(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 187 424

A bejelentés napja: (22) 82. 11. 05. (21) 3560/82

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) NSZO$_4$
C 07 D 205/08

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 01. 28.

Megjelent: (45) 1987. 12. 23.

Országos Találmányi Hivatal
Szabadalmi Tár.
TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
dr. LEMPERT Károly, okl. vegyész, 14%, BERTHA Ferenc, 2%, dr. DOLESCHALL Gábor, 14%, dr. FETTER József, 14%, dr. HORNYÁK Gyula, 14%, okl. vegyészmérnökök, Budapest, dr. NYITRAI József, 14%, dr. SIMIG Gyula, 14%, okl. vegyészmérnökök, Budapest, dr. ZAUER Károly, okl. vegyészmérnök, 14%, Szentendre

Szabadalmas: (73)
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, BIOGAL Gyógyszergyár, Debrecen

(54) ELJÁRÁS ÚJ AZITIDINIL ECETSAVAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

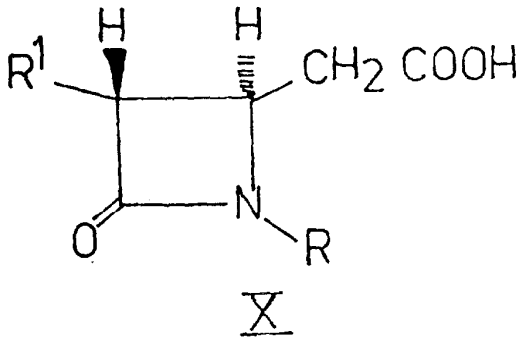
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, X általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

R eltávolítható, amidcsoportot védő szubsztituensként fenilcsoportot, vagy egy vagy több 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoportot, és

R^1 hidrogénatomot, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az előállított új vegyületek a thienamycin és rokonvegyületei gyártásközi közbenső termékei.



X

A találmány tárgya eljárás az új, X általános képletű vegyületek előállítására. Ebben a képletben

R eltávolítható, amidcsoportot védő szubsztituensként fenilcsoportot, vagy egy vagy több 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoportot, és

R^1 hidrogénatomot, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az előállított új vegyületek a thienamycin és rokonvegyületei racém intermedierjei, melyekből pl. a (±)thienamycin és PS–5 a 3/3 ábrán szemléltetett módon állíthatók elő.

A thienamycin széles hatásspektrumú antibiotikum, melynek mikrobiológiai úton való előállítását a 3 950 357 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, szintézisét pedig a 2 751 597 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságrahozatali irat ismerteti.

A fenti szintézis kezdőlépése 10% alatti kitermeléssel megy végbe, s emiatt az eljárás rendkívül gazdaságtalan.

A hasonló hatású PS–5 és rokonvegyületei mikrobiológiai előállítását az 5 4151–598 sz. japán szabadalmi leírás, szintézisüket pedig, mely gyenge kitermeléssel oldható meg, Kametani és munkatársai ismertették. [J. Chem. Soc. Perkin I. 2228 (1981)].

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a X általános képletű thienamycin-és PS–5-intermedierek az eddigieknél egyszerűbben állíthatók elő V általános képletű kiindulási anyagokból. Alternatív megoldásként a VIII általános képletű vegyületekből is előállítottuk a terméket. Az V és VIII általános képletű vegyületek közül az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazókat külön bejelentésben védtük, de előállítás módjukat a jelen bejelentésben is példákkal szemléltetjük. Az R^1 helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó V általános képletű kiindulási anyagokat, valamint ezek (IV) általános képletű elővegyületét a jelen bejelentés ismerteti elsőként. Az említett vegyületekben R és R^1 jelentése a X általános képletnél megadottal egyező és Z jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport. Az új kiindulási anyagok előállítás módját a leírásban, illetve a példákban ismertetjük.

A találmány tárgya tehát eljárás az új X általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

R eltávolítható, amidcsoportot védő szubsztituensként fenilcsoportot, vagy egy vagy több 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoportot, és

R^1 hidrogénatomot, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – oly módon, hogy

a_1) egy V általános képletű vegyületet, ill. izomerkeveréket – ahol R és R^1 jelentése a X általános képletnél megadottal egyező – elhidrolizálunk, és a kinyert VI általános képletű vegyületet – ebben a képletben R és R^1 jelentése a X általános képletnél megadottal egyező – karboxilcsoportján aktivált formában diazometánnal reagáltatjuk, majd a kapott, adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyülettel – ahol R és R^1 a fenti jelentésű – diazoketon átrendeződést végzünk víz jelenlétében, és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

a_2) egy VI általános képletű vegyületet karboxilcsoportján aktivált formában diazometánnal reagáltatunk, majd a kapott, adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyülettel – a VI és VII általános képletekben R és R^1 a már megadott jelentésű – diazoketon átrendeződést végzünk víz jelenlétében, és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük vagy

a_3) egy adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyülettel – ahol R és R^1 a fenti jelentésű – diazoketon átrendeződést végzünk víz jelenlétében, és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

b_1) egy VII általános képletű vegyülettel – ahol R és R^1 a már megadott jelentésű – önmagában ismert módon diazoketon átrendeződést végzünk 1–4 szénatomos alkanol jelenlétében és a kapott IX általános képletű vegyületet – ahol R és R^1 a fenti jelentésű és Z 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – elhidrolizáljuk és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

b_2) egy IX általános képletű vegyületet elhidrolizálunk és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

c) egy VIII általános képletű vegyületet – ahol R és R^1 az X általános képletnél megadottal egyező jelentésű – 1–4 szénatomos alkanollal és sósavgázzal reagáltatunk és a kapott IX általános képletű vegyületet elhidrolizáljuk, majd a kapott X általános képletű terméket kinyerjük.

A találmány szerinti a) eljárás értelmében V általános képletű vegyületből, ill. izomer-keverékből indulunk ki, melyeket a következőképpen állítunk elő:

Első lépésben egy I általános képletű dialkil-[(szubsztituált amino)-malonát]-ot – ahol R és Z a már megadott jelentésű – egy II általános képletű acilezőszerrel reagáltatunk. A II általános képletben R^1 jelentése a X általános képletnél megadottal egyező, és X^1 valamint X^2 azonos vagy különböző halogénatomot jelent. Az első lépés termékét (III általános képletű vegyület) ezután valamely savmegkötő, előnyösen valamely tercier amin jelenlétében ciklizáljuk a IV általános képletű vegyületté.

A IV általános képletű vegyületeket először alkálifém-halogeniddel, előnyösen nátrium-, vagy lítiumkloriddal piridin, kinolin, ezek homológjai vagy keverékei, vagy együttesen dimetilszulfoxid és víz jelenlétében V általános képletű vegyületté reagáltatjuk.

A V általános képletű észterek esetében ha R^1 = H, akkor egy vegyület keletkezik, ha R^1 = 1–4 szénatomos alkilcsoport, akkor cisz és transz izomerek keverékét kapjuk.

Utóbbi esetben az izomer keveréket vagy szétválasztjuk, és a transz izomerből állítjuk elő a megfelelő VI általános képletű savat, vagy az izomerkeveréket használjuk a találmány szerinti a) eljárás kiindulási anyagaként.

Az V általános képletű izomerkeveréket kívánt esetben kromatográfiásan választhatjuk szét. (Ad-

szorbens: Kieselgel 60; 0,063–0,200 mm; eluens: benzol, majd benzol-aceton elegyek, fokozatosan növelve az aceton mennyiségét 9 : 1 benzol : aceton arányig).

A találmány szerinti a) eljárás első lépésében a kapott V általános képletű vegyület(ek)et lúgosan elhidrolizáljuk. A lúgot molekvivalens mennyiségben, vagy észszerű fölöslegben alkalmazzuk. Ha R^1 helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó V általános képletű izomer-keveréket használunk kiindulási anyagként, akkor a transz-észter teljes mértékben, és gyorsan elhidrolizál, a cisz-észter viszont csak részben hidrolizál el és lassan. Ez esetben tehát a VI általános képletű transz-karbonsav a főtermék, mely mellett kevés cisz-karbonsav, és a reagálatlan V általános képletű izomer-keverék cisz-komponense is jelen van. A reakcióközegből azonban csak a VI általános képletű transz-karbonsav kristályosodik ki.

Kívánt esetben a IV általános képletű vegyületekből a VI általános képletű transz-karbonsavat az V általános képletű közbenső termékek kipreparálása nélkül is előállíthatjuk.

A találmány szerinti a) eljárás második lépésében a VI általános képletű azetidinankarbonsavat először karboxil-csoportján aktiváljuk. Aktiválásra bármely, a β-laktám-gyűrűvel kompatibilis karboxilcsoport-aktivátor használható. Célszerű vegyes anhidridet képezni, mely célra a legalkalmasabbnak az etil-(klór-formiát)-ot találtuk. Valamely savmegkötőszer, előnyösen valamely tercier amin jelenlétében végezzük a vegyes anhidrid-képzést. A reakcióban kiválik a tercier-amin sója, melyet a reakcióelegyből eltávolítunk.

A karboxil-csoportján aktivált VI általános képletű vegyületet ezután diazo-metánnal reagáltatjuk. A diazo-metánt bármely, az előállítására használatos vegyületből, például N-metil-N-nitrozo-karbamidból vagy N-metil-N-nitrozo-p-toluolszulfonamidból lehet előállítani, és azt célszerűen éteres oldatban adagolni. A gázfejlődés megszűnése után a diazo-metán fölösleget célszerűen ecetsavval megbontjuk, majd a kapott VII általános képletű vegyületet a reakcióelegyből kinyerjük és szükség esetén pl. oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

A kapott VII általános képletű vegyület adott esetben melléktermékként a VI általános képletű transz-karbonsav metilészterét is tartalmazhatja. Ennek jelenléte azonban a következő reakciólépést nem zavarja, tehát eltávolítása nem szükséges.

A kapott, adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyületet ezután a találmány szerinti a) eljárás negyedik lépésében Wolff-átrendezésnek vetjük alá, amikoris az ta-diazo-keton oldallánc először nitrogénvesztés közben keténné, majd a jelenlevő vízzel reagálva a X általános képletű azetidin-ecetsavvá alakul.

A Wolff-átrendeződést katalizátorral, ultraibolya fénnyel való besugárzással, termikus behatással, vagy az előzők kombinációjával válthatjuk ki. A lehetséges megoldások közül az ultraibolya fénnyel való besugárzás bizonyult a legelőnyösebbnek. A besugárzást pl. fotoreaktorban, célszerűen védőgáz atmoszférában végezhetjük víz, és adott esetben valamely iners szerves oldószer jelenlétében.

A kapott terméket bepárlással és/vagy fáziscserés módszerekkel nyerjük ki a reakcióelegyből, és szükséges esetben pl. átkristályosítással tisztíthatjuk.

A találmány szerinti b) eljárás értelmében az adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyület Wolff-átrendeződését 1–4 szénatomos alkanol jelenlétében váltjuk ki, majd a kapott IX általános képletű vegyületet hidrolizáljuk el. A hidrolízist lúg jelenlétében végezzük.

A találmány szerinti c) eljárás értelmében egy VIII általános képletű vegyületből indulunk ki. A VIII általános képletű vegyületek a megfelelő V általános képletű vegyületekből a 2. példában leírt módon (I. módszer, a–d példák) állíthatók elő. Ebből 1–4 szénatomos alkanol és száraz sósavgáz hatására IX általános képletű vegyület, majd lúgos hidrolízissel X általános képletű vegyület állítható elő.

A kapott X általános képletű vegyületek a 3/3 sz. rajz szerint alakíthatók transz-PS-5, illetőleg transz-PS-6 tienamicin antibiotikumokká.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következő példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy igényünket a példákra korlátoznánk.

1. példa

[1-(2,4-Dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinil]-ecetsav

2,0 g (6,93 mmól) 4-(diazo-acetil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinont 100 ml peroxidmentes tetrahidrofurán és 50 ml víz elegyében oldunk és az oldatot 4 órán át pyres merülőlámpás készülékben, nagynyomású higanygőzlámpával (HPK 125), argon atmoszférában besugározzuk. Az oldatot vákuumban kb. 50 ml-re bepároljuk. A maradékot vízzel 120 ml-re hígítjuk és 2,8 ml 10%-os vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot háromszor 20 ml diklór-metánnal kirázzuk, majd a vizes fázist tömény sósavval pH = 2-ig savanyítjuk és háromszor 20 ml diklór-metánnal újra extraháljuk. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A barnássárga kristályosodó maradékot benzolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 1,63 g (84%) cím szerinti vegyület.

Op.: 112 °C.

A példa kiindulási anyagát a következőképpen állítjuk elő:

a) 109,7 g (0,66 mól) 2,4-dimetoxi-benzaldehidet és 72 ml (0,66 mól) benzilamint 660 ml metanolban 20 percig szobahőmérsékleten keverünk (kezdetben szuszpenzió, majd tiszta oldat), majd külső jeges-vizes hűtés közben 13,2 g (0,33 mól) nátrium[tetrahidrido-borát(III)]-ot kis részletekben adagolunk az oldathoz.

A reakció lefutása után, melyet vékonyrétegkromatográfiásan ellenőrzünk (réteg: Kieselgel G; Stah szerint, kifejlesztő elegy: benzol-

aceton = 9 : 1), az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékhoz 300 ml vizet adunk és 500 ml éterrel kirázzuk. A vizes fázist még 2 × 200 ml éterrel kivonatoljuk. Az egyesített éteres fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd az éteres oldathoz 112 ml (0,66 mól) dietil-brómmalonátot és 93 ml (0,66 mól) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 2–3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A kivált trietil-ammónium-bromidot szűrjük, éterrel mossuk. Az anyalúgot bepároljuk, és a maradékot 150 ml etanolból kristályosítjuk. Így 210 g nyersterméket kapunk, amelyet 400 ml etanolból átkristályosítunk.

Kitermelés: 197 g (72%) dietil-[(N-benzil-N-(2,4-dimetoxi-benzil)-amino-malonát].

Op.: 62–62 °C (etanol)

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

b) 61,7 g (0,149 mól) az 1a) példa szerint előállított dietil-[(N-benzil-N-(2,4-dimetoxi-benzil)-amino-malonát]-ot körülbelül 20 g csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében, 500 ml etanolban atmoszferikus nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort szűrjük, a szűrletet bepároljuk.

Kitermelés: 47,1 g (97%) dietil-[(N-(2,4-dimetoxi-benzil)-amino-malonát]; ezt kívánt esetben sósavval savaddíciós sóvá alakítjuk.

HCl-só: op.: 122–124 °C (EtOAc).

Elemanalízis a $C_{16}H_{24}ClNO_6$ (361,82) összegképletre:

számított%: C53,11; H6,69; Cl 9,80: N3,87,
talált%: C52,51; H6,77; Cl10,30; N4,09.

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

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,3 (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 (sz, s, 1H).

c) 47 g (0,144 mól), az 1b) példa szerint előállított dietil-[N-(2,4-dimetoxi-benzil)-amino-malonát]-ot 200 ml vízmentes benzolban 13,8 ml (19,6 g; 0,173 mól) klór-acetil-kloriddal 3,5 órán át forralunk. A benzolt ledesztilláljuk, a maradék olajat kb. 100 ml etanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 66% dietil-[N-(2,4-dimetoxi-benzil)-N-(klóracetil)-amino-malonát].

Op.: 83–84 °C (etanol).

Elemanalízis a $C_{18}H_{24}ClNO_7$ (401,84) összegképletre:

számított%:C53,80; H6,02; Cl8,82; N3,49;
talált%: C53,63; H6,26; Cl8,79; N3,56.

IR(KBr): 2920; 1755, 1680 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,2 t (6H); 3,72 s (6H); 4,08 q (4H); 4,17 s (2H); 4,56 s (2H); 4,95 s (1H); 6,2–6,6 m (2H) + 6,95–7,25 m (1H).

d) 35 g (0,087 mól), az 1c) példa szerint előállított dietil-[N-(2,4-dimetoxi-benzil)-N-(klór-acetil)-amino-malonát]-ot 15,9 ml (11,4 g; 0,113 mól) trietil-aminnal 200 ml vízmentes benzolban 8 órán át forralunk. Az elegyet 100 ml vízzel, 100 ml híg sósavval, majd ismét 100 ml vízzel kirázzuk, a benzolos fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk.

Kitermelés: 28,4 g (89%) dietil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2,2-azetidin-dikarboxilát].

Fp.: 175–180 °C (0,1 Hgmm).

Elemanalízis a $C_{18}H_{23}NO_7$ (365,38) összegképletre:

számított%:C59,17; H6,34; N3,83;
talált%: C59,24; H6,24; N3,54.

IR(KBr): 2900; 1760–1720 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,15 t (3H); 1,25 t (3H); 3,25 s (2H); 3,7 s (6H); 3,8–4,25 m (4H); 4,50 s (2H); 6,3 m (2H) + 7,0 d (1H).

e) 66,2 g (0,18 mól)), az 1d) példa szerint előállított dietil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2,2-azetidinkarboxilát]-ot 70 ml dimetil-szulfoxidban 12,7 g (0,22 mól) nátrium-klorid és 6,5 ml (0,36 mól) víz jelenlétében 6 órán át 170–180 °C-os olajfürdőn keverünk. Az elegyet 500 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatra öntjük, 5 × 100 ml etil-acetáttal kirázzuk, majd a szerves fázist magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, és a szűrletből az etil-acetátot ledesztilláljuk.

Kitermelés: 47,6 g (90%) etil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinkarboxilát]

Fp.: 170–176 °C 0,15 Hgmm

Elemanalízis a $C_{15}H_{19}NO_5$ (293,32) összegképletre:

számított%:C61,42; H6,53; N4,77;
talált%: C61,25; H6,87; N4,58.

IR (film): 2900; 1750–1725 cm^{-1}.

f) 5,80 g (0,020 mól) az 1e) példa szerint előállított etil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinkarboxilát] 25 ml etanollal készült oldatához 0,88 g (0,022 mól) nátriumhidroxid 60 ml vízzel készült oldatát adjuk. A keletkező oldatot 2 órán át keverjük, majd háromszor 20 ml éterrel kirázzuk. A vizes fázist pH = 2-ig savanyítjuk tömény vizes sósavval és háromszor 20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletből a diklór-metánt ledesztilláljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük és a leszűrt sárgásfehér kristályos anyagot benzolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 4,0 g (75,4%) 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidin-karbonsav.

Op.: 124–124 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{15}NO_5$ (265,26) összegképletre:

számított%:C58,86; H5,70; N5,28;
talált%: C58,83; H5,93; N5,49.

IR(KBr): 3500–2300, 1735, 1695 cm^{-1}.

g) 13,2 g (50 mmól) az 1f) példa szerint előállított 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinkarbonsavat 150 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk és az oldathoz 7,3 ml (52,5 mmól) trietil-amint, majd jeges hűtés és keverés közben 5,0 ml (52,5 mmól) etil-(klór-formiát)-ot adagolunk. Az elegyet − 15 °C-ra hűtjük, 20 percig ezen a hőfokon keverjük, majd ezen a hőfokon, argon gáz atmoszférában a képződött trietil-amin sót kiszűrjük. A szűrlethez 22,5 g (150 mmól) diazometán 230 ml hideg dietil-éteres oldatát adjuk. Az oldatot keverjük, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 2 óra után az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml benzolban oldjuk és oszlopkromatografáljuk (Adszorbens: 150 g Kieselgel 60, ∅0,063–0,2000 mm; eluálószer: benzol-aceton = 7 : 2). A termék éterrel eldörzsölve kristályosodik.

Kitermelés: 10,5 g (73%) 4-(diazo-acetil) 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinon.

Op.: 90–91 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{15}N_3O_4$ (289,28) összegképletre:
számított%:C58,12; H5,23; N14,52;
talált%: C58,24; H5,45; N

IR(KBr): 2100, 1740, 1625 cm^{-1}.

2. példa

[1-(2,4-Dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinil]-ecetsav

0,31 g (1 mmól) etil-{[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinil]-acetát} 4 ml etanollal készült oldatához 0,04 g (1 mmól) nátriumhidroxid 6 ml vízzel készült oldatát adjuk, és az elegyet 2 órát szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot háromszor 3 ml diklór-metánnal extraháljuk. A vizes oldatot tömény vizes sósavval megsavanyítjuk pH = 2-ig, majd háromszor 3 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot benzolból kristályosítjuk.

Kitermelés: 0,27 g (88%) cím szerinti vegyület.

Op.: 112 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{17}NO_5$ (279,29) összegképletre:
számított%:C60,20; H6,13; N5,02:
talált%: C60,45; H6,34; N4,96.

IR(KBr): 3500–2300, 1740, 1690 cm^{-1}.

A példa kiindulási anyagát a következő módokon állítjuk elő:

I. módszer

a) 47,6 g (0,162 mól), az 1e) példa szerint előállított etil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidin-karboxilát]-ot 200 ml metanolban, külső jeges vizes hűtés közben 12,4 g (0,327 mól) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal reagáltatunk. A reakció kb. fél óra alatt végbemegy. Híg sósavval semlegesítjük az oldatot, majd a metanolt ledesztilláljuk, a vizes elegyből kivált olajat ötször 50 ml etil-acetáttal kirázzuk.

Az etilacetátos fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk.

Kitermelés: 39,1 g (96%) 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(hidroxi-metil)-2-azetidinon.

IR (film): 3350; 2900, 1750–1700 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ2,1 sz s (1H); 2,85 m (2H); 3,65 m (2H); 3,82 s (3H); 3,85 s (3H); 4,05 m (1H); 6,38 s (2H); 6,55 m (2H) + 7,25 d (1H).

b) 39,1 g, a 2a) példa szerint előállított 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(hidroxi-metil)-2-azetidinon 100 ml piridines oldatához, külső jeges-vizes hűtés közben 15,3 ml (23,6 g; 0,206 mól) mezil-kloridot csepegtetünk, majd az elegyet addig keverjük, míg a kiindulási anyag teljesen elreagál (kb. 2–3 óra). Az elegyet 500 ml vízre öntjük. A kivált olaj lassan kristályosodik.

Kitermelés: 37,5 g (73%) 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(mezil-oximetil)-2-azetidinon.

Op.: 71–72 °C (éter)

Elemanalízis a $C_{14}H_{19}NO_6S$ (329,36) összegképletre:
számított%:C51,05; H5,81; N4,25; S9,74;
talált%: C51,19; H6,07; N4,19: S9,93.

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

c) 37,5 g (0,107 mól), a 2b) példa szerint előállított 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(mezil-oxi-metil)-2-azetidinont 250 ml vízmentes acetonban 56,3 g (0,376 mól) nátrium-jodiddal 8 órán át forralunk. Ezután további 18,8 g (0,125 mól) nátrium-jodidot adunk az elegyhez és azt további 8 órán át forraljuk. 50 °C-os vízfürdőről vákuumban szárazra pároljuk az elegyet, majd 100 ml vízzel eldörzsöljük a maradékot és a kapott olajat 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A vizes fázist még 3 × 50 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített diklór-metános oldatot magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk.

Kitermelés: 40,3 g (98%) 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(jód-metil)-2-azetidinon

IR (film): 2920, 1750 cm^{-1}.

d) 1,2 g (3,3 mmól), a 2c) példa szerint előállított 1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-(jód-metil)-2-azetidinon 5 ml dimetilformamidos oldatát 0,35 g (7 mmól) nátriumcianiddal szobahőfokon keverjük 48 órán át. Utána az oldatot 30 ml vízre öntjük és 5 × 20 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot $MgSO_4$-os vízmentesítés után aktívszénnel derítjük, szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 0,6 g (70%) 4-(ciano-metil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinon.

Elemanalízis a $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,3) összegképletre:
számított%:N10,76;
talált%: N10,71.

IR (film): 2920; 2270; 1750 cm^{-1}.

e) 5,2 g (20 mmól) a 2d) példa szerint előállított 4-(ciano-metil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinon 40 ml abszolút éterrel és 40 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 1,24 ml (21,2 mmól) etanolt adunk és az oldatba keverés, sós-jeges hűtés közben 80 ml tömény vizes sósavból fejlesztett sósavgázt vezetünk. Az elegyet 20 órán át jégszekrényben állni hagyjuk. Az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot kb. 25 ml vízben oldjuk. A vizes oldat pH-ját 10%-os vizes nátriumhidroxid oldattal 7-re állítjuk be és az oldatot egy éjjel állni hagyjuk. Az elegy megkékül és fehér kristályos anyag válik ki, amit leszűrünk. A vizes szűrletet ötször 10 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradék 1 g olajat preparatív vékonyrétegkromatográfiás módszerrel szétválasztjuk komponenseire (Adszorbens: Kieselgel $PF_{254+366}$; kifejlesztő elegy: n-heptán-aceton 7 : 3).

Kitermelés: 0,501 g (8,2%) etil-{[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-4-oxo-2-azetidinil]-acetát}.

Elemanalízis a $C_{16}H_{21}NO_5$ (307,34) összegképletre:
számított%:C62,52; H6,89; N4,56;
talált%: C62,45; H6,79; N4,43.

IR(KBr): 2900, 1760, 1730 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,22 t (3H, J = 7 Hz), 4,08 d (2H, J = 7 Hz), 2,05–3,28 m (4H), 3,6–3,9 m (1H),

5

4,12 d + 4,42 d (2H, J_{AB} = 18 Hz), 6,46 m (2H) + 7,12 d (1H, J = 9 Hz).

II. módszer:

2,02 g (7 mmól) az 1g) példa szerint előállított 4-(diazo-acetil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinon 150 ml vízmentes etilalkoholos oldatát merülőlámpás pyrex készülékben argon atmoszférában, nagynyomású higanygőzlámpával (HPK 125) besugározzuk. 3 óra besugárzás után az oldatot bepároljuk, a maradékot benzolban oldjuk és az oldatot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (adszorbens: Kieselgel 60, ∅0,063–0,2000 mm; eluálószer: benzol-aceton = 7 : 2).

Kitermelés: 1,57 g (73%) etil-{[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-2-azetidinil]-acetát}, melynek fizikai állandói azonosak a 2e) példában megadottakkal.

3. példa

[transz-1-(2,4-Dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2-azetidinil]-ecetsav

2,93 g (10 mmól) transz-4-(diazo-acetil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-2-azetidinont – mely kevés metil-[transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2-azetidin karboxilát]-ot is tartalmazhat 100 ml peroxidmentes tetrahidrofuránban oldunk és az oldathoz 50 ml vizet adunk. Az oldatot kb. 4 órán át (a diazo-acetilszármazék elreagálásáig) besugározzuk merülőlámpás pyrex készülékben, nagynyomású higanygőz lámpával (HPK 125), argon atmoszférában. Az oldatból vákuumban ledesztilláljuk a tetrahidrofuránt és a maradékot vízzel 150 ml-re hígítjuk, majd 4 ml 10%-os vizes nárium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot háromszor 30 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd a vizes fázist tömény vizes sósavval pH = 2-ig savanyítjuk. A savas oldatot háromszor 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük, és a szűrletet szárazrapároljuk. A maradék éterrel eldörzsölve kristályosodott.

Kitermelés: 1,44 g (47,1%) cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 131 °C.

IR(KBr): 3500–2500, 1750, 1710 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0,93 t (3H, J = 0,96 Hz); 1,45–1,90 m (2H); 2,60 d (AB, J_{vic} = 15,7 Hz, J gem = 4,6 Hz, ill. 8,5 Hz); 2,76–2,90 m (1H); 3,43 ddd (1H, J = 8,6 Hz, 4,6 Hz, és 2,0 Hz); 3,78 s (6H); 4,09 + 4;49 (AB, J = 14,7 Hz); 6,36–6,53 m (2H); 7,14 d (1H, J = 9 Hz), 7,8 s (1H, D_2O-val cserélhető).

A példa kiindulási anyagát a következőképpen állítjuk elő:

a) 30 g (0,092 mól) az 1/b példa szerinti dietil [N-(2,4-dimetoxi-benzil)-amino-malonát]-ot 90 ml benzol és 15,6 ml (11,2 g; 0,111 mól) trietil-amin elegyében oldunk és külső jeges-vizes hűtés közben hozzácsepegtetünk 20,5 g (0,111 mól) 2-brómvajsavkloridot. Fél órán át hidegen, majd fél órán át szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd a kivált kristályos anyagot kiszűrjük és 2 × 20 ml benzollal mossuk. Az egyesített benzolos anyalúgokhoz 31,2 ml (22,4 g; 0,222 mól) trietil-amint adunk és az elegyet 6 órán át forraljuk. A kivált kristályos anyagot hidegen kiszűrjük. Az anyalúgot 100 ml vízzel, 2 × 100 ml híg sósavval (90 ml víz + 10 ml sósav elegye), majd 2 × 100 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradék olajat petroléterrel eldörzsölve kristályosítjuk.

Kitermelés: 31,5 g (87%) dietil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2,2-azetidindikarboxilát].

Op.: 69 °C (benzol-petroléter).

Elemanalízis a $C_{20}H_{27}NO_7$ (393,43) összegképletre:

számított%: C61,05; H6,92; N3,56;

talált%: C61,30; H7,06; N3,63.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,05 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,55–1,9 (m, 2H), 3,66 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,76 (s, 6H), 3,93 (q, 2H, J = 7,2 Hz, nagyon kis másodlagos felhasadás is van); 4,19 (q, 2H, J = 7,2 Hz, másodlagos felhasadás: 1,2–1,6 Hz), 4,40 + 4,60 (ABq, 2H, J = 15,4 Hz), 6,35–6,5 (m, 2H), 7;13 (d, 1H, J = 10 Hz).

b) 55,5 g (0,141 mól), a 3a) példa szerint előállított dietil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2,2-azetidindikarboxilát]-ot 70 ml dimetil-szulfoxidban oldunk és az oldatot 9,90 g (0,169 mól) nátrium-klorid és 5,11 g (0,282 mól) víz jelenlétében 8 órán át 180 °C-os olajfürdőn keverjük. Az elegyet 500 ml telített vizes nátriumklorid-oldatra öntjük, majd 200 ml és 2 × 100 ml éterrel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, csontszénnel derítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk.

Kitermelés: 40,8 g (90%) cisz- és transz-etil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2-azetidinkarboxilát] keveréke. A keverék 5,6 g-os részletét oszlopkromatográfiásan komponenseire szétválasztottuk és a következő eluálási sorrendben először 0,51 g cisz-izomert, aztán 3,9 g izomerkeveréket és végül 0,42 g transz-izomert nyertünk. (Abszorbens: Kieselgel 60, ∅ 0,063–0,200 mm; eluálószer: benzol → benzol-aceton = 9 : 1).

transz-izomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0,96 t (3H, J = 7,2 Hz), 1,24 t (3H, J = 7,1 Hz), 1,45–2,0 m (2H), 2,97–3,20 m (1H), 3,54 d (1H, J = 2,3 Hz), 3,77 s (3H), 3,79 s (3H), 4,13 + 4,61 ABq (2H, J = 14,3 Hz), 4,17 q (2H, J = 7,1 Hz), 6,35–6,5 m (2H), 7,12 d (1H, J = 9 Hz).

cisz-izomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,00 t (3H, J = 7,2 Hz), 1,28 t (3H, J = 7,1 Hz), 1,45–1,90 m (2H), 3,22 dt (1H, J = 5,7 és 7,8 Hz), 3,76 s (3H), 3,78 s (3H), 3,97 d (1H, J = 5,7 Hz), 4,21 q (2H, J = 7,1 Hz), 4,14 + 4,60 ABq (2H, J = 14,4 Hz), 6,35–6,50 m (2H), 7,10 d (1H, J = 9 Hz).

A fentiekben nyert 40,8 g (0,127 mól) izomerkeverék 6,10 g (0,153 mól) nátriumhidroxid 30 ml vízzel és 100 ml etanollal készült oldatában fél órán át, külső jeges-vizes hűtéssel keverjük. A keletkezett oldathoz 300 ml vizet adunk és kétszer 100 ml éterrel kirázzuk. (Így távolítjuk el az el nem hidrolizált cisz-izomert). A vizes fázist tömény vizes sósav-

val Ph = 1-ig savanyítjuk és 1 × 100, majd 2 × 50 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradék olajat éterrel eldörzsölve kristályosítjuk.

Kitermelés: 15 g (36%) transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2-azetidinkarbonsav.

Op.: 122–123 °C (2-propanol).

Elemanalízis a $C_{15}H_{19}NO_5$ (293,31) összegképletre:

számított%:C61,42; H6,53; N4,78;
talált%: C61,64; H6,47; N4,67.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0,96 t (3H, J = 7,0 Hz), 1,50–1,95 m (2H), 3,10–3,30 m (1H), 3,62 d (1H, J = 2,2 Hz), 3,77 s (3H), 3,78 s (3H), 4,16 + 4,67 ABq (2H, J = 15 Hz), 6,36–6,52 m (2H), 7,12 d (1H, J = 9 Hz), 8,85 s (1H).

c) 14,65 g (50 mmól) a 3b) példa szerint előállított transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2-azetidinkarbonsav 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 7,3 ml (52,5 mmól) trietil-amint adunk és az oldathoz jeges hűtés és keverés közben 5,0 ml (52,5 mmól) etil-(klór-formiát)-ot adagolunk. Az elegyet −15 °C-ra hűtjük és 20 percig ezen a hőfokon keverjük, majd argongáz atmoszférában a képződött trietil-aminsót kiszűrjük. A szűrlethez 22,5 g (150 mmól) diazo-metán 230 ml hideg éteres oldatát adjuk. Az oldatot keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 2 óra után az elegyet szárazra pároljuk. A bepárlási maradék egy termékkeverék, mely főtömegében transz-4-(diazo-acetil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-2-azetidinont, és kevés metil-[transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-4-oxo-2-azetidin-karboxilát]-ot is tartalmaz. A keverék tisztítás nélkül felhasználható a 3. példa kiindulási anyagául. Kívánt esetben azonban a bepárlási maradék benzolos oldatát oszlopkromatografáljuk (Adszorbens: Kieselgel 60, ∅ 0,063–0,200 mm; eluálószer: benzol-aceton 7 : 2.)

Kitermelés: 9,2 g (59%) transz-4-(diazo-acetil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-etil-2-azetidinon.

IR (film): 2200, 1750, 1650 cm^{-1}.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ0,95 t (3H, J = 7,0 Hz); 1,5–2,0 m (2H); 2,93–3,12 m (1H), 3,52 d (1H, J = 2,2 Hz); 3,76 s (3H); 3,78 s (3H); 4,14 és 4,60 (2H, AB; J = 14,3 Hz); 5,33 s (1H); 6,36–6,52 m (2H); 7,13 d (1H, J = 9 Hz).

4. példa

Dietil[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-metil-4-oxo-2,2-azetidin-dikarboxilát]

95 g (0,292 mól) dietil-[N-(2,4-dimetoxi-benzil)-aminomalonát]-ot 350 ml vízmentes dietil-éter és 47,0 ml (33,8 g; 0,336 mól) trietil-amin elegyében oldunk és külső, szárazjeges hűtés közben 70 g (0,409 mól) 2-bróm-propionsavkloridot csepegtetünk hozzá úgy, hogy a reakcióelegy hőmérséklete −30 és −20 °C között legyen. Beadagolás után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd a kivált kristályos anyagot kiszűrjük, 2 × 50 ml abszolút éterrel mossuk. Az egyesített éteres anyalúghoz 70,0 ml (50,4 g; 0,500 mól) trietil-amint adunk és az elegyet 6 órán át forraljuk. A kivált kristályos anyagot hidegen kiszűrjük, és az anyalúgot először 150 ml vízzel, majd 130 ml víz és 20 ml tömény sósav elegyével, és végül kétszer 150 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, és szűrés után bepároljuk. A maradék olajat 50 ml éterrel eldörzsölve kristályosítjuk.

Kitermelés: 66 g (60%) cím szerinti vegyület

OP.: 65 °C (etilacetát-petroléter).

Az előállított vegyületből a 3b, 3c, és 3. példában leírtakkal analóg módon [transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-metil-4-oxo-2-azetidinil]-ecetsavat állítunk elő.

5. példa

Dietil-[N-(2,4-dimetoxi-benzil)-N-(2-bróm-izovaleril)-amino-malonát]

84 g (0,258 mól) dietil-[(2,4-dimetoxi-benzil-amino)-malonát−-ot 300 ml benzol és 43,5 ml (0,310 mól) trietil-amin elegyében oldunk és külső jeges-vizes hűtés és erős keverés közben hozzácsepegtetünk 61,8 g (0,310 mól) 2-bróm-izovaleriánsavkloridot. Fél órát hidegen, azután fél órát szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd 200 ml vízzel, 180 ml víz és 20 ml tömény vizes sósav elegyével, majd ismét 200 ml vízzel kirázzuk, a szerves fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml 2-propanolból kristályosítjuk.

Kitermelés: 76,9 g (61%) cím szerinti vegyület

Op.: 68–69 °C (2-propanol)

Elemanalízis a $C_{21}H_{30}BrNO_7$ (488,37) összegképletre:

számított%:C51,64; H6,19; N2,87;
talált%: C51,38; H5,95; N2,92.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1,00 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,11 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,21 (t, 6H, J = 7 Hz); 2,18–2,60 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,95–4,32 (m, 5H), 4,47 + 4,79 (ABq, 2H, J = 17,5 Hz); 4,98 (s, 1H); 6,38–6,57 (m, 2H); 7,23 (d, 1H, J = 10 Hz).

6. példa

Dietil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-4-oxo-2,2-azetidindikarboxilát]

76,9 g (0,157 mól), az 5. példa szerint előállított dietil-[N-(2,4-dimetoxi-benzil)-N-(2-bróm-izovaleril)-amino-malonát]-ot 44 ml (0,314 mól) trietil-amin jelenlétében 300 ml vízmentes benzolban 30 órán át forralunk. Az elegyet kétszer 250 ml vízzel, majd háromszor 200 ml híg vizes sósav-oldattal (víz és tömény sósav 8 : 2 arányú elegye), majd ismét 250 vízzel kirázzuk, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott termék lassan kristályosodik.

Kitermelés: 62,2 g (97%) cím szerinti vegyület.

Op.: 42–44 °C (metanol-víz).

Elemanalízis a $C_{21}H_{29}NO_7$ (407,45) összegképletre:

számított%:C61,90; H7,17; N3,44;
talált%: C61,77; H7,21; N3,20.

7

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0,96 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,11 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,12 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,20 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,87–2,30 (m, 1H) 3,49 (d, 1H, J = 10 Hz); 3,76 (s, 6H); 3,85–4,30 (m, 4H); 4,48 + 4,58 (ABq, 2H, J = 15 Hz); 6,30–6,50 (m, 2H); 7,15 (d, 1H, J = 9 Hz).

7. példa

Transz- és cisz-1-(2,4-Dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-2-oxo-4-azetidin-karbonsav, valamint a megfelelő cisz- és transz-etilészterek

a) 105,4 g (0,259 mól) a 6. példa szerint előállított dietil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-4-oxo-2,2-azetidindikarboxilát] 200 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát 18,2 g (0,31 mól) nátrium-klorid és 9,26 ml víz (0,52 mól) jelenlétében addig keverjük (kb. 8 óra), míg a kiindulási anyag vékonyrétegkromatográfiásan már nem mutatható ki (Adszorbens: Kieselgel 60 F_{254}; eluens: benzol-etil-acetát = 6 : 4). Az elegyet 1000 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatra öntjük, majd kétszer 200 ml éterrel kirázzuk. Az éteres fázist magnéziumszulfáttal vízmentesítjük, csontszénnel derítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 82,9 g olajat kapunk, mely cisz- és transz-etil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-4-oxo-azetidin-karboxilát] keveréke (cisz- és transz-észter keveréke). A keverékhez 80 ml etanolt adunk és a kapott oldatban 0 °C-on 25 ml vízben oldott 6,42 g (0,161 mól) nátrium-hidroxidot csepegtetünk, majd 15 percig 0 °C-on keverjük. Az elegyet 500 ml vízre öntjük és 300 ml, majd kétszer 200 ml éterrel kirázzuk.

A vizes fázist tömény vizes sósavval pH = 1-ig savanyítjuk és 300, majd kétszer 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metános oldatot magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. 46,6 g (58,6%) transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(2-metil-etil)-2-oxo-4-azetidinkarbonsavat nyerünk, mely éterrel eldörzsölve kristályosodik.

Kitermelés: 16,8 g kristályos transz-karbonsav

Op.: 80–81 °C (éter)

Elemanalízis a $C_{16}H_{21}NO_5$ (307,34) összegképletre:

számított%: C62,52; H6,89; N4,56;

talált%: N4,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ0,93 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,02 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,60–2,23 (m, 1H); 3,06 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 2,3 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,15–4,66 (ABq, 2H, J = 14 Hz): 6,30–6,55 (m, 2H); 7,14 (d, 1H, J = 9 Hz); 8,58 (s, 1H).

b) A transz-karbonsav szűrésekor kapott éteres anyalúgot magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott 29,7 g bepárlási maradékhoz (mely a ciszészter) 80 ml etanolt adunk és hozzácsepegtetjük 4,63 g (0,116 mól) nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készült oldatát, majd 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 200 ml vízre öntjük, kétszer 100 ml éterrel kirázzuk, majd tömény vizes sósavval pH = 1-ig savanyítjuk, és végül háromszor 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot (26,2 g) 45 ml toluolból kristályosítjuk.

Kitermelés: 20,2 g cisz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-2-oxo-4-azetidin karbonsav.

Op.: 148–9 °C (toluol).

Elemanalízis a $C_{16}H_{21}NO_5$ (307,34) összegképletre:

számított%: C62,52; H6,89; N4,56;

talált%: C62,56; H7,10; N4,56.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0,92 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,14 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,85–2,40 (m, 1H); 3,12 (dd, J = 6 Hz, J = 10 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,02 (d, J = 6 Hz); 4,15 + 4,63 (ABq, J = 14,5 Hz); 6,35–6,53 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,05 (s, 1H).

c) A cisz- és transz-észter keverékéből (7/a példa) 4 g-ot oszlopkromatográfiásan elválasztunk (adszorbens: Kieselgel 60, 0,063–0,200 mm, eluálószer: benzol-aceton = 98 : 2), így 0,59 g cisz- és 1,14 g transz-etil-[1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-4-oxo-2-azetidinkarboxilát]-ot kapunk, 1,89 g vegyes frakció mellett.

transz-izomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0,83 (d, 3H, J = 6 Hz); 0,92 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,15 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,60–2,15 (m, 1H); 2,72–2,93 (m, 1H); 3,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 3,67 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 4,08 (q, 2H, J = 7 Hz); 4,03 + 4,53 (ABq, 2H, J = 14,5 Hz); 6,20–6,43 (m, 2H); 7,00 (d, 1H, J = 9 Hz).

cisz-izomer:

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ0,85 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,12 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,27 (t, 3H, J = 7 Hz): 1,75–2,27 (m, 1H); 3,04 (dd, 1H, J = 6 Hz; J = 10 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,96 (d, 1H, J = 6 Hz); 4,21 (q, 2H, J = 7 Hz); 4,16 + 4,56 (ABq, 2H, J = 14,5 Hz); 6,30–6,53 (m, 2H); 7,10 (d, 1H, J = 9 Hz).

8. példa

Transz-4-(diazo-acetil)-1(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-2-azetidinon

15,3 g (50 mmól) transz-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-4-oxo-2-azetidinkarbonsav 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 7,3 ml (52,5 mmól) trietil-amint, majd jéghűtés közben 5,0 ml (52,55 mmól) etil-(klór-formiát)-ot adunk. Az elegyet −15 °C-ra hűtjük és 20 percig ezen a hőfokon keverjük. A képződött trietil-amin sót argongáz atmoszférában kiszűrjük. A szűrlethez 22,5 g (150 mmól) N-metil-N-nitrozo-karbamidból készített diazo-metán 230 ml hideg éteres oldatát adjuk. Az oldatot keverjük és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Két óra elteltével az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk és oszlopkromatografáljuk:

(Adszorbens: Kieselgel G,

eluálószer: diklór-metán-aceton 10 : 0,5, 200 kPa).

Kitermelés: 10,2 g (61,4%) cím szerinti vegyület.

IR(KBr).; 2150, 1755, 1640 cm^{-1}.

9. példa

[transz-1-(2,4-Dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-4-oxo-2-azetidinil]-ecetsav

1,99 g (6 mmól) transz-4-(Diazo-acetil)-1-(2,4-dimetoxi-benzil)-3-(1-metil-etil)-2-azetidinon 100 ml peroxidmentes tetrahidrofurán és 50 ml víz elegyével készült oldatát a kiindulási anyag elfogyásáig merülő lámpás pyrex készülékben, nagynyomású higanygőz lámpával (HPK 125), argon atmoszférában besugározzuk. Az oldatot vákuumban 50 ml-re bepároljuk, a maradékot vízzel 130 ml-re hígítjuk. A vizes oldatot 2,4 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot háromszor 20 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd a vizes fázist tömény sósavval pH = 2-ig savanyítjuk. A savas oldatot háromszor 20 ml diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 0,62 g (32,4%) cím szerinti vegyület.

IR(KBR): 3500–2000, 1730, 1690 cm^{-1}.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az új, X általános képletű vegyületek előállítására

– e képletben

R eltávolítható, amidcsoportot védő szubsztituensként fenilcsoportot, vagy egy vagy több 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoportot, és

R^1 hidrogénatomot, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – *azzal jellemezve*, hogy

a_1) egy V általános képletű vegyületet, illetve izomer keveréket – ahol R és R^1 jelentése a X általános képletnél megadottal egyező – ehidrolizálunk, és a kapott VI általános képletű vegyületet – ebben a képletben R és R^1 jelentése a X általános képletnél megadottal egyező – karboxilcsoportján aktivált formában diazometánnal reagáltatjuk, majd a kapott, adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyülettel – ahol R és R^1 a fenti jelentésű – diazoketon átrendeződést végzünk víz jelenlétében, és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

a_2) egy VI általános képletű vegyületet karboxilcsoportján aktivált formában diazometánnal reagáltatunk, majd a kapott, adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyülettel – a VI és VII általános képletekben R és R^1 a már megadott jelentésű – diazoketon átrendeződést végzünk víz jelenlétében, és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük vagy

a_3) egy adott esetben a VI általános képletű vegyület metilészterét is tartalmazó VII általános képletű vegyülettel – ahol R és R^1 a fenti jelentésű – diazoketon átrendeződést végzünk víz jelenlétében, és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

b_1) egy VII általános képletű vegyülettel – ahol R és R^1 a már megadott jelentésű – önmagában ismert módon diazoketon átrendeződést végzünk 1–4 szénatomos alkanol jelenlétében és a kapott IX általános képletű vegyületet – ahol R és R^1 a fenti jelentésű és Z 1–4 szénatomos alkil-csoportot jelent – elhidrolizáljuk és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

b_2) egy IX általános képletű vegyületet elhidrolizálunk és a kapott X általános képletű terméket kinyerjük, vagy

c) egy VIII általános képletű vegyületet – ahol R és R^1 az X általános képletnél megadottal egyező jelentésű – 1–4 szénatomos alkanollal és sósavgázzal reagáltatunk és a kapott IX általános képletű vegyületet elhidrolizáljuk, majd a kapott X általános képletű terméket kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti a_1) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist lúg jelenlétében végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti a_1) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy karboxilcsoport aktivátorként etil-(klór-formiát)-ot alkalmazunk.

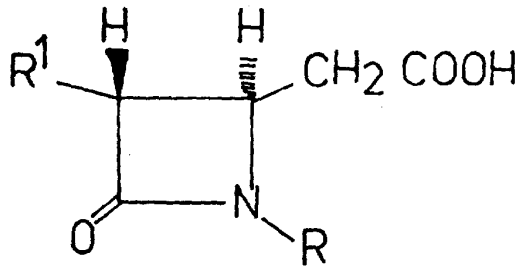
4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a diazoketon átrendeződést ultraibolya fénnyel való besugárzással váltjuk ki.

5. Az 1. igénypont szerinti b) vagy c) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist lúg jelenlétében végezzük.

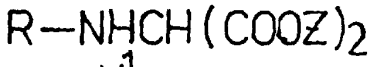
3 db ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877654/09)
87—2221 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

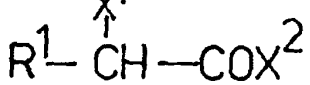
NSZO$_4$: C 07 D 205/08



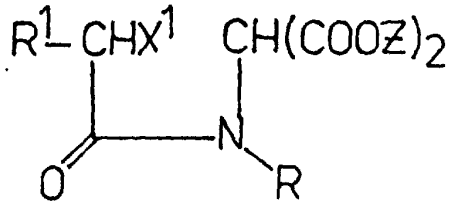
X



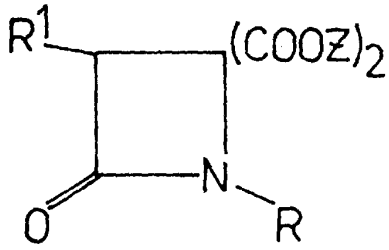
I



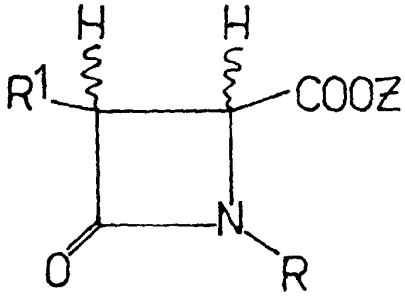
II



III



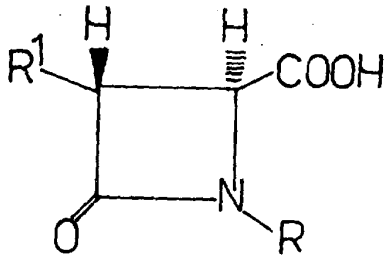
IV



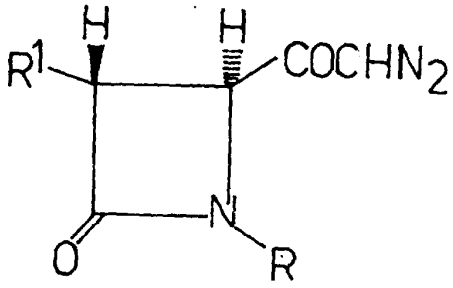
V

10

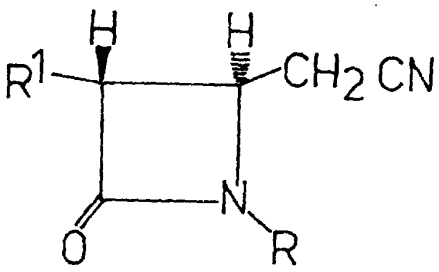
$NSZO_4$: C 07 D 205/08



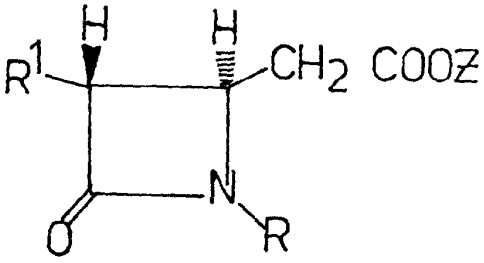
VI



VII

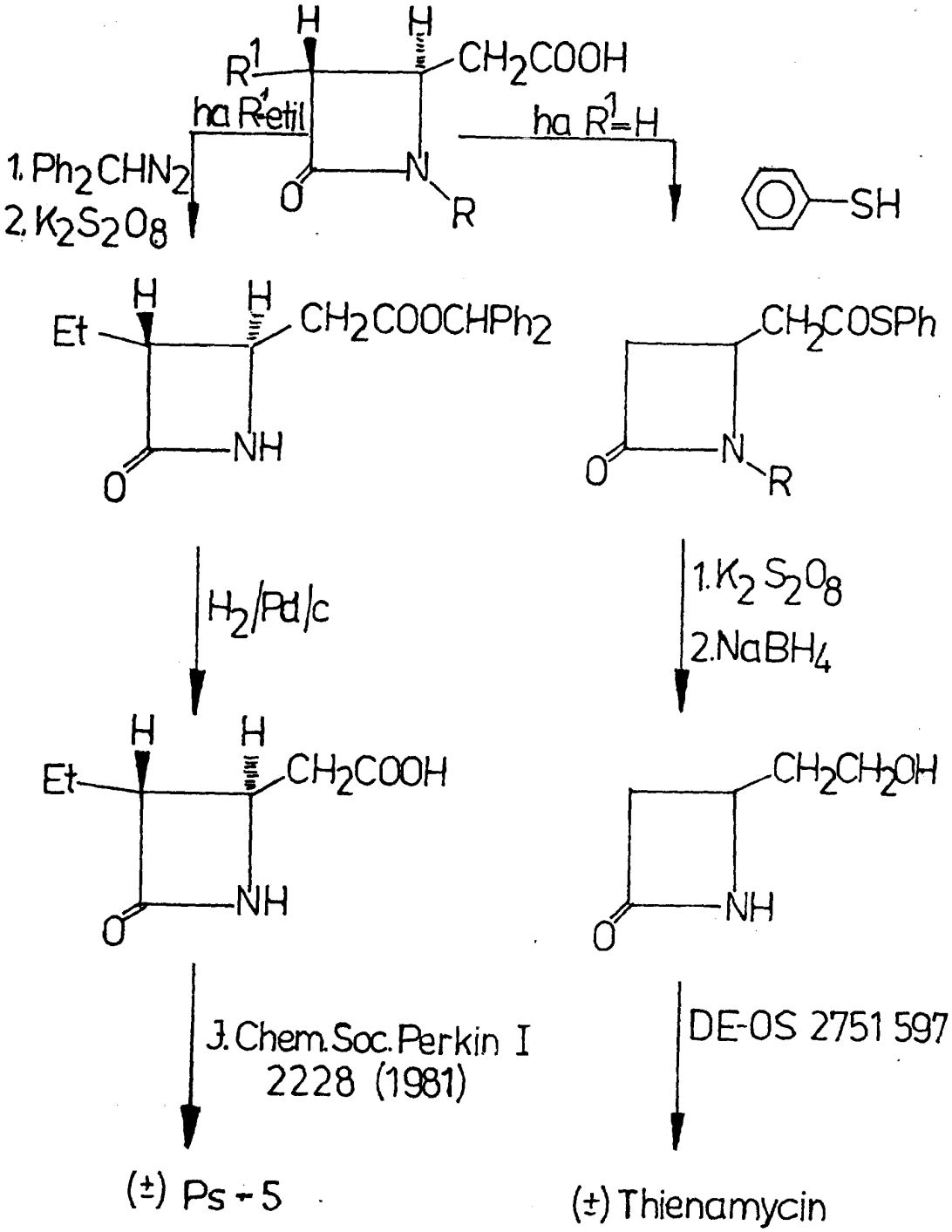


VIII



IX

NSZO$_4$: C 07 D 205/08



12