



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

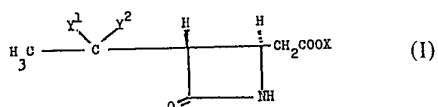
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 7604/82 (22) Anmeldungsdatum: 29.12.1982 (30) Priorität(en): 30.12.1981 HU 4014/81 (24) Patent erteilt: 31.03.1987 (45) Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1987	(73) Inhaber: Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X (HU) (72) Erfinder: Lempert, Karoly, Dr., Budapest VII (HU) Doleschall, Gabor, Dr., Budapest XII (HU) Fetter, Jozsef, Dr., Budapest XI (HU) Hornyak, Gyula, Dr., Budapest XI (HU) Nyitrai, Jozsef, Dr., Budapest III (HU) Simig, Gyula, Dr., Budapest XII (HU) Zauer, Karoly, Dr., Szentendre (HU) Gizur, Tibor, Budapest VIII (HU) Harsanyi, Kalman, Dr., Budapest XII (HU) Fekete, György, Dr., Budapest II (HU) Szporny, Laszlo, Dr., Budapest XI (HU) Hajos, György, Dr., Budapest II (HU) (74) Vertreter: Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Essigsäure-Derivate.

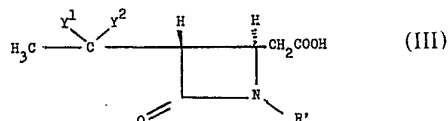
(57) Heterocyclische Essigsäurederivate der allgemeinen Formel (I)



worin

 Y¹ und Y² zusammen für eine Ketalgruppe oder Thioketalgruppe, stehen und

X eine Arylmethyl- oder Diarylmethylgruppe bedeutet, werden erhalten, indem man ein Essigsäurederivat der allgemeinen Formel (III)

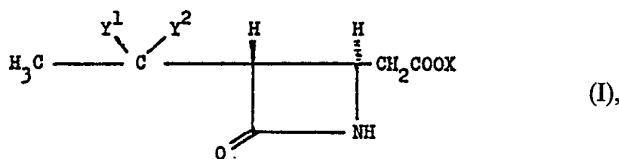


worin R' für eine ein- oder mehrfach durch Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenyl- oder Benzylgruppe steht, an der Carboxylgruppe mit einer Gruppe X verestert und von dem erhaltenen Ester die Schutzgruppe R' mit einem Oxydationsmittel abspaltet.

Die Verbindungen der Formel (I) können als Intermediäre bei der Herstellung des Antibiotikums Thienamycin und seiner Analogen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

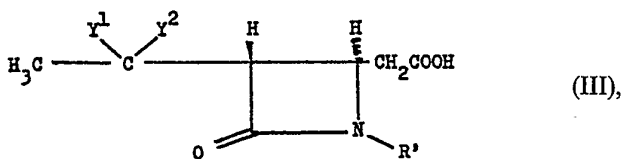
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



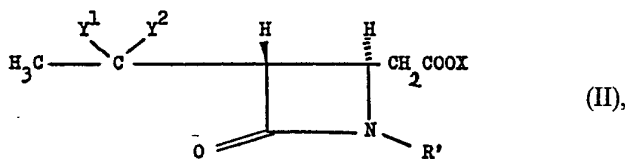
worin

Y¹ und Y² zusammen für eine Ketalgruppe oder eine Thioketalgruppe stehen und

X eine Arylmethyl- oder Diarylmethylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



worin die Bedeutung von Y¹ und Y² die gleiche wie oben ist und R' für eine ein- oder mehrfach durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenyl- oder Benzylgruppe steht, mit einem Diazoaryl- oder Diazo-diarylmethan zu einem Ester der allgemeinen Formel II



worin die Bedeutung von Y¹, Y², X und R' die gleiche wie oben ist, umgesetzt und von dem Ester die Schutzgruppe R' mit einem Oxydationsmittel abspaltet.

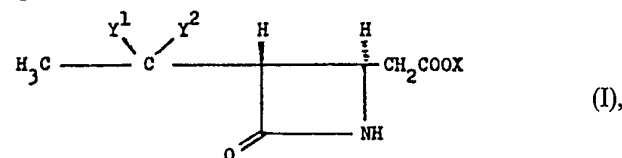
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der allgemeinen Formel III mit Phenyldiazomethan oder mit Diphenyldiazomethan verestert.

3. Verbindung der Formel II als Zwischenprodukt im Verfahren nach Anspruch 1.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Benzhydryl-[trans-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinyl]acetat], dadurch gekennzeichnet, dass man [trans-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinyl]-essigsäure zuerst mit Diphenyldiazomethan und dann mit einem Peroxydsulfat umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Benzhydryl-[trans-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinyl]-acetat], dadurch gekennzeichnet, dass man [trans-3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2-azetidinyl]-essigsäure mit Diphenyldiazomethan und dann in saurem Medium mit einem Cer (IV)-Salz umsetzt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

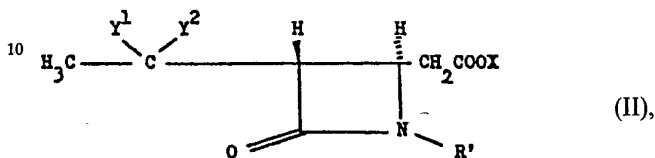


2

worin

Y¹ und Y² zusammen für eine Ketalgruppe oder eine Thioketalgruppe stehen und

X eine Arylmethyl- oder Diarylmethylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der allgemeinen Formel II



15

worin die Bedeutung von Y¹, Y² und X die gleiche wie oben ist und R' für eine ein- oder mehrfach durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenyl- oder Benzylgruppe steht, die Schutzgruppe R' mit einem Oxydationsmittel abspaltet.

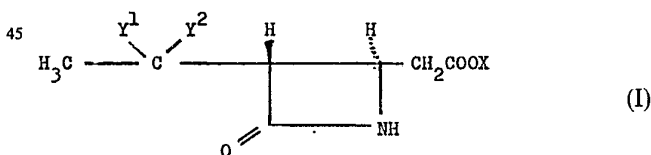
7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man von den Estern der allgemeinen Formel II die Schutzgruppe R' mit einem Peroxydsulfat oder mit in Gegenwart einer Säure verwendetem Cer (IV)-Salz abspaltet.

8. Verbindungen der Formel II als Ausgangsstoff des Verfahrens nach Anspruch 6.

9. Benzhydryl-[trans-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2-azetidinyl]-acetat] als Verbindung nach Anspruch 8.

10. Benzhydryl-[trans-[1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinyl]-acetat] als Verbindung nach Anspruch 8.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Essigsäure-Derivate der allgemeinen Formel (I)



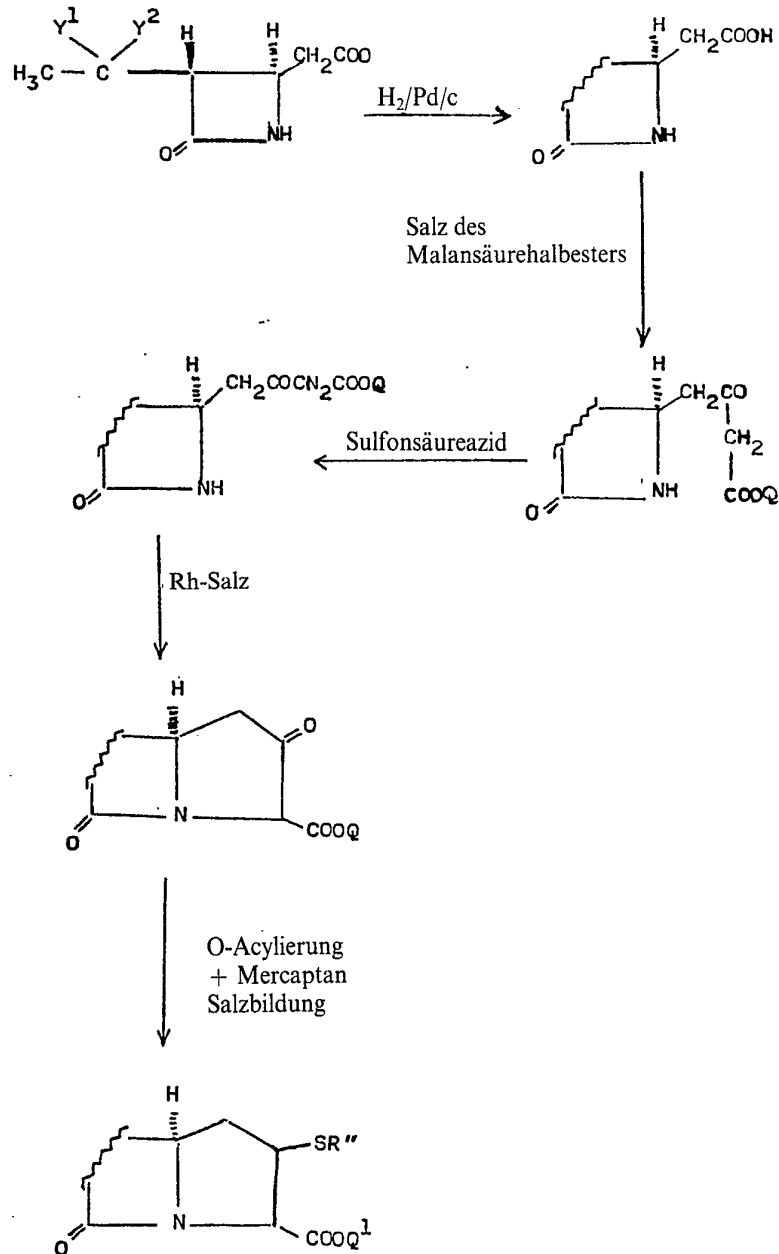
worin

Y¹ und Y² zusammen für eine Ketalgruppe oder eine Thioketalgruppe stehen und

X eine Arylmethyl- oder Diarylmethylgruppe, bedeutet, sowie ein Zwischenprodukt bzw. Ausgangsverbindung in diesem Verfahren.

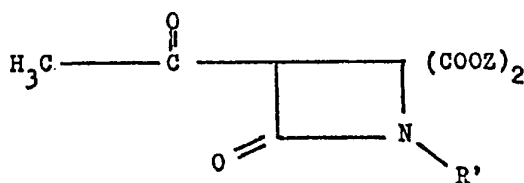
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können zur Herstellung von Thienamycin und seiner Analogen als Intermediäre verwendet werden.

Das Thienamycin ist ein Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum. Es wurde zuerst auf mikrobiologischem Wege (US-PS Nr. 3 950 357) und später auch synthetisch (DE-OS Nr. 2 751 597) hergestellt. Die Verbindungen der Formel I können nach folgendem Reaktionsschema in Thienamycin und seine Analoga übergeführt werden:



Ziel der Erfindung war die Ausarbeitung einer Synthese, bei der das Azetidinon-Gerüst und die α -Hydroxyäthyl-Seitenkette (oder eine einfach zu dieser umsetzbare Seitenkette) bereits am Anfang der Synthese aufgebaut werden und die erhaltene Schlüsselverbindung dann zu Thienamycin oder seinen Analogen aufgearbeitet werden kann.

Es wurde nun gefunden, dass beim Acylieren eines in der Aminogruppe geschützten Dialkylaminomalonates mit Diketeten und Umsetzen des acylierten Produktes mit einem Alkalialkoholat und Jod ein eine α -Acetyl-Seitenkette aufweisendes Azetidinon der allgemeinen Formel (VIII) erhalten wird, das als Schlüsselintermediär geeignet ist.

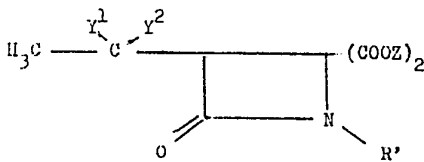


(VIII)

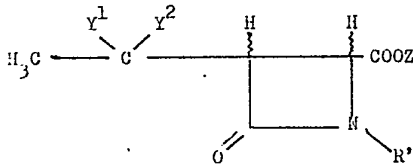
In der allgemeinen Formel (VIII) steht R' für eine die Amidogruppe schützende Schutzgruppe mit der Bedeutung einer ein- oder mehrfach durch Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenyl- oder Benzylgruppe und Z bedeutet Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen.

Die Intermediären der allgemeinen Formel (VIII) und ihre Herstellung sind Gegenstand einer weiteren Anmeldung (veröffentlichte ungarische Patentanmeldung Nr. 2262/80), jedoch wird ihre Herstellung auch im Beispielteil der vorliegenden Anmeldung behandelt.

Es wurde weiterhin gefunden, dass es zweckmässig ist, vor der Umsetzung zu Thienamycin oder dessen Analogen die Ketogruppe in der α -C-Acetyl-Seitenkette der Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) durch eine später abspaltbare Ketalgruppe oder deren Thioethergruppe zu schützen. Insbesondere ist es zweckmässig, mit Äthylenglycol oder einem seiner Thioanalogen, zum Beispiel Mercaptoäthanol, eine Äthylenglycol- beziehungsweise Hemithioether-Schutzgruppe einzuführen. Die auf diese Weise erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (VII)

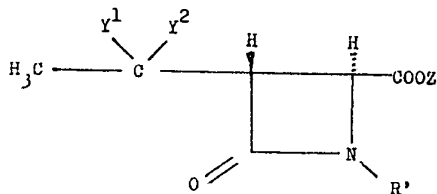


worin Y^1 und Y^2 zusammen für eine Ketalgruppe oder Thio-ketalgruppe, vorzugsweise für die Äthylenketalgruppe oder deren Thioanalogen, stehen und die Bedeutung von R' und Z die gleiche wie oben ist, wird in Pyridin oder aber in wässrigem Dimethylsulfoxyd mit einem Alkalihalogenid umgesetzt. Auf diese Weise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhalten,

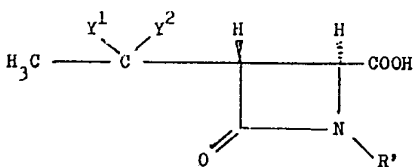


worin die Bedeutung von Y^1 , Y^2 , Z und R' die gleiche wie oben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind die Gemische der cis- und trans-Isomeren. Die Isomeren können chromatographisch oder auf Grund von Löslichkeitsunterschieden voneinander getrennt werden. Das abgetrennte trans-Isomere der allgemeinen Formel (VIa)

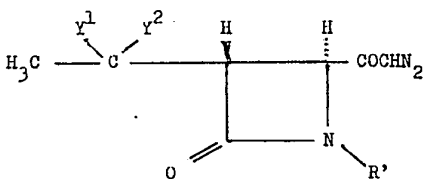


wird hydrolysiert, und dabei wird die trans-Carbonsäure der allgemeinen Formel (V) erhalten.



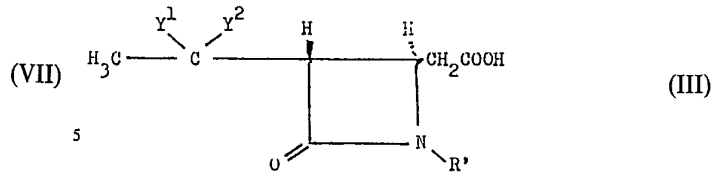
Vorteilhafter ist es jedoch, das gesamte Isomergemisch zu hydrolysieren, denn die Hydrolyse ist selektiv (nur der trans-Ester hydrolysiert).

Anschließend wird die trans-Carbonsäure der allgemeinen Formel (V) zuerst mit einem Carboxylgruppen-Aktivator, dann mit Diazomethan umgesetzt, und die auf diese Weise erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



wird in Gegenwart von Wasser der Wolff-Umlagerung (Diazomethan-Umlagerung) unterworfen. Dabei werden die Ausgangsverbindungen der vorliegenden Erfindung, nämlich die Azetidin-essigsäuren der allgemeinen Formel (III)

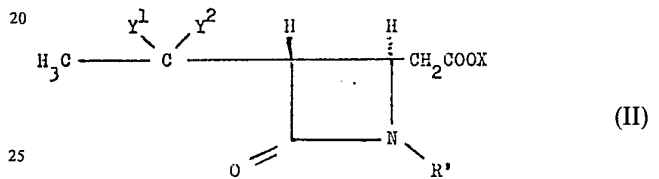
4



erhalten. In den allgemeinen Formeln (V), (IV) und (III) ist die Bedeutung von Y^1 , Y^2 und R' die gleiche wie oben.

Ein Teil der Verbindung der allgemeinen Formel (VII) ist in der ungarischen Patentschrift Nr. 181 186 beschrieben. Auf die Herstellung der Intermediären wird im Beispielteil dieser Anmeldung eingegangen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) werden mit einem Diazoaryl- oder Diazo-diaryl-methan zu den neuen Estern der allgemeinen Formel (II)



und diese durch Abspalten der Schutzgruppe mit einem Oxydationsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt. Die Aufarbeitung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu Thienamycin oder seinen Analogen ist in dem beigefügten Reaktionsschema erläutert.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Bedeutung von Y^1 , Y^2 und X die gleiche wie oben ist. Für das Verfahren ist kennzeichnend, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin die Bedeutung von Y^1 , Y^2 und R' die gleiche wie oben ist, wie oben angegeben zu einem Ester der allgemeinen Formel (II), worin die Bedeutung von Y^1 , Y^2 , X und R' die gleiche wie oben ist, umsetzt und von dem Ester die Schutzgruppe R' entfernt, oder von einem Ester der allgemeinen Formel (II), worin die Bedeutung von Y^1 , Y^2 , X und R' die gleiche wie oben ist, die Schutzgruppe R' entfernt.

Als veresternde Reagentien zur Einführung einer Arylmethyl- oder Diarylmethylgruppe werden insbesondere Phenyldiazomethan oder Diphenyldiazomethan bevorzugt.

Der erhaltene Ester der allgemeinen Formel (II) kann gewünschtenfalls aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, jedoch ist es auch möglich, ohne zwischenzeitliche Isolierung die Schutzgruppe R' abzuspalten.

Der die Amidgruppe schützende Substituent R' wird auf oxydativem Wege entfernt. Ist die Schutzgruppe eine Dimethoxybenzylgruppe, so verwendet man als Oxydationsmittel zweckmässig ein Peroxydisulfat, vorzugsweise Kalium- oder Natriumperoxydisulfat ($K_2S_2O_8$, $Na_2S_2O_8$). Die Umsetzung wird in Gegenwart eines Puffers vom pH etwa 7 sowie in Gegenwart von Wasser und einem organischen Lösungsmittel vorgenommen.

Ist die Schutzgruppe R' eine Methoxyphenylgruppe, so wird als Oxydationsmittel zweckmässig ein Cer(IV)-Salz zusammen mit einer Säure verwendet. Als am geeignetsten hat sich Cer(IV)-ammoniumnitrat in schwach schwefelsaurem wässrigem Medium erwiesen. Auch in diesem Falle arbeitet man in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

Benzhydryl-[trans-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)- 4-oxo-2-azetidiny]-acetat]

Zu der Lösung von 5,48 g (15 mMol) [trans-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)- 3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)- 4-oxo-2-azetidiny]-essigsäure in 50 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur unter Rühren 3,05 g (15,75 mMol) Diphenyldiazomethan gegeben. Nachdem die Stickstoffentwicklung aufgehört hat, wird das überschüssige Diphenyldiazomethan mit einigen Tropfen Essigsäure zersetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand (6,77 g) in 84 ml Acetonitril gelöst. Zu der Lösung werden 16,20 g (60 mMol) Kaliumperoxydisulfat, 21,60 g (120 mMol) Dinatriumphosphat-monohydrat und 54 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden lang intensiv gerührt, aufgeköcht und schliesslich abgekühlt. Das kalte Gemisch wird filtriert und das zweiphasige Filtrat in seine Phasen aufgetrennt. Die wässrige Phase wird mit 3 × 30 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingedampft. Die mit Benzol bereitete Lösung des Rückstandes wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (Adsorbens: Kieselgel 60, Ø 0,050–0,200 mm, Elutionsmittel: Benzol und Aceton im Verhältnis 7:2). 2,68 g (47%) des im Titel genannten Produktes werden erhalten. Schmelzpunkt: 130 °C (Äthanol).

Elementaranalyse für $C_{22}H_{23}NO_5$ ($M = 387,41$)

berechnet, % C 69,27 H 6,08 N 3,67
befunden, % C 69,15 H 6,20 N 3,55.

IR (KBr): 3250, 2900, 1760, 1740 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,39 s (3H), 2,63 dd (2H, $J = 4,4$ Hz) und 2,89 dd (2H, $J = 9,1$ Hz), 3,97 m (5H), 6,12 s (1H), 6,9 s (1H), 7,28 s (10H).

Das Ausgangsmaterial wird auf folgende Weise erhalten:
a) 109,8 g (0,66 Mol) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd und 72 ml (0,66 Mol) Benzylamin werden in 660 ml Methanol bei Raumtemperatur 20 Minuten lang gerührt (aus der anfänglichen Suspension wird eine klare Lösung). Zu der Lösung werden unter äusserlicher Eiskühlung 13,2 g (0,33 Mol) Natrium[tetrahydroborat(III)] in kleinen Portionen gegeben.

Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Schicht: Kieselgel G nach Stahl, Entwickler: Benzol und Aceton im Verhältnis 9:1). Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird mit 300 ml Wasser versetzt und mit 500 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und anschliessend werden zu der ätherischen Lösung 112 ml (0,66 Mol) Diäthylbrommalonat und 93 ml (0,66 Mol) Triäthylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 2–3 Tage lang gerührt. Das ausgeschiedene Triäthylammoniumbromid wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Waschflüssigkeit und Filtrat werden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wird aus 150 ml Äthanol umkristallisiert. 210 g Rohprodukt werden erhalten, das aus 400 ml Äthanol umkristallisiert wird. 197 g (72%) Diäthyl-[N-benzyl-N-(2,4-dimethoxybenzyl)- amino-malonat] werden erhalten. Schmelzpunkt: 62–63 °C (Äthanol).

IR (KBr): 1750/1725 cm^{-1} , d.

b) 61,7 g (0,149 Mol) Diäthyl-[N-benzyl-N-(2,4-dimethoxybenzyl)- amino-malonat] werden in Gegenwart von etwa 20 g Palladiumaktivkohle in 500 ml Äthanol bei atmosphärischem Druck hydriert. Das Filtrat wird nach Entfernen des Katalysators eingedampft. 47,1 g (97%) Diäthyl-[(2,4-Dimethoxybenzylamino)-malonat] werden erhalten. Dieses

kann gewünschtenfalls zum Hydrochlorid umgesetzt werden. Schmelzpunkt des HCl-Salzes: 122–124 (EtOAc).

Elementaranalyse für $C_{16}H_{24}ClNO_6$ ($M = 361,82$)

berechnet, %: C 53,11 H 6,69 Cl 9,80 N 3,87
gefunden, %: C 52,51 H 6,77 Cl 10,30 N 4,09

IR (Film): 3250, 2900, 2850, 1730, 1720 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,3 (t, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,21 (q, 4H), 6,20 (s, 2H), 6,4–6,6 (m, 2H) + 7,3–7,55 (m, 1H), 7,7 (b., s, 1H).

c) 39,6 g (0,122 Mol) Diäthyl-[(2,4-dimethoxybenzylamino)-malonat] werden in 80 ml Eisessig mit 12,3 g (11,2 ml, 0,146 Mol) Diketen eine halbe Stunde lang gekocht. Der Eisessig wird auf dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand durch Verreiben mit 150 ml Wasser kristallisiert. Das Produkt wird in 60 ml Äthylacetat gelöst und durch Zusatz von Petroläther erneut kristallisiert. 29,6 g (60%) Diäthyl-[N-(2,4-dimethoxybenzyl)- 3-hydroxy-3-methyl- 5-oxo-2,2-pyrrolidin-dicarboxylat] und/oder dessen Tautomeres werden erhalten. Schmelzpunkt: 106–107 °C.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{27}NO_8$ ($M = 409,43$)

berechnet, %: C 58,67 H 6,65 N 3,42
gefunden, %: C 58,79 H 6,33 N 3,34

IR (KBr): 2950, 2850, 1730, (1740 Sch.), 1710 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,1 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,52 (s, ~ 3H), 2,8 (< 0,1H), 2,65 (b., s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,8–4,15 (m, 4H), 6,7 (b., s, 2H), 6,25–6,45 m + 7,0–7,25 (m, 3H).

d) 20,5 g (50 mMol) des gemäss Beispiel c) hergestellten Produktes werden in 50 ml wasserfreiem Äther suspendiert. Zu der Suspension werden unter intensivem Rühren und äusserlicher Eiskühlung aus zwei Tropftrichtern gleichzeitig schnell die Lösung von 3,45 g (150 mMol) metallischem Natrium in 100 ml wasserfreiem Äthanol und die Lösung von 12,7 g (50 mMol) Jod in 150 ml wasserfreiem Äther gegeben. Zu dem Gemisch wird unter Rühren die mit 200 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung bereitete Lösung von 5 g Natriumhydrogensulfid gegeben. Das Gemisch wird in einen Scheidetrichter gefüllt, und das Ausfallen anorganischer Salze wird durch Zusatz von 60 ml Wasser verhindert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand (18,5 g) wird aus 30 ml 2-Propanol kristallisiert. 10,9 g (54%) Diäthyl-[3-acetyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)- 4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] werden erhalten, das bei 84–85 °C schmilzt (2-Propanol).

Elementaranalyse für $C_{20}H_{25}NO_8$ ($M = 407,41$)

berechnet, %: C 58,96 H 6,19 N 3,44
gefunden, %: C 58,99 H 6,04 N 3,57.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,12 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,8–3,4 (m, 4H), 4,53 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 6,3–6,4 (m, 2H), + 7,07 (d, 1H).

e) Zu der mit 500 ml wasserfreiem Dioxan bereiteten Lösung von 179 g (0,484 Mol) Diäthyl-[3-acetyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)- 4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] (hergestellt gemäss Beispiel d) und 107 ml (1,936 Mol; 120 g) Äthylenglycol werden unter intensivem Rühren und äusserlicher Eiskühlung 179 ml (1,452 Mol, 206 g) Bortrifluorid-diäthylätherat tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur unter zeitweiligem Umrühren einen Tag lang stehen gelassen. Langsam, unter Rühren und äusserlicher Kühlung werden dem Gemisch 415 g (1,452 Mol) Natriumcarbonat-dekahydrat zugesetzt. Nach Zugabe von einem Liter Äther und einem Liter Wasser trennt man die Phasen. Die wässrige Phase wird mit 2 × 500 ml Diäthyläther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird eingedampft. Der Rückstand wird mit 33,9 g (0,58 Mol) Natriumchlorid, 17,4 ml (0,968 Mol) Wasser und 220 ml Dimethylsulfoxid versetzt, und das Gemisch wird auf dem Ölbad bei 180 °C bis zur Beendigung der Reaktion gerührt (etwa 15 Stunden; die Reaktion wird dünn-schichtchromatographisch verfolgt, wobei als Adsorbens Kieselgel G nach Stahl, als Entwickler ein Gemisch aus Benzol und Äthylacetat im Verhältnis 6:4 verwendet wird). Das Reaktionsgemisch wird in 1100 ml gesättigte wässrige Kochsalzlösung eingegossen und dann einmal mit 1000 ml, anschliessend noch zweimal mit je 500 ml Diäthyläther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wird mit Aktivkohle geklärt, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren so weit eingedampft, dass noch etwa 200 ml Äther verbleiben. Dann wird die Lösung mit Eiswasser gekühlt. 59 g (35%) trans-Äthyl-[1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidin-carboxylat] werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 95 °C.

f) 0,5 g (1,2 mMol) Diäthyl-[3-acetyl-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] werden in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zusammen mit 0,53 g (3,6 mMol) Mercaptoäthanol 4 Stunden lang gekocht. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Wasser und 10 ml Chloroform versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Aus dem Filtrat wird das Produkt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Adsorbens: Kieselgel 60 PF₂₅₄₊₃₆₆, Entwickler: Toluol und Aceton im Verhältnis 8:2) isoliert. 0,30 g (53%) Diäthyl-[1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-oxathiolan-2-yl)-4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] werden erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,8–1,55 (m, 6H), 1,72 + 1,77 (d, 3H), 2,9–3,4 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 4,0–5,0 (m, 9H), 6,4 (m, 2H) + 7,1 (d, 1H).

g) Zu der Suspension von 41,2 g (0,109 Mol) trans-Äthyl-[1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidin-carboxylat] (hergestellt gemäss Beispiel 1e) in 50 ml Äthanol wird unter Rühren und äusserlicher Eiswasserkühlung die Lösung von 5,21 g (0,130 Mol) Natriumhydroxyd in 60 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird so lange gerührt, bis eine klare Lösung vorliegt (etwa 20 Minuten). Die Lösung wird mit 100 ml Wasser versetzt und dann mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter wässriger Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dann schnell mit 100 ml, danach noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus einem Gemisch von Toluol und Petroläther kristallisiert. 35 g (92%) trans-1-[(2,4-Dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidin-carbonsäure] werden erhalten. Schmelzpunkt: 117–118 °C (Toluol).

Elementaranalyse für C₁₇H₂₁NO₇ (M = 351,35)

berechnet, %: C 58,11 H 6,03 N 3,99
gefunden, %: C 58,17 H 6,30 N 4,24

IR (KBr): 3500–2500, 2900, 1760, 1720 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,39 (s, 3H), 3,50 (d, 1H, J=2,5 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (d, 1H, J=2,5 Hz), 3,96 (m, 4H), 4,21 + 4,56 (d, 2H, J_{AB}=15 Hz), 6,44 (m, 2H) + 7,15 (d, 1H, J=10 Hz), 7,58 (b., s., 1H).

h) Zu der Lösung von 17,6 g (50 mMol) trans-1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidin-carbonsäure (hergestellt nach Beispiel 1g) in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 7,3 ml Triäthylamin gegeben. Dann wird das Gemisch unter Eiskühlung mit

5,0 ml (52,5 mMol) Äthyl-(chlorformiat) versetzt, auf –15 °C gekühlt und bei dieser Temperatur 20 Minuten lang gerührt. Bei der gleichen Temperatur wird unter Argonatmosphäre das gebildete Triäthylaminsalz abfiltriert. Zu dem Filtrat wird die kalte Lösung von 150 mMol Diazomethan in 230 ml Diäthyläther gegeben. Man rührt die Lösung und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach zwei Stunden wird das Gemisch zur Trockne eingedampft. Die braune, zähe Masse wird in 20 ml Benzol gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Adsorbens: 150 g Kieselgel 60, Ø 0,063–0,200 mm, Elutionsmittel: Benzol und Aceton im Verhältnis 7:2). 12,0 g (64%) trans-4-(Diazo-acetyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon werden erhalten.

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁N₃O₆ (M = 375,37)

berechnet, %: C 57,59 H 5,64
gefunden, %: C 57,78 H 5,39

IR (KBr): 2900, 2110, 1760 cm⁻¹.

i) Das Gemisch von 2,25 g (6 mMol) trans-4-(Diazo-acetyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon, 100 ml peroxydfreiem Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser wird in einem Pyrexgerät mit einer eintauchbaren Quecksilberdampf-Hochdrucklampe (HPK 125) unter Argonatmosphäre etwa 4 Stunden lang bestrahlt. Dann wird die Lösung in Vakuum auf 50 ml eingengt und mit Wasser auf 130 ml verdünnt. Die wässrige Lösung wird mit 2,4 ml 10%iger wässriger Natronlauge versetzt. Die alkalische Lösung wird mit 3 × 20 ml Dichlormethan extrahiert. Dann wird die wässrige Phase mit konzentrierter wässriger Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die saure Lösung wird mit 3 × 20 ml Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert. 1,82 g (83%) [trans-1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinyl]-essigsäure [Schmelzpunkt: 124 °C (Äther)] werden erhalten.

Elementaranalyse für C₁₈H₂₃NO₇ (M = 365,37)

berechnet, %: C 59,17 H 6,34 N 3,83
gefunden, %: C 59,22 H 6,49 N 4,07.

IR (KBr): 3500–2300, 2900, 1730, 1700 cm⁻¹.

Beispiel 2

Benzhydryl-[trans-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinyl]-acetat]

0,28 g (0,65 mMol) Benzhydryl-[trans-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2-azetidinyl]-acetat] werden in 2 ml Aceton gelöst. Zu der Lösung wird bei Raumtemperatur tropfenweise die mit 2 ml 5%iger wässriger Schwefelsäure bereitete Lösung von 0,9 g (1,6 mMol) Cer(IV)-ammonium-nitrat [Ce(NH₄)₂(NO₃)₆] gegeben. Nach dem Zusatz wird das Reaktionsgemisch noch 2 Minuten lang gerührt und dann vorsichtig mit 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Das Gemisch wird mit 3 × 4 ml Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (Adsorbens: Kieselgel 60, Ø 0,060–0,200 mm, Elutionsmittel: Benzol und Aceton im Verhältnis 7:2). 0,06 g (30%) Produkt werden erhalten, dessen physikalische Konstanten mit denen des gemäss Beispiel 1 hergestellten Produktes übereinstimmen.

Die Ausgangsverbindung wird folgendermassen hergestellt.

a) Ein Gemisch aus 24,6 g (0,2 Mol) 4-Methoxyanilin und 23,9 g (17 ml, 0,1 Mol) Diäthyl-(brommalonat) wird bei

Raumtemperatur zwei Tage lang gerührt. Die erhaltene Substanz wird mit 100 ml Diäthyläther verrieben, das ausgeschiedene 4-Methoxy-anisidin-hydrobromid wird abfiltriert und auf dem Filter mit wenig Diäthyläther gewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand durch Zusatz verdünnter Essigsäure kristallisiert. 13,2 g (47%) Diäthyl-(4-methoxy-anilino)-malonat werden erhalten. Schmelzpunkt: 64–65 °C (Äthanol).

Elementaranalyse für $C_{14}H_{19}NO_5$ (M = 281,31)
 berechnet, %: C 59,77 H 6,81 N 4,99
 gefunden, %: C 59,99 H 6,97 N 5,25

IR (KBr): 3300, 1775, 1725 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,23 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 3,67 (s, 3H), 4,2 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 4,62 (s, 1H), 4,1–4,5 (b., s, 1H), 6,55 (2H) + 6,73 (2H), AA'BB', J = 9 Hz.

b) 11,2 g (0,04 Mol) des gemäss Beispiel 2a) hergestellten Diäthyl-(4-methoxy-anilino)-malonates werden in 15 ml Eisessig zusammen mit 4 g (3,7 ml, 0,048 Mol) Diketen eine halbe Stunde lang gekocht. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Diäthyläther verrieben und filtriert. 10,5 g (72%) Diäthyl-[1-(4-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2,2-pyrrolidin-dicarboxylat] und/oder sein Tautomeres werden erhalten. Schmelzpunkt: 136–137 °C (Äthylacetat).

Elementaranalyse für $C_{18}H_{23}NO_7$ (M = 365,38)
 berechnet, %: C 59,17 H 6,39 N 3,83
 gefunden, %: C 58,98 H 6,90 N 4,04

IR (KBr): 3600–3000, 1760, 1740, 1685 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,07 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,58 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,1 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,7 (2H) + 7,0 (2H) (AA', BB', J = 9 Hz).

c) 9,1 g (0,025 Mol) Diäthyl-[1-(4-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2,2-pyrrolidin-dicarboxylat] werden in 50 ml wasserfreiem Diäthyläther suspendiert. Gleichzeitig werden unter starkem Rühren und äusserlicher Eiswasserkühlung die Lösung von 1,72 g metallischem Natrium in 30 ml wasserfreiem Äthanol und die Lösung von 6,35 g (0,025 Mol) Jod in 50 ml wasserfreiem Diäthyläther zugezogen. Das Gemisch wird in 100 ml gesättigte wässrige Natriumchloridlösung eingegossen und dann mit 2 g Natriumhydrogensulfit und 2 ml Eisessig versetzt. Die ätherische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit 3 × 50 ml Diäthyläther ausgeschüttelt, und die vereinigten ätherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird die Lösung eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Verreiben mit 2-Propanol kristallisiert. 6,2 g (68%) Diäthyl-[3-acetyl-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] werden erhalten. Schmelzpunkt: 70–71 °C (Äthanol).

Elementaranalyse für $C_{18}H_{21}NO_7$ (M = 363,38)
 berechnet, %: C 59,50 H 5,82 N 3,85
 gefunden, %: C 59,04 H 5,84 N 4,08

IR (KBr): 1760, 1735, 1720 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,20 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,33 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,17 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,19 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,7 (s, 1H), 6,7 (2H) + 7,31 (2H), (AA', BB', J = 9 Hz)

d) 6 g (0,0165 Mol) Diäthyl-[3-acetyl-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] hergestellt gemäss Beispiel 2c) werden in einem Gemisch aus 20 ml wasserfreiem Dioxan und 4,1 g (3,75 ml, 0,066 Mol) Äthylenglycol gelöst. Die Lösung wird gerührt und von aussen mit Eis gekühlt und dann mit 7,1 g (6,3 ml, 0,05 Mol) Bortrifluorid-diäthylätherat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur

peratur noch 2 Stunden lang gerührt. Der pH-Wert der Lösung wird mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, dann wird die Lösung mit 100 ml Wasser versetzt und mit 3 × 50 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Verreiben mit Äther kristallisiert. 6 g (89%) Diäthyl-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] werden erhalten. Schmelzpunkt: 82–83 °C (Äthanol).

Elementaranalyse für $C_{20}H_{25}NO_8$ (M = 407,43)
 berechnet, %: C 58,96 H 6,18 N 3,44
 gefunden, %: C 58,70 H 5,68 N 3,63

IR (KBr): 1740 cm^{-1} (breit)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,17 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,5 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 4H), 4,2 (m, 6H), 6,67 (2H) + 7,34 (2H), (AA', BB', J = 9 Hz).

e) 11 g (0,0245 Mol) Diäthyl-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2,2-azetidin-dicarboxylat] werden in 20 ml Dimethylsulfoxyd gelöst. Die Lösung wird mit 1,72 g (0,0295 Mol) Natriumchlorid und 0,9 ml (0,049 Mol) Wasser versetzt und bei 175 °C so lange gerührt, bis die Reaktion, die dünnschichtchromatographisch verfolgt wird, abgelaufen ist (Adsorbens: Kieselgel G nach Stahl, Entwickler: Benzol und Äthylacetat im Verhältnis 6:4).

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 150 ml gesättigte wässrige Natriumchloridlösung eingegossen und mit 3 × 50 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand (6 g) wird in 25 ml 96%igem Äthanol gelöst. Die Lösung wird von aussen mit Eiswasser gekühlt und mit der Lösung von 0,72 g (0,018 Mol) Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird eine halbe Stunde lang gerührt, dann mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 × 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter wässriger Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dann mit 3 × 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus Benzol kristallisiert. 4 g (54%) trans-3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2-azetidin-carbonsäure werden erhalten.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{17}NO_6$ (M = 307,32)
 berechnet, %: C 58,63 H 5,57 N 4,56
 gefunden, %: C 58,40 H 5,80 N 4,66

IR (KBr): 3400–2700, 1750 cm^{-1} (breit)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,5 (s, 3H), 3,7 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 4,0 (m, 4H), 4,38 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,82 (2H) + 7,26 (2H), (AA', BB', J = 9,5 Hz), 9,2 (s, 1H).

f) 3 g (0,01 Mol) der gemäss Beispiel 2e) hergestellten Verbindung werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu der Lösung werden 1,11 g (1,56 ml, 0,011 Mol) wasserfreies Triäthylamin gegeben. Die Lösung wird auf –15 °C abgekühlt und unter ständigem Rühren tropfenweise mit 1,2 g (1,06 ml, 0,011 Mol) Äthyl-(chlorformiat) versetzt. Nach 20 Minuten wird das ausgeschiedene Salz unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert. Zu dem Filtrat werden bei Raumtemperatur 4,8 g (0,025 Mol) Diazomethan, gelöst in Diäthyläther, gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang gerührt, dann wird der Überschuss des Diazomethans mit Essigsäure zersetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert. 3 g (90%) trans-4-(Diazo-acetyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-azetidinon werden erhalten. Schmelzpunkt: 95–96 °C (Benzol/Äther).

IR (KBr): 2200, 1760, 1640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50 (s, 3H), 3,51 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 3,75 (s, 3H), 4,05 (m, 4H), 4,31 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 5,47 (s, 1H), 6,85 (2H) + 7,30 (2H) (AA', BB', $J=9$ Hz).

g) 3,3 g (0,01 Mol) trans-4-(Diazo-acetyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-azetidinon werden in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre in einem Photoreaktor mit einer Quecksilberdampf-Hochdrucklampe bestrahlt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Adsorbens: Kieselgel G nach Stahl, Entwickler: Benzol und Aceton im Verhältnis 7:1). Nachdem die Reaktion abgelaufen ist, wird das Tetrahydrofuran im Vakuum aus der Lösung entfernt. Der Rückstand wird mit 20%iger wässriger Natronlauge alkalisch gemacht und mit 3×15 ml Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter wässriger Salzsäure auf pH 1–2 angesäuert und dann mit 3×20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingedampft. 1,6 g (50%) [trans-3-(2-Methyl-1,3-

8

dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2-azetidiny]-essigsäure werden erhalten.

Elementaranalyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ ($M = 321,35$)

berechnet, %: C 59,80 H 5,96 N 4,36
 gefunden, %: C 59,60 H 5,76 N 4,08

IR (Film): 3500–2500, 1760–1700 cm^{-1} .

h) 1,0 g (3,12 mMol) der gemäss Beispiel 2g) hergestellten Verbindung wird in 10 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wird bei Raumtemperatur tropfenweise die Lösung von 0,53 g (3,12 mMol) Diphenyldiazomethan in 10 ml Dichlormethan gegeben. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hat, wird die Lösung im Vakuum eingedampft. 1,45 g (98%) Benzhydryl-[trans-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2-azetidiny]-acetat] werden erhalten.

Elementaranalyse für $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ ($M = 487,55$)

berechnet, %: C 71,44 H 5,99 N 2,87
 gefunden, %: C 71,13 H 6,21 N 2,93

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,35 (s, 3H), 2,7–3,1 (m, 2H), 3,38 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 3,72 (s, 3H), 3,8–4,1 (m, 4H), 4,1–4,5 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,7–7,4 (m, 14H).