



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45661

Kl. 12 p. 5

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych azetydyny

Patent trwa od dnia 25 lipca 1958 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych azetydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe albo różne grupy alkilowe, aryłowe albo aralkilowe, R_3 wodór, grupę acylową, aryłową albo aralkilową, a R_4 oznacza wodór, grupę alkilową, aryłową albo aralkilową, ewentualnie resztę piperidyli-4, przy czym R_3 i R_4 razem z atomem azotu znajdującego się na zewnątrz pierścienia azetydynowego mogą oznaczać nasycony lub nienasycony ewentualnie podstawiony albo zawierający jeszcze dalszy heteroatom układ heterocykliczny, polega na reakcji pochodnej hydrazyny o wzorze ogólnym 2, w którym reszty R_5 i R_6 mają to samo znaczenie co R_3 i R_4 , przy czym obie reszty łącznie mogą również oznaczać resztę alkylidenową, na przykład izopropylidenową, lecz nie mogą jednak oznaczać wodoru, ze zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu malonowego, o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a X i Y oznaczają chlor, brom, azot, niższą grupę alkoksylową albo pierwszorzędową grupę alkoksylo-

wą albo pierwszorzędową grupę aminową i od-
szczepia się ewentualnie obecną grupę alkili-
denową lub ewentualnie obecną grupę acy-
lową.

Pochodne azetydyny o wzorze 4 podstawio-
ne w położeniu 1 resztą N-alkilopiperidyliową-4
można też otrzymać, gdy pochodną azetydyny
o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 posiadają wy-
żej podane znaczenie, a R_3 i R_4 zastępują ato-
my wodoru, kondensuje się z 4-piperydonem,
o ogólnym wzorze 5, w którym R_7 zastępuje
niższą grupę alkilową, powstały hydrazon
o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 , R_2 i R_7 ma-
ją wyżej podane znaczenie, redukuje się, a dru-
gorzędową grupę aminową ewentualnie acy-
luje się.

Otrzymane według wynalazku nowe po-
chodne 2,4-dwuketoazetydyny odznaczają się
tym, że są one podstawione w położeniu 1 gru-
pą aminową. Grupa ta może być niepodstawio-
na lub też może być podstawiona przez wyżej
wymienione podstawniki. Tak na przykład
podstawnikiem w grupie aminowej może być

grupa arylowa, na przykład grupa fenylowa, grupa aralkilowa, na przykład grupa benzylo-
wa, albo grupa acylowa. Jako grupy acylowe
wchodzą w rachubę głównie reszty kwasów
alifatycznych i aromatycznych, na przykład
reszty acetylowe, propionylowe, butyrylowe,
walerylowe, benzoylowe. Jako reszty acylowe
należy tu również rozumieć reszty arylokarba-
mylowe, na przykład resztę fenylokarbamylow-
ą, alkilo- ewentualnie aryloliokarbamylow-
ą, na przykład resztę fenyliokarbamylow-
ą i resztę karboaryloksylow-ą, na przykład karbo-
fenoksylo-ą. Drugim podstawnikiem w gru-
pie aminowej może być różniący się od po-
przednio wymienionego podstawnika podsta-
wnik taki, jak reszta arylo- lub aralkilowa
albo alkilowa, na przykład grupa metylowa,
etylowa, butylowa. Reszta ta może również
występować zamiast reszty 4-piperydylowej.
Reszty R_3 i R_4 przy azocie aminowym mogą
łącznie oznaczać grupę alkilidenow-ą, na przy-
kład izopropylidenow-ą; również mogą obie
reszty łącznie oznaczać dwuwartościow-ą resztę
4-piperydonow-ą. Oprócz tego obie reszty mo-
gą tworzyć razem z łączącym je atomem azotu
aminow-ą resztę heterocykliczn-ą. Powyższe
reszty mogą być nasycone lub nienasycone
albo ewentualnie podstawione; mogą one być
wielopięścieniowe i ewentualnie zawierać dal-
sze heteroatomy. Takimi pierścieniami hetero-
cyklicznymi mogą być na przykład piperydyna,
pirolidyna, karbazol, piperazyna itd.

Reszty R_1 i R_2 mogą oznaczać dowolne jedna-
kowe lub różne reszty alkilowe, arylo- lub
aralkilowe, na przykład grupę metylow-ą, pro-
pylow-ą, butylow-ą, heksylow-ą, benzylo-
w-ą i toliłow-ą.

Nowe pochodne azetydynowe według wy-
nalazku wytwarza się w taki sposób, iż jedno-
lub dwupodstawion-ą pochodn-ą hydrazyny, na
przykład (N-metylopiperydylo-4)-hydrazynę roz-
puszczon-ą w organicznym rozpuszczalniku takim,
jak czterohydrofuran, chlorek metylenu, chlo-
roform, benzen, wkrapla się chłodząc lub
w temperaturze pokojowej, do roztworu zdol-
nej do reakcji pochodnej kwasu malonow-ego,
na przykład dwuchloru dwufenylomalonylo-
wego. Mieszanin-ę zadaje się wodnym roztworem
wodorotlenku potasow-ego albo trzeciorzędowej
zasady na przykład trójetylaminy w celu
związania uwolnion-ego chlorowodoru, a mie-
szanin-ę w celu zakończenia reakcji pozostawia
się w ciągu pewnego okresu czasu w tempe-
raturze pokojowej, albo w temperaturze oko-
ło 65—70°.

Jako rozpuszczalnik można również stosować
trzeciorzędow-ą zasadę organiczn-ą, na przykład
pirydynę, wówczas dodatek środka wiążącego
chlorowcowodor nie jest potrzebny. Produkty
końcowe są w temperaturze pokojowej stałymi,
krystalicznymi związkami. Można je wy-
odrębnić z mieszaniny reakcyjnej znanymi
sposobami na przykład przez odparowanie mie-
szaniny reakcyjnej i oczyszczenie pozostałości
metod-ą chromatograficzn-ą i (albo) przez prze-
kryształizowanie. Związki te można destylować
w próżni bez rozkładu, dzięki czemu można
je oczyszczać przez frakcjonowanie w próżni.
W przypadku, gdy jako produkt wyjściowy
stosuje się acylowan-ą pochodn-ą hydrazyny,
otrzymuje się w myśl wynalazku pochodne
1-acyloaminoazetydynowe. O ile zamierza się
wytwarzać związki inne niż acylowe, wówczas
można odszczepić grupę acylow-ą znanymi spo-
sobami, na przykład przez ogrzewanie z kwa-
sami mineralnymi.

W celu wytworzenia pochodnych azetydyny
z woln-ą grup-ą aminow-ą w położeniu 1 podda-
je się korzystnie reakcji podstawione, zdolne
do reakcji pochodne kwasu malonow-ego, na
przykład dwuchlorek dwuetylomalonylu z al-
kilidenohydrazynami, na przykład izopropyl-
idenohydrazyn-ą (hydrazonem acetonu) w obo-
jętnym rozpuszczalniku, takim jak na przy-
kład chloroform, chlorek metylenu, czterohy-
drofuran, lub benzen, w obecności trójetyl-
aminy. Rozcieńczon-ą eterem mieszanin-ę reak-
cyjną zagęszcza się po przesączeniu, a pozosta-
łość po zagęszczeniu, zawierając-ą pochodn-ą
1-alkilidenoamino- lub izopropylidenoamino-2,4-
dwuketoazetydyny oczyszcza się przez desty-
lację pod próżni-ą. Z tak otrzymanych związków
odszczepia się grupę alkilidenow-ą, ewentualnie
izopropylidenow-ą przez traktowanie alkanolo-
wym roztworem chlorowodoru na zimno, przy
czym powstają 1-amino-2,4-dwuketoazetydyny.
Można je przekształcać przez reakcję z N-alkilo-
4-piperydonem w etanolu, albo obojętnym or-
ganicznym rozpuszczalniku, na przykład chlo-
roformie, chlorku metylenu, czterohydrofuranie
lub benzynie, a otrzymany hydrazon redukować
za pomocą katalitycznie uaktywnion-ego wodoru
na żadan-ą hydrazynę. O ile zamierza się wy-
twarzać w ten sposób acylowane pochodne,
grupę acylow-ą wprowadza się w znany sposób.

Wytworzone według wynalazku azetydyno-
2,4-diony stanowią now-ą grupę związków, które
dzięki wybitnym właściwościom farmako-
dynamicznym i nieznanemu działaniu to-
ksycznemu nadają się jako środki lecznicze.

Liczne związki wykazują w doświadczeniach ze zwierzętami silne działanie antiflogistyczne. Wstrzymują one u szczurów występowanie obrzęku po wprowadzeniu podskórnym formaliny. Ponadto wykazują silne działanie analgetyczne. Nadają się do leczenia chronicznego reumatyzmu, chronicznej reumatycznej poliartritis i różnych schorzeń artretycznych.

Wzór strukturalny nowego związku wskazuje, że cząsteczka zawiera grupy zdolne do reakcji. Wynika z tego, że substancje otrzymywane sposobem według wynalazku można przeprowadzać w inne produkty. Związki te są również farmakologicznie czynne i można je stosować jako środki lecznicze. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą służyć również jako półprodukty do wyrobu innych środków leczniczych. Następujące przykłady służą do wyjaśnienia przeprowadzania w praktyce sposobu według wynalazku, nie ograniczają one jednak wynalazku. W przykładach podane są temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia podane są bez korekty.

Przykład I. Do roztworu 2,93 g dwuchlorku dwufenylomalonylowego w 40 ml chloroformu wkrapla się powoli mieszając i chłodząc lodem roztwór zawierający 1,08 g fenylhydrazyny i 2,8 ml trójetyleaminy w 30 ml chloroformu. Po ukończonym dodawaniu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przemywa się kolejno 2n kwasem solnym i 1n roztworem sody, suszy za pomocą siarczanu sodowego i odparowuje w próżni do sucha. Jednorazowe przekrystalizowanie surowego produktu z mieszaniny etanolu i ligoiny daje 1-fenylamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydynę, w postaci igieł, o temperaturze topnienia 115—116°, która po kilkakrotnym przekrystalizowaniu wzrasta do 116,5—117,5°.

Przykład II. Do roztworu 47,5 g dwuchlorku dwufenylomalonylowego w 275 ml czterohydrofuranu wkrapla się mieszając i chłodząc lodem roztwór 20,91 g (1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny w 80 ml czterohydrofuranu i następnie 45 ml trójetyleaminy. Następnie ogrzewa się mieszaninę w dalszym ciągu mieszając w ciągu 4 godzin do wrzenia. Po ochłodzeniu rozcieńcza się eterem i ekstrahuje 2n kwasem solnym, alkalizuje kwaśny wodny wyciąg chłodząc lodem za pomocą stężonego ługu sodowego i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza w próżni. Krystaliczną pozosta-

łość przekrystalizowuje się jednorazowo w etanolu. Otrzymuje się 1-(1-metylopiperydylo-4')-amino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydynę w postaci krótkich igieł, o temperaturze topnienia 173—174°. Chlorowodorek wykrywalizowany z mieszaniny etanolowo-eterowej topnieje w temperaturze 228—232°.

Przykład III. Do roztworu 9,85 g dwuchlorku dwuetyleomalonylowego w 200 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór zawierający 6,45 g (1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny oraz 14,0 ml trójetyleaminy w 70 ml chlorku metylenowego. Po ukończonym wkrapłaniu miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i następnie wytrząsa z oziębionym lodem roztworem wodorotlenku sodowego nasycenym solą kuchenną, suszy za pomocą siarczanu sodowego i zagęszcza w próżni. Pozostałość ekstrahuje się w temperaturze pokojowej za pomocą eteru. Część nierozpuszczalną odsącza się i przesącza zagęszcza w próżni. Pozostałość ekstrahuje się za pomocą wrzącego eteru naftowego, wyciąg odsącza się przez filtr szklany i zagęszcza do małej objętości, przy czym krystalizuje 1-(1'-metylopiperydylo-4')-amino-3,3-dwuetyle-2,4-dwuketoazetydyna w cienkich spłisnionych igłach. Po ponownym przekrystalizowaniu w eterze naftowym otrzymana substancja topnieje w temperaturze 94—95°. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 227—229°.

Przykład IV. Do roztworu 5,86 g dwuchlorku dwufenylomalonylowego w 160 ml chloroformu wkrapla się powoli stale mieszając i chłodząc lodem roztwór zawierający 3,42 g ω-acetylo-ω-(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny i 5,6 ml trójetyleaminy w 80 ml chloroformu. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym wytrząsa z 20%owym wodorotlenkiem sodowym oziębionym lodem, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w oziębionym lodem roztworze 2n kwasu solnego, przemywa roztwór eterem, następnie alkalizuje oziębionym lodem roztworem stężonego wodorotlenku sodowego, w trakcie chłodzenia lodem i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Surowy krystaliczny produkt przekrystalizowuje się w mieszaninie eteru, chlorku metylenowego i eteru naftowego, otrzymując czystą 1-(1'-metylopiperydylo-4')-acetylamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydynę, o temperaturze topnienia 175°.

Przykład V. Do roztworu 9,85 g dwu-chlorku dwuetylomalonowego w 250 ml chlor-ku metylenowego wkrapla się powoli w trakcie mieszania chłodząc lodem roztwór zawierają-
cy 8,55 g ω -acetylo- ω -(1-metylopiperydylo-4)-hydrazynę i 14,0 ml trójetiloaminy w 100 ml chloru metylenowego. Następnie miesza się jeszcze 3 godziny w temperaturze pokojowej, po czym wytrząsa z 20% ω -owym oziębionym lodem roztworem wodorotlenku sodowego na-syconym chlorkiem sodowym, suszy nad siar-czanem sodowym i zagęszcza w próżni. Suro-
wy produkt rozpuszcza się w małej ilości me-tanolu, zadaje mieszaniną kwasu solnego i me-tanolu aż do reakcji kwaśnej i zagęszcza w próżni do sucha. Chlorowodorek 1-(1'-me-tylopiperydylo-4')-acetyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyny przekrystalizowuje się w mieszaninie acetonu i eteru. Topnieje on w temperaturze 228—231°. Wolną zasadę można krystalizować z mieszaniny eteru i eteru nafto-
wego (ślupki).

Przykład VI. 0,5 g 1-(1'-metylopiperydy-lo-4')-acetyloamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuke-toazetydyny (otrzymanej według przykładu IV) ogrzewa się z 25 ml 2n kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną do tempera-tury 100°. Roztwór chłodzi się do temperatu-ry 0°, następnie alkalizuje w temperaturze 0—5° za pomocą stężonego wodorotlenku so-dowego i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje przy zwilżeniu eterem w postaci igieł. Kryształy topnieją w temperaturze 173—174° i dają w mieszaninie z produktem wyjściowym silną depresję, zjawisko to nie występuje u związku podanego w przykła-dzie II.

Przykład VII. 2,4 g 1-(1'-metylopipery-dylo-4)-acetyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketo-azetydyny (otrzymanej według przykładu V) ogrzewa się z 20 ml 0,385 n kwasu solnego przez 1 godzinę na łaźni wodnej i zagęszcza roztwór w próżni do sucha. Pozostałość wytrzą-sa się z oziębionym lodem 20% ω -owym roztwo-rem wodorotlenku sodowego, nasyconym chlorkiem sodowym oraz chloroformem, roztwór chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Po dwukrotnym prze-krystalizowaniu w eterze naftowym otrzymuje się wolny od acetylu związek w postaci kry-stalicznej, o temperaturze topnienia 92—93°. Związek ten nie daje depresji ze związkiem opisanym w przykładzie III.

Przykład VIII. Do roztworu 11,72 g dwu-chlorku dwufenylomalonowego w 250 ml chloru metylenowego wkrapla się powoli mie-szając i chłodząc lodem roztwór zawierający 2,96 g acetylohydrazyny i 11,2 ml trójetiloami-ny w 100 ml chloru metylenu. Po ukończonym dodawaniu miesza się roztwór jeszcze w cią-gu 1 godziny bez chłodzenia i następnie za-gęszcza w próżni aż do silnego wydzielania soli. Pozostałość rozcieńcza się eterem do podwójnej objętości i po niedługim staniu odsąca chlorowodorek trójetiloaminy, a prze-sącz zagęszcza w próżni. Kryształiczny produkt przekrystalizowuje się w mieszaninie eteru, chloru metylenu i eteru naftowego. Otrzymu-je się 1-acetyloamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwu-
ketoazetydyny w kryształach, o temperaturze topnienia 174—176°.

Przykład IX. 1,0 g 1-acetyloamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyny (otrzymanej według przykładu VIII) ogrzewa się w 10 ml 1n kwasu solnego i 5 ml dioksanu w ciągu 1 godziny na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury 0° i w tej temperaturze alkalizu-je stężonym roztworem wodorotlenku sodowe-go i ekstrahuje chloroformem. Wysuszony nad siarczanem sodowym roztwór chloroformowy zagęszcza się w próżni. Otrzymuje się olej, z którego po pewnym czasie krystalizuje 1-ami-no-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyna. Po krystalizacji w mieszaninie chloru metylenu i eteru naftowego otrzymuje się produkt w po-staci igieł, o temperaturze topnienia 120—122°.

Przykład X. Roztwór 14,6 g dwuchloru dwufenylomalonowego w 120 ml czterohydro-furanu zadaje się chłodząc lodem i dobrze mie-szając 14 ml trójetiloaminy i następnie kropla-mi w ciągu 1 godziny roztworem 5 g 1-amino-piperydyny w 140 ml czterohydrofuranu. Na-stępnie ogrzewa się w ciągu 5 godzin do wrze-nia i odsąca po ochłodzeniu mieszaniny reak-cyjnej od wydzielonego chlorowodoru trój-etyloaminy. Przezroczysty przesącz zagęszcza się w temperaturze 70° pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Gęstą, ciągliwą pozosta-łość zadaje się 200 ml mieszaniny złożonej z równych objętości benzenu i eteru naftowe-go, odsąca od nierozpuszczalnej części i prze-zroczysty roztwór wlewa na warstwę 400 g tlenku glinowego. Kolumnę eluuje się miesza-niną benzenu i eteru naftowego w stosunku (1:1) i eluat zagęszcza w temperaturze 70° pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Z gęstej pozostałości otrzymuje się przez frakcjonowa-

na krystalizację z eteru etylowego eterem naftowym czystą 1-(piperidyl-1')-2,4-dwuketo-3,3-dwufenyloazetydynę, o temperaturze topnienia 80—81°.

Przykład XI. Roztwór 14,65 g dwuchloru dwufenylomalonylowego w 250 ml chlorku metylenowego zadaje się w temperaturze pokojowej, dobrze mieszając, kroplami roztworem 4,3 g 1-aminopirolidyny w 100 ml trójetyloaminy. Miesza się przez noc i następnie ekstrahuje lekko mętny roztwór za pomocą 150 ml nasyconego roztworu dwuwęglanu sodowego i następnie dwukrotnie 150 ml wody. Następnie chlorek metylenu odparowuje się w temperaturze 50° pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w około 200 ml mieszaniny benzenu i eteru naftowego w stosunku 1:1 i wlewa roztwór na kolumnę z 400 g tlenku glinowego. Kolumnę eluuje się za pomocą mieszaniny rozpuszczalników, a mianowicie benzenu i eteru naftowego w stosunku 1:1 i eluat odparowuje do sucha w temperaturze 70° pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymana pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Z frakcji przechodzącej w temperaturze 200—230°/0,3 mm otrzymuje się przez krystalizację z eteru etylowego i eteru naftowego czystą 1-(pirolidyl-1')-3,3-dwufenyl-2,4-dwuketoazetydynę, o temperaturze topnienia 77—79°.

Potrzebną jako produkt wyjściowy 1-aminopirolidynę otrzymuje się w następujący sposób: roztwór 71 g pirolidyny w 75 ml wody chłodząc lodem i dobrze mieszając zobojętnia się za pomocą wyliczonej ilości 30%-owego kwasu siarkowego i następnie zadaje kroplami roztworem 170 g azotynu sodowego w 220 ml wody. Temperatura mieszaniny reakcyjnej nie powinna przekroczyć 10°. Po skończonym dodawaniu roztworu azotynu sodowego, miesza się jeszcze jedną godzinę w temperaturze pokojowej i następnie ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Wysuszony nad siarczanem sodowym wyciąg zagęszcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość frakcjonuje. Otrzymana 1-nitrozopirolidyna wrze w temperaturze 98,5—99,5° przy 12 mm Hg. Zawiesinę 14,5 g wodorku litowoglinowego w 600 ml absolutnego czterohydrofuranu zadaje się w temperaturze pokojowej, kroplami roztworem 37,65 g 1-nitrozopirolidyny w 600 ml absolutnego czterohydrofuranu. Następnie miesza się jeszcze przez noc i rozkłada mieszaninę reakcyjną chłodząc lodem, w atmosferze azotu, za pomocą roztworu 100 g wodorotlenku

sodowego w 100 ml wody. Roztwór czterohydrofuranu dekantuje się, a pozostały lepki osad przemywa chlorkiem metylenu. Wysuszone nad wodorotlenkiem sodowym połączone wyciągi organiczne odparowuje się do sucha pod normalnym ciśnieniem. Przez frakcjonowanie pozostałości pod ciśnieniem atmosferycznym otrzymuje się czystą 1-aminopirolidynę o temperaturze wrzenia 120—122°.

Przykład XII. Roztwór 14,65 dwuchloru dwufenylomalonylowego w 250 ml chlorku metylenu zadaje się chłodząc lodem i dobrze mieszając kroplami roztworem 6,45 g 1-etylo-4-aminopiperazyny w 100 ml trójetyloaminy. Następnie miesza się dalej przez noc w temperaturze pokojowej, po czym ekstrahuje mieszaninę reakcyjną dwukrotnie 75 ml nasyconego roztworu dwuwęglanu sodowego i dwukrotnie 100 ml wody. Chlorek metylenu odparowuje się w temperaturze 60° pod zmniejszonym ciśnieniem, a gęstą pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Z frakcji przechodzącej w temperaturze 200—250°/0,3 mm Hg uzyskuje się przez wielokrotną krystalizację z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego czystą 1-(1'-etylopiperazylo-4')-3,3-dwufenyl-2,4-dwuketoazetydynę, o temperaturze topnienia 93,5—96,5°. W celu otrzymania chlorowodoru wprowadza się do eterowego roztworu zasady, gazowy chlorowodor aż do wystąpienia kwaśnej reakcji na papierek Kongo. Wydzielony surowy chlorowodorek odsąca się i przez dwukrotną krystalizację w etanolu i eterze otrzymuje się czysty chlorowodorek 1-(1'-etylopiperazylo-4')-3,3-dwufenyl-2,4-dwuketoazetydyny, o temperaturze topnienia 199,5—203,5° (z rozkładem). Chlorowodorek krystalizuje z 1 molem etanolu.

Przykład XIII. Roztwór 8,2 g dwuchloru dwufenylomalonylowego w 200 ml chlorku metylenu zadaje się kroplami w temperaturze pokojowej, dobrze mieszając, roztworem 4 g 1-izopropyl-4-aminopiperazyny w 100 ml trójetyloaminy. Pozostawia się na noc mieszając w dalszym ciągu i ekstrahuje następnie mieszaninę reakcyjną dwukrotnie 100 ml nasyconego roztworu wodnego dwuwęglanu sodowego i dwukrotnie 100 ml wody. Następnie chlorek metylenu odparowuje się w temperaturze 80° pod zmniejszonym ciśnieniem, gęstą pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Z frakcji przechodzącej w temperaturze 200—245°/0,3 mm Hg otrzymuje się czystą 1-(1'-izopropylpiperazylo-4')-3,3-dwufenyl-2,4-dwuketoazetydynę przez frakcjonowaną krystalizację z eteru etylowego.

i eteru naftowego. Temperatura topnienia 101—103°. W celu otrzymania chlorowodoru zadaje się metanolowy roztwór zasady małym nadmiarem metanolowego roztworu kwasu solnego i odparowuje do sucha. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu pozostałości w etanolu i eterze otrzymuje się czysty chlorowodorek 1-(1'-izopropylpiperazylo-4')-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyny. Temperatura topnienia 241—246° (rozkład). Chlorowodorek krystalizuje z 1 cząsteczką etanolu.

Przykład XIV. Do roztworu 14,65 g dwuchloru dwufenyloamalonowego w 50 ml absolutnej pirydyny dodaje się chłodząc i dobrze mieszając w temperaturze 5° kroplami roztwór 9,2 g ω,ω -dwufenylohydrazyny w 30 ml pirydyny. Miesza w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, wylewa do wody, odsącza wydzielony osad, przemywa dobrze wodą i suszy. Surowy produkt przekrystalizowuje się na zmianę w chloroformie i acetonie. Otrzymuje się najpierw trudno rozpuszczalny w chloroformie bis-dwufenylohydrazyd kwasu dwufenyloamalonowego, następnie jako główny produkt z acetonu 1-dwufenyloamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyny. Produkt krystalizuje w blaszkach o temperaturze topnienia 186—187°.

Przykład XV. Do roztworu 3,94 g dwuchloru dwuetyloamalonowego w 25 ml benzenu dodaje się najpierw roztwór 3,68 g ω,ω -dwufenylohydrazyny w 15 ml benzenu i następnie kroplami dobrze mieszając w temperaturze 5°, 16 ml 2,52 wodorotlenku sodowego. Następnie miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 5°, po czym 4 godziny w temperaturze pokojowej, sączy wydzielony osad [bis-dwufenylohydrazyd kwasu dwufenyloamalonowego], przemywa roztwór benzenowy wodą i roztworem soli kuchennej, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozcieńcza się eterem, odsącza małą ilość bis-dwufenylohydrazidu kwasu dwufenyloamalonowego, a ług macierzysty po odparowaniu eteru destyluje się w wysokiej próżni. Przechodząca w temperaturze 130—160°/0,02 mm Hg frakcja daje po przekrystalizowaniu z metanolu 1-dwufenyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyny, w postaci słupków. Produkt po przekrystalizowaniu w heksanie i metanolu posiada temperaturę topnienia 81—83°.

Przykład XVI. Do roztworu 5,86 g dwuchloru dwufenyloamalonowego w 25 ml pirydyny dodaje się kroplami chłodząc i mieszając roztwór 3,9 g ω -benzylo- ω -fenylohydrazyny

w 25 ml pirydyny. Następnie miesza się jeszcze 5 godzin w temperaturze pokojowej i odsącza wydzielony chlorowodorek pirydyny i zagęszcza przesącz w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, roztwór przemyma wodą, zimnym 1n kwasem solnym i roztworem dwuwęglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Ciemno brunatną gęstą pozostałość rozpuszcza się w gorącym metanolu, przy czym krystalizacja zaczyna się już na ciepło. 1-(N-benzylo-N-fenylo)-amino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyna krystalizuje w postaci graniastosiłupów, które po przekrystalizowaniu w etanolu i acetonie topnieją w temperaturze 139—141°.

Przykład XVII. Do roztworu 15,76 g dwuchloru dwufenyloamalonowego w 100 ml pirydyny dodaje się kroplami dobrze mieszając w temperaturze 5° roztwór 8,64 g fenylohydrazyny w 50 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się 4 godziny w temperaturze pokojowej, sączy od wydzielonego chlorowodoru pirydyny i zagęszcza roztwór. Pozostałość zadaje się wodą lodową i eterem i odsącza od nierozpuszczalnego związku bis-fenylohydrazidu kwasu dwufenyloamalonowego. Wodną warstwę oddziela się, roztwór eterowy wytrząsa trzykrotnie zimnym 1n kwasem solnym i następnie 5-krotnie roztworem węglanu potasowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w czterochlorku węgla i zadaje heksanem, przy czym wykryształizowuje 1-fenyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyna o temperaturze topnienia 72—75°. Ług macierzysty zagęszcza się i pozostałość rozdziela chromatograficznie na 100 g obojętnego tlenku glinu. Z frakcji eluowanych benzenem otrzymuje się przez krystalizację w mieszaninie czterochlorku węgla z heksanem jeszcze dalszą ilość 1-fenyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyny, o temperaturze topnienia 76—77°.

Przykład XVIII. Do roztworu 3,94 g dwuchloru dwuetyloamalonowego w 25 ml pirydyny dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 5° roztwór 3,64 g 9-aminokarbazolu w 10 ml pirydyny. Produkt miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, odsącza od wydzielonego chlorowodoru pirydyny i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a otrzymany roztwór przemyma 1n kwasem solnym i roztworem dwuwęglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w ciepłym etanolu. Na zimno wydziela

się 1-(karbazolilo-9')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyna, w postaci długich słupów, o temperaturze topnienia 120—122°. Z ługu macierzystego otrzymuje się frakcję o temperaturze topnienia 116—170°; ług ten ogrzewa się do wrzenia z 20 ml eteru, część nierozpuszczalna odsącza, a roztwór eterowy zagęszcza i pozostałość przekrystalizowuje w etanolu. Otrzymuje się dalszą frakcję, o temperaturze topnienia 117—120°. Związek ten topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu w temperaturze 120—122°.

Przykład XIX. Do roztworu 5,84 g dwuchlorku dwufenylomalonylowego w 25 ml pirydyny dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 5° roztwór 3,64 g 9-aminokarbazolu w 10 ml pirydyny. Produkt reakcji miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym mieszanina reakcyjna krzepnie na gęstą masę. Produkt wylewa się na wodę z lodem, odsącza osad, przemywa dobrze wodą i suszy. Surowy produkt krystalizuje się na zmianę z acetonu i chloroformu. Otrzymuje się 1-(karbazolilo-9')-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydynę w postaci graniastosłupów, o temperaturze topnienia 249—251°, która trudno się rozpuszcza w znanych rozpuszczalnikach, można ją jednak przekrystalizować w dużej ilości acetonu.

Przykład XX. Do roztworu 3,94 g dwuchlorku dwumetylomalonowego w 25 ml pirydyny dodaje się kroplami, mieszając w temperaturze 5° roztwór 3,96 g ω-benzyl-ω-fenyl-ohydrazyny w 25 ml pirydyny, miesza 5 godzin w temperaturze pokojowej i roztwór zagęszcza w próżni, odsączony od wytrąconego chlorowodoru pirydyny. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, przemywa wodą, zimnym 1n kwasem solnym i roztworem dwuwęglanu sodowego i po wysuszeniu nad siarczanem sodowym zagęszcza. Z eterowego roztworu krystalizują igły, które po przekrystalizowaniu w metanolu dają małą ilość substancji, o temperaturze topnienia 202—207°. Metanolowy ług macierzysty daje po zagęszczeniu pozostałość, którą ekstrahuje się wrzącym heksanem. Roztwór w heksanie przesączony przez węgiel daje po zagęszczeniu krótkie słupki, o temperaturze topnienia 75—82°. Ług eterowy zagęszcza się i oleistą pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Frakcję główną destylującą od 140—170°/0,08 mm Hg destyluje się ponownie w temperaturze wrzenia 140—155°/0,03 mm i następnie krystalizuje w metanolu; otrzymuje się słupki, o temperaturze

topnienia 78—82°. Obie atzej topliwe frakcje łączy się ze sobą i przekrystalizowuje najpierw z heksanu, a następnie z metanolu. Otrzymuje się przy tym 1-(N-benzyl-N-fenyl)-amino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynę, o temperaturze topnienia 81—83°.

Przykład XXI. Do roztworu 3,16 g dwuchlorku dwuetylomalonowego w 100 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami powoli mieszając i chłodząc lodem roztwór 4 g ω-karbofenoksy-ω-(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny i 4,5 ml trójetylloaminy w 50 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się całość w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, wytrząsa z zimnym 20%owym roztworem wodorotlenku sodowego, nasyconym chlorkiem sodowym, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się w eterze naftowym. Temperatura topnienia 88—90°. Chlorowodorek topnieje, po przekrystalizowaniu w mieszaninie acetonowo-eterowej w temperaturze 243—245°.

Przykład XXII. Do roztworu 9,77 g dwuchlorku dwufenylomalonylowego w 200 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 5,04 g 4-fenylsemikarbazylu i 9,45 ml trójetylloaminy w 150 ml mieszaniny chloroformu i czterohydrofuranu. Po skończonym dodawaniu miesza się dalej 5 godzin w temperaturze pokojowej i zagęszcza następnie na łaźni wodnej, aż zacznie się wydzielać chlorowodorek trójetylloaminy. Po ustaniu się na zimno, odsącza, przesącz znacznie zagęszcza na łaźni wodnej i zadaje eterem. Wydziela się 1-fenylkarbamylloamino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyna w postaci krystalicznej. Po przesączeniu krystalizuje się pochodną azetydyny w mieszaninie chlorku metylenu, acetonu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 183—185°.

Przykład XXIII. Do roztworu 3,94 g dwuchlorku dwuetylomalonowego w 100 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami mieszając i chłodząc lodem roztwór zawierający 4,66 g ω-benzyl-ω-(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny oraz 5,6 ml trójetylloaminy w 100 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się 1½ godziny w temperaturze pokojowej, wytrząsa z lodowatym 20%owym roztworem wodorotlenku sodowego, nasyconym chlorkiem sodowym, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru etylowego i naftowego. Temperatura topnienia 93—94°. Chlorowodorek topnieje po przekrystalizowaniu

w mieszaninie acetonu i eteru w temperaturze 215—216°.

Przykład XXIV. Do roztworu 5,7 g dwuchlorku dwubenzylomalonylowego w 150 ml chlorku metylenu dodaje się mieszając i chłodząc lodem kroplami roztwór zawierający 3,03 g ω -acetylo- ω -(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny i 4,97 ml trójetyluaminy w 60 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej, wytrząsa z oziębionym lodem 20%owym roztworem wodorotlenku sodowego, nasyconym chlorkiem sodu, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje chlorek metylenu w próżni. Oleistą pozostałość przemienia się w chlorowodorek za pomocą chlorowodoru rozpuszczonego w metanolu. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie etanolu i eteru otrzymuje się sól, o temperaturze topnienia 238—241°.

Przykład XXV. Do roztworu 4,5 g dwuchlorku dwu-n-propylomalonylowego w 150 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami roztwór 3,42 g ω -acetylo- ω -(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny i 5,6 ml trójetyluaminy w 100 ml chlorku metylenu i miesza jeszcze 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie proces prowadzi się w sposób opisany w poprzednich przykładach. 1-(1'-metylopiperydylo-4')-acetyloamino-3,3-dwu-n-propylo-2,4-dwuketoazetydynę przekrystalizowuje się w eterze naftowym. Temperatura topnienia 86—87°. Bromowodorek po przekrystalizowaniu w mieszaninie etanolu i eteru posiada temperaturę topnienia 187—188°.

Przykład XXVI. Do roztworu 3,94 g dwuchlorku dwuetylomalonoylowego w 150 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami mieszając i chłodząc lodem roztwór 3,7 g ω -propionylo- ω -(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny i 5,6 g trójetyluaminy w 100 ml chlorku metylenu i miesza w dalszym ciągu 3 godziny w temperaturze pokojowej. Dalszą przeróbkę prowadzi się znanymi sposobami. 1-(1'-metylopiperydylo-4)-propionyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynę przekrystalizowuje się z eteru naftowego. Temperatura topnienia 67—68°.

Przykład XXVII. Do roztworu 3,94 g dwuchlorku dwuetylomalonoylowego w 150 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 3,98 g ω -n-butyrylo- ω -(1-metylopiperydylo-4)-hydrazyny i 5,6 ml trójetyluaminy w 75 ml chlorku metylenu i miesza 3 godziny w temperaturze pokojowej. Dalsze postępowanie przeprowadza się znanymi sposobami 1-(1'-metylopiperydy-

lo-4')-n-butyryloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynę przekrystalizowuje się w eterze naftowym, temperatura topnienia produktu wynosi 72—73°. Chlorowodorek po przekrystalizowaniu w mieszaninie acetonu, eteru i benzeniu posiada temperaturę topnienia 198°.

Przykład XXVIII. Do roztworu 3,62 g 2-metylo-4-fenylotiosemikarbazydu w 10 ml pirydyny dodaje się wkraplając i mieszając w temperaturze 0—5° 3,38 g dwuchlorku dwumetylomalonoylowego. Po 1½ godziny mieszanina dodaje się 100 ml zimnego 1n kwasu solnego. Po pewnym czasie dekantuje się, pozostałość rozcieńcza wodą, a mokry osad, po przesączeniu przekrystalizowuje w etanolu, otrzymując nieznacznie spłśnione igły. Po dalszym przekrystalizowaniu w benzenie, etanolu i eterze związek spieka się w temperaturze 117° i topnieje w temperaturze 118—120°.

Przykład XXIX. Do roztworu 5,46 g 2-metylo-4-fenylotiosemikarbazydu w 15 ml pirydyny dodaje się w temperaturze 0°, mieszając, 5,61 g dwuchlorku dwuetylomalonoylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°, dodaje 150 ml zimnego 1n kwasu solnego, przy czym wydzielająca się oleista substancja krystalizuje po pewnym czasie. Kryształy odsąca się, przemywa kwasem solnym i wodą, przekrystalizowuje w metanolu i następnie w estrze octowym. Temperatura topnienia 151—154°, spiekanie występuje w temperaturze 144°.

Przykład XXX. Do roztworu 2,72 g 2-metylo-4-fenylotiosemikarbazydu w 10 ml pirydyny wkrapla się mieszając i chłodząc lodem 3,38 g dwuchlorku dwu-n-propylomalonylowego, po czym miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° i dodaje 100 ml zimnego 1n kwasu solnego. Wydzielający się olej po pewnym czasie krzepnie. Odsąca się utworzone kryształy, przemywa wodą i przekrystalizowuje kilkakrotnie z etanolu i benzeniu. Temperatura topnienia 116—119°.

Przykład XXXI. Do roztworu 29,5 g 2-fenylotiosemikarbazydu w 90 ml pirydyny dodaje się kroplami w temperaturze 0—10° w ciągu 45 minut 34,8 g dwuchlorku dwuetylomalonoylowego, przy czym po pewnym czasie wytrąca się osad. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, wylewa do oziębionej lodem wody, odsąca i pozostałość suszy w eksykatorze. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się związek w postaci słupków, który po uprzednim spieczeniu się topnieje w temperaturze 183—185°.

Przykład XXXII. 2 g 1-[metylo-(fenylo-*lotiokarbamyl*o)-amino]-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyny, otrzymanej w sposób opisany w przykładzie XXIX, ogrzewa się w kąpeli o temperaturze 170° w ciągu 10 minut. Po ochłodzeniu produkt reakcji destyluje się przy 11 mm Hg, przy czym główna część przechodzi w temperaturze 120—170°. Po oddzieleniu nieznacznej ilości substancji krystalicznej destylat rozpuszcza się w eterze, zadaje aniliną, krótko ogrzewa do wrzenia i oddziela od wydzielonego dwufenylo-*tiomocznika*. Przesącz wytrząsa się z 2n kwasem solnym, przemywa roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Oleistą pozostałość destyluje się przy 11 mm Hg, przy czym przy temperaturze łaźni 115—130° przechodzi bezbarwny olej. Otrzymaną w postaci oleju 1-metyloamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynam rozpuszcza się w pirydynie i zadaje chlorkiem p-toluenosulfonylu, a po dalszym traktowaniu w znany sposób przekrystalizowuje z etanolu otrzymaną 1-[metylo-(p-toluenosulfonylo)-amino]-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynam. Otrzymuje się płytki, o temperaturze topnienia 69—70°.

Przykład XXXIII. 2 g 1-[metylo-(fenylo-*lotiokarbamyl*o)-amino]-3,3-dwu-n-propylo-2,4-dwuketoazetydyny, otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie XXX, ogrzewa się na łaźni o temperaturze 170° w ciągu 10 minut. Następnie postępuje się jak w przykładzie XXXII. Otrzymuje się 1-metyloamino-3,3-dwu-n-propylo-2,4-dwuketoazetydynam, którą podobnie jak w przykładzie XXXII za pomocą chlorku p-toluenosulfonylu w pirydynie przeprowadza się w 1-[metylo-(p-toluenosulfonylo)-amino]-3,3-dwu-n-propylo-2,4-dwuketoazetydynam. Temperatura topnienia 93—95°.

Przykład XXXIV. Do roztworu 15,55 g dwuchlorku dwu-n-butylo-*malonylo*wego w 300 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 10,53 g ω -acetylo- ω -(1-metylo-*piperydylo*-4)-hydrazyny i 17,2 ml trójetyleaminy w 100 ml chlorku metylenowego. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, wytrząsa z 20%-owym oziębionym lodem wodorotlenkiem sodowym nasyconym solą kuchenną, suszy roztwór chlorku metylenowego nad siarczanem sodowym i w próżni odparowuje do sucha. Po jednorazowej krystalizacji w mieszaninie eteru i eteru naftowego 1-(1'-metylo-*piperydylo*-4')-acetyloamino-3,3-dwu-n-butylo-2,4-dwuketoazetydynam topnieje w temperaturze 102—

103°. W celu przeprowadzenia jej w chlorowodorek rozpuszcza się zasadę w metanolu i wprowadza chłodząc lodem chlorowódor, a otrzymany roztwór zagęszcza w próżni do sucha. Po czterokrotnym przekrystalizowaniu z benzenu i eteru naftowego chlorowodorek topnieje w temperaturze 183—185° (igły).

Przykład XXXV. Do roztworu 6,75 g dwuchlorku fenylo-*metylomalonylo*wego w 36 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 5,0 g ω -acetylo- ω -(1-metylo-*piperydylo*-4)-hydrazyny i 8,2 g trójetyleaminy w 15,5 ml chlorku metylenowego. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wytrząsa z 20%-owym, oziębionym lodem, roztworem wodorotlenku sodowego nasyconym solą kuchenną, roztwór chlorku metylenowego suszy nad siarczanem magnezowym, sączy przez oczyszczoną ziemię Fullera i zagęszcza w próżni do sucha. Krystaliczną pozostałość 1-(1'-metylo-*piperydylo*-4)-acetyloamino-3-metylo-3-fenylo-2,4-dwuketoazetydynam, przekrystalizowuje się z chlorku metylenowego i eteru naftowego albo z heksanu. Temperatura topnienia 128,6—129,2°.

Przykład XXXVI. Do roztworu 1,05 g dwuchlorku dwuetylo-*malonylo*wego w 50 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 1,81 g ω -benzylo-*salicylilo*- ω -(1-metylo-*piperydylo*-4)-hydrazyny i 1,5 ml trójetyleaminy w 40 ml chlorku metylenowego. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i przerabia w sposób wyżej podany. Otrzymaną 1-(1'-metylo-*piperydylo*-4')-benzylo-*salicylilo*amino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynam przekrystalizowuje się kilka razy w eterze i eterze naftowym (wielościąny). Temperatura topnienia 127—128°.

Przykład XXXVII. Do roztworu 7,88 g dwuchlorku dwuetylo-*malonylo*wego w 250 ml chlorku metylenowego dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 8,52 g ω -piwa-*loilo*- ω -(1-metylo-*piperydylo*-4)-hydrazyny i 11,2 ml trójetyleaminy w 100 ml chlorku metylenowego. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, wytrząsa z 20%-owym oziębionym lodem, roztworem wodorotlenku sodowego nasyconym solą kuchenną, suszy roztwór chlorku metylenowego nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do sucha. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się z eteru naftowego. Kryształuje w postaci płytek topnieją w temperaturze 87—88°. Chlorowodo-

rek krystalizuje w postaci blaszek topniejących, po przekrystalizowaniu z etanolu i eteru, w temperaturze 251—252°.

Przykład XXXVIII. Roztwór 4,48 g 1-amino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyny (otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie IX) w 50 ml chloroformu zadaje się 2,01 g N-metylo-4-piperydonu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie roztwór zagęszcza się w próżni do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się kilkakrotnie z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego albo z metanolu, przy czym otrzymuje się hydrazon w postaci dużych słupków. Temperatura topnienia 135—136°. 0,56 g hydrazonu rozpuszcza się w 100 ml etanolu lekko ogrzewając i roztwór po dodaniu 100 mg tlenku platyny wytrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym. Obliczona ilość wodoru zostaje związana po 6 godzinach. Po odsączeniu przesącz zagęszcza się w próżni do sucha, a pozostałość krystaliczną przekrystalizowuje 2-krotnie z etanolu. Otrzymana 1-(1'-metylopiperydylo-4')-amino-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyna topnieje w temperaturze 172—173°, chlorowodorek po przekrystalizowaniu z etanolu i eteru posiada temperaturę topnienia 228—232°.

Przykład XXXIX. Roztwór 19,71 g dwuchlorku malonylowego w 250 ml chlorku metylenu zadaje się kroplami w temperaturze 0° roztworem 7,21 g aceto hydrazonu i 28 ml trójetiloaminy w 100 ml chlorku metylenu i mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny dodaje się 200 ml eteru i chłodzi lodem, odsącza od wydzielonego chlorowodoru trójetiloaminy i odparowuje przesącz do sucha. Oleistą pozostałość frakcjonuje się w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 82°/0,08 mm Hg przedestylowuje 1-izopropylidenoamino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyna w postaci bezbarwnego oleju. Do roztworu 15,48 g otrzymanego związku izopropylidenoowego w 100 ml 90%-owego etanolu wprowadza się w temperaturze 0° chlorowódór aż do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Po jednogodzinnym staniu w temperaturze pokojowej, odparowuje się mieszaninę w temperaturze 30°/15 mm Hg do sucha, pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu i wytrząsa z 20%-owym roztworem wodorotlenku sodowego, ochłodzonym do temperatury —15° i nasyconym solą kuchenną, następnie suszy siarczanem sodowym i odparowuje

wuże w próżni, w temperaturze 30° do sucha, otrzymując w postaci oleju 1-amino-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynę.

Przykład XL. Do roztworu 4,94 g dwuchlorku dwuetylomalonylowego w 200 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami mieszając i chłodząc lodem roztwór 5,0 g 1-acetylo-1-(1'-izopropylpiperydylo-4')-hydrazyny i 7,1 ml trójetiloaminy w 100 ml chlorku metylenu, po czym miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wytrząsa się roztwór z 20%-owym schłodzonym do temperatury —15° wodorotlenkiem sodowym nasyconym chlorkiem sodowym, suszy za pomocą siarczana sodowego i zagęszcza w próżni. Oleista pozostałość krystalizuje przy ochłodzeniu mieszaniną chloroformu i kwasu węglowego w postaci śniegu. W celu przeprowadzenia otrzymanego produktu w chlorowodorek wprowadza się do roztworu zasady w metanolu, chłodząc lodem, suchy chlorowódór. Chlorowodorek przekrystalizowuje się w mieszaninie metanolu z eterem i mieszaninie acetonu, metanolu i eteru. Kryształy w postaci słupków posiadają temperaturę topnienia 218—220° (rozkład).

Przykład XLI. Do roztworu 7,4 g dwuchlorku dwuetylomalonylowego w 200 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami, mieszając i chłodząc lodem, roztwór 6,96 g 1-acetylo-1-(1'-etylopiperydylo-4')-hydrazyny i 10,5 ml trójetiloaminy w 100 ml chlorku metylenu, po czym miesza się jeszcze w ciągu 2 i 1/2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie postępuje się tak, jak w przykładzie poprzednim. Oleistą zasadę przeprowadza się w chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu i eteru. Otrzymuje się błyszczące blaszki, o temperaturze topnienia 221—224° (z rozkładem).

Przykład XLII. Do roztworu 5,2 g dwuchlorku dwuetylomalonylowego w 200 ml chlorku metylenu dodaje się mieszając i chłodząc lodem roztwór 6,0 g 1-n-kapronylo-1-(1'-metylopiperydylo-4')-hydrazyny i 7,4 ml trójetiloaminy w 100 ml chlorku metylenu, po czym miesza się jeszcze w ciągu 2 i 1/2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie postępuje się tak, jak w przykładzie XXX. Zasada krystalizuje z eteru naftowego w postaci długich igieł, o temperaturze topnienia 95—96°. Chlorowodorek przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu i eteru. Otrzymuje się małe spłśnione blaszki o temperaturze topnienia 170° (rozkład).

Przykład XLIII. Do roztworu 33,38 g dwuchlorku dwu-n-butylomalonylowego w 161 ml

trójchloroetyleny dodaje się kroplami w ciągu 20 minut w temperaturze nie przekraczającej 25° roztwór 30,0 g 1-butyrylo-(1'-metylopiperdylo-4')-hydrazyny i 41,9 ml trójetiloaminy w 81 ml trójchloroetyleny. Następnie przerywa się chłodzenie, temperatura podnosi się do 35°. Po 4 godzinach chłodzi się znowu lodem, odsąca od wydzielonego chlorowodoru trójetiloaminy, który przemycia się 250 ml trójchloroetyleny i połączone przesącze trójchloroetylenowe odparowuje przy 15 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml wody i wytrząsa z 350 ml heksanu, odparowuje warstwę heksanową i pozostałość krystalizuje z mieszaniny heksanu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 82,0—82,4°.

Przykład XLIV. Roztwór 19,7 g dwuchloru kwasu dwuetylomalonowego w 500 ml chloru metylenu zadaje się kroplami w temperaturze pokojowej, mieszając, roztworem zawierającym 11,5 g 1-metylo-4-aminopiperazyny i 100 ml trójetiloaminy w 500 ml chloru metylenowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje się przezroczysty roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45° do sucha. Półkrystaliczną pozostałość zadaje się 90 ml wody i do utworzonej zawiesiny dodaje się chłodząc lodem stężony kwas solny do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Następnie ekstrahuje się dwukrotnie eterem i nasycia przezroczysty zakwaszony kwasem solnym roztwór, w trakcie chłodzenia lodem, stałym węglanem potasowym. Uwolnione zasady ekstrahuje się chlorkiem metylenu, wyciąg suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45°. Celem zupełnego usunięcia obecnej jeszcze trójetiloaminy olejstą pozostałość ogrzewa się w temperaturze 100° pod ciśnieniem 15 mm Hg w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną do temperatury pokojowej pozostałość zadaje się 250 ml eteru i przesącza. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40° do sucha i pozostałość oddestylowuje na łaźni powietrznej. Temperatura wrzenia 155—170°/0,3 mm Hg z lekkim rozkładem. Zestawiony destylat przekrystalizowuje się w celu całkowitego oczyszczenia raz z eteru naftowego i następnie dwukrotnie z chloru metylenu i eteru naftowego albo acetonu i eteru naftowego. Czysty produkt 1-(1'-metylopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazytydyna topnieje w temperaturze 75—79°.

W celu otrzymania chlorowodoru wprowadza

się do roztworu zasady w chlorku metylenu chłodząc dobrze (od —5° do —10°) chlorowódor aż do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Roztwór odparowuje się w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość przekrystalizowuje 3-krotnie z mieszaniny etanolu i eteru. Chlorowodorek 1-(1'-metylopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazytydyny topnieje w temperaturze 232—236° (z rozkładem).

Przykład XLV. Roztwór 29,3 g dwuchloru kwasu dwufenylomalonalowego w 500 ml chloru metylenu zadaje się w temperaturze pokojowej kroplami roztworem zawierającym 11,5 g 1-metylo-4-aminopiperazyny i 100 ml trójetiloaminy w 500 ml chloru metylenu. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje przezroczysty roztwór w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Półkrystaliczną pozostałość zadaje się możliwie małą ilością wody, a do utworzonej zawiesiny chłodzonej lodem dodaje się stężonego kwasu solnego aż do reakcji kwaśnej wobec Kongo. Po czym ekstrahuje się dwukrotnie eterem i przezroczysty zakwaszony kwasem solnym roztwór, chłodzony lodem, nasycia się stałym węglanem potasowym. Wydzielone zasady ekstrahuje się eterem, wyciąg eterowy suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje się rozpuszczalnik w temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu usunięcia pozostałej jeszcze trójetiloaminy pozostałość ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 100° pod ciśnieniem 15 mm Hg. Z krystalicznej pozostałości otrzymuje się po 3-krotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny chloru metylenu i eteru naftowego czystą 1-(1'-metylopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazytydynę, o temperaturze topnienia 143—145°.

W celu otrzymania chlorowodoru wprowadza się chlorowódor do roztworu zasady w chlorku metylenu dobrze chłodząc (od —5° do —10°) aż do wystąpienia kwaśnej reakcji wobec Kongo. Roztwór odparowuje się w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się 3-krotnie z alkoholu absolutnego. Chlorowodorek 1-(1'-metylopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazytydyny topnieje w temperaturze 236—238° (z rozkładem).

Przykład XLVI. Roztwór 13,75 g dwuchloru kwasu dwuetylomalonowego w 400 ml chloru metylenu zadaje się kroplami w tem-

temperaturze pokojowej, w trakcie mieszania roztworem zawierającym 9,0 g 1-etylo-4-aminopiperazyny i 70 ml trójetyleaminy w 400 ml chlorku metylenu. Następnie mieszaninę tę miesza się 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przezroczysty roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45° do sucha. Półkrystaliczną pozostałość zadaje się wodą i dodaje się do zawiesiny chłodzonej lodem stężony kwas solny aż do reakcji na papierek Kongo. Następnie ekstrahuje się dwukrotnie eterem i nasycy przezroczysty zakwaszony kwasem solnym roztwór w trakcie chłodzenia lodem, stałym węglanem potasowym. Wydzielone zasady ekstrahuje się eterem i wyciąg suszy nad siarczanem sodowym, po czym rozpuszczalnik oddestylowuje się w temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu całkowitego usunięcia reszty trójetyleaminy pozostałość ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem do temperatury 100° w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną do temperatury pokojowej pozostałość traktuje się 250 ml eteru i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i następnie destyluje na łaźni powietrznej. 1-(1'-etylopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyna wrze w temperaturze 155—165°/0,1 mm Hg ze słabym rozkładem.

W celu otrzymania chlorowodoru wprowadza się do roztworu zasady w chlorku metylenu, dobrze chłodząc do temperatury od —5° do —10° chlorowódor aż do kwaśnej reakcji na papierek Kongo. Roztwór odparowuje się w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje 3-krotnie z mieszaniny etanolu i eteru. Chlorowodorek 1-(1'-etylopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyny topnieje w temperaturze 220—225° (z rozkładem).

Przykład XLVII. Roztwór 14,55 g dwuchlorku kwasu dwuetylomalonowego w 500 ml chlorku metylenu zadaje się kroplami w trakcie mieszania w temperaturze pokojowej roztworem zawierającym 10,54 g 1-izopropilo-4-aminopiperazyny w 74 ml trójetyleaminy w 500 ml chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej i przezroczysty roztwór ekstrahuje się 20%-owym roztworem wodorotlenku sodowego ochłodzonego do temperatury —10° i nasyconego chlorkiem sodowym, warstwę chlorku metylenu suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu usunięcia pozosta-

łości trójetyleaminy pozostałość ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem do temperatury 100° w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną do temperatury pokojowej zawartość kolby dodaje się do 200 ml eteru naftowego, odsącza i przezroczysty przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

W celu przeprowadzenia zasady w chlorowodorek wprowadza się do roztworu surowego produktu w chlorku metylenu, dobrze chłodząc do temperatury (od —5° do —10°), chlorowódor aż do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Otrzymany roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszcza pozostałość przez 3-krotne przekrystalizowanie mieszaniny etanolu i eteru otrzymując chlorowodorek 1-(1'-izopropilopiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydyny, o temperaturze topnienia 198—200° (z rozkładem).

Przykład XLVIII. Do roztworu 15,1 g dwuchlorku kwasu dwuetylomalonowego w 500 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami w temperaturze pokojowej, w trakcie mieszania, roztwór zawierający 12,0 g 1-n-butyl-4-aminopiperazyny i 76 ml trójetyleaminy w 500 ml chlorku metylenu. Otrzymana mieszanina w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin przezroczysty roztwór odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Półkrystaliczną pozostałość zadaje się wodą, do utworzonej zawiesiny chłodzonej lodem dodaje się stężonego kwasu solnego aż do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Dwukrotnie ekstrahuje się eterem i następnie przezroczysty zakwaszony kwasem solnym roztwór chłodzony lodem nasycy się stałym węglanem potasowym. Wydzielone zasady ekstrahuje się eterem, wyciąg eterowy suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik w temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu usunięcia reszty trójetyleaminy pozostałość po destylacji ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem do temperatury 100° w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną do temperatury pokojowej zawartość kolby zadaje się acetonem, odsącza i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Gęstą pozostałość destyluje się na łaźni powietrznej. Otrzymaną 1-(1'-butylpiperazylo-4')-3,3-dwuetylo-2,4-dwuketoazetydynę destyluje się na łaźni powietrznej w temperaturze 165—180°/0,04 mm Hg ze słabym rozkładem. W celu otrzymania chlorowodoru doprowadza się do roztworu zasady w chlorku metylenu dobrze chłodząc do temperatury (—5° do —10°) chlorowódor aż do

reakcji kwaśnej: na papierek Kongo. Oddestylowuje się rozpuszczalnik w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje 3-krotnie z mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymany chlorowodorek 1-(1'-n-butylopiperydylo-4')-3,3-dwuwetylo-2,4-dwuketoazetydyny topnieje w temperaturze 239—241° (z rozkładem), (powyżej temperatury 200° sublimuje).

Przykład XLIX. Roztwór 22,4 g dwuchloroku kwasu dwufenylomalonowego w 500 ml chloroku metylenu zadaje się kroplami, w trakcie mieszania w temperaturze pokojowej, roztworem zawierającym 12,0 g 1-n-butylo-4-aminopiperydyny i 75 ml trójetyloaminy w 500 ml chloroku metylenu. Mieszaninę tę miesza się jeszcze w ciągu 16 godzin, po czym przezroczysty roztwór ekstrahuje ochłodzonym do temperatury -10° wodorotlenkiem sodowym nasyconym chlorkiem sodowym. Warstwę chloroku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i oddestylowuje się rozpuszczalnik w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu usunięcia resztek trójetyloaminy pozostałość ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem do temperatury 100° w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną do temperatury pokojowej zawartość kolby zadaje się 250 ml eteru, odsącza i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. W celu wytworzenia chlorowodoru wprowadza się do roztworu surowego produktu w chloroku metylenu, dobrze chłodząc do temperatury (-5° do -10°) chlorowódor aż do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Rozpuszczalnik odparowuje się w temperaturze 45° pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje 3-krotnie z absolutnego etanolu. Otrzymuje się chlorowodorek 1-(1'-n-butylopiperydylo-4')-3,3-dwufenylo-2,4-dwuketoazetydyny, o temperaturze topnienia 260—262° (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych azetydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2

oznaczają jednakowe albo różne grupy alkilowe, aryłowe, albo aralkilowe, R_3 oznacza wodór, grupę acylową, aryłową albo aralkilową, a R_4 oznacza wodór, grupę alkilową, aryłową albo aralkilową, ewentualnie resztę piperidylo-4, przy czym R_3 i R_4 razem z atomem azotu znajdującym się na zewnątrz pierścienia azetydynowego, mogą oznaczać nasycony lub nienasycony ewentualnie podstawiony albo zawierający jeszcze dalszy heteroatom układ heterocykliczny, znamien-ny tym, że pochodną hydrazyny o wzorze ogólnym 2, w którym reszty R_5 i R_6 mają takie same znaczenie jak reszty R_3 i R_4 , przy czym obie reszty razem mogą oznaczać resztę alkilidenową, lecz nie mogą jednak oznaczać wodoru, poddaje się reakcji ze zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu malonowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, a X i Y oznaczają chlor, brom, azot, niższą grupę alkoksylową albo pierwszorzędową grupę aminową i odszczepia ewentualnie obecną grupę alkilidenową lub ewentualnie obecną grupę acylową.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien- na tym, że otrzymaną pochodną azetydyny o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z 4-piperidonami, o ogólnym wzorze 5, w którym R_7 oznacza niższą grupę alkilową, przy czym powstały hydrazon, o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 , R_2 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się, a drugorzędową grupę aminową ewentualnie acyluje.
3. Sposób według zastrz. 1, znamien-ny tym, że izopropylidenohydrazynę poddaje się reakcji ze zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu malonowego o wzorze 3, a z wytworzonych hydrazonów odszczepia się grupę izopropylidenową.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au-
rzczyk patentowy

