

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

197303

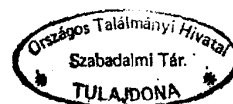
Bejelentés napja: (22) 1984.03.27. (21) (1219/84)

Elsőbbsége: (32) 1983.03.28. (33) (479 375)
(31) US

Közzététel napja: (41) (42) 1984.11.28.

Megjelent: (45) 1990.01.10.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZÖ
C 07 D 205/08



Feltaláló: (72)
Miller Marvin Joseph,
South Bend, Indiana, US

Szabadalmas: (73)
The University of Notre Dame
du Lac, Notre Dame, Indiana, US

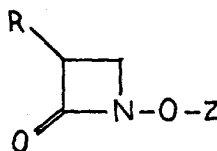
(54) ELJÁRÁS β -LAKTÁM-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

¹ (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az 1 általános képletű - ahol

R jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-
-karbonil-amino- vagy fenil-(1-4 szén-
atomos alkoxi)-karbonil-aminocsoport, és
Z jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szén-
atomos alkanólcsoport -
vegyületek előállítására.

A találmány szerinti eljárás újdonsága és haladó jellege abban áll, hogy az irodalomban ismert eljárásoktól eltérően, az első lépésben 2 általános képletű intermediert állítana elő, mely új vegyület. Ily módon a végtermék tisztábban és nagyobb kitermeléssel nyerhető.



(1)

197303

A találmány tárgya eljárás új egygyűrűs β -laktámok és a kívánt köztitermékek előállítására. Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az N-hidroxi-2-azetidinonok, vagyis azon köztitermékek előállítására, melyek ismert módon a nitrogénatomon nem szubsztituált azetidinonokká vagy O-szulfonált N-hidroxi-2-azetidinonokká alakíthatók.

A β -laktamáz gátló klavulánsav, a penem és karbapenem antibiotikumok, valamint az egygyűrűs nokardicinek és monobaktámok nemrég történt felfedezése és szerkezet meghatározása arra vezette a kutatókat, hogy tanulmányozzák a β -laktám antibiotikumok szerkezete és működése közti összefüggéseket. Következésképpen az egygyűrűs β -laktámok szintézisének és enzimatis viselkedésének vizsgálata új hangsúlyt nyert. A találmány egyszerű és gazdaságos eljárást nyújt az N-hidroxi-2-azetidinonok előállítására, melyek kulcsfontosságú köztitermékek az egygyűrűs β -laktámok - ide értve a nokardicineket, monobaktámokat és az új O-szulfonált N-hidroxi-2-azetidinonokat - előállításánál.

Általánosságban, a β -szubsztituált észtereket hidroxil-amminal reagáltathatjuk az oxigénatomon nem szubsztituált hidroxámsavakat nyerve. A hidroxámsavakat acilezzük O-acetil-hidroxamátokhoz jutva, melyeket gyűrűzárással 1-acil-oxi-2-azetidinonokká alakítunk. Az N-acil-oxi-azetidinokat szolvólízisnek vetjük alá, hogy N-hidroxi-2-azetidinonokhoz jussunk. Előnyösen védett aminocsoportú β -szubsztituált α -amino-észtereket alakítunk át védett aminocsoportú N-hidroxi-3-amino-2-azetidinonokká, melyek alkalmas köztitermékként használhatók. Az azetidinonok ugyancsak hasznos köztitermékei az antibiotikum szintézisnek.

Az N-hidroxi-azetidinonok ismert módon alakíthatók át nokardicin típusú antibiotikumokká, monobaktámokká, O-szulfonált azetidinonokká, penem és karbapenem vegyületekké.

A találmány tárgya eljárás az 1 általános képletű - ahol

R jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-aminocsoport, és Z jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport - vegyületek előállítására.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy (4) általános képletű β -szubsztituált hidroxámsavat - ahol R a fenti és Y hidroxilcsoport, bróm- vagy klóratom -

1-4 szénatomos alkán-karbonsavval, vagy valamely aktivált származékával acilezzük, majd

a keletkezett (2) általános képletű - ahol Y és R a fenti megadott és Z jelentése 1-4 szénatomos alkanoilcsoport - vegyületet (1) általános képletű - ahol R és Z jelentése a fenti - vegyületté gyűrűzárjuk,

és kívánt esetben egy keletkezett (1) általános képletű - ahol Z jelentése 1-4 szénatomos alkanoilcsoport - vegyületet szolvólizálunk, mely eredményeként egy (1) általános képletű - ahol Z jelentése hidrogénatom - vegyülethez jutunk.

Részletesebben, a β -szubsztituált sav 3 általános képletű észterét hidroxil-amminal reagáltatjuk, hogy a 4 általános képletű hidroxámsav-származékhoz jussunk.

A 4 hidroxámsavat egy aktivált karbonsav-származékkal acilezzük, hogy 2 általános képletű O-acil-hidroxamátokhoz jussunk, ahol Z jelentése acilcsoport és Y jelentése hidroxilcsoport, klóratom vagy brómatom.

Az O-acil-hidroxamátot azután 1 általános képletű O-acil-N-hidroxi-azetidinonná ciklizáljuk. Ha Y jelentése hidroxilcsoport, a gyűrűzárást dialkil-azo-dikarboxiláttal és egy szerves foszforvegyülettel - mint amilyen a trifenil-foszfín, trifenil-foszfít, difenil-fenil-foszfónát és a fenil-difenil-foszfínát - végezzük. Ha az Y jelentése klór- vagy brómatom, a gyűrűzárást egy bázissal hajtjuk végre.

Az O-acil-hidroxamátokat (2 Z = acilcsoport) úgy állítjuk elő, hogy a hidroxámsavat (4) R_3COOH képletű karbonsav aktivált származékával acilezzük. A karbonsavak acilezésre alkalmas „aktivált származékaihoz” tartoznak az anhidridek és a savhalogenidek. A savhalogenideket, mint amilyenek a savkloridok és savbromidok, egy savmegkötő anyag, például tercier amin, trietil-amin vagy N,N-dietil-anilin, jelenlétében használjuk az acilezésre. Az O-acil-hidroxamátokat (2) előnyösen savanhidridekkel állítjuk elő.

Az acilezésre használható R_3COOH karbonsavak közül példaként említjük az ecetsavat, propionsavat, vajsavat vagy izovajsavat.

Karbonsavként előnyösen ecetsavat használunk.

A hidroxámsav (4) acilezését inert oldószerben végezzük szobahőmérsékleten, az acilezőszert feleslegben alkalmazva. A reakció jól megy 15 °C és 45 °C közötti hőmérsékleten, a folyamat legalkalmasabb sebességét 20-25 °C hőmérsékleten érjük el.

Az illető sav halogénidjét, anhidridjét vagy aktiv észterét a sztöchiometriai mennyiségnél nagyobb mennyiségben, rendszerint 2-3 szoros feleslegben célszerű alkalmazni.

Inert oldószerként használhatjuk például a metilalkoholt, etilalkoholt, tetrahydrofuránt, acetonitrilt, metilén-kloridot vagy más olyan közönséges oldószert, melyben a hidroxámsav (4) és az acilezőszer legalább részben oldódik.

Az acilezés előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiával vagy a reakciókeverék kis térfogatú kivételén végzett vas(III)-kloridos színreakcióval követhetjük nyomon. A hidroxámsav (4) pozitív színreakciót (rendszerint vörös színt) ad a vas(II)-kloriddal, míg

az acilszarmazék nem reagál. Amikor a reakció teljes, a próba negatív.

Hogy elkerüljük az O-acil-szarmazékok (Z = acilcsoport) gyűrűzárás előtti szolvilizációt, a reakciókeveréket azonnal további feldolgozásnak vetjük alá. A termék (2) könnyen izolálható a szokásos eljárásokkal. Az egyik ilyen eljárás, amikor a reakciókeveréket nátrium- vagy kálium-karbonát hig vizes oldatának és egy szerves oldószernek, például etil-acetátnak a keverékéhez öntjük. A terméket felveszük a hig bázikus oldatban, amit a szerves oldószerrel, például metilén-kloriddal vagy etil-acetáttal elkeverünk, és a keveréket pH = 4-5 kémhatására savanyítjuk. A termék a szerves fázisba jut, amit elválasztunk, mosunk, szárítunk és bepárolunk, kinyerve az O-acil terméket (2).

Az 2 reakciótermék - ahol Y jelentése hidroxilcsoport - 2-azetidinonná (1 β -laktám) ciklizálását dialkil-azo-dikarboxiláttal (DAAD) és egy szerves foszforvegyülettel végezzük. Szerves foszforvegyület lehet a trifenil-foszfin (TPP), trifenil-foszfit, difenil-fenil-foszfinát [O-P(OO)₂] és fenil-difenil-foszfinát [(O)₂P-OO]. Végezhetjük a gyűrűzárást TPP (széntetraklorid) trietil-amin reagensleggyel is. A gyűrűzárást szigorúan vízmentes körülmények között végezzük, inert oldószerben, például acetónitrilben vagy tetrahidrofuranban 15 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20-25 °C-on. A legjobb eredményt akkor kapjuk, ha a reakciót inert gáz, például, nitrogén vagy argon alatt végezzük. A foszforvegyületet és a dialkil-azo-dikarboxilátot az 5 vegyülethez viszonyított 100 mól-százalékos feleslegben alkalmazzuk. Dialkil-azo dikarboxilátként előnyösen diizopropil-azo-dikarboxilátot használunk. A dietil-azo-dikarboxilát ugyancsak jól alkalmazható a gyűrűzárásnál, a diizopropil reagens azonban az alacsonyabb ára miatt, előnyösebben alkalmazható ipari méretekben. A foszforvegyületek közül előnyösen a TPP-t használjuk.

Alternatív eljárásaként említettük a trietil-foszfin(széntetraklorid)trietyl-amin reagens leggyel történő gyűrűzárást. (TPP-CCl₄-TEA). A reagens mindegyik komponensét 100 mól-százalékos feleslegben alkalmazzuk, az O-acil-szarmazékhoz (2) képest.

Az N-acil-oxi-2-azetidinont (1) kinyerjük a reakcióelegyből és kromatografálással vagy újra kristályosítással tisztíthatjuk.

A TPP-DAAD reagenssel végzett reakciót a következőképpen végezzük: Az O-acil-hidroxamátot (2) száraz inert oldószerben, például tetrahidrofuranban, oldjuk, és a levegő nedvességtartalmának kizárásával TPP-t és DAAD-t adunk hozzá. Az eljárás egy másik változata szerint az O-acil- vagy O-szulfon-hidroxamátot vagy ezek vízmentes oldatát adjuk a TPP és DAAD oldatához. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, és vékonyrétegekromatográfiával analizáljuk. Amikor az

átalakulás teljes, az oldatot bepároljuk, és a koncentrátumot vagy a bepárlási maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítjuk.

Az O-acil-hidroxamát N-acil-oxi-2-azetidinonná történő gyűrűzárását előnyösen a TPP-DAAD reagenssel végezzük. Ha azonban az aminocsoportot védő csoport karbamát képző típusú, például etoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil, előnyösen a TPP-CCl₄-TEA reagenst használjuk.

Azoknak az O-acil-hidroxamátoknak (2) β -laktámmá (1) történő gyűrűzárását, melyeknél Y jelentése nem hidroxilcsoport, a ciklizálást egy szerves vagy szervetlen bázissal végezzük. Elvégezhetjük például a gyűrűzárást nátrium-hidriddel, lítium-alkil-amiddal, például lítium-izopropil-amiddal és lítium-di-(terc-butil)-amiddal vagy egy alkálifém-karbonáttal, például lítium-, nátrium- vagy kálium-karbonáttal.

Lítium-dialkil-amiddal vagy nátrium-hidriddel végzett gyűrűzárást vízmentes körülmények között -15 °C és 25 °C hőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Ha bázisként alkálifém-karbonátot használunk, valamivel magasabb hőmérsékletet (15 °C és 40 °C között) is alkalmazhatunk.

A gyűrűzárás az O-acil-hidroxamát (2) N-H protonjának savas jellege következtében könnyen lejátszódik.

Az N-acil-oxi-azetidinonokat N-hidroxil-azetidinonokká alakítjuk a találmány alábbiakban ismertetett eljárásával. Az N-hidroxil-azetidinonok a monobaktámok és a nokardicinek előállításának hasznos köztitermékei.

A találmány eljárása szerint az N-acil-oxi-2-azetidinont (1) enyhe szolvolitikus körülmények között 6 általános képletű N-hidroxil-2-azetidinonná alakítjuk.

Az enyhe körülmények között végzett szolvilizist elvégezhetjük például nátrium-karbonát, kálium-karbonát, ammónium-acetát, ammónium-karbonát, dimetil-szulfoxid vizes oldatával, nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal. A fent említett vizes oldatokat vízzel elegyedő szerves oldószerekkel együtt is alkalmazhatjuk. Az N-acil-oxi-2-azetidinon (1) oldásához például metilalkoholt, etilalkoholt, tetrahidrofuránt, dimetil-acetamidot vagy dimetil-formamidot használhatunk. Alkalmas szolvilizáló közeg a 3-5%-os vizes nátrium-karbonát oldat és a metanol elegye. Ugyancsak alkalmas szolvilizáló rendszert állíthatunk össze 5%-os vizes ammónium-acetát oldatból és metilalkoholból vagy tetrahidrofuranból. A szolvilizist általában egy vizes oldat és egy szerves oldószer elegyében végezzük pH = 8-10 kémhatásnál.

A szolvilizist 0 °C és 45 °C közötti hőmérséklettartományban, előnyösen 0-20 °C között végezzük. Alkalmas módon a szolvilizist úgy hajtjuk végre, hogy az N-acil-oxi-2-azetidinon erőteljesen kevert oldatához vagy szuszpenziójához szilárd nátrium-karbonátot adunk. A szolvolitikus reakció teljes-

ségét vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatokkal követhetjük nyomon. Az N-hidroxi-2-azetidinont a reakciókeveréktől úgy nyerjük ki, hogy kémhatását pH = 5 értékre állítjuk, és a terméket vízzel nem elegyedő szerves oldószerekkel, például etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk, N-hidroxi-2-azetidinont nyerve. A terméket, ha szükséges, átkristályosítással tisztíthatjuk.

A szolviliziskor és az N-hidroxi-terpén (6) kinyerésénél ügyelnünk kell, hogy a melegítést elkerüljük, mert az N-hidroxi-2-azetidinon hőhatásra átrendeződik, amint arról T. Hirose és munkatársai beszámolnak [Heterocycles, 19, 1019 (1982)].

A találmány eljárásának teljes reakciófolyamatát az 1 ábrán mutatjuk be.

A találmány eljárásának egyik előnyös megvalósításánál N-benzil-oxi-karbonil-L-szerin-metilésztert reagáltatunk hidroxil-aminnal, hogy hidroxámsavhoz jussunk. A hidroxámsavat ecetsavanhidriddel reagáltatjuk az O-acetil-N-benzil-oxi-karbonil-L-szerin-hidroxamát előállítására céljából. Az O-acetilszármazékot a trifenil-foszfín(szén-tetraklorid)trietil-amin reagenssel reagáltatjuk, és N-acetoxi-3-benzil-oxi-karbonil-amino-2-azetidinont (1 képletben R = Cbz, R₁ = H, Z = COCH₃) kapunk. A 2-azetidinon N-acetoxi-csoportját vízes metilalkoholban nátrium-karbonáttal szolvilizáljuk, N-hidroxi-3-benzil-oxi-karbonil-amino-2-azetidinont (6 képletben R = Cbz, R₁ = H) nyerve.

Az eljárás egy másik előnyös megvalósításánál N-Bbz-L-treonin-metilésztert alakítunk hidroxámsavvá, amit ecetsavanhidriddel acilezünk és az O-acetil-hidroxamát TPP-CCl₄-TEA reagenssel ciklizáljuk N-acetoxi-3-Cbz-amino-4-metil-2-azetidinonná. Az N-acetoxi-β-laktám acetilcsoportjának szolvilizálásával N-hidroxi-3-Cbz-amino-4-metil-2-azetidinont kapunk.

Az eljárásban előnyösen alkalmazzuk a 24 általános képletű O-acil-hidroxamátokat, ahol R jelentése benzil-oxi-karbonil-amino-, szubsztituált benzil-oxi-karbonil-amino- vagy 4,5-difenil-4-oxazolin-2-on-3-il; R₁ jelentése hidrogénatom, metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy védett karboxilcsoport; és Z jelentése acetil- vagy benzoilcsoport.

A jelölt konfigurációjú fent említett, O-acil-hidroxamátokat L-szerin, L-treonin és β-hidroxi-aszparaginsav aminosavakból állítjuk elő a fentebb leírt eljárások szerint, ha szükséges a csoportokat védve.

A találmány eljárása szerint előállított N-hidroxi-2-azetidinonok (6) antibiotikumok előállításának hasznos köztitermékei: így például a 6 általános képletű N-hidroxil-vegyület, ahol R jelentése acil-amino-csoport, piridin-SO₃ komplexszel reagáltatva 11 általános képletű O-szulfonált N-hidroxi-2-azetidinonokat szolgáltat, melyek a 4.337.197 számú USA szabadalomban szerepelnek; az R^o jelentése

azoknak a karbonsavaknak a része, melyeket az említett szabadalom az oldallánc acilcsoportok kialakítására felhasznál.

A találmány szerinti eljárás azzal jellemezhető, hogy egy nem-gyűrűs O-acil-hidroxamátot képzünk, amit gyűrűvé zárunk. E találmányt megelőzően a nokardicinek [Mattingley és Miller, J. Org. Chem., 46, 1557 (1981)] és monobaktámok [Floyd és munkatársai, J. Org. Chem., 47, 176 (1982); Cimarusti és munkatársai, J. Org. Chem., 47, 179 (1982)] hidroxamátot át történő szintézise azt kívánta, hogy O-szubsztituált hidroxil-aminokat, például O-benzil-hidroxil-aminat, állítsanak elő és használjanak fel. Az O-szubsztituált hidroxil-aminnak β-hidroxi-savval történő kondenzáltatása karbodiimidet igényel, és minthogy az O-szubsztituált hidroxamát gyűrűzárása leghatékonyabban egy kontrollált kémhatású vízes közegben játszódik le, a költséges vízben oldódó karbodiimidekre van szükség. Ezen túlmenően, többszöri kromatografálást is igényel. A jelen eljárás egyszerű, közvetlen hidroxámsav képzésből, annak könnyen elvégezhető acilezésből és az O-acil-származék enyhe körülmények között végzett, β-laktámmá történő gyűrűzárásából áll. Ezen túlmenően a találmány eljárása szerint az N-acil-oxi-azetidinon (1) egyszerű hidrolízissel könnyen átalakítható a hasznos N-hidroxi-2-azetidinonná (6).

A találmány szerinti eljárás szemléltetésére az alábbiakban példákat mutatunk be. Ezek a példák kizárólag szemléltető jellegűek, és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

A példákban szereplő olvadáspontok nem-korrigáltak, meghatározásukra Thomas-Hoover készüléket használtunk. Az infravörös spektrumokat (IR) Perkin-Elmer 27b spektrométeren vettük fel. A ppm-ben (delta) kifejezett ¹H-NMR spektrumokat duterált kloroformban vettük fel Varian EM 390, XL-100 vagy Noloet NB 300 spektrométereken, viszonyítósanyagként tetrametil-szilánt használva. A tömegspektrumokat AEI Scientific Apparatus 902 vagy Dupont DP102 spektrométerekkel vettük fel.

1. példa

Az O-acetil-α-N-benzil-oxi-karbonil-L-szerin-hidroxamát előállításához 1,27 g (kb. 5 mmól) α-N-benzil-oxi-karbonil-L-szerin-metilésztert 10 ml metilalkoholban oldunk és jeles furdóben lehűtjük. Két másik edényben 400 mg (5,76 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot, illetve 0,7 g kálium-hidroxidot oldunk 10-10 ml metilalkoholban melegítés mellett. Mindkét oldatot szobahőmérsékletűre hűtjük, és a kálium-hidroxidos oldatot a hidroxil-amin-hidrokloridos oldathoz adjuk. Az összekevert oldatokból azonnal kiválik a kálium-klorid csapadék, és ezt a szuszpenziót

adjuk kevertetés közben a szerin-metilészter lehűtött oldatához. 5 perc elteltével 1 csepp reakciókeveréket adunk vas(III)-klorid 1%-os vizes oldatához. Sötétvörös szín azonnali megjelenése a hidroxamát keletkezésére utal. 20 perc elteltével a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat (etil-acetát futtatószer, szilikagélréteg) azt mutatja, hogy kis mennyiségű kiindulási anyag van a rendszerben. 45 perces összreakcióidő után 1 ml ecetsavanhidridet adunk a reakciókeverékhez. 10 perc elteltével a reakciókeverék még mindig pozitív reakciót ad a vas(III)-kloriddal, ezért 0,1 ml ecetsavanhidridet adunk még hozzá. Közvetlenül ezután a vas(III)-kloridos próba negatív. A reakciókeveréket közvetlenül egy választótölcsérbe öntjük, ami 20 ml 5%-os nátrium-karbonát oldatot és 50 ml etilacetátot tartalmaz. A vizes fázist leengedjük, és a szerves fázist kétszer 15 ml 5%-os nátrium-karbonát oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat 25 ml metilén-kloridot tartalmazó választótölcsérbe öntjük, és 6 n sósav cseppenkénti hozzáadásával, keverés közben az oldat kémhatását pH = 4-5 értékre állítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 25 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A négy metilén-kloridos fázist egyesítjük, sós vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk 915 mg (63%) O-acetil- α -N-benzil-oxi-karbonil-L-szerin-hidroxamátot nyerve fehér szilárd anyag formájában. Az etil-acetát/hexán elegyből átkristályosított analitikai minta op.-ja: 120-121 °C (110-119 °C hőmérsékletnél zsugorodik).

IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (széles).

¹H-NMR (90 MHz): 2,15 (s, 3H), 3,5-4,1 (m, 3H, OH+CH₂), 4,35 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,1 (széles d, NH), 7,33 (s, 5H).

Elemanalízis a C₁₃H₁₆O₆N₂ képlet alapján:

számított: C: 52,70; H: 5,44;

N: 9,45%;

mért: C: 52,62; H: 5,71;

N: 9,51%.

2. példa

Az N-acetoxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinon előállításához az 1. példában leírt módon kapott szerin-O-acetil-hidroxamát 1,184 gramját (4 mmól) 30 ml száraz acetónitrilben oldjuk, mely 1 ml széntetrakloridot tartalmaz. Az oldathoz egyidejűleg 4,2 mmól trifenil-foszfint (TPP) és 4,4 mmól trietil-amint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, szárítócsővel kizárva a levegő nedvességét és a reakció előrehaladtát vékonyrétegekromatográfián követjük nyomon (szilikagél adszorbensen, etilacetáttal futtatva, a reakciótermék R_f értéke 0,6. 8 óra elteltével a TPP csaknem elfogy (R_f 0,7),

és a reakcióelegyet 2-3 ml térfogatra pároljuk. A koncentrátumot szilikagéllel (40-63 μ) töltött kis Michael-Miller oszlopra visszük, és etilacetáttal eluálunk 30 ml/perc sebességgel. 5 Néhány UV pozitív frakció tartalmazza a kívánt terméket. Ezeket a frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk 734 mg (66%) N-acetoxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinont nyerve fehér szilárd anyag formájában.

Az etil-acetát/hexán elegyből átkristályosított analitikai minta olvadáspontja: 130-131 °C.

IR (KBr): 3350 (széles), 1820, 1710 cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz): 2,13 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H), 3,95 (dd, látszólag t, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,7 (d, NH) és 7,33 (s, 5H).

20 Elemanalízis a C₁₃H₁₄H₂O₅ képlet alapján:

számított: C: 56,11; H: 5,07;

N: 10,06%;

mért: C: 55,86; H: 5,21;

N: 10,04%.

3. példa

Az N-hidroxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinon előállításához 139 mg (0,5 mmól), a 2. példa szerint előállított N-acetoxi-azetidinont 8 ml metilalkohol/víz 2:1 térfogatarányú elegyben szuszpendálunk, 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és erélyes keverés mellett 135 mg (1,25 mmól) szilárd nátrium-karbonátot adunk hozzá. 15 perc elteltével a reakciókeverékből vett mintákat vékonyrétegekromatográfián vizsgáljuk (szilikagél, etil-acetáttal futtatva). A kromatogrammon R_f = 0,6 értéknél jelenik meg a kiindulási anyag és R_f = 0,2-0,3 értéknél a termék foltja. 30-45 perc elmúltával a kiindulási anyag tovább már nem jelenik meg a kromatogrammon. A reakciókeverék kémhatását 1,0 n sósavval pH = 5 értékre állítjuk. A keveréket 4x25 ml frissen desztillált etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk 101 mg (85,6%) N-hidroxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinont nyerve fehér szilárd anyag formájában. O.p: 149-150 °C (bomlik).

IR (KBr): 3250 (széles), 1780, 1740 és 1700 cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz, acetón-D₆-ban): 3,3 (dd, 1H), 3,64 (látszólag t, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,97 (m, 1H) és 7,33 (s, 5H).

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-D₆-ban): 3,35 (dd, 1H), 3,7 (látszólag t, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,4 (s, 5H), 8,05 (széles d, NH) és 10,3 (széles OH).

Elemanalízis a C₁₁H₁₂N₂O₄ képlet alapján:

számított: C: 55,92; H: 5,12;

mért: N: 11,85%;
C: 55,89; H: 5,34;
N: 11,67%.

4. példa

Az α -N-fenil-acetil-L-szerin-hidroxámsav előállításához 2,03 g (29,2 mmól) hidroxilamin-hidrokloridot oldunk 10 ml metilalkoholban és 3,3 g kálium-hidroxid 15 ml metilalkoholban készített oldatával reagáltatjuk, miközben azonnal a kivált kálium-klorid szuszpenziója keletkezik. A szuszpenziót jeges fürdőben lehűtjük, és keverés mellett 4,52 g (19,5 mmól) N-fenil-acetil- α -szerin-metilészter 30 ml metilalkoholban készített hideg oldatát adjuk hozzá. 1,5 óra elteltével a reakciókeveréket leszűrjük és 25 ml térfogatra pároljuk. A koncentrátumot 10 ml vízzel hígítjuk, és 6n sósavval pH = 3 kémhatásra savanyítjuk. A lesavanyított oldatot jeges fürdőben lehűtjük és az α -N-fenil-acetil-L-szerin-hidroxámsavat hagyjuk kikristályosodni. A terméket etilalkohol/dietil-éter elegyből átkristályosítva 3,06 g (67%) analitikai tisztaságú anyaghoz jutunk. Op.: 169,5–171 °C (bomlik). IR (KBr): 3205, 1630 cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): 3,61 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,38 (m, 1H) és 7,32 (s, 5H).

Elemanalízis a C₁₁H₁₄N₂O₄ képlet alapján:

számított: C: 55,46; H: 5,92;

N: 11,76%;

mért: C: 55,37; H: 6,10;

N: 11,78%.

5. példa

Az N-acetoxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinont egy lépésben az alábbiak szerint alakítunk N-acetoxi-3-(fenil-acetil-amino)-2-azetidinonná.

28 mg (0,1 mmól), a 2. példa szerint előállított N-acetoxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinont 8 ml etil-acetátban oldunk és nitrogéngáz alatt 25 mg, 5% palládiumot hordozó szén és 25,5 mg (0,1 mmól) fenil-ecetsavanhidridet adunk hozzá. Két órán keresztül lassan hidrogéngázt vezetünk át a szobahőmérsékleten kevertetett oldaton. A katalizátort kiszűrjük, és 20 ml etil-acetáttal mossuk. A mosó oldatot egyesítjük a szűrlettel és 25 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal extraháljuk, hogy eltávolítsuk a fenil-ecetsavat. A szerves fázist 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk 25 mg N-acetoxi-3-(fenil-acetil-amino)-2-azetidinont nyerve. A fehér, szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva, tisztított termékhez jutunk, melynek op-ja: 147–149 °C. R_f = 0,5 (szilikagélén, etil-acetát/hexán 8:2 rendszerben futtatva).

¹H-NMR (CDCl₃): 2,10 (s, 3H), 3,56 (széles s, 3H), 3,96 (látszólag t, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,92 (széles d, NH) és 7,33 (s, 5H).

5

Tömegspektrum: (FD) m/e 263 (M+1).

6. példa

A 3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinon előállításához egy mágneses keverővel, bürettával és pH elektróddal ellátott edénybe 118 mg (0,5 mmól) a 3. példa szerint előállított N-hidroxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinon 10 ml tetrahydrofuránban készült oldatát és 10 ml pH = 7 kémhatású vizet teszünk. Az oldatot nitrogéngáz alatt tartjuk, és 0,8 ml 20%-os titán-triklorid oldatot adunk hozzá cseppenként egy fecskendőből. A TiCl₃ hozzáadása alatt a reakciókeverék kémhatását pH = 7,0 értéken tartjuk, a bürettából 3,0n nátrium-hidroxidot adva szükség szerint hozzá. A TiCl₃ oldat hozzáadását követően a reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután az oldat kémhatását pH = 8,0 értékre állítjuk, választótölcsérbe visszük és 3x25 ml etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk 69 mg (60%) 3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinont nyerve fehér szilárd anyag formájában.

Op.: 160–161 °C.

IR (KBr): 1740, 1700 cm⁻¹.

¹H-NMR (acetone-d₆): 2,86 (m, H), 3,23 (dd, 1H), 3,46 (látszólag t, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,36 (s, 5H).

40

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület továbbalakítását szemlélteti a következő példa.

50

7. példa

A 2-oxo-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-1-azetidinil-szulfát-tetra-(n-butyl)-ammóniumsó előállításánál 200 mg (0,125 mmól) piridin-SO₃ komplexet tartalmazó 2 ml piridinhez 100 mg (0,423 mmól), a 3. példa szerint előállított N-hidroxi-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-2-azetidinont adunk, és a szuszpenziót 6 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. A piridint lepároljuk, és a maradékot 50 ml 0,5M kálium-dihidrogén-foszfát oldatban oldjuk. Az oldatot 3x20 ml etil-acetáttal mossuk, hogy eltávolítsuk a szerves oldószerben oldódó szennyezéseket. Az oldathoz 108 mg (0,317 mmól) tetrabutyl-ammónium-hidrogén-

60

55

-szulfátot adunk, és 4x60 ml metilén-klorid-dal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk 150 mg (70%) 2-oxo-3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-1-azetidinil-szulfát tetra-(n-butil)-ammóniumsót nyerve sűrű olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃): (m, 12H), 1,53 (m, 16H), 3,23 (m, 8H), 3,74 (dd, 1H), 4,1 (látszólag t, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,17 (széles d, 1H) és 7,4 (s, 5H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az 1 általános képletű - ahol R jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-aminocsoport, és Z jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (4) általános képletű β-szubsztituált hidroxámsavat - ahol R a fenti és Y kilépő-

csoport, előnyösen hidroxilcsoport, bróm- vagy klóratom -

1-4 szénatomos alkán-karbonsavval vagy valamely aktivált származékával acilezünk, majd

a keletkezett (2) általános képletű - ahol Y és R a fent megadott és Z jelentése 1-4 szénatomos alkanoilcsoport - vegyületet (1) általános képletű - ahol R és Z jelentése a fenti - vegyületté gyűrűzárjuk,

és kívánt esetben egy keletkezett (1) általános képletű - ahol Z jelentése 1-4 szénatomos alkanoilcsoport - vegyületet szolvilizálunk, mely eredményeként egy (1) általános képletű - ahol Z jelentése hidrogénatom - vegyülethez jutunk;

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyűrűzárást - abban az esetben, ha Y jelentése hidroxilcsoport - tri-fenil-foszfin(szén-tetraklorid)trietyl-amin-reagenssel végezzük.

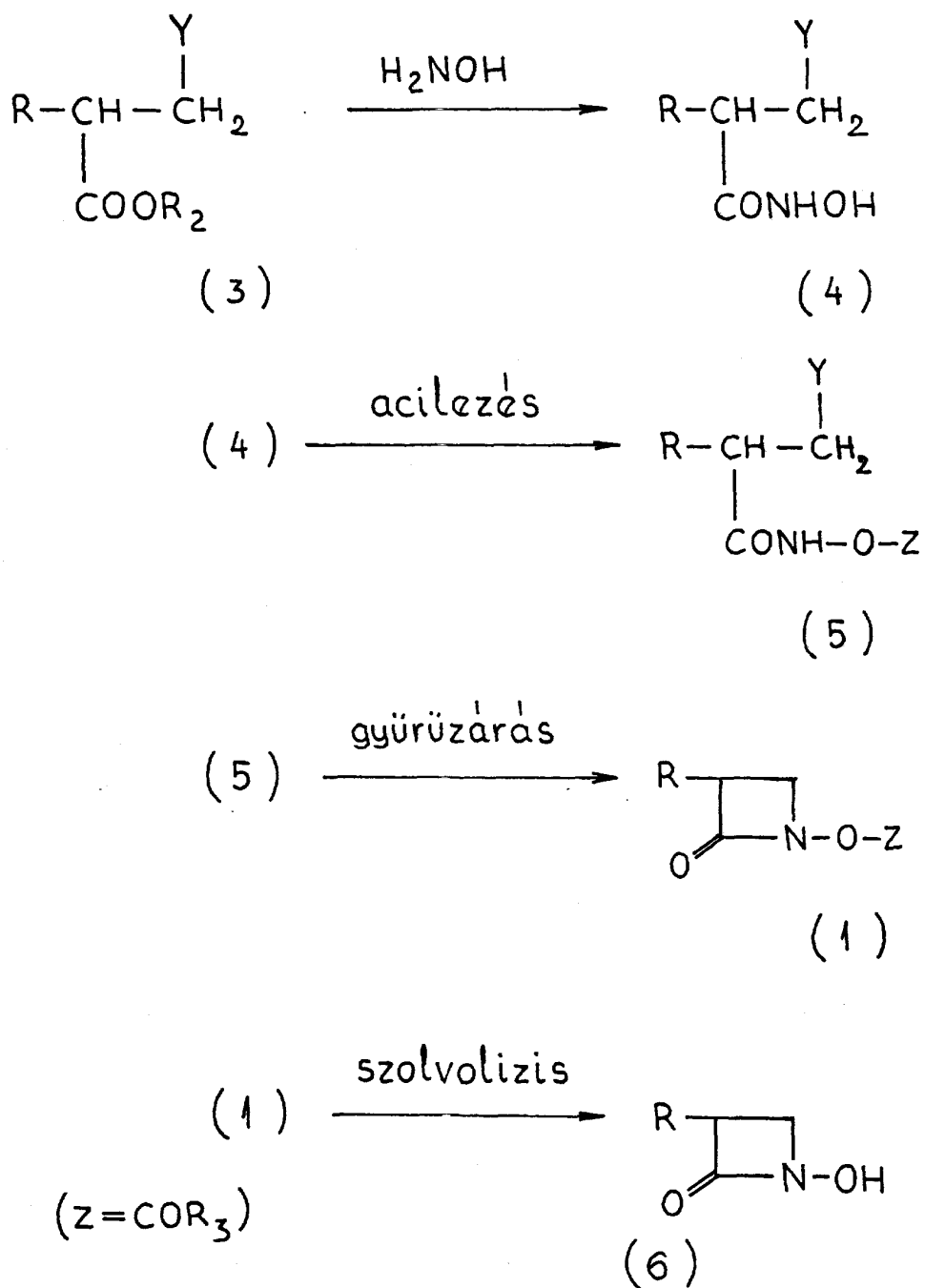
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként nátrium-hidridet, egy litium-dialkil-amidot vagy egy alkálifém-karbonátot használunk.

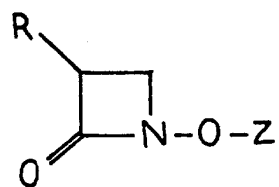
2 lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

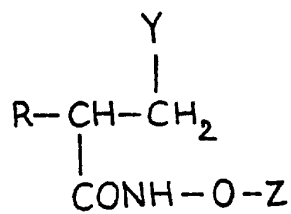
90.2039.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

1 ábra

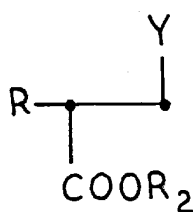




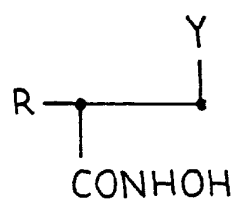
(1)



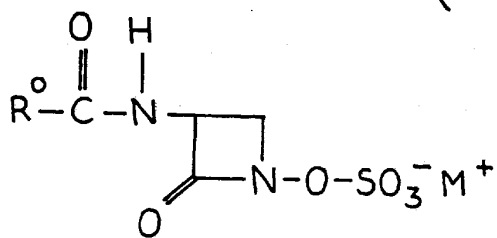
(2)



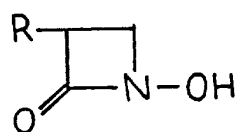
(3)



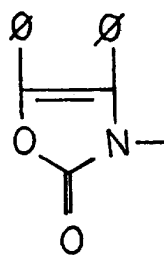
(4)



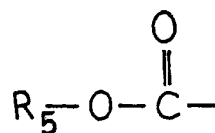
(11)



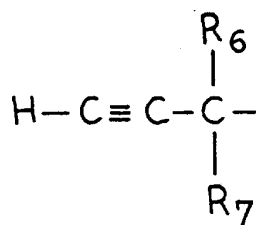
(6)



(7)



(8)



(9)