

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 187 685

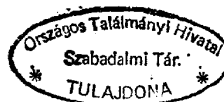
A bejelentés napja: (22) 82. 03. 29.

(21) 959/82

(33)
A bejelentés elsőbbsége: US:(32)
81. 03. 30.(31)
(248 929)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1988. 02. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,C 07 F 9/65
C 07 D 205/08
C 07 D 417/12

Feltaláló(k): (72)

KOSTER William H. vegyész, Ringoes, CIMARUSTI Christopher M.
Pennington, New Jersey, US

Szabadalmaz: (73)

E. R. Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey, US

(54)

ELJÁRÁS 2-OXO-1-(SZUBSZTITUÁLT FOSZFINIL)-AZETIDINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű 2-oxo-1-(szubsztituált foszfinil)-azetidinek és sóik előállítására. A képletben

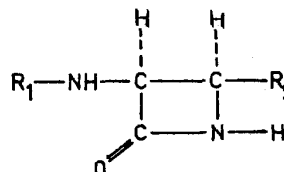
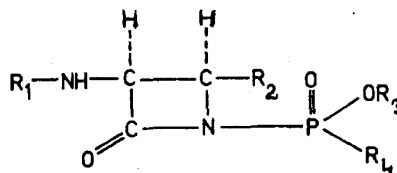
R_1 jelentése benziloxi-karbonil-csoport, fenil-acetil-csoport, α -helyzetben (1-4 szénatomos alko-xi)-imino, karboxi-(1-5 szénatomos alkoxi)-imino-vagy benzhidriloxi-karbonil-(1-5 szénatomos alko-xi)-imino-csoporttal helyettesített amino-tiazolil-acetil-csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és

R_4 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben egy vagy több halogén-atommal helyettesített 1-6 szénatomos alkoxycsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, fenil-csoport vagy összesen 2-5 szénatomos alkanoiloxi-csoport.

Az új vegyületek baktériumellenes hatásúak.



A találmány tárgya eljárás β -laktám típusú antibiotikumok új családjának előállítására. Megállapítottuk, hogy a β -laktám mag biológiailag aktivizálható a magban lévő nitrogénatomhoz kapcsolódó (a) általános képletű szubsztituenssel.

Az 1-helyzetben (a) általános képletű szubsztituens és a 3-helyzetben acil-amino-szubsztituens tartalmazó β -laktám típusú antibiotikumok és ezek sói egy sor gram-negatív és gram-pozitív baktériummal szemben hatásosak.

A 3 511 635 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás gyomirtó hatású aziridin-származékokat ismert, amelyek a nitrogénatomon foszforatomot tartalmazó csoporttal szubsztituáltak. A 0025602 számú európai szabadalmi leírás olyan azetidinek ismert, amelyek a 3-helyzetben azidocsoporttal, az 1-helyzetben foszfor tartalmú csoporttal szubsztituáltak; a vegyületek közbülső termékek cefalosporin-származékok előállításához.

A találmány szerint az I általános képletű új β -laktám antibiotikumokat és sóikat állítjuk elő; a képletben

R_1 jelentése benziloxi-karbonil-csoport, fenil-acetil-csoport, α -helyzetben (1-4 szénatomos alkoxi)-imino-, karboxi-(1-5 szénatomos alkoxi)-imino- vagy benzhidriloxi-karbonil-(1-5 szénatomos alkoxi)-imino-csoporttal helyettesített aminotiazolil-acetil-csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és

R_4 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben 1 vagy több halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkoxycsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, fenilcsoport vagy összesen 2-5 szénatomos alkanoiloxi-csoport.

A találmány szerinti vegyületek számos szervetlen és szerves bázissal sőt képeznek, amelyek előállítása szintén a találmány oltalmi körébe tartozik. Ilyen sók az ammóniumsók, alkálifémsók, alkáliföldfémsók, szerves bázisokkal, például diciklohexil-aminnal, N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal, N-metil-D-glükaminnal, hydrabaminnal [N,N-bisz-(dehidroacetil)-etilén-diaminnal] és hasonlóakkal képzett sók. A gyógyszerészetileg elfogadható sók előnyösek, bár más sók is hasznosak, például a termék elkülönítésében és tisztításában.

A találmány szerinti vegyületek közül számos kristályosítható vagy átkristályosítható vizet tartalmazó oldószerekből. Ilyen esetekben kristályvizes formák keletkezhetnek. A jelen találmány kiterjed a sztöchiometrikus hidrátokra valamint változó mennyiségű vizet tartalmazó olyan vegyületekre is, amelyek például liofilizálással állíthatók elő.

Az 1-helyzetben (a) általános képletű szubsztituens és 3-helyzetben acil-amino-szubsztituens tartalmazó β -laktámoknak legalább egy kiralitási centrumuk van – az a szénatom (a β -laktám mag 3-helyzetében), amelyhez az acil-amino-szubsztituens kapcsolódik. A találmány az előbbieken leírt olyan β -laktámokkal foglalkozik, amelyekben a β -laktám 3-helyzetében lévő kiralitási centrum térszerkezete azonos a természetesen előforduló penicillinek (például G-penicillin) 6-helyzetében lévő

szénatom konfigurációjával és a természetesen előforduló cefaminok (például cefamin C) 7-helyzetében lévő szénatom konfigurációjával.

Az I általános képletű előnyös β -laktámokat illetően a szerkezeti képleteket úgy rajzoltuk meg, hogy megmutassák a 3-helyzetben lévő kiralis centrum sztereokémiáját.

Az olyan racém keverékek is jelen találmány oltalmi körébe tartoznak, amelyek az előbb leírt β -laktámokat tartalmazzák.

A β -laktám mag 1-helyzetében (a) általános képletű szubsztituens és a β -laktám mag 3-helyzetében acil-amino-szubsztituens tartalmazó β -laktámok és ezek sói egy sor Gram-negatív és Gram-pozitív mikroorganizmussal szemben hatásosak.

A találmány szerinti vegyületek bakteriális fertőzések (beleértve a húgyúti fertőzéseket és légúti fertőzéseket) leküzdésére alkalmas szerekként használhatók emlős fajokban, így háziállatokban (például kutyák, macskák, szarvasmarhák, lovak és hasonló esetekben) és emberekben.

Emlősökben előforduló bakteriális fertőzések leküzdése céljából a találmány szerinti valamely vegyületet az emlősnek szükség szerint körülbelül 1,4 mg/kg/naptól körülbelül 350 mg/kg/nap-ig, előnyösen körülbelül 14 mg/kg/nap-tól körülbelül 100 mg/kg/nap-ig terjedő mennyiségben adhatjuk be. A beadás minden módja, amelyet eddig alkalmaztak penicillineknek és cefalosporinoknak a fertőzés helyére juttatására, alkalmazható a találmány szerinti β -laktámok új családjának használatára esetén. A beadás ilyen módszerei: a szájon át, intravénásan, intramuszkulárisan és kúpként való beadás.

A jelen találmány szerinti β -laktám antibiotikumok a megfelelő III általános képletű azetidinonból állíthatók elő.

Ha egy III általános képletű vegyületben az R_1 acilcsoport reakcióképes funkciós csoportokat (például hidroxil-, amino- vagy karboxil-csoportokat) tartalmaz, akkor először ezeket a funkciós csoportokat kell védeni, utána vegrehajtani az alább leírt szintetikus eljárásokat, és végül a kapott termékről eltávolítani a védőcsoportokat.

Egy III. általános képletű azetidinon foszforilálása úgy hajtható végre, hogy a III általános képletű azetidinont először valamilyen erős bázissal reagáltatva egy IV általános képletű sóvá alakítjuk át – amely képletben

M^+ jelentése valamilyen kation – és utána a sót valamilyen V általános képletű aktivált foszfor-származékkal – amely képletben

Act jelentése valamilyen aktiváló csoport, például halogénatom;

R_5 jelentése alkilcsoport és R_6 jelentése alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, alkil- vagy fenil-csoport – reagáltatva VI általános képletű vegyülettel alakítjuk.

Egy III általános képletű azetidinon-származék foszforilálása más módon úgy is elvégezhető, hogy először a III általános képletű azetidinont szililezésel egy VII általános képletű vegyülettel – amely képletben

X, Y és Z jelentése alkil-, fenil-csoport; X, Y és Z előnyösen mind metilcsoportot jelentenek – alakítjuk. A fenti reakcióhoz a szililezőszerek közül a trimetil-szilil-klorid/trietil-amin kombináció és a

bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamid használatos. A VII általános képletű szililezett azetidinon-származék és valamilyen V általános képletű aktivált foszforil-vegyület reakciója a megfelelő VI általános képletű vegyületet eredményezi.

További módszer egy III általános képletű azetidinon foszforilálására az, hogy egy III általános képletű azetidinont előbb egy VIII általános képletű vegyülettel – amely képletben

X jelentése halogénatom – halogénezünk. A VIII általános képletű vegyület Michaelis-Arbuzov reakciója egy IX általános képletű háromvegyértékű foszforszármazékkal – amely képletben

R_c jelentése alkil-, fenil-, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-csoport; és R_d jelentése alkilcsoport – a megfelelő X általános képletű vegyületet szolgáltatja.

Egy III általános képletű azetidinon foszforilálására szolgáló másik módszer abból áll, hogy az azetidinont először egy IV általános képletű sóvá alakítjuk, és utána a só egy XI általános képletű foszforil-származékkal – amely képletben az Act aktiváló csoport jelentése legelőnyösebben klór-atom – reagáltatva XII általános képletű vegyületet kapunk. A XII általános képletű vegyületek hasznos közti-termékek.

Egy XII általános képletű közti-termék ammóniával vagy egy XIII általános képletű aminnal való reakciója az Act aktiváló csoport helyettesítését eredményezi, és XIV általános képletű vegyületet kapunk.

A XII általános képletű intermediér valamilyen XV általános képletű alkanollal – amely képletben Z jelentése oxigénatom – való reakciója szintén az Act aktiváló csoport helyettesítését jelenti, és a megfelelő XVI vagy XVII általános képletű vegyületet kapjuk.

Egy savas csoportot tartalmazó foszforil-származékok az olyan XVIII általános képletű megfelelő mono- vagy dialkil-észterekből is előállíthatók, amelyek képletében R_b jelentése metil-, etil- vagy n-propil-csoport. Egy XVIII általános képletű vegyület acetónitrilben tiokarbamiddal való melegítése egy XVII általános képletű vegyület tiurónium-sóját eredményezi, amely kationcserélő gyantával kezelve a XVII általános képletű vegyület különböző sóit szolgáltatja. Más módszer szerint egy XVIII általános képletű vegyület valamilyen (tetraalkil-ammónium)-halogeniddel való reagáltatása egy XVII általános képletű vegyület valamilyen (tetraalkil-ammónium)-sóját eredményezi, amely valamilyen kationcserélő gyantával kezelve a XVII általános képletű vegyület valamilyen más sóját szolgáltatja.

Egy savas csoportot tartalmazó foszforil-származékok más módszer szerint a megfelelő XVIII általános képletű mono- vagy dialkil-észterekből is előállíthatók valamilyen savmegkötő- és vízelvonó-szerrel, például bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal reagáltatva, majd ezt követően (trimetil-szilil)-bromiddal kezelve, így egy XIX általános képletű intermediér szilil-észtert kapunk.

A XIX általános képletű intermediér könnyen átalakítható a megfelelő XVII általános képletű vegyület valamilyen sójává valamilyen szervetlen

vagy szerves bázissal víz vagy alkohol jelenlétében reagáltatva.

A XVII általános képletű vegyület (tetraalkil-ammónium)-sóját valamilyen alkil-halogeniddel, (szubsztituált alkil)-halogeniddel, 1-(etoxi-karboniloxi)-etil-halogeniddel reagáltatva egy XX általános képletű észterszármazékot kapunk – amely képletben

R_c jelentése alkil-csoport. Ha R_c jelentése metoxi- vagy etoxi-csoport, akkor az eljárás átésztereződést eredményez, és egy XXI általános képletű vegyület (tetraalkil-ammónium)-sóját kapjuk. Egy XXI általános képletű vegyület átalakítható a megfelelő XX általános képletű vegyülettel – amely képletben

R_c jelentése metoxi- vagy etoxi-csoport – ha a XXI általános képletű vegyület (tetraalkil-ammónium)-sóját metil- vagy etil-szulfáttal reagáltatjuk. Más módszer szerint a XXI általános képletű vegyület (tetraalkil-ammónium)-sóját ioncserélő gyantán a megfelelő savvá alakítjuk, és utána diazo-metánnal vagy diazo-etánnal reagáltatva a kívánt XX általános képletű vegyületet kapjuk – amely képletben

R_c jelentése metoxi- vagy etoxi-csoport.

A két savas csoportot tartalmazó foszforil-származékok előállítására szolgáló egyik eljárás kiindulási anyagként XXII általános képletű dialkil-észtereket alkalmaz. (Ezek olyan X általános képletű vegyületeknek felelnek meg, amelyek képletében R_c jelentése alkoxi-csoport). Egy XXII általános képletű dialkil-észter valamilyen savmegkötő- és vízelvonó-szerrel, például bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal, majd legalább két ekvivalens (trimetil-szilil)-bromiddal való reagáltatása egy XXIII általános képletű intermediért eredményez. Egy XXIII általános képletű intermediér könnyen átalakítható a megfelelő XXIV általános képletű vegyület valamilyen sójává valamilyen szerves vagy szervetlen bázissal víz vagy valamilyen alkohol jelenlétében reagáltatva.

Az olyan I általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése valamilyen könnyen lehasítható acilcsoport, felhasználhatók más I általános képletű vegyületek előállítására. Például, ha egy olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 jelentése benziloxi-karbonil-csoport, katalitikusan hidrogénezünk, egy II általános képletű intermediért kapunk.

A II általános képletű intermedierek megfelelő I általános képletű termékekké való átalakítására jól ismert acilezési módszerek használhatók. A módszerekre példaként egy II általános képletű vegyületnek egy R_1 -OH általános képletű karbonsavval vagy megfelelő karbonsav-halogeniddel vagy karbonsavanhidriddel vagy vegyes anhidriddel való reagáltatása említhető. A karbonsavval végzett reakció legkönnyebben valamilyen karbodiimid, például diciklohexil-karbodiimid és valamilyen aktív észter in situ képzésére képes anyag, például N-hidroxi-benzotriazol jelenlétében megy végbe. Olyan esetekben, amikor az R_1 acilcsoport vagy az R_3 , R_4 vagy R_6 csoportok reakcióképes funkciós csoportokat (például amino- vagy karbo-

xil-csoportokat) tartalmaznak, először védeni kell ezeket a funkciós csoportokat, utána végrehajtani az acilezési reakciót, és végül eltávolítani a védőcsoportokat a kapott termékről.

A III általános képletű kiindulási azetidinonok számos eljárás valamelyikével állíthatók elő.

Egy III általános képletű vegyület előállítható úgy, hogy egy XXV általános képletű olefint reagáltatunk előbb egy XXVI általános képletű (halogén-szulfonil)-izocianáttal (előnyösen klór-szulfonil-izocianáttal), így egy XXVII általános képletű azetidinont kapunk. A XXVII általános képletű azetidinon redukzív hidrolízise egy XXVIII általános képletű N-szubsztituált β-laktámot eredményez. Az előbb leírt reakciósorozat részletesebb leírására vonatkozólag található utalás az irodalomban; lásd például Chem. Soc. Rev., 5, 181 (1976) és J. Org. Chem., 35, 2043 (1970).

A XXVIII általános képletű azetidinon 3-helyzetébe egy aril-szulfonil-aziddal (például toluol-szulfonil-aziddal) vihető be azido-csoport, így egy XXIX általános képletű azetidinon-származékot kapunk. A reakció legjobban úgy megy végbe, ha előbb az azetidinon-nitrogént szilil-csoporttal (például terc-butil-dimetil-szilil- vagy terc-butil-difenil-szilil-csoporttal) védjük, a mag 3-helyzeténél valamilyen erős szerves bázissal (például lítium-diizopropil-amiddal) alacsony hőmérsékleten aniont hozunk létre, és utána az aniont toluol-szulfonil-aziddal reagáltatjuk. A kapott intermediert trimetil-szilil-csoporttal védve van, és a N-védőcsoport ezt követő savas hidrolízisével vagy fluoridos szolvólízisével jutunk a XXIX általános képletű vegyülethez.

A XXIX általános képletű 3-azido-2-azetidinon redukciója a megfelelő XXX általános képletű vegyületet eredményezi. A redukció katalitikus hidrogénezéssel (például csontszénés palládiummal vagy platina-oxiddal) vagy redukálószerekkel, például cinkkel vagy trifenil-foszfínnal hajtható végre.

A 3-amino-2-azetidinon-származéknak a szakterületen ismert, előbb leírt eljárásokkal végzett acilezésével jutunk a III általános képletű megfelelő kiindulási anyaghoz, azaz egy XXXI általános képletű vegyülethez.

Egy III általános képletű kiindulási anyag – amelynek képletében R_2 hidrogénatomot jelent – előállítására szolgáló másik szintézis kiindulási anyagként egy XXXV általános képletű 6-(acil-amino)-penicillánsavat vagy ennek valamilyen sóját alkalmazza. Az irodalomban leírt eljárások adaptációjával 3-(acil-amino)-2-azetidinon kapható a megfelelő XII általános képletű 6-(acil-amino)-penicillánsavból; lásd például Chem. Soc. Special Publication No. 28, 288. old. (1977); The Chemistry of Penicillins, Princeton University Press, 257. old.; és Synthesis, 494 (1977).

Az irodalomban leírtak szerint 6-(acil-amino)-penicillánsav vagy ennek valamilyen sója Raney nikkal alkalmazásával végzett redukcióval egy XXXVI általános képletű vegyülettől deszulfurizálható. A reakció vízben a visszaforrálás körülményei között megy végbe.

Egy XXXVI általános képletű vegyület karboxil-csoportjának acetát-csoporttal való helyettesítése,

majd ezt követő hidrolízis a XXXVII általános képletű megfelelő 3-(acil-amino)-2-azetidinont eredményezi. Egy XXXVI általános képletű vegyület réz(II)-acetáttal és ólom(IV)-tetraacetáttal valamilyen szerves oldószerben (például acetonitrilben) való reagáltatása a karboxilcsoport acetát-csoporttal való helyettesítésével jár. A kapott vegyület hidrolízise kálium-karbonáttal végezhető nátrium-borohidrid jelenlétében.

Egy III általános képletű kiindulási vegyület – amely képletben R_2 jelentése a hidrogénatom – előállítására szolgáló előbb leírt szintetikus eljárás egyik változatának lényege az, hogy először 6-amino-penicillánsavat deszulfurizálunk, majd a kapott vegyületet acilezéssel egy XXXVI általános képletű vegyülettől alakítjuk, és az előbb leírt eljárás szerint nyerjük a XXXVII általános képletű 3-(acil-amino)-2-azetidinont.

Hasonlóképpen, az előbb leírt eljárás végrehajtható úgy is, hogy a XXXV általános képletű 6-(acil-amino)-penicillánsav helyett 7-(acil-amino)-cefalosporánsavat használunk.

Az olyan III általános képletű azetidinonok – amely képletben R_2 jelentése hidrogénatom; előállíthatók a XXXVIII általános képletű aminosav-származékokból is. Az aminos csoportot először védjük (valamilyen „A” védőcsoporttal, például terc-butoxi-karbonil-csoporttal). Utána a védett aminosav-származék karboxilcsoportját egy XXXIX általános képletű aminnal – amely képletben Y jelentése alkil- vagy benzil-csoport – reagáltatjuk valamilyen karbodiimid jelenlétében, így egy XL általános képletű vegyületet kapunk. A XL általános képletű vegyület hidroxilcsoportját valamilyen klasszikus reagenssel, például metánszulfonil-kloriddal (a metánszulfonil-csoportot a következőkben „Ms” rövidítéssel jelöljük) valamilyen könnyen lehasadó csoporttal alakítjuk.

A XLI általános képletű teljesen védett vegyületet valamilyen bázissal, például kálium-karbonáttal reagáltatva ciklizáljuk. A reakciót előnyösen valamilyen szerves oldószerben, például acetonban végzzük visszafolyató hűtő alatt forralva, és egy XLII általános képletű vegyületet kapunk. Más módszer szerint egy XL általános képletű vegyület ciklizálása elvégezhető a hidroxilcsoportnak előzetesen valamilyen könnyen lehasadó csoporttal való átalakítása nélkül is. Egy XL általános képletű vegyület trifenil-foszfínnal és dietil-azodikarboxiláttal reagáltatva egy XLII általános képletű vegyülettől alakul.

A XL általános képletű vegyület gyűrűzárására előbb leírt két módszer mindegyike az R_2 szubsztituentet hordozó szénatom sztereokémiájának inverzióját eredményezi.

Egy XLII általános képletű azetidinon 1-helyzetéből a védőcsoport eltávolítása fémnátriummal végzett redukció útján történhet, ha Y jelentése alkilcsoport, és egy XLIII általános képletű intermediert kapunk. Ha Y jelentése benzilcsoport, akkor katalitikus (például csontszénés palládiummal) hidrogénezéssel először a megfelelő N-hidroxivegyületet kapjuk, amely titán-trikloriddal reagáltatva adja a XLIII általános képletű intermediert.

Egy XLIII általános képletű vegyületből a védő-

csoport lehasításával, majd ezt követően a szakte-
rületen ismert acilezési eljárások valamelyikének
alkalmazásával jutunk a megfelelő III általános
képletű kiindulási anyaghoz.

Egy III általános képletű 3-(acil-amino)-2-azeti-
dinon – amely képletben R_2 jelentése hidrogén-
atom – úgy állítható elő, hogy először egy XLIVa
vagy XLIVb általános képletű primer amint egy
XLV általános képletű aldehiddel (vagy félacetál-
l) a megfelelő Schiff-bázissá reagáltatunk.
A Schiff-bázis $[2 + 2]$ cikloaddíciós reakciója α -azi-
do-ecetsav valamilyen aktivált formájával egy
XLVI általános képletű 3-azido-2-azetidinon-szár-
mazékot – amely képletben

Q jelentése 2,4-dialkoxi-benzil- vagy 4-alkoxi-
fenil-csoport – eredményez. Az 1-helyzetű szubsztí-
tuens oxidatív eltávolításával a megfelelő XLVII
általános képletű vegyületet kapjuk, amely az előbb
leírtak szerint redukálva és acilezve a kívánt kiindu-
lási vegyületté alakítható.

Olyan III általános képletű vegyület, amelyben
 R_2 jelentése hidrogénatom, az előbb a XLVI általá-
nos képletű 3-azido-2-azetidinon-származék előál-
lítására leírt módszerhez hasonló eljárással állítha-
tó elő. Az α -azido-ecetsav valamilyen aktivált for-
mája helyett α -ftalimido-ecetsav valamilyen akti-
vált formáját használjuk, így egy XLVIII általános
képletű vegyületet kapunk. Egy XLVIII általános
képletű vegyület valamilyen megfelelő reagenssel,
például N-metil-hidrazinnal (a ftaloil-csoport leha-
sítására) végzett reakciója, majd ezt követően a
3-helyzetű nitrogénre valamilyen védőcsoport felvi-
tele és az 1-helyzetű védőcsoport oxidatív eltávolí-
tása egy olyan XLIII általános képletű vegyületet
eredményez, amelyben R_4 jelentése hidrogénatom.
Egy XLIII általános képletű vegyületből a védő-
csoport eltávolításával, majd ezt követő acilezéssel
jutunk a megfelelő III általános képletű kiindulási
anyaghoz.

A következő példák a jelen találmány speciális
megvalósításai.

1. példa

(S)-[1-(Dimetoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-
karbamidsav-benzil-észter.

I. módszer:

0,100 g (S)-3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-
azetidinont oldunk 2 ml vízmentes tetrahidrofuran-
ban, gyorsan lehűtjük -78°C -ra, és hozzáadunk
0,324 ml 1,4 n ciklohexánszék-butillitium olda-
tot. Néhány percig keverjük, utána 0,080 ml (0,555
mmól) dimetoxi-foszforil-kloridot adunk hozzá, és
a reakcióelegyet -78°C -on 30 percig keverjük.
A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, vízzel
mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, Celit-en át
szűrjük, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk.
A maradék olajat két szilikagél lemezen etil-acetát-
tal kifejlesztve kromatografáljuk. Így 0,095 g olajat
kapunk terméként, amelyet etil-acetátból kristá-
lyosítva 0,035* g $71,5-73^\circ\text{C}$ olvadáspontú anyag-
hoz jutunk.

Az analízis eredményei a $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ összeg-
képletre:

számított: C % 47,56; H % 5,22; N % 8,54; P %
9,44;
mért: C % 47,84; H % 5,41; N % 8,65; P %
9,44.

* Dietil-éterből egy második generációt kapunk
(0,030 g; olvadáspont: $70-72^\circ\text{C}$).

II. módszer:

0,100 g (0,454 mmól) (S)-3-[(benziloxi-karbonil)-
amino]-azetidinon 2 ml szén-tetrakloriddal készült
szuszpenzióját visszafolyató hűtő alatt 5 órán át
forraljuk 0,241 ml (0,908 mmól) N,N-bisz(trimetil-
szilil)-trifluor-acetammal, amíg a szilárd anyag
feloldódik. Utána hozzáadunk 0,200 ml dimetoxi-
foszforil-kloridot, és éjszakán át forraljuk visszafo-
lyató hűtő alatt, majd a reakcióelegyet 3 napig
szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vá-
kuumban eltávolítva nyersterméként olajat ka-
punk, amelyből preparatív szilikagél vékonyrétege-
ken végzett kromatografálás után 0,061 g kívánt
terméket kapunk.

III. módszer:

0,112 g (S)-3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-
azetidinon 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készí-
tett oldatát lehűtjük -78°C -ra, majd hozzáadjuk
0,061 g kálium-terc-butanolát 3 ml vízmentes tetra-
hidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet
inert atmoszférában 5 percig keverjük, hozzáadunk
0,080 ml dimetoxi-foszforil-kloridot, és további 35
percig keverjük -78°C -on. A reakcióelegyet dik-
lór-metánnal hígítjuk, híg nátrium-klorid oldattal
mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldó-
szer vákuumban végzett eltávolításával és a nyers-
termék olaj preparatív szilikagél vékonyréteg leme-
zeken való kromatografálásával 0,049 g kívánt ter-
méket kapunk.

IV. módszer

0,440 g (S)-3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-azeti-
dinon 15 ml diklór-metánnal készült oldatát 1,53 g
bóráx 10 ml vízzel készült oldatával elegyítjük, és
jeges fürdőben $0-5^\circ\text{C}$ -ra hűtjük. Élénk keverés
közben 3,2 ml 5,07%-os nátrium-hipoklorit oldatot
adunk hozzá; 1 óra múlva további 1,6 ml nátrium-
hipoklorit oldatot adunk hozzá, és még 1 órát ke-
verjük $0-5^\circ\text{C}$ -on. A szerves réteget elválasztjuk, és
a vizes oldatot diklór-metánnal extraháljuk. Az
egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton szárít-
juk, és az oldószeret vákuumban eltávolítva (S)-3-
[(benziloxi-karbonil)-amino]-1-klór-2-azetidinont
kapunk olajként.

Az olajat 10 ml vízmentes tetrahidrofuranban 4
Å pórusméretű szárított molekulaszitával kever-
jük, lehűtjük $0-5^\circ\text{C}$ -ra, és 0,2 ml trimetil-foszfitot
adunk hozzá 15 perc múlva. Az elegyet 30 percig
keverjük, utána további 0,2 ml trimetil-foszfitot
adunk hozzá, majd $0-5^\circ\text{C}$ -on további 45 percig
keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk,
vízzel és utána telített nátrium-hidrogén-karbonát
oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az
oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat
50 g szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatogra-
fáljuk, így 0,255 g olajhoz jutunk, amelyet etil-
acetát/dietil-éter elegyből kristályosítva 0,154 g kí-
vánt terméket kapunk porként.

2. példa:

{(S)-3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-dikáliumsó.

0,063 g (S)-[1-(dimetoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidil]-karbamidsav-benzil-észtert (lásd 1. példa) feloldunk 1 ml vízmentes diklór-metánban, és 0,056 ml trimetil-szilil-bromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órát keverjük, utána dietilétert adunk hozzá, majd 0,010 ml vizet, mire a termék olajként kiválik az oldatból. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben oldjuk 0,104 ml 1,84 n kálium-hidroxid oldat hozzáadásával. A vizet vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot aceton/dietil-éter eleggyel megszilárdítjuk, dietil-éterrel kétszer eldörzsöljük, és kiszűrve 0,064 g anyagot kapunk. A terméket HP20AG-n (a HP20AG makropórusos sztirol/divinil-benzol kopolimer; Mitsubishi Chemical Industries) víz-acetonitril gradienssel eluálva kromatografáljuk. A dikáliumsót eluálva 16 mg olajat kapunk, miután az eluálószeret vákuumban eldesztilláltuk. Az olajat acetonitril/dietil-éter eleggyel megszilárdítjuk, kétszer eldörzsöljük dietil-éterrel, és a port kiszűrjük.

Az analízis eredménye a $C_{11}H_{11}N_2O_6PK_2 \times H_2O$ összegképletre:
számított: C % 33,50; H % 3,58; N % 7,10; P % 7,85;
mért: C % 33,73; H % 3,41; N % 7,23; P % 8,03
3,33 7,18

3. példa:

(S)-{3-[(Fenil-acetil)-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-dimetil-észter.

0,250 g 3-[(fenil-acetil)-amino]-2-azetidiont oldunk 2 ml vízmentes dimetil-formamid és 5 ml vízmentes tetrahidrofuran elegyében. Az elegyet -78°C -ra hűtjük, hozzáadunk 0,83 ml 1,4 n ciklohexános szek-butillitium oldatot, 8 percig keverjük, hozzáadunk 0,187 ml dimetoxi-foszforsav-kloridot, és az elegyet -78°C -on 45 percig keverjük. Telített nátrium-klorid oldattal hígítjuk, és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítva olajat kapunk. Ezt vékonyréteg-kromatografáljuk etil-acetáttal eluálva, így termékként olajat kapunk, amely dietil-éterből kristályosodik. A szilárd anyagot etil-acetát(dietil-éter)pentán elegyből átkristályosítjuk, dietil-éterrel eldörzsöljük, és vákuumban megszárítva, 0,283 g cím szerinti vegyületet kapunk porként, amelynek olvadáspontja $77,5-81,5^\circ\text{C}$.

Az analízis eredményei a $C_{13}H_{17}N_2O_5P$ (312,27) összegképletre:
számított: C % 50,00; H % 5,49; N % 8,97; P % 9,92;
mért: C % 50,12; H % 5,15; N % 9,02; P % 9,8.

4. példa:

(S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

0,100 g (S)-[1-(dimetoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidil]-karbamidsav-benzil-észtert (lásd 1. példa) oldunk 2 ml acetonitrilben, hozzáadunk 0,023 g tio-karbamidot, és az elegyet nitrogénatmoszférában 20 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Utána az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot feldolgozva higroszkópos port kapunk, amelyet vízmentes dietil-éterrel néhányszor eldörzsölve (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-metil-észter-tiuroniumsót kapunk.

A sötét vízben feloldjuk, és átengedjük az oldatot kálium-ciklusú AGMP-50 kationcserélő gyantával töltött oszlopon, majd az eluátumból vákuumban eltávolítjuk a vizet, így a cím szerinti káliumsót kapjuk olajként, amely aceton/dietil-éter elegy hozzáadása után megszilárdul. Vízmentes dietil-éterrel kétszer eldörzsölve 0,066 g terméket kapunk elfolyósodó porként, amelynek olvadáspontja $63-67^\circ\text{C}$.

Az analízis eredménye a $C_{12}H_{14}N_2O_6PK$ (352,33) összegképletre:
számított: C % 40,90; H % 4,00; N % 7,95; P % 8,79;
mért: C % 40,69; H % 4,12; N % 8,00; P % 8,6.

5. példa:

(S)-{3-[(Fenil-acetil)-amino]-1-azetidil}-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

A 4. példa szerinti eljárást követve, de az (S)-[1-(dimetoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidil]-karbamidsav-benzil-észtert (S)-{3-[(fenil-acetil)-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-dimetil-észterrel (lásd 3. példa) helyettesítve a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja $242-244^\circ\text{C}$.

Az analízis eredménye a $C_{12}H_{14}N_2O_5PK \cdot 1/2 H_2O$ összegképletre:
számított: C % 41,73; H % 4,38; N % 8,11; P % 8,07;
mért: C % 41,62; H % 4,20; N % 8,18; P % 8,49.

6. példa:

[3S(Z)]-3-[[2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

0,2473 g 4 ml (3 : 7) dimetil-formamid/acetonitril elegyben előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszénhez hozzáadjuk 0,4945 g (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-metil-észter-káliumsó (lásd 4. példa) 10 ml dimetil-formamid/acetonitril (3 : 7) eleggyel készült oldatát. Az elegyet 2 órán át hidrogénezük. A ka-

talizátort Celit-en átszűrve eltávolítjuk. A szűrletből vákuumban melegítés nélkül eltávolítjuk az acetonitrilt, és utána 10 ml vízmentes diklór-metánnal hígítjuk. Ezt az oldatot nitrogéngáz alatt hozzáadjuk 0,28214 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav, 0,1891 g N-hidroxi-benzotriazol-monohidrát és 0,2896 g (1 ekv.) 99%-os N,N'-diciklohexil-karbodiimid 3 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített 0 °C-os oldatához. Az elegyet 0 °C-on egy órát keverjük. A diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A szűrletből az oldószert vákuumban 40 °C-on eltávolítjuk. A maradékot etil-acetáttal eldörzsölve 0,570 g nyersterméket kapunk, amelyet 100 ml HP20AG-vel töltött kromatográfiás oszlopon vízzel eluálva tisztítunk, így 0,103 g terméket kapunk.

7. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidínil]-foszfonsav-metil-észter.

0,103 g [3S(Z)]-[3-[(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidínil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsót (lásd 6. példa) oldunk 10 ml desztillált vízben, és 0,3 n sósavoldattal pH 2,4-re savanyítjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a kapott nyers maradékot acetonban oldjuk, és vízből kicsapjuk. A szilárd terméket kiszűrjük, és éjszakán át vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítva 0,041 g terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 117–123 °C.

Az analízis eredménye a $C_{10}H_{14}N_5PS$ összegképletre:

számított: C % 33,06; H % 3,88; N % 19,28; S % 8,83;

mért: C % 16,62; H % 2,16; N % 9,05; S % 4,48;

hamu 42,9%.

(a lángteszt pozitív káliumra és klórra).

8. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidínil]-foszfonsav-dimetil-észter.

0,500 g (S)-3-[1-(dimetoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-karbamidsav-benzil-észtert (lásd 1. példa) 30 ml vízmentes etanolban oldjuk, és hozzáadjuk 0,250 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszenet 30 ml vízmentes etanolban. Az elegyet 35 percig hidrogénezzük. Utána a katalizátort Celit-en át kiszűrjük. A szűrletet vákuumban melegítés nélkül szárazra pároljuk. A maradékot 7,5 ml vízmentes diklór-metánban oldjuk, és hozzáadjuk 0,3065 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav és 0,2058 g N-hidroxi-benzotriazol 7,5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített 0 °C-os oldatához. Ehhez az elegyhez 0 °C-on nitrogéngáz alatt 0,2955 g 99%-os N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet éjszakán át 0–5 °C-on keverjük nitrogéngáz alatt. A diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban szá-

razra pároljuk. A maradékot 45 ml etil-acetáttal oldjuk, és szobahőmérsékleten 1 órát keverjük. A csapadékot kiszűrjük. Szárítás után 0,259 g nyersterméket kapunk. A szűrletet 3×15 ml 0,3 n sósavoldattal mossuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal pH 6,0-ra állítjuk, és 3×20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepárolva további 0,070 g terméket kapunk. Metanol/etil-acetát elegyből végzett átkristályosítás után 0,108 g analitikailag tiszta terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 191–193 °C.

Az analízis eredménye a $C_{11}H_{16}N_5O_6SP$ összegképletre:

számított: C % 35,01; H % 4,27; N % 18,56; S % 8,50; P % 8,4;

mért: C % 34,94; H % 4,31; N % 18,30; S % 8,24; P % 8,0.

9. példa:

(S)-[1-(Metil-metoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-karbamidsav-benzil-észter.

5,0 g 3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-azetidínion 100 ml vízmentes (nátriumról frissen desztillált) tetrahidrofuránnal készített –78 °C-os oldatához 19,4 ml 1,4 mólos ciklohexános szek-butillitium oldatot adunk. Néhány perc múlva az elegyhez 2,7 ml metil-metoxi-foszforil-kloridot adunk. A reakcióelegyet –78 °C-on 20 percig keverjük nitrogéngáz alatt. A kapott oldatot 500 ml etil-acetát és 250 ml telített nátrium-klorid oldat elegyébe öntjük. A szerves réteget elválasztjuk. A vizes réteget 2×250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd a szárítószert szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet szárazra párolva 7,75 g terméket kapunk. Ezt 750 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk (50 ml-es frakciókat szedünk 600–600 ml 10%, 20% és 30% metanolt tartalmazó etil-acetáttal eluálva), így a 24–39. frakciókban 3,55 g kívánt terméket kapunk.

10. példa:

(S)-[1-(Hidroxi-metil-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-karbamidsav-benzil-észter-káliumsó.

3,0 g (S)-[1-(metil-metoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-karbamidsav-benzil-észter (lásd 9. példa) és 3,68 g tiokarbamid 48 ml vízmentes acetonnitrillel készült elegyét visszafolyató hűtő alatt 18 órán át forraljuk. A kapott elegyet szárazra párolva 6,68 g nyersterméket kapunk. Ezt 200 ml kálium-ciklusú ioncserélő gyantával töltött oszlopon 30% acetont tartalmazó vízzel eluálva tisztítjuk, így 2,62 g kívánt terméket kapunk a 3. és 4. 50 ml-es frakcióból.

A termékből 0,200 g-ot átkristályosítunk metanol/acetonnitril elegyből, így 0,135 g analitikailag tiszta anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 164–166 °C.

Az analízis eredménye a $C_{12}H_{14}N_2O_5PK \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C % 40,67; H % 4,55; N % 7,90; P % 8,74;
mért: C % 40,76; H % 4,47; N % 8,00; P % 8,40.

11. példa:

(S)-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-metil-foszfinsav-metil-észter.

0,3391 g (S)-[1-(Metil-metoxi-foszfínil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter (lásd 9. példa) oldunk 17 ml (1 : 1) acetonitril/vízmentes etanol elegyben, és hozzáadunk 0,1696 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszén katalizátort 8,5 ml vízmentes etanolban. Az elegyet 1 órát hidrogénezzük. A kapott elegyet Celit-en át szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 8,5 ml diklór-metánban oldjuk, jeges fürdőben lehűtjük, és hozzáadjuk 0,2106 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav és 0,1415 g N-hidroxi-benzotriazol 8,5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült 0 °C-ra hűtött elegyéhez. Ehhez az elegyhez 0,2164 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk, és az oldatot éjszakán át 0–5 °C-on keverjük. A kivált diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml etanollal oldjuk, szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, és szűrjük, így 0,2548 g nyersteget kapunk, amelynek acetonitriles eldörzsölésével 0,0582 g terméket kapunk, amely 200–202 °C-on olvad (bomlás).

Az analízis eredménye a $C_{11}H_{16}N_3O_5SP$ összegképletre:

számított: C % 36,55; H % 4,46; N % 19,38; S % 8,87; P % 8,57;
mért: C % 38,58; H % 4,97; N % 18,65; S % 11,43; P % 6,7.

12. példa:

(S)-Metil-{3-[(fenil-acetil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-káliumsó.

0,500 g (S)-[1-(hidroximetil-foszfínil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter-káliumsót (lásd 10. példa) oldunk 10 ml vízben, és hozzáadjuk 0,250 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszén katalizátort 10 ml vízzel készült szuszpenziójához. Az elegyet 1 órát hidrogénezzük. A kapott elegyet Celit-en át szűrjük. A szűrletet 20 ml acetonnal hígítjuk, lehűtjük 0 °C-ra, és hozzáadunk 0,150 g kálium-hidrogén-karbonátot (az oldat pH-ja 7,9) majd 0,250 ml fenil-acetil-kloridot 1 ml acetonban. Az elegy pH-ját 10%-os kálium-hidrogén-karbonát oldattal 2 órán át 6,7-en tartjuk, és utána szűrjük. A szűrletet bepárolva 0,9343 g nyersteget kapunk, amelyet 200 ml HP20AG gyantán kromatografálva tisztítunk. A terméket 5% acetonitrilt tartalmazó vízzel eluáljuk, így 0,0493 g elfolyósodó port kapunk. Dietil-éter/acetonitril eleggyel való eldörzsölés és liofilizálás után 0,042 g terméket kapunk porként, amelynek olvadáspontja 187–190 °C.

8

Az analízis eredménye a $C_{12}H_{14}N_2O_4PK$ összegképletre:

számított: C % 44,99; H % 4,40; N % 8,75; P % 9,67;
mért: C % 44,18; H % 4,85; N % 6,42; P % 7,6.

13. példa:

(S)-[1-(Etoxi-fenil-foszfínil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter.

5,0 g 3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-azetidinon 125 ml vízmentes tetrahidrofuránal készült, és –78 °C-ra hűtött oldatához 18,5 ml szek-butillitium oldatot adunk, és az elegyet 5 percig keverjük. Hozzáadunk 4,71 g etoxi-fenil-foszfóril-kloridot, és az elegyet 1 órát keverjük –78 °C-on, majd 125 ml telített nátrium-klorid oldatot adunk hozzá. Utána az elegyet 2 × 125 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószeret vákuumban eltávolítva habszerű nyersteget kapunk. A nyersteget 750 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, először diklór-metán: etil-acetát (1 : 1) eleggyel majd etil-acetáttal végezve az eluálást. Az etil-acetátos frakciókat bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, így 4,94 g terméket kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{19}H_{21}N_3O_5P$ (388,36) összegképletre:

számított: C % 58,76; H % 5,45; N % 7,21; P % 7,98;
mért: C % 58,74; H % 5,42; N % 7,31; P % 7,73.

14. példa:

(S)-[1-(Fenil-hidroxi-foszfínil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter-káliumsó.

1,22 g (S)-[1-(etoxi-fenil-foszfínil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter (lásd 13. példa) és 1,28 g bisz(trimetil-szilil)-acetamid 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített elegyét 15 percig keverjük nitrogéngáz alatt az esetleg jelenlévő kevés víz eltávolítása céljából. Hozzáadunk 0,721 g trimetil-szilil-bromidot, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órát keverjük. Az elegyet 40 ml 0,5 mólos 5,5 pH-jú kálium-dihidrogén-foszfát pufferba öntjük; a pH-t 1,85 n kálium-hidroxid oldattal 6,5-re állítjuk. A vizes réteget elválasztjuk, és a szerves réteget vízzel extraháljuk. A vizes extraktumokat egyesítjük, és a vizet vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 150 ml HP20AG gyantán kromatografálva tisztítjuk; az eluálást előbb 1400 ml vízzel, majd 20 % acetonitrilt tartalmazó vízzel végezzük. Az oldószer vákuumban végzett eltávolításával kapott szilárd anyagot acetonnal és utána dietil-éterrel eldörzsöljük, így 0,674 g kristályos szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 174–177 °C (bomlás).

Az analízis eredménye a $C_{17}H_{16}N_2O_5PK$ (398,40) összegképletre:

számított: C % 51,25; H % 4,05; N % 7,03; P % 7,78;

mért: C % 50,81; H % 4,07; N % 6,97; P % 7,70.

15. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-metil-foszfinsav-káliumsó.

0,280 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszén 11 ml metanollal készített szuszpenziójához hozzáadjuk 0,560 g (S)-[1-(hidroximetil-foszfinitil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter-káliumsó (lásd 10. példa) 11 ml metanollal készített oldatát. Az elegyet 30 percig keverjük hidrogénatmoszférában, majd Celit-en át szűrjük, és a szűrőágyat metanollal átmoszuk. A szűrletet és a mosóleveket vákuumban bepároljuk. A hidrogénezést még kétszer megismételjük friss katalizátorral, így (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-metil-foszfinsav-káliumsót kapunk, amely körülbelül 10% kiindulási azetidinont tartalmaz.

Az (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-metil-foszfinsav-káliumsó 22 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0–5 °C-on 0,286 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsavat, 0,192 g N-hidroxibenzotriazol-hidrárt és 0,292 g diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet éjszakán át 5 °C-on keverjük, szűrjük, és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A maradék etil-acetáttal való eldörzsölésével 0,431 g szilárd anyagot kapunk, amelyet 150 ml HP20AG gyantán kromatografálunk. A terméket vízzel eluáljuk, utána kristályosítjuk, és acetonnal eldörzsölve 0,136 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{10}H_{13}N_5O_5$ SPK · 1/2 H_2O összegképletre.

számított: C % 30,37; H % 3,57; N % 17,71; S % 8,11; P % 7,84;

mért: C % 30,59; H % 3,93; N % 17,55; S % 8,21; P % 7,6.

16. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

1 g (S)-[3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó (lásd 4. példa) 30 ml etanollal készített oldatát hozzáadjuk 0,5 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszén 10 ml etanollal készített szuszpenziójához. Az elegyet 2,5 órát keverjük hidrogénáramban. Átsűrjük Celit-en egy Millipore szűrőn, és utána az etanolt vákuumban eltávolítva habot kapunk. Ennek a habnak 15 ml dimetil-formamiddal készített oldatát hozzáadjuk 0,598 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav, 0,401 g N-hidroxibenzotriazol-hidrát és 0,613 g diciklohexil-karbodiimid 5 ml dimetil-formamiddal készített elegyéhez, amelyet előtte 10 percig kevertünk szobahőmérsékleten.

A fenti reakcióelegyet 17 órát keverjük szobahő-

mérsékleten, szűrjük, és a szűrletből vákuumban eldesztilláljuk az oldószeret, így olajat kapunk. Az olaj etil-acetáttól megszilárdul, és etil-acetáttal eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, amelyet vízben oldunk. Az oldatot megszűrjük a szuszpenzióként jelenlévő diciklohexil-karbamidtól, majd a szűrlet pH-ját híg kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,6-ra állítjuk, és a betöményített oldatot 200 ml HP20 gyantán kromatografáljuk. A terméket vízzel eluáljuk, kétszer átkristályosítjuk metanol: aceton (1 : 2) elegyből, acetonnal mossuk, és megszárítjuk. Így 0,151 g terméket kapunk szilárd anyagként.

Az analízis eredménye a $C_{10}H_{13}N_5O_6$ SPK · 1/2 H_2O összegképletre:

számított: C % 29,41; H % 3,45; N % 17,11; S % 7,83; P % 7,57;

mért: C % 29,51; H % 3,79; N % 16,75; S % 7,83; P % 7,40. C % 29,39; H % 3,49; N % 16,75;

17. példa:

(S)-[3-[(Fenil-acetil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-fenil-foszfinsav-káliumsó.

0,300 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csontszén katalizátor 30 ml metanollal készített szuszpenziójához hozzáadjuk 0,876 g (S)-[1-(fenilhidroxifoszfinitil)-2-oxo-3-azetidinil]-karbamidsav-benzil-észter (lásd 14. példa) 20 ml metanollal készített oldatát. Az elegyet 2 óráig hidrogénezzük. A katalizátort Celit-en átszűrve eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban melegítés nélkül bepároljuk, így 0,580 g (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-fenil-foszfinsav-káliumsót kapunk.

A 0,580 g (3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-fenil-foszfinsav-káliumsó és 0,374 g kálium-hidrogén-karbonát 18 ml acetonnal és 12 ml vízzel készült elegyhez 0,374 g fenil-acetát-kloridot adunk. Az elegyet 24 órán át 5 °C-on keverjük. Az oldószeret vákuumban eldesztilláljuk, és a szilárd maradékként kapott nyerterméket 175 ml HP20AG gyantán kromatografáljuk először 400 ml vízzel eluálva, majd ezt követően 500–500 ml 60% acetonitril/víz és víz gradienssel. Az oldószeret vákuumban eltávolítva szilárd anyaghoz jutunk, amelyet acetonnal és dietil-éterrel eldörzsölve 0,250 g terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 176–178 °C (bomlás).

Az analízis eredménye a $C_{17}H_{16}N_2O_4$ PK (382,40) összegképletre:

számított: C % 53,39; H % 4,22; N % 7,33; P % 8,10;

mért: C % 53,08; H % 4,22; N % 7,30; P % 8,1.

18. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-fenil-foszfinsav-káliumsó.

0,330 g (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-fenil-foszfinsav-káliumsót (lásd 17. példa) adunk hidrogéngáz alatt 0,254 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav, 0,193 g N-hidroxibenzotriazol-hidrát és 0,260 g 99%-os N,N'-diciklohexil-karbodiimid 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal

készített 0 °C-os oldatához. Az elegyet 5 °C-on 18 órát keverjük. A diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, és a dimetil-formamidot vákuumban 40 °C-on eldesztilláljuk. A kapott maradék vizes oldatának pH-ját 6,5-re állítjuk, és a nyersterméket 150 ml HP20AG-vel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk; előbb 850 ml vízzel majd 650 ml 10% acetonitril tartalmazó vízzel eluáljuk. Az oldószer csökkentett nyomáson végzett eltávolításával szilárd anyagot kapunk, amelyet acetonnal és utána dietil-éterrel eldörzsölve 0,410 g cím szerinti vegyülethez jutunk, amelynek olvadáspontja 183–185 °C (bomlás).

Az analízis eredménye a $C_{15}H_{15}N_5O_5PSK$ (447,46) összegképletre:
számított: C % 40,26; H % 3,38; N % 15,65; S % 7,17; P % 6,92;
mért: C % 40,18; H % 3,56; N % 15,34; S % 7,20; P % 6,90.

19. példa:

[3S(Z)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter.

0,250 g {3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter, káliumsó (lásd 4. példa) 7 ml etanollal készült oldatát adjuk 0,125 g előhidrogénezett 10%-os palládiumos csotszén katalizátor 3 ml etanollal készített szuszpenziójához. Az elegyet hidrogénatmoszférában 30 percig élénken keverjük, a hidrogénatmoszférát friss hidrogéngázzal cseréljük fel, és a keverést további 30 percig folytatjuk. Utána a katalizátort kicseréljük, és az elegyet további 15 percig keverjük hidrogéngáz alatt, Celit-en át szűrjük egy Millipore szűrőn, és az oldószeret vákuumban eltávolítva [(S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsót kapunk.

0,327 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -[[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-imino]-ecetsav, 0,108 g N-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 0,146 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 3 ml dimetil-formamiddal készült oldatának szobahőfokon 1,5 órán át való keverésével aktív észtert készítünk. Hozzáadjuk az [(S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó 3 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel oldjuk, a pH-t híg kálium-hidroxid oldattal 6,5-re állítjuk, és az elegyből kiszűrjük a diciklohexil-karbamidot. A szűrlet pH-ját híg sósavoldattal 2,5-re állítjuk, ami csapadékképződést okoz. A szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük, amitől gumis anyaggá válik, amely acetonnal ismét megszilárdul. Így 0,205 g terméket kapunk sárgásbarna porként.

A fenti vizes szűrletet liofilizáljuk, és acetonnal eldörzsöljük, így további 0,057 g szintelen szilárd anyagot kapunk termékként. Az anyag kis mintáját metanol/aceton elegyből átkristályosítva

159,5–168 °C olvadáspontú (bomlás) anyagot kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{26}H_{28}N_5O_8PS \cdot 1/2 H_2O$ (610,58) összegképletre:

számított: C % 51,14; H % 4,79; N % 11,47; P % 5,07; S % 5,25;
mért: C % 50,79; H % 4,74; N % 11,21; P % 5,1; S % 5,05.

20. példa:

[3S(Z)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

0,200 g [3S(Z)]-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter (lásd 19. példa) felszuszpendálunk 1,5 ml anizolban, és jeges metanolos fürdőben –24 °C-ra hűtjük, majd 3 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet 1,25 órán át –24 °C és –12 °C közötti hőmérsékleten keverjük, 10 ml vízmentes toluollal hígítjuk, és az oldószeret vákuumban 19 °C vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten eldesztilláljuk. A maradék olaj megszilárdul, és dietil-éterrel néhányszor eldörzsölve porrá esik szét. A port vízben oldjuk, utána a pH-t híg kálium-hidroxid oldat és sósavoldat segítségével 6,1-re állítjuk. Az oldatot 25 ml HP20AG-vel töltött oszlopon tisztítjuk; a vizet vákuumban eltávolítjuk, és a maradék acetonnal való eldörzsölésével 0,107 g kívánt terméket kapunk porként.

Az analízis eredménye a $C_{13}H_{16}N_5O_8PSK_2$ (511,55) összegképletre:
számított: C % 30,52; H % 3,15; N % 13,69;
mért: C % 28,03; H % 2,99; N % 10,16; Cl % 2,73.

A klórtartalomra kapott analíziseredmény azt mutatja, hogy a minta körülbelül 5% kálium-kloridot tartalmaz.

21. példa:

(S)-3-[[2-(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidin-foszfonsav.

0,148 g [3S(Z)]-[3-[[2-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-dimetil-észter (lásd 8. példa) és 0,256 g bisz(trimetil-szilil)-acetamid 6 ml vízmentes diklórmetánnal és 0,8 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült elegyet nitrogéngáz alatt 15 percig keverjük. Az elegyhez 5 °C-on 0,192 g trimetil-szilil-bromidot adunk, és a reakciót 6 órán át vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon. Észlelve, hogy még kiindulási anyag van jelen további 0,256 g bisz(trimetil-szilil)-acetamidot és 0,192 g trimetil-szilil-bromidot adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet ezután nitrogéngáz alatt éjszakán át 5 °C-on keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a maradékot háromszor újra oldjuk 20–30 ml vízmentes toluolban, és utána a toluolt vákuumban ledesztilláljuk a visszamaradt trimetil-szilil-bromid

eltávolítása céljából. A maradékot újból oldjuk 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal, és kiszűrjük az oldatlan anyagot. A terméket tartalmazó tetrahidrofurános oldatot 0,076 ml (2 ekvivalens) desztillált anilin 3 ml etanollal készült oldatával elegyítjük, mire 0,144 g szilárd anyag válik ki. A protonmágneses rezonanciaspektrum azt mutatja, hogy a monoaniliniumsó keletkezett. A 0,128 g aniliniumsót 20 ml HP20AG-vel töltött oszlopon 200 ml vízzel eluálva tisztítjuk. (8 ml-es frakciókat szedünk.) A terméket az 5., 6. és 7. frakciókban kapjuk, és ezeket egyesítve liofilizáljuk. Így 0,018 g terméket kapunk ikerionként, amely 182 °C-on olvad (bomlás).

Az analízis eredménye a $C_9H_{12}N_5SPO_6$ (mólsúly: 349,28) összegképletre:
számított: C % 30,95; H % 3,46; N % 20,05;
mért: C % 33,97; H % 4,04; N % 19,84.

22. példa:

(S)-[1-(Dietoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-karbamid-sav-benzil-észter.

1,0 g (S)-3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-azetidínion 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült és -78 °C-ra hűtött oldatához 2,91 ml hexános 1,56 mólos n-butil-lítium oldatot adunk. Néhány percig keverjük, utána 0,66 ml (0,00454 mól) dietoxi-foszforil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet -78 °C-on 1,5 órát keverjük. Telített vizes nátrium-klorid oldatot adunk hozzá, és háromszor extraháljuk etil-acetáttal, majd az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott habot 50 g 60-200 mesh szemcseméretű szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk körülbelül 25 ml-es frakciókat szedve.

frakciók: eluálószer:

1-10	diklór-metán
11-20	25% etil-acetát: 75% diklór-metán
21-29	50% etil-acetát: 50% diklór-metán
30-40	etil-acetát

A 23.-37. frakcióból 1,28 g kívánt terméket kapunk olajként.

23. példa:

(S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-etil-észter-káliumsó.

0,807 g (S)-[1-(dietoxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-karbamid-sav-benzil-észter (lásd 22. példa) és 0,782 g tiokarbamid 18 ml acetonitrillel készített elegyét nitrogénatmoszférában 48 órát forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az elegyet vákuumban bepároljuk, 5 ml acetonitrillel hígítjuk, és még körülbelül 3 órát forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben oldjuk, hozzáadunk 0,00205 mól (tetrabutilammonium)-hidrogén-szulfátot, az ion-pár terméket pH-7-en hatszor extraháljuk diklór-metánnal, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítása után kapott olajat vízben oldjuk, amelyhez elég acetont adunk, hogy az elegy homogén legyen.

Az oldatot 30 ml kálium-ciklusú Dowex 50 × 2-400 ioncsereelő gyantával töltött oszlopon vízzel eluálva kromatografáljuk. (25 ml-es frakciókat szedünk). Az első frakció tiszta terméket szolgáltat, amelyből etil-acetát/dietil-éter eleggyel és utána dietil-éterrel való eldörzsölés után 0,090 g porszerű anyagot kapunk. Az ezt követő frakciókat 50 ml HP-20 gyantával töltött oszlopon tisztítjuk, így 0,406 g további terméket kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{13}H_{16}N_2O_6PK \cdot 1,77 H_2O$ összegképletre:

számított: C % 39,20; H % 4,94; N % 7,04; P % 7,77;

mért: C % 39,20; H % 4,78; N % 7,24; P % 7,40.

24. példa:

[3S(Z)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

A) [3S(Z)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter.

0,150 g 10%-os palládiumos csontszen előhidrogénezett etanolos szuszpenziójához hozzáadjuk 0,300 g (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-etil-észter-káliumsó (lásd 23. példa) etanollal készített oldatát. A hidrogénezés 1,5 óra múlva befejeződik, ekkor a katalizátort Celit-en át Millipore szűrőn szűrve eltávolítjuk, és a szűrletből az oldószert vákuumban melegítés nélkül ledesztilláljuk. A kapcsolást 0,417 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)-α-[[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-imino]ecetsav 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült és jeges metanolos fürdőben -15 °C és -20 °C közötti hőmérsékletre hűtött oldatához 0,186 ml difenoxi-foszforil-klorid és ezután 0,125 ml trietil-amin hozzáadásával készített vegyes anhidriddel végezzük. Az elegyet 45 percig keverjük alacsony hőmérsékleten, majd hozzáadjuk a hidrogenolízis-termék vizes oldatához, és élénken keverjük. A pH-t híg kálium-hidrogén-karbonát oldattal körülbelül 6-7-re állítjuk, közben a reakcióelegyet 4,5 órán át keverjük hidegen. Utána az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel újra oldjuk, és a pH-t híg sósavoldattal 1,5-re állítjuk. A szilárd anyagot kiszűrjük, és vízzel eldörzsöljük, így 0,625 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) [3S(Z)]-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

0,601 g [3S(Z)]-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észtert szuszpendálunk 3 ml vízmentes anizolban, lehűtjük 0-5 °C-ra, 6 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá, és az elegyet 2,5 órán át keverjük. Az elegyet 11 ml vízmentes benzollal hígítjuk, és csökkentett nyomáson bepárolva anizol-

tartalmú olajat kapunk, amelyet dietil-éter/pentán eleggyel eldörzsölve és utána dietil-éterrel mosva higroszkópos porrá dolgozunk fel. A szilárd anyagot vízben oldjuk, a pH-t híg kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,8-ra állítjuk, és a kapott oldatot 60 ml HP-20 gyantával töltött oszlopon kromatografáljuk. A terméket vízzel gyorsan eluáljuk, bepároljuk, és egyszer acetonitrillel és kétszer dietil-éterrel eldörzsöljük, így 0,277 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 200 °C.

Az	analízis	eredménye	a
C ₁₄ H ₁₈ N ₅ O ₈ PSK ₂ · 1,77 H ₂ O	összegképletre:		
számított:	C % 30,20; H % 3,88; N % 12,58;		
	S % 5,76; P % 5,56;		
mért:	C % 30,20; H % 3,65; N % 12,60;		
	S % 5,65; P % 5,5.		

25. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-etil-észter.

0,030 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-ecetsav 1 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,023 g N-hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 0,031 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet körülbelül 4 percig keverjük szobahőmérsékleten, utána a 29. A példában leírt hidrogénolízis alkalmazásával 0,060 g (S)-[3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-etil-észter-káliumsóból (lásd 28. példa) előállított (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-káliumsó 1,7 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk hozzá, a keverést nitrogén-gáz atmoszféra alatt még 24 órát folytatjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben újra oldjuk, a szűrlet pH-ját híg kálium-hidroxid oldattal 5,6-ra állítjuk, és az elegyet 8 ml HP-20 gyantán kromatografáljuk. A terméket acetonnal, dietil-éterrel, acetonitrillel és ismét dietil-éterrel eldörzsöljük, és megszáritva 0,057 g porhoz jutunk. A port vízben oldjuk, a pH-t híg sósavoldattal 2,5-re állítjuk, és körülbelül 10 ml HP-20 gyantán vízzel eluálva kromatografáljuk, így 0,039 g cím szerinti terméket kapunk, amelyet aceton/dietil-éter elegyből kristályosítunk.

26. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2-fluor-etil)-észter-káliumsó.

A) (S)-[3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2-fluor-etil)-észter-káliumsó.

50 ml foszforil-triklorid és 40 ml szén-tetraklorid elegyéhez szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 25 g 2-fluor-etanol. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Vákuumdesztillációval 88–98 °C-on 21,0 g (2-fluor-etoxi)-foszforil-dikloridot kapunk.

556 mg (S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-azetidin-2-on 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát –78 °C-on 1,94 ml 1,7 n n-butillítium oldattal elegyítjük. A reakcióelegyhez 30 perc múlva 0,39 ml (2-fluor-etoxi)-foszforil-dikloridot adunk 10 ml tetrahidrofuránban oldva, és –75 °C-on 1 órát keverjük. A kapott elegyet utána élénk keverés közben 30 ml 6 pH-jú foszfátpuffer és 30 ml dioxán elegyében öntjük 0 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, és utána éjszakán át 5 °C-on hagyjuk állni. Az illékony részek ledesztillálása után HP-20 töltetű oszlopon kromatografálva (eluálás vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel és 40% acetont tartalmazó vízzel) 0,420 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) [3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2-fluor-etil)-észter-káliumsó.

0,115 ml diizopropil-etil-amint adunk 0,121 g (S)-(2-amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-ecetsav 2 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 23 °C-on. Az elegyet –20 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 0,110 ml difenil-foszfinil-kloridot, és a kapott elegyet 2 órán át keverjük, így vegyes anhidridet kapunk.

0,210 g (S)-[3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2-fluor-etil)-észter-káliumsót oldunk 0,3 ml anizolban, és 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petrol-éterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük, így (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-(2-fluor-etil)-észter-trifluor-acetátot kapunk porként. Egy órán át vákuumban szivatjuk, majd 2 ml dimetil-formamidban oldjuk, és 0 °C-ra való lehűtés után 0,5 ml diizopropil-etil-amint adunk hozzá. Utána hozzáadjuk az azetidinon-származékhoz a vegyes anhidridet tartalmazó reakcióelegyet.

Éjszakán át 5 °C-on keverjük, utána az illékony anyagokat vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kálium-ciklusú Dowex 50 × 2–400 gyantával töltött oszlopon kromatografálva vizes eluálással tisztítjuk, majd HP-20-on kromatografálva (eluálás vízzel) 0,146 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 170–215 °C (bomlás).

Az analízis eredménye a C₁₁H₁₄FN₅O₆PSK · 2 H₂O összegképletre:

számított:	C % 28,14; H % 3,83; N % 14,92;
mért:	C % 28,18; H % 3,63; N % 14,80.

27. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etil)-észter-káliumsó.

A) (S)-[3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etil)-észter-káliumsó.

0,557 g (S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-azetidin-2-on 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát –78 °C-on 1,94 ml 1,7 n n-butillítium oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, utána hozzáadjuk –75 °C-on 0,42 ml

(2,2,2-trifluor-etoxi)-foszforil-diklorid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához, és 1 órát keverjük. Utána a kapott elegyet gyors keverés közben beleöntjük 30 ml 6 pH-jú foszfátpuffer és 30 ml dioxán elegybe. Szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, és ezután éjszakán át 5 °C-on hagyjuk állni. Az illékony anyagokat eldesztilláljuk, majd HP-20 gyantán kromatografálva 0,400 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) [3S(Z)]-3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetyl-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etyl)-észter.

0,115 ml diizopropil-etyl-amint adunk 0,121 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 23 °C-on. Az elegyet lehűtjük -20 °C-ra, hozzáadunk 0,110 ml difenoxi-foszforil-kloridot, és a kapott elegyet 2 órán át keverve vegyes anhidridet képezzük. 0,232 g (S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etyl)-észter-káliumsót szuszpendálunk 0,3 ml anizolban, és lehűtjük 0 °C-ra. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petroléterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük, így az (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etyl)-észter trifluor-ecetsavas sóját kapjuk porként. Ezt 1 órán át vákuumban szivatjuk, majd a maradékot 2 ml dimetil-formamidban oldjuk, és 0 °C-ra hűtés után 0,5 ml diizopropil-etyl-amint adunk hozzá. Ezután hozzáadjuk az azetidinonhoz a vegyes anhidridet tartalmazó reakcióelegyet. Éjszakán át 5 °C-on keverjük, majd az illékony anyagokat vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 gyantával töltött oszlopon kromatografálva vízzel eluálva tisztítjuk, majd ezt követően HP-20 gyantán (vízzel eluálva) kromatografáljuk, így 0,074 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 175 °C (bomlás).

28. példa:

[3S(Z)]-2-[(1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[(1-[hidroxil]-2,2,2-trifluor-etoxi)-foszfinil]-2-oxo-3-azetidinil)-amino]-2-oxo-etyliden)-amino-oxil]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

A) [3S(Z)]-2-[(1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[(1-[hidroxil]-2,2,2-trifluor-etoxi)-foszfinil]-2-oxo-3-azetidinil)-amino]-2-oxo-etyliden)-amino-oxil]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter.

0,115 ml diizopropil-etyl-amint adunk 0,278 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-imino)-ecetsav 2 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 23 °C-on. Az elegyet lehűtjük -20 °C-ra, hozzáadunk 0,110 ml difenoxi-foszforil-kloridot, és a kapott elegyet 2,5 órát keverve vegyes anhidridet képezzük.

0,232 g (S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etyl)-észter-káliumsót (lásd 32.A példa) oldunk 0,3 ml anizolban, és lehűtjük 0 °C-ra. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és

a maradékot petroléterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsölve az (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-(2,2,2-trifluor-etyl)-észter trifluor-ecetsavas sóját kapjuk porszerű anyagként. Ezt 30 percig szivatjuk vákuumban, majd a maradékot 2 ml dimetil-formamidban oldjuk, és 0 °C-ra való hűtés után 0,5 ml diizopropil-etyl-amint adunk hozzá. Ezután hozzáadjuk a vegyes anhidridet tartalmazó reakcióelegyet az azetidinon-származékhoz.

Éjszakán át 5 °C-on keverjük, majd az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 gyantával töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, majd ezt követően HP-20-on (40% acetont tartalmazó vízzel eluálva) kromatografáljuk, és 0,223 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) [3S(Z)]-2-[(1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[(1-[hidroxil]-2,2,2-trifluor-etoxi)-foszfinil]-2-oxo-3-azetidinil)-amino]-2-oxo-etyliden)-amino-oxil]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

0,223 g [3S(Z)]-2-[(1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[(1-[hidroxil]-2,2,2-trifluor-etoxi)-foszfinil]-2-oxo-3-azetidinil)-amino]-2-oxo-etyliden)-amino-oxil]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észtert oldunk 1,5 ml anizolban, és 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 2 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petroléterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük. A maradékot vízben oldjuk, és a pH-t kálium-hidrogén-karbonát oldattal 7-re állítjuk. A maradékot utána HP-20 gyantán kromatografálva (vízzel eluálva) tisztítjuk, így 0,131 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 200 °C (bomlás).

29. példa:

[3S(Z)]-2-[(1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[(1-(butoxi)-hidroxil)-foszfinil]-2-oxo-3-azetidinil)-amino]-2-oxo-etyliden)-amino]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

A) (S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-n-butyl-észter-káliumsó. 50 ml foszforil-triklorid 40 ml szén-tetrakloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten cseppeként hozzáadunk 29,65 g n-butanolt. Miután a kezdeti exoterm reakció alábbhagy, a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Vákuumdesztillációval 88-103 °C-on 59,114 g n-butoxi-foszforil-dikloridot kapunk.

1,116 g (S)-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-azetidin-2-on 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát -78 °C-on 4,26 ml 1,55 n n-butyl-lítium oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 30 perc múlva hozzáadjuk 0,99 ml n-butoxi-foszforil-diklorid 20 ml tetrahidrofuránnal készült -78 °C-os oldatához, és 1 órát keverjük. A kapott elegyet élénk keverés közben beleöntjük 30 ml 6 pH-jú foszfátpuffer és 30 ml dioxán 0 °C-os elegybe. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, és utána éjszakán át 5 °C-on hagyjuk állni. Az illékony anyagok vákuumban való ledesztillálása, majd HP-20 gyantán végzett kromatografálás után (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont

tartalmazó vízzel és 40% acetont tartalmazó vízzel) 0,850 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) [3S(Z)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(butoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter-káliumsó.

0,115 ml diizopropil-etil-amint adunk 0,300 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -[[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-imino]-ecetsav 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 23 °C-on. Az elegyet lehűtjük -20 °C-ra, hozzáadunk 0,110 ml difenoxi-foszforil-kloridot, és a kapott elegy 2 órás keverésével vegyes anhidridet képzünk.

0,216 g (S)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil}-foszfonsav-n-butyl-észter-káliumsót oldunk 0,3 ml anizolban, és lehűtjük 0 °C-ra. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petroléterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsölve az (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-butyl-észter trifluor-ecetsavas sóját kapjuk porszerű anyagként. Ezt 1 órán át szívatjuk vákuumban, majd 2 ml dimetil-formamidban oldjuk, és 0 °C-ra való lehűtés után 0,5 ml diizopropil-etil-amint adunk hozzá. Ezután hozzáadjuk a vegyes anhidridet tartalmazó reakcióelegyet az azetidinon-származékhoz.

A reakcióelegyet éjszakán át 5 °C-on keverjük, az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 gyantával töltött oszlopon vízzel kromatografálva tisztítjuk, majd HP-20 gyantán (40% acetont tartalmazó vízzel eluálva) kromatografáljuk, így 0,180 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C) [3S(Z)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(butoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

0,180 g [3S(Z)]-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(butoxi-hidroxi-foszfinil)-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-netil)-észter-káliumsót oldunk 1,5 ml anizolban, és lehűtjük 0 °C-ra. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 2 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petroléterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük. A maradékot 30 percen át szívatjuk vákuumban, majd feloldjuk vízben, és az oldat pH-ját kálium-hidrogén-karbonát hozzáadásával 7-re állítjuk. A maradékot utána HP-20 gyantán végzett kromatografálással (vízzel eluálva) tisztítjuk, így 0,082 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 180-185 °C (bomlás).

30. példa:

[3S(Z)]-3-[[2-(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-n-butyl-észter-káliumsó.

0,115 ml diizopropil-etil-amint adunk 0,121 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav 2 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 23 °C-on. Az elegyet lehűtjük -20 °C-ra, és 0,125 ml

difenoxi-foszforil-kloridot adunk hozzá, és a kapott elegy 30 perces keverésével vegyes anhidridet képzünk.

0,216 g (S)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil}-foszfonsav-n-butyl-észter-káliumsót (lásd 34. A példa) oldunk 0,3 ml anizolban, és 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petroléterrel és vízmentes dietil-éterrel eldörzsölve az (S)-(3-amino-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-butyl-észter trifluor-ecetsavas sóját kapjuk. Ezt 30 percig szívatjuk vákuumban, majd oldjuk 2 ml dimetil-formamidban, és 0 °C-ra való lehűtés után 0,5 ml diizopropil-etil-amint adunk hozzá. Az azetidin-származékhoz ezután hozzáadjuk a vegyes anhidridet tartalmazó reakcióelegyet.

Éjszakán át 0 °C-on keverjük, majd az illékony anyagokat vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 gyantával töltött oszlopon vízzel kromatografálva tisztítjuk, majd HP-20 gyantán (vízzel és 10% acetont tartalmazó vízzel eluálva) kromatografáljuk, így 0,130 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 178 °C (bomlás).

31. példa:

{3S-[3 α (Z),4 β)]-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-(hidroximetoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav.

A) (3S-transz)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil}-foszfonsav-dimetil-észter.

5,0 g (3S-transz)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-azetidinont oldunk 75 ml vízmentes tetrahidrofuranban, lehűtjük -78 °C-ra inert atmoszférában, és 16 ml hexános 1,56 n n-butyl-lítium oldatot adunk hozzá keverés közben. Néhány perc múlva hozzáadunk 3,0 ml dimetoxi-foszforil-kloridot, és az elegyet -78 °C-on 1,5 órát keverjük. Utána 100 ml 0,5 mósos 5,5 pH-jú foszfátpuffert és 100 ml telített nátrium-klorid oldatot adunk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítva olajat kapunk, amelyet etil-acetát(dietil-éter)hexán elegyből kristályosítunk (5,2 g; olvadáspont 89-94 °C). A szilárd anyagot 125 g szilikagélen etil-acetáttal gyorsan eluálva kromatografáljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként, amelyet dietil-éter/pentán elegyből kristályosítunk. Így 4,4 g 97,5-98,5 °C olvadáspontú anyagot kapunk.

B) (3S-transz)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil}-foszfonsav-metil-észter-tiuroniumsó.

4,25 g (3S-transz)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil}-foszfonsav-dimetil-észtert és 1,05 g tiokarbamidot 50 ml acetonitrilben nitrogénatmoszférában 24 órán át forralunk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtésre a cím szerinti vegyület kikristályosodik, kiszűrjük, és hideg acetonitrillel majd dietil-észterrel mossuk. Vá-

kuumban való szárítás után 4,68 g cím szerinti vegyületet kapunk porként, amelynek olvadáspontja 168–169 °C.

C) (3*S*-*transz*)-{3-[(*tert*-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidín]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

4,40 g (3*S*-*transz*)-{3-[(*tert*-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidín]-foszfonsav-metil-észter-tiuroniumsó vizes oldatát átengedjük 110 ml kálium-ciklusú (0,7 mekv/ml) Dowex 50 × 2–400 ioncserélő gyantán. A vizet vákuumban eltávolítjuk, majd acetonitrillel felszuszpendáljuk, és az oldószer csökkentett nyomáson végzett eltávolításával felszilárd maradékot kapunk. Aceton/dietil-éter eleggyel majd dietil-éterrel eldörzsölve 3,83 g cím szerinti vegyületet kapunk porként.

D) (3*S*-*transz*)-(3-Amino-4-metil-2-oxo-1-azetidín)-foszfonsav-metil-észter-trifluor-ecetsavas só.

0,300 g (3*S*-*transz*)-{3-[(*tert*-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidín]-foszfonsav-metil-észter-káliumsót nitrogéngáz alatt felszuszpendálunk 0,3 ml vízmentes anizolban, lehűtjük 0–5 °C közé, és keverés közben 3 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A trifluor-ecetsavat 1,25 óra keverés után melegítés nélkül vákuumban eltávolítjuk, és a maradék savat csökkentett nyomáson toluallal kiűzzük. A maradék olaj megszilárdul, és dietil-éterrel eldörzsölve porszerű anyagot kapunk.

E) {3*S*-[3α(*Z*),4β]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidín]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter.

Vegyes anhidridet képzünk 0,544 g (*Z*)-(2-amino-4-tiazolil)-α-[[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxil-imino]-ecetsav (amely 0,4 ekvivalens izopropanolt tartalmaz) és 0,162 ml trietilamin 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített, és jeges-metanolos fürdőben –24 °C-ra lehűtött oldatához adott 0,242 ml difenoxi-foszfóril-kloriddal. A reakcióelegyet a hűtőfürdőben 20 percig keverjük, utána (3*S*-*transz*)-(3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidín)-foszfonsav-metil-észter-trifluor-acetát 5 ml vízzel készített oldatába öntjük, és az elegy pH-ját jeges fürdőben való hűtés közben 5%-os kálium-hidrogén-karbonát oldattal 7-re állítjuk. Az anhidridet 4 ml tetrahidrofuránnal mossuk be a reakcióedénybe. Az elegyet 0–5 °C-on 3,5 órát és szobahőmérsékleten 2 órát keverjük, közben a pH-t 6,5–8,0 között tartjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel oldjuk, és a pH-t 1 n sósavoldattal 2-re állítjuk. A kapott csapadékot centrifugáljuk, vízzel mossuk, és megszáritjuk. A szilárd anyagot aceton/dietil-éter eleggyel és dietil-éterrel eldörzsöljük, és megszáritva 0,530 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely körülbelül 0,5 ekvivalens oldallánc savat tartalmaz.

F) {3*S*-[3α(*Z*),4β]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidín]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav.

0,507 g {3*S*[3α(*Z*),4β]}-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidín]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter felszuszpendálunk 3 ml vízmentes anizolban, nitrogénat-

moszférában jeges fürdőben lehűtjük, és keverés közben 6 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá, mire a szilárd anyag feloldódik. Az elegyhez 2 óra múlva 10 ml vízmentes toluolt adunk, és az oldószert vákuumban melegítés nélkül ledestilláljuk. A maradék olaj megszilárdul, és háromszor eldörzsöljük dietil-éterrel. A port vízben szuszpendáljuk, és a pH-t hig kálium-karbonát oldattal 2,5-re állítva feloldjuk. Szűrés és vákuumban végzett bepárlás után a 2,8-ra emelkedett pH-t hig trifluor-ecetsavval 2,4-re állítjuk. A savas oldatot 100 ml HP-20-on kromatografáljuk, és a terméket 10% aceton és 90% víz eleggyel eluáljuk. Az oldószert eltávolítása, majd dietil-éterrel való eldörzsölés és szárítás után 0,235 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 187,5–193 °C (bomlás).

32. példa:

{3*S*-[3α(*Z*),4β]}-3-[(2-Amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidín]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

0,055 g (3*S*-*transz*)-{3-[(*tert*-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidín]-foszfonsav-metil-észter-káliumsót (lásd 31.C példa) oldunk 2 ml 06–98%-os hangyasavban, és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így kálium-formiátot tartalmazó (3*S*-*transz*)-(3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidín)-foszfonsav-metil-észtert kapunk.

0,040 g (*Z*)-(2-amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-ecetsavat és 0,028 ml trietil-amint oldunk 1,5 ml vízmentes dimetil-formamidban, jeges metanolos hűtőfürdőben –20 °C-ra hűtjük, és 0,041 ml difenoxi-foszfóril-kloridot hozzáadva vegyes anhidridet képezünk. Körülbelül 30 percig keverjük –15 °C és –20 °C között, utána az elegyet hozzáadjuk az előbb előállított azetidín-származék jeges fürdőben lehűtött vizes oldatához. Hozzáadunk 0,028 ml trietil-amint, és az elegyet hűtés közben 4,5 órát keverjük, majd hozzáadunk egy második adag vegyes anhidridet és trietil-amint, és éjszakán át 0–5 °C-on keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, az olajos maradékot vízzel hígítjuk, és 1 óra 0–5 °C-on való állás után a szilárd anyagot (az oldallánc savat) kiszűrjük. A szűrletet 5 ml kálium-ciklusú Dowex 50 × 2–400 ioncserélő gyantán engedjük át, és 12 ml HP-20 gyantán kromatografáljuk. A 0,030 g cím szerinti vegyületet vízzel eluáljuk, és acetonitrillel megszilárdítjuk. Dietil-éterrel való eldörzsölés és szárítás után a cím szerinti vegyületet porként kapjuk.

Az analízis eredménye a C₁₁H₁₅N₅O₆ PSK összegképletre:
számított: C % 31,80; H % 3,64; N % 16,86;
mért: C % 32,30; H % 3,97; N % 16,05.

33. példa:

{3*S*[3α(*Z*),4β]}-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metil-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidín]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-ecetsav-dikáliumsó.

A 31. példa szerinti eljárást követve, de a (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -{[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxil]-imino}-ecetsavat (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -{[2-(difenil-metoxi)-2-oxo-etoxil]-imino}-ecetsavval helyettesítve a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Az analízis eredménye a $C_{12}H_{14}N_5O_8P_5K_2$ öszszegképletre:

számított: C % 28,97; H % 2,84; N % 14,08; P % 6,23;

mért: C % 26,15; H % 2,42; N % 11,54; P % 4,0.

34. példa:

{3S-[3 α (Z),4B]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

A) (3S-*transz*)-{3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-dietil-észter.

4,6 g (3S-*transz*)-3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-azetidilont oldunk 75 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és szárazjeges acetonos hűtőfűrdőben nitrogéngáz alatt lehűtjük -78 °C-ra, majd 14,8 ml (1 ekvivalens) 1,56 mólos n-butil-lítium oldatot adunk hozzá. Az elegyet 30 percig keverjük -78 °C-on, utána hozzáadunk 3,97 g dietoxi-foszforil-kloridot, és még 1 órát keverjük. Az elegyet 60 ml telített nátrium-klorid oldatba öntjük, és 3 $\times$ 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eldesztilláljuk. A maradékot 125 g szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatografáljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, és megszáritjuk. Így 4,72 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 101–103,5 °C.

B) (3S-*transz*)-{3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-etil-észter-káliumsó.

1,0 g (3S-*transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-dietil-észtert oldunk 18 ml acetonitrilben, hozzáadunk 1,13 g (5 ekvivalens) tiokarbamidot, és az elegyet nitrogénatmoszférában 60 órát forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben oldjuk. Az oldatot átengedjük 50 ml kálium-ciklusú Dowex ioncserélő gyantával töltött oszlopon, majd a vizet vákuumban ledesztilláljuk az eluátumból, így a cím szerinti káliumsót kapjuk olajként. Az olajos maradékot vízzel 100 ml HP-20 gyantával töltött oszlopba mossuk, és vízzel eluáljuk. Liofilizálás után 0,560 g cím szerinti vegyületet kapunk porszerű anyagként.

C) (3S-*transz*)-{3-Amino-4-metil-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-etil-észter, trifluor-ecetsavas só.

0,500 g (3S-*transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-

amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidil}-foszfonsav-etil-észter-káliumsó 5 ml anizollal készült szuszpenzióját jeges metanolos hűtőfűrdőben -24 °C-ra hűtjük, és 10 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet -24 °C és -12 °C közötti hőmérsékleten 3 órát keverjük, majd vízmentes toluollal hígítjuk, és az oldószert vákuumban 19 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradék olaj megszilárdul, és dietil-éterrel néhányszor eldörzsölve 0,815 g cím szerinti vegyületet kapunk porként.

D) {3S-[3 α (Z),4B]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etil-hidroxi-foszfinil)-2-metil-4-oxo-3-azetidil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter, káliumsó.

0,230 g 1-hidroxi-benzotriazol és 0,750 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -{[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxil]-imino}-ecetsav 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát 0 °C-ra hűtjük, és 0,310 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. Az elegyet 0 °C-on 30 percig keverjük. 0,793 g (3S-*transz*)-(3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidil)-foszfonsav-etil-észter-(trifluor-acetát)-ot 5 ml vízmentes dimetilformamidban 0,151 g (1 ekvivalens) trietil-amminnal elegyítünk, és hozzáadjuk az előbbi reakcióelegyhez; a pH-t szükség esetén trietil-amin hozzáadásával 6,5 és 7,0 között tartjuk. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percig és utána szobahőmérsékleten még 16 óráig keverjük. A reakcióelegy pH-ja 5,4-re esik, és trietil-amminnal visszaállítjuk 6,8-ra. További adag aktív észtert készítünk; 0,230 g 1-hidroxi-benzotriazol és 0,750 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -{[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxil]-imino}-ecetsav 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített elegyét 0 °C-ra hűtjük, és 0,310 g N,N'-diciklohexil-karbodiimiddal elegyítjük. Az elegyet 0 °C-on 30 percig keverjük, és hozzáadjuk a (3S-*transz*)-(3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidil)-foszfonsav-etil-észter-(trifluor-acetát)-ot tartalmazó elegyhez. Az elegyet szobahőmérsékleten további 18 órát keverjük, közben a pH-t 6,5 és 7,0 között tartjuk. A kivált diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, és a dimetil-formamidot vákuumban eldesztilláljuk. A maradék olajat 6 ml vízben oldjuk, és az oldatlan diciklohexil-karbamidot leszűrjük. Az oldatot 75 ml kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 ioncserélő gyantával töltött oszlopba öntjük, vízzel eluáljuk, és 0,720 g nyers káliumsót kapunk. A káliumsót 4 ml vízben oldjuk, és 100 ml vizes HP-20 gyantával töltött oszlopba öntjük. Egymás után vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel és végül 30% acetont tartalmazó vízzel eluáljuk, így 0,228 g cím szerinti vegyületet kapunk.

E) {3S-[3 α (Z),4B]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-dikáliumsó.

0,220 g {3S-[3 α (Z),4B]}-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(etoxi-hidroxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter, káliumsót szuszpendálunk 10 ml vízmentes anizolban, és jeges fűrdőben nitrogéngáz alatt 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 15 ml desztillált trifluor-ecetsavat, és 0 °C-on

3,5 órát keverjük. A reakcióelegyet 25 ml desztillált toluóllal hígítjuk, és az oldószereket vákuumban melegítés nélkül eldesztilláljuk. A kapott szilárd anyagot 4 ml vízben oldjuk, és a pH-t híg kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,8-ra állítjuk, majd az oldatot 100 ml HP-20 gyantával töltött oszlopra öntjük. Vízrel való eluálás, majd ezt követő liofilizálás után 0,158 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként.

A magmágneses rezonanciaspektrum (D_2O) azt mutatja, hogy az anyag dietil-éterát. A fluor-analízis 6,1% kálium-(trifluor-acetát) jelenlétét jelzi.

Az analízis eredménye a $C_{15}H_{20}N_5O_8PSK_2$ összegképletre:

számított: C % 33,39; H % 3,74; N % 12,98;
mért: C % 27,54; H % 3,18; N % 7,81; F % 12,07.

35. példa:

{3S-[3 α (Z),4B]}-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-metil-4-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-etil-észter-káliumsó.

0,222 g 1-hidroxi-benzotriazol és 0,292 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav 6 ml vízmentes dimetilformamiddal készített oldatát lehűtjük 0 °C-ra, és hozzáadunk 0,329 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet, majd 0 °C-on 30 percig keverjük. 0,520 g (3S-transz)-(3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-etil-észter-(trifluor-acetát)-ot (lásd 41.C példa) 4 ml vízmentes dimetilformamidban 0 °C-on 0,146 g (1 ekvivalens) trietil-aminnal elegyítünk, és az oldatot hozzáadjuk az előbbi reakcióelegyhez, miközben a pH-t szükség esetén trietil-amin adagolásával 6,5 és 7,0 között tartjuk. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percig keverjük, és utána szobahőfokon még 18 órát. A dimetilformamidot vákuumban 30 °C-on ledesztilláljuk, és a maradékot 4 ml vízzel oldjuk. Az oldatlan diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, és az oldatot 50 ml kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 gyantával töltött oszlopra öntjük, és vízzel eluálva 0,310 g káliumsót kapunk. A káliumsóból 0,300 g-ot 75 ml HP-20 gyantával töltött oszlopra öntünk fel vízben. A vízzel végzett eluálás után 0,130 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 154–156 °C (bomlás).

Az analízis eredménye a $C_{12}H_{17}N_5O_6PSK$ · 1 H_2O összegképletre:

számított: C % 32,09; H % 4,31; N % 15,59; P % 6,9;
mért: C % 32,09; H % 4,17; N % 15,37; P % 6,9.

36. példa

{3S-[3 α (Z),4B]}-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-dietilészter.

A) (3S-transz)-3-Amino-4-metil-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-dietil-észter-trifluor-ecetsavas só.

1,0 g (3S-transz)-[3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-dietil-

-észter (lásd 41.A) példa) szuszpendálunk 10 ml vízmentes anizolban, és jeges fürdőben nitrogéngáz alatt 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 15 ml desztillált trifluor-ecetsavat, és 0 °C-on még 3,5 órát keverjük.

5 A reakcióelegyet 25 ml desztillált toluóllal hígítjuk, és az oldószereket vákuumban melegítés nélkül ledesztillálva szilárd anyagot kapunk. Ismételt 2 $\times$ 25 ml toluólt adunk hozzá, és vákuumban ledesztilláljuk, majd a kapott szilárd anyagot 30 ml vízmentes dietil-éterrel eldörzsöljük. A szilárd anyagot vákuumban szobahőmérsékleten megszáritva 1,0 g cím szerinti sót kapunk.

B) {3S-[3 α (Z),4B]}-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-dietil-észter.

0,475 g 1-hidroxi-benzotriazol és 0,624 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsavat oldunk 12 ml vízmentes dimetil-formamidban, és az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd 1,053 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá, és 0 °C-on 30 percig keverjük. 1,05 g (3S-transz)-(3-Amino-4-metil-2-oxo-1-azetidinil)-foszfonsav-dietil-észter-trifluor-ecetsavas sót 8 ml dimetil-formamidban 0,303 g (1 ekvivalens) trietil-aminnal elegyítünk, és az oldatot hozzáadjuk a fenti reakcióelegyhez. A pH-t szükség szerint adagolt trietil-aminnal 6,5 és 7,0 között tartjuk. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on, és utána éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A dimetil-formamidot vákuumban 30 °C-on ledesztilláljuk, és a maradékot 6 ml etil-acetátban oldjuk, és 250 ml CC-4 szilikagéllel töltött oszlopra öntjük. A 10% etanolt tartalmazó etil-acetáttal majd 25% etanolt tartalmazó etil-acetáttal végzett eluálás után 0,380 g olajos maradékot kapunk. A maradékot etil-acetátból kétszer kristályosítjuk, így 0,110 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 110–112 °C.

Az analízis eredménye a $C_{14}H_{22}N_5SPO_6$ összegképletre:

számított: C % 40,09; H % 5,29; N % 16,70; P % 7,4;
mért: C % 39,86; H % 5,26; N % 16,61; P % 7,4.

37. példa:

{3S-[3- α (Z),4 α]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinit)-4-metil-2-oxo-3-azetidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav, dikáliumsó.

A) (3S-cisz)-[3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-dimetil-észter.

55 0,918 g (3S-cisz)-3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-azetidinont oldunk 25 ml vízmentes tetrahidrofuranban, lehűtjük inert atmoszférában –78 °C-ra, és 3 ml 1,56 mólos n-butillitium oldatot adunk hozzá keverés közben. Az elegyhez 30 perc keverés után 3,0 ml dimetoxi-foszforkloridot adunk, és az elegyet –78 °C-on 2 órát keverjük. Hozzáadunk 20 ml telített nátrium-klorid oldatot, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és 3 $\times$ 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton

szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztillálva olajat kapunk. Az olajat 4 ml etil-acetátban oldjuk, és 34 g szilikagéllel töltött oszlopon etil-acetáttal eluálva kromatografáljuk, így 0,875 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) (3S-cisz)-{3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter, káliumsó.

0,848 g (3S-cisz)-{3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-dimetil-észter és 0,210 g tiokarbamidot 8 ml acetonitrilben 18 órát forralunk nitrogén atmoszférában vízszafolyó hűtő alatt. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, és a maradékot vízben oldjuk. Az oldatot átengedjük egy 50 ml kálium-ciklusú Dowex ioncserélő gyantával töltött oszlopon, majd ezt követően a vizet vákuumban eltávolítjuk az eluátumból, így kapjuk a káliumsót olajként. Az olajos maradékot vízben egy 70 ml HP-20 gyantával töltött oszlopra öntjük. Vízrel való eluálás, a víz vákuumban történő eltávolítására, és a maradék acetonnal végzett eldörzsölése után 0,380 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként.

C) (3S-cisz)-{3-Amino-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter, trifluor-ecetsavas só.

0,350 g (3S-cisz)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter, káliumsó 3 ml anizollal készített szuszpenzióját jeges metanolos fürdőben -24°C -ra hűtjük, és 6 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet 1,5 órát keverjük -24°C -on, 10 ml vízmentes toluollal hígítjuk, és az oldószereket vákuumban 19°C -on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten eldesztilláljuk. A maradék olaj megszilárdul, és dietil-éterrel néhányszor eldörzsölve 0,352 g cím szerinti vegyületet kapunk.

D) (3S-[3 α (Z),4 α])-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)- α]-[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter, káliumsó.

0,331 g (Z)-(2-Amino-4-tiazolil)- α -[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxil]-imino}-ecetsav, 0,110 g N-hidroxi-benzotriazol-hidrát és 0,148 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 4 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten 1,5 órán át való keverésével aktív észtert készítünk. 352 g (3S-cisz)-(3-Amino-4-metil-2-oxo-1-azetidínil)-foszfonsav-metil-észter-trifluor-ecetsavas sót oldunk 5 ml dimetil-formamidban, a pH-t trietil-aminnal 6,5-re állítjuk, hozzáadjuk az előbbi elegyhez, és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eldesztilláljuk, a maradékot vízben oldjuk, a pH-t híg kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,5-re állítjuk, és az elegyet megsűrjük a diciklohexil-karbamidtól. Az oldatot 75 ml kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 ioncserélő gyantával töltött oszlopon vízzel eluálva kromatografáljuk, így 0,148 g nyers káliumsót kapunk. A káliumsót vízben 100 ml HP-20 gyantával töltött oszlopra engedjük. Az oszlopot 500 ml víz és 500 ml aceton/víz (1:1) gradienssel eluálva 0,072 g cím szerinti vegyülethez jutunk szilárd anyagként.

E) {3S-[3 α (Z),4 α])-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-

-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav, dikáliumsó.

0,058 g {3S-[3 α (Z),4 α])-2-[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-4-metil-2-oxo-3-aze-tidinil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter szuszpendálunk 2 ml anizolban, jeges metanolos fürdőben -24°C -ra hűtjük, és 4 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet -24°C -on 2,5 órát keverjük, majd 10 ml vízmentes benzollal hígítjuk; az oldószert vákuumban 19°C -on vagy alacsonyabb hőmérsékleten eldesztilláljuk. A maradék olajat 4 ml vízben oldjuk, és a pH-t híg kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,8-ra állítjuk. Az oldatot 30 ml HP-20 gyantával töltött oszlopra engedjük, és vízzel eluáljuk. Liofilizálással 0,026 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként.

38. példa:

{3S-[3 α (Z),4 α])-3-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)- α]-[1-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-metil-4-oxo-1-azetidínil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

0,092 g 1-hidroxi-benzotriazol és 0,121 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav 2,5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát jeges hűtőfürdőben 0°C -ra hűtjük, és 0,124 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 0°C -on 30 percig keverjük. Közben 0,276 g (3S-cisz)-(3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidínil)-foszfonsav-metil-észter, trifluor-ecetsavas sót (lásd 44.C példa) elegyítünk 2,5 ml dimetil-formamidban 0,061 g (1 ekvivalens) trietil-aminnal, és hozzáadjuk a reakcióelegyhez. A reakcióelegy pH-ját 6,5 és 7 között tartjuk trietil-amin igény szerinti adagolásával. A reakcióelegyet 0°C -on 30 percig keverjük, és utána még 18 órát szobahőmérsékleten. A dimetil-formamidot vákuumban 30°C -on eldesztilláljuk, és a maradékot 5 ml vízben oldjuk, majd az oldatban diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. Az oldatot 40 ml kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 ioncserélő gyantával töltött oszlopra engedjük, és vízzel eluálva 0,210 g nyers káliumsót kapunk. Az anyagból 0,200 g-ot vízben oldva 40 ml HP-20 gyantával töltött oszlopra öntünk. Vízrel végzett eluálás és liofilizálás után 0,118 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként.

Az analízis eredménye a $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{SPO}_6\text{K} \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$ összegképlete:
számított: C % 30,78; H % 3,88; N % 16,32; P % 7,2;
mért: C % 30,78; H % 3,85; N % 16,12; P % 7,3.

39. példa

[3S(Z)]-P-[3-[[2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidínil]-N-propil-foszfonsav-káliumsó.

A) (S)-P-[3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidínil]-N-propil-foszfonsav-metil-észter.

5,0 g (S)-3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-azetidínont oldunk 140 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és szárazjeges acetonos hűtőfürdőben

– 78 °C-ra hűtjük nitrogéngáz alatt. Az elegyet 14,2 ml (1 ekvivalens) 1,56 mólos hexános n-butil-lítium oldattal elegyítjük, és 30 percig – 78 °C-on keverjük. Hozzáadunk 3,38 g metoxi-foszforsav-dikloridot, és az elegyet 1 órán át – 78 °C-on keverjük, majd 2,68 g (2 ekvivalens) desztillált n-propil-amin hozzáadása után – 78 °C-on még 2 órát keverjük. A reakcióelegyet 150 ml 0,5 mólos 5,5 pH-jú foszfátpufferral elegyítjük, hagyjuk 5 °C-ra felmelegedni, és 3 × 125 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószeret vákuumban eldesztilláljuk. Az olajos maradékot 60 ml acetonitrilben oldjuk, és 500 g szilikagéllal töltött oszlopon acetonitrillel eluálva kromatografáljuk. Az oldószer vákuumban végzett eltávolítása után 4,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 121–123 °C.

B) (S)-P-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidininil}-N-propil-foszfonsav-anilini-umsó.

3,0 g (S)-P-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidininil}-N-propil-foszfonsav-metil-észter-káliumsót oldunk 30 ml desztillált diklórmetánban, és jeges hűtőfűrdőben nitrogénatmoszférában 0–5 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 6,88 g bisz(trimetil-szilil)-acetamidot, és az elegyet 0 °C-on 30 percig keverjük. Utána 3,9 g (trimetil-szilil)-bromidot adunk hozzá, és az elegyet 3 órán át 0–5 °C hőmérsékleten keverjük. Az oldószer és a feleslegben lévő bisz(trimetil-szilil)-acetamidot és (trimetil-szilil)-bromidot vákuumban ledesztilláljuk. Az olajat 3 × 20 ml toluóllal oldjuk, és a toluolt vákuumban ledesztilláljuk, így halvány sárgásbarna maradékot kapunk. A maradékot 50 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldjuk, és 1,57 g (2 ekvivalens) desztillált anilint adunk hozzá 15 ml vízmentes etanolban; az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldószerket vákuumban, eltávolítva olajos maradékot kapunk, amelyet 100 ml acetonitrilben oldunk 80 °C-ra melegítve. A meleg acetonitriles oldatot szűrjük, és éjszakán át – 10 °C-os fagyasztószekrényben hagyjuk állni. A cím szerinti vegyület kikristályosodik; 2,65 g anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 186–190 °C (bomlás).

C) (S)-P-(3-Amino-2-oxo-1-azetidininil)-N-propil-foszfonsav.

2,5 g (S)-P-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidininil}-N-propil-foszfonsav-anilini-umsót oldunk 15 ml metanolban, és hozzáadjuk 1,25 g előhidrogenezett 10%-os palládiumos csontszén 50 ml metanollal készített szuszpenziójához. Az elegyet hidrogénatmoszférában 30 percig élénken keverjük, a gázteret friss hidrogénnel töltjük fel, és további 1 órát keverjük az elegyet. A katalizátort Celit-ágyon át kiszűrjük egy Millipore szűrőn, és az oldószeret vákuumban ledesztillálva 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként.

D) [3S(Z)]-P-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidininil}-N-propil-foszfonsav-káliumsó.

Vegyes anhidridet készítünk 0,053 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-ecetsav és 0,0268 g trietil-amin 2 ml vízmentes dimetil-formamidban nitrogénatmoszféra alatt való elegyítésével,

majd a jeges fűrdőben 0 °C-ra lehűtött elegyhez 0,0777 g difenoxi-foszforsav-klorid hozzáadásával, és 1 órán át 0 °C-on való keverésével. 0,050 g (S)-P-(3-amino-2-oxo-1-azetidininil)-N-propil-foszfonsav-savat 2 ml dimetil-formamidban 0,0244 g trietil-aminnal elegyítünk, lehűtjük 0 °C-ra, és nitrogéngáz alatt keverjük. A vegyes anhidridet hozzáadjuk, és 6 órán át 0 °C-on és utána éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk, olajos maradékot kapunk. A maradékot 2 ml vízben oldjuk, és 10 ml kálium-ciklusú Dowex 50 × 2–400 ioncserező gyanálva töltött oszlopra öntjük. Vízrel eluálva, 0,122 g nyers káliumsót kapunk. A káliumsót 2 ml vízben oldjuk, és 15 ml HP-20 gyanálva töltött oszlopra öntjük. Vízrel eluálva, és a vizet vákuumban eltávolítva üvegszerű maradékot kapunk, amelyet acetonnal eldörzsölve 0,024 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 185 °C (bomlás).

Az analízis eredménye a

$C_{12}H_{18}N_6O_5P_2K \cdot 0,75 H_2O$ összegképletre számított: C % 32,64; H % 4,44; N % 19,04; mért: C % 32,64; H % 4,63; N % 19,01.

40. példa:

{3S-[3α(Z),4β]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metoxi]-metoxi-foszforsav]-2-metil-4-oxo-3-azetidininil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav.

A) (3S-transz)-{3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidininil}-foszfonsav-etil-észter-káliumsó.

2,0 g (3S-transz)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-azetidininil 60 ml vízmentes tetrahidrofuranal készített oldatát – 78 °C-on 6,40 ml (0,011 mol) 1,72 n n-butil-lítium oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 30 perc múlva 1,31 ml (0,011 mol) etoxi-foszforsav-diklorid 30 ml tetrahidrofuranal készített oldatához adjuk – 78 °C-on, és 1 órát keverjük. A kapott elegyet utána élénken keverés közben 0 °C-on 100 ml 0,36 n 6 pH-jú kálium-foszfátpuffer és 100 ml dioxán elegybe öntjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, és utána éjszakán át 5 °C-on hagyjuk állni. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, majd HP-20-on kromatografálva (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel és végül 40% acetont tartalmazó vízzel) 1,61 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) (3S-transz)-{3-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidininil}-foszfonsav-etil-észter-(tetrabutil-ammónium)-só.

1,61 g (3S-transz)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidininil}-foszfonsav-etil-észter-káliumsóhoz hozzáadjuk 3,40 g (tetrabutil-ammónium)-hidrogén-szulfát 100 ml vízzel készített oldatát, amelynek pH-ját előzetesen kálium-hidrogén-karbonáttal 6,3-ra állítottuk. A vizes oldatot utána 8 × 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és az illékony anyagokat ledesztillálva viszkózus olajat kapunk. Ezt petroléterrel

és dietil-éterrel eldörzsölve viaszos szilárd anyagként 1,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A (tetrabutil-ammónium)-sót tovább tisztítjuk HP-20-on oszlopkromatografálva (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel és végül 40% acetont tartalmazó vízzel), így 1,21 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C) (3*S-transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter-(tetrabutil-ammónium)-só.

2,055 g (3*S-transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter-káliumsóhoz (lásd 37.c példa) hozzáadjuk 2,32 g (tetrabutil-ammónium)-hidrogén-szulfát 25 ml vízzel készített oldatát, amelynek pH-ját kálium-hidrogén-karbonáttal előzetesen 6,3-ra állítottuk. A vizes oldatot utána 9×25 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat utána nátrium-szulfáton szárítjuk, és az illékony anyagokat ledesztilláljuk, így viszkózus olajat kapunk. Petroléterrel és dietil-éterrel való eldörzsölés után 2,95 g cím szerinti vegyületet kapunk viaszos szilárd anyagként.

D) (3*S-transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észter.

1,12 g (3*S-transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-etil-észter-(tetrabutil-ammónium)-só és 0,59 ml (pivaloiloxi-metil)-klorid 21 ml 1,1,1-triklór-etánnal készült oldatát éjszakán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 0,297 ml dimetil-szulfátot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órát keverjük.

Hasonló módon 3,22 g (3*S-transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-metil-észter-(tetrabutil-ammónium)-só 60 ml 1,1,1-triklór-etánnal készített oldatát reagáltatjuk egymást követően 1,8 ml (pivaloiloxi-metil)-kloriddal és 0,88 ml dimetil-szulfáttal.

A nyers reakcióelegyeket egyesítjük és egyszer 90 ml 6 pH-jú foszfátpufferral extraháljuk. A vizes réteget utána háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-klorid oldattal mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, majd ezt követően szilikagélen oszlopkromatografálunk (eluálás 45% etil-acetátot tartalmazó hexánnal majd 100% etil-acetáttal), így 2,60 g cím szerinti vegyületet kapunk.

E) {3*S*-[3 α (Z),4 β]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metoxi]-metoxi-foszfinil]-2-metil-4-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-(difenil-metil)-észter.

0,115 ml diizopropil-etil-amint adunk 0,264 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -[[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-imino]-ecetsavhoz 2 ml acetónitrilben szobahőmérsékleten. Az elegyet -20 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 0,124 ml difenoxi-foszfórkloridot, és a kapott elegyet 30 percig keverjük a vegyes anhidrid képzése céljából.

0,245 g (3*S-transz*)-{3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-

-metil-észter-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észtert oldunk 0,3 ml anizolban, és 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot petroléterrel és dietil-éterrel eldörzsölve a (3*S-transz*)-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-foszfonsav-metil-észter-(pivaloiloxi-metil)-észter trifluor-ecetsavas sóját kapjuk viszkózus olajként. Ezt 2 órán át szívatjuk vákuumban, 2 ml acetónitrilt adunk hozzá, és 0 °C-ra való hűtés után 0,3 ml diizopropil-etil-aminnal elegyítjük. Utána hozzáadjuk az azetidínonhoz a vegyes anhidridet tartalmazó reakcióelegyet.

Ezután 2 órán át 5 °C-on keverjük, a reakcióelegyet vizes kálium-hidrogén-foszfát oldatba öntjük, és háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves rétegeket egyszer extraháljuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és egyszer vízzel. Nátrium-szulfáton való szárítás után az illékony anyagokat ledesztillálva a cím szerinti vegyületet nyers viszkózus olajként kapjuk.

F) {3*S*-[3 α (Z),4 β]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metoxi]-metoxi-foszfinil]-2-metil-4-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav.

245 g E) pontban kapott terméket oldunk 1,5 ml anizolban, és lehűtjük 0 °C-ra. Hozzáadunk 3 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 90 percig keverjük. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, toluolt adunk hozzá, és az illékony anyagokat ismét ledesztilláljuk. A maradékot víz/aceton elegyben oldjuk, és a pH-t tömény kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,5-re állítjuk. Az oldatot HP-20-on oszlopkromatografáljuk (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel és 40% acetont tartalmazó vízzel), liofilizálás után 0,192 g anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület káliumsója.

A káliumsót híg sósavoldattal pH 2,5-re savanyítjuk. Az elegyet HP-20-on oszlopkromatografáljuk (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel, 40% acetont tartalmazó vízzel és 80% acetont és 20% viz elegyével), liofilizálás után 0,105 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 140 °C (bomlás).

41. példa:

50 {3*S*-[3 α (Z),4 β]}-2-[[1-(2-Amino-4-tiazolil)-2-[[1-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metoxi]-metoxi-foszfinil]-2-metil-4-oxo-3-azetidínil]-amino]-2-oxo-etilidén]-amino-oxi]-2-metil-propionsav-káliumsó.

0,199 ml diizopropil-etil-amint adunk szobahőmérsékleten 0,519 g (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -[[2-(difenil-metoxi)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-imino]-ecetsavhoz 3,5 ml dimetil-formamidban. Az elegyet -20 °C-ra hűtjük, 0,217 ml difenoxi-foszfórkloridot adunk hozzá, és a kapott elegyet 30 percig keverjük a vegyes anhidrid képzése céljából.

0,443 g (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidínil}-foszfonsav-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észtert (lásd 50.C példa) oldunk 5,2 ml dimetil-formamidban. A benziloxi-karbonil védőcsoportot 0,022 g palládiumosszén katalizátor jelenlétében katalitikus hidrogénezéssel eltávolít-

juk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 0 °C-ra hűtjük. Utána 0,86 ml diizopropil-etil-amint adunk az azetidionhoz, majd hozzáadjuk a vegyes anhidridet. Az elegyet éjszakán át 5 °C-on keverjük, és a reakcióelegyet vizes kálium-foszfát pufferba öntjük (a pH körülbelül 5). A vizes réteget négyszer extraháljuk etil-acetáttal, és a palládiumosszén katalizátort kiszűrjük.

Az egyesített etil-acetátos rétegeket vízzel nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és ismét vízzel extraháljuk. Az etil-acetátos réteget nátrium-szulfáttal szárítjuk, és az illékony anyagokat eldesztillálva a cím szerinti vegyület nyers (difenil-metil)-észterét kapjuk.

A nyers (difenil-metil)-észtert 1,5 ml anizolban oldjuk, és 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 3 ml tri-fluor-ecetsavat, és a kapott elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük. Az illékony anyagokat eldesztilláljuk, a maradékhoz toluolt adunk, és az illékony anyagokat ismét eltávolítjuk. A maradékot petroléterrel és dietil-éterrel eldörzsöljük, és vákuummal leszívjuk. Utána a maradékot víz/acetón elegyben oldjuk, és a pH-t vizes kálium-hidrogén-karbonát oldattal 6,5-re állítjuk. Az oldatot HP-20 gyantán oszlopkromatografáljuk (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel, 30% acetont tartalmazó vízzel és végül 40% acetont tartalmazó vízzel), és liofilezés után 0,067 g cím szerinti vegyületet kapunk.

42. példa:

[3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-[(2,2-dimetoxi-1-oxo-propoxi)-metil]-metil-észter.

A) (S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó.

2,081 g (S)-3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-azetidion 60 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát - 78 °C-ra hűtjük, és 6,25 ml 1,76 n n-butil-lítium oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 perc múlva - 78 °C-on hozzáadjuk 1,101 ml metoxi-foszforil-diklorid 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához, és 1 órát keverjük. A kapott elegyet utána élénk keverés közben 100 ml 6 pH-jú foszfátpuffer és 100 ml dioxán 0 °C-os elegyében öntjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, és utána éjszakán át 5 °C-on hagyjuk állni. Az illékony anyagok ledesztillálását követően HP-20 gyantával töltött oszlopon végzett kromatografálással (eluálás vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel, 30% acetont tartalmazó vízzel és 40% acetont tartalmazó vízzel) 1,64 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) (S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-(tetrabutil-ammónium)-só.

(S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metil-észter-káliumsó vízzel (tetrabutil-ammónium)-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 gyantán végzett oszlopkromatografálásával, majd ezt követő liofilizálással 1,89 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C) (S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észter-káliumsó.

1,89 (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-metilészter-(tetrabutil-ammónium)-sót oldunk 68 ml 1,1,1-triklór-etánban. Az oldathoz 5,39 ml (klór-metil)-pivalátot adunk, és a kapott elegyet éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az illékony anyagokat vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kálium-ciklusú Dowex 50 $\times$ 2-400 ioncserélő gyantán vízzel eluálva kromatografáljuk, majd HP-20 gyantán (vízzel, 10% acetont tartalmazó vízzel, 20% acetont tartalmazó vízzel és 40% acetont tartalmazó vízzel eluálva) tisztítjuk. Így 1,36 g cím szerinti vegyületet kapunk.

D) (S)-{3-[(Benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észter-metil-észter.

1,64 g (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észter-káliumsót 30% acetont tartalmazó vízben hidrogén-ciklusú Amberlite IR-116 ioncserélő gyantával töltött oszlopon kromatografálva a megfelelő savat kapjuk, amelyet 50 ml tetrahidrofuránban oldunk, és 0 °C-ra hűtünk. Az oldathoz addig adunk cseppenként diazometán oldatot, amíg halványsárga színeződés marad meg. Az illékony anyagokat ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagéllel töltött oszlopon 50% etil-acetátot tartalmazó hexánnal kromatografálva tisztítjuk, így 1,04 g cím szerinti vegyületet kapunk diasztereomerek elegyeként.

E) [3S(Z)]-[3-[(2-Amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil]-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észter-metil-észter.

0,115 ml diizopropil-etil-amint adunk 0,121 g (0,0006 mól) (Z)-(2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-ecetsav 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 23 °C-on. Az elegyet - 20 °C-ra hűtjük, és 0,125 ml difenoxi-foszforil-kloridot adunk hozzá, és a kapott elegyet 30 percig keverve vegyes anhidridet képzünk.

0,256 g (S)-{3-[(benziloxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1-azetidinil]-foszfonsav-[(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi)-metil]-észter-metil-észtert oldunk 3 ml dimetil-formamidban.

A benziloxi-karbonil-védőcsoportot 0,128 g palládiumosszén jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel távolítjuk el. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 0 °C-ra hűtjük. Utána 0,5 ml diizopropil-etil-amint adunk az azetidionhoz, majd ezt követően hozzáadjuk a vegyes anhidridet. Éjszakán át 5 °C-on keverjük, majd a reakcióelegyet 6 pH-jú foszfátpufferba öntjük. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk.

Az egyesített etil-acetátos rétegeket szűrjük, majd egyszer vízzel, egyszer nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és egyszer ismét vízzel mossuk. Az etil-acetátos réteget nátrium-szulfáttal szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A terméket szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk (eluálás 5% metanolt tartalmazó etil-acetáttal), így 0,078 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 100 °C.

A példákban előállított I általános képletű vegyületek és sóik

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.	benziloxi-karbonil	H	metil	metoxi
2.	benziloxi-karbonil	H	K	—OK
3.	fenil-acetil	H	metil	metoxi
4.	benziloxi-karbonil	H	K	metoxi
5.	fenil-acetil	H	K	metoxi
6.	A csoport	H	K	metoxi
7.	A csoport	H	H	metoxi
8.	A csoport	H	metil	metoxi
9.	benziloxi-karbonil	H	metil	metil
10.	benziloxi-karbonil	H	K	metil
11.	A csoport	H	metil	metil
12.	fenil-acetil	H	K	metil
13.	benziloxi-karbonil	H	etil	fenil
14.	benziloxi-karbonil	H	K	fenil
15.	A csoport	H	K	metil
16.	A csoport	H	K	metoxi
17.	fenil-acetil	H	K	fenil
18.	A csoport	H	K	fenil
19.	B csoport benzhidril-észter	H	K	metoxi
20.	B csoport-K-só	H	K	metoxi
21.	A csoport	H	H	hidroxil
22.	benziloxi-karbonil	H	etil	etoxi
23.	benziloxi-karbonil	H	K	etoxi
24.	B csoport-K-só	H	K	etoxi
25.	A csoport	H	H	etoxi
26.	A csoport	H	K	—OCH ₂ CH ₂ F
27.	A csoport	H	K	—OCH ₂ CF ₃
28.	B csoport-K-só	H	K	—OCH ₂ CF ₃
29.	B csoport-K-só	H	K	n-butoxi
30.	A csoport	H	K	n-butoxi
31.	B csoport	metil	H	metoxi
32.	A csoport	metil	K	metoxi
33.	C csoport-K-só	metil	K	metoxi
34.	B csoport-K-só	metil	K	etoxi
35.	A csoport	metil	K	etoxi
36.	A csoport	metil	etil	etoxi
37.	B csoport-K-só	metil	K	metoxi
38.	A csoport	metil	K	metoxi
39.	A csoport	H	K	n-propil-amino
40.	B csoport	metil	metil	—OCO—tBu
41.	B csoport-K-só	H	metil	—OCO—tBu
42.	A csoport	H	metil	—OCO—tBu

A csoport = (2-amino-4-tiazolil)- α -(metoxi-imino)-acetil;

B csoport = (2-amino-4-tiazolil)- α -(2-karboxi-propoxi-imino)-acetil;

C csoport = (2-amino-4-tiazolil)- α -(karboxi-metoxi-imino)-acetil.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű 2-oxo-1-(szubsztituált foszfinil)-azetidinek és sóik előállítására – a képletben

R₁ jelentése benziloxi-karbonil-csoport, fenil-acetil-csoport, α -helyzetben (1–4 szénatomos alkoxi)-imino-; karboxi-(1–5 szénatomos alkoxi)-imino- vagy benzhidriloxi-karbonil-(1–5 szénatomos alkoxi)-imino-csoporttal helyettesített aminos-tiazolil-acetil-csoport; R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és R₄ jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcso-

port, adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkoxicssoport, 1–6 szénatomos alkil-amino-csoport, fenilcsoport vagy összesen 2–5 szénatomos alkanoloxi-csoport – *azal jellemezve*, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoport, R₄ 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkoxicssoport vagy fenilcsoport, R₁ és R₂ a fenti jelentésű,

a) egy IV általános képletű azetidinon-sót – R₁ és R₂ a fenti jelentésű, M kation, előnyösen alkálifémion – egy V általános képletű aktivált foszfor-

származékkal – Act aktiváló csoport, előnyösen halogénatom, R_6 1–4 szénatomos alkilcsoport és R_4 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkoxi-csoport vagy fenilcsoport – reagáltatunk, vagy

β) egy VII általános képletű N-szililezett azetidion – R_1 és R_2 a fenti jelentésű, Y, X és Z alkilcsoport vagy fenilcsoport, előnyösen metilcsoport – V általános képletű aktivált foszforvegyülettel – Act, R_6 és R_6 a fenti jelentésű – reagáltatunk, vagy

γ) egy VIII általános képletű N-halogén-azetidion – R_1 és R_2 a fenti, X halogénatom – egy IX általános képletű foszfor-származékkal – R_4 1–4 szénatomos alkilcsoport és R_6 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport – reagáltatunk, vagy

b) egy II általános képletű azetidinont – a képletben R_2 , R_3 és R_4 a tárgyi körben megadott – egy R_1 – OH általános képletű karbonsavval – R_1 a tárgyi körben megadott – vagy reakcióképes származékkal, előnyösen savhalogénidjével vagy savanhidridjével reagáltatunk, és kívánt esetben bármely eljárással kapott I általános képletű vegyületet olyan I általános képletű vegyülettel alakítunk, amelynek képletében R_3 hidrogénatom és/vagy R_4 hidroxilcsoport; vagy 2–5 szénatomos alkanoiloxi-csoport; kívánt és lehetséges esetben egy kapott I általános képletű vegyületet R_3 és R_4 jelentésén belül meghatározott más észterévé vagy sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1982. 03. 29.)

2. Eljárás az I általános képletű 2-oxo-1-(szubsztituált foszfinil)-azetidinek és sóik előállítására – a képletben

R_1 jelentése benziloxi-karbonil-csoport, fenil-acetil-csoport, α-helyzetben (1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, karboxi-(1–5 szénatomos alkoxi)-imino- vagy benzhidriloxi-karbonil-(1–5 szénatomos alkoxi)-imino-csoporttal helyettesített aminos-tiazolil-acetil-csoport; R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és R_4 jelentése hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, 1–6 szénatomos alkil-amino-csoport vagy fenilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_4 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport, R_1 és R_2 a fenti jelentésű,

α) egy IV általános képletű azetidinon-sót – R_1 és R_2 a fenti jelentésű, M kation, előnyösen alkálifémion – egy V általános képletű aktivált foszfor-származékkal – Act aktiváló csoport, előnyösen halogénatom, R_6 1–4 szénatomos alkilcsoport és R_4 1–6 szénatomos alkilcsoport 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport – reagáltatunk, vagy

β) egy VII általános képletű N-szililezett azetidion – R_1 és R_2 a fenti jelentésű, Y, X és Z alkilcsoport vagy fenilcsoport, előnyösen metilcsoport – V általános képletű aktivált foszforvegyülettel – Act, R_6 és R_6 a fenti jelentésű – reagáltatunk, vagy

γ) egy VIII általános képletű N-halogén-azetidion – R_1 és R_2 a fenti, X halogénatom – egy IX általános képletű foszfor-származékkal – R_4 1–4 szénatomos alkilcsoport és R_6 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport – reagáltatunk, vagy

b) egy II általános képletű azetidinont – a képletben R_2 , R_3 és R_4 a tárgyi körben megadott – egy R_1 – OH általános képletű karbonsavval – R_1 a tárgyi körben megadott – vagy reakcióképes származékkal, előnyösen savhalogénidjével vagy savanhidridjével reagáltatunk, és kívánt esetben bármely eljárással kapott I általános képletű vegyületet olyan I általános képletű vegyülettel alakítunk, amelynek képletében 3 hidrogénatom és/vagy R_4 hidroxilcsoport; kívánt és lehetséges esetben egy kapott I általános képletű vegyületet R_3 és R_4 jelentésén belül meghatározott más észterévé vagy sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1981. 03. 30.)

3. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_2 hidrogénatom, R_1 , R_3 és R_4 az 1. igénypont tárgyi körében meghatározottak, *azzal jellemezve*, hogy olyan azetidinon-származékokat reagáltatunk, amelyek képletében R_2 hidrogénatom. (Elsőbbsége: 1982. 03. 29.)

4. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése (Z)-[(2-amino-4-tiazolil)-α-(metoxi-imino)-acetil]-csoport, R_2 , R_3 és R_4 az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy olyan kiindulási vegyületeket reagáltatunk, amelyek képletében R_1 ebben az igénypontban meghatározott. (Elsőbbsége: 1982. 03. 29.)

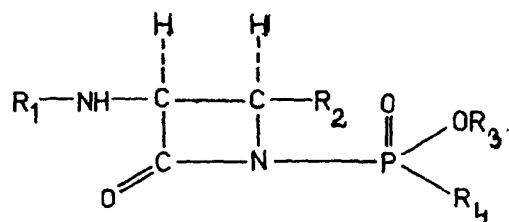
5. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 (Z)-[(2-amino-4-tiazolil)-α-(1-karboxi-1-metil-etoxi-imino)-acetil]-csoport, R_2 , R_3 és R_4 az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy olyan kiindulási vegyületeket reagáltatunk, amelyek képletében R_1 ebben az igénypontban meghatározott. (Elsőbbsége: 1982. 03. 29.)

6. Eljárás hatóanyagként I általános képletű azetidinon-származékot vagy gyógyszerkészítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1982. 03. 29.)

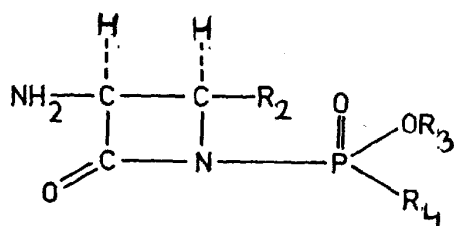
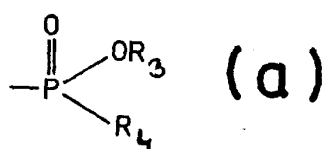
9 db ábra

187'685

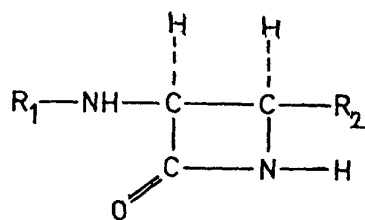
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



I

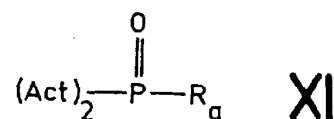
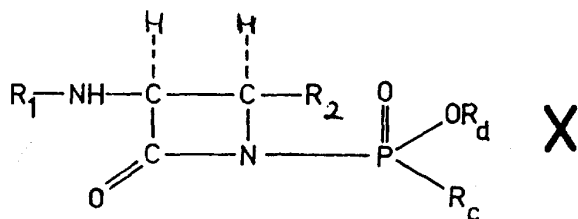
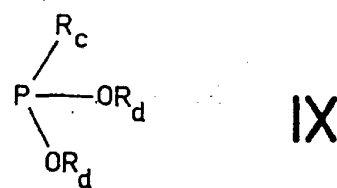
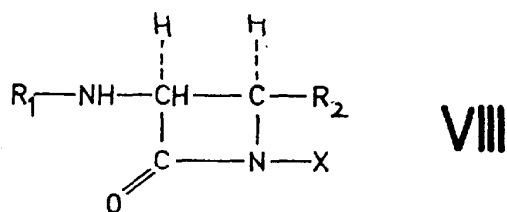
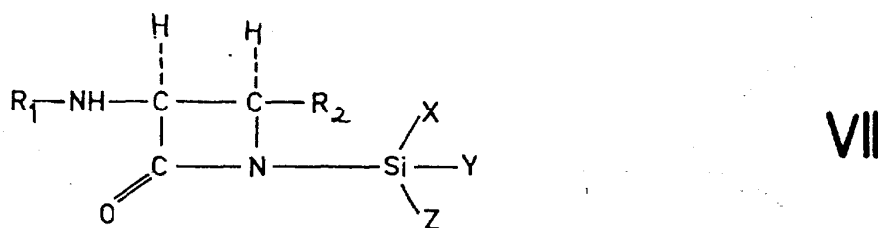
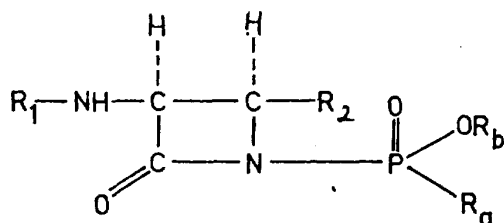
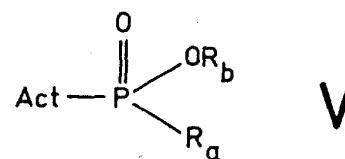
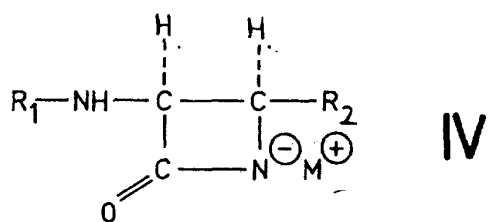


II

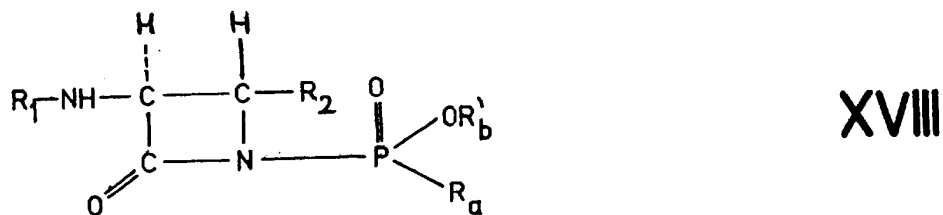
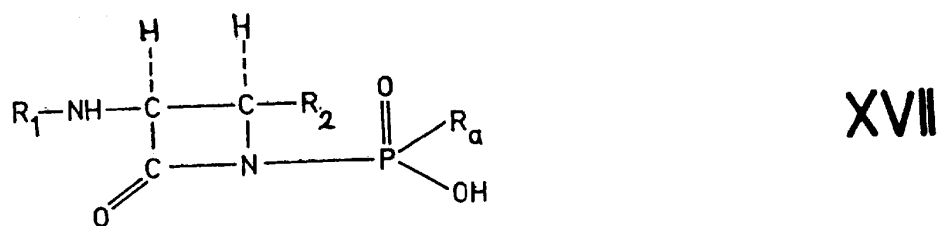
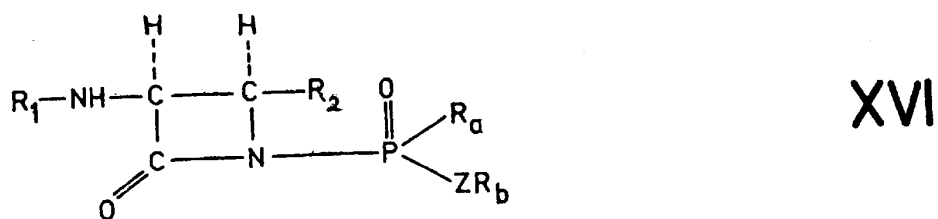
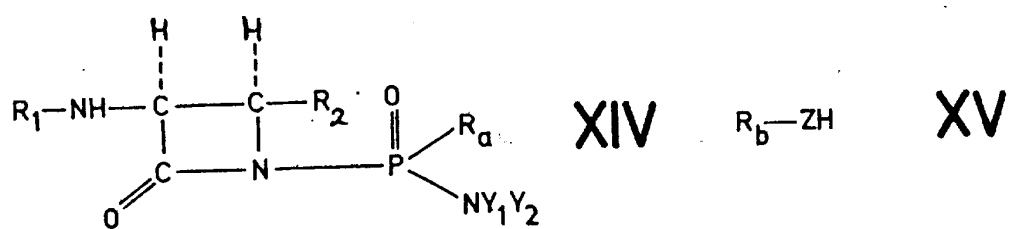
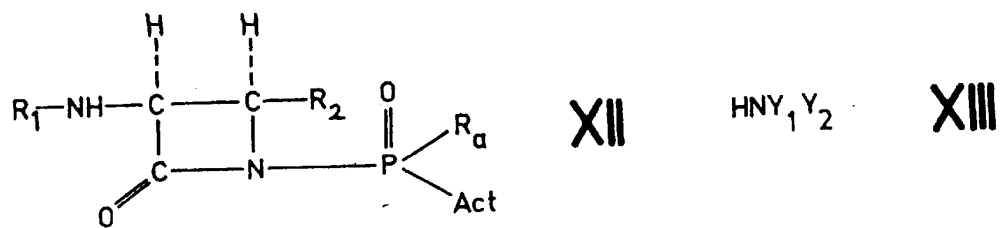


III

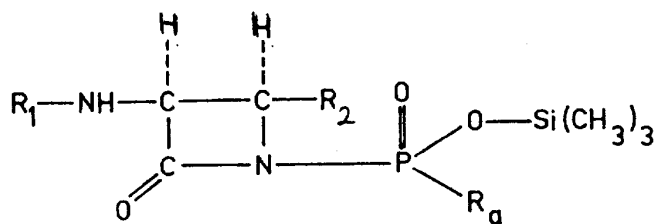
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



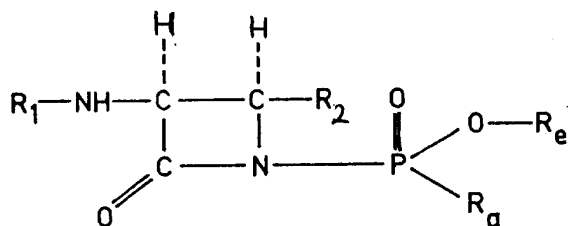
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



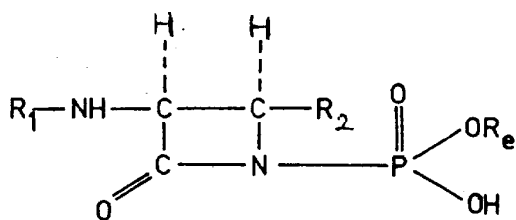
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



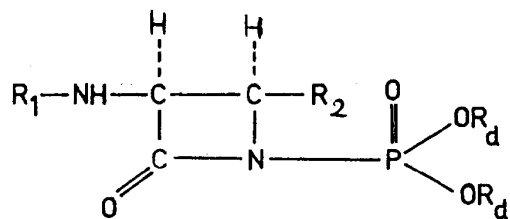
XIX



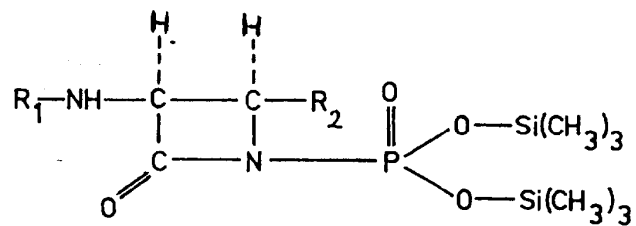
XX



XXI



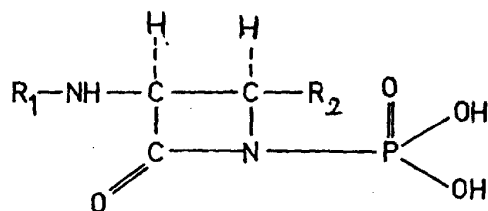
XXII



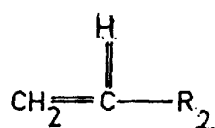
XXIII

187 685

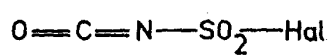
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



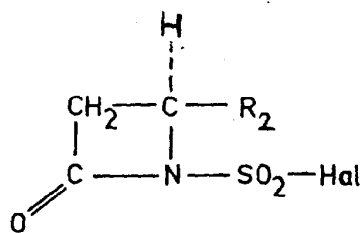
XXIV



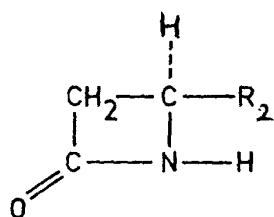
XXV



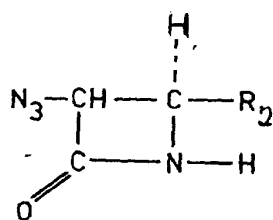
XXVI



XXVII



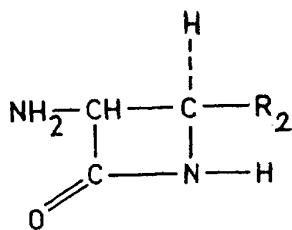
XXVIII



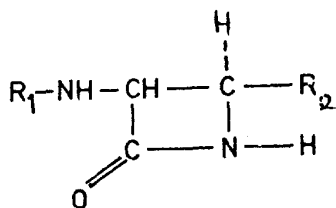
XXIX

187 685

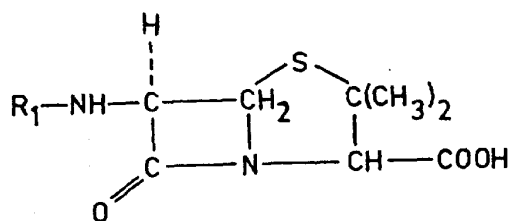
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



XXX

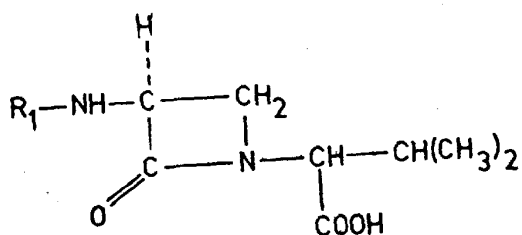


XXXI

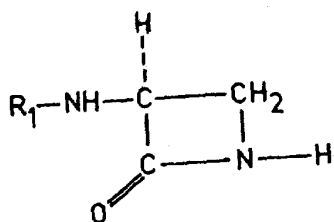


XXXV

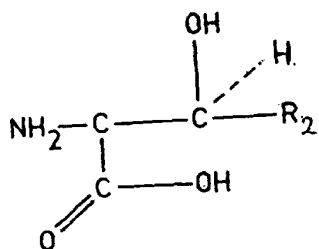
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



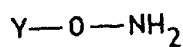
XXXVI



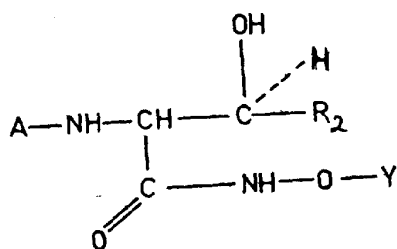
XXXVII



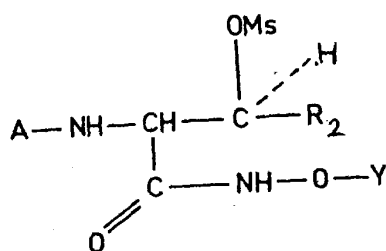
XXXVIII



XXXIX



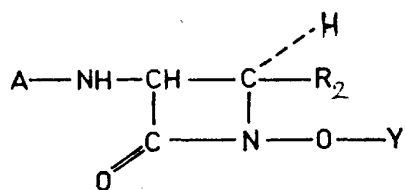
XL



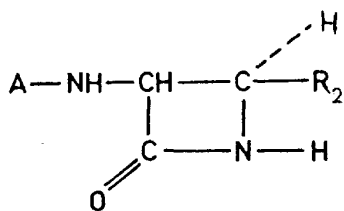
XLI

187 685

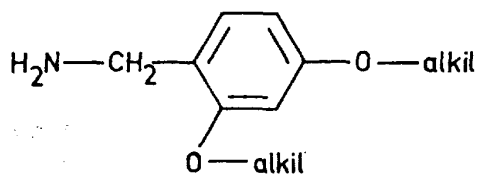
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



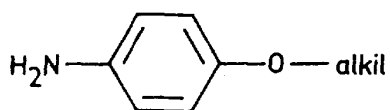
XLII



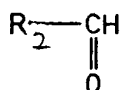
XLIII



XLIV a

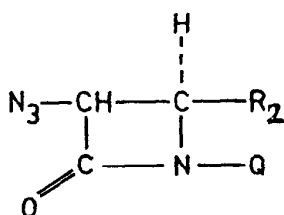


XLIV b

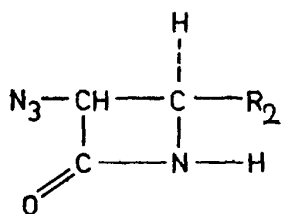


XLV

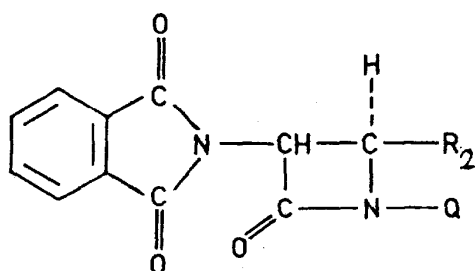
NSZO₄: C 07 F 9/65;
C 07 D 205/08;
C 07 D 417/12



XLVI



XLVII



XLVIII