

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 893631 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **893631**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D205/085
C07F 7/10**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.07.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.07.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.02.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

04.08.1988 EP 882016926

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rijksuniversiteit Utrecht, Padualaan 14 3584 CH Utrecht, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •van Koten, Gerard, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

2 •van der Steen, Frederik Hendrik, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

3 •Jastrzebski, Johann Töns Barthold, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Menetelmä b-laktaamien valmistamiseksi

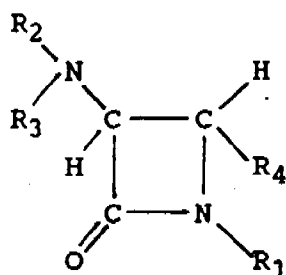
Förfarande för framställning av b-laktamer

Menetelmä β -laktaamien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av β -laktamer

Tämä keksintö koskee prosessia trans- β -laktaamien valmistamiseksi saattamalla N,N-kaksoissuojattu glysiiniesteri reagoimaan imiinin kanssa metalliyhdisteen läsnäollessa.

Huomattavaa tutkimustyötä on tehty ja tehdään jatkuvasti, jotta kehittäisiin uusia synteesimenetelmiä sekä uusien että tunnettujen antibioottien valmistamiseksi. Viime vuosina on eniten kiinnitetty huomiota atsetidinoneihin eli β -laktaameihin, sillä ihmiset sietävät niitä yleensä hyvin. Niiden vaikutustavan selvittäminen molekyyli­mittakavassa, s.o. niiden kyky estää bakteerisolujen seinämien syntyä, on ollut omiaan lisäämään tutkijoiden kiinnostusta kehittää uusia synteesitapoja.

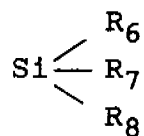
EP-patenttihakemuksessa EP-A-0281177 on kuvattu synteesireitti 1,3,4-trisubstituoitujen trans-2-atsetidinonien valmistamiseksi, joissa C-3 hiiliatomiin liittynyt atomi on typpi­atomi. Tämä tapahtuu seuraavasti: kehitettiin prosessi kaavan I' mukaisten trans- β -laktaamien valmistamiseksi:



I'

missä

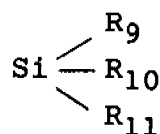
R_2 ja R_3 voivat kumpikin olla vety, alkyyli, aralkyyli, joista kukin on mahdollisesti substituoitu alkyyllillä, aryyllillä tai aralkyyllillä, tai ovat



missä

R_6 , R_7 ja R_8 ovat kukin alkyyli, aryyli tai aralkyyli, jokainen mahdollisesti substituoitu ja R_6 , R_7 ja R_8 ovat samat tai erilaiset, ja R_2 ja R_3 ovat samat tai erilaiset sekä R_2 ja R_3 eivät ole kumpikin metyyli tai bentsyyli tai R_2 ja R_3 yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat renkaan, jossa on korkeintaan 8 rengasatomia, jokainen mahdollisesti substituoitu alkyylillä, aryyllillä, tai aralkyyllillä,

R_1 on vety, halogeeni, alkyyli, alkenyyli, alkoksi, aryyli tai aralkyyli tai on



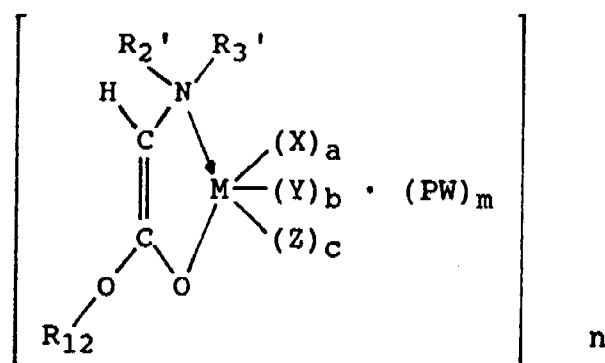
missä

R_9 , R_{10} ja R_{11} ovat kukin alkyyli, aryyli tai aralkyyli, jokainen mahdollisesti substituoitu ja R_9 , R_{10} ja R_{11} ovat samat tai erilaiset,

R_4 on alkyyli, hydroksi, halogeeni, sulfonyyli, alkoksi, alkenyyli, alkynyyli tai aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu

tai on $\begin{array}{c} \text{C} - \text{OR}_5 \\ || \\ \text{O} \end{array}$ missä R_5 on alkyyli

jossa menetelmässä metallienolaatti



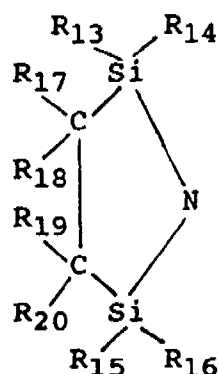
missä

R_{12} on alkyyli, aryyli tai aralkyyli, kukin mahdollisesti substituoitu alkyyllillä, aryyllillä tai aralkyyllillä.

M on sinkki, alumiini, sirkonium, boori, tina tai titaani,

P on alkalimetalli,

W, X, Y ja Z ovat alkyyli, aryyli, halidi, alkoksidi, tiolaatti, triflaatti tai mikä tahansa toinen substituoitu sulfonaatti tai mikä tahansa toinen sopiva anioninen ryhmä ja W, X, Y ja Z ovat samat tai erilaiset, ja a, b, c ja m=0-1, n=1-6, kaikki kokonaislukuja, R_2' ja R_3' ovat R_2 ja vastaavasti R_3 , sillä edellytyksellä, että kun R_2 ja R_3 ovat vety, R_2' ja R_3' muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, kaavan III' mukaisen renkaan

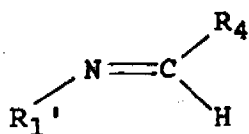


III'

missä

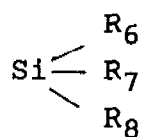
R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ja R_{20} ovat alkyyli, aryyli tai aralkyyli ja R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ja R_{20} ovat samat tai erilaiset,

kondensoidaan kaavan IV' mukaisen imiinin kanssa



IV'

missä R_4 on kuten edellä on määritelty ja R_1' on R_1 sillä edellytyksellä, että kun R_1 on vety, R_1' on



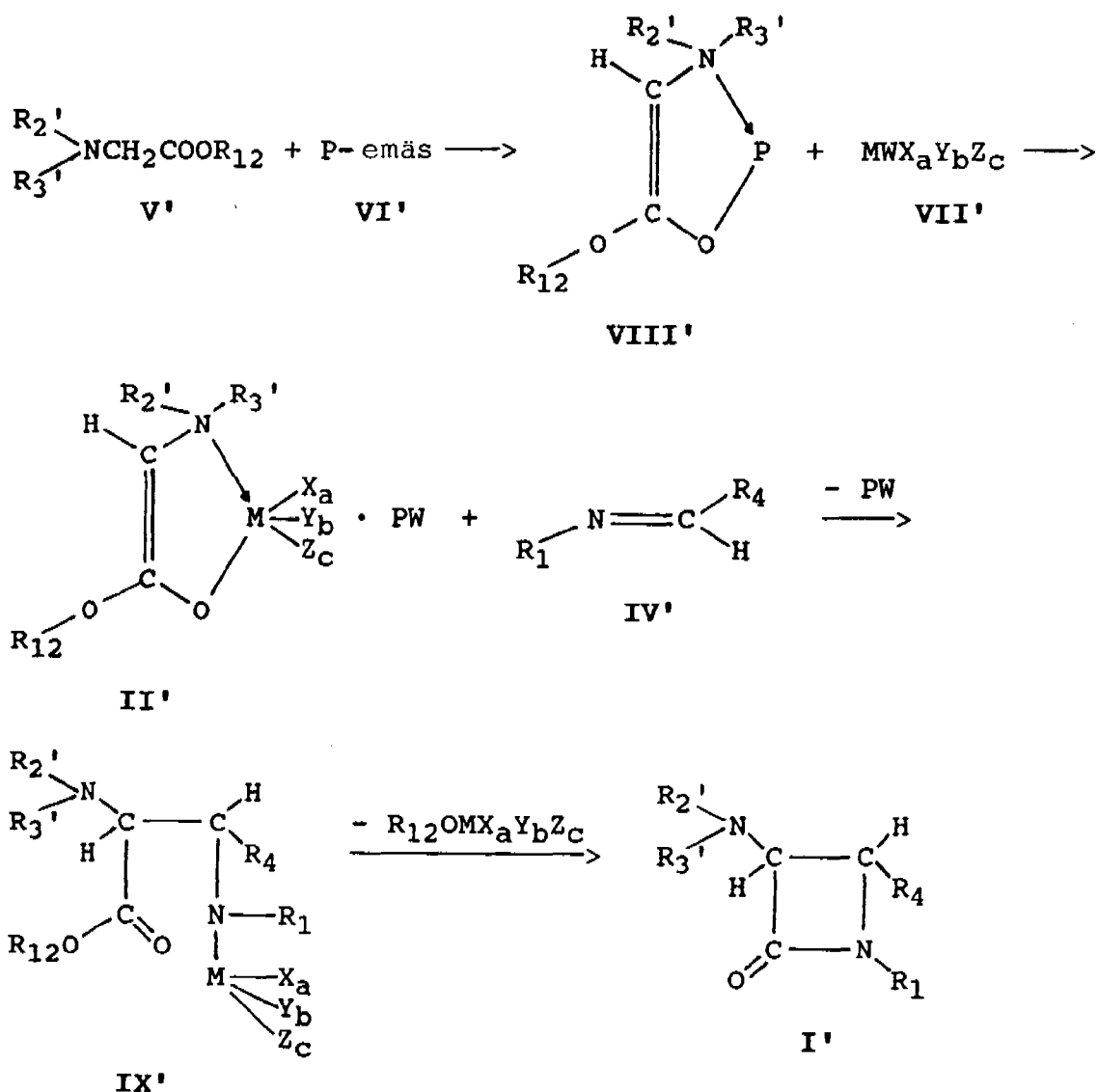
missä R_6 , R_7 ja R_8
määritellään kuten edellä

mikä ryhmä hydrolysoidaan hapolla tai emäksellä reaktion jälkeen,

ja sillä edellytyksellä, että kun R_2 ja R_3 ovat kumpikin vety, kaavan III' mukainen rengas muutetaan NH_2 :ksi happo- tai emäskatalyysoidulla hydrolyysillä, reaktion jälkeen.

EP-A-0281177:ssä esitettiin myös yksiastiaprosessin toteuttaminen lähtöaineina $R_2'R_3'$ -N-glysiiniesteri (V'),

imiini (IV'), alkalimetalliemäs (VI') ja metalliyhdiste (VII'). Sekä reaktio, jonka lähtöaineena on metallienolaatti (II') ja reaktio, missä lähtöaineina on $R_2'R_3'$ N-glysiiniesteri (V') ja metalliyhdiste (VII'), on esitetty seuraavassa kaaviossa (missä kaikki vaihtuvat substituentit ovat kuten edellä on määritelty)



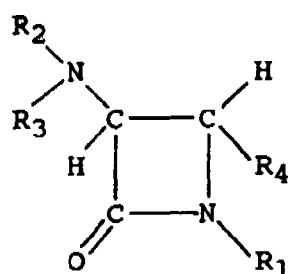
Oletettuja välituotteita VIII' ja IX' ei ole eristetty.

Yhteenvedo: Edellä mainitun yksiastiaprosessin lisäksi EP-A-0281177 esittää kaksivaiheisen prosessin, missä eris-

tetään sinkkienolaatti (II') välituotteena, sekä tämän välituotteen reaktion imiinin (IV') kanssa. Tuloksena on kaavan I' mukaisten trans- β -laktaamiyhdisteiden muodostuminen. Siksi käytettiin muihin lähtöaineisiin nähden ekvimolaariset määrät metalliyhdistettä $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$. Myös tämän hakemuksen jättöpäivän jälkeen julkaistussa EP-patenttihakemuksessa n:o 89201666.8, jossa on esitetty samanlaisia reaktioita, joissa tuotteina on saatu enantioselektiivisiä yhdisteitä, käytettiin lähtöaineisiin nähden ekvimolaarisia määriä metalliyhdistettä $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$.

Nyt on yllättäen todettu, että myös β -laktaameja muodostuu olennaisesti samansuuruisia saantoja, mikäli reaktio suoritetaan pienemmän määrän sopivaa metalliyhdistettä $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$ läsnäollessa.

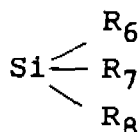
Tässä keksinnössä esitetään siten menetelmä kaavan I mukaisen trans- β -laktaamiyhdisteen valmistamiseksi.



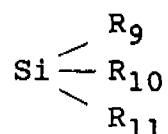
I

jossa kaavassa

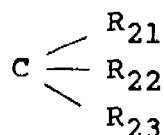
R_2 ja R_3 ovat kumpikin vety, (1-8C)alkyyli, (1-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu (1-8C)alkyyllillä, (1-18C)aryyllillä tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyllillä tai ovat



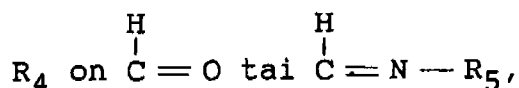
missä R_6 , R_7 ja R_8 ovat kukin (1-8C)alkyyli, (1-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu ja R_6 , R_7 ja R_8 ovat samat tai erilaiset, ja R_2 ja R_3 ovat samat tai erilaiset, tai R_2 ja R_3 yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat renkaan, jossa on korkeintaan 8 rengasatomia, joista jokainen on mahdollisesti substituoitu (1-8C)alkyyllillä, (1-18C)aryyllillä tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyllillä, R_1 on vety, halogeeni, (1-8C)alkyyli, (1-8C)alkenyli, (1-8C)alkoksi, (1-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, tai on



missä R_9 , R_{10} ja R_{11} ovat kukin (1-8C)alkyyli, (1-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu ja R_9 , R_{10} ja R_{11} ovat samat tai erilaiset, tai on



missä R_{21} , R_{22} ja R_{23} ovat kukin vety, (1-8C)alkyyli, (1-8C)alkoksi, (1-18C)aryyli, (1-18C)aryylioksi, (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, (1-18C)(1-8C)aralkoksi tai heterosyklinen ryhmä, jokainen mahdollisesti substituoitu, ja R_{21} , R_{22} ja R_{23} ovat samat tai erilaiset, R_4 on (1-8C)alkyyli, hydroksi, halogeeni, sulfonyyli, (1-8C)alkoksi, (1-8C)alkenyli, (1-8C)alkynyli tai (1-18C)aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu, tai se on $\text{C}=\text{O}$ -OR₅, jossa R_5 on (1-8C)alkyyli, tai

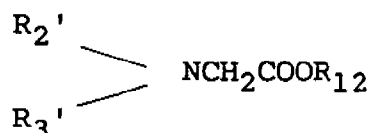


missä R_5 on (1-8C)alkyyli, (1-18C)aryyli, (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, tai heterosyklinen ryhmä, jokainen mahdollisesti substituoitu tai



missä

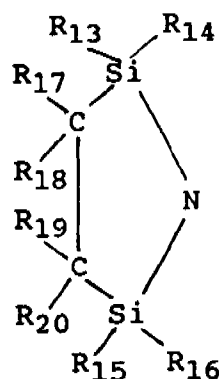
R_{24} , R_{25} ja R_{26} ovat kukin vety, (1-8C)alkyyli, (1-8C)alkoksi, (1-18C)aryyli, (1-18C)aryylioksi, (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, (1-18C)(1-8C)aralkoksi tai heterosyklinen ryhmä, jokainen mahdollisesti substituoitu, ja R_{24} , R_{25} ja R_{26} ovat samat tai erilaiset, tai R_4 on heterosyklinen ryhmä, mahdollisesti substituoitu, siten, että $R_2'R_3'$ -N-glysiiniesteri, jonka kaava on



missä

R_{12} on (1-8C)alkyyli, (1-8C)sykloalkyyli(1-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu (1-8C)alkyyllillä, (1-8C)sykloalkyyli(1-18C)aryyllillä tai (1-8)alkyyli(1-8C)aryyllillä,

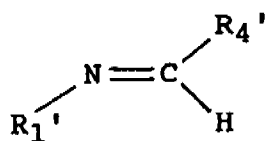
R_2' ja R_3' ovat R_2 ja vastaavasti R_3 , sillä edellytyksellä, että kun R_2 ja R_3 ovat vety, R_2' ja R_3' yhdessä typpiatoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat kaavan III mukaisen renkaan



III

missä

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ja R_{20} ovat kukin (1-8C)alkyyli, (1-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli ja R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ja R_{20} ovat samat tai erilaiset, saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen imiinin kanssa

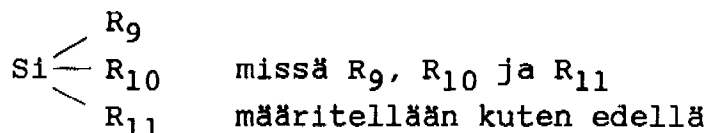


IV

missä

R_4' on R_4 sillä edellytyksellä, että kun

R_4 on $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$, R_4' on $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{N}-\text{R}_5 \end{array}$,
 mikä ryhmä hydrolysoidaan hapolla reaktion jälkeen,
 ja R_1' on R_1 sillä edellytyksellä, että kun R_1 on vety,
 R_1' on



missä R_9 , R_{10} ja R_{11}
 määritellään kuten edellä

mikä ryhmä hydrolysoidaan hapolla tai emäksellä reaktion jälkeen,

missä R_1 , R_4 ja R_5 määritellään kuten kaavan I yhteydessä, ja sillä edellytyksellä, että kun R_2 ja R_3 ovat kumpikin

vety, kaavan III mukainen rengas muutetaan NH_2 :ksi hapolla tai emäksellä katalysoidulla hydrolyysillä, alkalimetalliemäksen ja kaavan $\text{MW}(\text{X})_a(\text{Y})_b(\text{Z})_c$ mukaisen metalliyhdisteen läsnäollessa, missä

M on sinkki, alumiini, sirkonium, boori, tina tai titaani, X, Y ja Z ovat (1-8)alkyyli, (1-18)aryyli, halidi, alkoksiidi, tiolaatti, triflaatti tai mikä tahansa muu substituoitu sulfonaatti tai mikä tahansa muu sopiva anioniryhmä,

ja X, Y ja Z ovat samat tai erilaiset,

ja a, b, c ja m = 0-1, sillä edellytyksellä, että ainakin yksi symboleista a, b tai c on 1, n=1-6, kaikki kokonaislukuja, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että reaktiossa käytetään pienempää määrää $\text{MW}(\text{X})_a(\text{Y})_b(\text{Z})_c$ -yhdistettä kuin $\text{R}_2'\text{R}_3'\text{N}$ -glysiiniesterimäärä.

Reaktiot suoritetaan mieluiten inerteissä, heikosti polaarisisissa liuottimissa kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani.

Metalliyhdisteessä $\text{MW}(\text{X})_a(\text{Y})_b(\text{Z})_c$

M on mieluiten sinkki, metalliyhdisteenä käytetään mieluiten ZnCl_2 :a. Arvot a, b ja c riippuvat metallin M valenssista.

Edullisesti käytetään $\text{ZnW}(\text{X})_a(\text{Y})_b(\text{Z})_c$ -yhdistettä 0,1 - 0,5 ekvivalenttisia määriä $\text{R}_2'\text{R}_3'\text{N}$ -glysiiniesteriin nähden, mieluiten 0,2 - 0,3 ekvivalenttisia määriä.

Termillä "mahdollisesti substituoitu" ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä "yleensä läsnä orgaanisissa yhdisteissä" tarkoitetaan sellaisia kuin (1-8C)alkyyli, erityisesti metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli; (1-18C)aryyli, erityisesti fenyyli tai naftyyli; (1-8C)alkyyli(1-18C)aryyli, erityisesti bentsyyli tai

ksylyyli, (1-8C)alkoksi, erityisesti metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi; (1-18C)aryylioksi, erityisesti fenoksi tai naftoksi; (1-18C)(1-8C)aralkoksi, erityisesti bentsyylioksi tai ksylyylioksi; heterosyklinen ryhmä, erityisesti pyridyyli, furyyli tai tienyyli; halogeeni, nitro, suojattu hydroksi tai syaani.

Heterosyklisellä ryhmällä tarkoitetaan 5- tai 6-jäsenistä heterosyklistä ryhmää, mikä nimenomaan sisältää typpi-, happi- tai rikkiatomin.

Sopiiva anioninen ryhmä käsittää kaikki anioniset ryhmät, mitkä voivat ligandina muodostaa kompleksin sinkin, alumiinin, sirkoniumin, boorin, tinan tai titaanin kanssa, kuten on esitetty kaavassa II, tai mitkä voivat muodostaa suolan alkalimetallin kanssa, kuten halidi, tiolaatti, triflaatti, jne.

Kun käytetään ekvimolaarista pienempää metalliyhdistemäärää muihin lähtöaineisiin nähden, eivät ainoastaan saannot pysy yleensä samalla, melkein kvantitatiivisella tasolla, vaan stereoselektiivisyys jopa lisääntyy trans-yhdisteen hyväksi. Metalliyhdiste toimii ilmeisesti katalyyttinä, vaikutuksena hyvä saanto ja jopa parempi stereoselektiivisyys kuin siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan stökiometrisellä metalliyhdistemäärällä, kuten patenttihakemuksessa EP-A-0281177 on kuvattu.

Toinen etu on se, että käytetään pienempää määrää metalliyhdistettä $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$ kuin edellä mainituissa sovelluksissa.

On erittäin tärkeätä, että näissä reaktioissa käytettävät kaavan $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$ mukaiset metalliyhdisteet ovat suurin piirtein vedettömiä. Pienet vesimäärät saattavat pienentää saantoa ja stereoselektiivisyys pienenee.

Keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein, mitkä eivät ole rajoittavia.

Yleinen toimintatapa

Kaikki reaktiot suoritettiin kuivassa typpiatmosfäärissä käyttäen yleistä Schlenk-tekniikkaa ("Manipulations of air-sensitive compounds", D.F. Shriver, toim. Mc.Graw Hill, New York, 1969). Liuottimet tislattiin natriumin päältä ennen käyttöä. 2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilyliasyklopentaani-1-etikkahappoetyyliesteri valmistettiin menetelmällä, joka on esitetty artikkelissa Tetrahedron Lett, 22, 1787 (1981). N-butyylilitiumin n-heksaaniliuos ja dietyylisinkin n-heksaaniliuos ostettiin.

On erittäin tärkeää käyttää kuivaa metaaliyhdistettä valmistettaessa metallienolaatteja. Siksi esimerkiksi sinkkidikloridi valmistettiin joko sinkistä ja kuivasta kloorivedystä dietyylieetterissä tai kaupallisesti saatavaa sinkkidikloridia dehydroitiin refluksoituvassa tionyylikloridissa.

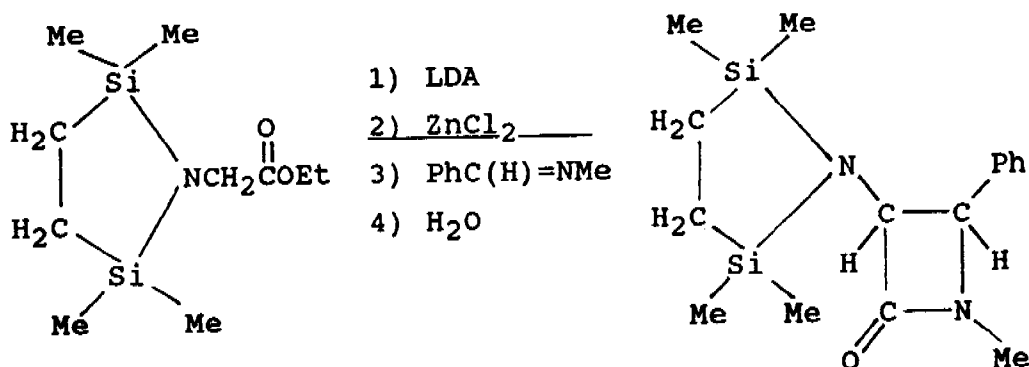
Esimerkki I

1-metyyli-3-(2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklopentyyli)-4-fenyyli-2-atsetidinonin valmistus käyttäen eri määriä sinkkidikloridia

10 mmoolia n-butyylilitiumia (6,67 ml 1,5-molaarista heksaaniliuosta) lisättiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi di-isopropylamiinia (1,40 ml; 10 mmoolia) ja 25 ml dietylieetteriä -70°C:ssä. Tätä reaktioseosta sekoitettiin 10 min ja sitten lisättiin 2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklopentaani-1-etikkahappoetyyliesteri (2,45 g; 10 mmoolia). Liuoksen sekoittamista jatkettiin 15 min -70°C:ssa ja sitten lisättiin 2,5 mmoolia sinkkidiklo-

ridia (2,5 ml 1,0-molaarista dietyylieetteriliuosta). Kun oli sekoitettu vielä 15 min -70°C :ssä, lisättiin 10 mmoolia N-(bentsylideeni)-metyyliamiinia (1,19 g). Kun liuos oli ollut 5 min -70°C :ssa, reaktioseos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoittamista jatkettiin 8 tuntia, minkä jälkeen reaktio sammutettiin 20 ml:lla kylälästettyä ammoniumkloridivesiliuosta. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Dietyylieetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjiössä ja saatiin 3,19 g (100%) puhdasta 2-atsetidinonituotetta vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. ^1H NMR-spektri osoitti, että tuote oli cis- ja trans-isomeerien seos (cis/trans suhde 2:98).

Taulukossa I on tulokset niistä kokeista, joissa käytettiin muita määriä sinkkidikloridia.

Taulukko I

ZnCl_2 -määrä	saanto	cis	trans
2 ekvivalenttia	65%	10%	90%
1 "	98%	8%	92%
0,5 "	95%	4%	96%
0,25 "	100%	2%	98%
0,1 "	80%	2%	98%
0,00 "	0%	--	--

Esimerkki II

1-bentsyyli-3-(2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklo-
lopentyyli)-4-metyyli-2-atsetidinonin valmistus käyttäen
katalyyttistä sinkkidikloridimäärää

10 mmoolia n-butyylilitiumia (6,67 ml 1,5-molaarista heksaaniliuosta) lisättiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi di-isopropylamiinia (1,40 ml; 10 mmoolia) ja 25 ml dietyylieetteriä -70°C :ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 10 min ja sitten lisättiin 2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklopentaani-1-etikkahappoetyyliesteri (2,45 g; 10 mmoolia). Liuosta sekoitettiin seuraavat 15 min -70°C :ssa ja sitten lisättiin 2,5 moolia sinkkidikloridia

(2,5 ml 1,0-molaarista dietyylieetteriliuosta). Kun oli sekoitettu vielä 15 min -70°C :ssa, lisättiin 10 mmoolia N-(etyyliideeni)bentsyyliamiinia (1,33 g). Kun reaktio-seosta oli pidetty 5 min -70°C :ssa, se lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin seuraavat 8 tuntia, minkä jälkeen reaktio sammutettiin 20 ml:lla kyl-
lästettyä ammoniumkloridivesiliuosta. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Dietyylieetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjiössä. Saanto oli 3,00 g (90%) 2-atsetidininonin vaaleankeltaisena öljynä. ^1H NMR spektri osoitti, että tuote oli pelkästään trans-isomeerinen.

Esimerkki III

1-metyyli-3-(dietyyliamino)-4-fenyyli-2-atsetidininonin valmistus käyttäen katalyyttistä määrää sinkkidikloridia

Huoneenlämpötilassa lisättiin 10 mmoolia n-butyylilitiumia (6,67 ml 1,5-molaarista heksaaniliuosta) sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi di-isopropyliamiinia (1,40 ml; 10 mmoolia) ja 30 ml tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitettiin 10 min ja sitten lisättiin N,N-dietyyliglysiinietyyliesteri (1,59 g; 10 mmoolia) ja saatiin vaaleankeltainen suspensio. Kun oli sekoitettu vielä 15 min, lisättiin 2,5 mmoolia sinkkidikloridia (2,5 ml 1,0-molaarista dietyylieetteriliuosta) ja saatiin kirkas keltainen liuos. Liuosta sekoitettiin 30 min, minkä jälkeen saostui eräitä aineita (LiCl). Sen jälkeen lisättiin 10 mmoolia N-(bentsyyliideeni)metyyliamiinia (1,19 g) ja seosta refluksoitiin 16 tuntia, minkä jälkeen reaktio sammutettiin 20 ml:lla kyl-
lästettyä ammoniumkloridivesiliuosta. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjiössä. Saatiin 2,09 g (90%) 2-atsetidininonin keltaisena kiinteänä aineena. ^1H NMR spektri osoitti, että tuote oli cis- ja trans-isomeerien seos (cis/trans suhde 27:73).

Kun käytettiin yksi ekvivalentti sinkkidikloridia tetrahydrofuraanissa, saatiin 58:42 cis/trans suhde; saanto 90%.

Esimerkki IV

Trans-1-t-butyyl-3-(2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklopentyyli)-4-N-t-butyyl-imino-2-atsetidinonin valmistus

10 mmoolia n-butyylilitiumia (6,67 ml 1,5-molaarista heksaaniliuosta) lisättiin lämpötilan ollessa -70°C sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi di-isopropyyliamiinia (1,40 ml; 10 mmoolia) ja 25 ml dietyylieetteriä. Tätä reaktioseosta sekoitettiin 10 min ja sitten lisättiin 2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklopentaani-1-etikkahappoetyyliesteriä (2,45 g; 10 mmoolia). Liuoksen sekoittamista jatkettiin 15 min -70°C:ssa ja sitten lisättiin 2,5 mmoolia sinkkidikloridia (2,5 ml 1,0 molaarista dietyylieetteriliuosta). Kun liuosta oli pidetty 5 min -70°C:ssa, alkoi valkoinen kiinteä aine (LiCl) saostua. Sitten lisättiin bis-t-butyyl-1,4-diatsa-1,3-butadieeni (1,68 g; 10 mmoolia). Reaktioseoksen sekoittamista jatkettiin 15 min -70°C:ssa. Kun se oli saanut lämmetä huoneenlämpötilaan, reaktio sammutettiin 20 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridivesiliuosta. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Dietyylieetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjiössä. Tuotteenä saatiin 2,87 g (78%) puhdasta 2-atsetidinonia, joka on vaaleankeltainen kiinteä aine.

Seuraten samaa toimintakaavaa ja käyttäen samoja reaktioolosuhteita kuin edellä, saatiin yksi 3-(2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-disilasyklopentyyli)trans- β -laktaamiliisää, katso taulukko II.

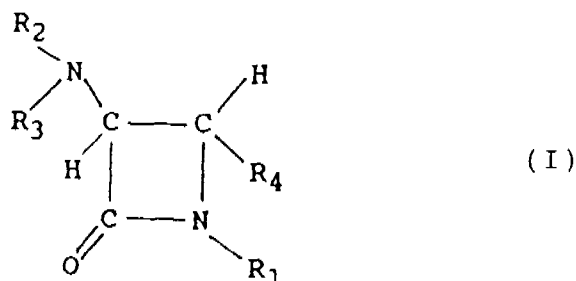
^1H NMR ja ^{13}C NMR spektrit osoittivat, että syntyi pääasiassa vastaavia trans-yhdisteitä.

Taulukko II

		<u>Saanto</u>	<u>cis</u>	<u>trans</u>
$\text{R}_1 = \text{t-butyyli}$	$\text{R}_4 = (\text{t-butyyli})\text{imino}$	78 %	0 %	100 %
$\text{R}_1 = \text{t-butyyli}$	$\text{R}_4 = 2\text{-pyridyyli}$	97 %	0 %	100 %

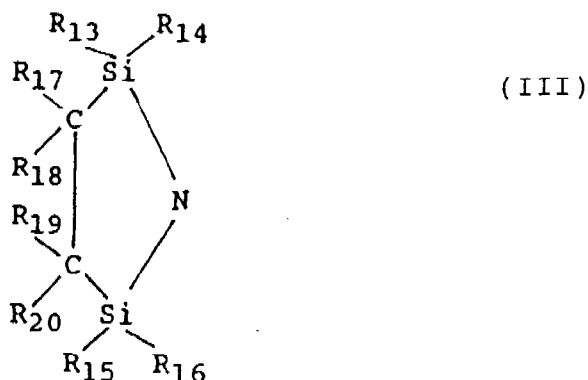
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen trans- β -laktaamiyhdisteen valmistamiseksi



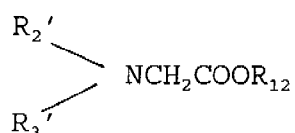
jossa

R_2 ja R_3 ovat kumpikin vety, (1-8C)alkyyli, (6-18C)aryyli, (1-8C)alkyyli(6-18C)aryyli tai tri[(1-8C)alkyyli]silyyli, tai R_2 ja R_3 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat kaavan III mukaisen renkaan



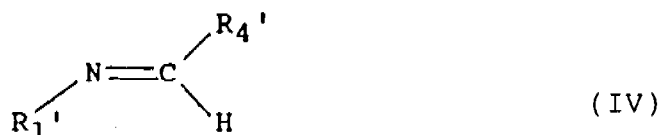
jossa

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ja R_{20} ovat kukin vety tai (1-8C)alkyyli, ja R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ja R_{20} ovat samat tai erilaiset, R_1 on vety, (1-8C)alkyyli, (2-8C)alkenylyli, (1-8C)alkoksi, (6-18C)aryyli, (1-8C)alkyyli(6-18C)aryyli tai tri[(1-8C)-alkyyli]silyyli, R_4 on (1-8C)alkyyli, (2-8C)alkenylyli, (2-8C)alkynylyli, (6-18C)aryyli tai $\text{CH} = \text{N} - R_5$, jossa R_5 on (1-8C)alkyyli, tai R_4 on heterosyklinen ryhmä, mahdollisesti substituoitu, jossa menetelmässä $R_2'R_3'$ -glysiiniesteri, jonka rakennekaava on



missä

R_{12} on (1-8C)alkyyli, (1-8C)sykloalkyyli (6-18C)aryyli tai (1-8C)alkyyli (6-18C)aryyli, jokainen mahdollisesti substituoitu (1-8C)alkyyllillä, (3-8C)sykloalkyyli (6-18C)aryyllillä tai (1-8C)alkyyli (6-18C)aryyllillä, R_2' ja R_3' ovat R_2 ja vastaavasti R_3 , sillä edellytyksellä, että kun R_2 ja R_3 ovat vety, R_2' ja R_3' muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, yllä määritellyn, kaavan III mukaisen renkaan, saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen imiinin kanssa



missä R_4' on R_4 , mikä ryhmä hydrolysoidaan hapolla reaktion jälkeen, ja R_1' on R_1 sillä edellytyksellä, että kun R_1 on vety, R_1' on tri[(1-8C)alkyyli]silyyli, joka ryhmä hydrolysoidaan hapolla tai emäksellä reaktion jälkeen, ja sillä edellytyksellä, että kun R_2 ja R_3 ovat kumpikin vety, kaavan III mukainen rengas muutetaan NH_2 :ksi hapolla tai emäksellä katalysoidulla hydrolyysillä, alkalimetalliemäksen ja kaavan $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$ mukaisen metalliyhdisteen läsnäollessa, jossa kaavassa M on sinkki, alumiini, sirkonium, boori, tina tai titaani, X, Y ja Z ovat (1-8C)alkyyli, (6-18C)aryyli, halogenidi, alkoksidi, tiolaatti, triflaatti tai mikä tahansa muu substituoitu sulfonaatti tai mikä tahansa muu sopiva anioninen ryhmä, W on halogenidi, tiolaatti, triflaatti tai mikä tahansa muu substituoitu sulfonaatti tai mikä tahansa muu sopiva anioninen ryhmä, ja X, Y ja Z ovat samat tai erilaiset, ja a, b ja c = 0-1, sillä edellytyksellä, että yksi seuraavista a, b tai c on 1, jolloin kaikki ovat kokonaislukuja,

t u n n e t t u siitä, että $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$:a käytetään 0,1 - 0,5 ekvivalenttinen määrä verrattuna $R_2'R_3'$ N-glysiiniesterin määrään.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 1
mukaisen kaavan I mukainen trans- β -laktaami, missä
 R_2 ja R_3 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitou-
tuneet, muodostavat 2,2,5,5-tetrametyyli-1-atsa-2,5-di-
silasyklopentyyli tai

R_2 ja R_3 ovat vety, ja

R_1 on metyyli ja R_4 on fenyyli, tai

R_1 on bentsyyli ja R_4 on metyyli, tai

R_1 on butyyli ja R_4 on N-t-butyyli-imino, tai

R_1 on butyyli ja R_4 on 2-pyridyyli,

R_2 on etyyli, R_3 on etyyli ja

R_1 on metyyli, R_4 on fenyyli.

3. Patenttivaatimusten 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu heikosti
polaarisessa liuottimessa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu dietyylieetteris-
sä tai tetrahydrofuraanissa.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavassa $MW(X)_a(Y)_b(Z)_c$ M on
sinkki.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että $ZnW(X)_a(Y)_b(Z)_c$ on $ZnCl_2$.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että $ZnW(X)_a(Y)_b(Z)_c$:a käytetään 0,2 -
0,3 ekvivalenttinen määrä verrattuna $R_2'R_3'$ N-glysiinies-
terin määrään.

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

