

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200 325 B

(22) Bejelentés napja: 1987.10.14.

(33) IT

(32) 1986.10.15.

(31) 22003/A86

(21) 4642/87

(51) Int Cl⁵

C 07 D 205/08

(41) (42) Közzététel napja: 1988.06.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.05.28.

(72) Feltalálók:

Ricci Marco, Altamura Maria, Novara,
Bianchi Daniele, Milánó, Gabri Walter,
Limbiato, Gatti Norberto, Galliate (IT)

(73) Szabadalmaz:

Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milánó (IT)

(54) ÚJ ELJÁRÁS AZETIDINON-SZÁRMAZÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

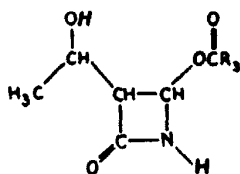
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyület — ahol

R³ fenilcsoportot jelent — előállítására.

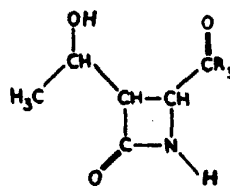
A találmány lényege, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol R³ jelentése a fenti — olyan kétfázisú rendszerben oxidálnak, amely

a) (II) általános képletű vegyületet és vízzel nem elegyedő oldószerben oldott óniumsót tartalmazó szerves fázisból és

b) szerves vagy szervesetlen persav alkáli- vagy alkáliföldfémsó-ját tartalmazó vizes oldatból áll.



(I)



(II)

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra

HU 200 325 B

A találmány tárgya új eljárás (I) képlettű 4-acil-oxi-azetidionon-származék előállítására, ahol R^3 fenilcsoportot jelent.

E vegyületet általában a megfelelő (II) képlettű 4-acil-azetidionon-származék — ahol R^3 jelentése a fenti — oxidálása útján állítják elő ismert, például a Hanesian S. és munkatársai által leírt reakció segítségével (J. Am. Chem. Soc. 107, 1438).

A képződött (I) képlettű vegyület hasznos közben-ső termék baktériumellenes penemvegyületek előállításához (például 2.111.496-B. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás).

Az oxidációhoz szerves persavakat, mint monoperftálsavat vagy m-klor-perbenzoesavat használnak.

Bár az ilyen reagensek önmagukban csak gyengén savasak, redukciójuk következtében a megfelelő, viszonylag erős karbonsavakká alakulnak át. Ezért a szerves persavak nem oxidálják hatásosan a savas körülmények között különösen bomlékony vegyületeket, mint például a (II) képlettű 4-acil-azetidionon-származékot. Emiatt az alkoholos funkciót savas közegben stabil védőcsoporttal meg kell védeni: erre a célra általában a terc-butil-dimetil-szilil-csoport használatos [Shiczaky M, Ishida N, Maruyama H, Hirahoka T, Tetrahedron 32, 2399 (1983); Maruyama H, Shiozaky M, Hirahoka T, Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 3264 (1985); Chiba T, Nakai T, Chem. Lett. 651 (1985)]. A fenti szililcsoportot bevezető vegyületek az alkoholos funkció regenerálásához szükséges tetrabutil-ammonium-klorid költséges volta miatt komoly hátrányt jelentenek az (I) képlettű közben-ső termékből előállítandó baktériumellenes vegyületek ipari szintű előállításánál.

Esetenként kálium-peroxi-monoszulfátot is használnak ketonok éterekké történő oxidációjához, de e vegyületet, amelyet általában savakkal, mint KHSO_4 -tal, sőt kénsavval együtt használnak, alig hatásos savas körülmények között bomlékony vegyületekkel szemben.

Találmányunk célkitűzése ezért egyszerű és olcsó eljárás kidolgozása a (II) képlettű 4-acil-azetidionon-származék (I) általános képlettű 4-acil-oxi-azetidionon-származékká történő oxidálására; a találmány szerinti eljárás nem védett alkoholos funkciót tartalmazó vegyületek oxidálására is alkalmas.

Az irodalomban oxidálószerként ismertetett persavak jó része a kereskedelemben nem kapható, így azokat külön elő kell állítani, ami nagyban megnöveli az ilyen eljárások idő- és költségigényét. A kereskedelemben hozzáférhető persavak túl költségesek nagyüzemi felhasználáshoz, vagy pH-juk olyan alacsony, hogy megbonthatják a kiindulási anyag, illetve a termék β -laktám gyűrűjét.

További célkitűzésünk, hogy a találmány szerinti eljárás ne okozzon korróziós és biztonsági problémákat, amelyek szerves persavoldatok használatakor általában jelentkeznek — azaz ne veszélyeztesse a dolgozók egészségét, és tegye lehetővé a biztonsági be rendezések költségeinek csökkentését.

E kívánalmaknak eleget tesz az (I) képlettű 4-acil-oxi-azetidionon-származék — ahol R^3 fenilcsoportot jelent — találmány szerinti előállítása, mely szerint a megfelelő (II) képlettű 4-acil-azetidionon-származékot — ahol R^3 jelentése a fenti — szerves vagy szervetlen persavak alkálifém- vagy alkáliföldfémsoival

oxidáljuk, kétfázisú rendszerben.

A kétfázisú rendszer

a) (II) képlettű acil-azetidionot és vízzel nem elegyedő közegben oldott óniumsót tartalmazó szerves fázisból és

b) szerves vagy szervetlen persav alkáli- vagy alkáliföldfémsoját tartalmazó vizes oldatból áll.

A találmány szerinti eljárással oxidálható (II) képlettű 4-acil-azetidionon-származékban R^3 fenilcsoportot jelent.

A (II) képlettű kiindulási anyag ismert vegyület, vagy az irodalomból, mint a fenti közelményekből vagy szabadalmi leírásokból ismert eljárásokkal előállítható.

Az új eljárással, melynek lényege az, hogy oxidálószerként persavak helyett szervetlen vagy szerves persavak alkálifém- vagy alkáliföldfémsoit alkalmazzuk, rövidebb reakcióidő alatt és/vagy olcsóbban, jóval nagyobb produktivitással állíthatjuk elő az azetidionon-származékot, mint az ismert eljárásokkal.

Az (I) képlet magában foglalja az összes optikai izomer (racém vagy optikailag aktív) formát. Az azetidionon előnyös konfigurációja 3R,4S és a láncbéli, hidroxilcsoportot hordozó szénatomé R, úgyhogy az (I) képlettű vegyületből származó penemvegyületek végső, előnyös sztereokémiája [5R,6S, (1R)].

A reakcióban óniumsóként (III) általános képlettű kvaterner ammóniumsó használható, ahol M jelentése nitrogénatom, A^- szervetlen stabil aniont, mint Cl^- vagy HSO_4^- iont jelent, R_4 , R_5 , R_6 és R_7 azonos vagy különböző lehet és összesen 10–25 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat jelentenek.

A reakcióban előnyösen használható jellemző óniumsó a dimetil-[dioktadecil (75%) + dihexadecil (25%)]-ammónium-klorid (ARQUAD 2HT márkaneven kapható) és metil-trioktil-ammónium-klorid (ALIQAT 336 márkaneven kapható).

Oldószerként vízzel nem elegyedő oldószer, mint etil-acetát vagy kloroform használható. A reakcióban oxidálószerként bármely szerves vagy szervetlen persav alkálifém- vagy alkáliföldfémsoja alkalmazható.

A stabilitásra és a mérsékelt árra való tekintettel különösen előnyös a kálium-peroxi-monoszulfát és a savas magnézium-monoperoxifaltat-hexahidrát (H-48 márkaneven kapható).

A reakciót a kétfázisú keverék erőteljes keverése közben mintegy 5–60 °C, előnyösen 15–45 °C között hajtjuk végre. A szerves fázisban a (II) képlettű 4-acil-azetidionon koncentrációja mintegy 2–25 tömeg%. A vizes fázisban a peroxivegyület koncentrációja mintegy 2–5 tömeg% lehet és mennyisége 1–5 mól a (II) általános képlettű 4-acil-azetidionon 1 móljára vonatkoztatva. Az oldat savassága tovább szabályozható azáltal, hogy a peroxivegyületet nem vízben, hanem pufferoldatban, például mintegy 7-es pH-jú nátrium-foszfát-oldatban oldjuk. A reakcióidő körülbelül 5–48 óra, függően a választott körülményektől. A reakció lezajlása után az (I) képlettű vegyületet szokásos eljárással izoláljuk.

A találmány további bemutatására szolgálnak a következő példák anélkül, hogy a találmány hatókörét korlátoznák. A kitermelések olyan tiszta termékre vonatkoznak, amelyek vékonyréteggromatográfiával egyetlen foltot adnak (Merck F-254 szilikagéllemez, etil-acetát/heptán 9:1 eluens; foltok kimutatása UV-

fényben 254 nm-nél).

1. példa

Hőmérővel, visszafolyó hűtővel és mágneses keverővel felszerelt 50 ml-es kétnyakú lombikba bemérünk 440 mg (3S,4S)-4-benzoil-3-[(1R)-hidroxietil]-azetidin-2-ont (2 millimól), 3,5 ml etil-acetátot, 50 mg dimetil-[dioktadecil (75%) + dihexadecil (25%)]-ammónium-kloridot (mintegy 0,1 millimól), 14 ml 6,6 pH-jú nátrium-foszfát puffert és 1,47 g CAROAT[®]-t; a keverék 41,5% kálium-peroxi-monoszulfátot (4 millimól), valamint KHSO₄-ot és K₂SO₄-ot tartalmaz. A keveréket élénk keverés közben 40 °C-ra melegítjük és 9 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután a két fázist szétválasztjuk, a szerves fázist telített hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 310 mg sárgás szilárd anyagot kapunk, pentánnal mosva 273 mg (3S,4S)-4-benzoil-oxi-3-[(1R)-hidroxietil]-azetidin-2-onhoz jutunk (kitermelés: 58%); olvadáspont: 149–151 °C (etil-acetát/pentán elegyből kristályosítva); teljes reakcióidő: 14–15 óra, maximális elegyterfogat: 19–20 ml; produktivitás: ~1 g/óra/liter termék.

$[\alpha]_D^{25} = +101$ ($\chi = 1$, metanol);
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): delta = 1,38 (3H, d), 3,11 (1H, széles), 3,39 (1H, dd, J = 1,1 Hz), 7,17 (1H, széles), 7,47 7,162 és 8,05 (5H, mm);

Tömegspektrum (C.I. izobután): m/e = 235 (M⁺).

2. példa

Megismételjük az 1. példa eljárását, de a CAROAT[®]-t 1,98 g savas magnézium-monoperoxifalát-hexahidráttal (H-48; 4 millimól) helyettesítjük, 20 ml 6,6 pH-jú nátrium-foszfát puffert használunk és a reakcióidőt 10 órára hosszabbítjuk meg.

264 mg (3S,4S)-4-benzoil-oxi-3-[(1R)-hidroxietil]-azetidin-2-ont kapunk (kitermelés: 56%). Teljes reakcióidő: 15–16 óra; maximális elegyterfogat: 25–26 ml; produktivitás: ~0,7 g/óra/liter termék.

3. példa (összehasonlító)

Hőmérővel, visszafolyó hűtővel és mágneses keverővel ellátott 50 ml-es kétnyakú lombikba bemérünk 440 g (3S,4S)-4-benzoil-3-[(1R)-hidroxietil]-azetidin-2-ont (2 millimól), 10 ml kloroformot és 1,53 g 90% m-klor-perbenzoesavat (8 millimól) és a képződött oldatot szobahőmérsékleten 60 óráig keverjük. Ezután az oldatot egymás után telített vizes nátrium-metabiszulfát-oldattal, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-kloridoldattal mossuk, vízmentes kalcium-klorid felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 180 mg tiszta (3R,4S)-4-benzoil-oxi-3-[(1R)-hidroxietil]-azetidin-2-ont kapunk (kitermelés: 38%).

Az összehasonlítás egy peracid által okozott korrózió között leginkább az említett vegyületek oldatainak pH-ja bemutatásával végezhető. Sajnos a találmány szerinti eljárásban alkalmazott sók (kálium-monoperoxisulfát, vagy Caroat[®], és magnézium-monoperoxifalát) esetében az ilyen összehasonlítás egyáltalán nem könnyű, mert lehetetlen, vagy legalábbis igen nehéz a megfelelő persavak (monoperoxisulfonsav és monofálsav) vizes oldatát szennyeződés nélkül elkészíteni. Mindkét említett persav di-

bázisú, melyeknek első disszociációs konstansai (K₁) lényegesen magasabbak, mint a második (K₂), így a K₁ értékek sokkal inkább felelősek a vegyületek aciditására. Ismert továbbá, hogy kétbázisú savak monoperoxidált származékainak esetében K₁ nagymértékben hasonlít a megfelelő, nem peroxidált sav (ezekben kénsav és fálsav) K₁ értékéhez.

Az előzőekre való tekintettel az összehasonlítás jó közelítéssel lehetséges az említett két só oldatának aciditása és kénsav és fálsav ekvimoláris oldatának aciditása között. Az összehasonlító vizsgálatok eredményei a következők:

Vegyület	Koncentráció	pH
Caroat [®]	0,3 mól (mint KHSO ₅)	1,5
Kénsav	0,3 mól	0,5
Magnézium-monoperoxifalát	0,3 mól (mint ArCO ₃ H)	3,85
Fálsav	0,03 mól	2,05

A legkedvezőbb esetben, mely a Caroat[®], a különbség a pH-ban egy egység, ami 10-szer kisebb aciditást jelent, mint a kénsav ekvimoláris oldatáé, a fentiek tehát szemléltetik, hogy a korrózió a találmány szerinti sók esetében lényegesen kisebb, mint a savaknál.

4. (összehasonlító) példa — monoperoxifálsav alkalmazása

25 ml-es kétnyakú, hőmérővel és mágneses keverővel ellátott lombikba 5 ml vizet és 1,06 g (10 mmól) nátrium-karbonátot teszünk. Miután a karbonát só teljesen feloldódott, az elegyet körülbelül 5 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 1,26 ml 30%-os hidrogén-peroxidot (12 mmól), majd részletekben, a hőmérsékletet 5 °C és 10 °C között tartva 1,48 g (10 mmól) porított fálsavanhidridet. Az elegyet fél órát keverjük ezen a hőmérsékleten, majd beleöntünk 6,5 ml etil-acetátot, és ezt követően igen óvatosan hozzáadunk 4 ml 0 °C-ra hűtött 30%-os kénsav-oldatot. A két réteget összekeverjük és elkülönítjük; a vizes réteget kevés etil-acetáttal extraháljuk és az extraktumot egyesítjük a szerves réteggel, amelyet ezután kétszer 4 ml 40%-os ammónium-szulfáttal mossuk és 1 g vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítunk 16 órát. Szűrés után körülbelül 7 ml oldatot kapunk, ami 4 mmól monoperoxifálsavat tartalmaz. A kitermelés fálsavanhidridre számítva 40%.

A kapott oldatot 440 mg (2 mmól) 3S,4S)-4-benzoil-3-[(1R)-hidroxietil]-azetidin-2-on-nal együtt egy lombikba tesszük és 18 órát keverjük szobahőmérsékleten. A reakció kezdetben exoterm, és a hőmérséklet 40 °C-ig emelkedik. A reakció végén a sok kicsapódott fálsavat tartalmazó reakcióelegyet elválasztóülsébe öntjük, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk addig, amíg a mosófolyadék gyengén lúgos lesz, majd kevés konyhasó-oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és szobahőmérsékleten csökkentett nyomáson bepároljuk. 334 mg (71%) terméket kapunk.

A reakció végrehajtásához szükséges teljes reakcióidő 44–45 óra és legfeljebb körülbelül 19–20 ml térfogatban dolgozunk. Ennek alapján a reakció produktivitása — ami befolyásolja az eljárás gazdasá-

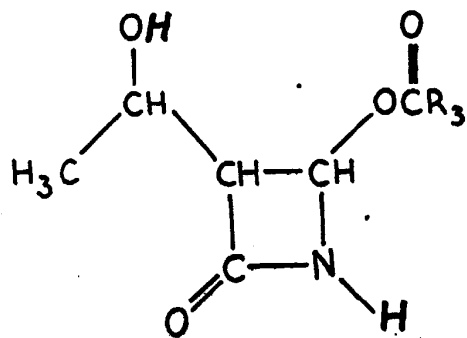
gosságát — a következő: 0,334 g/44 óra x 0,019 l ~ 0,4 g termék/óra/l.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

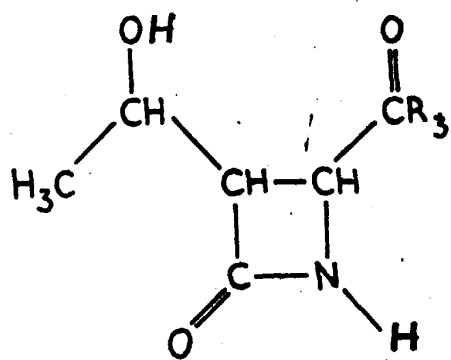
1. Eljárás az (I) képletű vegyület — ahol
R₃ fenilcsoportot jelent — (II) képletű vegyület persavas oxidációjával történő előállítására *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű vegyületet — ahol
R₃ jelentése a fenti — olyan kétfázisú rendszerben oxidáljuk, amely
– (II) képletű vegyületet és vízzel nem elegyedő oldószerben oldott óniamsót tartalmazó szerves — előnyösen etil-acetátos — fázisból és
– szerves vagy szervetlen persav alkáli- vagy alkáliföldfémsóját tartalmazó vizes oldatból áll.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy óniamsóként (III) általános képletű kvaterner ammóniumsót használunk, ahol
M jelentése nitrogénatom,
Y⁻ szervetlen stabil aniont jelent és
R₄, R₅, R₆ és R₇ azonos vagy különböző és összesen 10–25 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat jelentenek.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy óniamsóként dimetil-[dioktadecil (75%) + di-

hexadecil (25%)]-ammónium-kloridot vagy metil-trioktil-ammónium-kloridot használunk.

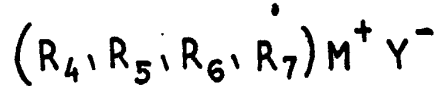
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy vízzel nem elegyedő oldószerként etil-acetátot alkalmazunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a persav alkáli- vagy alkáliföldfémsójaként kálium-peroxi-monoszulfátot vagy savas magnézium-monoperoxifitalát-hexahidrátot használunk.
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 5–60 °C hőmérsékleten, mintegy 5–48 óra alatt hajtjuk végre.
7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű vegyületet koncentrációja a szerves fázisban 2–25 tömegszázalék, a peroxivegyület koncentrációja a vizes fázisban 2–15 százalék és mennyisége 1 mól (II) képletű vegyületre számítva mintegy 1–5 mól, és a használt óniamsó mennyisége 1 mól (II) képletű vegyületre számítva mintegy 0,01–0,1 mól.
8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a vizes fázis pH-ját pufferrel szabályozzuk.
9. A 8. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy pufferként közel 7 pH-jú nátrium-foszfát-oldatot használunk.



(i)



(ii)



(iii)