

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 168433 B1

(21) Patentansøgning nr.: 3730/82	(51) Int.Cl.5	C 07 D 205/085
(22) Indleveringsdag: 19 aug 1982		C 07 D 403/04
(41) Alm. tilgængelig: 28 feb 1983		C 07 D 405/04
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 28 mar 1994		C 07 D 405/14
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 H 9/04
(30) Prioritet: 27 aug 1981 CH 5524/81 25 jun 1982 CH 3925/82		// C 07 D 317/28
		C 07 D 417/12
		(C 07 D 403/04,
		C 07 D 205:00,
(73) Patenthaver: *F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124; Basel, CH		C 07 D 209:00)
(72) Opfinder: Christian Nicolas *Hubschwerlen; FR, Gerard *Schmid; CH		(C 07 D 405/04,
		C 07 D 205:00,
		C 07 D 317:00)
		(C 07 D 405/14,
		C 07 D 205:00,
		C 07 D 209:00,
		C 07 D 317:00)

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

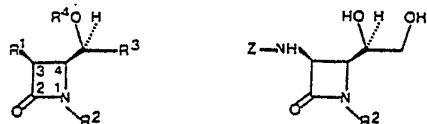
(54) Optisk rene beta-lactamer samt fremgangsmåde til fremstilling heraf

(56) Fremdragne publikationer
DK ans. nr. 1889/83 (161832)
DE off.g.skrift nr. 2645085

(57) Sammendrag:

3730-82

Optisk rene β -lactamer med de almene formler

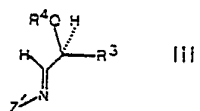


hvor Z betegner en let fraspaltelig acylgruppe, R^1 betegner amino eller en til amino omdannelig gruppe, R^2 betegner hydrogen eller en let fraspaltelig beskyttelsesgruppe, og R^3 og R^4 hver betegner en lavere, eventuelt oxygenholdig, via carbon tilknyttet carbonhydrid-gruppe, idet disse grupper også kan være bundet sammen med hinanden til en ring, og idet R^1 betegner let spaltelig acylamino, når R^2 betegner hydrogen, og de tilsvarende optiske antipoder deraf fremstilles ved omsætning af et reaktivt derivat af en carboxylsyre

fortsættes

3730-82

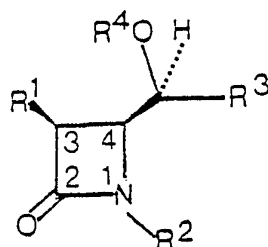
$R^{11}-CH_2-COOH$, hvor R^{11} er azido, phthalimido eller
 $ROCO-CH=C(CH_3)-NH-$, hvor R er lavere alkyl, i nærværelse af en
base med hidtil ukendte, optisk rene forbindelser III



hvor Z' betegner en let fraspaltelig beskyttelsesgruppe, eller med den
optiske antipode deraf, efterfulgt af en fakultativ omdannelse af
gruppen R^{11} til en aminogruppe, en fakultativ omsætning med et
middel, som afgiver gruppen Z, og en fakultativ fraspaltning af
gruppen Z' .

De omhandlede forbindelser anvendes til fremstilling af antimikrobielt
virksomme β -lactamer.

Den foreliggende opfindelse angår β -lactamer, nemlig optisk rene β -lactamer med den almene formel I

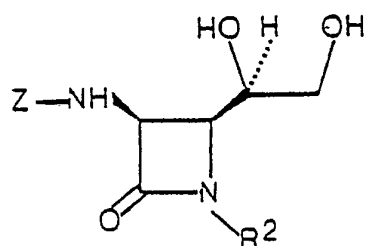


I

- hvor R^1 betegner amino, azido, phtalimido eller gruppen
- 5 $\text{ROCO-CH=C(CH}_3\text{)-NH-}$ eller Z-NH- , R betegner lavere alkyl, Z betegner lavere alkoxy-carbonyl eventuelt substitueret med chlor, benzyloxycarbonyl eller benzhydryl, R^2 betegner hydrogen eller gruppen Z'- , Z' betegner 2,4- eller 3,4-di(lavere alkoxy)benzyl, 2,4- eller 3,4-di(lavere alkoxy)phenyl, di[4-
- 10 (lavere alkoxy)phenyl]methyl eller 4-(lavere alkoxy)phenyl, R^3 betegner lavere alkyl, phenyl-lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl, især lavere alkoxymethyl, og R^4 betegner lavere alkyl eller phenyl-lavere alkyl, eller R^3 og R^4 sammen med chiralitetscentrummet betegner en 5- eller 6-leddet O-hetero-
- 15 cyklus, som eventuelt indeholder et yderligere oxygenatom, som ikke er direkte forbundet med chiralitetscentrummet, og hvilken O-heterocyklus, om ønsket, kan være substitueret med lavere alkyl, lavere alkoxy, oxo eller spirocyclo-lavere alkyl, idet nabostillede lavere alkoxygrupper sammen kan
- 20 danne en ring, såsom fx i tilfældet isopropylidendioxy, idet R^1 betegner en gruppe med formelen Z-NH- , når R^2 betegner hydrogen, og grupperne betegnet med lavere har op til 7 carbonatomer, og de tilsvarende optiske antipoder deraf.

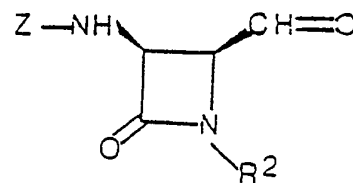
Den foreliggende opfindelse angår endvidere optisk rene β -

25 lactamer med formlerne



VII

og



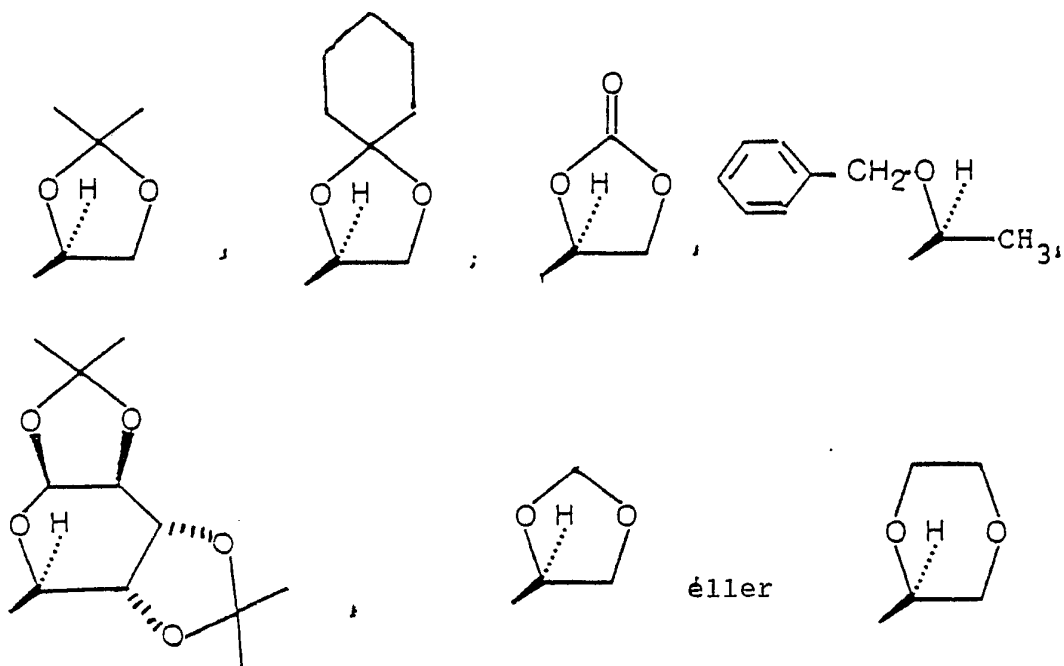
VIII

hvor Z og R^2 har den ovenfor anførte betydning samt de tilsvarende antipoder deraf.

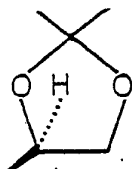
- 5 I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "lavere alkyl", når det står alene eller i kombinationer såsom "lavere alkoxy-carbonyl", "lavere alkoxy" etc., ligekådede eller forgrenede mættede carbonhydridgrupper med højst 7, fortrinsvis højst 4, carbonatomer, fx methyl, ethyl eller isopropyl.
- 10 Eksempler på eventuelt med chlor substitueret lavere alkoxy-carbonyl er tert.butoxycarbonyl eller trichlorethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl og benzhydryl.

Z' betegner fx: 2,4- eller 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4- eller 3,4-dimethoxyphenyl, di(4-methoxyphenyl)methyl eller 4-met-
15 hoxyphenyl.

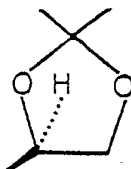
R^3 og R^4 betegner sammen med chiralitetscentrummet fortrinsvis en gruppe med en af formlerne



I en særlig udførelsesform betegner R^3 og R^4 sammen med chiralitetscentrummet gruppen



Ved en yderligere udførelsesform omfatter den foreliggende opfindelse forbindelser med den ovenfor angivne formel I,
 5 hvor R^1 betegner phthalimido, amino eller benzyloxycarbonyl-amino, R^2 betegner hydrogen eller 2,4-dimethoxybenzyl, og R^3 og R^4 betegner sammen med chiralitetscentrummet gruppen



samt de optiske antipoder deraf.

De nedenfor anførte forbindelser er repræsentanter for den af
 10 ovenstående formel I omfattede forbindelsesklasse :

- N-[(2R,3R)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-[(S)-1,4-dioxaspiro-
[4.5]dec-2-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid,
N-[(3S,4S)-cis-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-
1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid og
5 N-[(3S,4S)-4-[(S)-1(benzyloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-
2-oxo-3-azetidiny]phthalimid.

De nedenfor anførte forbindelser er foretrukne repræsentanter
for den af ovenstående formel I omfattede forbindelsesklasse:

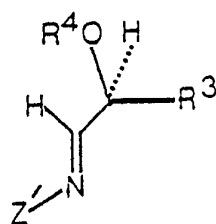
- N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-
10 1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid,
(3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-di-
methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidinon,
benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-di-
methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidinocarbamat og
15 benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-
oxo-3-azetidinocarbamat.

- β -Lactamerne med formlen I og de tilsvarende optiske anti-
poder deraf kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge op-
findelsen, som er ejendommelig ved, at et reaktivt derivat af
20 en carboxylsyre med den almene formel II



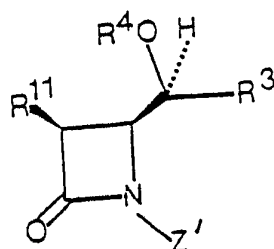
- hvor R^{11} betegner azido, phthalimido eller gruppen
ROCO-CH=C(CH₃)-NH-, og R betegner lavere alkyl, i nærværelse
af en base omsættes med en optisk ren forbindelse med den
25 almene formel III

5



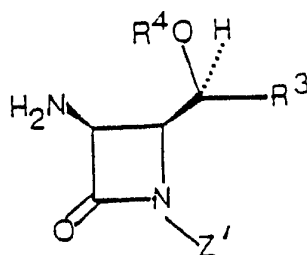
III

hvor R^3 , R^4 og Z' har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf, i en således vunden forbindelse med den almene formel Ia



Ia

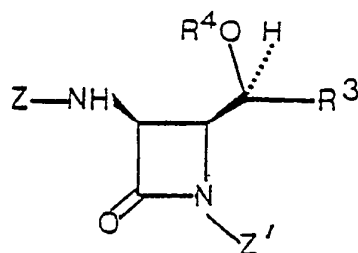
hvor R^{11} , R^3 og R^4 og Z' har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf, R^{11} om ønsket omdannes til en aminogruppe, en således vunden forbindelse med den almene formel Ib



Ib

hvor R^3 , R^4 og Z' har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf, om ønsket omsættes med et middel, der afgiver gruppen Z , og i en således vunden forbindelse med den almene formel Ic

10



Ic

hvor R^3 , R^4 , Z og Z' har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf, den med Z' betegnede gruppe om ønsket fraspaltes.

- 5 Ved omsætningen af et reaktivt derivat af en carboxylsyre med formelen II med en forbindelse med formelen III eller den optiske antipode deraf er der tale om en for fagmanden sædvanlig cycloaddition. Egnede reaktive carboxylsyrederivater er fx de tilsvarende carboxylsyrehalogenider, især carboxyl-
- 10 syrechloriderne, de tilsvarende carboxylsyreanhydrider og blandede anhydrider (fx med trifluoredikesyre eller mesitylensulfonsyre) og de tilsvarende carboxylsyreimidazolider. Der arbejdes hensigtsmæssigt i nærværelse af en base, fx en tertiær amin, fx triethylamin, og i et inert organisk op-
- 15 løsningsmiddel, især ether såsom tetrahydrofuran, diethylether, tert.butylmethylether, dioxan, ethylenglycol eller dimethylether, halogenerede carbonhydrider såsom methylenchlorid, chloroform eller 1,2-dichlorethan, acetonitril eller dimethylformamid. Den ovennævnte cycloaddition udføres i et
- 20 temperaturområde på fra ca. -30 til ca. $+50^{\circ}\text{C}$.

Den ovennævnte reaktion mellem en forbindelse med formelen II og en optisk ren forbindelse med formelen III eller den optiske antipode deraf fører til en forbindelse med den ovenfor angivne almene formel Ia eller den tilsvarende optiske anti-

25 podederaf, idet substituenterne i 3- og 4-stillingen i azetidinringen som ventet er i cis-stilling i forhold til hinanden. Det har overraskende nok vist sig, at anvendelsen af en optisk aktiv forbindelse med formelen III eller den optiske antipode deraf ved den ovennævnte cycloaddition med

30 højt optisk udbytte inducerer to nye optiske centrer, dvs.

med høj diastereoselektivitet til dannelsen af kun ét af to mulige diastereomere produkter. I det vundne produkt kunne det andet mulige cis-cycloadditionsprodukt, som ville være diastereomer til det faktisk vundne produkt, ikke påvises. De opnåede optisk rene forbindelser med formlen Ia har dermed en overraskende kemisk konfiguration, som ved videre forarbejdning til forbindelserne Ib, Ic, VII og VIII bevarer. En bekostelig racematspaltning og/eller separation af diastereomere er ikke nødvendig; produkterne kan f.eks. omdannes direkte til optisk rene 3,4-cis- β -lactamer (jvf. nedenfor). Mellemprodukterne med formlerne I, VII og VIII giver således på overraskende måde en værdifuld udvidelse af adgangen til de ovennævnte optisk rene 3,4-cis- β -lactamer.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser med formlen III eller de optiske antipoder deraf kan fremstilles ved, at man omsætter aldehydet med den almene formel IV



hvor R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning, eller dets optiske antipode med en amin med den almene formel V

20 H_2N-Z' V

hvor Z' har den ovenfor anførte betydning. Der arbejdes fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel, fx i et halogeneret carbonhydrid såsom methylenchlorid, chloroform eller 1,2-dichlorethan, eller i et carbonhydrid såsom benzen eller toluen. Fortrinsvis fjernes det ved denne reaktion dannede reaktionsvand løbende, fx ved azeotrop destillation eller ved at arbejde i nærværelse af et vandfjernende middel, fx i nærværelse af en egnet molekyksi, eller i nærværelse af andre sædvanlige tørremidler såsom kaliumcarbonat eller magnesiumsulfat. Ved azeotrop fjernelse af det dannede reak-

25

30

tionsvand arbejdes der ved det valgte opløsningsmiddels kogetemperatur; ved anvendelse af et vandfjernende middel arbejdes der fortrinsvis ved stuetemperatur.

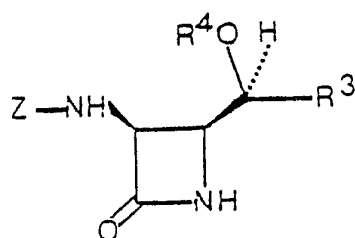
- Forbindelserne med formlen III og de tilsvarende optiske
5 antipoder, som ved den ovenfor beskrevne cycloaddition overraskende nok kun fører til ét af to diastereomere produkter, er hidtil ukendte. De behøver ikke at blive isoleret, men kan direkte underkastes cycloadditionen ifølge opfindelsen.

- Forbindelserne med formlen Ib og de optiske antipoder deraf
10 kan ifølge opfindelsen fremstilles ved, at man i en forbindelse med formlen Ia eller den optiske antipode deraf omdanner gruppen R^{11} til en aminogruppe. Denne reaktion foretages på i og for sig kendt og for enhver fagmand sædvanlig metode, idet den anvendte metode afhænger af arten af gruppen
15 R^{11} . Phthalimidogruppen kan fx fjernes ved omsætning med hydrazin, methylhydrazin eller lignende, idet der hensigtsmæssigt arbejdes i et inert organisk opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler er fx halogenerede carbonhydrider såsom methylenchlorid eller chloroform eller ethere såsom tetra-
20 hydrofuran, dioxan eller tert.butylmethylether. Azidogruppen kan fx reduceres til aminogruppen ved hjælp af elementært hydrogen i nærværelse af en katalysator såsom palladium/kul, Raney-nikkel eller platinoxid. Gruppen $ROCO-CH=C(CH_3)-NH-$ kan fx omdannes til aminogruppen ved mild sur hydrolyse.

- 25 Ved behandling af en forbindelse med formlen Ib eller den optiske antipode deraf med et middel, som afgiver gruppen Z, fås der ifølge opfindelsen en forbindelse med formlen Ic eller den optiske antipode deraf. Egnede midler, der afgiver gruppen Z, er fx di-tert.butyldicarbonat eller chlormyresyre-
30 estere såsom chlormyresyre-benzylester, chlormyresyre-tert.butylester eller chlormyresyre-2,2,2-trichlorethylester. Denne reaktion foretages hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel, fx i et halogeneret carbonhydrid såsom methylenchlorid eller chloroform og hensigtsmæssigt i nær-
35 værelse af et syrebindende middel, fx butylenoxid, triethyl-

ethylamin eller quinuclidin. Der arbejdes hensigtsmæssigt ved stuetemperatur.

Ved fraspaltning af den med Z' betegnede gruppe fra en forbindelse med formlen Ic eller fra den optiske antipode deraf
5 fås en forbindelse med den almene formel Id

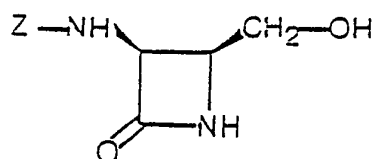


Id

hvor R³, R⁴ og Z har den ovenfor anførte betydning, eller den tilsvarende optiske antipode deraf.

Fraspaltningen af den med Z' betegnede gruppe fra en forbindelse med formlen Ic eller fra den optiske antipode deraf
10 foretages hensigtsmæssigt ved mild oxidation. Et egnet oxidationsmiddel er ceriumammoniumnitrat, fx i vandigt acetonitril eller i vandigt acetone. 2,4- og 3,4-di(lavere alkoxy)benzyl- og di[4-(lavere alkoxy)phenyl]methylgrupper kan
15 ligeledes fraspaltes med et pufret peroxodisulfat, fx ammoniumperoxodisulfat/ammoniak eller kaliumperoxodisulfat/dikaliumhydrogenphosphat, idet der arbejdes i vand og under omtrentlig neutrale betingelser. Di[4-(lavere alkoxy)phenyl]methylgrupper kan også fraspaltes acidolytisk, fx ved
20 indvirkning af trifluoreddikesyre, myresyre eller aluminiumchlorid i et inert organisk opløsningsmiddel, fx methylenchlorid eller anisol.

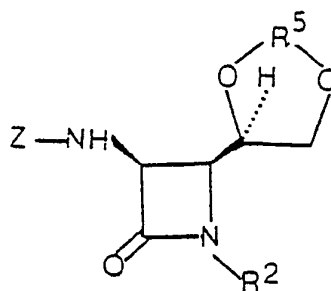
Forbindelserne med formlen I og de tilsvarende optiske antipoder deraf er værdifulde mellemprodukter til fremstilling af
25 farmaceutiske aktivstoffer. De kan især anvendes til fremstilling af antibiotisk virksomme isocephalosporiner. Sådanne isocephalosporiner og deres fremstilling ud fra forbindelser med den almene formel VI



VI

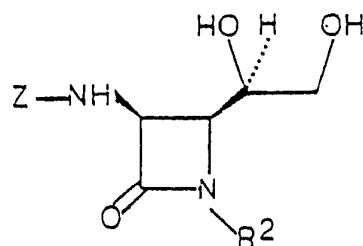
hvor Z har den ovenfor anførte betydning, er indgående beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.619.458.

Forbindelserne med formlen VI og de tilsvarende optiske
 5 antipoder deraf kan fx fremstilles ved, at man i en vunden forbindelse med den almene formel Id¹

Id¹

hvor R⁵ betegner en carbonhydridgruppe, fx methylen, ethylen, oxomethylen, cyclohexyliden eller, fortrinsvis, isopropyliden, og Z og R² har den ovenfor anførte betydning, eller
 10 den optiske antipode deraf, spalter carbonhydridgruppen R⁵, fx ved behandling med et mildt surt middel, fx med en sulfoneret ionbytter, pyridinium-p-toluensulfonat eller p-toluen-sulfonsyre, i en lavere alkanol, fx methanol eller ethanol,
 15 eller i vandigt tetrahydrofuran, fortrinsvis ved en temperatur på mellem stuetemperatur og ca. 80°C. Der fås en optisk aktiv diol med den almene formel VII

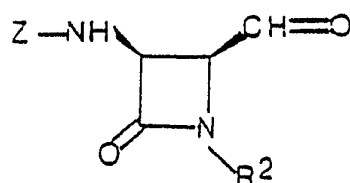
11



VII

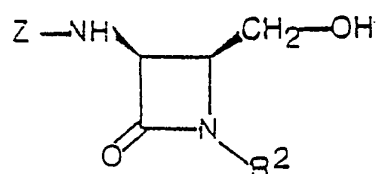
hvor Z og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf.

I den således vundne forbindelse med formlen VII eller den optiske antipode deraf spaltes diolgrupperingen, hvorved der
5 fås et aldehyd med den almene formel VIII



VIII

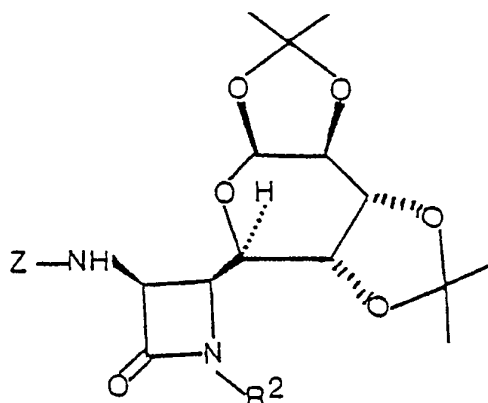
hvor Z og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf. Denne spaltning foretages på i og for
10 sig kendt måde og kan fx udføres med alkalimetallperiodat, fx natriummetaperiodat, i vand, eventuelt i blanding med fx tetrahydrofuran eller en lavere alkanol såsom methanol. Til omdannelse til alkoholen med formlen VI eller den optiske antipode deraf reduceres aldehydgruppen i aldehydet VIII
15 eller den optiske antipode deraf på kendt måde, fx ved behandling med et komplekst metalhydrid, fx natriumborhydrid, i en lavere alkanol såsom ethanol eller isopropanol. En vunden alkohol med den almene formel VIa



VIa

hvor Z og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf, kan, såfremt R^2 betegner en let fraspaltelig gruppe Z' , på den ovenfor angivne måde ved mild
 5 oxidation omdannes til den ønskede, ved nitrogenatomet ikke beskyttede alkohol med formlen VI eller den optiske antipode deraf.

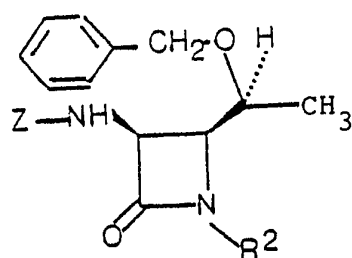
Forbindelser med den almene formel Id^2

 Id^2

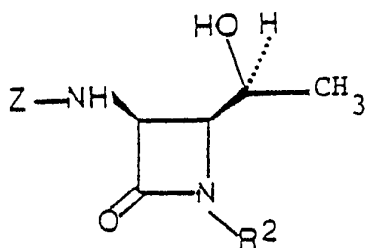
10 hvor R^2 og Z har den ovenfor anførte betydning, eller de optiske antipoder deraf kan ved sur hydrolyse, fx med mineralsyre i en lavere alkanol (fx saltsyre i methanol) og påfølgende omsætning med vandigt natriumperiodat omdannes til
 15 deraf.

Tilstedeværende benzyloxygrupper, fx i forbindelser med den almene formel Id^3

13

Id³

hvor Z og R² har den ovenfor anførte betydning, eller i de optiske antipoder deraf, kan spaltes hydrogenolytisk, og den vundne tilsvarende carbinol med den almene formel VIIa



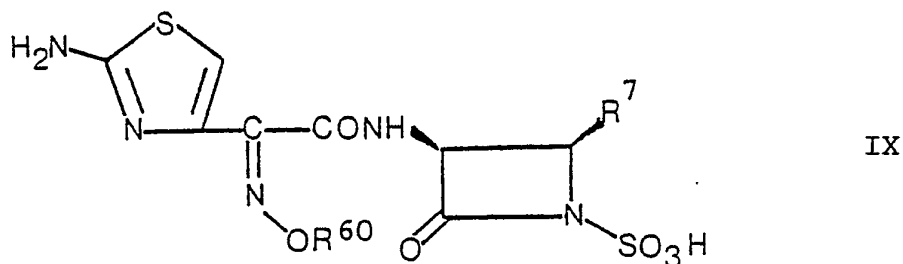
VIIa

5

hvor Z og R² har den ovenfor anførte betydning, eller den optiske antipode deraf kan omsættes videre, fx i analogi med forbindelse 9 i nedenstående reaktionsskema II.

- Forbindelserne med formlen I eller de optiske antipoder deraf kan ved indføring af egnede grupper i stillingerne 1, 3 og 4 omdannes til optisk rene β -lactamer med antimikrobielle egenskaber. Substituenten i 4-stillingen kan være funktionelt afledt, fx ved omdannelse af de ovenfor beskrevne 4-formyl- eller 4-hydroxymethylgrupper på for fagmanden kendt måde.
- Efter fjernelse af en eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgruppe R² kan gruppen -SO₃H ved omsætning med et reaktivt derivat af svovltrioxid indføres i 1-stillingen, fx ved omsætning med complexer af svovltrioxid og en base såsom pyridin, trimethylamin, picolin eller dimethylformamid, ved ca. 0-80°C, i et inert organisk opløsningsmiddel, fx i en ether, fx dioxan, i pyridin eller dimethylformamid. I 3-stillingen kan aminogruppen R¹, før eller efter den sidste omsætning, frigøres ved fraspaltning af beskyttelsesgruppen; fx kan aralkoxycarbonylgrupper (især benzyloxycarbonyl) eller benzhydrylgruppen fraspaltes hydrogenolytisk, fx ved indvirk-

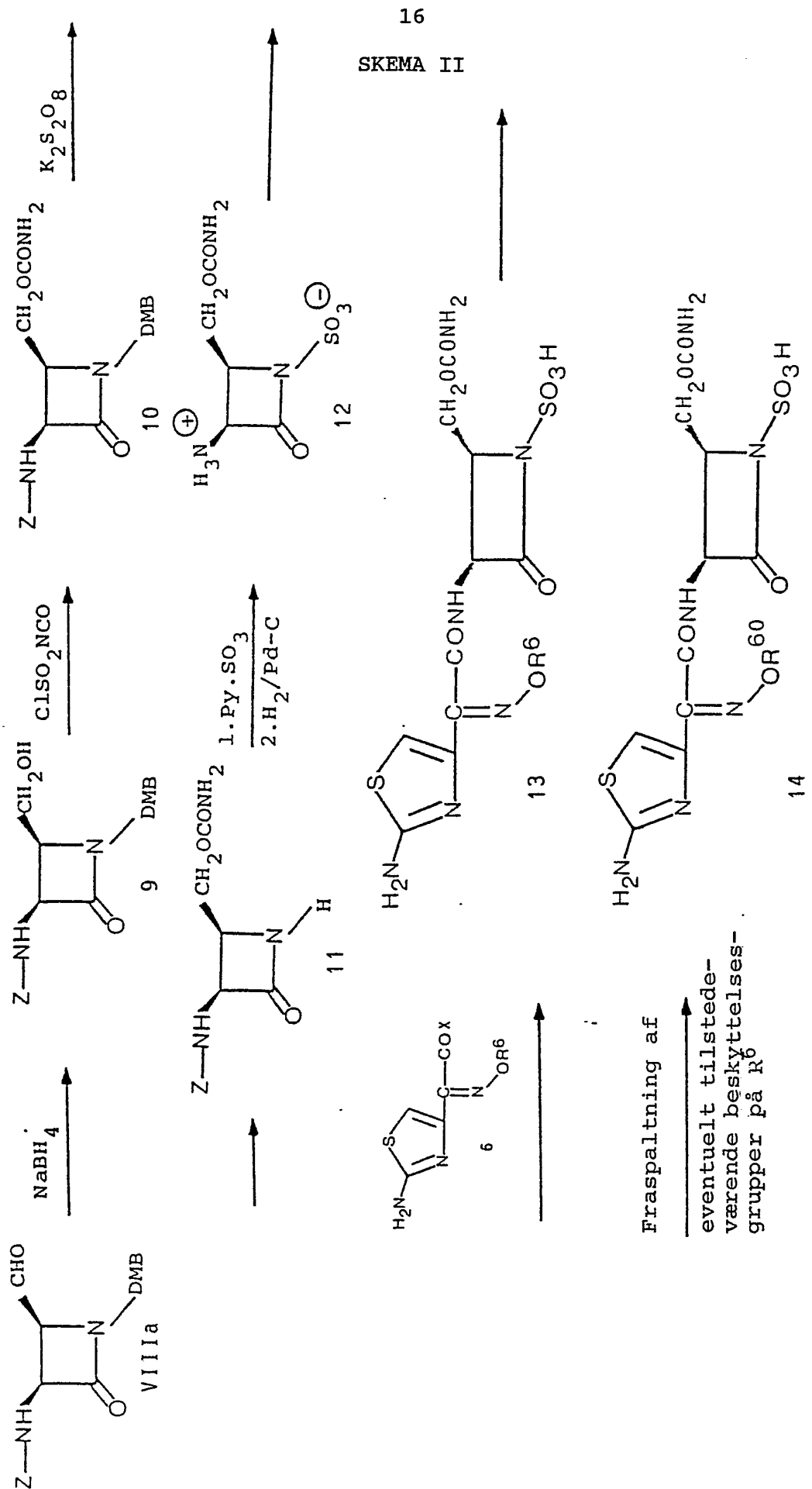
- ning af hydrogen og palladiumkul, tert.butoxycarbonylgruppen kan fraspaltes ved behandling med trifluoreddikesyre eller myresyre, trichlorethoxycarbonylgruppen igen ved behandling med zink og en protonsyre såsom eddikesyre eller saltsyre.
- 5 Derefter kan den frigjorte aminogruppe R^1 acyleres med en relevant substitueret carboxylsyre eller et reaktivt funktionelt derivat deraf (fx et syreanhydrid, et syreamid eller en aktiv ester, fx en thioester såsom benzthiazolythioester), idet de forskellige acylgrupper, fx de fra penicillin- eller cephalosporinkemien kendte, kan indføres. Fx
- 10 kan der på denne måde fremstilles optisk rene, antimikrobielt virksomme β -lactamer med den almene formel IX

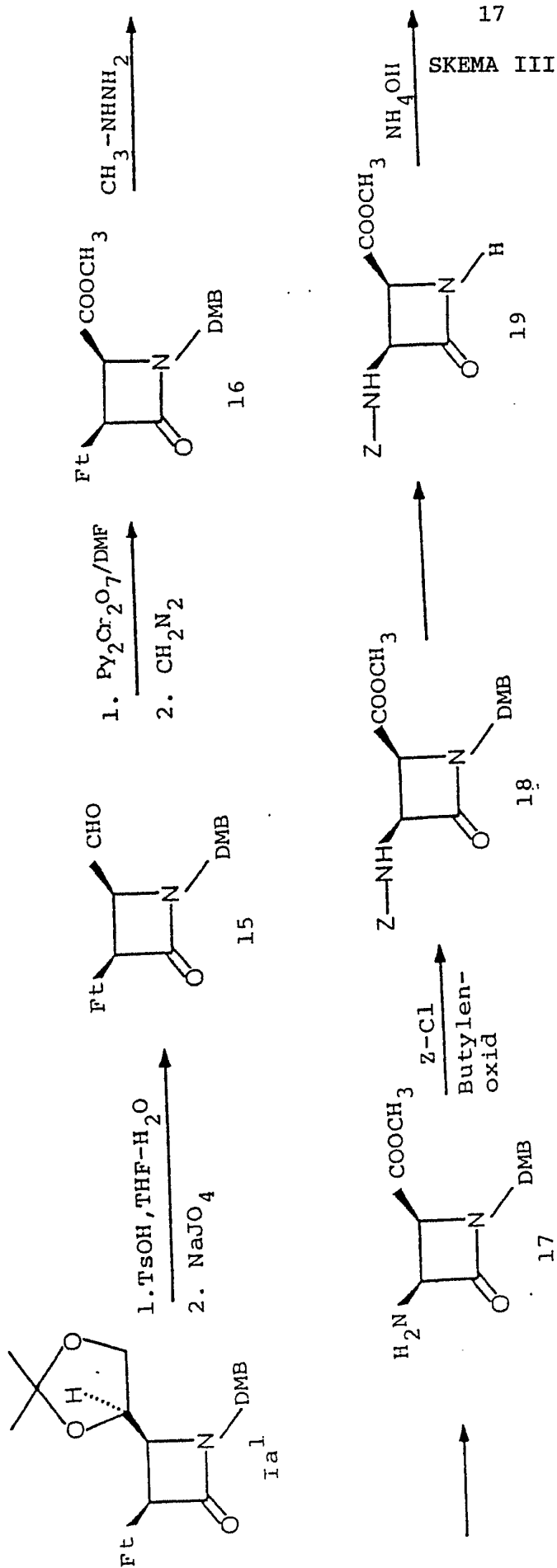


- hvor R^{60} betegner hydrogen, lavere alkyl eller carboxy-lavere
- 15 alkyl, og R^7 betegner en lavere organisk gruppe, fx carbamoyl eller carbamoyloxymethyl, eller de tilsvarende optiske antipoder på i og for sig kendt måde.

Eksempler på relevante omdannelser til slutprodukter er anført i nedenstående reaktionsskemaer I-III

Fraspaltning af
↑
eventuelt tilstede-
værende beskyttelses-
grupper på R⁶





SKEMA III

videre omsætning
ifølge skema I

Definitioner til skemaerne I og II:

- DMB = 2,4-dimethoxybenzyl (kan være erstattet med andre beskyttelsesgrupper Z')
- DMF = dimethylformamid
- 5 PrOH = n-propanol
- DMSO = dimethylsulfoxid
- Py = pyridin
- Py.SO₃ = svovltrioxid-pyridiniumcomplex
- COX = reaktivt derivat af en carboxylsyre, fx syreanhydrid, syreamid, aktiv ester såsom benzthiazolylester
- 10 R⁶ = hydrogen, lavere alkyl (fx methyl), beskyttet carboxy-lavere alkyl, fx beskyttet carboxymethyl, beskyttet 1-methyl-1-carboxyethyl. Beskyttelses-
- 15 gruppe: fx tert.butyl (fraspaltelig med fx tri-fluoreddikesyre), benzyl og p-nitrobenzyl (fraspaltelig med fx hydrogen og palladiumkul), 2-(trimethylsilyl)ethyl (fraspaltelig med fx tetra-butylammoniumfluorid)
- 20 R⁶⁰ = hydrogen, lavere alkyl (fx methyl), carboxy-lavere alkyl, fx carboxymethyl, 1-methyl-1-carboxyethyl.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler, i hvilke der forekommer følgende forkortelser i analysedataene:

- 25 Ft = phthalimido
- Ar = aromat
- Me = methyl
- Ø = phenyl
- Bz = benzyl.

- 30 Den optiske drejning $[\alpha]_D$ blev målt ved 20°C.

EKSEMPEL 1

Til en ved stuetemperatur omrørt opløsning af 4,9 g (37,65 millimol) isopropyliden-D-glyceraldehyd i 100 ml tørt methylenchlorid (frit for methanol) sættes 10 g molekylsi 4Å og derefter dråbevis en opløsning af 6,29 g (37,65 millimol) 2,4-dimethoxybenzylamin i 20 ml tørt methylenchlorid. Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, tilsættes derefter 5 g vandfrit magnesiumsulfat, omrøres i yderligere 30 minutter og filtreres til slut, idet filterkagen vaskes med yderligere 20 ml methylenchlorid.

Den resulterende organiske opløsning af isopropyliden-D-glyceraldehyd-(2,4-dimethoxybenzyl)imin afkøles under argonatmosfære til -18°C, og under omrøring tilsættes 5,5 ml (39,5 millimol) triethylamin. Efter nogle minutters forløb tilsættes i løbet af 1 time en opløsning af 8,8 g (39,3 millimol) phthaloylglycylchlorid i 100 ml tørt methylenchlorid, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved -15°C og lades derefter opvarme til stuetemperatur. Der omrøres yderligere natten over ved stuetemperatur, reaktionsblandingen vaskes tre gange med hver gang 100 ml vand og med 100 ml kogesaltopløsning, og den resulterende opløsning tørres over natriumsulfat. Der inddampes, og den vundne remanens chromatograferes på en silicagelsøjle (kornstørrelse 0,037-0,063 mm) under eluering med hexan/ethylacetat i forholdet 1:1). Der fås 15,8 g (90%) N-[(3R,4R)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid i form af et skum; $[\alpha]_D = -37^\circ$ (c = 1 i chloroform); MS: 466 (M^+). Efter omkrystallisation af ethylacetat fås farveløse krystaller, smeltepunkt 155°C; $[\alpha]_D = -49,2^\circ$ (c = 0,8 i chloroform).

EKSEMPEL 2

Til en opløsning af 9,7 g (20,8 millimol) N-[(3R,4R)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid i 120 ml methylenchlorid sættes

2,17 ml (40,8 millimol) methylhydrazin. Der omrøres natten over ved 28°C, udfældet materiale frafiltreres, og filtratet indampes under reduceret tryk. Remanensen optages i 70 ml ethylacetat, og den resulterende suspension filtreres. Fil-
5 tratet vaskes tre gange med hver gang 100 ml vand og med 150 ml kogsaltopløsning og tørres over natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås 5,2 g (74%) rå (3R,4R)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidion, som uden yderligere rensning
10 anvendes til næste trin.

EKSEMPEL 3

Til en omrørt opløsning af 5,2 g (15,47 millimol) (3R,4R)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidion og 4,8 ml (62 millimol) butylen-
15 oxid i 120 ml methylenchlorid dryppes 2,8 ml (20 millimol) benzyloxycarbonylchlorid, der omrøres i 1 time, og derefter indampes der under reduceret tryk. Det vundne rå materiale behandles med tør ether, hvorved der fås et krystallinsk materiale, som chromatograferes på en silicagelsøjle (korn-
20 størrelse: 0,037-0,063 mm) under eluering med hexan/ethylacetat i forholdet 1:1. Der fås 6,53 g (90%) benzyl-(3R,4R)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat, smeltepunkt 115-116°C; $[\alpha]_D = -46^\circ$ (c = 0,3 i methanol).

25 EKSEMPEL 4

Til en omrørt opløsning af 6,53 g (13,87 millimol) benzyl-(3R,4R)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat i 450 ml acetonitril dryppes ved 90°C og under argonatmosfære en opløsning af
30 6,0 g (22,2 millimol) kaliumperoxodisulfat og 3,75 g (21,55 millimol) dikaliumhydrogenphosphat i 150 ml vand. Der omrøres i 2 timer, reaktionsblandingen lades afkøle, og pH-værdien indstilles på 6-7 ved tilsætning af en overskydende mængde dikaliumhydrogenphosphat (ca. 6 g). Der filtreres, og filtra-

tet inddampes under reduceret tryk. Remanensen optages i 200 ml methylenchlorid og vaskes fire gange med hver gang 70 ml vand og med 70 ml kogsaltopløsning. Efter tørring og ind-

5 dampning chromatograferes den olieagtige remanens på en silicagelsøjle (kornstørrelse: 0,037-0,063 mm) under eluering med ethylacetat/n-hexan i forholdet 7:3. Der fås 2,52 g (56,7%) benzyl-(3R,4R)-cis-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat med smeltepunkt 140-141°C; $[\alpha]_D = -46^\circ$ (c = 0,5 i methanol). Den absolutte konfiguration

10 af denne forbindelse bekræftes ved røntgenstrukturanalyse.

EKSEMPEL 5

En opløsning af 320 mg (0,68 millimol) benzyl-(3R,4R)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat i 40 ml methanol omrøres natten over

15 i nærværelse af 4 g Amberlite® IR 120 (H⁺-form). Reaktionsblandingen filtreres, idet polymermaterialet vaskes grundigt to gange med hver gang 20 ml methanol. De samlede filtrater inddampes, og der fås 272 mg (97,2%) rent benzyl-(3R,4R)-cis-4-[(S)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-

20 azetidincarbamat.

EKSEMPEL 6

Til en opløsning af 90 mg (0,21 millimol) benzyl-(3R,4R)-cis-4-[(S)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidincarbamat i 18 ml methanol dryppes under omrøring en

25 opløsning af 60 mg (0,28 millimol) natriummetaperiodat i 2 ml vand. Der omrøres i 1 time og filtreres, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Remanensen optages i 20 ml ethylacetat og vaskes to gange med hver gang 10 ml vand og med 10 ml kogsaltopløsning. Efter tørring og inddampning fås

30 66 mg (76%) rent benzyl-(3R,4R)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat med smeltepunkt 147-149°C (af ethylacetat/hexan); $[\alpha]_D = -32^\circ$ (c = 0,2 i methanol).

EKSEMPEL 7

a) Til en ved stuetemperatur omrørt opløsning af 0,9 g (5,4 millimol) 2,4-dimethoxybenzylamin i 100 ml methylenchlorid sættes 4 g molekylsi 4Å og efter 20 minutters forløb 0,7 g
5 (5,4 millimol) isopropyliden-L-glyceraldehyd og 5 g vandfrit magnesiumsulfat. Derefter omrøres i yderligere 1 time ved stuetemperatur. Den resulterende organiske opløsning af isopropyliden-L-glyceraldehyd-(2,4-dimethoxybenzyl)imin afkøles under argonatmosfære til -20°C, og under omrøring
10 tilsættes 0,88 ml (5,4 millimol) triethylamin. I løbet af 1 time tildryppes en opløsning af 1,25 g (5,6 millimol) phthaloylglycylchlorid i 20 ml tørt methylenchlorid, hvorefter der omrøres videre natten over ved stuetemperatur. Der oparbejdes som beskrevet i eksempel 1, og efter chromatografi
15 fås 1,77 g (70%) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidinyl]phthalimid i form af et skum; $[\alpha]_D = +41^\circ$ (c = 0,8 i chloroform); MS: 466 (M^+). Efter omkrystallisation af ethylacetat fås et krystallinsk produkt med $[\alpha]_D = +48^\circ$ (c = 0,6 i
20 chloroform).

b) Ud fra 1,6 g (3,4 millimol) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid fås i analogi med det i eksempel 2 beskrevne 1,0 g (87%) rå (3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidinon.
25

c) Ud fra 1,0 g (3,0 millimol) (3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidinon fås analogt med det i eksempel 3 beskrevne 1,2 g
30 (85%) benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat med smeltepunkt 115-117°C.

d) Ud fra benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat kan

der analogt med det i eksempel 4 beskrevne fremstilles benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat.

e) Benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat kan analogt med det i eksempel 5 beskrevne omdannes til benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroxyethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidincarbamat.

f) Ud fra benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidincarbamat kan der analogt med det i eksempel 6 beskrevne fås benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat.

EKSEMPEL 8

a) 7,0 g (0,015 mol) benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat opløses i 100 ml acetonitril. Denne opløsning sættes dråbevis til en til 98°C opvarmet opløsning af 6,5 g (0,024 mol) kaliumperoxodisulfat og 4,2 g (0,024 mol) dikaliumhydrogenphosphat i 100 ml vand. Under tilsætningen holdes pH-værdien på 6 ved tilsætning af yderligere 10 g dikaliumhydrogenphosphat. Reaktionsblandingen omrøres i 14 timer, hvorefter den afkøles, filtreres og inddampes delvis. Den vandige fase ekstraheres derpå med ethylacetat. Den organiske fase vaskes med vand og mættet kogsaltopløsning i den anførte rækkefølge, tørres over natriumsulfat, filtreres og ind-

dampes. Den vundne olie chromatograferes på silicagel (0,037-0,063 mm, med n-hexan/ethylacetat i forholdet 1:1 som elueringsmiddel). Der fås 3,9 g (82%) benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat i form af farveløse krystaller, smeltepunkt 142°C. MS: 305 (M-CH₃), [α]_D = +57° (c = 0,5 i methanol).

b) 350 mg (1,09 millimol) benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat opløses

i 25 ml methanol og omrøres i 12 timer ved stuetemperatur i nærværelse af 10 g Amberlite® IR 120 (H^+ -form; i forvejen vasket med methanol). Reaktionsblandingen filtreres derefter og behandles dråbevis med en vandig opløsning af 232 mg (1,08
 5 millimol) natriummetaperiodat. Efter 2 timers omrøring indampes reaktionsblandingen delvis og ekstraheres med ethylacetat. Den organiske fase vaskes med vand og derefter med mættet kogsaltopløsning, tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes. Der fås 250 mg (92%) benzyl-(3S,4S)-cis-4-
 10 formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat. MS: 248 (M^+).

EKSEMPEL 9

1 g (3,87 millimol) (1,2:3,4)-di-O-isopropyliden- α -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose opløses i 60 ml absolut methylenchlorid indeholdende 5 g molekylsi 4Å under omrøring og under
 15 argonatmosfære. Opløsningen behandles dråbevis ved stuetemperatur med en opløsning af 0,68 g (4 millimol) 2,4-dimethoxybenzylamin i 10 ml methylenchlorid. Opløsningen omrøres i 30 minutter ved stuetemperatur, afkøles derefter til $-20^\circ C$ og behandles med 0,65 ml (0,47 g, 4,6 millimol) tri-
 20 ethylamin og efter nogle minutter med en opløsning af 0,8 g (0,40 millimol) phthaloylglycylchlorid i 20 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen opvarmes til stuetemperatur og omrøres derefter i 1 1/2 time. Efter filtrering vaskes den resulterende organiske opløsning to gange med hver
 25 gang 150 ml vand og én gang med 100 ml vandig kogsaltopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Efter indampning af opløsningsmidlet og chromatografisk rensning på silicagel (0,037-0,063 mm; n-hexan:ethylacetat i forholdet 1:1 som opløsningsmiddel) fås 1,8 g (75%) N-[cis-1-(2,4-dimethoxy-
 30 benzyl)-2-oxo-4-[(3 α H,8 β H)-tetrahydro-2,2,7,7-tetramethyl-5H-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl]-3-azetidiny]-phthalimid i form af et skum. $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 1$ i methanol), MS: 594 (M^+). IR-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 1767, 1722 \text{ cm}^{-1}$.

EKSEMPEL 10

2,0 g (11,76 millimol) cyclohexyliden-D-glyceraldehyd opløses i 8 ml absolut methylenchlorid og behandles ved stuetemperatur med 2,06 g (12,35 millimol) 2,4-dimethoxybenzylamin.

- 5 Efter 30 minutters omrøring afkøles reaktionsblandingen til 0°C og behandles med 1,96 ml (14,11 millimol) triethylamin og dråbevis med en opløsning af 2,76 g (12,35 millimol) phthaloylglycylchlorid i 4 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen omrøres i 12 timer ved stuetemperatur, fortyndes derefter med
- 10 100 ml methylenchlorid og vaskes med 30 ml vand, 30 ml 0,1N vandig saltsyre, 30 ml vand og 30 ml vandig kogsaltopløsning i den anførte rækkefølge og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen renses chromatografisk på silicagel (0,037-0,063 mm; ethylacetat:n-hexan i forholdet
- 15 1:1 som opløsningsmiddel). Der fås 4,3 g (72%) N-[(3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid, $[\alpha]_D = -18^\circ$ (c = 0,5 i methanol).

Elementaranalyse:

- 20 Beregnet for $C_{28}H_{30}N_2O_7$: C 66,39 H 5,97 N 5,53
Fundet: C 65,94 H 5,94 N 5,57.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 3435, 1768, 1721, 1589, 1508$ og 1208 cm^{-1} .

- NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,2-1,6 (10H, m, $(CH_2)_5$),
- 25 3,35 (1H, dd, 6 og 9 Hz, H-4), 3,5-3,8 (2H, m, O- CH_2) 3,81 og 3,82 (6H, 2s, 2 x OCH_3), 4,20 (1H, m, O-CH), 4,15 og 4,90 (2H, 2d, 14 Hz, N- CH_2 -Ar), 5,25 (1H, d, 6 Hz, H_3), 6,50 (2H, m, 2H Ar), 7,27 (1H, d, Ar), 7,85 (4H, m, Ar).

MS: $M^+ = 506$.

EKSEMPEL 11

Til en ved stuetemperatur omrørt opløsning af 0,9 g (5,4 millimol) 3,4-dimethoxybenzylamin i 100 ml methylenchlorid sættes 3 g molekylsi 4Å og efter 20 minutters forløb 0,7 g
 5 (5,4 millimol) isopropyliden-L-glyceraldehyd og 5 g vandfrit magnesiumsulfat. Derefter omrøres i yderligere 1 time ved stuetemperatur. Den resulterende organiske opløsning af isopropyliden-L-glyceraldehyd-(3,4-dimethoxybenzyl)imin afkøles under argonatmosfære til -20°C, og under omrøring
 10 tilsættes 0,88 ml (5,4 millimol) triethylamin. I løbet af 1 time tildryppes derefter en opløsning af 1,25 g (5,6 millimol) phthaloylglycylchlorid i 20 ml tørt methylenchlorid, hvorefter der omrøres videre natten over. Der oparbejdes som beskrevet i eksempel 1, og efter chromatografi fås 1,56 g
 15 (62%) N-(3S,4S)-cis-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidinyllphthalimid i form af et skum; $[\alpha]_D = +16,2^\circ$ (c = 1,0 i methanol); MS: 466 (M^+).

Elementaranalyse:

20 Beregnet for $C_{25}H_{26}N_2O_7$: C 64,37 H 5,62 N 6,01
 Fundet: C 63,53 H 5,72 N 5,96.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 3430, 1766, 1721, 1609$ og 1517 cm^{-1} .

EKSEMPEL 12

25 Til en ved stuetemperatur omrørt opløsning af 670 mg (4 millimol) 2,4-dimethoxybenzylamin i 70 ml methylenchlorid sættes 2,5 g molekylsi 4Å og efter 20 minutters forløb 660 mg (4 millimol) (S)-2-benzyloxypropionaldehyd og 3,7 g vandfrit magnesiumsulfat. Derefter omrøres der i 1 time ved stuetem-
 30 peratur. Den resulterende opløsning afkøles under argonatmosfære til -20°C, og under omrøring tilsættes 0,65 ml (4 millimol) triethylamin. I løbet af 1 time tildryppes derefter en opløsning af 930 mg (4,15 millimol) phthaloylglycylchlorid i

15 ml tørt methylenchlorid, hvorefter der omrøres i yderligere 12 timer ved stuetemperatur. Der oparbejdes som beskrevet i eksempel 1, og efter chromatografi fås 990 mg (50%) N-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(benzyloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid i form af et skum; $[\alpha]_D = +44,6^\circ$ (c = 1 i chloroform). MS: 500 (M^+).

Elementaranalyse:

Beregnet for $C_{29}H_{28}N_2O_6$: C 69,59 H 5,64 N 5,60

Fundet: C 69,06 H 5,80 N 5,36.

10 IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1766, 1721, 1613, 1589$ og 1508 cm^{-1} .

EKSEMPEL 13

20,8 g (44,59 millimol) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid opløses i 300 ml tetrahydrofuran:vand i forholdet 2:1 og behandles med 1,5 g (7,88 millimol) p-toluensulfonsyremonohydrat. Reaktionsblandingen opvarmes forsigtigt i 48 timer under tilbagesvalingsbetingelser og afkøles derefter. pH-Værdien indstilles på 7 ved tilsætning af mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, og den resulterende opløsning behandles under omrøring med en vandig opløsning af 10,5 g (49,11 millimol) natriummetaperiodat. Efter 1 times forløb filtreres reaktionsblandingen, og moderluden inddampes delvis under reduceret tryk. Den vundne vandige opløsning ekstraheres to gange med 200 ml ethylacetat. Den organiske fase vaskes med 200 ml vand og derefter med 150 ml vandig kogsaltopløsning og tørres over natriumsulfat. Efter inddampning og chromatografisk rensning (0,037-0,063 mm; ethylacetat:n-hexan i forholdet 7:3 som elueringsmiddel) fås 15,96 g (90,8%) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,80 (6H, s, $2 \times OCH_3$), 4,10 (1H, dd, 3 og 5 Hz, CH-CHO) 4,55 (2H, s, N- CH_2) 5,50 (1H, d,

5 Hz, Ft-CH), 6,40 (2H, m, Ar) 7,20 (1H, m, Ar), 7,70 (4H, s, Ar), 9,50 (1H, d, 3Hz, CHO).

EKSEMPEL 14

- a) 9,8 g (26 millimol) pyridiniumdichromat opløses i 20 ml
 5 absolut dimethylformamid og behandles ved stuetemperatur med en opløsning af 5,1 g (13 millimol) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid i 20 ml absolut dimethylformamid. Reaktionsblandingen omrøres i 12 timer ved stuetemperatur og hældes derefter ud i isvand, og
 10 hele blandingen ekstraheres to gange med hver gang 100 ml ethylacetat. De samlede organiske faser vaskes to gange med 100 ml vand og derefter to gange med 100 ml vandig kogsaltopløsning og tørres over natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås 2,5 g (48%) (3S,4S)-cis-1-(2,4-di-
 15 methoxybenzyl)-3-phthalimido-2-azetidinon-4-carboxylsyre i form af et skum.

MS: 410 (M^+), 263.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 2500, 1767, 1724, 1612 og 1509 cm^{-1} .

- 20 NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 4,85 (6H, s, 2 x OCH_3), 4,20 (1H, d, 5,5 Hz, CH-COOH) 4,40 og 4,90 (2H, 2d, 14 Hz, N- CH_2), 5,55 (1H, d, 5,5 Hz, Ft-CH), 6,50 (2H, m, Ar), 7,30 (1H, m, Ar), 7,80 (4H, m, Ar).

- b) En suspension af 250 mg (0,61 millimol) (3S,4S)-cis-1-
 25 (2,4-dimethoxybenzyl)-3-phthalimido-2-azetidinon-4-carboxylsyre i absolut ether behandles med 20 ml af en etherisk opløsning af diazomethan, indtil nitrogengasudviklingen klinger af. Reaktionsblandingen inddampes og chromatograferes på silicagel (0,037-0,063 mm, ethylacetat:n-hexan i forholdet
 30 1:1 som elueringsmiddel). Der fås 200 mg (77%) (3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-phthalimido-2-azetidinon-4-carboxylsyremethylester.

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 3,63 (3H, s, COOCH_3), 3,81 (6H, s, 2 x OMe), 4,20 (1H, d, 5,5 Hz CHCOOMe), 4,40 og 4,90 (2H, 2d, 14 Hz, N- CH_2), 5,49 (1H, d, 5,5 Hz, Ft-CH), 6,50 (2H, m, Ar), 7,20 (1H, m, Ar), 7,90 (4H, m, Ar).

5 EKSEMPEL 15

a) Til en ved stuetemperatur omrørt opløsning af 0,9 g (5,4 millimol) 2,4-dimethoxybenzylamin i 100 ml methylenchlorid sættes 3 g molekylsi 4Å og efter 20 minutters forløb 0,7 g (5,4 millimol) isopropyliden-L-glyceraldehyd og 5 g vandfrit
 10 magnesiumsulfat. Der omrøres derefter i yderligere 1 time ved stuetemperatur. Den vundne organiske opløsning af isopropyliden-L-glyceraldehyd-(2,4-dimethoxybenzyl)imin afkøles under argonatmosfære til -20°C , og under omrøring tilsættes 0,88 ml (5,4 millimol) triethylamin. I løbet af 1 time til-
 15 dryppes derefter en opløsning af 1,25 g (5,6 millimol) phthaloylglycylchlorid i 20 ml tørt methylenchlorid, hvorefter der omrøres videre natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes tre gange med hver gang 100 ml vand og med 100 ml kogsaltopløsning og tørres over natrium-
 20 sulfat. Der inddampes, og remanensen chromatograferes på silicagel (0,037-0,063 mm) under eluering med hexan/ethylacetat i forholdet 1:1. Der fås 1,77 g (70%) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid i form af et skum; $[\alpha]_D =$
 25 $+41^\circ$ (c = 0,8 i chloroform); MS: 466 (M^+). --

b) Til en opløsning af 149,3 g (0,32 mol) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid i 2,5 liter methylenchlorid sættes 34 ml (0,64 mol) methylhydrazin. Der omrøres natten
 30 over ved 28°C , udfældet materiale frafiltreres, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Remanensen optages i 1,2 liter ethylacetat, og den resulterende suspension filtreres. Filtratet vaskes tre gange med hver gang 500 ml vand og med 500 ml kogsaltopløsning og tørres over natriumsulfat. Efter
 35 indampning af opløsningsmidlet fås 104,3 g (86,8%) rå

(3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidinon, som uden yderligere rensning anvendes til næste trin.

c) Til en omrørt opløsning af 104 g (0,31 mol) (3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidinon og 104 ml (1,2 mol) butylenoxid i 1,5 liter methylenchlorid dryppes 57,6 ml (0,4 mol) benzyl-oxycarbonylchlorid, der omrøres i 1 time og indampes derefter under reduceret tryk. Det vundne rå materiale behandles med 2 liter tør ether, hvorved der fås et krystallinsk materiale. Der fås 122,6 g (84%) benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat, smeltepunkt 115-116°C; $[\alpha]_D = +48^\circ$ (c = 0,3 i methanol).

d) En opløsning af 160 g (0,34 mol) benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat i 1000 ml tetrahydrofuran og 400 ml vand omrøres natten over ved ca. 60°C i nærværelse af 8 g p-toluensulfonsyre. Reaktionsblandingen neutraliseres med mættet natriumhydrogencarbonat, og tetrahydrofuranet indampes. Den vandige opløsning ekstraheres derefter med 2 liter ethylacetat. Efter tørring over natriumsulfat og indampning fås 142 g (97,2%) rent benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidincarbamat, smeltepunkt 177-178°C (methanol).

e) Til en opløsning af 142 g (0,33 mol) benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidincarbamat i 1000 ml tetrahydrofuran dryppes under omrøring en opløsning af 76,8 g (0,359 mol) natriummetaperiodat i 600 ml vand. Der omrøres i 1 time og filtreres, og filtratet indampes under reduceret tryk. Remanensen optages i 400 ml ethylacetat og vaskes to gange med hver gang 100 ml vand og med 50 ml kogsaltopløsning. Efter tørring og indampning fås 105 g (87,8%) rent benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat med smelte-

punkt 145-147°C (af ethylacetat/hexan); $[\alpha]_D = +13,7^\circ$ ($c = 1$ i CHCl_3).

- f) 4,27 g (113 millimol) natriumborhydrid opløses i 1,6 liter absolut ethanol og afkøles til 0°C. Til denne opløsning
 5 dryppes en opløsning af 90 g (226 millimol) benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat i 720 ml ethanol-tetrahydrofuran (1:1). Reaktionsblandingen omrøres ved 0°C i 2 timer, behandles derefter med 350 ml mættet vandig natriumsulfatopløsning og omrøres i 45 minut-
 10 ter. Efter filtrering og afdampning af opløsningsmidlet optages remanensen i 1,5 liter ethylacetat og vaskes til neutral reaktion. Efter tørring over natriumsulfat og delvis inddampning fås krystallinsk benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxo-3-azetidincarbamat i
 15 form af 72,2 g farveløse krystaller (79,6%), smeltepunkt 138°C; $[\alpha]_D = +41,6^\circ$ ($c = 1$ i methanol).

Elementaranalyse:

Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C 62,99 H 6,04 N 7,00

Fundet: C 62,76 H 6,09 N 6,96

- 20 IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1718, 1698, 1615$ og 1589 cm^{-1} .

- NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,45 (1H, dd, OH), 3,55-3,75 (3H, bred, CH-CH_2 -), 3,79 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4,35 (2H, s, N- CH_2), 5,08 (2H, s, O-CH_2), 5,02-5,18 (1H, dd, 5 og 9 Hz, H-3), 6,06 (1H, d, 9Hz, NH), 6,43 (2H, m, Ar), 7,15 (1H, m,
 25 Ar), 7,31 (5H, m, C_6H_5).

MS: 292 (M-BzOH).

- g) En opløsning af 30 g (74,9 millimol) benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxo-3-azetidincarbamat i 600 ml methylenchlorid behandles ved 0-5°C med
 30 21,22 g chlorsulfonyl-isocyanat (2 ækvivalenter). Efter 15 minutters forløb sættes reaktionsblandingen dråbevis til en vandig, til 5°C afkølet opløsning af 20,9 g (2,7 ækvivalen-

ter) natriumsulfit. Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer og fortyndes derefter med methylenchlorid, og den organiske fase fraskilles, vaskes med vandig natriumchloridopløsning og tørres i 12 timer over natriumsulfat. Den organiske fase behandles derpå med magnesiumsulfat og omrøres i yderligere 2 timer. Efter filtrering og afdampning af opløsningsmidlet behandles remanensen med ether, og de vundne krystaller frafiltreres og vaskes med ether. Der fås 32,6 g (97%) (3S,4S)-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon, smeltepunkt 178-179°C.

[α]_D = +84,7° (c = 0,8 i chloroform).

Elementaranalyse:

Beregnet for C₂₂H₂₅N₃O₇: C 59,59 H 5,68 N 9,48

Fundet: C 59,17 H 5,69 N 9,37

15 IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 1761, 1708, 1618 og 1587 cm⁻¹.

h) En suspension af 11,9 g (26,8 millimol) (3S,4S)-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon, 14,5 g (53,5 millimol) kaliumperoxodisulfat, 13,98 g (80,3 millimol) dikaliumhydrogenphosphat og 1,33 g (5,36 millimol) kobbersulfat (5H₂O) i 270 ml acetonitril og 130 ml vand opvarmes til 95°C i argonatmosfære i 3 1/2 time ved en pH-værdi på mellem 6,5 og 7,0 (periodevis tilsætning af 10 g dikaliumhydrogenphosphat). Efter afkøling og filtrering kasseres den vandige fase, og den organiske fase indampes. Remanensen optages i ethylacetat og vaskes med vand og kogsaltopløsning. Efter tørring over natriumsulfat, filtrering og afdampning af opløsningsmidlet optages remanensen i ether og frafiltreres. De rå krystaller (8,9 g) chromatograferes på 300 g SiO₂ (40-63 μ m, chloroform:methanol:ethylacetat i forholdet 85:10:5). Der fås 5,5 g (70%) (3S,4S)-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon i form af farveløse krystaller.

[α]_D = +61,2° (c = 1 i methanol). Smeltepunkt 193-195°C.

Elementaranalyse:

Beregnet for $C_{13}H_{15}N_3O_5$: C 53,24 H 5,16 N 14,33

Fundet: C 53,40 H 5,24 N 14,35.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 3414, 3315, 1757, 1701, 1610, 1540
 5 og 1498 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid - d_6): δ (ppm) = 3,31-4,06 (3H, m, CH-CH₂-), 4,95 (1H, dd, 4,5 og 9Hz, H-3), 5,06 (2H, s, Ø-CH₂), 6,53 (2H, bred, NH₂), 7,35 (5H, s, C₆H₅), 7,95 (1H, d, 9Hz, C-3 NH-CO), 8,35 (1H, s, NH-CO).

10 MS (CI med NH₃): 251 (M+H)⁺ -CONH.

i) 5,4 g (18,4 millimol) (3S,4S)-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon i 200 ml absolut dioxan behandles ved stuetemperatur med 4,3 g (1,3 ækvivalenter) pyridin-svovltrioxid-complex. Den resulterende suspension
 15 omrøres i 3 timer og behandles derefter med yderligere 0,99 g (0,3 ækvivalenter) pyridin-svovltrioxid-complex, og reaktionsblandingen omrøres i yderligere 1 time. Efter tilsætning af yderligere 1,37 g (0,4 ækvivalenter) pyridin-svovltrioxid-complex og yderligere 2 timers omrøring fjernes opløsnings-
 20 midlet delvis under reduceret tryk, og remanensen behandles med 110 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Den resulterende brune opløsning lades henstå i 12 timer i køleskab, og de vundne krystaller frafiltreres. Moderluden chromatograferes (MCI gel, vand-ethanol i forholdet fra 1:0
 25 til 9:1). Efter lyofilisering fås 3,5 g (49%) (3S,4S)-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsyre-natriumsalt i form af et farveløst pulver; $[\alpha]_D = +29,6^\circ$ (c = 0,5 i vand).

Elementaranalyse:

30 Beregnet for $C_{13}H_{14}N_3O_8SNa$: C 39,50 H 3,57 N 10,63

Fundet: C 39,41 H 3,45 N 10,36

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 1798, 1758, 1739, 1693, 1584 og 1547 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid- d_6): δ (ppm) = 3,9-4,4 (3H, m, CH-CH₂), 4,9 (dd, 1H, NH-CH), 5,1 (s, 2H, Ø-CH₂), 6,4 (2H, bred, NH₂), 7,4 (5H, s, C₆H₅), 8,0 (1H, d, NH).

k) 3,065 g (7,75 millimol) (3S,4S)-cis-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsyre-natriumsalt opløses i 180 ml absolut methanol og hydrogeneres i 1 time i nærværelse af 1,5 g 10%'s palladium/kul. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og den resulterende opløsning indampes. Der fås 2,02 g (100%) (3S,4S)-cis-3-amino-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-natriumsalt.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 3444, 3207, 1754, 1725, 1611 og 1249 cm^{-1} .

l) 1,62 g (6,20 millimol) (3S,4S)-3-amino-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-natriumsalt opløses i 180 ml acetone-vand i forholdet 2:1 og behandles med 3,27 g (6,83 millimol) (Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester. Reaktionsblandingen omrøres i 12 timer ved stuetemperatur. Der tilsættes yderligere 60 mg (0,12 millimol) af den sidste forbindelse, og omrøringen fortsættes i yderligere 3 timer. Acetonet fjernes under reduceret tryk, og der tilsættes 50 ml vand. De vundne krystaller frafiltreres og vaskes med vand. Moderluden indampes delvis (37°C/15 mm Hg) og chromatograferes (MCI gel, H₂O). Efter lyofilisering fås 2,28 g (77%) (3S,4S)-3-[2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-[[1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-natriumsalt.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 1766, 1723, 1683, 1617, 1531, 1458 og 1369 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid - d_6): δ (ppm) = 1,35 (15H, s, 5xCH₃), 4,0-4,15 (3H, m, H-4 og CH₂-OCONH₂), 5,25 (1H, dd, H-3), 6,5 (2H, bred, CONH₂), 6,7 (1H, s, H-thiazol), 7,25 (2H, s, NH₂), 8,9 (1H, d, CO-NH).

- 5 m) 2,28 g (3,98 millimol) (3S,4S)-3-[2-amino-4-thiazolyl]-2-(Z)-[[1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-natriumsalt behandles med 5 ml trifluoreddikesyre under isafkøling. Isbadet fjernes, og reaktionsblandingen omrøres i
- 10 30 minutter ved stuetemperatur. Overskydende trifluoreddikesyre fjernes under reduceret tryk (20°C, 15 mm Hg), og den vundne olie behandles med 100 ml ether. De vundne krystaller frafiltreres, vaskes med ether og tørres under stærkt reduceret tryk. Efter vandig omvendt fasechromatografi fås efter
- 15 lyofilisering 1,51 g (76,6%) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-carboxy-1-methylethoxy]imino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre, $[\alpha]_D = +35,7^\circ$ (c = 0,3 i vand).

Elementaranalyse:

- 20 Beregnet for C₁₄H₁₈N₆O₁₀S₂: C 34,01 H 3,67 N 17,00
Fundet: C 34,52 H 3,72 N 16,63

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1764, 1722, 1680$ og 1637 cm^{-1} .

- NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid - d_6): δ (ppm) = 1,50 (6H, s, 2xCH₃), 4,00-4,20 (3H, CH-CH₂), 5,35 (1H, dd, 4,5 og 9Hz,
- 25 H-3), 6,50 (3H, bred, NH₃⁺ eller COOH, CONH₂), 6,90 (1H, s, thiazol-5H), 9,15 (1H, d, 9Hz, CONH).

- Den i afsnit 1) anvendte udgangsforbindelse 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre-1-benzthiazolyl-thioester kan frem-
- 30 stilles på følgende måde:

n) 43 g (200 millimol) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-hydroxyimino-eddikesyre-ethylester opløses i 1,2 liter dimethyl-

formamid. Under nitrogenatmosfære tilsættes gradvis 89,2 g (400 millimol) 2-brom-2-methyl-propionsyre-tert.butylester, efterfulgt af 110,6 g (800 millimol) fint pulveriseret kaliumcarbonat. Reaktionsblandingen omrøres i 12 timer ved 5 45°C. Efter afkøling ved stuetemperatur tilsættes 4 liter vand, og hele blandingen ekstraheres med 3,5 liter ethylacetat. Den organiske fase vaskes tre gange med 2 liter vand. Vandet ekstraheres yderligere med 1,5 liter ethylacetat. De samlede ethylacetatopløsninger tørres med magnesiumsulfat og 10 inddampes til tørhed. Efter omkrystallisation af ether fås 61,4 g (85,9%) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[(Z)-1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre-ethylester, smeltepunkt 172°C.

o) 240 g (671,5 millimol) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[(Z)-1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre-ethyl- 15 ester omrøres i 12 timer ved 50°C i 1,3 liter methanol og 1,34 liter 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Methanolet afdampes, og den vandige fase vaskes to gange med 1 liter ethylacetat. Efter tilsætning af 1,34 liter 1N vandig salt- 20 syreopløsning udkrystalliserer produktet. Efter afkøling til 0°C frafiltreres krystallerne, og de vaskes med vand, acetonitril og ether i den anførte rækkefølge og tørres under reduceret tryk ved 40°C. Det således vundne produkt krystalliserer med 12% vand og udrøres i 2 timer i acetonitril til 25 fjernelse af vandet. Efter filtrering og tørring under reduceret tryk ved 40°C fås 177,7 g (80,3%) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[(Z)-1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre, smeltepunkt 178-179°C. Vandindhold 0,4%.

p) 28,8 g (86,4 millimol) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[(Z)-1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre dis- 30 pergeres i 360 ml acetonitril. 14,4 ml (130,5 millimol) N-methylmorpholin tilsættes under omrøring. Efter 10 minutters forløb tilsættes 34,6 g (103,5 millimol) 2,2-dithio-bisbenzthiazol, og den vundne suspension afkøles til 0°C. Efter 35 tilsætning af 20,2 ml (117 millimol) triethylphosphit (langsom tilsætning i løbet af 2 timer) omrøres suspensionen i 12

timer ved 0°C. Produktet frafiltreres, vaskes med koldt acetonitril, isopropylether og petroleumsether i den anførte rækkefølge og tørres under reduceret tryk ved stuetemperatur. Der fås 33,7 g (81,5%) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[*(Z)*-1-(tert.butoxycarbonyl)-1-methylethoxy]imino]eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester, smeltepunkt 139-140°C.

EKSEMPEL 16

a) 17 g (42,7 millimol) benzyl-(3*S*,4*S*)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidin-carbamat (eksempel 15 e) opløses i 100 ml methylenchlorid og 100 ml n-propanol. Til opløsningen sættes 3,5 g (50,3 millimol) hydroxylamin-hydrochlorid efterfulgt af 4,2 ml (52 millimol) pyridin. Reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvalingsbetingelser i 2 timer. Derefter afdestilleres methylenchloridet, og en opløsning af 6,3 g selendioxid (57 millimol) i 100 ml n-propanol tildryppes. Reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvalingsbetingelser i 2 timer, reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur og filtreres, og den vundne opløsning inddampes under reduceret tryk. Den vundne olie opløses i 100 ml n-propanol og inddampes. Denne sekvens gentages to gange. Den vundne, delvis krystallinske remanens optages i 250 ml methylenchlorid og vaskes to gange med hver gang 200 ml vand og derefter med 200 ml kogsaltopløsning. Efter tørning over natriumsulfat, filtrering og afdampning af opløsningsmidlet optages i remanensen i 70 ml n-propanol. Opløsningen lades henstå i køleskab i 12 timer. Der fås 16,4 g (97%) benzyl-(3*S*,4*S*)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-cyan-2-oxo-3-azetidin-carbamat, smeltepunkt 152-153°C. $[\alpha]_D = +10,6^\circ$ (c = 1 i chloroform).

MS: 395 (M^+).

b) 15,72 g (58,2 millimol) kaliumperoxodisulfat og 9,5 g (54,8 millimol) dikaliumhydrogenphosphat opløses i 480 ml vand. Opløsningen opvarmes til 80°C og behandles med en opløsning af 1,2 g kobbersulfat i 10 ml vand. Den vundne

suspension fortyndes med 180 ml acetonitril og behandles dråbevis med en opløsning af 14,4 g benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-cyan-2-oxo-3-azetidincarbamat i 300 ml acetonitril. Reaktionsblandingen opvarmes i 2 1/2 time
5 under tilbagesvalingsbetingelser, hvorefter den afkøles, filtreres og inddampes delvis. Den vundne olieagtige, vandige opløsning ekstraheres med ethylacetat, og den organiske fase vaskes tre gange med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, vand og kogsaltopløsning i den anførte rækkefølge.
10 Efter tørring og afdampning af opløsningsmidlet chromatograferes den vundne olie på silicagel (0,037-0,063 mm, elueringsmiddel ethylacetat:n-hexan i forholdet 1:1). Der fås 6,1 g (68,3%) benzyl-(3S,4S)-cis-4-cyan-2-oxo-3-azetidincarbamat, smeltepunkt 163-165°C.

15 MS: 245 (M^+).

c) 6,16 g (25 millimol) benzyl-(3S,4S)-cis-4-cyan-2-oxo-3-azetidin-carbamat opløses i 45 ml dimethylsulfoxid og behandles med 5,58 ml 30%'s vandig hydrogenperoxidopløsning. Når temperaturen er faldet til 25°C, behandles blandingen med 5
20 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Temperaturen stiger til 55°C. Efter 45 minutters omrøring dannes et bundfald. Der tilsættes 20 ml ethylacetat, og de vundne krystaller frafiltreres. Krystallerne vaskes med vandigt ethanol og absolut ether. Der fås 2,48 g (37,5%) benzyl-(3S,4S)-4-carbamoyl-2-
25 oxo-3-azetidin-carbamat, smeltepunkt 248-249°C. $[\alpha]_D = +13^\circ$ (c = 1 i dimethylsulfoxid).

Moderluden inddampes delvis, hvorved der isoleres yderligere 0,53 g produkt. Den således vundne moderlud fortyndes med vand og chromatograferes på MCI-gel (ethanol-vand i forholdet
30 3:7 som elueringsmiddel. Det totale udbytte af slutprodukt andrager 3,5 g (53%).

d) 7,9 g (30 millimol) benzyl-(3S,4S)-4-carbamoyl-2-oxo-3-azetidin-carbamat opslæmmes i 470 ml absolut dioxan og behandles med 6,2 g (39 millimol) pyridin-svovltrioxid-complex.

Den vundne suspension omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, hvorefter den behandles med 1,41 g (8,8 millimol) pyridin-svovltrioxid-complex og omrøres i yderligere 1 time. Efter tilsætning af 1,90 g (12 millimol) pyridin-svovltrioxid-complex og yderligere 2 timers omrøring afdampes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen optages i 200 ml vand. Den vundne vandige opløsning behandles med 15 g (44,24 millimol) tetrabutylammoniumhydrogensulfat. Denne vandige opløsning ekstraheres to gange med hver gang 250 ml methylenchlorid og tørres derefter over natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet opløses den vundne olieagtige remanens i 150 ml absolut methanol og hydrogeneres over 2,5 g 10%’s palladium/kul. Katalysatoren frafiltreres, og opløsningen inddampes og opløses igen i en opløsning af 70 ml myresyre i 100 ml methylenchlorid. Efter 2 timers forløb afdampes opløsningsmidlet, og remanensen behandles med 25 ml vand. Der fås 2,3 g (36%) (3S,4S)-3-amino-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre. Moderluden chromatograferes på MCI-gel (elueringsmiddel: vand-ethanol fra 1:0 til 9:1), hvorved der fås yderligere 420 mg produkt. Totaludbytte 2,7 g (43,3%).

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 1779, 1696, 1633, 1485, 1288 og 1250 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid- d_6): δ (ppm) = 4,43 og 4,72 (2x1H, 2d, 6Hz, CH-CH), 7,88 (2H, d, bred, NH_2), 8,59 (3H, bred, NH_3^+).

e) Ud fra (3S,4S)-3-amino-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre og 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyimino-eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester fås i analogi med eksempel 15 1) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido]-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre-natriumsalt.

Elementaranalyse:

Beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$:	C 28,99	H 2,68	N 20,68
Fundet:	C 31,20	H 3,26	N 16,41

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 3282, 1790, 1640, 1612, 1527, 1260 og 1230 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid - d_6): δ (ppm) = 3,85 (3H, s, OCH_3), 4,3 (1H, d, 6Hz, CH-CONH_2), 5,30 (1H, dd, 6 og 9 Hz, NH-CH), 6,95 (1H, s, S-CH=), 7,40 (2H, d, 18Hz, CONH_2), 9,25 (1H, d, 9Hz, NH-CO).

Den som udgangsforbindelse i e) anvendte 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyimino-eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester kan fremstilles på følgende måde:

- 10 f) 3,93 g triphenylphosphin og 5 g dithio-bis-benzthiazol suspenderes i 50 ml dichlormethan og videreomrøres i ca. 30 minutter ved stuetemperatur. Efter afkøling til 0°C tilsættes 2 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyimino-eddikesyre, og der videreomrøres i 3-4 timer ved 0°C . Til oparbejdning
- 15 frasuges fra uopløseligt materiale og vaskes med lidt koldt methylenchlorid. Det faste stof suspenderes i 25 ml ethylacetat, omrøres i 30 minutter ved 0°C , frasuges igen og vaskes med ethylacetat. Efter omkrystallisation af tetrahydrofuran/dichlormethan fås 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-
- 20 methoxyimino-eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester, smeltepunkt $128-130^\circ\text{C}$.

EKSEMPEL 17

- a) 265 mg (0,5 millimol) (Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxy]imino]eddikesyre-2-benz-
- 25 thiazolyl-thioester og 104 mg (0,5 millimol (3S,4S)-3-amino-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre (fra eksempel 16 d) suspenderes i 2,5 ml absolut acetone, og der tilsættes 0,15 ml (1,1 millimol) triethylamin. Efter 30 minutters forløb opløses suspensionen til en gul opløsning. Efter 24 timer ved
- 30 stuetemperatur indampes der, og remanensen chromatograferes med DCCC (Droplet Counter Current Chromatographie: stigende smådråber i en $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2$ -blanding i forholdet 7:13:8). De interessante fraktioner indampes og lyofiliseres. Der fås

0,139 g (41%) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxyimino]acetamido]-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-triethylaminsalt.

NMR-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = 1,31 (t, J=7,5, 9H), 3,24 (q, J=7,5, 6H), 4,95 (d, J=6,0, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,69 (d, J=6,0, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,49 (d, J=9,0, 2H), 8,16 (d, J=9,0, 2H).

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 3333 (42%), 1773 (26%), 1687 (20%), 1608 (42%), 1348 (27%), 1277 (22%), 1248 (26%), 1046 (19%) cm⁻¹.

Analyse:

Beregnet for C₁₈H₁₇N₇O₁₁S₂ + C₆H₁₅N (672,698):

C 42,85 H 4,80 N 16,66 S 9,53 H₂O

Fundet: C 41,22 H 4,81 N 16,13 S 9,45 H₂O 1,84

b) 336 mg (0,5 millimol) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxyimino]acetamido]-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-triethylaminsalt opløses i 20 ml methanol og hydrogeneres med 150 mg 5%'s palladium/kiseldgur i 3-4 timer ved stuetemperatur. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og opløsningen inddampes. Remanensen opløses i lidt mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og chromatograferes på Amberlite® XAD-2 (eluens: vand, derefter 40% ethanol i vand). Efter lyofilisering fås 150 mg (65%) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetamido]-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-natriumsalt.

IR-Spektrum: 3421, 1769, 1731 og 1690 cm⁻¹.

Den som udgangsforbindelse i a) anvendte 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[Z)-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxy]imino]edikesyre-2-benzthiazolyl-thioester kan fremstilles på følgende måde:

c) 6,1 g (25 millimol) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-hydroxyimino-eddikesyre-tert.butylester dispergeres i 250 ml tørt acetonitril. Under omrøring ved stuetemperatur tilsættes derefter 13,7 g (50 millimol) bromeddikesyre-4-nitrobenzyl-
5 ester og 12,9 ml (75 millimol) N-ethyldiisopropylamin. 5 minutter senere tilsættes 7,5 g (50 millimol) natriumiodid. Reaktionsblandingen omrøres i 3 1/2 time under argonatmosfære ved stuetemperatur. Derefter afdampes opløsningsmidlet, og remanensen fortyndes med 500 ml ethylacetat. Den vundne
10 opløsning vaskes fire gange med i alt 2 liter vand. Vandet ekstraheres med 300 ml ethylacetat, og de samlede ethylacetatopløsninger tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed. Efter krystallisation af ethylacetat-hexan fås 8,2 g (75%) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[p-nitrobenzyloxy-
15 carbonyl)methoxy]imino]eddikesyre-tert.butylester, smeltepunkt 146,8°C (sønderdeling).

d) 5,0 g (11,4 millimol) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[Z)-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxy]imino]eddikesyre-tert.butylester udrøres i 86 ml eddikesyre, og der tilsættes 5,2 ml
20 (38,4 millimol) bortrifluoridetherat. Den vundne opløsning omrøres i 5 timer ved stuetemperatur og hældes derefter ud i 260 ml vand. Det vundne bundfald frafiltreres og tørres ved 40°C under reduceret tryk. Der fås 3,5 g (80%) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxy]imino]ed-
25 dikesyre, smeltepunkt ca. 175°C (sønderdeling).

e) 1,9 g (0,5 millimol) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[Z)-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxy]imino]eddikesyre dispergeres i 30 ml acetonitril (tørret med en 3Å molekylsi). Til denne suspension sættes 1,4 ml (12,7 millimol) N-methylmorpholin
30 under omrøring efterfulgt af 2,0 g (6,0 millimol) 2,2-dithio-bis-benzthiazol og 1,14 ml (6,7 millimol) triethylphosphit. Efter 1 times omrøring ved stuetemperatur afkøles reaktionsblandingen til 0°C og filtreres. Filtratet inddampes, og remanensen krystalliseres af methylenchlorid. Der fås 1,03 g
35 (39%) 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[Z)-(p-nitrobenzyloxycar-

bonyl)methoxy]imino]eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester,
smeltepunkt 124-126°C.

EKSEMPEL 18

a) I analogi med eksempel 15 a) fås ud fra 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[*(Z)*-(*p*-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxy]imino]-eddikesyre-2-benzthiazolyl-thioester og (3*S*,4*S*)-3-amino-4-carbamoyloxy-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre (3*S*,4*S*)-3-[[*(Z)*-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[*(p*-nitrobenzyloxycarbonyl)-methoxyimino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre-natriumsalt.

Analyse:

Beregnet for C₁₉H₁₈N₇O₁₂S₂Na: C 36,60 H 2,91 N 15,73
S 10,28

Fundet: C 37,00 H 2,88 N 15,74
S 10,45

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 3353, 1761, 1729, 1524 og 1348 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid -d₆): δ (ppm) = 4,0-4,2 (3H, m, CH-CH₂), (2H, s, Ø-CH₂), 5,30 (1H, dd, NH-CH-), 5,32 (2H, s, O-CH₂), 6,70 (2H, bred, NH₂), 6,9 (1H, s, S-CH=), 7,10 (2H, bred, NH₂), 7,70 og 8,2 (2x2H, 2d, 3Hz, Ar), 9,5 (1H, d, 9Hz, NHCO).

b) 270 mg (0,43 millimol) (3*S*,4*S*)-3-[[*(Z)*-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[*(p*-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxyimino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre-natriumsalt opløses i 30 ml methanol og hydrogeneres over 150 mg 5%'s palladium/kiselsur. Katalysatoren frafiltreres, og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen optages i 2,5 ml vand og vaskes to gange med ethylacetat. Den vandige fase chromatograferes (omvendt fase, vand som elueringsmiddel). Der fås 115 mg (54%) (3*S*,4*S*)-3-[[*(Z)*-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(car-

boxymethoxy)imino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre-natriumsalt.

Elementaranalyse:

Beregnet for $C_{12}H_{13}N_6O_{10}S_2Na$: C 29,51 H 2,68 N 17,21

5 Fundet: C 27,09 H 2,35 N 15,33

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 3434, 1766, 1718, 1669, 1613, 1533, 1278 og 1251 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid - d_6): δ (ppm) = 3,90-4,15 (3H, m, CH-CH₂), 4,30 (2H, s, CH₂-COOH), 5,20 (1H, dd, 5 og 9Hz, NH-CH), 6,6 (2H, bred, NH₂), 6,78 (1H, s, S-CH=), 7,13 (2H, s, NH₂), 10,90 (1H, d, 9Hz, CONH).

10

EKSEMPEL 19

I analogi med eksempel 15 og 16 fås ligeledes

(3S,4S)-3-[(Z)-2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-carboxy-1-methyl-ethoxy]imino]acetamido]-4-carbamoyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsyre.

15

Elementaranalyse:

Beregnet for $C_{13}H_{16}N_6O_9S_2$: C 33,62 H 3,47 N 18,10

Fundet: C 33,24 H 3,18 N 17,94

20 IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 3332, 3208, 2552, 1780, 1684, 1638, 1279 og 1188 cm^{-1} .

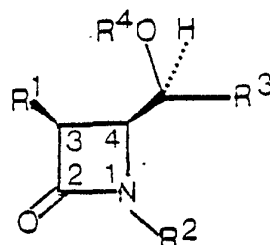
NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid - d_6): δ (ppm) = 1,44 (6H, s, 2xCH₃), 4,34 (1H, d, 6Hz, CH-CONH₂), 5,33 (1H, dd, 6 og 9 Hz, NH-CH-), 6,96 (1H, s, S-CH=), 7,40 (2H, bred, d, 7Hz, CONH₂), 8,95 (1H, d, 9Hz, CONH).

25

UV-Spektrum (ethanol): 292 nm (6846), 240 nm (12232).

PATENTKRAV

1. Optisk rene β -lactamer med den almene formel I

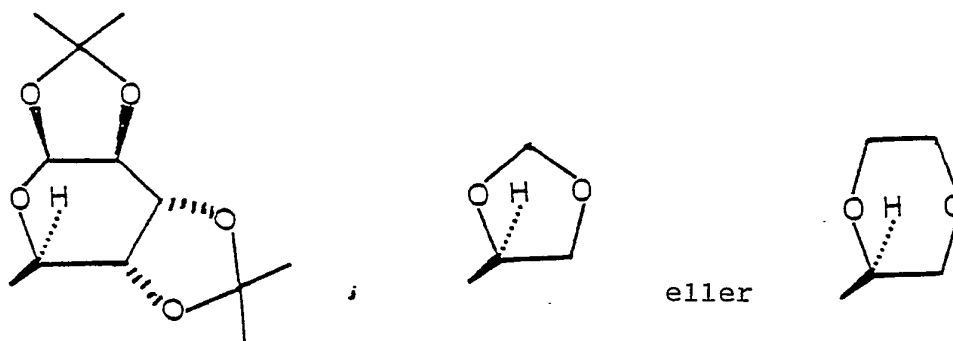
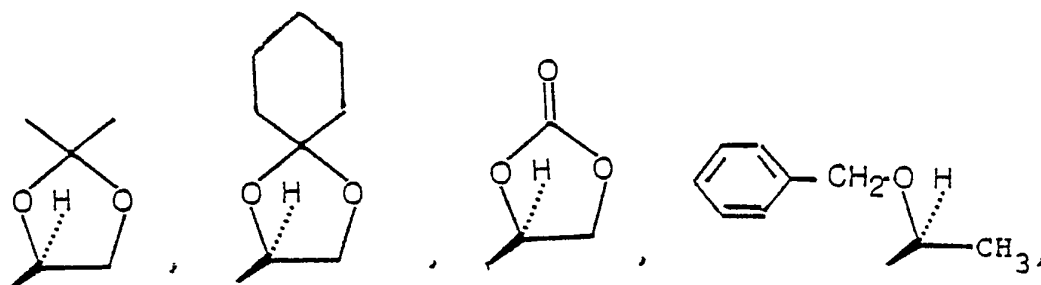


I

hvor R^1 betegner amino, azido, phtalimido eller gruppen
 5 $\text{ROCO-CH=C(CH}_3\text{)-NH-}$ eller Z-NH- , R betegner lavere alkyl, Z
 betegner lavere alkoxy-carbonyl eventuelt substitueret med
 chlor, benzyloxycarbonyl eller benzhydryl, R^2 betegner hydro-
 gen eller gruppen Z'- , Z' betegner 2,4- eller 3,4-di(lavere
 alkoxy)benzyl, 2,4- eller 3,4-di(lavere alkoxy)phenyl, di[4-
 10 (lavere alkoxy)phenyl]methyl eller 4-(lavere alkoxy)phenyl,
 R^3 betegner lavere alkyl, phenyl-lavere alkyl, lavere alkoxy-
 lavere alkyl, især lavere alkoxy-methyl, og R^4 betegner lavere
 alkyl eller phenyl-lavere alkyl, eller R^3 og R^4 sammen med
 chiralitetscentrummet betegner en 5- eller 6-leddet O-hetero-
 15 cyklus, som eventuelt indeholder et yderligere oxygenatom,
 som ikke er direkte forbundet med chiralitetscentrummet, og
 hvilken O-heterocyklus, om ønsket, kan være substitueret med
 lavere alkyl, lavere alkoxy, oxo eller spirocyclo-lavere
 alkyl, idet nabostillede lavere alkoxygrupper sammen kan
 20 danne en ring, såsom fx i tilfældet isopropylidendioxy, idet
 R^1 betegner en gruppe med formlen Z-NH- , når R^2 betegner
 hydrogen, og grupperne betegnet med lavere har op til 7
 carbonatomer, og de tilsvarende optiske antipoder deraf.

2. Forbindelser ifølge krav 1,
 25 k e n d e t e g n e t ved, at R^3 og R^4 sammen med chi-
 ralitetscentrummet betegner en gruppe med en af formlerne

46

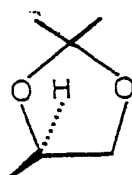


3. N-[(2R,3R)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-[(S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid.

4. N-[3S,4S)-cis-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid.

5. N-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(Benzyloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid.

6. Forbindelser ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R³ og R⁴ sammen med chi-
10 ralitetscentrummet betegner gruppen



og de tilsvarende optiske antipoder deraf.

7. Forbindelser ifølge krav 6,
k e n d e t e g n e t ved, at R¹ betegner phthalimido, amino
eller benzyloxycarbonylamino, og R² betegner hydrogen eller
15 2,4-dimethoxybenzyl.

8. N-[3S,4S)-cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidiny]phthalimid.

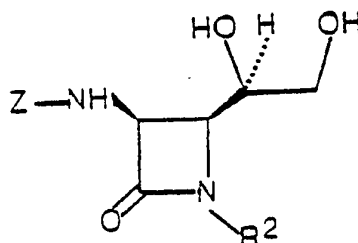
9. (3S,4S)-cis-3-Amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-azetidinon.

5 10. Benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat.

11. Benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-oxo-3-azetidincarbamat.

12. Optisk rene β -lactamer med den almene formel VII

10



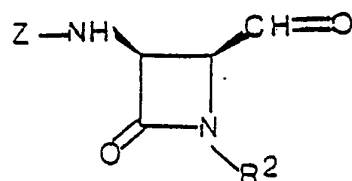
VII

hvor Z og R^2 har den i krav 1 anførte betydning,
og de tilsvarende optiske antipoder deraf.

13. Forbindelser ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner benzyloxycarbonyl,
15 og R^2 betegner hydrogen eller 2,4-dimethoxybenzyl.

14. Benzyl-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-azetidincarbamat.

15. Optisk rene β -lactamer med den almene formel VIII



VIII

hvor Z og R^2 har den i krav 1 anførte betydning,
og de tilsvarende optiske antipoder deraf.

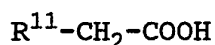
16. Forbindelser ifølge krav 15,

5 k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner benzyloxycarbonyl,
og R^2 betegner hydrogen eller 2,4-dimethoxybenzyl.

17. Benzyl-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat.

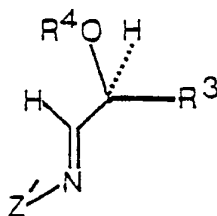
18. Benzyl-(3S,4S)-cis-4-formyl-2-oxo-3-azetidincarbamat.

10 19. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser ifølge et
hvilket som helst af kravene 1-11,
k e n d e t e g n e t ved, at et reaktivt derivat af en
carboxylsyre med den almene formel II



II

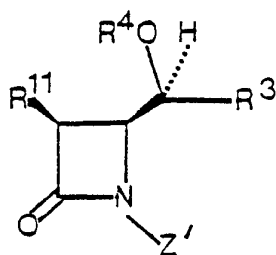
15 hvor R^{11} betegner azido, phthalimido eller gruppen
ROCO-CH=C(CH₃)-NH-, og R betegner lavere alkyl, i nærværelse
af en base omsættes med en optisk ren forbindelse med den
almene formel III



III

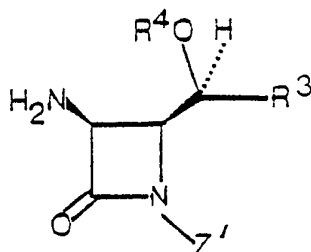
20 hvor R^3 , R^4 og Z' har den i krav 1 anførte betydning,

eller den optiske antipode deraf, idet, om ønsket, gruppen R^{11} i en således opnået forbindelse med den almene formel Ia



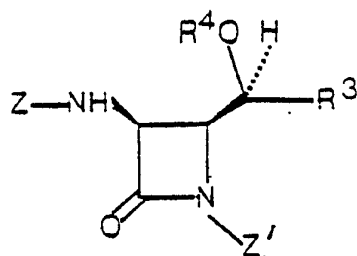
Ia

hvor R^{11} , R^3 , R^4 og Z' har den ovenfor anførte betydning,
 5 eller den optiske antipode deraf omdannes til en aminogruppe,
 idet, om ønsket, en således opnået forbindelse med den almene
 formel Ib



Ib

hvor R^3 , R^4 og Z' har den ovenfor anførte betydning, eller
 10 den optiske antipode deraf omsættes med et middel resulteren-
 de i gruppen Z, og, om ønsket, gruppen betegnet med Z' i en
 således opnået forbindelse med den almene formel Ic

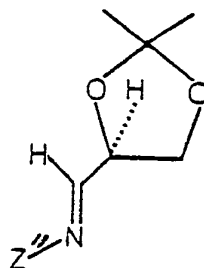


Ic

hvor R^3 , R^4 og Z' har den ovenfor anførte betydning, og Z har
 15 den i krav 1 anførte betydning, eller den optiske antipode
 deraf, fraspaltes.

20. Fremgangsmåde ifølge krav 19,
 k e n d e t e g n e t ved, at der som udgangsforbindelse med
 formlen III anvendes en forbindelse med den almene formel
 IIIa

5



IIIa

hvor Z'' betegner 2,4- eller 3,4-di(lavere alkoxy)benzyl,
 di[4-(lavere alkoxy)phenyl]methyl eller 4-(lavere alkoxy)-
 phenyl, eller den optiske antipode deraf.