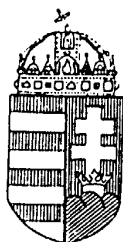


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 303 B

(22) Bejelentés napja: 1986.04.14.

(33) GB

(32) 1985.04.16.

(31) 8509746

(21) 1559/86

(51) Int Cl⁵

C 07 D 205/04

(41) (42) Közzététel napja: 1987.08.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.10.28. SZKV 90/10.

(72) Feltalálók:

Verbrugge Pieter Adriaan, dr. Waal
Jannetje, Sopher David William,
Amsterdam (NL)

(73) Szabadalmaz:

Shell Internationale Research Maatschappij
B.V., Hága (NL)

(54) ELJÁRÁS AZETIDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

Olyan (I) általános képletű vegyületet állítanak elő,
ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy R₂SO₂ vagy fe-
nil-CH(R₃)- általános képletű csoport, ahol

R₂ jelentése tozil-csoport és

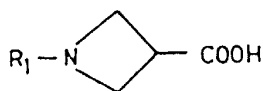
R₃ jelentése hidrogénatom

oly módon, hogy legalább 3-as oxidációs fokú
nikkelt – amit adott esetben „in situ a reakcióközeg-
ben kémiai vagy elektrokémiai módszerrel állítunk
elő –, érintkezésbe hoznak (II) általános képletű
3-(hidroximetil)-azetidinszármazékkal, ahol

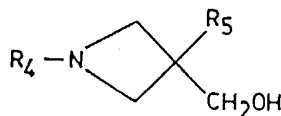
R₄ jelentése R₂SO₂ vagy fenil-CH(R₃)- általá-
nos képletű csoport,

R₅ jelentése hidrogénatom vagy hidroximetil-
csoport

és ha R₅ nem hidrogénatom, akkor a 3,3-dikar-
bonsav-intermediert vagy bázikus sóját ismert mó-
don dekarboxilezik és kívánt esetben R₁ helyén
hidrogénatomot tartalmazó vegyület előállítására
az N-atom védőcsoportját ismert módon eltávolít-
ják.



(I)



(II)

A leírás terjedelme: 8 oldal, 1 ábra

HU 201 303 B

A találmány tárgya eljárás azetidin-származékok, különösen azetidin-3-karbonsav-származékok előállítására.

A 29 265. számú európai közzétett szabadalmi bejelentés leírja, hogy a 3-karboxi-azetidinek (azetidin-3-karbonsav) és származékai kémiai hibridizáló szerek és hatásmechanizmusuk feltehetőleg azon a képességükön alapszik, hogy a növényekben hím sterilizációt idéznek elő. Ebben a leírásban található a vegyületek előállítására szolgáló eljárás leírását is, amely szerint 3-ciano-N-difenil-metil-azetidinből indulnak ki, amely utóbbit ismert módon állítják elő. Bár az eljárás működik, nem ideálisan alkalmas nagyüzemi gyártásra, mivel a nitrogénatomon lévő terjedelmes difenil-metil-csoportot a szintézisnek csak az utolsó lépésében távolítják el és ez azt jelenti, hogy az utolsó lépés kivételével valamennyi lépésben nagy berendezésre van szükség. Ezen felül a kiindulási anyagként használt difenil-metil-amin is viszonylag költséges.

A bejelentő 84 15 615. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban leír egy eljárást azetidin-3-karbonsav előállítására 3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin salétromsavval történő oxidálásával. Feltételezzük, hogy ez a reakció N-nitroso-azetidin közbelső termékeken keresztül játszódik le. Bizonyos körülmények között előnyös ezen vegyületek képzésének elkerülése, és ezekben az esetekben egy másik oxidálási technológiára van szükség. Azt találtuk, hogy ezt az oxidálást elvégezhetjük oxidált állapotban nikkellel segítségével. Ennek megfelelően a találmány szerint (I) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő, ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy R₂SO₂ vagy fenil-CH(R₃)- általános képletű csoport ahol

R₂ jelentése tozil- csoport és

R₃ jelentése hidrogénatom

oly módon, hogy (II) általános képletű 3-hidroxi-metil-azetidin-származékot, ahol

R₄ jelentése R₂SO₂ fenil-CH(R₃)-csoport és

R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxi-metil-csoport vagy

legalább három oxidációs fokú nikkellel reagáltatunk, majd abban az esetben, ha R₅ jelentése nem hidrogénatom, a 3,3-dikarbonsav közbelső terméket vagy sóját ismert módon dekarboxilezzük és kívánt esetben olyan vegyületet állítunk elő, amelyben R₁ jelentése hidrogénatom a N-atom védőcsoportjának ismert módon történő eltávolításával. Előnyös R₁ jelentése tozil- vagy benzilcsoport, mivel ezen csoportok a nitrogénatomot védik, mégpedig úgy, hogy minimálisan csökkentik a nemkívánatos melléktermékek képződését és megkönnyítik a reagensek gyakorlati kezelését. A reagensek kezelését megkönnyíthetjük a savak és bázikus sók egymás közötti átalakításával is. Sökként előnyösek az alkálifémsók, például nátrium- és káliumsók, alkáliföldfémsók, például kalcium-, magnézium- és bárium-sók. Így például a sók elősegítik az oxidációs termékek könnyebb izolálását, míg a savakat előnyösen dekarboxilezéshez használjuk.

Előnyösen, ha R₁ helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet kívánunk előállítani, akkor a védőcsoport eltávolítása a dekarboxilezési lépés után következik.

A nikkelt vegyi vagy elektrokémiai úton hozhatjuk a legalább három oxidációs fokú állapotba. Ha vegyi utat alkalmazunk, akkor előnyösen nikkelperoxiddal dolgozunk, amelyet külön állíthatunk elő vagy in situ képezhetünk hipohalogenit nikkellel (II)-halogeniddel történő reagáltatásával. A nikkellalogenid előnyösen nikkellel (II)-klorid és a hipohalogenit előnyösen alkálifém, előnyösen nátriumhipoklorit, -hipobromit, amelyet in situ állíthatunk elő elemi bróm vagy klór alkálifém-hidroxiddal történő reagáltatásával. A reakciót előnyösen 20–30 °C között végezzük.

A (II) általános képletű reagens elektrokémiai oxidálását úgy végezzük, hogy egy elektrokémiai cellán keresztül elektromos áramot végeztünk, amely cellának nikkellel felületű anódja van és amely a reagenst vizes vezető közegben tartalmazza, előnyösen alkálifém-hidroxidban. Az anód nikkellel felületét az elektrokémiai oxidáció előtt elektrokémiailag aktiválhatjuk. Az ilyen aktiválási módszerek az irodalomból jól ismertek. Az egyik ilyen ismert technológia abból áll, hogy elektromos áramot vezetünk a közegen keresztül, mialatt a nikkellel érintkezésben van a nikkellel (II)-ionokkal és az alkálifém-hidroxiddal. (Trans. Faraday Soc., 51, 1433 /1955/). Különösen előnyös a reakcióhoz az olyan elektrokémiai cella, amelyben az elektródok egy elektrontekercsből, amelyeket az elektródártegek rugalmas szendvicsének és elektromos szigetelő ritkítórétegek feltekercselésével képezünk, amelyen keresztül áramolhat az elektrolyt. Ilyen cellát írnak le a J. Electroanal. Chem. 65, 883-900 /1975/ irodalomban.

Az elektrokémiai oxidációt előnyösen 1,5–5,0, előnyösen 1,8–3,0 és különösen előnyösen 10–60 °C között változhat és előnyös lehet a 20–60, 25–50 és különösen a 35–50 °C közötti hőmérséklettartomány. A magasabb hőmérséklet alkalmazásának az az előnye, hogy a hidrogén könnyen fejlődik anélkül, hogy habzást okozna, és a szobahőmérsékleten vízzel lehet hűteni. Az elektrolitikus reakciót addig folytatjuk, amíg megfelelő össztöltés halad át, előnyösen 6–12 Faraday (57,84–115,7).10⁴ C/mól (II) általános képletű vegyület mólja, előnyösen 8–11, különösen 8,5–9,5 Faraday (77,2–106,4).10⁴ C/mól különösen (81,94–91,58).10⁴ mól (II) általános képletű vegyület módja. A (II) általános képletű vegyületet időszakonként adagoljuk az elektrokémiai célához, de meghatároztuk, hogy a termelés fokozható, hogyha az oxidáció kezdetén 1 adagban adjuk hozzá. A J. Electroanal. Chem. 65, 883-900 /1975/ irodalmi helyen leírt típusú cellán keresztül az áramlási sebesség nem kritikus és például az össz folyadéktérfogattól függően és a kívánt hőmérséklet függvényében 10–70 liter/óra között változhat. Az elektrolyt tartózkodási ideje a cellában előnyösen 10–60 másodperc, rendszerint 30–40 másodperc lehet. Az elektródák lehetnek perforáltak, lemezformájúak, vagy előnyösen perforáltak, előnyösen gáz vagy hálószerű anyagból. Az átlagsűrűség az oxidálás során megválasztható attól függően, hogy milyen típusú cellát és energiaegységet használunk. A gézelektrodok alkalmazásánál általában nagyobb áramsűrűséget alkalmazhatunk. Előnyös a 100–2000 Am⁻². Az oxidáció végefelel el-

őnyösen csökkentjük az áramsűrűséget, előnyösen 100 Am^{-2} , még előnyösen $20\text{--}40 \text{ Am}^{-2}$ érték alá, hogy így megakadályozzuk a víz elektrolizálódását. Az ilyen cella anódjának nikkell felületének aktiválása során megfelelő módon $1\text{--}10 \text{ Am}^{-2}$ áramot alkalmazhatunk, de az aktiválás különösen hatásos, hogyha $2\text{--}5 \text{ Am}^{-2}$ áramot engedünk előnyösen rövid időn át, például $10\text{--}20$ percen keresztül. Váltóáramot alkalmazhatunk.

Az aktiváláshoz szükséges II értékű nikkell-ionok forrásaként nikkell-nitrát-hexahidrátot használhatunk, és ezt a vegyületet $0,5\text{--}500 \text{ g/anódfelület m}^{-2}$, előnyösen $2,5 \text{ g/m}^2$ -t meghaladó mennyiségben alkalmazunk. Különösen előnyös a $10\text{--}30 \text{ g/m}^2$. Más forrást is használhatunk a nikkell(II)-ionok előállítására.

Hogyha az elektrokémiai oxidációs lépésben alkálifémhidroxidot alkalmazunk, akkor előnyös, hogyha a (II) általános képletű reagenshez képest mólfelesleget alkalmazunk, és ilyenkor a mólarány előnyösen $2\text{--}5$, még előnyösebben $3\text{--}3,5$. A (II) általános képletű reagens előnyösen $0,25\text{--}1,50 \text{ mól/liter}$, még előnyösebben $0,9\text{--}1,3 \text{ mól/liter}$, különösen $0,9\text{--}1,1 \text{ mól/liter}$ koncentrációban van jelen az elektrolitban.

Az elektrokémiai oxidáció termékként keletkező dinátrium-dikarboxilát-azetidin-vegyület feldolgozható a víz eltávolításával és alifás alkohol, előnyösen metanol vagy etanol hozzáadásával, amely révén kicsapódik a só.

Ha a (II) általános képletű vegyület olyan reagens, amelyben R_4 hidrogénatomtól eltérő, akkor az oxidációs folyamat közvetlen terméke $3,3$ -dikarboxi-azetidin-származék. Ezt az intermediert könnyen átalakíthatjuk ismert módon hőkezeléses dekarboxilezéssel a kívánt 3 -karbonsav-származékká. Az ilyen kezelés feltételei a szakember számára jól ismertek, előnyösen vizes oldatot rendszerint savas körülmények között, például sav, például só-sav, hangyasav vagy ecetsav hozzáadásával melegítjük rendszerint a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén. Más technológiát is alkalmazhatunk. A dekarboxilezést elvégezhetjük szilárd állapotú anyag melegítése során is, és ilyenkor a dekarboxilezés általában olvadátkban, rendszerint $140\text{--}160^\circ\text{C}$ -on megy végbe.

Előnyösen aminbázis, például piridin vagy piperidin katalitikus mennyiségét adjuk hozzá, hogy a dekarboxilezés hőmérsékletét csökkentsük. Egy másik technológia szerint a $3,3$ -dikarboxi-azetidin-származékot aminbázisban melegítjük előnyösen 80 és a visszafolyatási hőmérséklet közötti hőmérsékleten. Piridint előnyösen piperidinnel együtt is alkalmazhatunk.

Hogyha R_1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, akkor az R_4 védőcsoportot ismert módon eltávolítjuk. Ha R_4 jelentése fenil- $\text{CH}(\text{R}_3)$ -csoport, akkor ezt a védőcsoport eltávolítást katalitikus hidrogénezéssel, például palládium-katalizátor alkalmazásával végezhetjük, előnyösen hordozón, például aktív szénen és előnyösen ecetsavban. A hidrogén-gázt előnyösen az oldaton keresztül buborékoltatjuk. Hidrogéngáz helyett más hidrogéndonort is alkalmazhatunk, például hangyasavat (J. Chem.

Res., (s), $108\text{--}109/1979$), vagy alkalmazhatunk cikloalként, például ciklohexánt (Perkins Transactions I, $490/1977$), vagy $1,4$ -ciklohexadiént is használhatunk (J. Org. Chem., $43, 4194/1978$). Ha R_4 jelentése R_2SO_2 -csoport, akkor ennek eltávolítása úgy történhet, hogy a vegyületet nátriummal kezeljük folyékony ammóniában vagy naftalinban, előnyösen szerves oldószer jelenlétében, vagy pedig salétromsavval kezeljük, vagy katalitikus hidrogénezéssel az N-nitro-terméket kapjuk, vagy tetraalkil-ammóniumsó alkalmazásával elektrokémiai úton távolítjuk el a védőcsoportot előnyösen szerves oldószerben. Elektrolit elegyéként megemlíthetjük a tetrametil-ammónium-klorid és metanol, a tetrametil-ammónium-bromid és az acetonitril és a tetrabutil-ammónium-perklorát vagy tetrafluorborát N,N-dimetil-formamiddal készített elegyét.

Bizonyos $3,3$ -diszubsztituált intermedierek újak, mégpedig azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R_5 jelentése hidroxi-metil-csoport és R_1 jelentése nem szulfonilcsoport. A találmány szerinti eljárásban használt (III) általános képletű N-szubsztituált azetidin-karboxilát-származékoknál R_3 és Y jelentése a fenti és X jelentése CH_2OH vagy COOY , ahol Y jelentése hidrogénatom vagy alkálivagy alkáliföldfématom.

A találmány további részleteit az alábbi példákkal illusztráljuk, valamennyi terméket IR és ^1H -NMR spektrumokkal jellemeztük. Az IR spektrumokat Nujol null-ban mértük.

1. példa

N-benzil- $3,3$ -bisz(hidroxi-metil)-azetidin elektrokémiai oxidációja

Egy 200 ml -es üveg főzőpoharat ellátunk 4 cm magas és $4,50 \text{ cm}$ átmérőjű nikkell-lemezanóddal és egy 4 cm magas és $4,40 \text{ cm}$ átmérőjű acélháló-katóddal. A háló jellemzői lyukbőség $0,16 \text{ mm}$ és a drótvastagság $0,1 \text{ mm}$. Ezt a katódot a hengeranódon belül helyezzük el és az anódtól egy $4,5 \text{ cm}$ magas és $4,45 \text{ cm}$ átmérőjű polipropilén-hálógengerrel választjuk el. A háló jellemzői: lyuk bőség $0,18 \text{ mm}$, szálvastagság $0,15 \text{ mm}$. Az így képzett elektrolitikus cellát polipropilénfedővel és mágneses keverővel látjuk el és így módon biztosítjuk a cella tartalmának intenzív keverését.

A cellába 150 ml 1 mól os vizes nátrium-hidroxid-oldatot vezetünk és hozzáadunk $15,5 \text{ g}$ N-benzil- $3,3$ -bisz(hidroxi-metil)-azetidint és keverés közben feloldjuk, majd hozzáadunk még 1 ml vízben oldott $0,5 \text{ g}$ nikkell(II)-nitrátot. Az elektrolizist 25°C -on végezzük oly módon, hogy a cellán keresztül $0,6 \text{ A}$ erősségű áramot vezetünk 30 órán keresztül (9 F/mól N-benzil- $3,3$ -bisz(hidroxi-metil)-azetidin) A cella feszültsége $1,9\text{--}2,1 \text{ V}$ maradt az utolsó F/mól -ig (kb. az utolsó három óra), majd a feszültséget $2,5 \text{ V}$ -ra növeljük.

Az elektrolitot leszűrjük és halványsárga oldatot kapunk, amelyet csökkentett nyomáson bepárlunk kezdeti térfogatának egyharmadára. A koncentrált sósavat addig adjuk hozzá, amíg a pH értéke 2 lesz és az elegyet ezután 16 óra hosszat adjuk állni. A fehér szilárd anyagot, amely kicsapódik, leszűrjük, vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk, és így $10,9 \text{ g}$ N-benzil-azetidin- $3,3$ -dikarbonsavat kapunk fehér

por formájában, amelynek tisztasága HPLC-vel mérve 92%-os. Op.: 170 °C (bomlik). Melegítés hatására a termék bomlik, ezért nincs éles olvadáspontja és nátriumsójának NMR-spektrumát és IR-spektrumát az alábbiakban közöljük:

1800-3000 cm^{-1} széles abszorpció (OH kötések)

1705 éles csúcs (COOH)

1640 nagy széles csúcs (COO⁻)

nagy éles csúcsok 685, 720, 775, 810, 825, 876-nál.

Ha a szabad savhoz nátrium-hidroxidot adunk, akkor vízdékonny fehér por formájában dinátriumsót kapunk (Op. nincs). NMR spektrum D₂O-ban:

7,35 ppm 5 H (s)

3,75 2 H (s)

3,70 ppm 4 H (s)

és a következő IR spektrumot kapjuk:

3620 cm^{-1} éles csúcs

1600 nagy széles ikercsúcs (COO⁻)

éles csúcsok 780, 755 és 705-nál.

Hasonlóan állítjuk elő a dikálsót vízdékonny fehér por formájában (Op. nincs). IR spektrum:

3625 cm^{-1} éles csúcs

1600 nagy, széles csúcs (COO⁻)

éles csúcsok 1205 (kicsi), 1140 (kicsi), 1080 (kicsi), 1065 (kicsi), 1033, 965, 945, 890, 870, 780, 752, 720-nál.

Ha a fenti nátriumsó-oldathoz kalcium- vagy magnézium-ionokat adunk, akkor kétértékű kalcium- vagy magnéziumsó keletkezik fehér por formájában, amelyek enyhén oldódnak vízben és az IR spektrumuk a következő:

kalciumsó: 1550 cm^{-1} nagy, széles csúcs (COO⁻)

1200 éles

1035 éles ikercsúcs

éles csúcsok 950, 880 (nagy), 785, 750, 720-nál (iker), 700

magnéziumsó: 1625 és 1565 cm^{-1} nagy széles csúcsok (COO⁻) éles csúcsok 1300, 1250, 1230 (iker), 1195, 1055, 1045, 965, 925, 900, 840, 800, 765, 725, 705-nél.

2. példa

N-benzil-3-hidroxi-metil-azetidin elektrokémiai oxidációja

Egy 200 ml-es főzőpoharat felszerelünk egy 6,8 cm x 4,7 cm-es sík nikkelmez elektróddal és egy 4,8 cm x 4,8 cm-es sík platinalemes elektróddal. Mindkettőt függőlegesen heylezzük el kb. 3 cm-re egymástól. Az így képzett elektrolitikus cellát polipropilénfedővel és mágneses keverővel látjuk el és így lehetővé tesszük, hogy a cella tartalma intenzíven keverve legyen. A nikkelelektroda aktiválása előtt mindkét elektródat 2 mólos vizes sósavval mosuk, majd vízzel öblítjük. A nikkelelektrodát az ismert módszer módosított változata segítségével aktiváljuk (G.W.D. Briggs, E. Jones és W.F.K. Wynne-Jones: Trans. Faraday Soc., 51, 1433/1955/). Ily módon a cellába 150 ml 0,1 mólos vizes nátrium-acetát-tartalmú oldatot, 0,005 mólos nikkel(II)-nitrátot és 0,005 mólos nátrium-hidroxidot vezetünk be. A cellán 32 mA áramot engedünk keresztül 10 másodpercig, majd az elektróda polaritását 5 másodpercig megfordítjuk. A polaritást ismét megfordítjuk, majd az eljárást 5 percig ismételjük. Ezalatt

a nikkelelektrodán fekete réteg rakódik le. Az oldatot eltávolítjuk és az elektródákat és a cellát vízzel öblítjük.

A cellába 150 ml 0,5 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldatot vezetünk és hozzáadunk 2 g N-benzil-3-hidroxi-metil-azetidint. Az elektrolízist 25 °C-on végezzük és a cellán keresztül 0,1 A erősségű áramot vezetünk (anódként nikkel és katódként platina szerepel) 24,3 óra hosszat (8 F/N-benzil-3-hidroxi-metil-azetidin mólja). Az elektrolitot kétszer extraháljuk 50 ml dietil-éterrel és a vizes réteget koncentrált sósavval savanyítjuk, ameddig a pH értéke 5 nem lesz. Ezután csökkentett nyomáson az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot 150 ml metanollal mossuk. A metanol bepárlása után 2,4 g bézs színű szilárd anyag marad vissza, amelyet ioncserélőn tisztítunk. „Dowex 50 gyantát használunk és így 1,33 g N-benzil-azetidin-3-karbonsavat kapunk. Termelés 62%. Op.: 152–154 °C

3. példa

N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin elektrokémiai oxidálása 60 °C-on

A 2. példában leírt nikkelanód aktiválási lépés és elektrolízis után 10 g N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidint 2 mólos vizes nátrium-hidroxidban 60 °C-on oxidálunk 14 mA cm^{-2} áramerősség mellett, amíg 12,6 F/mól N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin át nem haladt.

Az elektrolitot lehűtjük, kétszer extraháljuk 50 ml dietil-éterrel és sósavval megsavanyítjuk, amíg a pH értéke 2-t el nem éri. Az oldatot visszafolyatós hűtő alatt 2 óra hosszat forraljuk, majd pH = 7-re semlegesítjük vizes nátrium-hidroxid-oldattal és szárazra pároljuk. Az így kapott szilárd anyagot forrásban lévő izopropil-alkohollal keverjük és a nátrium-kloridot szűrővel eltávolítjuk. Az izopropil-alkoholt bepárolva N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin át nem haladt.

Az elektrolitot lehűtjük, kétszer extraháljuk 50 ml dietil-éterrel és sósavval megsavanyítjuk, amíg a pH értéke 2-t el nem éri. Az oldatot visszafolyatós hűtő alatt 2 óra hosszat forraljuk, majd pH = 7-re semlegesítjük vizes nátrium-hidroxid-oldattal és szárazra pároljuk. Az így kapott szilárd anyagot forrásban lévő izopropil-alkohollal keverjük és a nátrium-kloridot szűrővel eltávolítjuk. Az izopropil-alkoholt bepárolva N-benzil-azetidin-3-karbonsavat kapunk 8,13 mennyiségben halvány sárga szilárd anyag formájában. Tisztasága: 80%. Termelés: 70%-os.

4. példa

N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin elektrokémiai oxidálása „svájci tekercs cellában, majd feldolgozása 1-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsóvá

Ebben a kísérletben „svájci tekercs elektrokémiai reakciót használtunk. Ennek a cellának a konstrukcióját részletesen leírták a J. Electroanal. Chem. 65, 885/1975/ irodalmi helyen. A cellát egy folyékony cirkuláló hurok részeként használtunk, amely egy szivattyúból, egy áramlásmérőből és egy „svájci tekercs cellából áll, amelynek anódfelülete 0,6 m^2 , valamint része még egy hőcserélő és egy

kevert edény. Az edény arra szolgált, hogy a reaktorban keletkezett hidrogéngázt elválasszuk a folyadéktól és ezt használtuk a komponensek hozzáadására is és a pH mérésére is. A cellát előre kezeltük oly módon, hogy átcirkuláltatunk rajta 0,03 mólos vizes salétromsavas oldatot, majd 0,64 mól 25,5 g nátrium-hidroxid 350 g vízzel készített oldatát, amelyhez előzőleg 5 mmól nikkel-nitrátot adtunk. A bázikus nikkelsó oldat cirkulálása alatt 10 percig 2 A erősségű áramot vezettünk a cellán keresztül. Ennek hatására az elektród felületén a nikkel-hidroxid nagy része kivált kolloid formában, amely a nikkel-nitrát és a nátrium-hidroxidos oldat összekeverése hatására képződött. Az oldathoz adtunk 0,25 mól 43,9 g N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin 40 g vízzel készített oldatát, ezt oxidáltuk 49 Ah töltéssel ($1,83 \text{ F}$, $8,7 \text{ F mól}^{-1}$) $2-2,5 \text{ V}$ feszültség mellett. Az időátlagos áramsűrűség 33 Am^{-2} . A folyadék cirkulációs sebessége 55 l/h^{-1} . A folyadék hőmérséklete $20-30^\circ\text{C}$ között változott. A reakció során vett minták a kiindulási anyag 10 t%-át mutatták. A kapott oldatot étterrel extrahálva a 0,6 g szennyeződést eltávolítottuk, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk a vizet és így 237 g oldatot kapunk. Az oldathoz 250 ml 96 t%-os etanol adtunk. Ennek nyomán fehér só csapódott ki. Az elegyet egy óra hosszat 85°C -on visszafolyatós hűtő alatt melegítve, majd szobahőmérsékletre lehűtve a kapott sót leszűrtük. A szűrletet csökkentett nyomáson ismét bepárolva 96 g kaptunk, ehhez 400 ml 90 t%-os etanol adtunk. Az elegyet 1 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt melegítve vagy szobahőmérsékletre lehűtve a csapadékot leszűrtük. Az egyesített csapadékot szárítottuk és így 46,3 g terméket kaptunk, amely 66 tömeg% N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsót tartalmazott. A kiindulási anyagra számított termelés 57 mól%. NMR spektroszkópia szerint a csapadék már nem tartalmazott szervesanyagot. A visszamaradt anyag 34% nátriumkarbonát.

5. példa

N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin elektrokémiai oxidációja „svájci tekercs cellával, majd feldolgozása 1-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsóvá

A használt „svájci tekercs elektrokémiai reaktor volt, mindegyik elektród nikkelgáz. A géyszál átmérője 0,32 mm és a szálak egymástól való távolsága 0,8 mm. Az elektródok makroszkopikus felülete, azaz a két sík felület területének összege $0,5 \text{ m}^2$ volt. Az elektródokat kb. 0,8 mm-re helyeztük el egymástól egy szőtt polipropilénháló közbehelyezésével. A cellát egy cirkuláló folyékony hurok részeként használtuk és ez a hurok egy szivattyúból, egy áramlásmérőből, egy elektrokémiai cellából egy keverőedényből és egy edényből állt, amelynek segítségével a cellából a gázt eltávolítjuk. A folyadék lehűtését egy víz-hűtő köpenyvel körülvett edény és egy keverőedény segítségével végeztük.

5 g nikkel-nitrát-hexahidrátot feloldunk 10 ml vízben. 342 g N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidint feloldunk 700 ml vízben. 232 g nátrium-hidroxidot feloldunk 500 ml vízben. Az oldatokat víz hozzáadásával bevezetjük a keverőedénybe és 1,5

litert kapunk összesen. Az oldatot keverjük és a feszültséget $2,3 \text{ V}$ -ra változtatjuk. Az áramsűrűség 300 Am^{-2} . A ciklátorsebesség 60 liter/óra. A cellába lépő folyadék hőmérséklete 35°C és a cellából kilépő folyadék hőmérséklete 50°C . Az elektrolízis időtartama másfél óra, amíg kb. $9,0 \text{ f/mól}$ diól át nem haladt. Az áramsűrűség ezután 40 Am^{-2} -re csökken, így a visszamaradó kismennyiségű kiindulási anyagot víz elbomlás nélkül tudjuk átalakítani. Az időátlagos áramsűrűség az eljárás során kb. 250 Am^{-2} . A rendszert lecsapoljuk és vízzel mossuk. A vizet csökkentett nyomáson addig párologtatjuk el, amíg a kristályosodás be nem indul. Metanolt adunk hozzá, a visszamaradó oldat kb. kétszeres térfogatát adjuk hozzá fél óra alatt 60°C -on. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni két óra alatt. A durva kristályokat, amelyek kiváltak, szűrővel távolítjuk el, metanollal mossuk és szárítjuk. A metanolt és a vizet a szűrletből lepárlással távolítjuk el, amíg a kristályosodás meg nem indul. Ezután a kapott oldat kb. kétszeresének térfogatában metanolt adunk hozzá fél óra hosszat 60°C -on. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni két óra hosszat és a kapott kristályokat az első alakhoz adjuk. Az egyesített csapadékot szárítás után megvizsgálva azt találjuk, hogy a termék 65 t% N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav dinátriumsója és a többi nátriumkarbonát. A kiindulási anyagra számított termelés kb. 70 mól%.

6. példa

N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin oxidálása előre képzett nikkelperoxiddal

150 ml 32,3 g nátrium-hidroxidot tartalmazó 10 t%-os vizes nátrium-hipokloritot keverés közben hozzáadunk 100 g 6,0 aq. nikkel-szulfát 230 ml vízzel készített oldatához fél óra alatt szobahőmérsékleten. Egy további óra múlva a kapott fekete csapadékot leszűrjük, vízzel többször mossuk, majd kalcium-klorid felett szárítóban szárítjuk. A kapott nikkel-peroxid $0,0037 \text{ g}$ atom aktív oxigént tartalmaz a termék egy grammjára számítva.

B) $2,1 \text{ g}$ (10 mmól) N-benzil-3,3-bisz(hidroxime-til)-azetidint (Op.: $86-87^\circ$), $1,6 \text{ g}$ (40 mmól) nátrium-hidroxidot és 30 ml vizet szobahőmérsékleten, azaz 20°C -on keverünk. A keverést 22 g fenti nikkel-peroxid hozzáadása alatt összesen 24 óra hosszat folytatjuk. A nikkel-hidroxidot zöld csapadék formájában izoláljuk és leszűrve sárga színű vizes oldatot kapunk, amelyet csökkentett nyomás alatt szárazra párolunk. A szilárd maradék a HPLC kromatográfia szerint több mint 80 tömeg% N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsót tartalmaz.

7. példa

N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin oxidálása „in situ képzett nikkel-peroxiddal

$10,6 \text{ g}$ (brómot lassan hozzáadunk 20°C -on 8 óra alatt $2,1 \text{ g}$ N-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin 50 ml $9,3 \text{ g}$ nátrium-hidroxidot és $1,5 \text{ g}$ $6,0 \text{ aq.}$ nikkel-kloridot tartalmazó vízzel készített elegyéhez. Éjjel keverjük az elegyet. A kapott zöld nikkel-hidroxid csapadékot leszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot etanolban forraljuk és az

oldhatatlan anyagot (kívánt termék nátriumsó és nátrium-bromid) elkülönítjük és feldolgozva N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsavat kapunk.

8. példa

N-tozil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin oxidálása „in situ képzett nikkelperoxiddal

6,3 g nátrium-hidroxidot 50 ml vízben oldunk és hozzáadunk 1 g nikkelporidot és 4,4 g N-tozil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidin Op.: 86–87 °C 6 óra alatt 9,6 g brómot adunk a zöld szuszpenzióhoz intenzív keverés és hűtés közben. Az elegyet éjjel keverjük és a nikkelperoxid utolsó nyomait nátrium-szulfittal elbontjuk. A zöld csapadékot leszűrjük és a tisztá szűrletet sósavval pH = 1-re savanyítjuk. Éterrel extrahálva kapjuk a kívánt N-tozil-azetidin-3,3-dikarbonsavat. Op.: 169 °C (bomlik).

9. példa

Nikkelperoxid fejlesztése klór segítségével

A 8. példában leírt módszerrel járunk el, de bróm helyett klórt használunk és a zöld csapadék eltávolítása után tiszta szűrletet kapunk. Ezt a szűrletet bepároljuk és 50 ml etanol adunk hozzá. A kivált nátriumsókat leszűrjük, 25 ml vízben felvesszük és 36%-os sósavval megsavanyítjuk pH = 1 értékre és így fehér csapadék formájában N-tozil-azetidin-3,3-dikarbonsavat kapunk.

10. példa

Nikkelperoxid előállítás nátrium-perszulfáttal

A 8. példa szerint járunk el, de bróm helyett nátrium-perszulfátot használunk ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, 20 g) és így N-tozil-azetidin-3,3-dikarbonsav és N-tozil-3-(hidroxi-metil)-3-karboxi-azetidin elegyét kapjuk.

11. példa

N-benzil-3-(hidroxi-metil)-azetidin oxidálása „in situ előállított nikkelperoxiddal

1,7 g nátrium-hidroxidot és 0,35 g nikkelporidot 20 ml vízben feloldunk. 1,06 g N-benzil-3-(hidroxi-metil)-azetidint feloldunk 10 ml dioxánban és a két oldatot összekeverve tejszerű emulziót kapunk. 2 g brómot adunk hozzá cseppenként 4 óra alatt 20 °C-on és 3 óra hosszat tovább keverve a nikkelperoxid feleslegét nátrium-szulfittal elbontjuk és a csapadékot leszűrjük. A tiszta szűrletet először pH = 3-ig savanyítjuk és éterrel extraháljuk, majd pH = 7-ig semlegesítjük nátrium-hidroxiddal és az oldatot szárazra pároljuk. A sómaradékokból N-benzil-azetidin-3-karbonsavat nyerünk ki.

12. példa

N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav előállítása a nyers dinátriumsóból

A 4. példa szerint előállított 72,6% tisztaságú 128 mmól 49,3 g N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsót feloldunk 150 ml vízben, az oldatot szobahőmérsékleten megsavanyítjuk 36 t%-os koncentrált sósav 1 óra alatt történő lassú hozzáadásával, amíg a pH = 1,5 értéket el nem ér. A csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 27,3 g N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsavat ka-

punk, amely HPLC kromatográfia szerint 100%-os tisztaságú. A dinátriumsóra számított moláris termelés 91%.

13. példa

N- α -metil-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav előállítása „in situ előállított nikkelperoxiddal történő oxidációval

A) 104,3 g 2,2-bisz(bróm-metil)-propán-1,3-diol és 34,8 g acetont feloldunk 150 cm³ 62/82 petroléterben, hozzáadunk 0,4 g para-toluol-szulfonsavat és az elegyet 4 és fél óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt Dean Stark féle vízelválasztó felett. A petroléter oldószert és az acetont feleslegét ledesztilláljuk és 42,5 g nátrium-karbonátot és 20 cm³ xilolt adunk az acetátermékhez, majd hozzáadunk még 48,5 g dl- α -metil-benzil-amint, 33,5 nátrium-hidroxidot és 60 cm³ xilolt. Ezt az elegyet intenzív keverés közben Dean Stark féle vízelválasztó felett forraljuk és egy kis xilolt ledesztillálva elérjük a 160 °C-os reakcióhőmérsékletet. 62 óra múlva az elegyet lehűtjük 50 °C-ra, további xilolt adunk hozzá és a szilárd maradékot leszűrjük és a szűrletet vízzel mossuk. A xilol fázist ezután 20 t%-os sósav-oldatok kis adagjaival mossuk, amíg a vizes fázis savas maradt. Az összeöntött sósav-extraktumokat intenzív keverés közben pH = 12,4 értékig lúgosítjuk szilárd nátriumhidroxid hozzáadásával. A fehér szilárd anyagot leszűrjük és a szűrletet vízzel mossuk. A xilol fázist ezután 20 t%-os sósav-oldatok kis adagjaival mossuk, amíg a vizes fázis savas maradt. Az összeöntött sósav-extraktumokat intenzív keverés közben pH = 12,4 értékig lúgosítjuk szilárd nátriumhidroxid hozzáadásával. A fehér szilárd anyagot leszűrjük, mossuk és szárítjuk. N- α -(metil-benzil)-3,3-bisz(hidroxi-metil)-azetidint kapunk, amelynek NMR spektruma CDCl_3 - CD_3OH -ban a következő:

7,18 ppm 5 H (s)

3,3 ppm 1 H (m)

3,65 ppm 4 H (s)

2,95 ppm 4 H (m)

1,15 ppm 3 H (d).

B) 12,6 g nátrium-hidroxidot és 2,0 g nikkelporidot hidrát formájában feloldunk 100 cm³ vízben és hozzáadunk 6,63 g A) pont szerinti diol-terméket. 20,5 g brómot csepegtetünk hozzá 25 °C-on intenzív keverés közben 4 óra alatt. Az elegyet egész éjjel 15 óra hosszat keverjük, ekkor a fekete szín zölddé változik. A kivált nikkelporidot leszűrjük és a maradékot feldolgozva N- α -(metil-benzil)-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsót kapunk vízdékonny fehér por formájában (Op. nincs). NMR spektrum a D_2O -ban a következő:

7,40 ppm 5H (s)

1,25 ppm 3H (d)

3,5 ppm 5H (m).

Az IR spektrum a következő csúcsokat mutatja:

1620 cm⁻¹ nagy széles (COO⁻)

1380 (kicsi), 1240 (kicsi), 1205 (kicsi), 1145, 805

(kicsi), 765, 705.

A szabad savat előállíthatjuk úgy is, hogy a dinátriumsót vízben oldjuk és sósavval pH = 1,8-ra savanyítjuk. A termék IR spektrumcsúcsai a következők:

1800-2800 cm^{-1} széles (OH)
1730 (COOH)
1600 nagy, széles (COO^-)
885, 767, 720, 662.

Az N- α -metil-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav bomlás közben 165 °C-on, az N- α -metil-benzil-azetidin-3-karbonsav 166-167 °C-on olvad.

14. példa

A 13. példa szerint járunk el, de N- α -metil-benzilamin helyett benzhidril-amint használunk és így N-benzhidril-azetidin-3,3-dikarbonsavat állítunk elő, amelynek NMR spektruma D_2O + NaOH-ban a következő:

7,25 ppm 10 H (m)
4,4 ppm 1H (s)
3,5 ppm 4 H (s).

Op.: 175 °C (bomlik). Az N-benzhidril-azetidin-3-karbonsav 195-198 °C-on olvad.

15. példa

N-benzil-3-(hidroximetil)-azetidin-3-karbonsav előállítása elektrolitikus oxidációval

Egy 800 ml-es főzőpoharat ellátunk egy 13,5 cm magas, 8 cm átmérőjű hengeres nikkelhálóanóddal, amelynek hálójellemzői: lyukbőség 0,16 mm, drótsűrűség 0,1 mm, valamint egy központilag elhelyezett 2 cm átmérőjű rozsdamentes acélrúdkatóddal. Az elektroliziscellát ellátjuk egy teglontetővel és egy mágneses keverőráddal, hogy így a cella tartalmát intenzíven keverjük.

Ha a 2. példa szerint végezzük a nikkelanód aktiválási lépést, a cellát megtöltjük 100 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldattal és hozzáadunk 20,7 g N-benzil-3,3-bisz(hidroximetil)-azetidint. Az elektrolizist 25 °C-on végezzük, a cellán 0,62 A erősségű áramot engedünk keresztül (nikkelanód és acélkatód) 6 óra hosszat, majd 5 óra hosszat 3,5 A áramot (azonos elektród polaritás) és összesen 8 F/mól N-benzil-3,3-bisz(hidroximetil)-azetidint engedünk keresztül.

Az elektrolizisterméket úgy dolgozzuk fel, hogy a legtöbb vizet elpárologtatjuk és így 60 g félig szilárd maradékot kapunk, amelyet 200 ml etanolban felforralunk. Hűtés után a szilárd anyagot leszűrve N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsót kapunk. Az etanolos szűrletet lepároljuk és a maradék koncentrált alkálioldatot 200 ml tetrahidrofuránnal keverjük és így fehér szilárd anyagot kapunk a sárga felső réteg és a színtelen vizes réteg határfelületén. Ezt a szilárd anyagot üvegszűrőn leszűrjük, tetrahidrofuránnal mossuk és így N-benzil-3-(hidroximetil)-azetidin-3-karbonsav-nátriumsót kapunk.

Ezt a sót vízben oldjuk és az oldhatatlan szennyeződéseket leszűrjük, sósavval pH = 2-re savanyítjuk és éterral extraháljuk. A terméket ezután nátrium-hidrogén-karbonáttal pH = 7-re semlegesítjük és a szervesetlen anyagtól elváló aminosavakat standard módszerrel 5 g fehér szilárd anyaggá alakítjuk, amely N-benzil-3-(hidroximetil)-azetidin-3-karbonsav színképjellemzői a következők:

NMR: 7,50 ppm 5 H (s)
(D_2O) 4,35 ppm 2 H (s)

4,20 ppm 2 H (s)
4,12 ppm 2 H (s)
3,72 ppm 2 H (s).

IR csúcsok 3250 (nagy, széles), 1800-2800 (széles; OH sávok), 1620 (nagy, széles COO^-), 1060 (nagy, éles), 880, 760, 705-nél.

16. példa

N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav átalakítása N-benzil-azetidin-3-karbonsavvá

6 g (25 mmól) N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav és 60 g ecetsav elegyét 95 °C-ra melegítjük keverés közben. Ennek következményeképpen széndioxid fejlődik és feloldódik a szilárd anyag. 1 óra múlva 95 °C-on megszűnik a gázfejlődés és az NMR analízis szerint az N-benzil-azetidin-3-karbonsav képződése dekarboxilezése befejeződik.

17. példa

N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav-dinátriumsó átalakítása N-benzil-3-karboxi-azetidinné

N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsav és nátrium-karbonát elegyét (összesen 7,5 g, 2:1 tömegarányba) feloldjuk 100 ml toluol és ecetsav 2:1 térfogatarányú elegyében. Eközben a nátrium-karbonáttól azonnal széndioxid szabadul fel. Az elegyet melegítjük, keverjük, majd Dean és Stark féle vízelválasztó felett refluxáltatjuk. Félóra múlva a széndioxid fejlődés megszűnik és másfél ml ecetsav-víz elegye válik el. Az enyhén zavaros oldatot lehűtjük szobahőmérsékletre. A fehér pelyhes szilárd anyag 3,6 g nátrium-acetátot tartalmaz, ezt szűrőssel eltávolítjuk. A tiszta szűrletet desztillálva 4,5 g N-benzil-3-karboxi-azetidint kapunk.

18. példa

N-benzil-azetidin-3-karbonsav átalakítása azetidin-3-karbonsavvá

A 16. példa szerint N-benzil-azetidin-3-karbonsav-oldatát 50 °C-ra hűtjük és hozzáadunk 0,6 g 10 tömeg% palládiumot tartalmazó palládiumcsontszén katalizátort. Hidrogént buborékoltatunk rajta keresztül 3 óra hosszat atmoszférikus nyomáson. NMR spektroszkópia szerint ekkor a hidrogénolízis befejeződik. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson addig pároljuk be, amíg kristályok nem válnak ki. 50 ml izopropanol hozzáadása után a termék kicsapódik. Szűrés és szárítás után a csapadékból 2,39 g azetidin-3-karbonsavat kapunk, amelynek tisztasága HPLC kromatográfiásan 97,4 tömeg%-os. A termék a 16. példa szerinti N-benzil-azetidin-3,3-dikarbonsavhoz viszonyítva: 93%-os termeléssel keletkezik. Op.: 285-187 °C (bomlik).

19. példa

N-tozil-azetidin-3-karbonsav átalakítása azetidin-3-karbonsavvá

100 ml-es vízhűtővel ellátott főzőpoharat ellátunk kb. 10 cm^2 területű higanytőcsakatóddal és a katóddal párhuzamosan egy 10 ml térfogatú üvegánódot tartalmazó platinaorsóanóddal. A katódtól (katód térben levő elektrólit) az anódot a porózus zsugorított üveglemez választja el. A katód potenciálját fül kapillárisal ellenőrizzük, amelynek he-

gyét 1–2 mm-re helyezzük el a higanytöcsától, és egy telített kalomel elektródával ellenőrizzük. A katódrészből kizárjuk a levegőt azáltal, hogy a katoliton keresztül folyamatosan nitrogént engedünk áthaladni. Az elektroliziscellát ellátjuk egy polipropilénfedővel és egy mágneses keverőruddal, így lehetővé tesszük, hogy a higanytöcsa és a katód rész tartalma keveredjék. A katód és az anód részeket, valamint a fül kapillárist megtöltjük 0,1 mólos tetra-n-butil-ammónium-tetrafluorborát N,N-dimetil-formamiddal készített oldatával. 1 g N-tozil-azetidin-3-karbonsavat (Op.: 133–135 °C) adunk a katód részbe. Az elektrolizist kb. 15 °C-on végezzük, miközben a katód potenciálját -2,2 V-on tartjuk 650 Coulomb-ig (1,5 F/mól N-tozil-azetidin-3-karbonsav), majd -2,5 V-on további 650 Coulomb-ig. A katolitet a cellából eltávolítjuk és nagy vákuumban az N,N-dimetil-formamidot ledesztilláljuk, így 5 ml sárga oldatot kapunk. Hozzáadunk 0,2 ml jégecetot és a kivált szilárd anyagot leszűrve izoláljuk. Az anyag NMR spektroszkópiája és vékonyrétegekromatográfiája mutatja, hogy a termék túlnyomórészt azetidin-3-karbonsav (0,09 g 25%-os termeléssel).

20. példa

N-tozil-azetidin-3-karbonsav átalakítása azetidin-3-karbonsavvá

2 g N-tozil-azetidin-3-karbonsavat (Op.: 133–135 °C, bomlik) 20 ml vízben szuszpendálunk és pH = 7–8-ra semlegesítünk 20%-os vizes tetraetil-ammónium-hidroxid hozzáadásával. Csökkentett nyomáson a vizet eltávolítjuk és 3 g fehér szilárd anyagot kapunk, termelés 100%.

Ebből az anyagból 1 g-ot hozzáadunk a 19. példában leírt elektroliziscellához, amely ugyanazzal az oldószerezrel és hordozóelektrolittal van megtöltve. Az elektrolizist 20 °C-on végezzük, a katód feszültséget -2,5 V-on tartjuk összesen 550 Coulomb-ig (1,5 F/mól tetraetil-ammónium-N-tozil-azetidin-3-karboxilát). A termék izolálását a 19. példa szerint végezve 0,17 g (54%) azetidin-3-karbonsavat kapunk N-tozil-azetidin-3-karbonsavra vonatkoztatva.

21. példa

N-tozil-azetidin-3-karbonsav átalakítása azetidin-3-karbonsavvá

12 g N-tozil-azetidin-3-karbonsavat 180 ml vizes 65 t%-os salétromsavban keverünk 2,5 óra hosszat, mialatt a hőmérséklet -30 °C-ról szobahőmérsékletre emelkedik. A vizet desztillálással eltávolítjuk és a kapott szilárd anyagot feloldjuk vízben, etil-acetáttal extraháljuk és így 7,3 g N-nitro-azetidin-3-karbonsavat kapunk. 0,5 g 5 t%-os palládiumcsontszen katalizátort 10 ml 4,4 t%-os hangyasavat tartalmazó metanolban szuszpendálunk. 0,5 g N-nitro-azetidin-3-karbonsavat 10 ml ugyanilyen oldatban oldunk és ezt adjuk lassan hozzá. Az oldat hőmérséklete emelkedik és gáz fejlődik. Miután a reakcióelegy leülepszik, a katalizátort leszűrjük és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. Így 0,33 g azetidin-3-karbonsavat kapunk.

22. példa

N-tozil-azetidin-3-karbonsav átalakítása azeti-

din-3-karbonsavvá

1,45 g fémnátriumot adunk 6 g naftalin 50 ml etán-1,2-diol-dimetil-éterrel készített oldatához. Két óra múlva a fémet sötétzöld komplexé alakítjuk és 3,8 g N-tozil-azetidin-3-karbonsavat adunk hozzá fél óra alatt, ezalatt a hőmérsékletet 30 °C alatt tartjuk. Az elegyet két óra hosszat keverjük és a szín narancsos-barnássá válik. Az oldószert lepárolva 3-karbonsavat, nátriumsót tartalmazó elegyet kapunk és megsavanyítva vizes sósavval és dietiléteres extrakció után azetidin-3-karbonsav vizes oldatát kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyület – ahol R₁ jelentése hidrogénatom vagy R₂SO₂ vagy fenil-CH(R₃)- általános képletű csoport, ahol R₂ jelentése tozil-csoport és R₃ jelentése hidrogénatom, előállítására, *azzal jellemezve*, hogy nikkelt legalább 3-as oxidációs fokú állapotban (II) általános képletű 3-(hidroximetil)-azetidin-származékkal – ahol

R₄ jelentése R₂SO₂ vagy fenil-CH(R₃)- általános képletű csoport és R₂ és R₃ jelentése a fenti és R₅ jelentése hidrogénatom vagy hidroximetil-csoport reagáltatunk és ha R₅ nem hidrogénatom, akkor a 3,3-dikarbonsav közbelső terméket vagy bázikus sóját ismert módon dekarboxilezzük és kívánt esetben R₁ helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület előállítására az N-atom védőcsoportját ismert módon eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R₁ helyén tozil- vagy benzilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 3-as oxidációs fokú nikkeltként nikkelperoxidot használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nikkelt-peroxidot in situ kémiai állítjuk elő alkálifémhipohalogenit és nikkelt(II)-só reagáltatásával.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű vegyületet elektrokémiai úton 3-as oxidációs fokú nikkelttel bevont elektrokémiai cella anódjával oxidáljuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az anód nikkelfelületet úgy alakítjuk, hogy elektromos áramot engedünk keresztül, mialatt a nikkelt érintkezésben van a nikkelt(II)-ionokkal és az alkálifémhidroxiddal.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan elektrokémiai cellát alkalmazunk, amely egy olyan elektródtetekercsből áll, amelyet elektródrétegek flexibilis szendvicsének és elektromos izoláló ritkító rétegek tekercselésével képezünk, amelyen keresztül folyik az elektrolit.

8. Az 5–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az átengedett elektromos töltés 8–11 Faraday/(II) általános képletű reagens mólja (77,20–106,04)·10⁴ C/mól.

