

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

187807

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

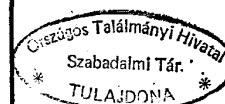
C 07 D 499/00

A bejelentés napja: (22) 1982. XII. 10. (21) 3997/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB (32) 1981. XII. 11.

(31) 81 37513

Megjelent: (45) 1987. IX. 11.



(72) Alpegiani Marco, vegyész, Franceschi Givanni, vegyész,
Bedeschi Angelo, vegyész, Foglio Maurizio, vegyész,
Milano, IT
Battistini Carlo, vegyész, Novate Milanese,
Zarini Franco, vegyész, Sesto Milanese, IT

(73) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano, IT

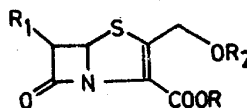
(54)

Eljárás optikailag aktív penémek előállítására

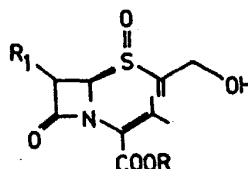
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű peném-származékok és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására.

A képletben R jelentése p-nitro-benzil-csoport és gyógyászatilag elfogadható kation, R₁ jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelynek hidroxilcsoportja p-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoporttal helyettesítve lehet, R₂ jelentése hidrogénatom, 2-5 szénatomos trihalogén-alkil-karbonil-karbamoilcsoport vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport.



(I)



(II)

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű peném-származékok és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket, a vegyületek előállítását, valamint széles spektrumú antibakteriális és β -laktamáz gátló hatását a 2 043 639 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás ismerteti.

Az ismertetett szintézis az (A) intermedierből indul ki, amely már tartalmazza az előállítandó peném-származéokra jellemző R_2 csoportot (C reakcióvázlat). Az eljárás hátránya, hogy a kiindulási anyagként használt (A) intermedier előállítása nehézkes, és csak hat lépcsős kémiai reakciósorozattal lehetséges. Az eljárás további hátránya, hogy egy kiindulási anyagból csak egy konkrét peném-származék állítható elő.

Felismertük, hogy számos peném-származék állítható elő ugyanabból a kiindulási anyagból, ha a szintézis során egy (XII) általános képletű vegyületből indulunk ki, és a végtermékre jellemző R_2 csoportot csak a szintézist záró utolsó reakciók egyikében vesszük be.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű peném-származékok és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, a képletben R jelentése p-nitro-benzil-csoport és gyógyászatilag elfogadható kation, R_1 jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelynek hidroxilcsoportja p-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoporttal helyettesítve lehet, R_2 jelentése hidrogénatom, karbamoilcsoport vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoport.

A 6-helyzetű szubsztituens vagy α - vagy β -orientációjú lehet, ezek közül az α -orientáció az előnyösebb. Ha R_1 jelentése rövid szénláncú hidroxil-alkilcsoport, akkor a hidroxilcsoportot hordozó szénatom térállása mind R, mind S lehet, előnyösen azonban R.

Az 5-helyzetű szénatom térállása mindig R.

Ha R_2 jelentése alkanoilcsoport, akkor az előnyösen acetilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló találmány szerinti eljárás az A reakcióvázlattal szemléltethető. Az A reakcióvázlatban Ac jelentése acetilcsoport, Ph jelentése fenilcsoport és PG jelentése egy védőcsoport, előnyösen p-nitro-benziloxi-karbonil-, dimetil-terc-butil-szilil-, difenil-terc-butil-szilil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, benzil-, p-bróm-fenacil-, trifenil-metil- vagy piranilcsoport.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

(A) – egy (II) általános képletű vegyület hidroxilcsoportját, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, egy PG védőcsoporttal védjük, PG jelentése védőcsoport, előnyösen p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, dimetil-terc-butil-szilil-, difenil-terc-butil-szilil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, benzil-, p-bróm-fenacil-, trifenil-metil- vagy piranilcsoport,
– a kapott (III) általános képletű vegyületet, a

képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, foszfor-tribromiddal redukáljuk,

5 – a kapott (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, oldószer jelenlétében -80 és -50 °C közötti hőmérsékleten ózonnal hasítjuk,

– a kapott (IVa) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, szilikagél jelenlétében metanolizáljuk,

10 – a kapott (V) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, egy CHOCOR általános képletű vegyülettel, a képletben R jelentése a fenti, $70-100$ °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk,

15 – a kapott (X) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, klórozzuk,

– a kapott (XI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, trifenil-foszfinnal $30-60$ °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk,

– a kapott (XII) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti.

25 a) – a PG védőcsoporttól megszabadítjuk,
– a kapott (XIII) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti,

30 aa) – egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a fenti, és

– a kapott (XIV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 , R_2 és R jelentése a fenti, nitrogénatmoszférában $80-150$ °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, vagy

35 ab) – nitrogénatmoszférában $80-150$ °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, és

40 – a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a fenti,

45 b) – nitrogénatmoszférában $80-150$ °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk,

– a kapott (XV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, a PG védőcsoporttól megszabadítjuk, és

50 – a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a fenti,

55 (B) egy (XII) általános képletű vegyület, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése védőcsoport, előnyösen p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, dime-

60

til-terc-butil-szilil-, difenil-terc-butil-szilil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, benzil-, p-bróm-fenacil-, trifenil-metil- vagy piranilcsoport,

a) – a PG védőcsoporttól megszabadítunk,
– a kapott (XIII) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti,

aa) – egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a fenti, és

– a kapott (XIV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 , R_2 és R jelentése a fenti, nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében cilizáljuk, vagy

ab) – nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, és

– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a fenti,

b) – nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizálunk,

– a kapott (XV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, PG jelentése a fenti, a PG védőcsoporttól megszabadítjuk, és

– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a fenti, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a fenti.

A (X) általános képletű vegyületekhez vezető első lépés a (II) általános képletű vegyületek (előállítás: 2 043 639 számú brit szabadalmi leírás) hidroxilcsoportjainak védőcsoporttal történő megvédését tartalmazza, majd a kapott (III) általános képletű vegyületekben a szulfoxidcsoport redukcióját, a kapott (IV) általános képletű vegyületek mindkét kettőskötésének ózonhasítását a kapott (IVa) általános képletű vegyületek nitrogén-szubsztituensének metanolizését és a kapott (V) általános képletű vegyületek és a $CHOCOOR$ általános képletű glioxilsav-észterek kondenzációját tartalmazza, a képletben R jelentése a fenti.

A redukció elvégezhető foszfor-tribromiddal –40 °C és –20 °C közötti hőmérsékleten alkalmas oldószerben, így vízmentes dimetil-formamidban. Az ózonhasítást –80 °C és –50 °C közötti hőmérsékleten végezzük alkalmas oldószerben, így dietil-éterben, metanolban vagy előnyösen diklór-metánban. A metanolizist előnyösen szilikagél jelenlétében vagy katalitikus mennyiségű erős bázis, így nátrium-metilát jelenlétében végezzük. Az (V) általános képletű vegyület és a glioxilsav-észter kondenzálását célszerűen magasabb hőmérsékleten,

így 70–100 °C közötti hőmérsékleten szerves oldószerben, így benzolban vagy toluolban végezzük.

A (X) általános képletű vegyületek (XII) általános képletű vegyületekké történő átalakításának együttes reakciósorozata felöleli a (X) általános képletű vegyületek klórozását és a kapott (XI) általános képletű vegyületek és a trifenil-foszfín reakcióját. A klórozást célszerűen tionil-kloriddal végezzük –20 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten inert oldószerben, így például tetrahidrofuránban. A trifenil-foszfínos reakciót 30–60 °C közötti, előnyösen 40 °C hőmérsékleten végezzük szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban bázis, így piridin vagy lutidin jelenlétében. Elvégezhető azonban szilikagél jelenlétében is környezeti hőmérsékleten néhány óras reakcióidővel.

A (XI) általános képletű vegyületektől az (I) általános képletű vegyületekig vezető mindhárom út három lépésből áll: ciklizálás, a PG védőcsoport eltávolítása és a kívánt R_2 csoport bevezetése. Természetesen az R_2 csoport bevezetése a védőcsoport eltávolítását követi és a három út csak abban különbözik, hogy a ciklizálást első, második vagy harmadik lépésként végezzük. A ciklizálást nitrogénatmoszféra alatt 80–150 °C hőmérsékletű melegítéssel végezzük inert oldószerben, így benzolban, toluolban vagy xilolban. A PG védőcsoport eltávolításának körülményei a PG védőcsoport fajtájától függenek. Az R_2 csoport a fenti meghatározásnak megfelelően bevihető egy $(R_2)_2O$ vagy R_2Cl általános képletű anhidriddel vagy acil-kloriddal, ahol R_2 jelentése 2–5 szénatomos alkanoilcsoport, izocianáttal, így triklór-acetil-izocianáttal, vagy klór-szulfonil-izocianáttal [ami olyan (I) általános képletű vegyülethez vezet, melynek képletében R_2 jelentése karbamoil- vagy szubsztituált karbamoilcsoport]; vagy 1–5 szénatomos diazoalkánnal.

Ha a kívánt (I) általános képletű vegyületben R_2 jelentése hidrogénatom, a ciklizálást a (XII) általános képletű vegyületből kiinduló három út első vagy második lépése és az R_2 csoport bevitele elmarad. Ez azért van így, mert a (XVI) általános képletű vegyület azonos azzal az (I) általános képletű vegyülettel, melynek képletében R_2 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti eljárás két jellemzője további megjegyzéseket igényel: az 5-helyzetű szénatom, melynek R-konfigurációja „az egyetlen lényeges sztereokémiai követelmény az antibiotikus hatékonysághoz” (H. R. Pfaendler, J. Costeli, R. B. Woodward: J. Am. Chem. Soc. 101, 6306, 1979), megtartja konfigurációját a (II) általános képletű vegyülettől az (I) általános képletű vegyületig. A szén-kén-kötés egyik lépésben sem szakad meg. Az R_2 csoportot továbbá csak a szintézis késői szakaszában vezetjük be, így lehetőség nyílik egy sor (I) általános képletű vegyület előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek széles spektrumú antibakteriális hatással, valamint β -laktamáz gátló hatással rendelkeznek. Ezeket a vegyü-

leteket a 2 043 639. számú nagy-britanniai szabaldalmi leírás ismerteti.

A találmány szerinti eljárást a következő példák világítják meg közelebbről, melyekben PNB jelentése p-nitro-benzilcsoport. TBDPS jelentése a terc-butil-difenil-szililcsoport és TBDMS jelentése a terc-butil-dimetil-szililcsoport.

1. példa

4R-terc-Butil-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-hidroxi-metil)-azetidín-2-on
(B2. reakcióvázlat)

3,11 g (5 mmól) 4R-terc-butyl-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-azetidín-2-on és 3,20 g (12,5 mmól) p-nitro-benzil-glioxilát 100 ml benzolos oldatát visszafolytatás közben forraljuk, miközben a vizet azeotróp desztillációval szinte teljesen (5 ml) eltávolítjuk. Ezt 2 órán keresztül végezzük, majd a reakcióelegyet szilikagélén kromatografáljuk (etil-acetát/ciklohexán), miközben a karbinolamid epimer keverékét kapjuk.

2. példa

4R-terc-Butil-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-klór-metil)-azetidín-2-on
(B3. reakcióvázlat)

3,5 g (4,2 mmól) 4R-terc-butyl-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-hidroxi-metil)-azetidín-2-on száraz tetrahydro-furános oldatához kevertetés közben 0 °C és -5 °C közötti hőmérsékleten 0,48 ml (9 mmól) piridint és 0,43 ml (6 mmól) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 0,5 óra múlva leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk, miközben a klór-észter sárga gumi formájában válik ki.

3. példa

4R-terc-Butil-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on
(B4. reakcióvázlat)

4R-terc-Butyl-difenil-szililoxi-acetil-tio-3-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-klór-metil)-azetidín-2-on (előállítás a 4. példa szerint) tetrahydro-furános oldatához 2,2 g (8,5 mmól) Ph₃P és 20 g szilikagél adunk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk és a kapott port 2 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután a port egy osz-

loptra visszük fel és a foszforánt ciklohexán/etil-acetát eleggyel eluáljuk, miközben 3,2 g cím szerinti terméket kapunk világossárga hab alakjában.

4. példa

4R-Hidroxi-acetil-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on
(B5. reakcióvázlat)

4 ml trifluor-ecetsavat 1,07 g (1 mmól) 4R-terc-butyl-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on 50 ml etil-acetátos oldatához adagolunk. 15 perc után az oldószert eltávolítjuk, 50 ml toluolt adunk hozzá és az oldószert ismételtelen lepároljuk, miközben 1,3 g foszfóniumsó keletkezik, amelyet 50 ml tetrahydro-furánban oldunk és 4 ekvivalens tetra-butyl-ammónium-fluoriddal (TBAF) kezelünk. 1 óra eltelté után a keveréket bepároljuk, 50 ml etil-acetátban oldjuk és háromszor 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélén (ciklohexán/etil-acetát) kromatografáljuk, miközben 0,75 g cím szerinti terméket kapunk hab alakjában.

5. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B6. reakcióvázlat)

0,6 g 4R-hidroxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on feloldunk 200 ml toluolban és katalitikus mennyiségű hidrokinnal 2 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagélén tisztítjuk, amikor is toluol/etil-acetát eleggyel eluálunk. Ily módon 0,42 g cím szerinti terméket kapunk.

UV: λ_{\max} (EtOH 95%) 260 nm (ϵ 19 100), 319 nm (ϵ 8400)

IR: γ_{\max} (CHCl₃) 3600-3200, 1790, 1745, 1710, 1605, 1580 cm⁻¹

PMR (CDCl₃): 1,51 (3H, d, J = 7Hz), 3,99 (1H, dd, J = 2, 7,5Hz), 4,69 (2H, széles s), 5,15 (1H, m), 5,23 és 5,46 (2H, ABq centrumok, J = 14Hz), 5,26 (2H, s), 5,64 (1H, d, J = 2Hz), 7,51 (2H, d, J = 8Hz), 7,61 (2H, d, J = 8Hz), 8,20 (4H, d, J = 8Hz0)

6. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-terc-butyl-difenil-szililoxi-

metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B7. reakcióvázlat)

0,3 g (4R-terc-butyl-difenil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on száraz toluolos oldatát 3 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az oldószert eltávolítjuk, és a keveréket szilikagélen kromatografáljuk, amikor is ciklohexán/etil-acetát eleggyel eluálunk. Ily módon 0,12 g cím szerinti termék keletkezik.

7. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B8. reakcióvázlat)

0,1 g p-nitro-benzil-5R-2-terc-butyl-difenil-szililoxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát tetrahidro-furános oldatát 3 ekvivalens TBAF-fel kezeljük -15 °C hőmérsékleten kevertetés közben. A reakcióelegyet 50 ml etil-acetátra öntjük és háromszor 30 ml vízzel mossuk. A száraz szerves fázist bepároljuk és szilikagélen kromatografáljuk, amikor is etil-acetát/ciklohexán eleggyel eluálunk. Ily módon 20 mg cím szerinti terméket kapunk.

Az elvégzett vizsgálatok szerint a kapott termék azonos az 5. példa szerinti termékkel.

8. példa

Nátrium-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-hidroxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B9. reakcióvázlat)

54 mg p-nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát etil-acetát és nátrium-hidrogén-karbonátot (6 mg) tartalmazó víz elegyében felvett oldathoz 40 mg 5%-os Pd/C katalizátort adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. Ezután további (20 mg) 5%-os Pd/C katalizátort adunk hozzá és 0,5 órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet szűrjük és a vizes fázist elválasztjuk és etil-acetáttal mossuk. A vizes fázis bepárlása után a maradékot fordított fázisú oszlopon tisztítjuk, amikor is vízzel eluálunk. Ily módon 12 mg cím szerinti terméket kapunk szilárd amorfanyag formájában.

UV: λ_{\max} (EtOH 95%) 263 nm, 304 nm

9. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-acetoxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B10. reakcióvázlat)

350 mg (0,58 mmól) p-nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilátot feloldunk 5 ml száraz diklór-metánban és az oldatot egymásután 140 mg piridinnel és 80 mg ecetsav-anhidriddel kezeljük, majd 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet háromszor 5 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A megszáritott szerves fázist bepároljuk és az olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk, amikor is ciklohexán/etil-acetát eleggyel eluálunk. Ily módon 200 mg cím szerinti terméket kapunk.

UV: λ_{\max} (EtOH 95%) 265, 321 nm

IR (CHCl₃): γ_{\max} 1795, 1750, 1715, 1610 és 1585 cm⁻¹

PMR (CDCl₃): 1,50 (3H, d, J=7Hz), 2,11 (3H, s), 4,01 (1H, dd, J=1,8 és 7,5 Hz), 5,11 és 5,50 (2H, ABq centrumok, J=14 Hz), 5,15 (1H, m), 5,24 és 5,38 (2H, ABq centrumok, J=12 Hz), 5,28 (2H, s), 5,70 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,55 (2H, d, J=8 Hz), 7,64 (2H, d, J=8 Hz), 8,22 (4H, d, J=8 Hz)

10. példa

4R-Acetoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-szetidín-2-on
(B11. reakcióvázlat)

418 mg (0,6 mól) 4R-hidroxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-ont feloldunk 5 ml diklór-metánban és kevertetés közben 162 mg piridint, majd 90 mg ecetsavanhidridet adunk hozzá és 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet háromszor 5 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A megszáritott szerves fázist vákuumban bepároljuk; a gumiszerű maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon 300 mg cím szerinti foszforánt kapunk.

11. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-acetoxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-karboxilát
(B12. reakcióvázlat)

300 mg 4R-acetoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-ont toluolban oldunk és a kapott oldatot 3 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a keveréket szilikagélen kromatografáljuk, amikor is etil-acetát/ciklohexán eleggyel eluálunk. Ily módon 140 mg cím szerinti terméket kapunk.

Az analitikai vizsgálatok szerint a kapott termék azonos a 11. példa szerinti termékkel.

12. példa

Nátrium-5R-2-acetoxi-metil-6S-[1R-hidroxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B13. reakcióvázlat)

200 mg p-Nitro-benzil-5R-2-acetoxi-metil-6S-[1R-hidroxi-etil]-2-penem-3-karboxilát etil-acetát és nátrium-hidrogén-karbonátot (26 mg) tartalmazó víz elegyében felvett oldatához 200 mg 5% Pd/C katalizátort adunk és a reakcióelegyet 1 órán keresztül atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. Ezután további 100 mg 5% Pd/C katalizátort adunk hozzá, amíg a hidrogén teljesen abszorbeálódik. A kapott reakcióelegyet szűrjük és a vizes fázist elválasztjuk és etil-acetáttal mossuk. A szerves fázist előntjük és a vizes fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot fordított fázisú oszlopon tisztítjuk, amikor is vízzel eluálunk. A vizes oldat bepárlásával 60 mg cím szerinti terméket kapunk amorf anyag formájában.

UV: λ_{\max} (EtOH 95%) 263 (ϵ 4630), 305 (5500)

NMR: δ ppm (D₂O) 1,31 (3H, d, J=6,5 Hz), 2,19 (3H, s), 3,92 (1H, dd, J=1,5 és 7 Hz), 4,21 (1H, m), 5,10 és 5,44 (2H, ABq centrumok, J=14 Hz), 5,67 (1H, d, J=1,5 Hz)

$[\alpha]_D = +116,9$ (c=0,1, EtOH 95%)

Elemanalízis: C₁₁H₁₂NO₆SN_a.H₂O
számolt: C 40,37% H 4,31% N 4,28%
talált: C 40,41% H 4,26% N 4,29%

13. példa

4R-(1-terc-Butil-dimetil-szililoxi-metil-vinil-tio)-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-metoxi-karbonil-2-metil-1-propenil)-azetidín-2-on-S-oxid
(B14. reakcióvázlat)

1,9 g 4R-(1-hidroxi-metil-vinil-szulfínil)-3S-[1R-p-nitro-benzil-oxi-karboniloxi-etil]-1-(1-metoxi-karbonil-2-metil-1-propenil)-azetidín-2-on-S-oxidot 20 ml diklór-metánban oldunk. Nitrogénatmoszféra alatt 0,7 ml trietil-amint, 640 mg terc-butil-dimetil-szilil-kloridot és 20 mg dimetil-amino-piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vízzel és ammónium-klorid-oldattal mossuk és az oldószerrel lepároljuk. A maradékot szilikagélen ciklohexán/etil-acetát 1:1 eleggyel kromatografáljuk, miközben 0,83 g cím szerinti terméket kapunk.

PMR (CDCl₃): δ (ppm) 0,07 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0,88 (s, 9H, 1,41) (d, J=6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 2,14 (s, 3H, =CH₃), 2,30 (s, 3H, =CH₃), 3,75 (s, 3H, COOCH₃), 3,7-3,9(m, 1H, H-6), 4,48 (széles s, 2H, CH₂OSi), 5,25 (s, 2H, CH₂Ph), 5,1-5,2 (m, 2H,

H-5, CH₃CH), 5,85 (széles, s, 1H, =H), 5,98 (széles, s, 1H, =H), 7,4-8,4 (m, PhNO₂)

5 IR (CH₂Cl₂): γ (cm⁻¹) 1730 C=O telítetlen, észter, 1735 C=O OCOO, 1780 C=O β -laktám

Tömegspektrum (FD): m/e 624

A kiindulási anyag előállítása

10 2,0 g metil-6-(1-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil)-3-penicillinát-S-oxidot (lásd a 2 043 639 A GB szabadalmi leírás 34. példáját) és 1 g propargilalkoholt toluolban forralunk 24 órán keresztül. A kapott allil-szulfoxidot trietilaminnal (0,5 ml) szobahőmérsékleten diklórmetánban 2 óra alatt kvantitatív hozammal izomerizáljuk. Az oldószer elpárolgatása után 2,0 g 4R-(1-hidroxi-metil-vinil-szulfínil)-3S-(1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil)-1-(1-metoxi-karbonil-2-metil-1-propenil)-azetidín-2-on-S-on-oxidot kapunk.

14. példa

4R-(1-terc-Butil-dimetil-szililoxi-metil-vinil-tio)-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-metoxi-karbonil-2-metil-1-propenil)-azetidín-2-on
(B15. reakcióvázlat), TBDMS jelentése
terc-butil-dimetil-szililcsoport

30 0,8 g 4R-(1-terc-butil-dimetil-szililoxi-metil-vinil-tio)-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-metoxi-karbonil-2-metil-1-propenil)-azetidín-2-on-S-oxid 30 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát -20 °C hőmérsékletre hűtjük és 0,25 ml foszfor-tribromidot adunk hozzá. 15 perc eltelté után a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, kétszer telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, majd vízzel mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer lepárlásával 0,7 g cím szerinti terméket kapunk.

40 PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,05 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0,90 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1,48 (d, J=6 Hz, 3H, CH₃CH), 2,01 (s, 3H, =CH₃), 2,24 (s, 3H, =CH₃), 3,35 (dd, J=2,5 és 7 Hz, 1H, H-6), 3,73 (s, 3H, COOCH₃), 4,08 (t, J=2, 0 Hz, 2H, CH₂OSi), 5,26 (s, 2H, CH₂Ph), 5,2-5,35 (m, 3H, CH₃CH, H-5, =H), 5,56 (d, J=2,0 Hz, =H), 7,4-8,4 (m, 4H, PhNO₂)

15. példa

50 4R-terc-Butil-dimetil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-metoxi-oxaloil-azetidín-2-on
(B16. reakcióvázlat)

55 0,7 g 4R-(1-terc-butil-dimetil-szililoxi-metil-vinil-tio)-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-metoxi-karbonil-2-metil-1-propenil)-azetidín-2-on-t 30 ml diklór-metánban és 10 ml metanolban oldunk. Az oldatot -78 °C hőmérsékletre hűtjük és oxigénnel hígított ózont fúvatunk át rajta a kék elszíneződés jelentkezéséig. Ezután vizes

Na₂S₂O₃-oldattal kirázzuk, nátrium-szulfáton száritjuk és az oldószeret bepároljuk. Ily módon 0,6 g cím szerinti terméket kapunk.

16. példa

4R-terc-Butil-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-azetidín-2-on
(B17. reakcióvázlat)

0,6 g 4R-terc-butyl-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-metoxi-oxaloil-azetidín-2-ont 30 ml metanolban oldunk és néhány gramm szilikagélt adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órában keresztül kevertetjük, majd leszűrjük és a szűrletről lepároljuk az oldószeret. A maradékot szilikagélen ciklohexán/etil-acetát (3 : 2) eleggyel kromatografáljuk.

Ily módon 0,28 g cím szerinti terméket kapunk.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,15 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0,95 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 1,45 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,42 (dd, J=3,0 és 6,0 Hz, 1H, H-6), 4,25 (s, 2H, CH₂OSi), 5,26 (s, 2H, CH₂Ph), 5,1-5,3 (m, 2H, CHCH₃, H-5), 6,70 (széles s, 1H, NH), 7,4-8,4 (m, 4H, Ph, NO₂)

IR (CH₂Cl₂) γ (cm⁻¹): 1695 C=O, 1750 —OCOO—, 1785 β-laktám

17. példa

4R-terc-Butil-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-hidroxi-metil)-azetidín-2-on
(B18. reakcióvázlat)

0,34 g 4R-terc-butyl-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-azetidín-2-ont és 0,34 g p-nitro-benzil-glioxilátot 10 ml benzolban 2 órában keresztül visszafolyatás közben forralunk. Az oldószer lepárlása után a maradékot szilikagélen oszlop-kromatografáljuk, amikor is ciklohexán/etil-acetát (3 : 2) eleggyel eluálunk. Ily módon 0,27 g cím szerinti terméket kapunk.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,13 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0,95 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 1,47 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,52 (m, 1H, H-6), 4,27 (s, 2H, CH₂OSi), 4,0-4,6 (m, 2H, CHOH, CHOH), 5,25 (s, 4H, két CH₂Ph), 5,1-5,6 (m, 2H, CHCH₃, H-5), 7,3-8,3 (m, 8H, két Ph—NO₂)

18. példa

4R-terc-Butil-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-klór-metil)-azetidín-2-on
(B19. reakcióvázlat)

0,27 g 4R-terc-butyl-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-hidroxi-metil)-azetidín-

5

2-on 3 ml vízmentes tetrahydrofurános oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük. 0,045 ml piridint és 0,03 ml tionil-kloridot adunk hozzá. 10 perc elteltével a reakcióelegyet leszűrjük.

Az oldószer lepárlásával 0,3 g cím szerinti terméket kapunk, amely a következő lépésben felhasználható.

10

19. példa

4R-terc-Butil-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on
(B20. reakcióvázlat)

15

0,3 g 4R-terc-butyl-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-klór-metil)-azetidín-2-ont és 0,45 g grofenil-foszfinat 5 ml diklór-metánban oldunk és 2-3 g szilikagélt adunk hozzá. Az oldószer elpárologtatása után a bevont szilikagélt száritjuk, egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd ciklohexánalal mossuk a felesleges trifenil-foszfin eltávolítása érdekében. A kovárdón abszorbeált terméket szilikagélen kromatografáljuk, amikor is ciklohexán/etil-acetát (3 : 2) eleggyel eluálunk. Ily módon 0,26 g cím szerinti terméket kapunk.

20

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

20. példa

4R-Hidroxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karbonil-oxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on
(B21. reakcióvázlat)

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

0,26 g 4R-terc-butyl-dimetil-sziloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on és 0,07 ml ecetsav 2 ml vízmentes tetrahydrofurános oldatát 0,18 g tetrabutylammónium-fluorid 2 ml tetrahydrofurános oldatával kezeljük. A reakcióelegyet 1 órában keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk.

Száritás és az oldószer lepárlása után a maradékot szilikagélen oszlop-kromatografáljuk, amikor is ciklohexán/etil-acetát (1 : 3) eleggyel eluálunk. Ily módon 0,13 g cím szerinti terméket kapunk.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (d, J=6,5 Hz, 3H, CHCH), 4,2 (m, 2H, CH₂OH), 4,9 (m, 1H, CH₃CH), 5,25 (m, 5H, két CH₂Ph, H-5), 7,55 (s, 15H, P(Ph)₃), 7,6-8,4 (m, 8H, két PhNO₂)

21. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B22. reakcióvázlat)

0,13 g 4R-hidroxi-acetil-tio-3S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-*p*-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on 10 ml xilolos oldatát 1 órán keresztül nitrogénatmoszféra alatt visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószer lepárlása és preparatív vékonyréteggromatográfiás (szilikagél) tisztítás után 50 mg cím szerinti terméket kapunk. $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ ($c = 1,3$ CHCl₃)

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CHH), 3,55 (széles s, 1H, OH), 3,97 (dd, J = 2,0 és 8,0 Hz, 1H, H-6), 4,68 (s, 2H, CH₂OH), 5,19 (dq, J = 6,5 és 8,0 Hz, 1H, CHCH₃), 5,25–5,45 (m, 4H, két CH₂Ph), 5,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5), 7,4–8,5 (m, 8H, két PhNO₂) tömegspektrumú (F. D.) m/e 559

UV λ_{\max} (CH₂Cl₂): 269 nm (ϵ 17 000), 323 (6800)

IR (CH₂Cl₂) γ (cm⁻¹): 1795, 1755, 1710

22. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-terc-butil-dimetil-szililoxi-metil-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B23. reakcióvázlat)

0,15 g 4R-terc-butil-dimetil-szililoxi-acetil-tio-3S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-*p*-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-on 15 ml xilolos oldatát 1 órán keresztül nitrogénatmoszféra alatt visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószer elpárologtatjuk és a maradékot preparatív vékonyréteggromatográfiásan (szilikagél) tisztítjuk, miközben 70 mg cím szerinti terméket kapunk.

23. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B24. reakcióvázlat)

70 mg *p*-nitro-benzil-5R-2-terc-butil-dimetil-szililoxi-metil-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilátot 1 ml vízmentes tetrahidrofuranban feloldunk és 68 mg tetrabutilammónium-fluorid 0,5 mg tetrabutilammónium-fluorid 0,5 ml tetrahidrofuranos oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot preparatív vékonyréteggromatográfiásan tisztítjuk, amikor is ciklohexán/etil-

acetát (3 : 7) eleggyel eluálunk. Ily módon 30 mg cím szerinti terméket kapunk. Az analitikai vizsgálatok szerint a kapott termék azonos a 23. példa szerinti termékkel.

24. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-(*N*-triklór-acetil-karbamoiloxi-metil)-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B25. reakcióvázlat)

50 mg *p*-nitro-benzil-5R-2-hidroxi-metil-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát 1 ml tisztított acetonos oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük és cseppenként 0,06 ml triklór-acetil-izocianát 1 ml tisztított acetonos oldatát adjuk hozzá. 20 perc elteltével az oldószer elpárologtatásával 100 mg nyers cím szerinti terméket nyerünk.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H, 8,90 (széles s, 1H, NH)

25. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-karbamoiloxi-metil-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B26. reakcióvázlat)

100 mg nyers *p*-nitro-benzil-5R-2-(*N*-triklór-acetil-karbamoiloxi-metil)-6S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilátot 4 ml metanolban oldunk. Szilikagélt (40–63 μ m) adunk hozzá és a reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd szűrjük. Acetonnal mossuk. Az oldószer elpárologtatjuk a szűrletből és a maradékot preparatív vékonyréteggromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, amikor is ciklohexán/etil-acetát (3 : 7) eleggyel eluálunk. Ily módon 33 mg cím szerinti terméket kapunk.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (d, j = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃CH), 3,95 (dd, J = 2,0 és 8,0 Hz, 1H, H-6), 4,85 (széles s, 2H, NH₂), 5,1–5,5 (m, 7H, CHCH₃, két CH₂Ph, CH₂OCO), 5,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5), 7,4–8,5 (m, 8H, két PhNO₂) $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 2,4$ aceton)

IR (KBr) γ (cm⁻¹): 1795, 1750 1710

26. példa

4R-(*N*-triklór-acetil-karbamoiloxi-acetil-tio)-3S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-*p*-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-szetidín-2-on
(B27. reakcióvázlat)

20 mg 4R-hidroxi-acetil-tio-3S-[1R-*p*-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-*p*-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidín-2-ont 2 ml tisztított acetonban oldunk és 0 °C hő-

mérsékletre hűtjük. 0,1 ml triklór-acetil-izocianát 2 ml tisztított acetonos oldatát csepegtetjük hozzá és a reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük. Az oldószer elpárolgotatásával 180 mg nyers, cím szerinti terméket nyerünk.

27. példa

4R-Karbamoiloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidin-2-on
(B28. reakcióvázlat)

180 mg nyers 4R-(N-triklór-acetil-karbamoiloxi-acetil-tio)-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidin-2-ont feloldunk 8 ml metanolban és szilikagéllel (40–63 µm) 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután szűrjük, acetonnal mossuk és a szűrletet bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyréteggromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen ciklohexán/etil-acetát (1:4) eluálószer segítségével. Ily módon 70 mg cím szerinti terméket kapunk.

28. példa

p-Nitro-benzil-5R-2-karbamoiloxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B29. reakcióvázlat)

70 mg 4R-karbamoiloxi-acetil-tio-3S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-1-(1-p-nitro-benziloxi-karbonil-1-trifenil-foszforánilidén-metil)-azetidin-2-ont feloldunk 8 ml xilolban és 1 órán keresztül nitrogénatmoszféra alatt visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószer elpárolgotatása után a maradék szilikagélen végzett preparatív vékonyréteggromatográfiás tisztításával 30 mg cím szerinti terméket kapunk, amely az analitikai vizsgálatok szerint (IR- és NMR-spektrumok) azonos a 25. példa szerinti termékkel.

29. példa

Nátrium-5R-2-karbamoiloxi-metil-6S-[1R-hidroxi-etil]-2-penem-3-karboxilát
(B30. reakcióvázlat)

30 mg p-nitro-benzil-5R-2-karbamoiloxi-metil-6S-[1R-p-nitro-benziloxi-karboniloxi-etil]-2-penem-3-karboxilátot 3 ml etil-acetátban oldunk. 2 ml vizet, 4,2 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és 45 mg 5%-os palládium/aktív szén katalizátort adunk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül hidrogénezzük. Kieselguron végzett szűrés után a vizes fázist kevés hideg etil-acetáttal mossuk, Waters Sep-Pak C₁₈-tölteten

szűrjük és fagyaszttva szárítjuk. A maradékot fordított fázisú Waters Sep-Pak C₁₈-tölteten kromatográfiásan tisztítjuk, amikor is vízzel eluálunk. Ily módon 8 mg cím szerinti terméket kapunk.

UV λ_{max} (H₂O): 259 nm (ε 3600), 308 (5400)

PMR (D₂O) δ (ppm): 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,91 (dd, J = 1,5 és 6,5 Hz, 1H, H-6), 4,25 (m, 1H, CHOH), 5,02 és 5,36 (széles d, 2H, CH₂OCO), 5,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-5)
[α]_D²⁰ = +143° (c = 0,97 H₂O)

Szabadalmi igénypontok

15

Eljárás az (I) általános képletű penem-származékok és gyógyászatiilag elfogadható sói előállítására, a képletben R jelentése p-nitro-benzil-csoport és gyógyászatiilag elfogadható kation, R₁ jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport, amelynek hidroxilcsoportja p-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoporttal helyettesítve lehet, R₂ jelentése hidrogénatom, karbamoilcsoport, 2–5 szénatomos trihalogén-alkil-karbonil-karbamoil-csoport vagy 2–5 szénatomos alkanoilcsoport, azaz jellemezve, hogy

20

(A) – egy (II) általános képletű vegyület hidroxilcsoportját, a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, egy PG védőcsoporttal védjük, PG jelentése védőcsoport, előnyösen p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, dimetil-terc-butil-szilil-, difenil-terc-butil-szilil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, benzil-, p-bróm-fenacil-, trifenil-metil-vagy piranilcsoport,

25

– a kapott (III) általános képletű vegyületet, a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, foszfor-tribromiddal redukáljuk,

30

– a kapott (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, oldószer jelenlétében – 80 és – 50 °C közötti hőmérsékleten ózonnal hasítjuk,

40

– a kapott (IVa) általános képletű vegyületet, a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, szilikagél jelenlétében metanolizáljuk,

45

– a kapott (V) általános képletű vegyületet, a képletben R₁ jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, egy CHOCOOR általános képletű vegyülettel, a képletben R jelentése a tárgyi körben megadott, 70–100 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk,

50

– a kapott (X) általános képletű vegyületet, a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, klórozunk,

55

– a kapott (XI) általános képletű vegyületet, a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, trifenil-foszfinnal 30–60 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk,

60

– a kapott (XII) általános képletű vegyületet, a

képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti,

a) – a PG védőcsoporttól megszabadítjuk,

– a kapott (XIII) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott,

aa) – egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a tárgyi körben megadott, és

– a kapott (XIV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, R_2 jelentése a fenti, nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, vagy

ab) – nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, és

– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a tárgyi körben megadott,

b) – nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk,

– a kapott (XV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, a PG védőcsoporttól megszabadítjuk, és

– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a tárgyi körben megadott,

(B) egy (XII) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése védőcsoport, előnyösen p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, dimetil-terc-butyl-szilil-, difenil-terc-butyl-szilil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, benzil-, p-bróm-fenacil-, trifenil-metil- vagy piranilcsoport,

a) – a PG védőcsoporttól megszabadítjuk, – a kapott (XIII) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott,

aa) – egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a tárgyi körben megadott, és

– a kapott (XIV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, R_2 jelentése a fenti, nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, vagy

ab) – nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizáljuk, és

– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel, vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a tárgyi körben megadott,

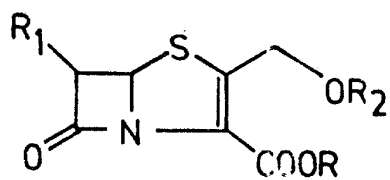
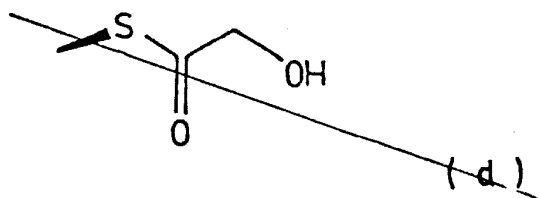
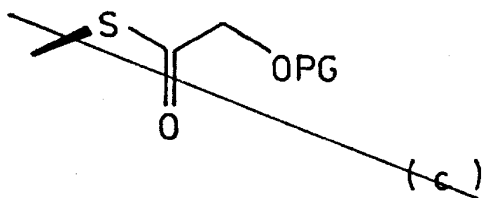
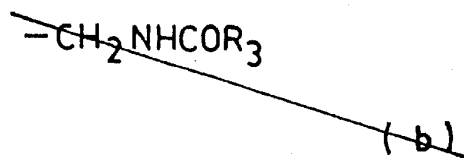
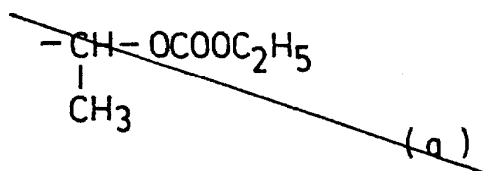
b) – nitrogénatmoszférában 80–150 °C közötti hőmérsékleten inert oldószer jelenlétében ciklizálunk.

– a kapott (XV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, PG jelentése a fenti, a PG védőcsoporttól megszabadítjuk, és

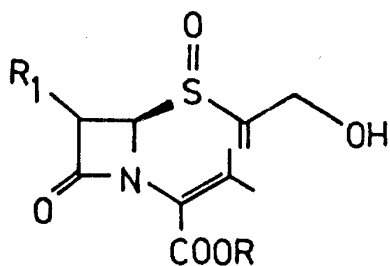
– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R jelentése a tárgyi körben megadott, egy $(R_2)_2O$ általános képletű anhidriddel vagy egy R_2Cl általános képletű acil-kloriddal vagy R_2NCO általános képletű izocianáttal reagáltatjuk, a képletekben R_2 jelentése a hidrogénatomot kivéve a tárgyi körben megadott, és kívánt esetben a bármely fenti módon kapott I általános képletű vegyületet ismert módon sóvá alakítjuk.

17 db ábra

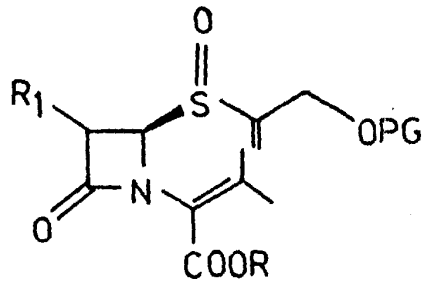
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877671/09)



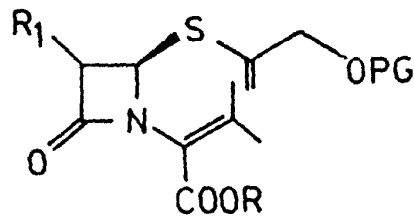
(I)



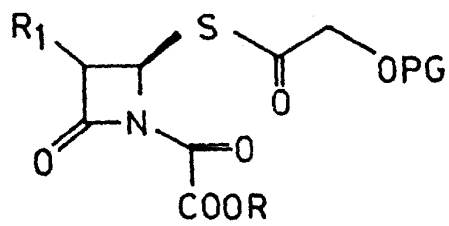
(II)



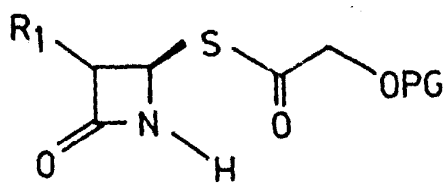
(III)



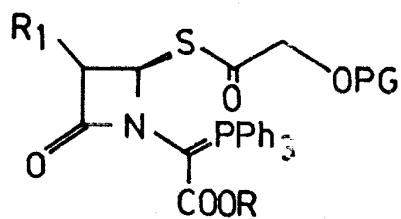
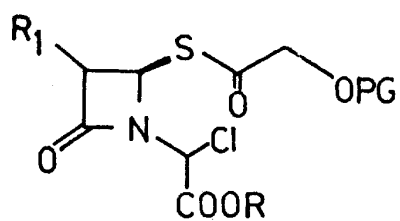
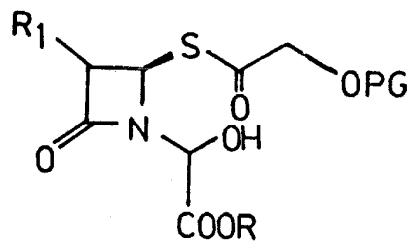
(IV)

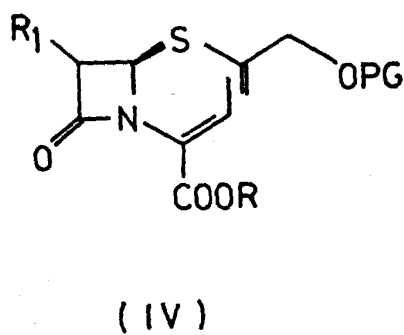
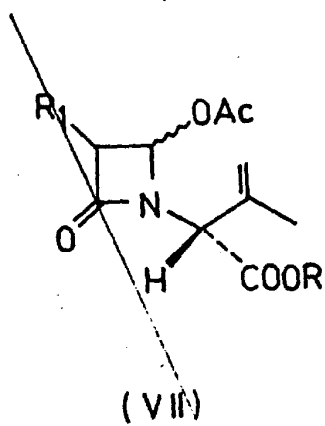
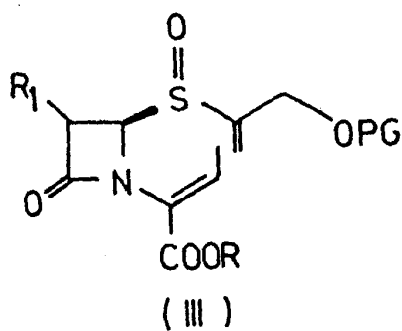
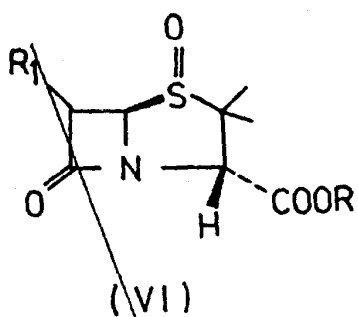
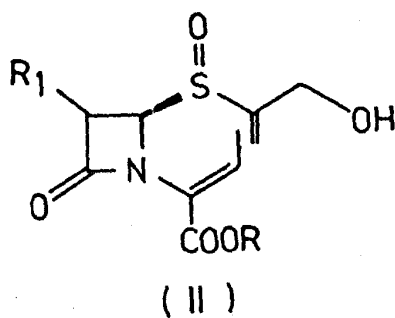


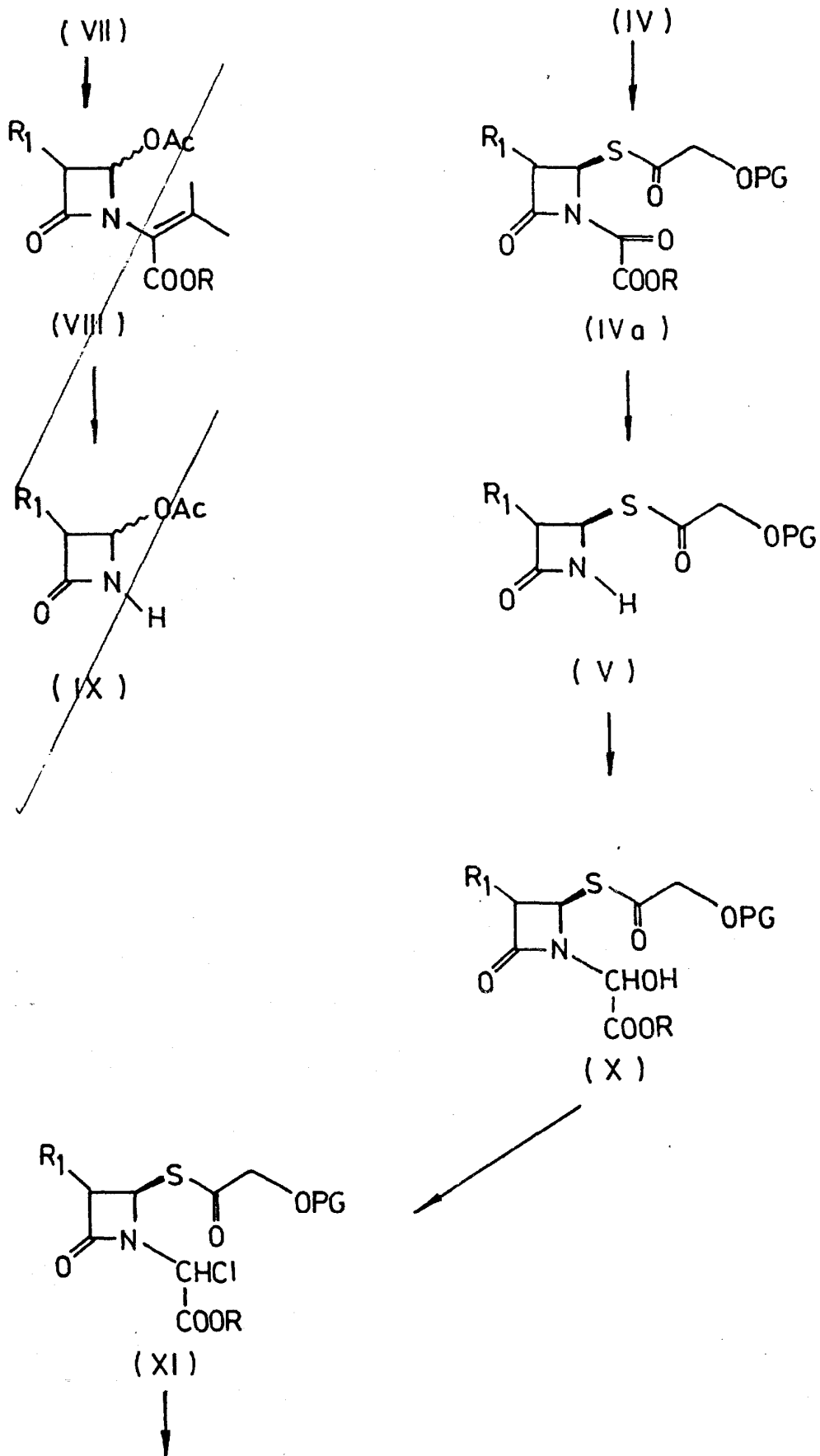
(IV a)

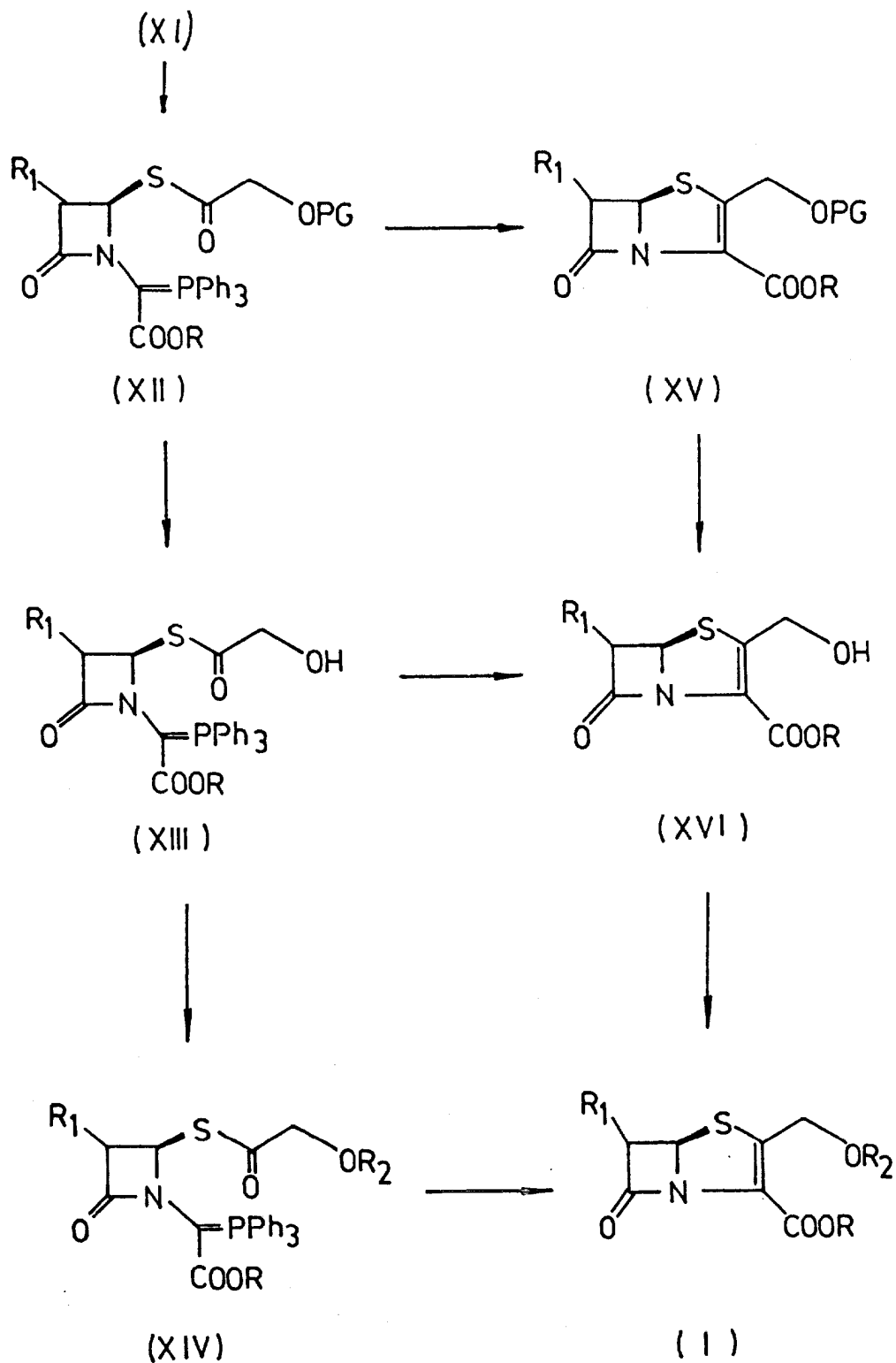


(V)

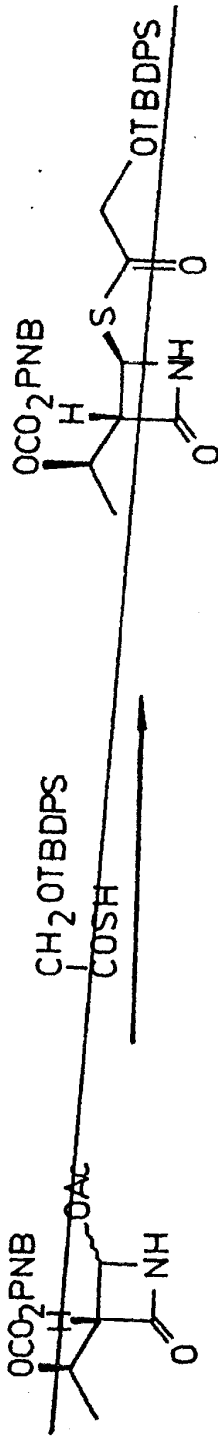




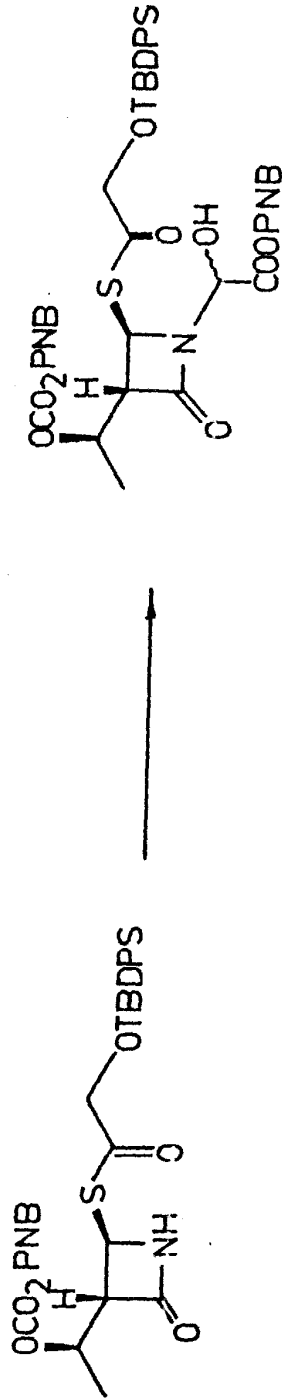




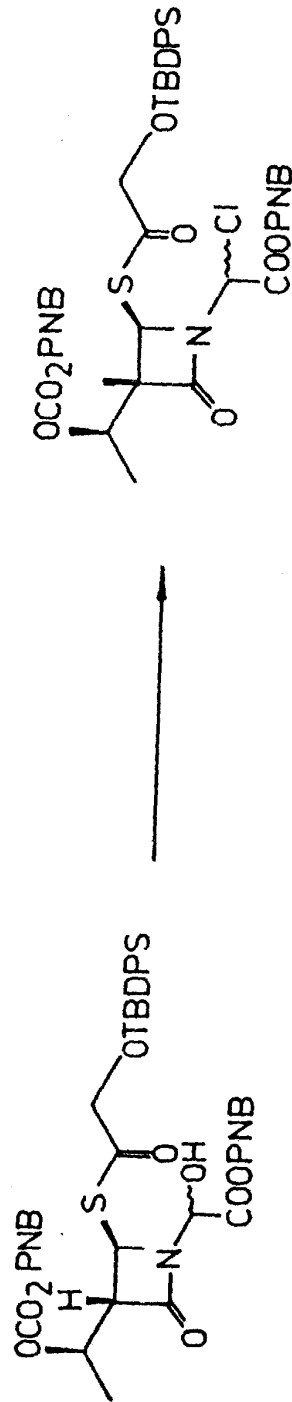
B 1. reakcióvázlat



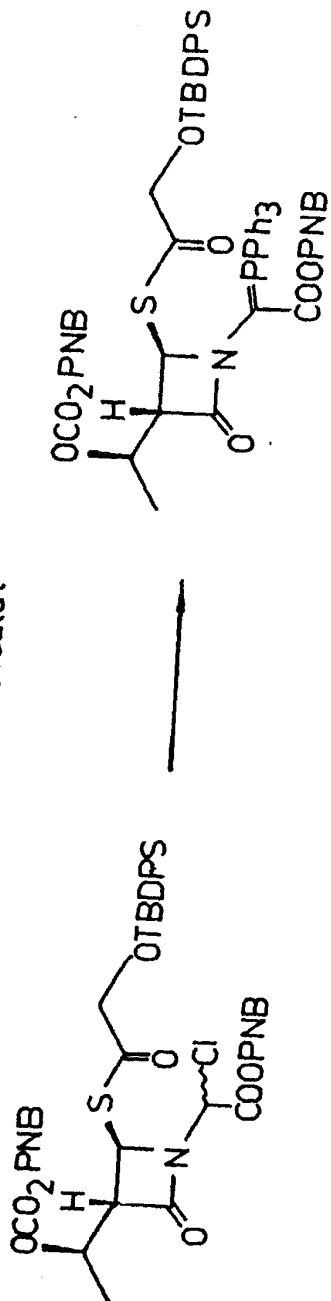
B 2. reakcióvázlat



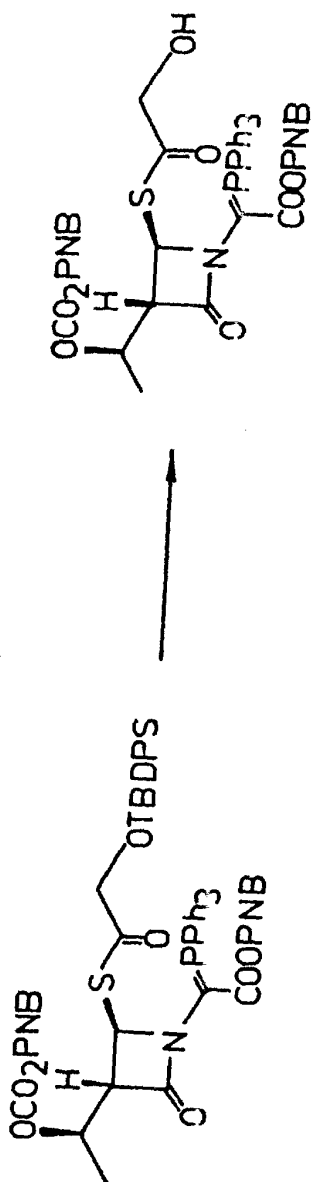
B 3. reakcióvázlat



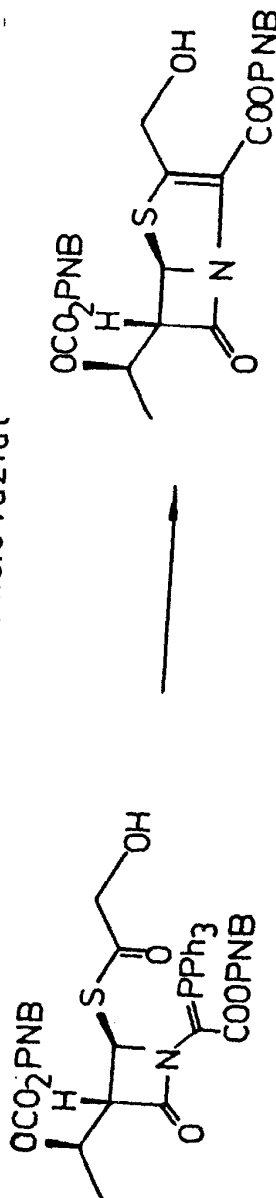
B4. reakcióvázlat



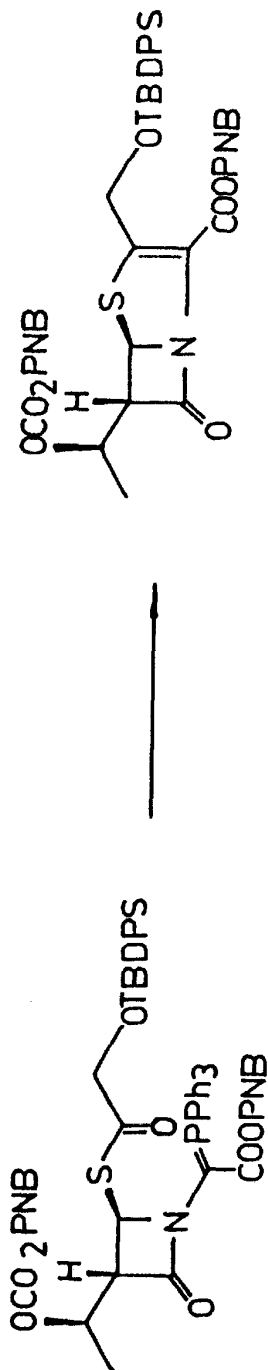
B5. reakcióvázlat



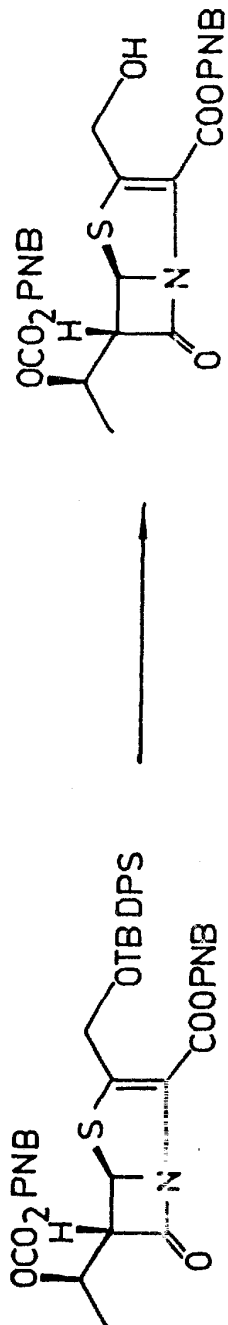
B6. reakcióvázlat



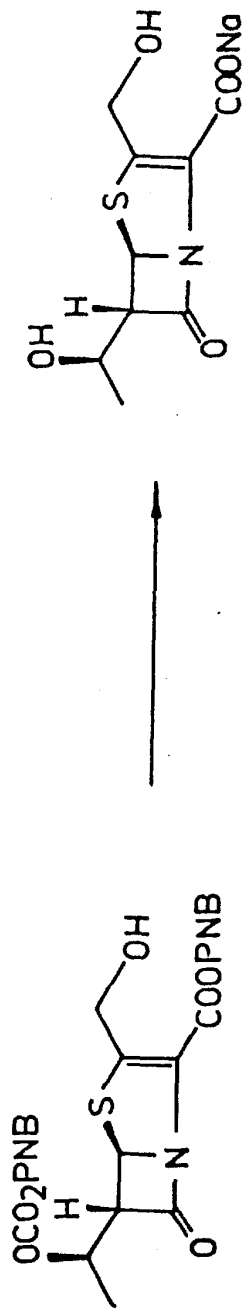
B7. reakcióvázlat



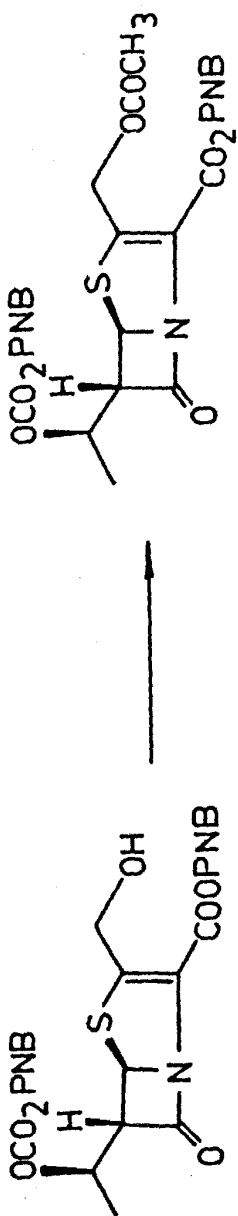
B8. reakcióvázlat



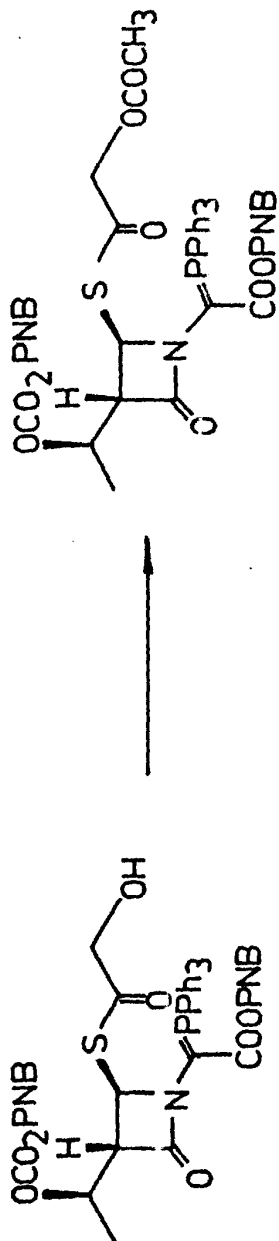
B9. reakcióvázlat



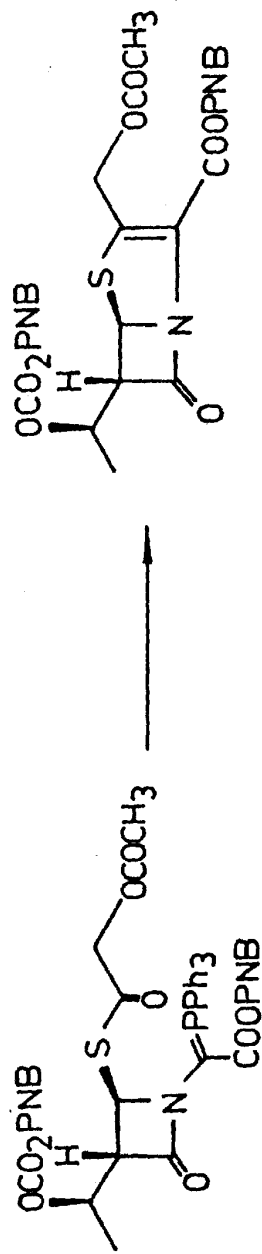
B 10. reakcióvázlat



B 11. reakcióvázlat



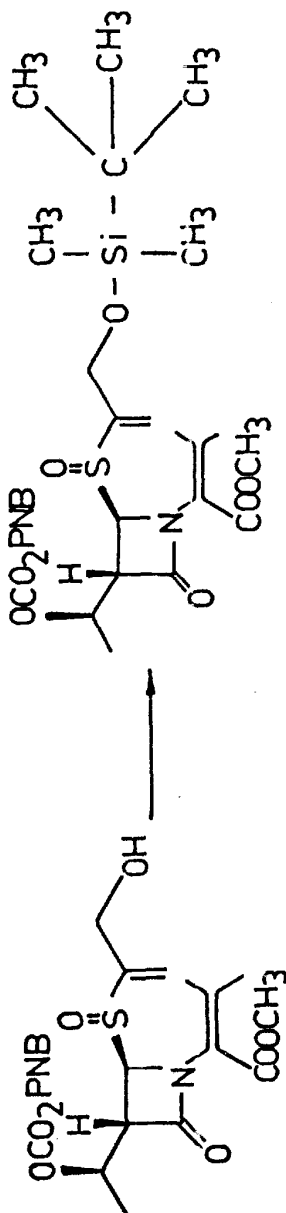
B 12. reakcióvázlat



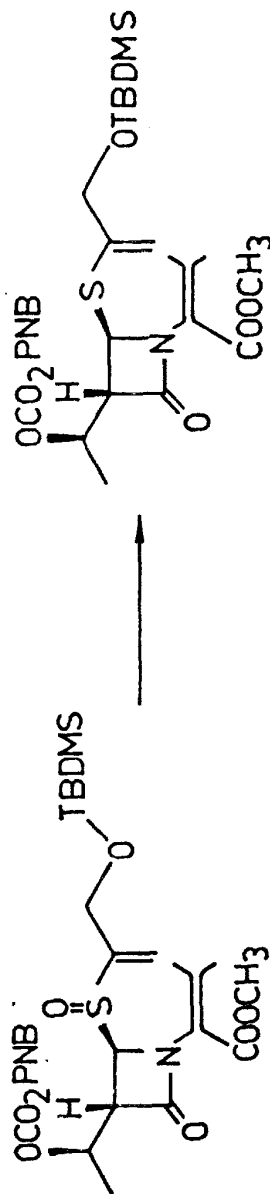
B 13. reakcióvázlat



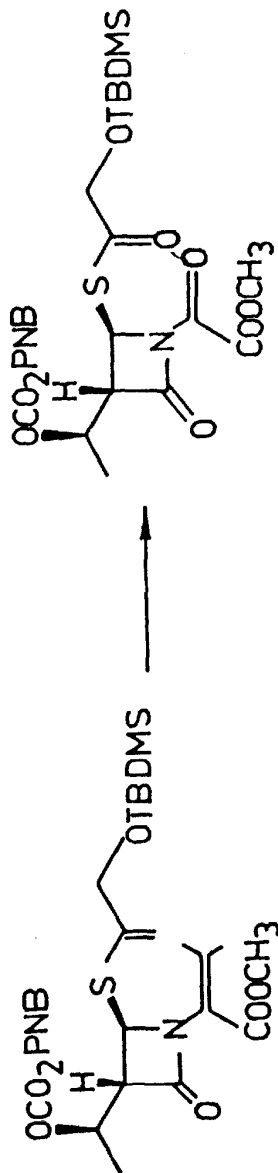
B 14. reakcióvázlat



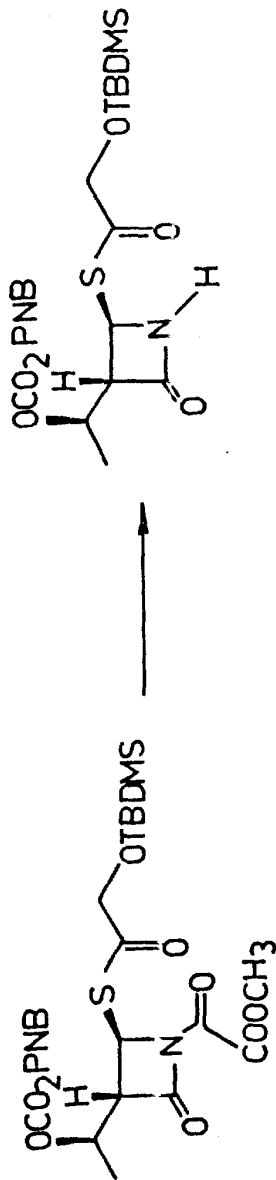
B 15. reakcióvázlat



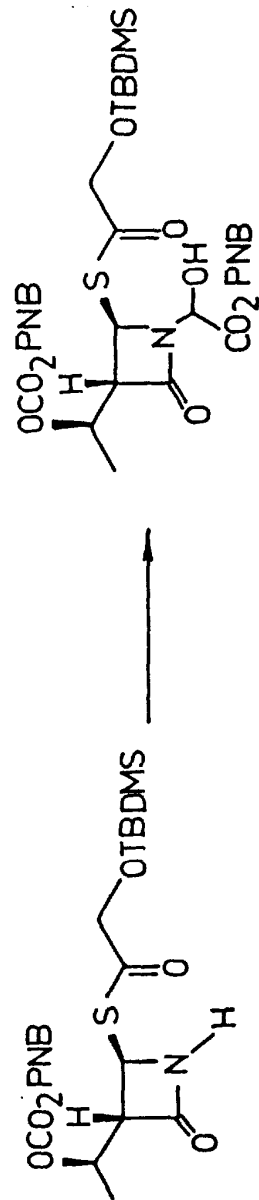
B 16. reakcióvázlat



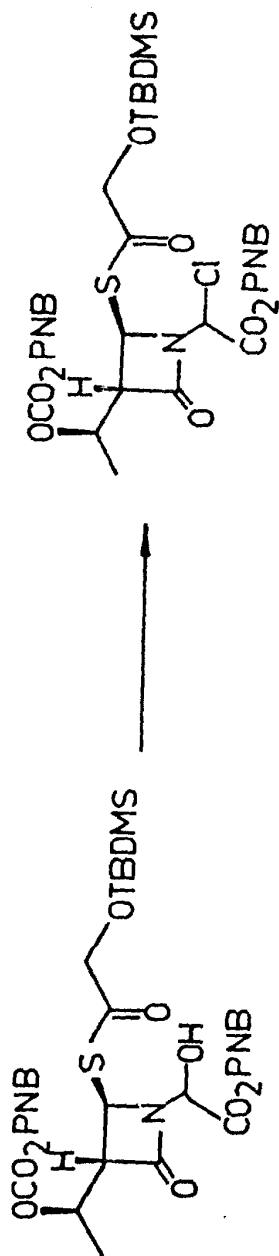
B 17. reakcióvázlat



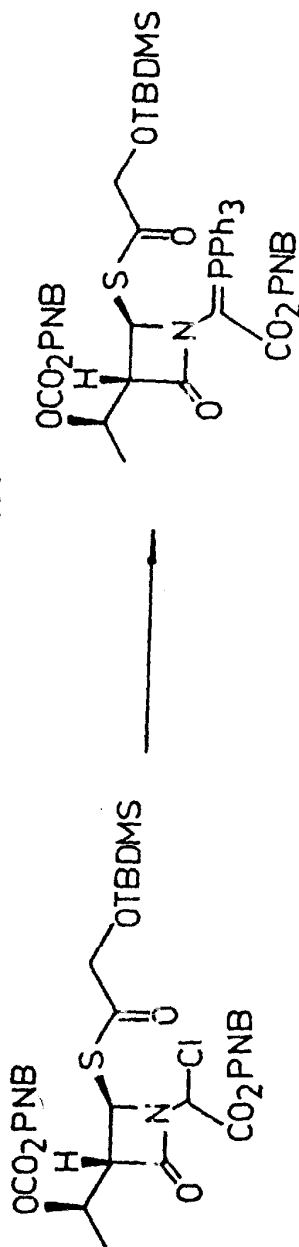
B 18. reakcióvázlat



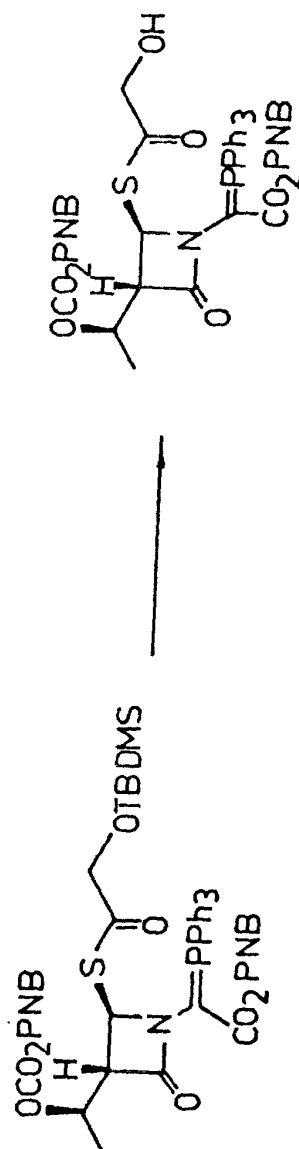
B 19. reakcióvázlat



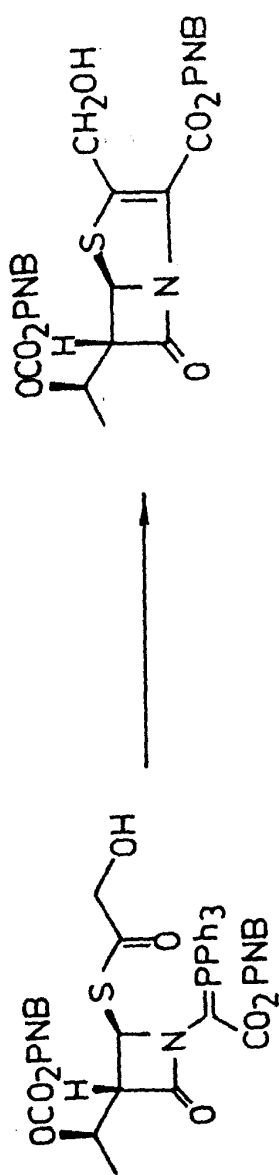
B 20. reakcióvázlat



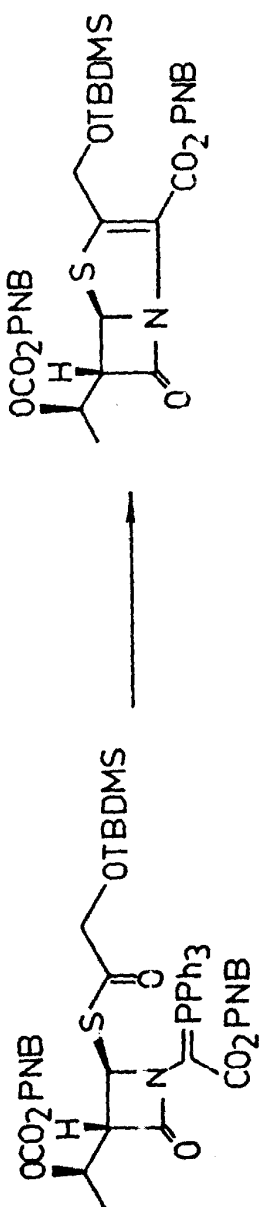
B 21. reakcióvázlat



B 22. reakcióvázlat



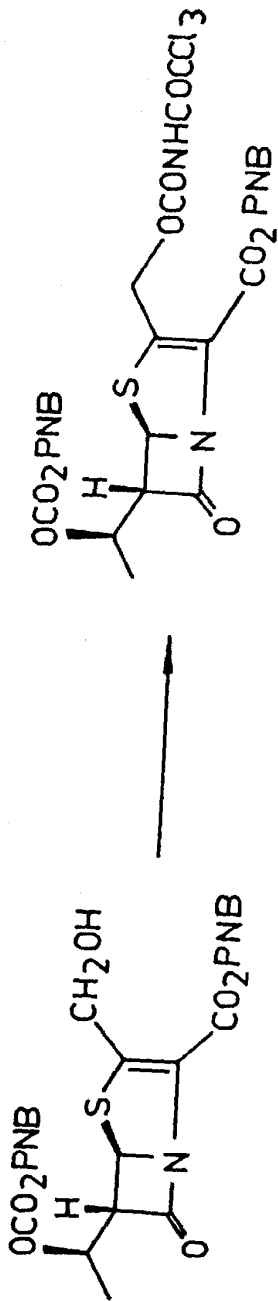
B 23. reakcióvázlat



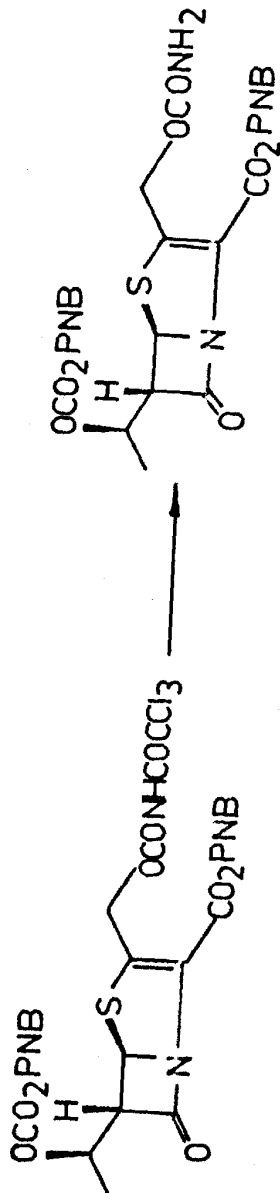
B 24. reakcióvázlat



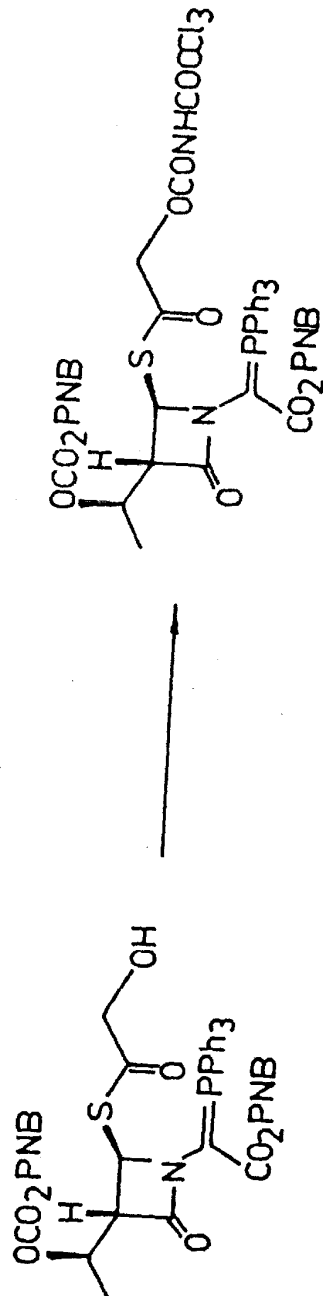
B 25. reakcióvázlat



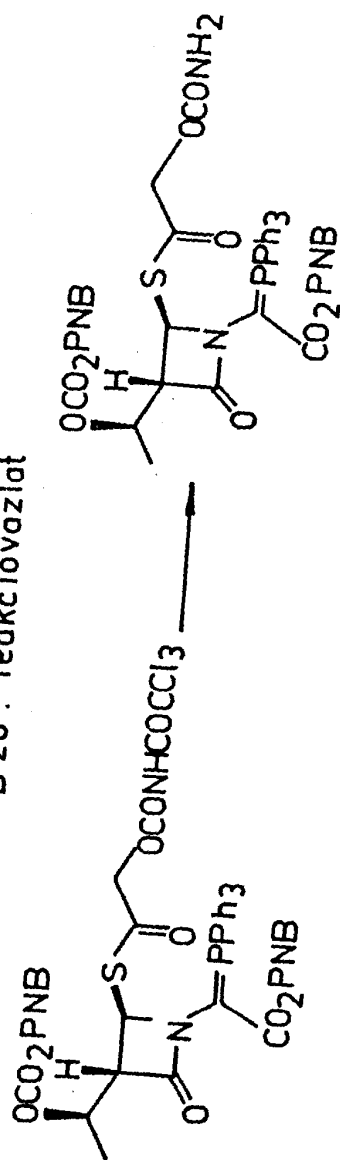
B 26. reakcióvázlat



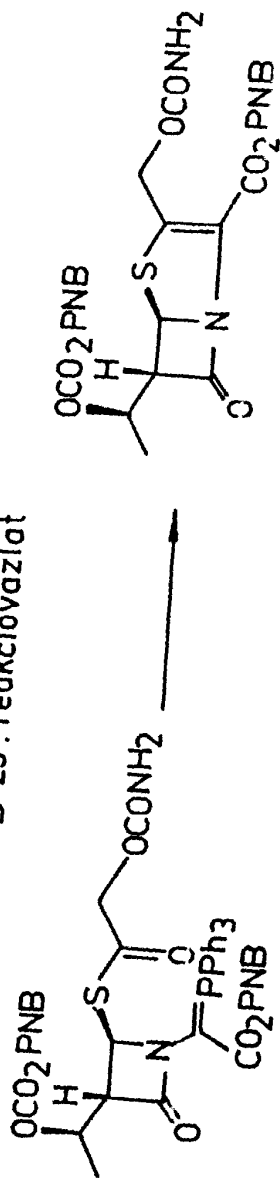
B 27. reakcióvázlat



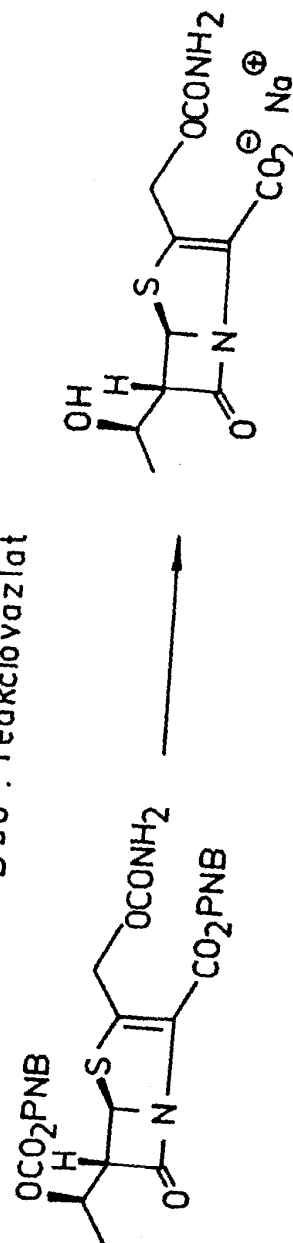
B 28 . reakcióvázlat



B 29 . reakcióvázlat



B 30 . reakcióvázlat



C reakcióvázlat

