

(19) HU MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG	SZABADALMI LEÍRÁS	(11) (13) 197896 B
 ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL	(22) A bejelentés napja: 87.07.09. (21) 3097/87 (33) US: (32) 86.07.10. (31) 884 124 (41) (42) A közzététel napja: 1988.03.28. (45) Megjelent: 1990.01.29.	(51) Int.Cl. C 07 D 403/04 Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA
	(72) Feltalálók: COOPER Robin David Grey, Indianapolis, Indiana, US	(73) Szabadalmaz: Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, US

**(54) ELJÁRÁS KIRÁLIS AZETIDINON-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (1) általános képletű vegyület előállítására. Az (1) általános képletben

R jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, benzil-oxi-csoport vagy benzoil-oxi-csoport,

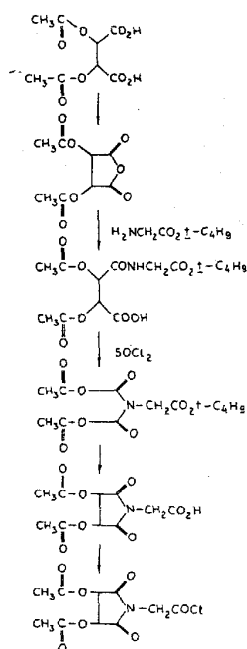
R₁ benzoil-oxi- vagy 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, vagy benzil-oxi-csoport,

R₂ jelentése fenil-(2—4 szénatomos)-alkenil-, furil-(2—4 szénatomos)-alkenil- vagy benzil-oxi-karbonil-(1—4 szénatomos)-alkenil-csoport, és

R₃ hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkoxi-fenil- vagy 2—6 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-csoport.

Az (1) általános képletű vegyületek alkalmas köztitermékek ismert antibakteriális anyagok előállítási folyamatában.

1. ábra



1

A találmány tárgya eljárás antibiotikum-szintézisben alkalmazható köztitermékek, közelebről királis azetidinon köztitermékek előállítására β -laktám antibiotikumok aszimmetrikus szintéziséhez.

A β -laktám antibiotikumok előállítására több módszert leírtak. Az egyik ilyen módszer keténnek egy iminnel történő úgynevezett 2+2 cikloaddícióját alkalmazza. Újabban sok munka foglalkozik a β -laktám vegyületek cikloaddíciós módszerrel történő aszimmetriás előállításával, így például N. Ikota és A. Hanaki, *Heterocycles*, 22. kötet, 10. szám, (1984) 2227–2230. oldal. Azetidinon köztitermékeket alkalmaztak előzőleg cefalosporin izomerek előállítására, Doyle és munkatársai [*Can. J. Chem.*, 55: 484 (1977)]. A helyes sztereokémiájú β -laktám antibiotikumok előállításához egy sztereoszelektív folyamat igen kívánatos lenne, hogy elkerüljük a nehézkes és költséges rezolválási lépést.

Az iminekkel történő 2+2 cikloaddícióban, melyben sztereoszelektíven kialakítjuk az azetidinonokat, hasznos királis segédanyagok a 3,4-dibenzil-oxi- (vagy -dialkanoil-oxi) szukcinimido-acetil-halogenidek. Például, a 3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido-acetil-kloridot cinnamaldehydből és p-anizidinből képzett iminnel kondenzálják, hogy 3-(3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido)-4-sztilil-1-(4-metoxifenil)-azetidin-2-ont állítsanak elő. A cisz-azetidinonok alkalmas köztitermékek a β -laktám antibiotikumok előállítására.

A találmány olyan 1-helyen nem szubsztituált azetidinonokat szolgáltat, melyek a 3-helyen a királis segédanyaggal, 4-helyen szubsztituált alkenilcsoporttal, például sztililcsoporttal szubsztituáltak.

A találmány tárgya eljárás az (1) általános képletű — ahol

R jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, benzil-oxi-csoport, vagy benzil-oxi-csoport,

R₁ benzil-oxi- vagy 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, vagy benzil-oxi-csoport,

R₂ jelentése fenil-(2—4 szénatomos)-alkenil-, furil-(2—4 szénatomos)-alkenil- vagy benziloxi-karbonil-(1—4 szénatomos)-alkenil-csoport, és

R₃ hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkoxifenil- vagy 2—6 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-csoport — vegyületek előállítására.

Az alábbiakban értelmezzük a találmányban használt kifejezéseket: 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport a formil-oxi-, acetoxi-, n-propionoxi-, n-butil-oxi-, pivaloil-oxi-csoport és hasonló, alacsony homológszámú alkanoil-oxi-csoportok; m-alkoxi-fenil-csoport, ahol az alkoxicsoport 1—4 szénatomos, a m-metoxi-fenil-, m-etoxi-fenil-, -terc-butoxi-fenil-csoport és hasonló 1—4 szénatomos alkoxicsoportot tartalmazó alkoxi-fenil-csoportok.

Az (1) általános képletű azetidinon 3-helyzetű 3,4-diszubsztituált szukcinimidocsoport-

2

2

ja királis segédanyagként szolgál a 2+2 cikloaddícióban az azetidinongyűrű kialakításakor. Ez a csoport indukálja a kívánt sztereokémiai szerkezet kialakulását a β -laktám gyűrű 3-as és 4-es szénatomján, azokon az aszimmetriás központokon, melyekhez az R és/vagy R₁ csoportok kapcsolódnak. Így például a 3S,4S-diszubsztituált szukcinimidocsoport 3S,4R-azetidinont eredményez, míg a 3R,4R-szubsztituált szukcinimidocsoport 3R,4S-azetidinont.

A találmány további tárgya eljárás az (1) általános képletű azetidinonok előállítására az in situ előállított, (A) általános képletű, 3-szubsztituált vagy 3,4-diszubsztituált szukcinimid-származék és a (B) általános képletű imin úgynevezett 2+2 cikloaddícióján keresztül. Az (A) és (B) általános képletekben az R, R₁, R₂ és R₃ jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

A királis ketén segédanyagokat a megfelelő szukcinimido-acetil-halogenidből állíthatjuk elő bázissal, például egy tercier-aminnal, mint amilyen a trietil-amin.

A cikloaddícióban szereplő iminhez könnyen hozzájuthatunk egy R₃NH₂ általános képletű aminnak és egy R₂-CHO általános képletű aldehidnek a kondenzációjával. Így például az amin és az aldehidet száraz toluolban molekulaszita jelenlétében reagáltatva, imint kapunk. Eljárhatunk úgy is, hogy az imin képződésekor keletkező vizet azeotropos desztillációval távolítjuk el.

A cikloaddíciót vízmentes szerves oldószerben végezzük —80°C és 25°C közötti hőmérsékleten. A ciklokondenzációt előnyösen —78°C és 0°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Az imint és a szukcinimido-acetil-halogenidet általában ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, de használhatjuk valamelyik köztes anyagot feleslegben is.

A felhasználható oldószer lehet például halogénezett szénhidrogén — metilén-klorid, kloroform, triklór-etán, stb. —; éter — tetrahidrofuran, dioxán —; nitril — acetonitril, propionitril — és ezeknek az oldószereknek a keveréke. A vegyületek találmány szerinti előállításánál a metilén-klorid az előnyös oldószer.

A ciklokondenzációban használt tercier amin a királis segédanyaggal ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, de alkalmazhatjuk kis feleslegben is. Tercier amin lehet egy trialkil-amin, például trietil-amin.

A 2+2 cikloaddíciót általában úgy hajtjuk végre, hogy az aminból és a szukcinimido-acetil-kloridból in situ előállítjuk a ketént, és ennek oldatához hozzáadjuk az imin oldatát. Miután a reakciókeveréket —78°C-on kevertettük, a hőmérsékletét 0°C-ra emeljük, és hagyjuk, hogy befejeződjön a reakció. Az azetidinon terméket a szokásos kinyerési eljárásokkal különítjük el a 'reakciókeverékből. Ez általában úgy történik, hogy a reakciókeveréket bepároljuk, a nyers terméket vízzel nem elegyedő oldószerben, például etil-

-acetátban oldjuk, híg savval és bázissal mosuk, szárítjuk és bepároljuk. A terméket tovább tisztítjuk átkristályosítással vagy kromatográfiás módszerrel, például HPLC-vel.

A szukcinimido-acetil-halogenid királis segédanyagot borkősavból, vagy, ha az R és R₁ egyikének jelenléte hidrogénatom, almasavból nyerjük. A D-borkősavból a 3S,4S-diszubsztituált szukcinimido-acetil-halogenidet, az L-borkősavból a 3R,4R-izomer kapjuk meg.

A királis segédanyagot úgy állítjuk elő, hogy a borkősavat acilezzük vagy O-alkilezzük, a diacil- vagy di-O-alkil-borkősavat egy savanhidriddel reagáltatjuk, kialakítva a borostyánkősav-anhidridet, az anhidridet glicin-észterrel reagáltatjuk, az így kapott nem gyűrűs félamid-észtert gyűrűvé zárva, nyerjük a 3,4-diszubsztituált szukcinimido-ecetsav-észtert. Az észtercsoportot eltávolítjuk, és a szabad savat savkloriddá alakítjuk.

A monoszubsztituált szukcinimido királis segédanyagot az almasavból nyerjük a borostyánkősav-anhidriden és a szukcimiden keresztül a fent leírtak szerint.

A királis segédanyag előállításának reakcióvázlatát az 1. ábrán mutatjuk be, ahol kiindulási anyagként diacetyl-borkősav szerepel.

Az (1) általános képletű azetidionok előállításához például a következő királis segédanyagok használhatók fel: 3,4-dibenzoil-oxi-szukcinimido-acetil-klorid, 3-benzoil-oxi-szukcinimido-acetil-klorid, 3,4-diacetyl-oxi-szukcinimido-acetil-klorid, 3-acetoxi-szukcinimido-acetil-klorid, 3,4-dipropionoxi-szukcinimido-acetil-klorid, dibenzil-oxi-szukcinimido-acetil-klorid, 3-difenil-metoxi-szukcinimido-acetil-klorid.

A 2+2 cikloaddicióban felhasznált imineket a fentebb leírtak szerint állítjuk elő egy R₃NH₂ általános képletű amin és egy R₂-CHO általános képletű aldehid kondenzációval. Alkalmazható amin például a p-anizidin, benzil-amin, metil-glicinát és a terc-butyl-glicinát. Aldehidként például cinnamaldehydet, m-metoxi-cinnamaldehydet, furfur-akroleint, terc-butyl-(3-formil-akrilát)-ot, benzil-(3-formil-akrilát)-ot és difenil-metil-(3-formil-akrilát)-ot használhatunk.

Előnyösek a találmány szempontjából azok az (1) általános képletű vegyületek, ahol az R és R₁ jelentése egyaránt acetoxi- vagy benzoil-oxi-csoport. További előnyös vegyületek azok, ahol R₃ jelentése 4-metoxi-fenil-csoport.

Az (1) általános képletű vegyületek alkalmas köztitermékek ismert antibakteriális anyagok előállítási folyamatában. Így például a királis segédanyagként szolgáló szukcinimidocsoportot könnyen lehasíthatjuk az azetidionról egy kétlépéses reakción keresztül, megkapva a 3β-amino-azetidiont.

Az elmondottak részletesebb szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

Az 1—4. példákban a kiindulási anyagok előállítására ismertettünk módszereket.

1. példa

5 A 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-ecetsav-klorid előállítását a következő reakciólépéseken keresztül valósítjuk meg:

10 a) A 3S,4S-dibenzoil-oxi-borostyánkősav-anhidrid előállításához 189,5 g (0,5 mól) dibenzoil-borkősav-monohidrátot (S,S; D=+110°) adunk 1200 ml ecetsavanhidridhez, és az oldatot 24 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet hűtőszekrényben lehűtjük, szűrjük, a terméket hideg ecetsavanhidriddel mossuk és csökkentett nyomáson, 40°C hőmérsékleten szárítjuk. 118 g borostyánkősavanhidridhez jutunk (69%-os termelés).

20 40 g dibenzoil-oxi-borkősavval további 29,1 g anhidridet kapunk az előbbieik szerint.

25 b) A terc-butyl-(3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-acetát) előállításához az a) pont szerint előállított 3S,4S-dibenzoil-borostyánkősavanhidridből 103,8 g-ot (305 mmól) feloldunk 90 ml metilén-kloridban, és az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük. A hideg oldatot 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 40 g (305 mmól) terc-butyl-glicinát 100 ml metilén-kloridban készült oldatához. A reakciókeveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 18 órán keresztül kevertetjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, hab alakban megkapva a terc-butyl-glicinát fél-savamidját.

35 A fél-savamidot 1 liter benzolban oldjuk, 60 ml tionil-kloridot adunk az oldathoz, és visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 1 órán át. A reakciókeveréket szárazra pároljuk, a szilárd bepárlási maradékot dietil-éterben eldörzsöljük, leszűrjük és a szűrletet szárítjuk. A fenti eljárást ötször megismételjük, hogy a szilárd anyagból kiextraháljuk a terméket, és a végső szűrletet szilikagélre visszük. A szilikagélből a terméket 1% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. 115,6 g terc-butyl-(3S,4S-dibenzoil-szukcinimido-acetát)-ot kapunk. (84%-os termelés).

45 c) A 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-ecetsav előállításához 15 g (33 mmól), fentiek szerint előállított terc-butyl-(szukcinimido-acetát)-ot minimálisan szükséges mennyiségű metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz hozzáadunk 15 ml trifluor-ecetsavat, és 16 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldatot szárazra pároljuk, és a savas terméket hagyjuk kikristályosodni. A kristályos savat 5% dietil-étert tartalmazó ciklohexánban eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 12,84 g 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-ecetsavat kapunk (98%-os termelés).

60 $[\alpha]^{25} = -150,70^\circ$ (c=1, metanol).
Elemanalízis a C₂₀H₁₅NO₈ képlet alapján: számított: C: 60,46, H: 3,81, N: 3,53%; mért: C: 60,60, H: 4,08, N: 3,27%.

65 d) A 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-ecetsav-klorid előállításához a fentiek szerint

előállított savból 96 g-ot (242 mmól) feloldunk 2 liter metilén-kloridban, és 725 mmól (3 ekvivalens) oxalil-kloridot, majd 1 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Az oldatot 3 órán keresztül kevertetjük, majd szárazra pároljuk. A szilárd savkloridot dietil-éter/metilén-klorid elegyében kevertetjük, szűrjük és szárítjuk, 96,1 g savkloridhoz jutva (96%-os termelés).

2. példa

A 3S,4S-diacetoxi-szukcinimido-ecetsav-kloridot az alábbi reakciólépéseken keresztül állítjuk elő:

a) A 3S,4S-diacetoxi-borostyánkősav-anhidrid előállításához 50 g (333 mmól) D-borostyánkősavat és 100 ml ecetsav-anhidridet összekeverünk, és 60°C hőmérsékleten melegítünk, amíg oldathoz nem jutunk. Az oldatot lehűtjük, és szobahőmérsékleten kevertetjük 16 órán át. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk. 26 g 3S,4S-diacetoxi-borostyánkősav-anhidridet kapunk (36%-os termelés).

b) A terc-butil-(3S,4S-diacetoxi-szukcinimido-acetát) előállításához 21,6 g (100 mmól), az a) pont szerint előállított anhidridet feloldunk 200 ml metilén-kloridban. Az oldathoz hozzáadunk 13,1 g (100 mmól) terc-butil-glicinátot, és 24 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket szárazra pároljuk, így 34,7 g nyers félsavamidot kapunk. A félsavamidot 250 ml benzolban oldjuk, 20 ml tionil-kloridot adunk hozzá, és az oldatot visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 45 percen át. A reakciókeveréket szárazra pároljuk, a bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, 1n sósavval és sóoldattal mossuk. Szárítás után az oldatot bepároljuk, olajos terméket nyerve. Az olajat szilikagélen (Water's Prep-500) kromatográfiájuk, eluensként 0–25% etil-acetátot tartalmazó toluolt használva. 16,33 g terméket nyerünk, ami kikristályosodik (50%-os termelés). A kristályokat dietil-éterben eldörzsölve mossuk.

e) A 3S,4S-diacetoxi-szukcinimido-ecetsav előállításához 8 g (24 mmól), a b) pont szerint előállított terc-butil-(3S,4S-diacetoxi-szukcinimido-acetát)-ot 15 ml metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 8 ml trifluor-ecetsavat, és az oldatot 18 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldatot szárazra párolva, 8,3 g savat nyerünk hab alakjában.

$[\alpha]^{25}_D = -91,7^\circ$ (metanol).

d) A 3S,4S-diacetoxi-szukcinimido-acetil-klorid előállításához a c) pont szerint előállított 13,55 g savat feloldunk 100 ml metilén-kloridban. 13 ml oxalil-kloridot adunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten kevertetjük 3 órán át. Az oldatot bepároljuk, a nyert habot toluollal kétszer azeotrop desztilláljuk, 14 g kívánt terméket nyerve (96%-os termelés).

3. példa

A 3S-acetoxi-szukcinimido-acetil-klorid előállítását az alábbi reakciólépéseken keresztül hajtjuk végre:

5 a) A 3S-acetoxi-borostyánkősav-anhidrid előállításához 26,8 g (200 mmól) S-almasavat 200 ml ecetsav-anhidridben melegítünk 60°C hőmérsékleten, amíg oldatot nem kapunk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 16 órán keresztül kevertetjük. Az oldatot ezután bepároljuk az anhidridet olajos maradekként nyerve.

15 b) A terc-butil-(3S-acetoxi-szukcinimido-acetát) előállításához 31,6 g, az a) pont szerint előállított anhidridet 200 ml metilén-kloridban oldjuk, egyszerre hozzáadunk 26,2 g terc-butil-glicinátot, és az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 16 órán keresztül. Az oldatot bepároljuk, a kapott olajos maradekot meleg metanollal reagáltatjuk, hogy a visszamaradt anhidridet elbontsuk. A metilalkoholt elpároljuk, a bepárlási maradékot benzolban tionil-kloriddal kevertetjük és a

20 2. példa b) pontjában leírt módszer szerint 54,2 g kívánt terméket kapunk olaj alakjában.

25 c) A 3S-acetoxi-szukcinimido-acetil-klorid előállításához 3,8 g, a) pontban leírtak szerint előállított terc-butil-észtert 15 ml metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 4 ml trifluor-ecetsavat (TFA) az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 18 órán át, majd szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A mosóvíz kémhatását pH=9 értékre állítjuk be, a vizes fázist háromszor extraháljuk etil-acetáttal, a kémhatást pH=2 értékre állítjuk be és a savas terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, bepároljuk, így 510 mg savat kapunk olaj alakjában (17%-os termelés). Az olaj 24 óra alatt kikristályosodik.

35 $[\alpha]^{25}_D = -31,34^\circ$ (metanol).

40 250 mg savat az előző példákban ismertetett módon tionil-kloriddal savkloriddá alakítunk.

4. példa

A 3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido-acetil-klorid előállítását az alábbi reakciólépéseken keresztül hajtjuk végre:

50 a) A 3S,4S-dibenzil-oxi-borostyánkősav-anhidrid előállításához 4,8 g nátrium-hidridet (60%) 250 ml dietil-éterben szuszpendálunk, és 30 perc alatt 12,36 g (60 mmól) dietil- α -tartarát 60 ml dietil-éterben készült oldatát adjuk cseppenként hozzá. Az oldatot visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 90 percen keresztül, majd az étert elpároljuk. A maradekhoz új étert adunk, kevertetjük és az étert újból elpároljuk. Ezt a műveletet nyolcnál többször megismételjük. A végső maradékhoz hozzáadunk 200 ml dimetil-formamidot, az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük és 14,3 ml (120 mmól) benzil-bromidot adunk az oldathoz 10 perc alatt. Az oldatot 14 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, szűrjük és száraz-

ra pároljuk. A dibenzilált diészter terméket olaj alakjában kapjuk meg.

A dibenzil-oxi-dietil-tartarátot az alábbiak szerint szappanosítjuk el:

15 g dibenzil-dietil-tartarát 60 ml etanolban készült oldatához hozzáadunk 50,8 ml 2n nátrium-hidroxidot, és az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 4 órán keresztül. 8,5 ml 12n sósavat adunk hozzá és szárazra pároljuk. A bepárlási maradékhoz etil-acetátot adunk, az oldatot szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. 13 g nyers dibenzilált borkósavat kapunk olaj alakjában.

12,8 g (38,8 mmól) diacidot feloldunk 100 ml ecetsavanhidridben, és az oldatot 20 órán keresztül kevertetjük. Az oldatot bepárolva, a nyers anhidridet olaj alakjában kapjuk meg. Az olajat dietil-éterben oldjuk, és pentánt adunk hozzá. Az anhidrid termék kristályosodik, a kristályokat kiszűrjük és dietil-éter/pentán forró elegyében átkristályosítjuk. Így 8,2 g kristályos 3S,4S-dibenzil-oxi-borostyánkősavanhidridhez jutunk (68%-os termelés).

b) A terc-butil-(3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido-acetát) előállításához 8,1 g (25,9 mmól), az a) pont szerint előállított anhidridet 100 ml metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 4,8 g terc-butil-glicinátot és az oldatot 3 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldatot bepároljuk, az olajos maradék kristályosodik. A kristályos maradékot dietil-éterben kevertetjük, kiszűrjük, 11,5 g félsavamidot kapunk.

11,5 g (26 mmól) félsavamidot feloldunk 120 ml benzolban, hozzáadunk 7,2 ml tionil-kloridot és az oldatot visszafolyatós hűtő alatt melegítjük másfél órán keresztül. Az oldatot szárazra pároljuk, a bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk és az így nyert oldatot háromszor 1n sósavval, kétszer nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, ismét 1n sósavval és végül sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos maradékot dietil-éter/Skellysolve B elegyében kristályosítjuk. A terméket dietil-éter/Skellysolve B 1:1 térfogatarányú elegyében oldjuk és szilikagélen engedjük át. A szűrletet bepárolva, 9,5 g terc-butil-(3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido-acetát)-ot nyerünk sárga olaj alakjában (86%-os termelés).

c) A 3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido-acetát előállításához 9,5 g, a b) pont szerint előállított terc-butil-észtert az előző példákban ismertetett trifluor-ecetsavas eljárással deészterifikálunk. 6,9 g savat kapunk (84%-os termelés).

6,9 g savat a fentebb leírtak alapján oxalil-kloriddal acetil-kloriddá alakítunk, így 6,77 g savkloridot kapunk (93%-os termelés).

5. példa

A 3 β -(3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido)-4 β -sztiril-1-(4-metoxi-fenil)-azetidin-2-on előállításához 3,1 g (7,56 mmól) 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-acetil-klorid 175 ml száraz

metilén-kloridban készült oldatát kevertetés mellett, cseppenként hozzáadjuk 1,7 g (7,18 mmól) imin oldatához, amit 1 ml trietil-amint tartalmazó metilén-kloridban állítottuk elő p-metoxi-anilinból és cinnamaldehydből. A kapott oldatot 90 percen keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd szárazra pároljuk és a bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1n sósavval, nátrium-hidrogén-karbonát vizes telített oldatával, ismét 1n sósavval és végül sóoldattal mossuk. Az oldatot szárítjuk és bepároljuk. A szilárd bepárlási maradékot metilén-klorid/dietil-éter elegyében átkristályosítjuk, első generációként 900 mg-ot kapunk az egyik izomerből; a második generáció a HPLC vizsgálat szerint az izomerek 1:1 arányú keverékéből áll.

20 6. példa

A 3S-(3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido)-4R-[2-(2-furil)-vinil]-1-terc-butil-oxi-karbonil-metil-azetidin-2-on előállításához 3,5 g 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-acetil-klorid 100 ml metilén-kloridban készült oldatát 2 perc alatt, cseppenként hozzáadjuk 1,9 g (8,1 mmól) imin oldatához, amit 1,2 ml (8,4 mmól) trietil-amint tartalmazó 20 ml száraz metilén-kloridban állítottuk elő terc-butil-glicinátból és 2 furil-akroleinből. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertetjük, majd szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot kétszer 1n sósavval, háromszor nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, ismét 1n sósavval és végül kétszer sóoldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A szilárd termék 5,2 g súlyú. A terméket metilén-kloridban oldjuk, és ciklohexánt adunk addig hozzá, amíg az oldat zavaros nem lesz. Állás közben a kívánt termék kikristályosodik, 1,17 g anyaghoz jutva (23%-os termelés).
Tömegspektrum: 614.
Optikai forgatóképesség: +87,6° (kloroform, c=10 mg/ml).
45 Elemanalízis a C₃₃H₃₀N₂O₁₀ képlet alapján: számított: C: 64,49, H: 4,92, N: 4,56%; mért: C: 64,26, H: 5,01, N: 4,33%.

50 7. példa

A 3S-(3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido)-4R-sztiril-1-(4-metoxi-fenil)-azetidin-2-on előállításához 6,77 g (17 mmól) 3S,4S-dibenzil-oxi-szukcinimido-acetil-kloridot feloldunk 75 ml metilén-kloridban. A -78°C hőmérsékletűre lehűtött oldathoz cseppenként hozzáadunk 3,8 ml trietil-amint, és 10 percen át kevertetjük. A hideg oldathoz 15 perc alatt kevertetés mellett hozzáadjuk a 4-metoxi-anilinból és cinnamaldehydből metilén-kloridban készített 4,8 g (20,3 mmól) imin oldatát. Folytatva az imin hozzáadását, a reakciókeveréket 0°C hőmérsékletre melegítjük, 2 órán át kevertetjük és 0,25M borkósavoldat hozzáadásával leállítjuk a reakciót. A szerves fázist elválasztjuk, szárazra pároljuk, és a bepárlási

maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 1n sósavval kétszer, nátrium-hidrogén-karbonát vizes, telített oldatával kétszer, ismét 1n sósavval és végül sóoldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. Hab alakjában 9,5 g nyers terméket kapunk. Ezt preparatív HPLC-vel tisztítva, 6,1 g terméket kapunk, melyben a 3S,4R és 3R,4S izomerek súlyaránya 85—99:15—10.

Fizikai állandók:

3S,4R-izomer:

IR-spektrum (CHCl_3): 1085, 1126, 1175, 1215, 1249, 1395, 1514, 1732, 1757 és 3019 cm^{-1} .
Tömegspektrum (mező-deszorpció): 588.

Elemanalízis a $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján: számított: C: 73,45, H: 5,48, N: 4,76; mért: C: 73,75, H: 5,72, N: 4,58.

Forgatóképesség: $[\alpha]_{589}^{250} = +108,57^\circ$; $[\alpha]_{365}^{250} = +579,28$.

3R,4S-izomer:

IR-spektrum (CHCl_3): 1029, 1088, 1127, 1215, 1249, 1396, 1514, 1733, 1757 és 3019 cm^{-1} .
Tömegspektrum (mező-deszorpció): 588.

Elemanalízis a $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján: számított: C: 73,45, H: 5,48, N: 4,76; mért: C: 73,22, H: 5,26, N: 4,80.

Forgatóképesség: $[\alpha]_{589}^{250} = +99,10^\circ$; $[\alpha]_{365}^{250} = +200,20^\circ$.

8. példa

A 3S-(3S,4S-diacetoxi)-4R-sztiril-1-(4-metoxi-fenil)-azetidin-2-on előállításához 14 g (48 mmól) 3S,4S-diacetoxi-szukcinimido-acetil-kloridot feloldunk 150 ml metilén-kloridban, mely 10 ml trietil-amint tartalmaz. A -78°C hőmérsékletre hűtött oldathoz csepenként hozzáadjuk 4-metoxi-anilinből és cinnamaldehydből metilén-kloridban készült 10 g (43 mmól) imin oldatát. A reakciókeveréket hagyjuk 2 óra alatt 0°C hőmérsékletre melegedni, és a reakciót 0,25M borkósavoldattal hozzáadásával leállítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot 1n sósavval és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és szárazra párolva 10 g nyers terméket kapunk. A terméket preponatív HPLC-vel tisztítjuk eluensként 0—25% etil-acetátot tartalmazó toluolt használva. 7,7 g kristályos terméket nyerünk (37% os termelés), ami a 3S,4R és a 3R,4S izomerek 7:30 súlyarányú keverékéből áll.

Tömegspektrum: 492

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ képlet alapján: számított: C: 63,41, H: 4,91, N: 5,69%; mért: C: 63,61, H: 5,09, N: 5,57%.

9. példa

A 3S-(3-acetoxi-szukcinimido)-4R-sztiril-1-(4-metoxi-fenil)-azetidin-2-ont a 8. példában leírtak szerint állítjuk elő, 280 mg 3-acetoxi-szukcinimido-acetil-kloridot trietil-amint tartalmazó metilén-kloridban 480 mg Schifff-bázissal reagáltatva, amit k-anizidinből és cinnamaldehydből állítottunk elő. Így 450 mg nyers azetidinont nyerünk, amit két napig áll-

va hagyva kristályosítunk. A kristályos termék az izomerek 55:45 súlyarányú keverékéből áll (NMR alapján megállapítva).

Tömegspektrum: 434.

- 5 Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján: számított: C: 66,35, H: 5,10, N: 6,45%; mért: C: 66,08, H: 4,85, N: 6,54%.

10. példa

- 10 A 3-(3S,4S-dibenzoil-oxi)-4-[2-(benzil-oxi-karbonil)-vinil]-1-terc-butyl-oxi-karbonil-metil-azetidin-2-on előállításához 1,19 g (2,86 mmól) 3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido-acetil-kloridot metilén-kloridban oldunk, a

- 15 -78°C hőmérsékletre hűtött oldathoz hozzáadunk 434 μl trietil-amint, és 15 percen keresztül kevertetjük. Ezután hozzáadunk 0,788 mg (2,6 mmól) imint, amit terc-butyl-glicinátból és 3-formil-akrilsav-benzil-észterből készítettünk. Az oldatot -78°C hőmérsékleten kevertetjük 2 órán keresztül, majd hagyjuk szoba-

- 20 hőmérsékletre melegedni. Szárazra párolva, a nyers termékeveréket szilárd anyag alakjában kapjuk meg. Ezt etil-acetátban oldjuk, az oldatot 1n sósavval kétszer, újból 1n sósavval és végül sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 1,69 g nyers terméket kapunk hab alakjában. A terméket preparatív HPLC-vel tisztítva, 820 mg tisztított termék-

- 25 hez jutunk (46%-os termelés), ami a 3S,4R és 3R,4S izomerek 74:26 súlyarányú keverékéből áll.
Tömegspektrum (field deszorpció): 683.
Optikai forgatóképesség: $-96,73^\circ$.

- 35 Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{11}$ képlet alapján: számított: C: 65,10, H: 5,02, N: 4,10%; mért: C: 65,25, H: 5,24, N: 4,07%.

11. példa

- 40 3β -Amino- 4β -[2-(2-furil)-vinil]-1-terc-butyl-oxi-karbonil-metil-azetidin-2-on előállításához 400 mg (0,65 mmól) 3S-(3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido)-4R-[2-(2-furil)-vinil]-1-terc-butyl-oxi-karbonil-metil-azetidin-2-ont feloldunk 6 ml tetrahidrofuran/metil-alkohol

- 45 1:1 arányú elegyében, hozzáadunk 52,8 mg (0,98 mmól) nátrium-metilátot és 20 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldatot szárazra pároljuk, a bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot 1n sósavval háromszor, nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával kétszer, sóoldattal kétszer mossuk, majd szárazra pároljuk.

- 50 A habos terméket 10% Skellysolve B-t tartalmazó dietil-éterben oldjuk és szilikagélén adszorbeáljuk. A terméket ugyanezzel az oldószerrel eluáljuk, 180 mg (7) képletű metanolízis-terméket nyerve. Ezt a 180 mg közttiterméket 5 ml metilén-kloridban oldjuk,

- 55 28 μl piridint és 66,7 mg foszfor-pentakloridot adunk hozzá. Egy órás kevertetés után a reakciókeverék mintájának NMR vizsgálata alapján a reakció teljesen végbement imino-klorid keletkezéséig. A reakciókeverékhez hozzáadunk 193 μl izobutyl-alkoholt és 2 órán át kevertetjük, majd szárazra pároljuk. A be-

- 60 60

- 65

párlási maradékot háromszor mossuk n-heptánnal. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát telített, vizes oldatával, majd 1n sósavval mossuk. A vizes, savas mosófolyadékot elválasztjuk, etil-acetáttal keverjük és a kémhatását pH=10 értékre állítjuk be. Az etil-acetátot elválasztjuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A 3-amino-azetidinon terméket etil-acetátban oldjuk és szilikagélen engedjük át. Az eluátumot szárazra párolva, 3,4 mg kívánt terméket kapunk egy izomerként (4,2%-os termelés).
Tömegspektrum: 292.

12. példa

A 3-(3S,4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido)-4S-sztiril-azetidin-2-on előállításához 10 g (16,2 mmól) 3-(3S-4S-dibenzoil-oxi-szukcinimido)-4S-sztiril-1-(4-metoxi-fenil)-azetidin-2-ont szuszpendálunk 170 ml víz és 230 ml acetonitril elegyében. A szuszpenziót -12°C és -15°C közötti hőmérsékletre hűtjük. Egy óra alatt hozzáadunk 36 g (66,2 mmól) cérium-ammónium-kloridot 60 ml vízben oldva. A reakciókeveréket -15°C hőmérsékleten kevertetjük 15 percen át, majd 0°C hőmérsékletűre melegítjük és további 15 percen keresztül kevertetjük. Az oldatot 4×200 ml etil-acetáttal mossuk, az etil-acetátos oldatokat egyesítjük, kétszer mossuk vízzel. Az etil-acetátos oldatot 200 ml 1n sósavval keverjük, és addig adunk hozzá nátrium-szulfidot, amíg a narancssárga szín el nem tűnik. A kevertetést 45 percen át folytatjuk, a szerves fázist elválasztjuk, kétszer vízzel, kétszer sóoldattal mossuk, szárítjuk, szárazra párolva, 10 g nyers termékhez jutunk hab alakjában. A terméket metilén-kloridban oldjuk, és hexánt adunk az oldathoz. 8,3 g kívánt terméket kapunk sárgás csapadék alakjában.
Tömegspektrum: 510.

Optikai forgatóképesség: -18,53° (c=1, metanol).

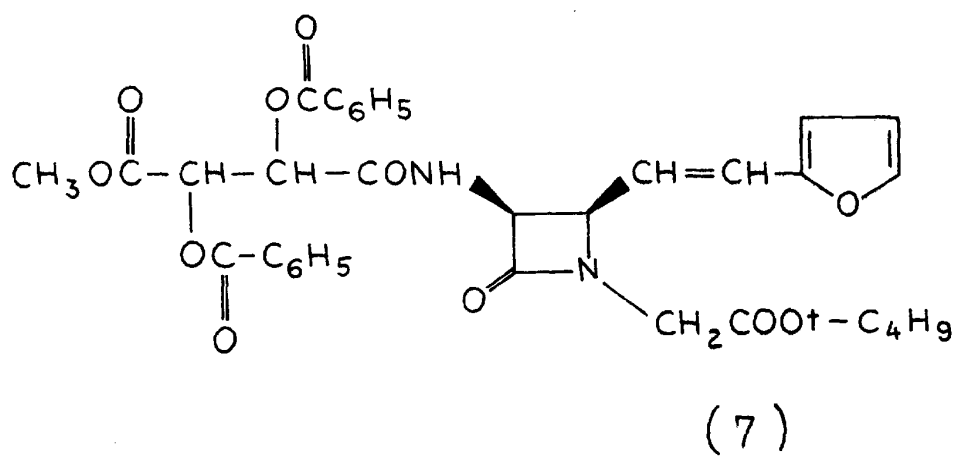
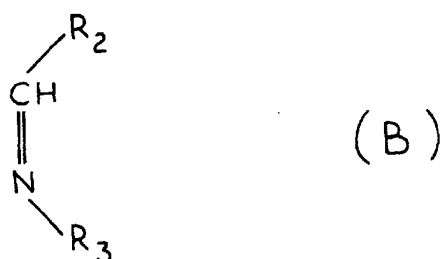
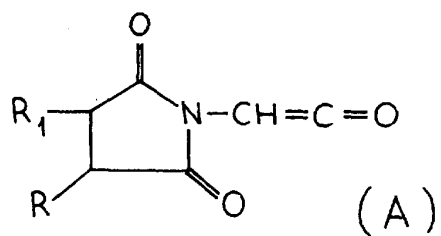
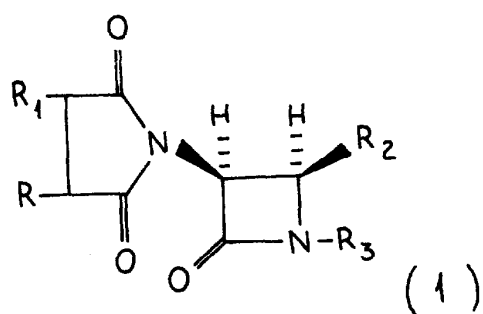
Elemanalízis a $C_{29}H_{22}N_2O_7$ képlet alapján számított: C: 68,23, H: 4,34, N: 5,49%;

5 mért: C: 68,06, H: 4,06, N: 5,76%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

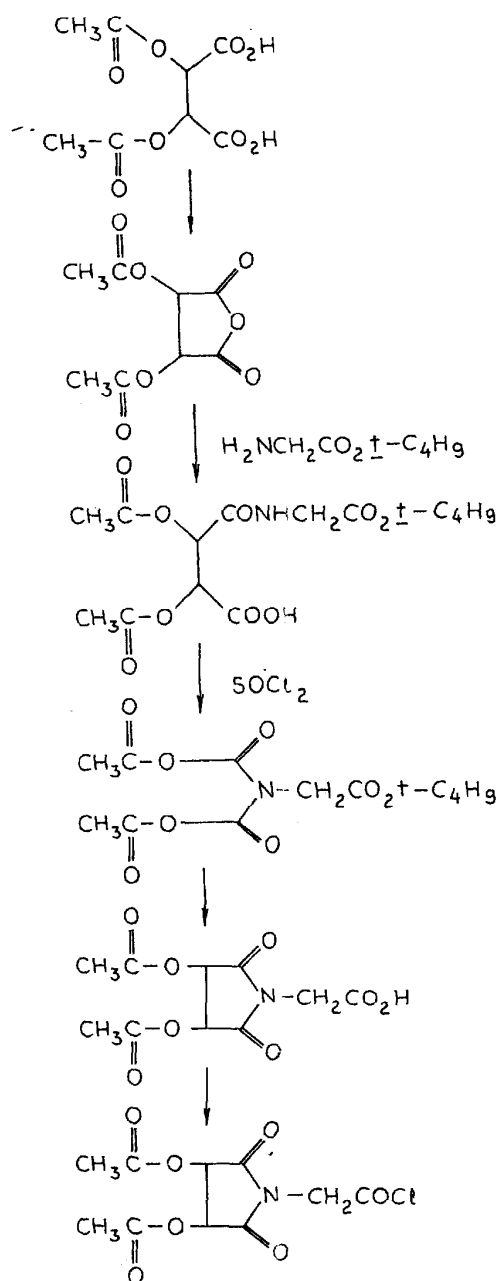
1. Eljárás az (1) általános képletű — ahol
- 10 R jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, benzil-oxi-csoport vagy benzoil-oxi-csoport,
- R₁ benzoil-oxi- vagy 1—4 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, vagy benzil-oxi-csoport,
- 15 R₂ jelentése fenil-(2—4 szénatomos)-alkenil-, furil-(2—4 szénatomos)-alkenil- vagy benziloxi-karbonil-(1—4 szénatomos)-alkenil-csoport, és
- 20 R₃ hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkoxi-fenil- vagy 2—6 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-csoport —
- vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy — célszerűen in situ előállított — (A) általános képletű ketént — a képletben R és
- 25 R₁ a fenti — egy (B) általános képletű imin-nel reagáltatunk, majd kívánt esetben az (1) általános képletű vegyület — ahol R₃ a fenti, de hidrogénatomtól eltérő — N-H csoportját védő R₃ csoportot lehasítjuk.
- 30
2. Az 1. igénypont-szerinti eljárás (1) általános képletű — ahol R és R₁ jelentése benzoil-oxi-csoport — vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületeket reagáltatjuk egymással.
- 35
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (1) általános képletű — ahol R₃ jelentése 4-metoxi-fenil-csoport — vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületeket reagáltatjuk egymással.
- 40

Int.Cl. C 07 D 403/04



Int.Cl. C 07 D 403/04

1. ábra



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

№ 8461. Nyomdaipari vállalat, Ungvár