



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 649 529 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 C 103/88
C 07 C 102/04
C 07 D 499/08
C 07 D 499/40

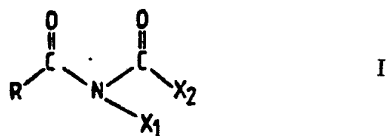
Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

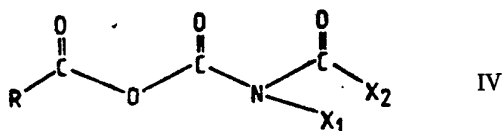
<p>⑳ Gesuchsnummer: 4892/81</p> <p>㉓ Anmelddatum: 28.07.1981</p> <p>㉕ Priorität(en): 28.07.1980 YU 1906/80</p> <p>㉗ Patent erteilt: 31.05.1985</p> <p>㉙ Patentschrift veröffentlicht: 31.05.1985</p>	<p>㉚ Inhaber: Sour Pliva farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmeticka industrija, n.sol.o., Zagreb (YU)</p> <p>㉜ Erfinder: Kovacevic, Mice, Zagreb (YU) Herak, Juraj, Zagreb (YU) Gaspert, Branimir, Zagreb (YU)</p> <p>㉞ Vertreter: Kirker & Cie SA, Genève</p>
--	--

⑤④ Verfahren zur Herstellung von N-Acyllamiden.

⑤⑦ N-Acyllamiden der allgemeinen Formel I



nach Anspruch 1 werden durch eine unter CO₂-Abspaltung erfolgende Umlagerung eines Mischanhydrids der Formel IV

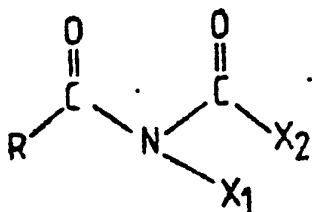


in welcher R, X₁ und X₂ wie im Anspruch 1 definiert sind, hergestellt.

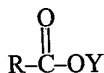
Die Verbindungen der Formel I werden als Zwischenverbindungen in der pharmazeutischen Industrie, insbesondere in der Synthese von Antibiotika, eingesetzt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von N-Acyllamiden der allgemeinen Formel

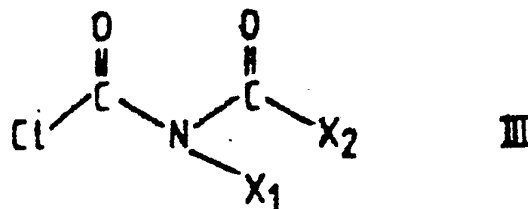


in welcher R einen organischen Säurerest bedeutet, welcher durch andere funktionelle Gruppen substituiert ist; X₁ und X₂ jeweils ein Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Arylrest oder ein Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und einem Heteroatom aus der Gruppe N, O oder S ist oder X₁ und X₂ zusammen eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Carbonsäure-Derivat der Formel



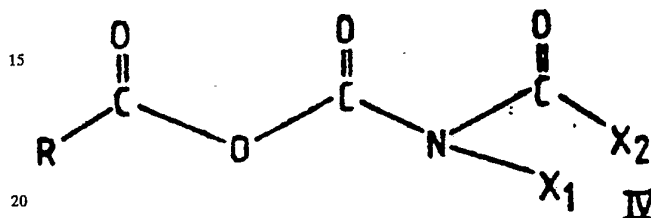
in welcher Y ein Wasserstoff- oder ein Alkalimetallatom ist und R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem N-Chlorcarbonyl-sek.-amid oder -lactam der Formel

2



I

10 in welcher X₁ und X₂ die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und das Mischanhydrid der Formel



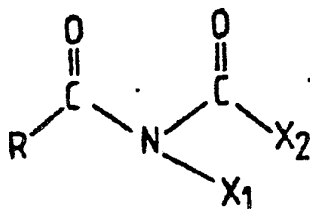
20

in welcher R, X₁ und X₂ wie oben definiert sind, einer Umlagerung unter CO₂-Abspaltung unterwirft.

25 2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R einen heterocyclischen Rest, insbesondere einen 4-Thia-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan Rest bedeutet.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, worin Y Kalium als Alkalimetallatom bedeutet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyllamiden der allgemeinen Formel I



I

in welcher R einen organischen Säurerest bedeutet, welcher durch andere funktionelle Gruppen substituiert ist; X₁ und X₂ jeweils ein Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Arylrest oder ein Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen mit einem Heteroatom aus der Gruppe N, O oder S ist oder X₁ und X₂ zusammen eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Die Verbindungen der Formel (I) sind bekannt und zahlreiche davon werden in grossem Umfang in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt, da sie unter anderem Penicillinamide, welche bedeutende Intermediate in der Synthese von Antibiotica sind, umfassen.

Es ist bekannt, dass man einfache N-Acyllamide durch die Acylierung von Amidinen mittels Erhitzen mit einem Anhydrid oder Chlorid der entsprechenden Säure erhält, vorausgesetzt, dass eine anorganische Säure als Katalysator zugegeben wird, da sonst überwiegend das Nitril der entsprechenden Säure anfällt [D. Davidson und H. Skovronek, J. Amer. Chem. Soc. 80 (1958) 376]. Zwecks Gewinnung von N-Acyllactamen wurde eine analoge Methode angewandt, nämlich das Erhitzen der entsprechenden Lactame mit An-

hydriden oder Chloriden von einfachen Säuren, wie mit Acetanhydrid, z. B. bei der Herstellung der N-Acetylderivate des Butyrolactams [W. Reppe et al., Ann. 596 (1955) 201], Valerolactams [C. Schotten, Ber. 21 (1888) 2242] oder Caprolactams [R. E. Benson und T. L. Cairns, J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 2115]; sowie mit Benzoylchlorid, z. B. bei der Herstellung von N-Benzoylderivaten des Butyrolactams (W. Reppe, ibid.), Valerolactams [T. B. Graves, J. Amer. Chem. Soc. 46 (1924) 1469] oder Caprolactams [L. Ružička, Hel. Chem. Acta 4 (1921) 478].

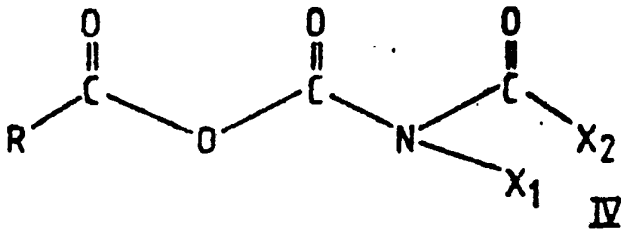
Es wurde auch beschrieben, dass man N-Acetylderivate durch Reaktion der Amide mit Isopropenylacetat [W. Hentschel, Ber. 23 (1890) 2395; A. W. Hoffmann, Ber. 14 (1881) 2731; US-PS 2 656 360] sowie mit Ketenen [R. E. Dunbar und W. M. Svebson, J. Org. Chem. 23 (1958) 1793] gewinnen kann.

Bekannt ist Mumm'sche Reaktion der Iminochloride mit Carbonsäuresalzen, bei welcher als Endprodukt N-Acyllamide anfallen [O. Mumm, H. Hesse und H. Volquartz, Ber. 48 (1915) 388]. Diese Reaktion wird bei der Herstellung von halbsynthetischen Penicillinen als eine Methode zur Transacylierung von Benzylpenicillin mit entsprechenden Carbonsäuren eingesetzt [DE-PS 1 942 667; J. Cieslak et al., Roc. Chem. 45 (1971) 111]. Es wurde auch die Herstellung von einigen N-Penicillinylamiden durch eine Modifizierung dieser Methode beschrieben (A. B. A. Jansen und T. J. Russell, J. Chem. Soc. 1965, 2127).

65 Es ist bekannt, dass Cephalosporine, die wichtige antibakterielle Mittel sind, durch die Umlagerung der entsprechenden Penicillinsulfoxidester gewonnen werden [R. R. Chauvette et al., J. Org. Chem. 36 (1971) 1259].

Unlängst wurde gefunden, dass man Mischanhydride von Carbonsäuren mit sek.-Amiden erfolgreich durch die Reaktion von Carbonsäuren mit N-Chlorcarbonyl-sec.-amiden erhalten kann.

Es wurde nun gefunden, dass erfindungsgemäss N-Acyamide der Formel I hergestellt werden können, indem man Mischanhydride der Formel

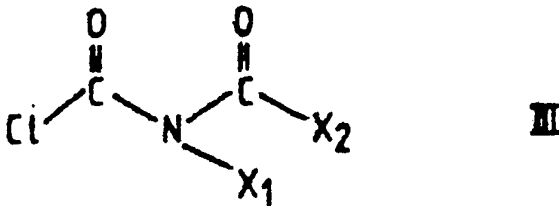


einer Umlagerung unter CO_2 -Abspaltung unterwirft.

Das Mischanhydrid der Formel IV ist durch Umsetzung des Carbonsäure-Derivats der Formel



worin Y ein Wasserstoff- oder ein Alkalimetallatom bedeutet, mit einem N-Chlorcarbonyl-sec.-amid oder -lactam der Formel



zugänglich. In den Formeln II, III und IV haben die Symbole R, X₁ und X₂ die oben angegebene Bedeutung.

Die Herstellung des Mischanhydrids wird vorzugsweise in einem inerten, organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, am vorteilhaftesten in Methylenchlorid oder Toluol, und in Gegenwart einer tert. organischen Base, vorzugsweise Pyridin oder Triäthylamin, ausgeführt. Die Reaktion findet bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von -20°C bis $+10^\circ\text{C}$, am vorteilhaftesten bei etwa 0°C , statt. Die Carbonsäure kann auch in Form eines Alkalimetallsalzes, am vorteilhaftesten als ein Natrium- oder Kaliumsalz, eingesetzt werden. Die Reaktionszeit kann bei der Herstellung des Mischanhydrids IV üblicherweise 5 bis 30 Minuten unter Rühren betragen.

Die Umlagerung des Mischanhydrids IV wird durch das Rühren der Mischung, welche bei der Reaktion der Carbonsäure mit dem N-Chlorcarbonylamid oder -lactam anfällt, während 10 bis 120 Minuten bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis 40°C erreicht.

Bei beiden Reaktionsstufen werden die Reagenzien üblicherweise in äquimolaren Verhältnissen eingesetzt, obwohl man auch einen bis zu 10 Mol.-%igen Überschuss der organischen Base oder des N-Chlorcarbonyl-sec.-amids oder -lactams mit Bezug auf die Carbonsäure verwenden kann.

Der Vorteil der vorliegenden Erfindung im Vergleich mit dem Stand der Technik ist bedeutend, da damit eine allgemein einsetzbare Methode zur Acylierung von N-Amiden zur Verfügung gestellt wurde, während die bekannten Verfahren auf die Herstellung von einfachen N-Acylderivaten, wie z. B. Acetyl- oder Benzoylderivaten, eingeschränkt sind. Die erfindungsgemässe Methode ist insbesondere geeignet

zur Acylierung mittels empfindlicher Carbonsäuren, z. B. Aminosäuren sowie Penicillansäure- und Cephalosporinsäurederivaten.

Das anfallende Produkt der Formel I wird auf übliche Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt, z. B. durch Zugabe von kaltem Wasser, Rühren, Abtrennung der organischen Schicht, Waschen mit Wasser, Trocknen (z. B. Na_2SO_4 , MgSO_4) und Verdampfung des Lösungsmittels. Der Rückstand kann, falls erwünscht, mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie n-Hexan, digeriert oder aus Toluol-Petroläther umkristallisiert werden. Alternativ kann das Reaktionsgemisch schwach, z. B. mit 0,1 N HCl, angesäuert werden, wonach die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser und mit einer NaHCO_3 -Lösung gewaschen wird. Die weiteren Reinigungsschritte werden auf die oben erläuterte Weise ausgeführt.

Die Erfindung soll durch die folgenden Beispiele illustriert, jedoch keineswegs eingeschränkt werden.

Beispiel 1

N-6-Phenylacetamidopenicillinyl-önantholactam

a) Eine Suspension von Benzylpenicillin-kalium (7,4 g; 20 mMol) und Pyridin (1,6 g; 20,2 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde unter Rühren bei einer Temperatur von 0°C einer Lösung von N-Chlorcarbonyl-önantholactam (3,8 g; 20 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten gerührt. Unter Rühren wurde während 5 Minuten Wasser eingetragen, die organische Schicht wurde anschliessend abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Verdampfung des Lösungsmittels verblieb ein schaumartiges Produkt, R_f 0,5 (Methylenchlorid : Äther = 4 : 1). Ausbeute: 6,75 g (76%)

Für die Analyse wurde das Produkt aus dem Äthylacetat : Äther-Gemisch umkristallisiert; es wurde ein kristallinisches Produkt, Fp. $158-161^\circ\text{C}$, R_f 0,5 (Methylenchlorid : Äther = 4 : 1), $[\alpha]_D^{23} = +185,3^\circ$ (0,5; CH_2Cl_2) erhalten.

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (443,5)

Ber.: C 62,27; H 6,59; N 9,47; S 7,22%

Gef.: C 62,07; H 6,62; N 9,76; S 6,04%

IR (KBr): 3390 (s), 1777 (s), 1678 (s), 1510 (m), 1375 (s), 1295 (m), 1250 (m), 1205 (s), 1130 (m) und 700 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 1,0-2,2 [m, $-(\text{CH}_2)_4-$]; 2,35-2,85 [m, $\text{CO}-\text{CH}_2$]; 3,60 [s, $\text{Ph}-\text{CH}_2$]; 3,60-4,30 [m, $-\text{N}-\text{CH}_2-$]; 5,30-5,70 [m, C_3-H , C_5-H , C_6-H]; 6,23 [d, $J = 9$ Hz, NH] und 7,34 [s, C_6H_5] ppm.

b) Eine Suspension von Benzylpenicillin-kalium (7,4 g; 20 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde unter Rühren bei einer Temperatur von 0°C mit 10 Tropfen Triäthylamin versetzt und anschliessend mit einer Lösung von N-Chlorcarbonyl-önantholactam (3,8 g; 20 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) im Laufe von 20 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten bei einer Temperatur von 0°C gerührt und schliesslich auf die unter a) beschriebene Weise aufgearbeitet. Ausbeute: 5,17 g (58,3%)

Beispiel 2

N-6-Phenylacetamidopenicillinyl-butyrolactam

Eine Suspension von Benzylpenicillin-kalium (7,4 g; 20 mMol) und Pyridin (1,6 g; 20 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde unter Rühren bei einer Temperatur von 0°C mit einer Lösung von N-Chlorcarbonyl-pyrrolidin-2-on (2,95 g; 20 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) im Laufe von 10 Minuten tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf 40°C erwärmt und 30 Minuten gerührt, wonach ohne Erwärmung noch 30 Minuten weiterge-

rührt wurde. Der Inhalt wurde auf +5 °C abgekühlt, mit kaltem Wasser (+5 °C, 50 ml) unter Rühren während 5 Minuten versetzt, die organische Schicht wurde abgetrennt, erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt. Es verblieb ein schaumartiges Produkt; R_f 0,35 (Methylenchlorid : Äther = 4 : 1).
Ausbeute: 5,36 g (66,8%)

Für die Analyse wurde das Produkt aus dem Äthylacetat : Äther : n-Hexan-Gemisch kristallisiert. Das kristalline Produkt wies einen Fp. von 152–156 °C, einen R_f-Wert von 0,35 (Methylenchlorid : Äther = 4 : 1) sowie ein [α]_D²³ = +90,9° (0,5; CH₂Cl₂) auf.

Analyse: C₂₀H₂₃N₃O₄S (401,4)
Ber.: C 59,83; H 5,77; N 10,47%
Gef.: C 59,58; H 6,27; N 10,21%

IR (KBr): 3340 (m), 1775 (ns), 1737 (s), 1680 (vs), 1515 (s), 1365 (s), 1310 (s), 1255 (s), 720 (m) und 705 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,37 und 1,40 [2s, C(CH₃)₂]; 1,75–2,32 [m, –CH₂–]; 2,35–2,85 [m, –CO–CH₂–]; 3,63 [s, Ph–CH₂]; 3,50–4,00 [m, N–CH₂]; 5,35–5,75 [m, C₅–H und C₆–H]; 5,87 [s, C₃–H]; 6,34 [d, J = 9 Hz, NH] und 7,34 [s, C₆H₅] ppm.

Beispiel 3

N-6-Phenylacetamidopenicillinyl-caprolactam

Eine Suspension von Benzylpenicillin-kalium (7,4 g; 20 mMol) und Pyridin (1,6 g; 20,2 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde unter Rühren bei 0 °C mit einer Chlorcarbonyl-caprolactam-Lösung (3,7 g; 21 mMol) in Methylenchlorid (20 ml) im Laufe von 10 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten bei einer Temperatur 0 °C gerührt und anschliessend mit kaltem Wasser (+5 °C, 50 ml) versetzt. Es wurde wie im Beispiel 1a) zwecks Isolierung des Produktes aufgearbeitet. Es wurde eine schaumartige Masse erhalten, welche aus einem Äthylacetat : Äther-Gemisch (1 : 1) kristallisiert wurde. Fp. 157–163 °C; R_f 0,60 (CH₂Cl₂ : Äther = 4 : 1); [α]_D²³ = +180,6° (0,5; CH₂Cl₂)
Ausbeute: 6,6 g (77,2%)

IR (KBr): 3345 (m), 1775 (vs), 1678 (vs) cm⁻¹
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,41 und 1,42 [2s, C(CH₃)₂]; 1,40–2,0 [m, –(CH₂)₃]; 2,5–2,8 [m, –COCH₂–]; 3,67 [s, Ph–CH₂]; 3,70–4,0 [m, N–CH₂]; 5,35–5,67 [m, C₅–H und C₆–H]; 5,7 [s, C₃–H]; 6,23 [d, J = 8 Hz, NH]; 7,38 [s, C₆H₅] ppm.

Beispiel 4

N-(N-Oxid-6-phenoxyacetamidopenicillinyl)-önantholactam

Eine Lösung von Phenoxyethylpenicillin-N-oxid (6,6 g; 18 mMol) und Pyridin (1,6 g; 20,2 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde unter Rühren bei –20 °C mit einer Lösung von N-Chlorcarbonyl-önantholactam (3,8 g; 20 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 120 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurde sie mit kaltem Wasser (+2 °C, 50 ml) versetzt und schliesslich wurde die Reaktionslösung auf die im Beispiel 1a) beschriebene Weise aufgearbeitet. Es verblieb ein schaumartiges Produkt mit einem R_f-Wert von 0,45 (CH₂Cl₂ : Äther = 4 : 1); [α]_D²³ = +75,3° (0,5; CH₂Cl₂).
Ausbeute: 6,94 g (81%).

IR (CH₂Cl₂): 3370 (s), 1795 (vs), 1685 (vs) cm⁻¹.
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,34 und 1,80 [2s, –C(CH₃)₂]; 0,9–2,15 [m, –(CH₂)₃]; 2,20–2,60 [m, –CO–CH₂–]; 3,0–3,5 [m, –N–CH₂–]; 4,5 [s, PhCH₂]; 4,9 [s, C₃H]; 5,07 [d, J = 4 Hz, C₅–H]; 6,03 [2d, J = 4,10 Hz, C₆–H]; 6,4–7,5 [m, C₆H₅]; 8,34 [d, J = 10 Hz, NH] ppm.

Beispiel 5

N-6-Phenoxyacetamidopenicillinyl-N-phenylacetamid

Eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von N-Chlorcarbonyl-acetanilid (9,85 g; 50 mMol) in Toluol (100 ml) wurde mit Pyridin (4,0 g; 50 mMol) und anschliessend mit Phenoxyethylpenicillin (17,5 g; 50 mMol) versetzt. Das Gemisch wurde während 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 °C gerührt, dann wurde es mit 0,1 N Salzsäure (50 ml) versetzt, die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen. Nach der Trocknung wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, wonach eine schaumartige Masse verblieb, welche anschliessend mit n-Hexan digeriert wurde. Es wurde eine kristalline Masse mit einem Fp. 65 bis 67 °C erhalten.

Ausbeute: 17,45 g (74%).

Zur Analyse wurde eine Probe an einer Silicagelsäure chromatographiert und mit einem Methylenchlorid : Äther-Gemisch (10 : 1) eluiert, wonach ein Produkt mit einem Fp. 78–80 °C erhalten wurde; R_f 0,58 (CH₂Cl₂ : Äther = 4 : 1); [α]_D²³ = +154,3° (0,5; CH₂Cl₂).

Analyse: C₂₄H₂₅N₃O₅S (467,5)
Ber.: C 61,66; H 5,40; N 8,99%
Gef.: C 61,42; H 5,13; N 9,17%

IR (CH₂Cl₂): 1780 (s), 1700 (vs), 1600 (m), 1510 (s), 1490 (s), 1560 (m), und 1230 (vs) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,66 [s, –C(CH₃)₂]; 2,00 [s, CH₃CO]; 4,50 [s, –OCH₂]; 5,4–5,65 [m, C₅–H und C₆–H]; 5,75 [s, C₃–H]; 6,7–7,6 [m, C₆H₅ und CONH] ppm.

Beispiel 6

6-Phenylacetamidopenicillinyl-N-phenylacetamid

Eine auf 0 °C abgekühlte Suspension von Benzylpenicillin-kalium (18,62 g; 50 mMol) und Pyridin (4,0 g; 50 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde mit einer Lösung von N-Chlorcarbonylacetanilid (9,85 g; 50 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) versetzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise aufgearbeitet und das Produkt wurde in der Form einer schaumartigen Masse isoliert.

Das gewonnene Produkt wurde in Methylenchlorid gelöst und an einer Silicagelsäule chromatographiert. Die Eluierung mit einem Methylenchlorid : Äther-Gemisch (10 : 1) ergab ein kristallines Produkt, Fp. 82–85 °C; R_f 0,50 (CH₂Cl₂ : Äther = 4 : 1); [α]_D²³ = +185,1° (0,5; CH₂Cl₂).
Ausbeute: 15,8 g (70%)

Analyse: C₂₄H₂₅N₃O₄S (451,5)
Ber.: C 63,38; H 5,59; N 9,30%
Gef.: C 63,52; H 5,82; N 9,57%

IR (CH₂Cl₂): 1780 (vs), 1710 (vs), 1690 (vs), 1490 (s), 1370 (m), 1230 (vs) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,46 und 1,55 [s, –C(CH₃)₂]; 2,0 [s, COCH₃]; 3,67 [s, CH₂]; 5,3–5,65 [m, C₅–H und C₆–H]; 5,75 [s, C₃–H]; 6,23 [d, J = 10 Hz, CONH]; 6,95–7,5 [m, C₆H₅]; 7,33 [s, N–C₆H₅] ppm.

Beispiel 7

N-6-Phenylacetamidopenicillinyl-N-propylbenzamid

Eine auf 0 °C abgekühlte Suspension von Benzylpenicillin-kalium (18,62 g; 50 mMol) und Pyridin (10 Tropfen) in Toluol (200 ml) wurde mit einer N-Chlorcarbonyl-N-propylbenzamid-Lösung (11,25 g; 50 mMol) in Toluol (50 ml) versetzt und 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit Wasser (+5 °C, 100 ml) versetzt, die organische Schicht wurde abgetrennt, erneut mit Wasser gewaschen und nach der Trocknung (Na₂SO₄) wurde das

Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Der feste Rückstand wurde aus einem Toluol : Petroläther-Gemisch (1 : 1) umkristallisiert. Es wurde ein kristallines Produkt mit einem Fp. 122–125 °C erhalten.

Ausbeute: 16,5 g (69%)

Für die Analyse wurde eine Probe aus demselben Lösungsmittel kristallisiert und es wurde ein Produkt mit FP. 128–129 °C erhalten; R_f 0,61 (CH₂Cl₂ : Äther = 4 : 1); $[\alpha]_D^{23} = +155,1^\circ$ (0,2; CH₂Cl₂).
Analyse: C₂₆H₂₉N₃O₄S (479,5)

Ber.: C 65,12; H 6,10; N 8,76%

Gef.: C 64,97; H 6,35; N 8,92%

IR (KBr): 3340 (m), 2960 (m), 1770 (s), 1670 (vs), 1520 (m), 1565 (s), 1500 (vs), 1210 (vs), 1120 (s) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,78 [t, J = 8 Hz, C-CH₃]; 1,15–1,75 [m, C-CH₂-C]; 1,43 und 1,60 [s, C₂-(CH₃)₂]; 3,20–4,20 [m, N-CH₂]; 3,65 [s, CH₂CO]; 5,13 [s, C₃-H]; 5,40–5,70 [m, C₅-H und C₆-H]; 6,13 [d, J = 9 Hz, CONH]; 7,32 und 7,58 [s, C₆H₅] ppm.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65