaan alifaattisia hiilivetyjä, jotka on mahdollisesti halogenoitu, kuten metyleenikloridi tai kloroformi tai aromaattisia hiilivetyjä, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleenit.

Yleisen kaavan (IV) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa olosuhteissa, joita ovat kuvanneet M. Furukawa et al., Chem. Pharm. Bull., 25, 181 - 184 (1977).

Yleisen kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet, joita on valmistettu tämän keksinnön menetelmällä, ovat erityisen hyödyllisiä valmistettaessa taksoideja, kuten Taksoteeria, taksolia tai niiden analogeja suorittamalla reaktio esimerkiksi EP-patenttijulkaisussa nro 400 971 kuvatuissa olosuhteissa tai happamassa ympäristössä tapahtuneen aukeamisen jälkeen, I. Ojiman et al. mukaan, J. Org. Chem., 56, 1681 - 1683 (1991) suorittamalla reaktio EP-patenteissa nro 0 336 840 ja 0 336 841 kuvatuissa olosuhteissa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

#### Esimerkki 1

Liuokseen, jossa on 1,9 g kahden 3-asetoksi-4-fenyli-2-atsetidinonin epimeerin (3R,4S) ja (3S,4R) seosta 20 cm<sup>3</sup>:ssä metanolia, injektoidaan sekoittaen vedetöntä kaasumaista ammoniakkia noin 20 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen 10 cm<sup>3</sup>:stä etyyliasetaattia, jolloin saadaan 1,2 g valkoisia kiteitä, joiden kiertokyky on  $[\alpha]_D^{20} = +117^\circ$  (c = 0,52; metanoli). Nämä kiteet kiteytetään uudelleen kolme kertaa asetoni-triilistä, kunnes kiertokyky on vakio. Näin saadaan 0,40 g (3R,4S)-3-hydroksi-4-fenyli-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 191 °C:ssa ja joiden fysikaaliset ominaispiirteet ovat kaikilta kohdin

identtisiä Iwao Ojiman et al. kuvaamien piirteiden kanssa, Tetrahedron., 1992, 48(34), 6985 - 7012.

$[\alpha]_D^{20} = +182^\circ$  (c = 0,65; metanoli)

NMR-spektri: (200 MHz; DMSO d<sub>6</sub>; δ ppm:inä).

5 4,75 (d, J = 5, 1H: -CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,99 (suuri t, J = 5 Hz, 1H: -CHOH); 5,88 (d, J = 5 Hz, 1H: -OH); 7,25 - 7,45 (mt, 5H: -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,52 (suuri s, 1H: =NH).

10 3-hydroksi-4-fenyyli-2-atsetidinonin kahden epimeeerin (3R,4S) ja (3S,4R) seosta voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 5,1 g 3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-fenyyli-2-atsetidinonin kahden diastereoisomeerin seosta molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina (3R,4S) ja (3S,4R) 165 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, lisätään tipottain 45 minuutin aikana sekoittaen ja noin 0 °C:n lämpötilassa, liuos, jossa on 27,5 g ammonium- ja ceriumnitraattia 250 cm<sup>3</sup>:ssä tislattua vettä. Saatua liuosta sekoitetaan 30 minuuttia 0 °C:ssa, sitten 1 tunti noin 20 °C:n lämpötilassa ja lisätään natriumvetykarbonaattia kyllästykseen asti. Reaktioseosta uutetaan 3 kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään 2 kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 5,1 g valkoisia kiteitä, jotka puhdistetaan kromatografisesti 190 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 4 cm:n pylvääseen (eluantti: dikloorimetaani) ja kerätään 20 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 2,8 g valkoisia kiteitä, jotka kiteytetään 20 cm<sup>3</sup>:stä etyyliasetaatia, jolloin saadaan 2,2 g 3-asetoksi-4-fenyyli-2-atsetidinonin kahden epimeeerin (3R,4S) ja (3S,4R) seosta valkoisina kiteinä, jotka

sulavat 170 °C:ssa ja joiden fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{20} = -8,2^\circ$  ( $c = 0,78$ ; metanoli)

NMR-spektri: (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  ppm:inä).

5 1,68 (s, 3H:  $-\text{OCOCH}_3$ ); 5,04 (d,  $J = 5$  Hz, 1H:  $-\text{CHOCOCH}_3$ );  
5,88 (dd,  $J = 5$  ja 2,5 Hz, 1H:  $-\text{CHC}_6\text{H}_5$ ); 6,63 (mf, 1H:  
=NH); 7,25 - 7,45 (mt, 5H:  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-  
fenyyli-2-atsetidinonin kahden diastereoisomeerin seosta  
10 molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina (3R,4S)  
ja (3S,4R) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liukeseen, jossa on 13,2 g N-bentsyliden-(S)-[1-  
(4-metoksifenyyli)etyyliamiinia] 100  $\text{cm}^3$ :ssä kloroformia,  
lisätään sekoittaen ja noin 20 °C:n lämpötilassa 10,3  $\text{cm}^3$   
15 trietyyliamiinia, sitten reaktioseos jäähdytetään, kunnes  
lämpötila on noin -20 °C ja lisätään tipottain 75 minuutin  
aikana ja pitämällä se tässä lämpötilassa 4  $\text{cm}^3$  2-asetok-  
siasetyylikloridia 50  $\text{cm}^3$ :ssä kloroformia. Saatua liuosta  
sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, lisätään  
20 sitten 40  $\text{cm}^3$  tislattua vettä ja 200  $\text{cm}^3$  dikloorimetaa-  
nia. Orgaaninen faasi erotetaan dekantoimalla, pestään 20  
 $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä, sitten peräkkäin 50  $\text{cm}^3$ :llä 1 N  
kloorivetyhapon vesiliuosta, 20  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä,  
30  $\text{cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja  
25 2 kertaa 10  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä, kuivataan magnesium-  
sulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kui-  
viin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saa-  
daan 16 g ruskeata öljyä, joka puhdistetaan kromatografi-  
sesti 100 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on  
30 pakattu halkaisijaltaan 3 cm:n pylvääseen (eluantti: di-  
kloorimetaani) ja kerätään 20  $\text{cm}^3$ :n fraktioita. Vain ha-  
luttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja kon-  
sentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa)  
40 °C:ssa. Näin saadaan 11,8 g valkoisia kiteitä, jotka  
35 kiteytetään uudelleen 15  $\text{cm}^3$ :stä di-isopropylioksidia,

jolloin saadaan 4,4 g 3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-4-fenyyli-2-atsetidinonia kahden diastereoisomeerin (3R,4S) ja (3S,4R) muotojen seosta molaarisissa suhteissa 75/25, valkoisina kiteinä, jotka sulavat 70 °C:ssa.

5 N-bentsylideeni-(S)-[1-(4-metoksifenyyli)etyyliamiini] voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liukseen, jossa on 5,6 g bentsaldehydiä 25 cm<sup>3</sup>:ssä dikloorimetaania, lisätään sekoittaen ja noin 20 °C:n lämpötilassa 8,5 g (S)-1-(4-metoksifenyyli)etyyliamiinia ja 10 5 g 4 Å:n molekyylisiivilää. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:ssa, suodatetaan sitten lasisintterillä, joka on varustettu celitellä. Lasisintteri pestään 3 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä dikloorimetaania ja suodokset yhdistetään, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 15 kPa) noin 40 °C:ssa. Näin saadaan 13,4 g N-bentsylideeni-(S)-[1-(4-metoksifenyyli)etyyliamiini]a vaaleanruskeana öljynä.

$[\alpha]_D^{20} = +13,4^\circ$  (c = 0,70; metanoli)

(S)-1-(4-metoksifenyyli)etyyliamiinia voidaan valmistaa H.O. Bernhart et al.:in kuvaamalla menetelmällä, 20 Helv. Chim. Acta, 1973, 56(4), 1266 - 1303.

#### Esimerkki 2

Liukseen, jossa on 2,0 g (3R,4S)-3-asetoksi-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia 100 cm<sup>3</sup>:ssä metanolia, injektoidaan sekoittaen vedetön kaasumainen ammoniakivirta noin 25 20 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 2,0 g valkoisia kiteitä, jotka kiteytetään uudelleen 8 cm<sup>3</sup>:stä etyyliasetaattia, jolloin saadaan 1,3 g 30 (3R,4S)-3-hydroksi-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 130 °C:ssa ja jonka fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{20} = +119^\circ$  (c = 0,64; metanoli)

NMR-spektri: (300 MHz; DMSO d<sub>6</sub>; δ ppm:inä).

4,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H: -CH-(3-tienyyli)]; 4,92 (dd, J = 7 ja 4,5 Hz, 1H: -CHOH); 5,92 (d, J = 7 Hz, 1H: -OH); 7,04 (dd, J = 5 ja 1,5 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 4-asemassa); 7,35 (dd, J = 3 ja 1,5 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 2-asemassa); 7,51 (dd, J = 5 ja 3 Hz, 1H: -H ja 3-tienyylin 5-asemassa); 8,50 (s, 1H: =NH).

(3R,4S)-3-asetoksi-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

10 Liuokseen, jossa on 5,1 g (3R,4S)-3-asetoksi[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia 150 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, lisätään tipottain 45 minuutin aikana sekoittaen ja noin 0 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 27 g ammonium- ja ceriumnitraattia 225 cm<sup>3</sup>:ssä tislattua vettä. Saatua liuosta sekoitetaan 15 minuuttia 0 °C:ssa, sitten 1 tunti noin 20 °C:ssa ja lisätään natriumvetykarbonaattia kyllästykseen asti. Reaktioseos uutetaan 3 kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään 4 kertaa 15 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 5 g valkoisia kiteitä, jotka puhdistetaan kromatografisesti 190 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 3,5 cm:n pylvääseen [eluantti: dikloorimetaanimetanoli (99,5 - 0,5 tilavuuksina)] ja kerätään 20 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 2,1 g (3R,4S)-3-asetoksi-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 168 °C:ssa ja jonka fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

30 NMR-spektri: (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä).  
 1,80 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H: -CHOCOCH<sub>3</sub>);  
 5,88 (dd, J = 5 ja 2,5 Hz, 1H: -CH(3-tienyyli)]; 6,41 (mf,  
 35 1H: =NH); 7,04 (dd, J=5 ja 1Hz, 1H: -H 3-tienyylin 4-ase-

massa); 7,27 (mt naamioituneena liuotinjäämän vyöhykkeeseen: -H 3-tienyylin 2-asemassa); 7,35 (dd, J = 5 ja 3 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 5-asemassa).

5 (3R,4S)-3-asetoksi[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 5,1 g (3R,4S)-3-hydroksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia 75 cm<sup>3</sup>:ssä dikloorimetaania, lisätään 1,5 cm<sup>3</sup> pyridiiniä, sitten tipottain 15 minuutin aikana sekoittaen ja noin 20 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 1,36 cm<sup>3</sup> asetyylikloridia 10 cm<sup>3</sup>:ssä dikloorimetaania. Saatua liuosta sekoitetaan 2,5 tuntia noin 20 °C:ssa, lisätään sitten 0,75 cm<sup>3</sup> pyridiiniä, 0,45 cm<sup>3</sup> asetyylikloridia ja pidetään sekoituksessa noin 20 °C:ssa 1 tunnin ajan. Sitten reaktioseokseen lisätään 25 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja sekoitetaan 5 minuuttia. Vesifaasi erotetaan dekantoimalla, uutetaan sitten 50 cm<sup>3</sup>:llä dikloorimetaania. Orgaaniset faasi yhdistetään, pestään 2 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, 20 kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 5,9 g kiinteää valkoista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti 110 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 3 cm:n 25 pylvääseen [eluantti: dikloorimetaani-metanoli (99 - 1 tilavuuksina)] ja kerätään 20 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa.

Näin saadaan 5,6 g (3R,4S)-3-asetoksi-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 60 °C:ssa ja jonka fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä).  
 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H: -CHCH<sub>3</sub>); 1,71 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>); 3,75  
 35 (s, 3H: -OCH<sub>3</sub>); 4,62 ja 5,51 [(2d, J = 5 Hz, 1H kukin:

-CHOCOCH<sub>3</sub> ja -CH-(3-tienyyli)]; 4,87 (q, J = 7 Hz, 1H: -CHCH<sub>3</sub>); 6,73 [d, J = 8,5 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (-H 3 ja -H 5)]; 6,89 (dd, J = 5 ja 1,5 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 4-asemassa); 7,02 [(mt, 3H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(-H 2 ja H 6) ja -H 3-tienyylin 2-asemassa)]; 7,16 (dd, J = 5 ja 3 Hz, 1H: H 3-tienyylin 5-asemassa).

(3R,4S)-3-hydroksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

10 Liuokseen, jossa on 10,5 g 3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonin kahden diastereoisomeerin seosta molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina (3R,4S) ja (3S,4R) 150 cm<sup>3</sup>:ssä metanolia, injektoidaan sekoittaen vedetöntä kaasumaista ammoniakivirtaa noin 20 °C:n lämpötilassa 2,5 tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen ensimmäisen kerran 25 cm<sup>3</sup>:stä etyyliasetaatia, sitten toisen kerran 18 cm<sup>3</sup>:stä asetonitriiliä. Näin saadaan 5,2 g (3R,4S)-3-hydroksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 150 °C:ssa ja jonka fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä).

25 1,38 (d, J = 7,5 Hz, 3H: -CHCH<sub>3</sub>); 3,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H: -OH); 3,81 (s, 3H: -OCH<sub>3</sub>); 4,63 [d, J = 5 Hz, 1H: -CH-(3-tienyyli)]; 4,89 (dd, J = 7,5 ja 5 Hz, 1H: -CHOH); 4,97 (q, J = 7,5 Hz, 1H: -CHCH<sub>3</sub>); 6,85 [d, J = 8 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(-H 3 ja -H 5)]; 7,11 (dd, J = 5 ja 1,5 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 4-asemassa); 7,15 (d, J = 8 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(-H 2 ja -H6)]; 7,22 (dd, J = 3 ja 1,5 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 2-asemassa); 7,37 (dd, J = 5 ja 3 Hz, 1H: -H 3-tienyylin 5-asemassa).

35 3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(3-tienyyli)-2-atsetidinonin kahden diastereoisomeerin

seosta molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina (3R,4S) ja (3S,4R) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

5 Liuokseen, jossa on 9,2 g (S)-N-(3-tienyyli)metyli-  
den-(S)-[1-(4-metoksi)fenyylietyyliamiinia] 75 cm<sup>3</sup>:ssä kloro-  
roformia, lisätään sekoittaen ja noin 20 °C:n lämpötilassa  
10,5 cm<sup>3</sup> trietyyliamiinia, sitten reaktioseos jäädytetään,  
kunnes lämpötila on noin -20 °C ja lisätään tipottain 75  
minuutin aikana ja pitämällä se tässä lämpötilassa 4 cm<sup>3</sup>  
2-asetoksiasetyylikloridia 40 cm<sup>3</sup>:ssä kloroformia. Saatua  
10 liuosta sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:ssa, lisätään  
sitten 40 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja 200 cm<sup>3</sup> dikloorimetaania.

Orgaaninen faasi erotetaan dekantoimalla, pestään  
40 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, sitten peräkkäin 75 cm<sup>3</sup>:llä 1 N  
kloorivetyhapon vesiliuosta, 25 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä,  
15 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta  
ja 2 kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivataan magne-  
siumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten  
kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin  
saadaan 16,5 g ruskeata öljyä, joka puhdistetaan kromato-  
20 grafisesti 170 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka  
on pakattu halkaisijaltaan 3,5 cm:n pylvääseen [eluantti:  
dikloorimetaani-metanoli (99,5 - 0,5 tilavuuksina)] ja  
kerätään 20 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Vain haluttua yhdistettä si-  
sältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin  
25 alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan  
10,6 g 3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-  
(3-tienyyli)-2-asetidinonin kahden diastereoisomeerin  
seosta molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina  
(3R,4S) ja (3S,4R) paksuna keltaisena öljynä.

30 (S)-N-(3-tienyyli)metylideeni-(S)-[1-(4-metoksi)-  
fenyylietyyliamiini]a voidaan valmistaa seuraavalla taval-  
la:

Liuokseen, jossa on 3,5 g 3-tiofeenikarbaldehydiä  
20 cm<sup>3</sup>:ssä dikloorimetaania, lisätään sekoittaen ja noin  
35 20 °C:n lämpötilassa 5,8 g (S)-1-(4-metoksifenyyli)etyyli-

amiinia ja 4 g 4 Å:n molekyyliiivilää. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten celitellä varustetulla lasisintterillä. Lasisintteri pestään 3 kertaa 15 cm<sup>3</sup>:llä dikloorimetaania ja suodokset yhdistetään, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) noin 40 °C:n lämpötilassa. Näin saadaan 9,25 g (S)-N-(3-tienyyli)metylideeni-(S)-[1-(4-metoksi)fenyylietyyliamiini]a okranvärisinä kiteinä, jotka sulavat 60 °C:ssa.

10                   **Esimerkki 3**

Liuokseen, jossa on 3,88 g (3R,4R)-3-asetoksi-4-(2-tienyyli)-2-atsetidinonia 60 cm<sup>3</sup>:ssä metanolia, injektoidaan sekoittaen vedetöntä kaasumaista ammoniakivirtaa noin 5 °C:n lämpötilassa tunnin ajan. Reaktioseos konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Kiinteä jäännös puhdistetaan kromatografisesti 180 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 4 cm:n pylvääseen [eluantti: dikloorimeetaani-metanoli (95 - 5 tilavuuksina)] ja kerätään 10 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 2,24 g (3R,4R)3-hydroksi-4-(2-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 174 °C:ssa ja joiden fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$  (c = 0,53; metanoli)

NMR-spektri: [200 MHz; DMSO d<sub>6</sub>; δ ppm:inä]: 4,96 [ab raja, 2H: -CH-(2-tienyyli) ja -CHOH]; 6,05 (leveä mf, 1H: -OH); 6,95 - 7,10 (mt, 2H: -H 4-asemassa ja -H 2-tienyylin 3-asemassa); 7,47 (mt, 1H: -H 2-tienyylin 5-asemassa); 8,64 (mf, 1H: -NH).

(3R,4R)-3-asetoksi-4-(2-tienyyli)-2-atsedinonia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

35                   Liuokseen, jossa on 3,75 g (3R,4R)-3-asetoksi-[(S)-1-(3,4-dimetoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(2-tienyyli)-2-atse-

tidinonia 110 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, lisätään tipottain 75 minuutin aikana sekoittaen ja noin -5 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 21,84 g ammonium- ja ceriumnitraattia 180 cm<sup>3</sup>:ssä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta. Lisäyk-

5 sen loputtua lisätään 100 cm<sup>3</sup> kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Reaktioseos uutetaan 3 kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään 150 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan

10 kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 4,1 g marenkimaista kermanväristä ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti 400 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 3 cm:n pylvääseen [eluantti: dikloorimetaani-metanoli (98 - 2 ti-

15 lavuuksina)] ja kerätään 15 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 1,40 g (3R,4R)-3-asetoksi-4-(2-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 176 °C:ssa

20 ja joiden fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:  
 $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$  (c = 0,49; metanoli)  
 NMR-spektri: [200 MHz; DMSO d<sub>6</sub>;  $\delta$  ppm:inä]: 1,82 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>); 5,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H: -CHOCOCH<sub>3</sub>); 5,83 [dd, J = 4,5 ja 2,5 Hz, 1H: -CH-(2-tienyyli)]; 7,95 - 7,10 (mt, 2H: -H 4-asemassa ja -H 2-tienyylin 3-asemassa); 7,60 (suuri d, J = 4,5 Hz, 1H: -H 2-tienyylin 5-asemassa); 9,00 (mf, 1H: -NH-).

(3R,4R)-3-asetoksi-[(S)-1-(3,4-dimetoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(2-tienyyli)-2-atsetidinonia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

30

Liuokseen, jossa on 45,95 g (S)-N-(2-tienyyli)metyliideeni-[1-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamiinia] 450 cm<sup>3</sup>:ssä kloroformia ja 70 cm<sup>3</sup>:ssä trietyyliamiinia, lisätään tipottain 3 tunnin aikana sekoittaen ja noin -30 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 22,1 cm<sup>3</sup> asetoksiasetyylikloridia 150

35

cm<sup>3</sup>:ssä kloroformia. Lisäyksen loputtua reaktioseosta kuumennetaan, kunnes lämpötila on noin 20 °C ja sitä pidetään sekoituksessa tässä lämpötilassa 15 tuntia. Sitten lisätään 200 cm<sup>3</sup> kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta.

5 Orgaaninen faasi dekantoidaan, pestään 2 kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivataan sitten magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 76,7 g kastanjanruskeita kiteitä, jotka kiteytetään uudelleen 250 cm<sup>3</sup>:stä

10 absoluuttista etanolia, jolloin saadaan 25,4 g (3R,4R)-3-asetoksi-1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-(2-tienyyli)-2-atsetidinonia valkoisina kiteinä, jotka sulavat 100 °C:ssa ja joiden fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8° (c = 0,50; metanoli)

15 NMR-spektri: (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  ppm:inä): 1,45 (d, J = 7,5 Hz, 3H: -CHCH<sub>3</sub>); 1,87 (s, 3H: -COCH<sub>3</sub>); 3,82 ja 3,89 (2s, 3H kukin: -OCH<sub>3</sub>); 4,91 ja 5,69 [2d, J = 4,5 Hz, 1H kukin: -CHOCOCH<sub>3</sub> ja -CH-(2-tienyyli)]; 4,99 (q, J = 7,5 Hz, 1H: -CHCH<sub>3</sub>); 6,70 - 7,05 [mt, 5H: -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(-H 2, H 5, H 6),

20 -H 4-asemassa ja -H 2-tienyylin 3-asemassa]; 7,33 (dd, J = 4,5 ja 2 Hz, 1H: -H 2-tienyylin 5-asemassa).

(S)-N-(2-tienyyli)metylideeni-[1-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamiini]a voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

25 Liuokseen, jossa on 43,8 g (S)-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamiinia 400 cm<sup>3</sup>:ssä dikloorimetaania, lisätään sekoittaen noin 20 °C:n lämpötilassa 16,8 cm<sup>3</sup> 2-tiofeenikarboksaldehydiä ja 35 g 4 Å:n molekyyliksiivilää. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa,

30 suodatetaan sitten celitellä varustetulla lasisintterillä. Lasisintteri pestään 3 kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä dikloorimetaania ja suodokset yhdistetään, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 45,95 g(S)-N-(2-tienyyli)metylideeni-[1-(3,4-dimetoksife-

nyyli)etyyliamiini]a värittömänä öljynä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  (c = 0,52; metanoli)

NMR-spektri: (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä): 1,58 (d, J = 7 Hz, 3H: -CHCH<sub>3</sub>); 3,86 ja 3,90 (2s, 3H kukin: -OCH<sub>3</sub>); 4,48 (q, J = 7 Hz, 1H: -CHCH<sub>3</sub>); 6,84 (d; J = 8 Hz, 1H: -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(-H 5); 6,88 (dd, J = 8 ja 1,5 Hz, 1H: -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(-H 6); 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H: -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(-H2); 7,06 (dd, J = 4,5 ja 3 Hz, 1H: -H 2-tienyylin 4-asemassa); 7,29 (suuri d, J = 3 Hz, 1H: -H 2-tienyylin 3-asemassa); 7,39 (suuri d, J = 4,5 Hz, 1H: -H 2-tienyylin 5-asemassa); 8,41 (s, 1H: -CH=N-).

(S)-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamiinia voidaan valmistaa V.M. Potatov et al.:in kuvaamalla menetelmällä, Vestn. Mosk. Univ., Ser. 2: Khim. 1997, 18(4), 446 (CA: 88, 62074c).

#### Esimerkki 4

Tekemällä kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,8 g (3R,4S)-3-asetoksi-4-(4-tiatsolyyli)-2-atsetidinonia, saadaan 0,52 g (3R,4S)-3-hydroksi-4-(4-tiatsolyyli)-2-atsetidinonia beigenvärisinä kiteinä, jotka sulavat 190 °C:ssa ja joiden fysikaaliset ominaispiirteet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{20} = +112$  (c = 0,51; metanoli)

NMR-spektri: (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä): 4,91 [(d, J = 5 Hz, 1H: -CH-(4-tiatsolyyli)]; 5,00 (dd, J = 8 ja 5 Hz, 1H: -CHOH); 5,93 (d, J = 8 Hz, 1H: -OH); 7,50 (d, J = 2 Hz, 1H: -H 4-tiatsolyylin 5-asemassa); 8,55 (suuri s, 1H: -NH-); 9,10 (d, J = 2 Hz, 1H: -H 4-tiatsolyylin 2-asemassa):

Tekemällä kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä lähtöaineina sopivia raaka-aineita, valmistetaan seuraavia välituotteita:

(3R,4S)-3-asetoksi-4-(4-tiatsolyyli)-2-atsetidinoni valkoisina kiteinä, jotka sulavat 155 °C:ssa ja jonka fysikaaliset ominaisuudet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  ppm:inä): 1,85 (s, 3H:  $-\text{OCOCH}_3$ ); 5,35 (d,  $J = 5$  Hz, 1H:  $-\text{CHOCOCH}_3$ ); 6,03 [(dd,  $J = 5$  ja 2,5 Hz, 1H:  $-\text{CH}-(4\text{-tiatsolyyli})$ ]; 6,45 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H:  $-\text{NH}-$ ); 7,4 (d,  $J = 2$  Hz, 1H:  $-\text{H}$  4-tiatsolyylin 5-asemassa); 8,86 (d,  $J = 2$  Hz, 1H:  $-\text{H}$  4-tiatsolyylin 2-asemassa).

(3R,4S)-3-asetoksi[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(4-tiatsolyyli)-2-atsetidinoni valkoisina kiteinä, jotka sulavat 110 °C:ssa ja jonka fysikaaliset ominaisuudet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  ppm:inä): 1,39 (d,  $J = 7$  Hz, 3H:  $-\text{CHCH}_3$ ); 1,80 (s, 3H:  $-\text{OCOCH}_3$ ); 3,80 (s, 3H:  $-\text{OCH}_3$ ); 4,97 (q,  $J = 7$  Hz, 1H:  $-\text{CHCH}_3$ ); 5,00 ja 5,72 [2d,  $J = 5$  Hz, 1H kukin:  $-\text{CHOCOCH}_3$  ja  $-\text{CH}-(4\text{-tiatsolyyli})$ ]; 6,84 [d,  $J = 7,5$  Hz, 2H:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(-\text{H} 3$  ja  $-\text{H} 5)$ ]; 7,13 [d,  $J = 7,5$  Hz, 2H:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(-\text{H} 2$  ja  $-\text{H} 6)$ ]; 7,19 (d,  $J = 2$  Hz, 1H:  $\text{H}$  4-tiatsolyylin 5-asemassa); 8,79 (d,  $J = 2$  Hz, 1H:  $\text{H}$  4-tiatsolyylin 2-asemassa).

(3R,4S)-3-hydroksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(4-tiatsolyyli)-2-atsetidinoni valkoisina kiteinä, jotka sulavat 90 °C:ssa ja jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  ppm:inä): 1,25 (d,  $J = 7$  Hz, 3H:  $-\text{CHCH}_3$ ); 3,78 (s, 3H:  $-\text{OCH}_3$ ); 4,53 (d,  $J = 11$  Hz, 1H:  $-\text{OH}$ ); 4,65 [(d,  $J = 5$  Hz, 1H:  $-\text{CH}-(4\text{-tiatsolyyli})$ ]; 4,93 (q,  $J = 7$ , 1H:  $-\text{CHCH}_3$ ); 5,02 (dd,  $J = 11$  ja 5 Hz, 1H:  $-\text{CHOH}$ ); 6,85 [(d,  $J = 7,5$  Hz, 2H:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(-\text{H} 3$  ja  $-\text{H} 5)$ ]; 7,13 [(d,  $J = 7,5$  Hz, 2H:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(-\text{H} 2$  ja  $-\text{H} 6)$ ]; 7,19 (d,  $J = 2$  Hz, 1H:  $-\text{H}$  4-tiatsolyylin 5-asemassa)]; 8,85 (d,  $J = 2$  Hz, 1H:  $-\text{H}$  4-tiatsolyylin 2-asemassa)].

3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(4-tiatsolyyli)-2-atsetidinonin kahden diastereoisomeerin seos molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina (3R,4S) ja (3S,4R) paksuna keltaisena öljynä.

(S)-N-(4-tiatsolyyli)metylideeni-[(4-metoksi)-1-fenyylieetyyliamiini] paksuna keltaisena öljynä.

4-tiatsolikarbaldehydi, jota on valmistettu A. Dondonin et al. kuvaamalla menetelmällä, *Synthesis*, 1987, 998 - 1001.

#### Esimerkki 5

Tekemällä kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä lähtöaineina 1,15 g (3R,4S)-3-asetoksi-4-(5-tiatsolyyli)-2-atsetidinonia, saadaan 0,85 g (3R,4R)-3-hydroksi-4-(5-tiatsolyyli)-2-atsetidinonia beigenvärisinä kiteinä, jotka sulavat 180 °C:ssa ja joiden ominaispiirteet ovat seuraavat:

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$  (c = 0,45; metanoli)

NMR-spektri: [300 MHz; DMSO d<sub>6</sub>; δ ppm:inä]:

5,00 (dd, J = 5 ja 8 Hz, 1H: CHOH); 5,06 [dd, J = 5 Hz, 1H: -CH-(5-tiatsolyyli)]; 6,23 (d, J = 8 Hz, 1H: -CH: -OH); 7,80 (suuri s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 4-asemassa); 8,69 (mt, 1H: -NH-); 9,02 (suuri s, 1H: H 5-tiatsolyylin 2-asemassa),

Tekemällä kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä sopivia lähtöaineita, valmistetaan seuraavat välituotteet:

(3R,4R)-3-asetoksi-4-(5-tiatsolyyli)-2-atsetidinoni valkoisina kiteinä, jotka sulavat 140 °C:ssa ja joiden ominaispiirteet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä): 1,89 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 5,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H: -CHOCOCH<sub>3</sub>); 5,90 [(mt, 1H: -CH-(5-tiatsolyyli)]; 7,03 (mt, 1H: -NH-); 7,82 (s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 4-asemassa); 8,83 (s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 5-asemassa)

(3R,4R)-3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(5-tiatsolyyli)-2-atsetidinoni valkoisina kiteinä, jotka sulavat 90 °C:ssa ja joiden ominaispiirteet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä): 1,38 (d, J = 7 Hz, 3H: -CHCH<sub>3</sub>); 1,90 (s, 3H: -OCOCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H:

-OCH<sub>3</sub>); 4,97 (q, J = 7 Hz, 1H: -CHCH<sub>3</sub>); 4,97 ja 5,75 (2d, J = 5 Hz, 1H kukin: -CHOCOCH<sub>3</sub> ja -CH-(5-tiatsolyyli)]; 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(-H 3 ja -H 5)]; 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (-H 2 ja -H 6)); 7,71 (s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 4-asemassa); 8,83 (s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 2-asemassa).

(3R,4R)-3-hydroksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(5-tiatsolyyli-2-atsetidinoni valkoisina kiteinä, jotka sulavat 160 °C:ssa ja joiden ominaispiirteet ovat seuraavat:

NMR-spektri: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ ppm:inä): 1,39 (d, J = 7 Hz, 3H: -CHCH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H: -OCH<sub>3</sub>); 4,85 ja 5,00 [2d, J = 5 Hz, 1H kukin: -CH-(5-tiatsolyyli) ja -CHOH]; 4,95 (q, J = 7 Hz, 1H: -CHCH<sub>3</sub>); 5,18 (suuri s, 1H: -OH); 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(-H 3 ja -H 5)]; 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 2H: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(-H 2 ja -H 6)]; 7,68 (s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 4-asemassa); 8,82 (s, 1H: -H 5-tiatsolyylin 2-asemassa).

3-asetoksi-[(S)-1-(4-metoksifenyyli)]-1-etyyli-4-(5-tiatsolyyli)-2-atsetidinonin kahden diastereoisomeerin seos molaarisissa suhteissa 75/25 vastaavasti muotoina (3R,4R) ja (3S,4S) paksuna keltaisena öljynä.

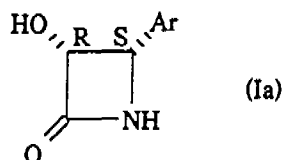
(S)-N-(5-tiatsolyyli)metylideeni-[(4-metoksi)-1-fenyylietyyliamiini] paksuna keltaisena öljynä.

4-tiatsolikarbaldehydi, jota on valmistettu A. Dondonin et al. kuvaamalla menetelmällä, Synthesis, 1987, 998 - 1001.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä  $\beta$ -laktaamin valmistamiseksi, jonka yleinen kaava on:

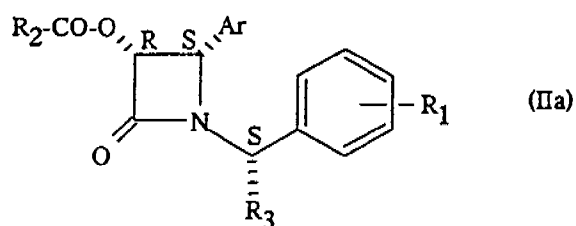
5



10 jossa Ar esittää fenyyli- tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -naftyyli-  
radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai  
useammalla atomilla tai radikaalilla, joiksi on valittu  
halogeeniatomeita (fluori, kloori, bromi, jodi) alkyyli-,  
alkenyyl-, alkynyyli-, aryyli-, aryylialkyyli-, alkoksi-,  
15 tioalkyyli-, aryylioksi-, tioaryyli-, hydroksi-, hydrok-  
sialkyyli-, merkapto-, formyyl-, asyyli-, asyyliamino-,  
aroyliamino-, alkoksikarbonyyliamino-, amino-, alkyyl-  
amino-, dialkyyliamino-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-,  
karbamyyli-, dialkyylkarbamyyli-, syaani-, nitro- tai  
20 trifluorimetyyliradikaaleja, ja on selvää, että muiden  
radikaalien alkyyliradikaalit ja alkyyliosat sisältävät  
1 - 4 hiiliatomia, että alkenyyli- ja alkynyyli-  
radikaalit sisältävät 2 - 8 hiiliatomia ja aryyli-  
radikaalit ovat fe-  
nyyliradikaaleja tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -naftyyli-  
radikaaleja tai sit-  
25 ten Ar esittää 5 atomin ketjun muodostamaa heterosyklistä  
aromaattista radikaalia ja sisältää yhden tai useamman  
samanlaisen tai erilaisen atomin, joiksi on valittu typ-  
pi-, happi tai rikkiatomi ja joka on mahdollisesti substi-  
tuoitu yhdellä tai useammalla samanlaisella tai erilaisel-  
30 la substituentilla, joiksi on valittu halogeeniatomeita  
(fluori, kloori, bromi, jodi), ja 1 - 4 hiiliatomia sisäl-  
täviä alkyyliradikaaleja, 6 - 10 hiiliatomia sisältäviä  
aryyliradikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkoksira-  
dikaaleja, 6 - 10 hiiliatomia sisältäviä aryylioksi-  
35 kaaleja, aminoradikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä

alkyyliaminoradikaaleja, dialkyyliaminoradikaaleja, jonka kukin alkyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, asyyliaminoradikaaleja, jonka asyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliaminoradikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä asyyli-  
 5 radikaaleja, aryylikarbonyyliradikaaleja, jonka aryyliososa sisältää 6 - 10 hiiliatomia, syaani-, karboksi-, karbamyyli-, alkyyli-  
 10 karbamyyli-  
 radikaaleja, joiden alkyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, dialkyylikarbamyyli-  
 radikaaleja, jonka kukin alkyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia tai alkoksikarbonyyliradikaaleja, jonka alkoksiososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että kiraali-induktoriryhmä korvataan yhdisteestä, jonka yleinen kaava on:

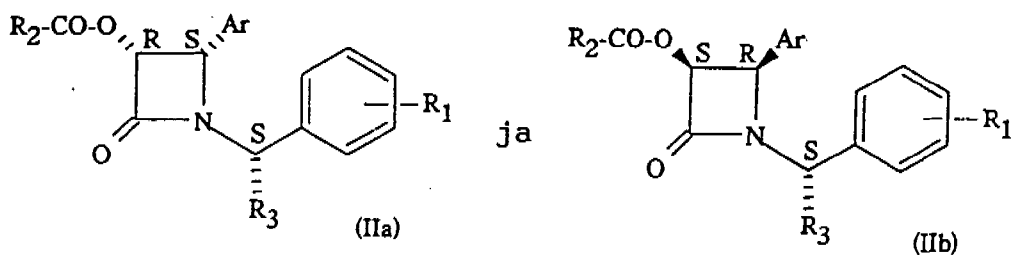
15



20

tai yhdisteiden seoksesta, joiden yleinen kaava on:

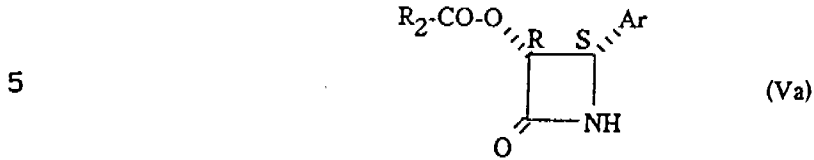
25



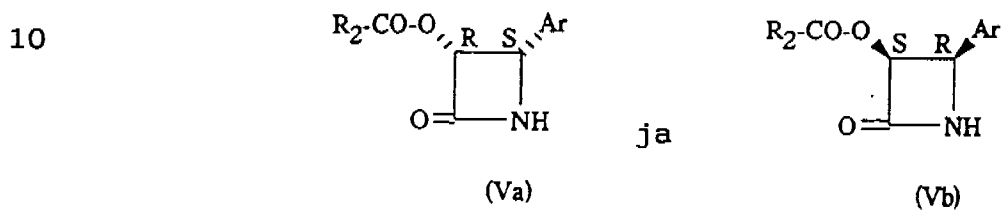
30

jossa  $R_1$  esittää yhtä tai useampaa samanlaista tai erilais-  
 ta substituenttia, joiden pitää olla orto- tai para-ase-  
 30 massassa ja joiksi valitaan 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä al-  
 koksiradikaaleja, 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä tioalkyy-  
 liradikaaleja tai dialkyyliaminoradikaaleja, joiden kukin  
 alkyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia,  $R_2$  esittää alkyyli-  
 radikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia ja  $R_3$  esittää

1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



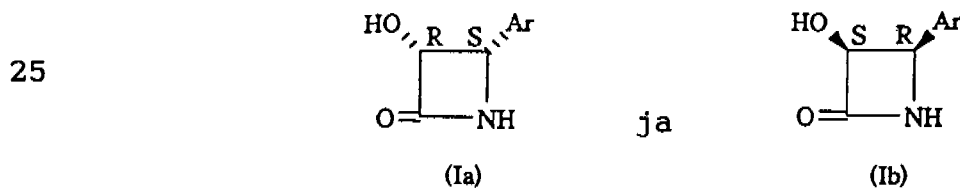
tai näiden yhdisteiden seosta, joiden yleinen kaava on:



15 jossa Ar ja R<sub>2</sub> ovat samoja kuin edellä, ja joka saippuoidaan, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



tai yhdisteiden seosta, joiden yleinen kaava on:



30 josta yleisen kaavan (Ia) mukainen yhdiste erotetaan selektiivisellä kiteytyksellä tai kromatografialla kiraali-faasissa.

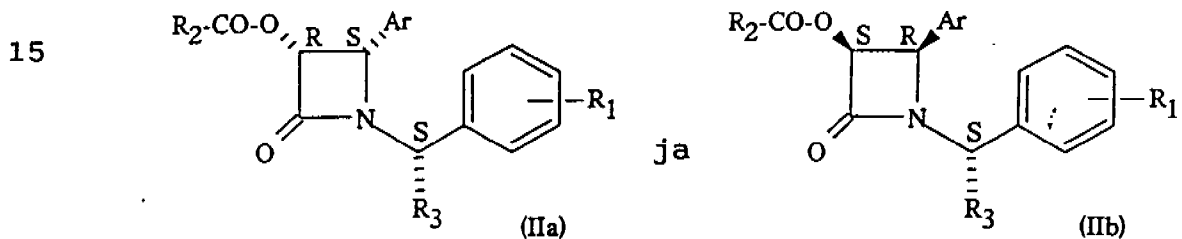
35 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kiraali-induktoriryhmän korvaaminen suoritetaan hydrolyysillä cerium- ja ammoniumnitraatin tai 2,3-dikloori-5,6-disyaani-p-bentsokinonin tai

merkuriasetaatin tai bis(trifluoriasetoksi)jodibentseenin läsnä ollessa suorittamalla reaktio hydro-orgaanisessa liuoksessa 0 - 50 °C:n lämpötilassa elektrokemiallisella hapetuksella.

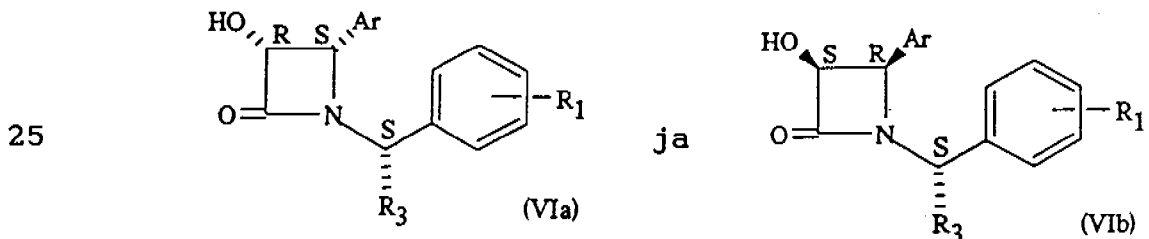
5           3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin valitaan nitrileistä ja estereistä.

10           4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saippuointi suoritetaan alifaattiseen alkoholiin liuotetun ammoniakkin avulla.

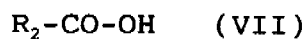
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saippuoidaan yhdisteiden seos, joiden yleinen kaava on:



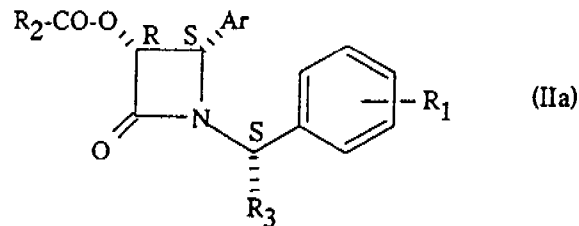
20 joissa Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> ovat samoja kuin edellä, jolloin saadaan yhdisteiden seos, joiden yleinen kaava on:



30 joissa Ar, R<sub>1</sub> ja R<sub>3</sub> ovat samoja kuin edellä ja joista yleistä kaavaa VIa vastaava komponentti eristetään ja esteröidään hapolla, jonka yleinen kaava on:

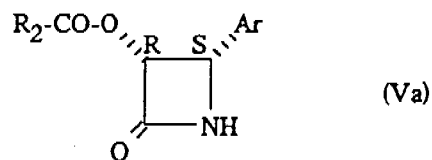


35 jossa R<sub>2</sub> on sama kuin edellä, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



jossa Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> ovat samoja kuin edellä ja joiden kiraali-induktoriryhmä korvataan, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:

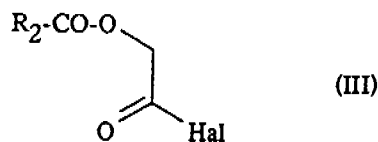
10



15 joka saippuoidaan, jolloin saadaan yleisen kaavan (Ia) mukaista yhdistettä.

6. Jommankumman patenttivaatimuksen 1 tai 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan (IIa) mukaista yhdistettä tai yleisen kaavan (IIa) ja (IIb) mukaisten yhdisteiden seosta saadaan saattamalla happohalogenidi, jonka yleinen kaava on:

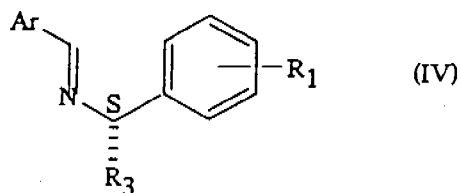
20



25

jossa R<sub>2</sub> on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 ja Hal esittää halogeeniatomia, reagoimaan kiraalin imiinin kanssa, jonka yleinen kaava on:

30



jossa  $A_r$ ,  $R_1$  ja  $R_3$  ovat samoja kuin patenttivaatimuksessa 1.