

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 773120 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **773120**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 205/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.05.1972**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.10.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.10.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

07.05.1971 JP 46-29864

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Teikoku Hormone MFG Co Ltd, 5-1, 2-chome, Akasaka Minato-ku, Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Suzuki, Ysushi, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Tsukamoto, Kunio, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1,3-disubstituoidut atsetidiinijohdannaiset ja niiden valmistusmenetelmä

1,3-disubstituerade azetidinderivat och förfarande för deras framställning

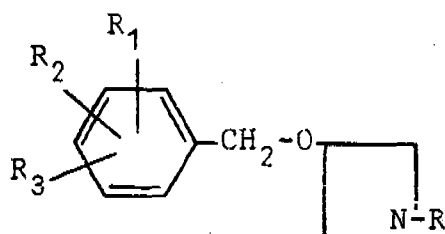
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **721270**

Teikoku Hormone MFG, Co. Ltd., 5-1, 2-chome, Akasaka, Minato-ku,
Tokio, Japani

1,3-disubstituoidut atsetidiinijohdannaiset ja niiden valmistus-
netelmä - 1,3-disubstituoidut azetidinderivat och förfarande för
deras framställning

Erotettu jakamalla patenttihakemuksesta 1270/72

Tämä keksintö koskee 1,3-disubstituoitujen atsetidiinijoh-
dannaisten valmistusta, joiden yleinen kaava on



missä kukin ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 voi olla vetyatomi, nitroryhmä
tai elektroneja luovuttava ryhmä ja R on alkyyl- tai aralkyyl-
ryhmä.

Eräässä ennestään tunnetussa atsetidinolijohdannaisten valmistusmenetelmässä apihalohydriini saatetaan reaktioon primäärisen amiinin kanssa. Primäärisen amiinin alkyyliryhmän ollessa tässä menetelmässä vähemmän steerisesti estävä, saanto on erittäin huono, ja voimakkaana steerisenä esteenä toimivan butyyli-ryhmän tapauksessakin saanto on korkeimmillaan noin 45 %.

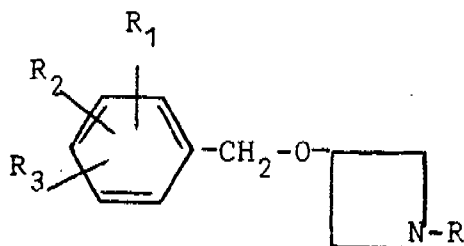
On myös ehdotettu atsetidinolijohdannaisten valmistusmenetelmää, jossa kondensoidaan molekyyllinsisäisesti 1-alkyyliamino-3-halo-2-propanolijohdannainen, jonka 3-asemassa oleva hydroksyyli-ryhmä on suojattu asyyli-ryhmällä. Tässä menetelmässä saadaan atsetidinolijohdannaista vain 15 %:n saannolla.

Äskettäin on ehdotettu menetelmää, jossa atsetidinolijohdannainen valmistetaan saattamalla 1,3-dihalo-2-metoksimetoksi-propaani reaktioon primäärisen amiinin kanssa (Tetrahedron Letter, 2155-2157, 1967). Kun tässä menetelmässä primäärisen amiinin alkyyliryhmä on voimakas steerinen este, saanto on erittäin huono, ja vaikka primäärisen amiinin alkyyliryhmä on metyyli-ryhmä, saanto on vain 40-50 %.

Ei ole ollut olemassa menetelmää, jolla saataisiin atsetidinolijohdannainen korkealla saannolla huolimatta reagoivan primäärisen amiinin alkyyliryhmän steerisestä estävyydestä.

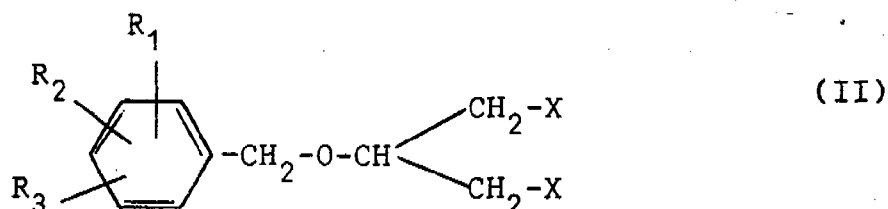
Nyt on havaittu, että yleisen kaavan (I) mukainen uusi atsetidiinijohdannainen voidaan saada korkealla saannolla, kun 1,3-dihalo-2-propanoli, jonka 2-asemassa oleva hydroksyyli-ryhmä on suojattu substituoidulla tai substituomattomalla bentsyyli-ryhmällä, saatetaan reaktioon alkyyliamiinin tai aralkyyliamiinin kanssa riippumatta amiinin alkyyli- tai aralkyyli-ryhmän steerisestä estävyydestä.

Keksinnön mukaisesti tarjotaan menetelmä, jolla voidaan valmistaa 1,3-disubstituoituja atsetidiinijohdannaista, joiden yleinen kaava on



(I)

missä kukin ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 voi olla vetyatomi, nitroryhmä tai elektroneja luovuttava ryhmä ja R on alkyyli- tai aralkyyli-ryhmä, ja menetelmässä saatetaan yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste



missä X on halogeeniatomi tai reaktiivinen esteritähde ja R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä määriteltäviä, reaktioon yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



missä R on edellä määriteltä.

Yllä olevan kaavan (I) mukaisten tertiäärisen atsetidiini-johdannaisten R-ryhmiksi sopivat korkeintaan 12 hiiliatomia sisältävät alkyyliryhmät ja varsinkin sellaiset, joissa on korkeintaan 5 hiiliatomia, tai 7-9 hiiliatomia sisältävät aralkyyli-ryhmät.

Alkyyliryhmä voi olla joko suora- tai haaraketjuinen, mutta haaraketjuinen alkyyliryhmä on edullisempi. Varsin sopivia R-ryhmiä ovat korkeintaan 5 hiiliatomia sisältävät haaraketjuiset alkyyliryhmät, kuten isopropyyli, tert.-butyyli, isobutyyli ja sek.-butyyli. Isopropyyliryhmä on erittäin edullinen R-ryhmä.

Ryhmäksi R_1 , R_2 tai R_3 sopivia elektroneja luovuttavia ryhmiä ovat mm. korkeintaan 3 hiiliatomia sisältävät alkoksiryhmät, kuten metoksi-, etoksi-, n-propoksi tai isopropoksiryhmä, korkeintaan 3 hiiliatomia sisältävät alkyyliryhmät, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja isopropyyliryhmä, halogeeniatomit, kuten kloori ja bromi, ja halogenoidut alkyyliryhmät, kuten trifluorimetyyliryhmä. Kaavan (I) elektroneja luovuttavat ryhmät R_1 , R_2 ja R_3 eivät kuitenkaan rajoitu yllä mainittuihin, vaan mitkä tahansa tavalliset elektroneja luovuttavat ryhmät ovat sopivia.

Kun bentseeniydin on substituoitu elektroneja luovuttavalla

ryhmällä R_1 , R_2 tai R_3 , on edullista, jos substituentti on para- tai orto-asemassa alfahiiliatomiin nähden.

Esimerkkeinä tämän keksinnön tertiäärisistä atsetidiinijohdannaisista voidaan mainita mm. 3-bentsyylioksi-1-metyyliatsetidiini, 3-(p-metoksibentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiini, 3-(p-etoksibentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiini, 3-(p-metyylibentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiini, 3-(p-etyylibentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiini, 3-(p-klooribentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiini, 3-bentsyylioksi-1-etyyliatsetidiini, 3-(p-metoksibentsyylioksi)-1-etyyliatsetidiini, 3-(p-etoksibentsyylioksi)-1-etyyliatsetidiini, 3-(p-metyylibentsyylioksi)-1-etyyliatsetidiini, 3-(p-etyylibentsyylioksi)-1-etyyliatsetidiini, 3-(p-klooribentsyylioksi)-1-etyyliatsetidiini, 3-(o-metoksibentsyylioksi)-1-etyyliatsetidiini, 3-bentsyylioksi-1-propyyliatsetidiini, 3-bentsyylioksi-1-isopropyyliatsetidiini, 3-(p-metoksibentsyylioksi)-1-isopropyyliatsetidiini, 3-(p-etoksibentsyylioksi)-1-isopropyyliatsetidiini, 3-(p-metyylibentsyylioksi)-1-isopropyyliatsetidiini, 3-(p-etyylibentsyylioksi)-1-isopropyyliatsetidiini, 3-(p-klooribentsyylioksi)-1-isopropyyliatsetidiini, 3-bentsyylioksi-1-(tert.-butyyli)atsetidiini, 3-(p-metoksibentsyylioksi)-1-(tert.-butyyli)atsetidiini, 3-(p-etoksibentsyylioksi)-1-(tert.-butyyli)atsetidiini, 3-(p-metyylibentsyylioksi)-1-(tert.-butyyli)atsetidiini, 3-(p-klooribentsyylioksi)-1-(tert.-butyyli)atsetidiini, 3-bentsyylioksi-1-bentsyyliatsetidiini ja 3-bentsyylioksi-1-fenetyyliatsetidiini.

Edellä mainitun kaavan (II) mukaisia tämän keksinnön lähtöaineita ovat esim. 1,3-dikloori-2-(bentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(bentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(p-metoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(p-metoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(p-etoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(p-etoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(o-metoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(o-metoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(etoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(o-etoksibentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(p-metyylibentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(p-metyylibentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(p-etyylibentsyylioksi)propani, 1,3-dibromi-2-(p-etyylibentsyylioksi)propani, 1,3-dikloori-2-(p-isopropyylibent-

syylioksi)propaani, 1,3-dikloori-2-(p-klooribentsyylioksi)propaani ja 1,3-dibromi-2-(p-klooribentsyylioksi)propaani, jotka kaikki ovat tunnettuja yhdisteitä.

Yleisen kaavan (III) mukaisena primäärisenä amiinina voidaan käyttää primäärisiä alkyyliamiineja ja primäärisiä aryyliamiineja. On edullista, jos kaavan (III) R-ryhmä on alempi alkyyliryhmä, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli tai tert.-butyyli, tai aralkyyliryhmä, kuten bentsyyli tai fenetyli. Tässä keksinnössä voidaan yhtä hyvin käyttää joko vähemmän steerisesti estäviä primäärisiä amiineja, kuten metyyliamiinia tai etyyliamiinia, tai voimakkaammin steerisesti estäviä primäärisiä amiineja, kuten tert.-butyyliamiinia, isopropyyliamiinia, bentsyyliamiinia tai fenetyyliamiinia, ja kummastakin amiinityypistä saadaan kaavan (I) mukaisia atsetidiinijohdannaisia hyvällä saannolla. Tämä on eräs tämän keksinnön pääeduista.

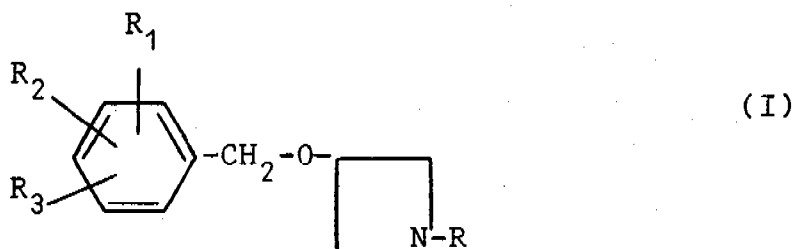
Kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen primäärisen amiinin välinen reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta, mutta reaktio on edullista suorittaa inertissä nestemäisessä väliaineessa, jotta kaavan (I) mukaisesta atsetidiinijohdannaisesta saataisiin suuri saanto ja välttyttäisiin sivutuotteina syntyviltä diamiineilta ja polymeereiltä. Vesi ja bentsyylialkoholi ovat edullisimpia inerttejä nestemäisiä väliaineita. Kun reaktion väliaineena käytetään vettä, saadaan kaavan (I) mukaisia atsetidiinijohdannaisia hyvin korkealla saannolla. Veden tilalla voidaan käyttää seosta, jossa on vettä ja veteensekoittuvaa orgaanista liuotinta, kuten alkoholia (esim. metanolia, etanolia, etyleeniglykolia) tai tetrahydrofuraania. Voidaan myös käyttää aromaattisia liuottimia, kuten bentseeniä, tolueenia tai aromaattisia alkoholeja, mutta tällöin reaktioaika on hyvin pitkä.

Kaavan (III) mukaiset primääriset amiinit voidaan lisätä reaktioseokseen vesiliuoksina, ja reaktion voidaan antaa tapahtua tilassa, jossa kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat dispergoituneina vesiliuoksessa. On yleensä edullista, jos käytetty kaavan (III) mukaisen primäärisen amiinin määrä ylittää stökiometrisen määrän käytetyn määrän ollessa esim. 2-5 moolia per mooli kaavan (II) mukaista yhdistettä. Yllättäen on sivutuotteina syntyvien diamiinien

muodostuminen tällöin hyvin vähäistä. Ylimääräinen amiini otetaan talteen tavanomaisella menetelmällä. Kun kaavan (III) mukaista primääristä amiinia käytetään ylimäärin, on haponsitojan lisääminen reaktiosysteemiin tarpeetonta, mutta on kyllä mahdollista lisätä haponsitojaa, kuten tertiääristä amiinia, pyridiiniä tai epäorgaanista emästä.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen, mutta reaktioajan lyhentämiseksi on edullista suorittaa reaktio 60-100°C:ssa. Tällä lämpötila-alueella reaktio yleensä tapahtuu täydellisesti noin 10-50 tunnissa.

Keksinnön mukaisesti voidaan näin saatu kaavan (I) mukainen atsetidiinijohdannainen



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R ovat edellä määritellyjä, haluttaessa muuntaa vetypelkistyksellä kaavan (IV) mukaiseksi atsetidinolijohdannaiseksi



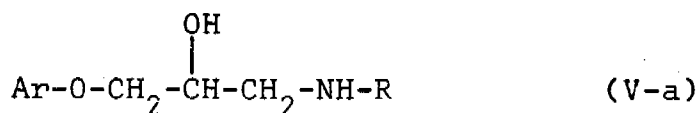
jossa R on edellä määriteltä.

Vetypelkistys voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 100°C välillä, edullisesti 40-50°C:ssa vetypaineessa, joka on 100 - 10 000 kPa, edullisesti 100 - 5 000 kPa, käyttäen metallikatalyyttiä, kuten Raney-nikkeliä, Raney-kobolttia, Urushibara-nikkeliä, palladiumia tai platinaa.

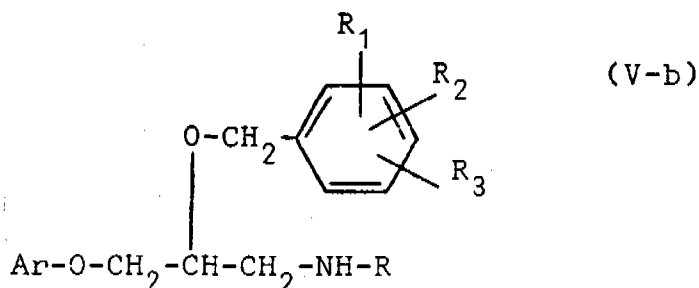
Pelkistys voidaan suorittaa ilman liuotinta, mutta on edullista käyttää polaarista liuotinta, kuten vesipitoista tai vedetöntä alkoholia, esim. metanolia tai etanolia, tai eetteriä, esim. dietyylieetteriä.

Kaavan (I) mukaisista yhdisteistä ei ole aina helppo poistaa pelkkää bentsyyliryhmää selektiivisesti, sillä atsetidiinirenkas on reaktiivinen ja atsetidiinirenkaan 3-asemassa olevasta bentsyyliryhmästä ja 1-asemassa olevasta alkyyliiryhmästä aiheutuu steerisiä esteitä. Näin ollen bentsyyliryhmä on vaikea lohkaista mineraalilihapolla. Kun reaktio suoritetaan käyttäen palladiumkatalyyttiä, huoneenlämpötilaa ja ilmakehän painetta, saadaan pääasiallisesti vain lähtöainetta. Palladiumkatalyyttiä käytettäessä tarvitaan näin ollen rankemmat reaktio-olosuhteet. Raney-nikkeli ja Urushibara-nikkeli ovat katalyyttejä, joilla pelkistymisen saadaan tapahtumaan melko miedoissa olosuhteissa.

Keksinnön mukaisesti saadut yleisen kaavan (I) mukaiset atsetidiinijohdannaiset ja yleisen kaavan (IV) mukaiset atsetidinolijohdannaiset voidaan muuntaa erilaisiksi hyödyllisiksi farmaseuttisiksi yhdisteiksi, kun käytetään hyväksi atsetidiinirenkaan reaktiivisuutta. Keksinnön yhdisteet ovat esimerkiksi arvokkaita välituotteita syntetisoitaessa erilaisia farmaseuttisesti tehokkaita yhdisteitä, joilla on alkanoliamiinirakenne, kuten seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä, jotka ovat beeta-adrenergisiä salpaa-jia



ja seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä, joilla on mahanesteen eritystä säätelevä vaikutus



Yllä mainituissa kaavoissa (V-a) ja (V-b) Ar tarkoittaa substituotua tai substituomatonta aryyliiryhmää ja R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä määritellyjä.

Tätä keksintöä valaistaan tarkemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-diklooripropania ja 77,5 osaa monometyyliamiinia (40 % vesiliuos) sekoitettiin 48 tuntia autoklaavissa 90°C :ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja siihen lisättiin 120 osaa 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta kuumennettiin niin, että ylimääräinen monometyyliamiini saatiin tislatuksi pois. Jäännös uutettiin kahdesti 200 osalla eetteriä, uute pestiin 100 osalla vettä ja uutettiin ensin 100 osalla 2N suolahapon vesiliuosta ja sitten 50 osalla 2N suolahapon vesiliuosta. Vesikerrokset yhdistettiin, pestiin 50 osalla eetteriä ja tehtiin riittävän emäksiseksi 2N natriumhydroksidin vesiliuoksella. Liuos uutettiin kahdesti 100 osalla eetteriä ja eetteriuute pestiin 50 osalla vettä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kun liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin, saatiin 8,3 osaa 3-bentsyylioksi-1-metyyliatsetidiinia, jonka kiehumispiste oli $80-82^{\circ}\text{C}$. Saanto oli 47 %. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 2940, 2825, 1445, 1350, 1195,
1180, 1100, 695

NMR (CCl_4) ppm: 22,28, 3H(S), >NCH_3 ;

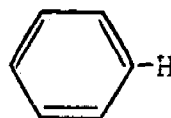
2,72, 2H(t), $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{H} \\ | \end{array}$;

3,46, 2H(t), $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{H} \\ | \end{array}$;

3,99, 1H(m), $\begin{array}{c} | \\ -\text{CCH} \\ | \end{array}$;

4,30, 2H(S), $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}_2- \\ | \end{array}$;

7,18, 5H(S),



Lähtöaineena käytettyä 2-bentsyylioksi-1,3-diklooripropaa-
nia on selostettu julkaisussa Zh. Crg. Khim. 3(1), 74-78 (1967).

Esimerkki 2

Seosta, jossa oli 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-dikloori-
propaania, 45,1 osaa monoetyyliamiinia ja 45,1 osaa vettä sekoitet-
tiin 48 tuntia autoklaavissa 90°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin,
käsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja tislattiin alipai-
neessa. Näin saatiin 11,6 osaa 3-bentsyylioksi-1-etyyliatsetidii-
nia, jonka kiehumispiste oli 73-74°C 267 Pa paineessa. Saanto oli
61 %. IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 2950, 2850, 1450, 1390, 1360,
1210, 1195, 1130, 1020, 700

NMR (CCl₄) ppm: 0,88, 3H(t), -CH₃;

2,36, 2H(q), NCH₂-;

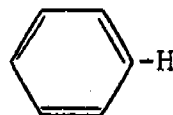
2,67, 2H(t), $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{H} \\ | \end{array}$

3,44, 2H(t), $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{H} \\ | \end{array}$;

4,20, 1H(m), $\begin{array}{c} | \\ -\text{OCH} \\ | \end{array}$;

4,31, 2H(s), -CH₂;

7,18, 5H(s),



Esimerkki 3

Seosta, jossa oli 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-diklooripro-
paania, 59,1 osaa n-propyyliamiinia ja 59,1 osaa vettä, sekoitet-
tiin 48 tuntia autoklaavissa 90°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin,
käsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja tislattiin alipai-
neessa. Näin saatiin 13,7 osaa 3-bentsyylioksi-1-(n-propyyli)atse-
tidiiniä, jonka kiehumispiste oli 101-103°C 267 Pa paineessa.
Saanto oli 67 %. Tuotteen IR- ja NMR-spektrituloset olivat seu-
raavat:

IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 2925, 1450, 1380, 1355, 1200,
1110, 1000, 695

NMR (CCl_4) ppm: 0,84, 3H(t), $-\text{CH}_3$;
1,20, 2H(m), $-\text{CH}_2-$;
2,30, 3H(t), >NCH_2- ;
2,68, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;
3,43, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;
4,02, 1H(m), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{OCH}}}$;
4,31, 2H(s), $-\text{CH}_2-$
7,17, 5H(s), -H

Esimerkki 4

Seosta, jossa oli 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-dikloori-propaania, 59,1 osaa isopropyyliamiinia ja 59,1 osaa vettä, sekoitettiin 48 tuntia autoklaavissa 90°C :ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, käsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja tislattiin alipaineessa. Näin saatiin 17,4 osaa 3-bentsyylioksi-1-isopropyyliatsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli $105-107^\circ\text{C}$ 267 Pa paineessa. Saanto oli 85 %. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

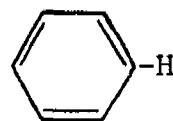
IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 2960, 2825, 1450, 1355, 1185,
1130, 1050, 1010, 700

NMR (CCl_4) ppm: 0,85, 6H(d), $-\text{CH}_3$;
2,20, 1H(m), >HCH ;
2,70, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;
3,43, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;

4,00, 1H(m), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{OCH}}}$;

4,32, 2H(S), $-\text{CH}_2-$;

7,18, 5H(S),



Esimerkki 5

Seosta, jossa oli 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-dikloori-propaania, 71,3 osaa tert.-butyyliamiinia ja 50 osaa vettä, sekoitettiin 48 tuntia autoklaavissa 90°C :ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, käsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja tislattiin alipaineessa. Näin saatiin 17,5 osaa 3-bentsyylioksi-1-(tert.-butyyli)atsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli $94-96^{\circ}\text{C}$ 267 Pa paineessa. Saanto oli 80 %. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 2950, 1450, 1360, 1225, 1150, 1060, 690

NMR (CCl_4) ppm: 0,89, 9H(S), $-\text{CH}_3$;

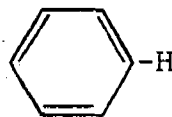
2,95, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;

3,33, 3H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;

4,00, 1H(m), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{OCH}}}$;

4,30, 2H(S), $-\text{CH}_2-$;

7,17, 5H(S),



Esimerkki 6

Autoklaavissa olevaan liuokseen, jossa oli 4,1 osaa 3-bentsyylioksi-1-isopropyliatsetidiiniä 30 osassa etanolia, lisättiin 2 osaa Raney-nikkelikatalyyttiä ja suoritettiin pelkistys sekoittamalla näin saatua seosta 15 tuntia 40°C :ssa 10 000 kPa:n vety-paineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja jäljelle jäänyt etanoliliuos haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös tislattiin ali-

paineessa tai liuotettiin n-heksaaniin ja jäähdytettiin. Näin saatiin 1,9 osaa 1-isopropyyli-3-atsetidinolia valkoisina kiteinä. Tuotteen sulamispiste oli 56-57°C ja kiehumispiste 75-76°C 400 Pa paineessa. Saanto oli 82 %. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3100, 2960, 2825, 1465, 1410,
1340, 1210, 1160, 745

NMR (CCl_4) ppm: 0,90, 6H(d), $-\text{CH}_3$;
2,28, 1H(m), >NCH ;
3,73, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;
3,46, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;
4,20, 1H(m), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{OCH}}}$;
5,75, 1H(s), -OH

Esimerkki 7

Autoklaavissa olevaan liuokseen, jossa oli 4,4 osaa 3-bentsyylioksi-1-(tert.-butyyli)atsetidiiniä 30 osassa etanolia, lisättiin 2 osaa Raney-nikkelikatalyyttiä. Pelkistys suoritettiin sekoittamalla seosta 15 tuntia 40°C:ssa 10 000 kPa:n vetypaineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja jäljelle jäänyt etanoliliuos haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös liuotettiin n-heksaaniin ja jäähdytettiin. Näin saatiin 2,0 osaa 1-(tert.-butyyli)-3-atsetidinolia, jonka sulamispiste oli 42-43°C. Saanto oli 76 %. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3200, 2925, 1460, 1360, 1225,
1145, 1100, 980, 730

NMR (CCl_4) ppm: 0,97, 9H(s), $-\text{CH}_3$;
3,04, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;
3,38, 2H(t), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{CH}}}$;

4,37, 1H(m), $-\overset{|}{\underset{|}{\text{OCH}}}$;

6,30, 1H(S), -OH

Esimerkki 8

33,7 osaa 2-(p-metoksibentsyylioksi)-1,3-dibromipropaania, 70 osaa monometyyliamiinia ja 70 osaa vettä laitettiin autoklaaviin ja seosta sekoitettiin 48 tuntia 90°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, käsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja tislattiin alipaineessa. Näin saatiin 11,7 osaa 3-(p-metoksibentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli 85-87°C 267 Pa paineessa.

Esimerkki 9

Seosta, jossa oli 11 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-dibromipropaania, 30 osaa isopropyyliamiinia ja 30 osaa vettä, sekoitettiin ruostumattomassa autoklaavissa 2 tuntia 80°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, käsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja tislattiin alipaineessa. Näin saatiin 6,8 osaa 3-bentsyylioksi-1-isopropyliatsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli 104-107°C 267 Pa paineessa.

Esimerkki 10

7 osaa natriumhydroksidia liuotettiin 40 osaan vettä ja näin saatuun liuokseen lisättiin 15,3 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-diklooripropaania ja 10,5 osaa sek.-butyyliamiinia. Näin saatua seosta sekoitettiin 48 tuntia paineastiassa 80°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja uutettiin 100 osalla bentseeniä. Kun emäksinen osa uutettiin bentseenikerroksesta 50 osalla 4N suolahappoa ja vesikerros tehtiin emäksiseksi 4N natriumhydroksidilla, saatiin öljymäinen aine. Kun öljymäinen aine uutettiin 100 osalla eetteriä, eetteriliuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, eetteri haihdutettiin pois ja jäännös tislattiin alipaineessa, saatiin 12,2 osaa 1-(sek.-butyyli)-3-bentsyylioksiatsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli 87-88°C 133 Pa paineessa. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

NMR δ CCl_4 : ppm	0,60 - 1,55 7H(m)
	2,01 1H(m)
	2,67 2H(t)
	3,40 2H(t)
	3,98 1H(q)
	4,30 2H(s)
	7,13 5H(s)

IR ν CCl_4 (cm^{-1}): 2925, 1445, 1350, 1185, 1125, 1030, 700

Esimerkki 11

14 osaa kaliumhydroksidia liuotettiin 50 osaan vettä ja näin saatuun liuokseen lisättiin 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-diklooripropaania ja 14,6 osaa isobutyylimiamiinia. Seosta sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin käyttäen ulkoista jäähdytystä. Reaktiota jatkettiin 48 tuntia, emäksinen osa uutettiin talteen, kuivattiin, liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin alipaineessa. Näin saatiin 14,1 osaa 1-isobutyyl-3-bentsyylioksiatsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli 101-103°C 133 Pa paineessa. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

NMR δ CCl_4 : ppm	0,83 6H(d)
	1,59 1H(m)
	2,15 2H(d)
	2,70 2H(t)
	3,45 2H(t)
	4,03 1H(q)
	4,31 2H(s)

7,19 5H(s)

IR ν CCl_4 (cm^{-1}): 2900, 1450, 1360, 1185, 1175, 1050,
700

Esimerkki 12

8 osaa 1-(sek.-butyyli)-3-bentsyylioksiatsetidiiniä liuotettiin 15 osaan metanolia, liuokseen lisättiin 4 osaa Raney-nikkeli-katalyyttiä ja 0,1 osaa kaliumhydroksidia pelkistymisen tehostajaksi ja näin saatua seosta kuumennettiin neljä tuntia 30°C:ssa 4 000 kPa:n vetypaineessa. Kun katalyytti suodatettiin pois ja jäljelle jäänyt liuos väkevöitiin ja tislattiin alipaineessa, saatiin 3,9 osaa 1-(sek.-butyyli)-3-atsetidinolia, jonka kiehumispiste oli 65-66°C 66 Pa paineessa. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR ν CCl_4 (cm^{-1}): 3300, 3080, 2900, 2800, 1430,
1350, 1180, 1125, 1050, 980

NMR δ CCl_4 :
ppm: 0,6 - 1,7 8H(m)
2,05 1H(m)
2,73 2H(t)
3,47 2H(t)
4,20 1H(q)
5,77 1H leveä

Esimerkki 13

22 osaa 1-isobutyyli-3-bentsyylioksiatsetidiiniä liuotettiin 20 osaan metanolia, liuokseen lisättiin 5 osaa Raney-nikkelikatalyyttiä ja 0,1 osaa natriumhydroksidia reaktiontehostajaksi ja näin saatua seosta pelkistettiin 10 tuntia huoneen lämpötilassa 5 000 kPa:n vetypaineessa. Kun katalyytti suodatettiin pois ja jäljelle jäänyt liuos väkevöitiin ja tislattiin, saatiin 7,2 osaa 1-isobu-

tyyli-3-atsetidinolia, jonka kiehumispiste oli 45-46°C 66 Pa paineessa. Tuotteen IR- ja NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

IR ν CCl_4 (cm^{-1}): 3300, 3100, 2900, 2800, 1460,
1340, 1200, 1140, 1080, 1040, 980

NMR δ CCl_4 :
ppm
0,85 6H(d)
1,50 1H(m)
2,22 2H(d)
2,74 2H(t)
3,50 2H(t)
4,26 1H(q)
5,31 1H leveä

Esimerkki 14

Seosta, jossa oli 21,9 osaa 2-bentsyylioksi-1,3-dikloori-propaania, 24,2 osaa β -fenetyyliamiinia ja 40 osaa natriumhydroksidin 20-%:ista vesiliuosta, sekoitettiin 48 tuntia vesihauteella 70°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja uutettiin bentseenillä. Näin saatu bentseenikerros uutettiin 4N suolahapolla, suolahappouute tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja näin saatu liuos uutettiin eetterillä. Eetterikerros käsiteltiin tavalliseen tapaan ja eetteri haihdutettiin pois. Kun jäännös haihdutettiin alipaineessa, saatiin 6,2 osaa (23 % teoreettisesta määrästä) 1-fenetyyli-3-bentsyylioksiatsetidiiniä, jonka kiehumispiste oli 157-158°C 133 Pa paineessa. Tuotteen NMR-analyysitulokset olivat seuraavat:

NMR δ CCl_4 :
ppm
2,56 4H(s)
2,6 - 3,65 4H(m)
3,8 - 4,2 1H(m)
4,31 2H(s)

7,07 5H(s)

7,18 5H(s)

Esimerkki 15

4,7 osaa 3-bentsyylioksi-1-metyyliatsetidiiniä liuotettiin 20 osaan metanolia, liuokseen lisättiin 1 osa Raney-nikkelikatalyyttiä ja näin saatua seosta pelkistettiin 20 tuntia 100 kPa:n vetypaineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja metanoliliuos väkevöitiin. Öljymäisestä jäännöksestä saatiin 1,7 osaa 1-metyyliatsetidiinolia, jonka kiehumispiste oli 91-92°C 2,2 kPa paineessa.

Esimerkki 16

4,5 osaa 3-bentsyylioksi-1-etyyliatsetidiiniä liuotettiin 20 osaan metanolia ja liuokseen lisättiin 1,5 Raney-nikkeliä ja 1/50 ekvivalenttia natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin neljä tuntia autoklaavissa 40°C:ssa 5 000 kPa:n vetypaineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja jäljelle jäänyt liuos väkevöitiin. Kun öljymäinen jäännös tislattiin alipaineessa, saatiin 2,1 osaa 1-etyyli-3-atsetidinolia, jonka kiehumispiste oli 82-83°C 2,3 kPa paineessa. Tuotteen NMR-analyysitulokset ovat seuraavat:

NMR δ CCl_4 :	0,93 3H(t)
ppm	
	2,43 2H(q)
	2,73 2H(t)
	3,48 2H(t)
	4,22 1H(q)
	5,79 1H(s)

Esimerkki 17

4 osaa 3-bentsyylioksi-1-(n-propyyli)atsetidiiniä liuotettiin 30 osaan metanolia ja liuokseen lisättiin 2 osaa Raney-nikkeliä ja 1/10 ekvivalentti kaliumhydroksidia. Seosta pelkistettiin kolme tuntia autoklaavissa 40°C:ssa 4 000 kPa:n vetypaineessa.

Reaktioseos jäähdytettiin ja katalyytti suodatettiin pois. Kun saatu metanoliliuos väkevöitiin ja öljymäinen jäännös tislattiin alipaineessa, saatiin 1,5 osaa 1-(n-propyyli)-3-atsetidinolia, jonka kiehumispiste oli 60-61°C 66 Pa paineessa.

Esimerkki 18

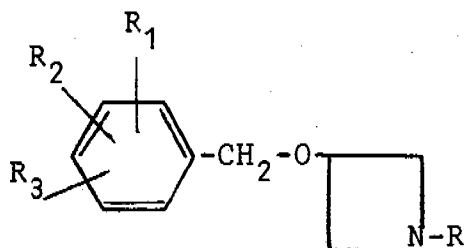
5 osaa 3-(p-metoksibentsyylioksi)-1-metyyliatsetidiiniä liuotettiin 30 osaan metanolia ja liuokseen lisättiin 1 osa 10 % hiilen pinnalla olevaa palladiumia ja 1/100 ekvivalenttia natriumhydroksidia. Seosta pelkistettiin 48 tuntia 100 kPa:n vetypaineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja saatu metanoliliuos väkevöitiin. Kun öljymäinen jäännös tislattiin alipaineessa, saatiin 0,9 osaa 1-metyyli-3-atsetidinolia, jonka kiehumispiste oli 90-92°C 2,2 kPa paineessa.

Esimerkki 19

4 osaa 3-bentsyylioksi-1-β-fenetyyliatsetidiiniä liuotettiin 25 osaan metanolia ja liuokseen lisättiin 2 osaa Raney-nikkeliä ja 1/50 ekvivalentti natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin 10 tuntia autoklaavissa 50°C:ssa 5 000 kPa:n vetypaineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja saatu metanoliliuos väkevöitiin. Kun öljymäinen jäännös tislattiin alipaineessa, saatiin 1,4 osaa 1-β-fenetyyli-3-atsetidinolia, jonka kiehumispiste oli 101-104°C 66 Pa paineessa.

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sen kaava on

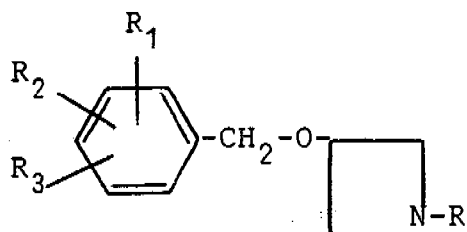


missä R on 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai 7-9 hiiliatomia sisältävä aralkyyliryhmä ja kukin ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 voi olla vety- tai halogeeniatomi, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, 1-3 hiiliatomia sisältävä halogenoitu alkyyliryhmä tai nitroryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 3-bentsyylioksi-1-isopropyylatsetidiini.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 3-bentsyylioksi-1-(tert.-butyyli)atsetidiini.

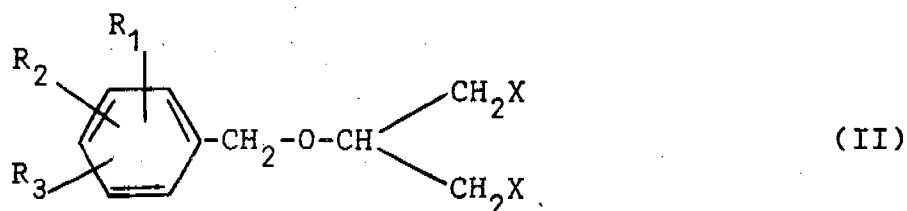
4. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa yhdiste, jonka kaava on



(I)

missä R on alkyyli- tai aralkyyliryhmä ja kukin ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 voi olla vety- tai halogeeniatomi, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, 1-3 hiiliatomia sisältävä halogenoitu alkyyliryhmä tai nitroryhmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste

Vain
CH₃O
p-atomien



missä X on halogeeniatomi tai reaktiivinen esteritähde ja R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä määriteltäviä, saatetaan reaktioon kaavan (III) mukaisen primäärisen amiinin kanssa



missä R on edellä määriteltä, ja näin saatu yhdiste muunnetaan haluttaessa vetypelkistyksellä kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi



missä R on edellä mainittu.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että reaktio suoritetaan veden tai inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että orgaaninen liuotin on bentsyylialkoholi.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että primäärinen amiini lisätään reaktiosysteemiin vesiliuoksena.

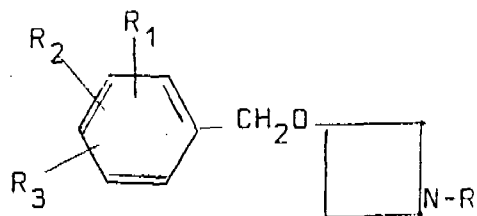
8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että primääristä amiinia käytetään yli stökiometrisen määrän, edullisesti 2-5 moolia per mooli kaavan (II) mukaista yhdistettä.

9. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että vetypelkistys suoritetaan metallikatalyytin läsnäollessa, joka voi olla Raney-nikkeli, Raney-koboltti, Urushibara-nikkeli, palladium tai platina.

10. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että vetypelkistys suoritetaan lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 100°C välillä, ja käyttäen 100 - 10 000 kPa:n vetypainetta.

Patentkrav:

1. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln

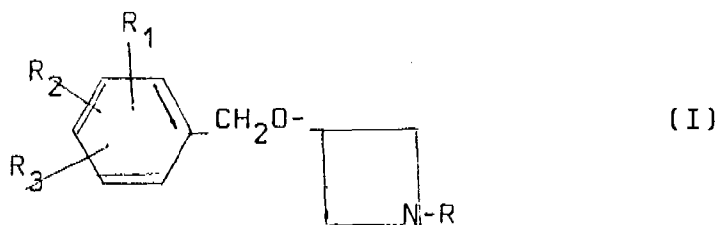


vari R är en alkylgrupp med 1-12 kolatomer eller en aralkylgrupp med 7-9 kolatomer, och var och en av R₁, R₂ och R₃ betecknar en väte eller halogenatom, en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, en alkoxigrupp med 1-3 kolatomer, en halogenerad alkylgrupp med 1-3 kolatomer eller en nitrogrupp.

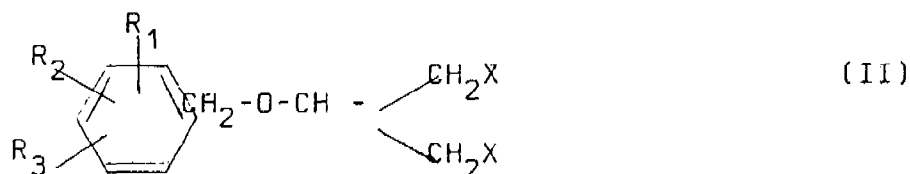
2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 3-bensyloxi-1-isopropylazetidin.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 3-bensyloxi-1-tert.-butylazetidin.

4. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari R står för en alkyl- eller aralkylgrupp, och var och en av R₁, R₂ och R₃ betecknar en väte- eller halogenatom, en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, en alkoxigrupp med 1-3 kolatomer, en halogenerad alkylgrupp med 1-3 kolatomer eller en nitrogrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formeln



vari X är en halogenatom eller en reaktiv esterrest, och R_1 , R_2 och R_3 är som ovan definierats, med ett primärt amin med formeln



vari R är som ovan definierats, och valfritt omvandlar medelst en väteproduktion till en förening med formeln



vari R är som ovan definierats.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av vatten eller ett inert organiskt lösningsmedel.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda organiska lösningsmedel är bensylalkohol.

7. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det primära aminet tillsätts reaktionssystemet i form av en vattenlösning.

8. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det primära aminet används i ett stökiometriskt överskott, särskilt i en mängd av 2-5 mol per mol förening med formeln (ii).

9. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda vätereduktion utföres i närvaro av en metallkatalysator vald bland Raney nickel, Raney kobolt, Urushibara nickel, palladium eller platina.

10. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att vätereduktionen utföres vid en temperatur i området från rumstemperatur till $100^{\circ}C$ och under ett vätetryck från 1 till 100 atmosfärer.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknings-

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
 nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland H 2058532 (C07c 93/14)
 Sveitsi - Schweiz P 549013 (C07d 25/00)
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
 eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

56-79

 Helle

Allekirjoitus