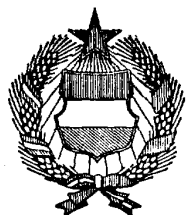


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 190 404

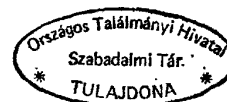
A bejelentés napja: (22) 82. 07. 30.

(21) 2449/82

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 309/30
C 07 D 309/38

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 02. 20.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.



Feltaláló(k): (72)

dr. LEMPERT Károly, okl. vegyész, 14%, dr. DOLESCHALL Gábor, 14%, dr. FETTER József, 15%, dr. HORNYÁK Gyula, 14%, okl. vegyészmérnökök, Budapest, dr. NYITRAI József, 14%, dr. SIMIG Gyula, 15%, okl. vegyészmérnökök, Budapest, dr. ZAUER Károly, okl. vegyészmérnök, 14%, Szentendre

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, BIO-GAL Gyógyszergyár, Debrecen

(54)

ELJÁRÁS AMINO-LAKTON-KARBONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

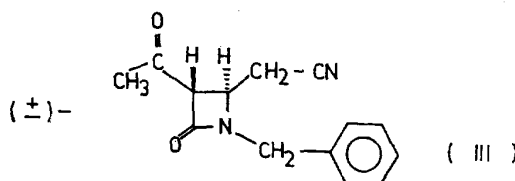
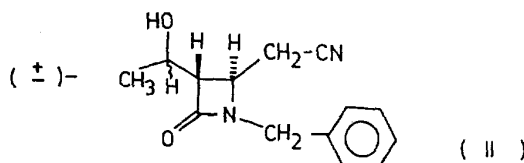
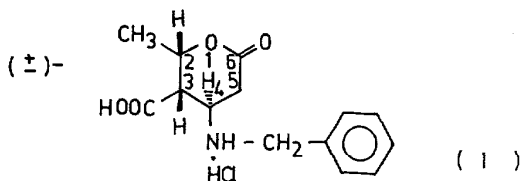
A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, oly módon, hogy

a_1) a (IVa) képletű azetidinon-származékról az etilénketál védőcsoportot lehasítjuk és a kapott, új (III) képletű vegyületet redukáljuk, majd a kapott, új (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük, és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük, vagy

a_2) az új, (III) képletű vegyületet redukáljuk, és a kapott, új (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük, vagy

a_3) az új, (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük, és a kapott (I) terméket kinyerjük.

Az előállított vegyület a széles hatásspektrumú antibiotikumként ismert thienamycin intermediere.



A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű amino-lakton-karbonsav előállítására.

Az (I) képletű vegyület a széles hatásspektrumú antibiotikumként ismert thienamycin gyártásközi terméke. Magát a thienamycint a 2 751 597 számú NSZK-beli nyilvánosságra hozatali irat, az (I) képletű kulcsintermediert, és dietil-1,3-aceton-dikarboxilátból való előállítását, továbbá a kulcsintermediert thienamycinre való továbbalakítását D. G. Melillo és munkatársai ismertették [Tetrahedron Letters 21, 2783-86 (1980)].

Kísérleteink során azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyület a (IVa) képletű transz kiindulási anyagból eredeti módon és egyszerűen állítható elő a (III) és (II) képletű új transz-intermediereken keresztül. Az új intermedierek izolálása nem szükségszerű. A (IVa) képletű kiindulási anyag jó kristályosodó képességű, az alkalmazott reagensek jobban hozzáférhetőek, a reakciólépések egyszerűbbek, mint az ismert eljárásban, és a reakciósor végén a reakcióelegyből kémiaiilag egységes állapotban csak a ($\pm$)-thienamycin előállítására hasznosítható (I) képletű vegyület válik ki.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, oly módon, hogy

a_1) a (IVa) képletű azetidinon-származékokról az etilén-ketál védőcsoportot lehasítjuk és a kapott új, (III) képletű vegyületet redukáljuk, majd a kapott új, (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük, vagy

a_2) az új, (III) képletű vegyületet redukáljuk, és a kapott új, (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük, és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük, vagy

a_3) az új (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük, és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük.

A (IVa) képletű transz-konfigurációjú kiindulási anyagot és előállítási módját 183 486. lajstromszámú saját bejelentésünk védi, mely szerint először egy (X) általános képletű dialkil-(N-benzil-amino-malonát)-ot diketénnel acilezzük a (IX) általános képletű vegyülettől és/vagy (IXa) általános képletű tautomerjévé. Ezt követően a (IX) és/vagy (IXa) általános képletű vegyületet alkálifém-alkoholát és jó oldószer adagolásával a (VIII), majd az utóbbit etilén-glikollal reagáltatva a (VII) általános képletű vegyülettől alakítjuk. A (VII) általános képletű vegyületből alkálifém-halogeniddel víz és dimetilszulfid jelenlétében állítjuk elő a (VIa) általános képletű transz és a (VIb) általános képletű cisz izomerek keverékét. A (X)-(VIa) (VIb) általános képletben Z 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

A (VIa) és (VIb) általános képletű izomerek keverékét ezután alkálifém-[tetrahidrido-borát(III)]-tal 0 °C és szobahőmérséklet között kezeljük, amikor is az X helyén OH-csoportot tartalmazó (Va) általános képletű vegyület kristályosan elkülöníthető a reakcióelegyből, az anyalúgból pedig pl. vékonyrétegkromatográfián a (VIb) általános képletű cisz-észter nyerhető ki. Utóbbit alkálifém-[tetrahidrido-borát(III)]-tal emelt hőmérsékleten redukálva szintén X helyén hidroxilcsoportot tartal-

mazó (Va) általános képletű transz vegyület keletkezik (konfiguráció átfordulás).

Az X helyén OH-csoportot tartalmazó (Va) általános képletű vegyületet ezután az X helyén mezil-vagy tozilcsoportot, majd az utóbbit X helyén halogénatomot tartalmazó (Va) általános képletű vegyülettől alakítjuk, s ebből alkálifém-cianiddal kaphatjuk a (IVa) képletű transz-vegyületet.

A találmány szerinti eljárás értelmében a (IVa) képletű vegyületről első lépésben az etilén-ketál védőcsoportot hasítjuk le. A ketálcsoport eltávolítását valamely Brönsted vagy Lewis-savval, például ásványi savval, előnyösen vizes perklórsavval hűtés közben végezzük. A reakciót célszerűen valamely keton, előnyösen acetone jelenlétében hajtjuk végre, miközben a reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiás módszerrel ellenőrizzük (adszorbens: Kieselgel G, Stahl szerint; kifejtőanyag: benzol-acetone = 8 : 2).

Ezután a reakcióelegyet semlegesítjük, majd kívánt esetben a kapott (III) képletű új vegyületet kinyerjük. Előnyösen azonban a (III) képletű vegyület izolálása nélkül végezzük a reakcióelegy redukcióját.

A redukciót komplex fémhidriddel, előnyösen nátrium-[tetrahidro-borát(III)]-tal végezzük. A kapott (II) képletű új vegyületet például kromatográfiás módszerrel izolálhatjuk. Előnyösebb azonban a (II) képletű vegyület kinyerése nélkül folytatni a reakciósort.

A (II) képletű új vegyületet, mely két epimer racém alak elegye, ezután az (I) képletű laktonná alakítjuk. A reakciót tömény vizes sósav jelenlétében, emelt hőmérsékleten végezzük.

A kapott (I) képletű termék a reakcióelegyből kiválk.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy igényünket a példákra korlátoznánk.

1. példa

(2RS, 3RS, 4SR)-4-(Benzil-amino)-2-metil-6-oxo-tetrahidropirán-3-karbonsav-hidroklorid [(I) képletű vegyület]. 0,85 g (3,5 mmól) (II) képletű (3RS, 4SR)-1-benzil-4-(cián-metil)-3-1'-hidroxietil)-2-azetidinont (a két 1'-epimer elegyét) 10 ml tömény vizes sósavval 3 órán át forraljuk. A kivált kristályos anyagot szűrjük, szárítjuk.

Kitermelés: 0,52 g (50%) cím szerinti vegyület.

Op.: 163-164 °C (bomlik).

¹H-NMR(DMSO-d₆ + CDCl₃): δ = 1,31 d (3H, J = 5,6 Hz); 3,08 dd + 3,28 dd (2H, J = 15,5 Hz és 8,0 Hz; ill. 15,5 Hz és 9,0 Hz); 3,38 dd (1H, J = 3 Hz és 3,5 Hz); 4,04 dt (1H, J = 3 Hz és ~ 8 Hz); 4,21 s (2H); 5,24 dq (1H; J = 3,5 Hz és 6 Hz); 7,32-7,73 m (5H).

Az 1. példa kiindulási anyagát a következőképpen állítjuk elő:

a) 59,2 g (41,2 ml; 0,199 mól) dietil-(bróm-malonát) és 22,5 g (31,5 ml; 0,225 mól) trietil-amin elegyéhez intenzív külső jeges-vizes hűtés és erős keverés közben 24 g (24,3 ml; 0,207 mól) benzil-amint csepegtetünk. Sűrű, nehezen keverhető elegy

keletkezik, melyet 1,5 óra keverés után 100 ml éterrel eldörzsölünk, a kivált kristályos anyagot szűrjük, a szűrlethez sósavas etanol csepegtetünk. A kivált kristályos anyagot szűrjük, éterrel mossuk.

Kitermelés: 23 g (31%) dietil-(*N*-benzil-amino-malonát)-hidroklorid.

Op.: 146–148 °C (bomlik).

b) 33,3 g (0,125 mól) dietil-(*N*-benzil-amino-malonát)-ot 40 ml jégecetben 1/2 órán át forralunk 11,6 ml (0,152 mól; 12,8 g) diketénnel. A kapott oldatot bepároljuk, a maradék olajat 150 ml vízzel eldörzsöljük, kétszer 80 ml diklór-metánnal kirázzuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, majd szűrjük. Az oldatot kb. egy negyedére bepároljuk és a terméket petroléter hozzáadásával kicsapjuk.

Kitermelés: 27,5 g (63%) (IX) képletű ($\pm$)-dietil-(*N*-benzil-3-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,2-pirrolidin-dikarboxilát) és/vagy IXa képletű tautomerje.

Op.: 85–86 °C (etil-acetát-petroléter).

Elemanalízis a $C_{18}H_{23}NO_6$ (349,37) összegképletre:

Számított %: C 61,88; H 6,63; N 4,01.

Talált %: C 61,74; H 6,78; N 4,30.

IR(KBr): 3400, 1755, 1725, 1685 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,12 t (6H), 1,51 (3H), 2,68 s (2H), 3,05–4,25 m (5H), 4,8 s (2H), 7,2 s (5H).

c) 10 g (28,6 mmól) (IX) képletű ($\pm$)-dietil-(*N*-benzil-3-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,2-pirrolidin-dikarboxilát)-ot és/vagy tautomerjét 50 ml vízmentes éterben szuszpendálunk és erős keverés és külső jeges-vizes hűtés közben két csepegtetőlőcsérből egyidejűleg hozzáadjuk 1,97 g (85,8 mmól) fémnátrium 45 ml vízmentes etanolos, és 7,26 g (28,6 mmól) jód 50 ml vízmentes éteres oldatát. Az elegyet 150 ml telített vizes nátrium-kloridra öntjük, melyben 2 g nátrium-hidrogén-szulfidot is oldotunk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kétszer 50 ml éterrel kirázzuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradék olajat 2-propanol és petroléter elegyből kristályosítjuk.

Kitermelés: 8 g (80%) (VIII) képletű ($\pm$)-dietil-(3-acetil-1-benzil-4-oxo-2,2-azetidindikarboxilát).

Op.: 55–56 °C (2-propanol-petroléter).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,08 t (3H), 1,22 t (3H), 2,3 s (3H), 3,7–4,3 m (4H), 4,45 d (1H), 4,8 s (1H), 7,28 s (5H).

Elemanalízis a $C_{18}H_{21}NO_6$ (347,36) összegképletre:

Számított %: C 62,24; H 6,09; N 4,03.

Talált %: C 62,27; H 5,70; N 4,08.

IR(KBr): 2950, 1745, 1720, 1705 cm^{-1} .

d) 24,8 g (71 mmól) (VIII) képletű ($\pm$)-dietil-(3-acetil-1-benzil-4-oxo-2,2-azetidindikarboxilát) és 15,8 ml (17,7 g; 284 mmól) etilén-glikol 75 ml vízmentes dioxános oldatához erős keverés és külső jeges-vizes hűtés közben 26,4 ml (30,4 g; 213 mmól) bórtetrafluorid-dietil-éterátot csepegtetünk, majd szobahőmérsékleten 1 napig időnként keverve állni hagyjuk. Keverés és külső jeges-vizes hűtés közben, lassan 60,9 g (123 mmól) nátrium-karbonát-víz(1/10)-et adunk az elegyhez, majd 15 percig keverjük. Ezután 150 ml vizet és 150 ml étert adunk hozzá, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist

2 $\times$ 50 ml éterrel kirázzuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és szűrés után bepároljuk. A kapott olajhoz [(VII)] képletű vegyület 5 g (85 mmól) nátrium-kloridot, 2,56 ml (142 mmól) vizet és 30 ml dimetil-szulfoxidot adunk és az elegyet 180 °C-os olajfürdőn addig keverjük, míg a reakció végbemegy (kb. 15 óra, vékonyréteggromatográfiás követés; adszorbens: Kiesegel G, Stahl szerint; eluálószer: benzol-aceton = 8 : 2). Az elegyet 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldatra öntjük és háromszor 50 ml éterrel kirázzuk. Az éteres fázist csontszénnel derítjük, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, majd szűrés után bepároljuk. A kapott olajhoz, [mely (VIa) és (VIb) képletű vegyületek keveréke] 80 ml vizes metanol adunk és külső jeges-vizes hűtés közben lassan 3,8 g (100 mmól) nátrium-[tetrahidro-borát(III)]-ot adagolunk az oldatba, majd 1 órát szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 200 ml telített vizes nátrium-klorid oldatra öntjük, 1 $\times$ 100, majd 2 $\times$ 50 ml éterrel kirázzuk és az éteres oldatot magnézium-szulfáttal történő vízmentesítés után bepároljuk. A maradék olaj éterrel eldörzsölve kristályosodik. A kristályokat szűrjük, szárítjuk, az éteres anyalúgot félretesszük.

Kitermelés: 7,4 g (37%) [($\pm$)-(*transz*-1-benzil-4)-(hidroxi-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon [(Va) képletű vegyület; X = OH].

Op.: 87–88 °C (etilacetát-petroléter).

Elemanalízis a $C_{15}H_{19}NO_4$ (277,31) összegképletre:

Számított %: N 5,05.

Talált %: N 4,78.

IR(KBr): 3350, 1840 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ 1,40 s (3H), 2,0 sz s (1H), 3,31 d (1H, $J = 2,5$ Hz), 3,43–3,80 m (3H), 3,9–4,1 m (4H), 4,26 + 4,63 (2H, AB, $J = 15$ Hz); 7,32 s (5H).

Az X helyén OH csoportot tartalmazó (Va) képletű vegyület szűrésekor félretett anyalúgot bepároljuk, és a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (Adszorbens: Kiesegel 60; $\varnothing$ 0063–0,200 mm; eluálószer: benzol, benzol-aceton = 8 : 2).

Kitermelés: 2,95 g ($\pm$)-etil-[*cisz*-1-benzil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-oxo-2-azetidin-karboxilát]. (VIb képletű vegyület, Z = etilcsoport.)

1H -NMR($CDCl_3$): δ 1,28 t (3H, $J = 7,2$ Hz), 1,43 s (3H), 3,75 d (1H, $J = 6,5$ Hz), 3,9–4,1 m (5H), 4,24 q (2H, $J = 7,2$ Hz), 4,22 + 4,90 (2H, AB, $J = 15$ Hz), 7,15–7,40 m (5H).

2,6 g (8,2 mmól) ($\pm$)-etil-[*cisz*-1-benzil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-oxo-2-azetidinkarboxilát]-ot 20 ml metanolban 0,62 g (1,64 mmól) nátrium-[tetrahidridoborát(III)]-tal 1 órán át, majd további 0,62 g (1,64 mmól) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)] hozzáadása után még egy órát forralunk. Az oldatot 100 ml telített nátrium-klorid oldatra öntjük, háromszor 40 ml éterrel kirázzuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük.

Kitermelés: 0,8 g (35%) ($\pm$)-(*transz*-1-benzil-4)-(hidroxi-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon [(Va) képletű vegyület, X = OH], mely-

nek fizikai állandói azonosak a priméren nyert termékével.

e) 7,4 g (26,7 mmól) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-4-(hidroxil-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon 20 ml piridines oldatához külső jeges-vizes hűtés közben 2,5 ml (32 mmól) mezil-kloridot csepegtetünk kb. 10 perc alatt, majd az elegyet 1 órát 0 °C-on keverjük. 100 ml vizet adunk a piridines elegyhez, a kivált kristályos anyagot szűrjük, szárítjuk.

Kitermelés: 7,7 g (81%) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(mezil-oxi-metil)-2-azetidinon.

[(Va) képletű vegyület; $X = \text{O} - \text{SO}_2 - \text{CH}_3$].

Op.: 87–88 °C (etil-acetát-petroléter).

Elemanalízis: a $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ (355,40) összegképletre:

Számított %: C 54,07; H 5,96; N 3,94.

Talált %: C 53,86; H 6,02; N 3,99.

IR(KBr): 1840 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,40 s (3H), 2,88 s (3H), 3,30 d (1H, $J=2,5$ Hz), 3,60–3,75 m (1H), 3,98 (centrum) m (4H), 4,14 + 4,34 (2H, dAB, $J=3,6$ Hz, 5,5 Hz és 11 Hz), 4,20 + 4,72 (2H, AB, $J=15$ Hz), 7,31 s (5H).

f) 7,5 g (21 mmól) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-3-(2-metil-1,3)-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(mezil-oxi-metil)-2-azetidinont 12,6 g (84 mmól) nátrium-jodiddal 40 ml vízmentes acetoneban 4 órán át keverve forralunk. Az elegyet szárazra pároljuk. A maradékhoz 50 ml vizet adunk, majd 3×30 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános oldatot magnézium-szulfáttal vízmentesítjük és szűrés után bepároljuk.

Kitermelés: 7,7 g (94%) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-4-(jód-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon [(Va) képletű vegyület; $X = \text{I}$]

IR(KBr): 1850 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,42 s (3H), 3,20 d (1H, $J \sim 2$ Hz), 3,15 + 3,30 (2H, d AB, $J=4,0$ Hz, 6,0 Hz és 11 Hz), 3,35–3,55 m (1H), 3,98 (centrum) m (4H), 4,12 + 4,87 (2H, AB, $J=15$ Hz, 7,31 s (5H).

g) 4,3 g (11,1 mmól) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-4-(jód-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinont 2,18 g (44,4 mmól) nátrium-cianiddal 10 ml vízmentes dimetil-formamidban 0–5 °C-on néhány napig időnként keverve állni hagyunk. A reakció végbemenetelét vékonyrétegekromatográfián ellenőrizzük (adszorbens: Kieselgel G, Stahl szerint; eluálószer: benzol-aceton = 8 : 2). Az elegyet 60 ml telített nátrium-klorid oldatra öntjük, 3×40 ml éterrel kirázzuk, az éteres oldatot magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, és a szűretet bepároljuk.

Kitermelés: 2,88 g (90%) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-4-(cian-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon [(IVa) képletű vegyület].

IR(KBr): 1860 cm^{-1} .

Op.: 64–65 °C (etilacetát-petroléter).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,41 s (3H), 2,51 d (2H, $J=5,6$ Hz), 3,29 d (1H, $J=2,5$ Hz, 3,63 dt ($J=2,5$ és 5,6 Hz), 3,96 (centrum) m (4H), 4,20 + 4,72 (2H, AB, $J=15$ Hz), 7,32 s (5H).

h) 1,82 g (6,4 mmól) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-4-(cian-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon

non 20 ml acetoneos oldatához külső jeges-vizes hűtés és keverés közben 1,35 ml 70%-os vizes perklórsav oldatot adunk és az elegyet 2 órán át 0 °C-on hűtjük. Ezután 1,67 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk az oldathoz, majd a semleges oldatot bepároljuk. A maradékot 20 ml metanolban oldjuk a külső jeges-vizes hűtés közben 0,4 g (10,5 mmól) nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-ot adunk hozzá, majd 15 percig keverjük. Az elegyet 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldatra öntjük, 3×30 ml diklór-metánnal kirázzuk, magnézium-szulfáttal való vízmentesítés után bepároljuk. A maradék olajat vékonyrétegekromatográfián elválasztjuk (adszorbens: Kieselgel 60, PF 254 + 366; eluálószer: benzol-aceton = 8 : 2).

Kitermelés: 0,55 g (30%) (IVa) képletű vegyület, mely recirkuláltatható és 0,90 g (58%) (II) képletű (3 *RS*, 4 *SR*)-1-benzil-4-(cian-metil)-3-*I*-hidroxietil)-2-azetidinon.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,28 d + 1,31 d (3H, $J=7$ Hz), 2,25 sz s (1H), 2,50 (centrum) m (2H), 3,02 dd + 3,09 dd (1H; $J=2,2$ Hz és 5 Hz), 3,68 dt + 3,81 dt ($J=2,2$ és 5,5 Hz), 4,00–4,25 m (1H), 4,23 + 4,60 (2H, AB, $J=15$ Hz), 7,32 s (5H).

2. példa

(2*RS*, 3*RS*, 4*SR*)-4-(Benzil-amino)-2-metil-6-oxo-tetrahidropirán-3-karbonsav-hidroklorid [(I) képletű vegyület] 2 g (7 mmól) $(\pm)$ -*transz*-1-benzil-4-(cian-metil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-azetidinon [(IVa) képletű vegyület] 25 ml acetoneos oldatához külső jeges-vizes hűtés és keverés közben 1,49 ml 70%-os vizes perklórsav-oldatot adunk és az elegyet 4 órán át 0 °C-on keverjük. Ezután 1,84 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk az oldathoz, majd a semleges oldatot bepároljuk. A maradékot 25 ml metanolban oldjuk és külső jeges-vizes hűtés közben 0,44 g (11,6 mmól) nátrium-[tetrahydro-borát (III)]-ot adunk hozzá, majd 15 percig keverjük. Az elegyet 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldatba öntjük, háromszor 30 ml diklór-metánnal kirázzuk és magnézium-szulfáttal való vízmentesítés után bepároljuk.

A kapott olajat 20 ml tömény, vizes sósavval 3 órán át forraljuk, csontszénnel derítjük, és a szűretet lehűtjük. A kivált kristályos anyagot szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk, majd éterrel kimossuk és ismét szárítjuk.

Kitermelés: 0,72 g (35%) (2*RS*, 3*RS*, 4*SR*)-4-(benzil-amino)-2-metil-6-oxo-tetrahidropirán-3-karbonsav-hidroklorid [(I) képletű vegyület].

Op.: 161–162 °C (bomlik).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy

a₁) a (IVa) képletű azetidinon-származékról az etilénketál védőcsoportot lehasítjuk és a kapott, új (III) képletű vegyületet redukáljuk, majd a kapott, új (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval

kezeljük, és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük, vagy

a_2) az új, (III) képletű vegyületet redukáljuk, és a kapott, új (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük, és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük, vagy

a_3) az új, (II) képletű vegyületet tömény vizes sósavval kezeljük, és a kapott (I) képletű terméket kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy a védőcsoport lehasítást ásványi savval végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy a védőcsoport lehasítást valamely keton jelenlétében végezzük.

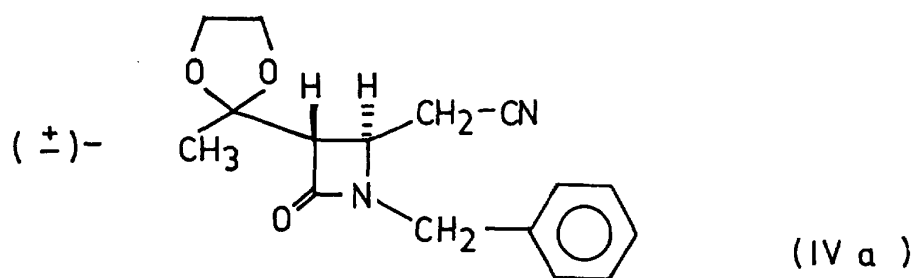
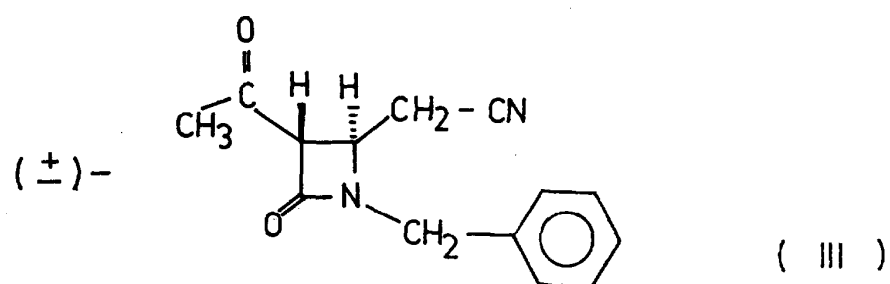
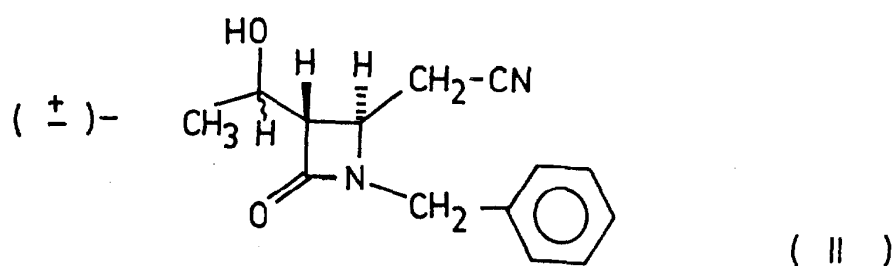
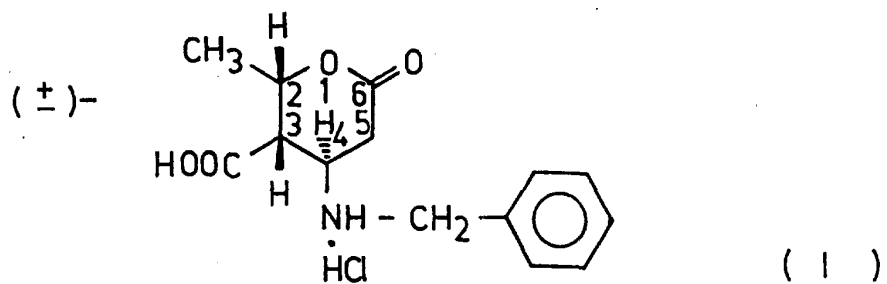
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót komplex fémhidriddel végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy a zárólépést tömény vizes sósav jelenlétében végezzük.

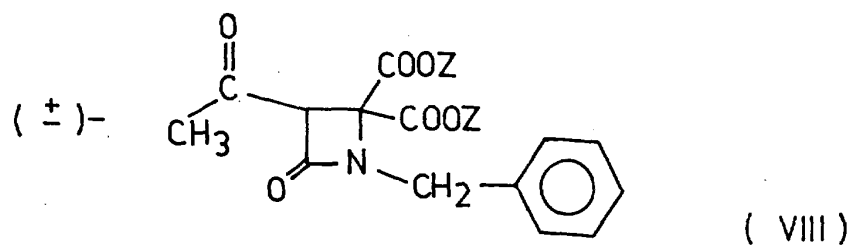
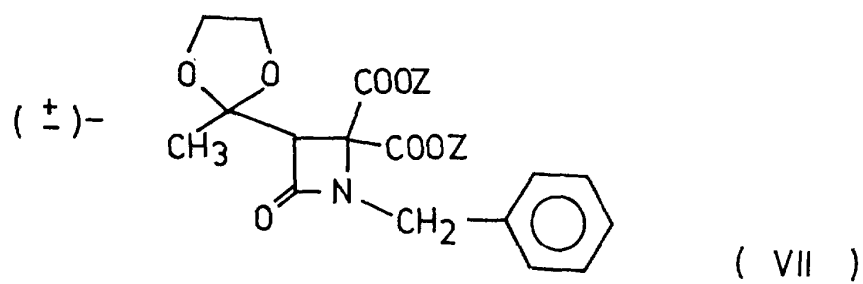
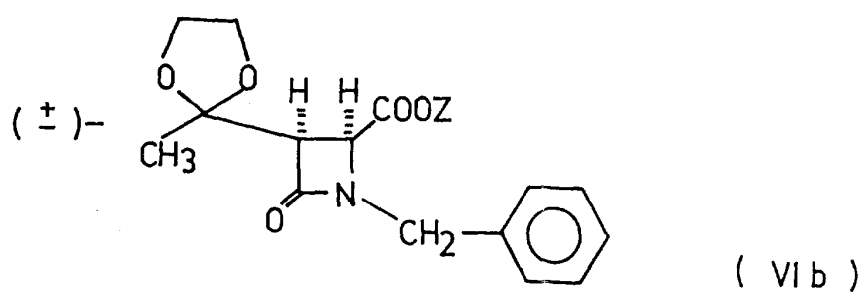
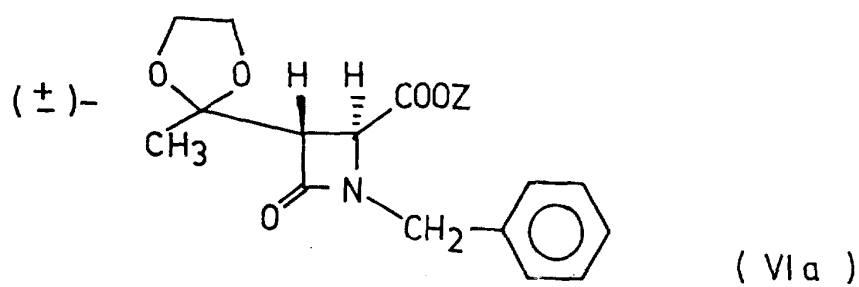
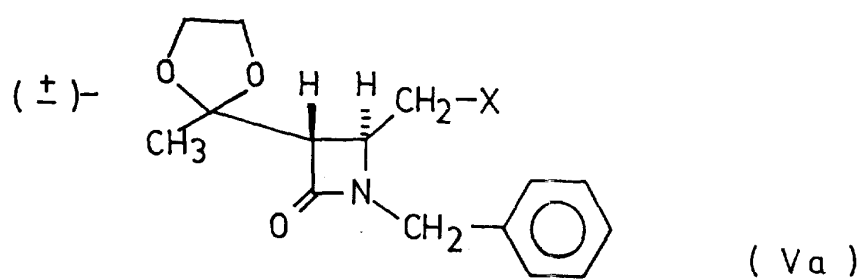
3 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878142/09)
88-0780 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

NSZO₄: C 07 D 309/30
C 07 D 309/38



NSZO₄: C 07 D 309/30
C 07 D 309/38



190 404

NSZO₄: C 07 D 309/30
C 07 D 309/38

