



Nederland

⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8302718

⑲ NL

- ⑤4 Werkwijze voor de bereiding van een aminolactoncarbonzuur.
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D 309/30, C07D 205/10.
- ⑦1 Aanvragers: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T. te Boedapest en Biogal Gyógyszergyár te Debrecen, Hongarije.
- ⑦4 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

- ②1 Aanvraag Nr. 8302718.
- ②2 Ingediend 29 juli 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 30 juli 1982.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 244982 .
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 16 februari 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor de bereiding van een aminolactoncarbonzuur.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor de bereiding van het aminolactoncarbonzuur met formule 1 van het formuleblad.

De verbinding met de formule 1 is een tussenproduct bij de bereiding van thienamycine, een antibioticum met breed activiteitsspectrum. Het thienamycine is in de Duitse octrooi-aanvraag No. 2.751.597 beschreven. Uit het werk van D.G. Melillo e.a. (Tetrahedron Letters 21, 2783-86/1980/) zijn het sleutelintermediair met formule 1, de bereiding ervan uit diethyl-1,3-acetondicarboxylaet en zijn verdere omzetting in thienamycine bekend.

Thans werd gevonden, dat de verbinding met formule 1 op originele en eenvoudige wijze uit de trans-verbinding met formule 4a van het formuleblad kan worden bereid. De nieuwe synthese verloopt via de beide nieuwe trans-tussenproducten met de formules 2 en 3 van het formuleblad.

De nieuwe tussenproducten behoeven niet noodzakelijkerwijze geïsoleerd te worden. De uitgangsverbinding met formule 4a kristalliseert goed, de gebruikte reagentia zijn eenvoudiger toegankelijk, de reactietrappen zijn eenvoudiger dan die van de bekende werkwijze en aan het eind van de reactieserie scheidt slechts de voorbereiding van het (+)-thienamycine bruikbare verbinding met formule 1 zich in chemisch zuivere vorm uit het reactiemengsel af.

Dienovereenkomstig is het onderwerp van de uitvinding een werkwijze voor de bereiding van de verbinding met formule 1. Voor deze werkwijze is het kenmerkend, dat men

a₁) van het azetidinonderivaat met formule 4a de ethyleenketalbeschermgroep afsplitst, de verkregen nieuwe verbinding met formule 3 reduceert, de verkregen nieuwe verbinding met formule 2 met geconcentreerd waterig zoutzuur behandelt en het product met formule 1 afscheidt, of

a₂) de nieuwe verbinding met formule 3 reduceert, de daarbij verkregen nieuwe verbinding met formule 2 met geconcentreerd waterig zoutzuur behandelt en het product met formule 1 afscheidt, of

a₃) de nieuwe verbinding met formule 2 met geconcentreerd waterig zoutzuur behandelt en het product met formule 1 afscheidt.

De in trans-configuratie voorliggende uitgangsverbindingen met formule 4a en hun bereiding vormen het onderwerp van een eigen ouder industrieel eigendomsrecht (Hongaarse octrooiaanvraag 1533/82). Volgens de daar beschreven werkwijze worden allereerst dialkyl(N-benzylaminomalonaten) met de algemene formule 10 van het formuleblad met diketeen tot verbindingen met de algemene formule 9 van het formuleblad en/of hun tautomeren met de algemene formule 9a van het formuleblad geacyleerd. Vervolgens worden de verbindingen met de algemene formules 9 en/of 9a door gelijktijdige toevoeging van alkali-alcoholaat en jodium in verbindingen met de algemene formule 8 en deze door omzetting met ethyleenglycol tot verbindingen met de algemene formule 7 omgezet.

Uit de verbindingen met de algemene formule 7 wordt met alkalihalogeniden in aanwezigheid van water en dimethylsulfoxide het isomerenmengsel van de verbindingen met de algemene formule 6 van het formuleblad verkregen. In de algemene formules 10-6 staat telkens Z voor een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen.

Het isomerenmengsel 6a en 6b wordt daarop bij een temperatuur tussen 0°C en kamertemperatuur met een alkali/tetrahydridoboraat(III) behandeld, waarbij de in plaats van X een OH-groep bevattende verbinding met de algemene formule 5a van het formuleblad zich kristallijn uit het reactiemengsel afscheidt, terwijl de cis-ester met de algemene formule 6b uit de moederloog bijvoorbeeld door middel van dunne-laag-chromatografie gewonnen kan worden. Wanneer de cis-ester bij hogere temperatuur met een alkali/tetrahydridoboraat(III) behandeld wordt, dan ontstaat eveneens de in plaats van X een OH-groep bevattende trans-verbinding met de algemene formule 5a (configuratiewisseling).

De in plaats van X een OH-groep bevattende verbinding met de algemene formule 5a wordt daarop in een in plaats van X mesyl- of tosylgroep bevattende verbinding met de algemene formule 5a omgezet en hieruit wordt door omzetting met een

alkalicyanide de trans-verbinding met formule 4a verkregen.

Volgens de thans voorgestelde werkwijze wordt in de eerste trap de ethyleenketalbeschermgroep van de verbinding met formule 4a afgesplitst. De afsplitsing van de ketalgroep
5 wordt met een Brønsted- of Lewiszuur, bijvoorbeeld een mineraal zuur, bij voorkeur met waterig perchloorzuur onder koeling uitgevoerd. De omzetting wordt doelmatig in aanwezigheid van een keton, bij voorkeur aceton, uitgevoerd. Het verloop van de reactie wordt door middel van dunne-laag-chromatografie gevolgd
10 (adsorbens: kieselgel G volgens Stahl; ontwikkelaar: benzeen en aceton 8:2).

Aansluitend wordt het reactiemengsel geneutraliseerd en desgewenst de nieuwe verbinding met formule 3 geïsoleerd. Het verdient echter de voorkeur de verbinding met formule 3
15 niet af te scheiden, maar het reactiemengsel direct te reduceren.

De reductie wordt met een complex metaalhydride, bij voorkeur met natrium/tetrahydridoboraat(III)7 uitgevoerd. De nieuwe verbinding met formule 2 kan bijvoorbeeld chromatogra-
20 fisch worden geïsoleerd. Het verdient echter de voorkeur de reactieserie zonder de isolering van de verbinding met formule 2 voort te zetten.

De nieuwe verbinding met formule 2, die als racemische vorm van het mengsel van twee epimeren verkregen wordt,
25 wordt thans in het lacton met formule 1 omgezet. Hiertoe wordt de verbinding bij verhoogde temperatuur met geconcentreerd waterig zoutzuur behandeld.

Het product met formule 1 scheidt zich uit het reactiemengsel af.

30 De uitvinding wordt thans aan de hand van de volgende uitvoeringsvoorbeelden nader toegelicht, maar is geenszins hiertoe beperkt.

Voorbeeld I

(2RS, 3RS, 4SR)-4-(Benzylamino)-2-methyl-6-oxo-tetra-
35 hydropyran-3-carbonzuurhydrochloride (verbinding met formule 1).

Gedurende 3 h werd 0,85 g (3,5 mmol) (3RS, 4SR)-1-benzyl-4-(cyanomethyl)-3-(1'-hydroxyethyl)-2-azetidion (verbinding met formule 2, mengsel der beide 1'-epimeren) in 10 ml

geconcentreerd waterig zoutzuur tot koken verhit. De neergeslagen kristallijne stof werd afgefiltreerd en vervolgens gedroogd. Verkregen werd 0,52 g (50%) van de bovenvermelde verbinding, welke onder ontleding bij 163-164°C smolt.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆ + CDCl₃): δ = 1,31 d (3H, J = 5,6 Hz),
3,08 dd + 3,28 dd (2H, J = 15,5 Hz en 8,0 Hz resp.
15,5 Hz en 9,0 Hz), 3,38 dd (1H, J = 3 Hz en 3,5 Hz),
4,04 dt (1H, J = 3 Hz en ~ 8 Hz), 4,21 s (2H),
5,24 dq (1H, J = 3,5 Hz en 6 Hz), 7,32-7,73 m (5H).

10 De uitgangsverbinding van voorbeeld I werd op de volgende wijze bereid.

a) Aan een mengsel van 59,2 g (41,2 ml; 0,199 mol) diethyl(broommalonaat) en 22,5 g (31,5 ml; 0,225 mol) triethylamine werd onder van buiten uitgeoefende intensieve koeling
15 met ijswater en heftig roeren 24 g (24,3 ml; 0,207 mol) benzylamine druppelgewijs toegevoegd. Er ontstond een dik, moeilijk mengbaar mengsel, dat na roeren gedurende 1,5 h met 100 ml ether werd fijngewreven. De neergeslagen kristallijne stof werd afgefiltreerd en het filtraat werd druppelgewijs met
20 zoutzure ethanol vermengd. De zich opnieuw afscheidende kristallijne stof werd afgefiltreerd. Verkregen werd 23 g (31%) diethyl(N-benzylaminomalaat)hydrochloride, dat bij 146-148°C onder ontleding smolt.

b) Gedurende 30 min werd 33,3 g (0,125 mol) diethyl-
25 (N-benzylaminomalaat) tezamen met 12,8 g (11,6 ml; 0,152 mol) diketeen in 40 ml ijsazijn tot koken verhit. De verkregen oplossing werd ingedampt. Het olieachtige residu werd met 150 ml water fijngewreven, tweemaal met telkens 80 ml dichloormethaan uitgeschud, de organische fase werd afgescheiden, boven magnesiumsulfaat gedroogd en vervolgens gefiltreerd. De oplossing
30 werd tot ca. een vierde van haar volume ingedampt en het product werd door toevoeging van petroleumether neergeslagen. Verkregen werd 27,5 g (63%) (+)-diethyl(N-benzyl-3-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2,2-pyrrolidinedicarboxylaat) met formule 9 en/of
35 het tautomeer met formule 9a. Smeltpunt: 85-86°C (ethylacetaat/petroleumether).

Elementaire analyse voor C₁₈H₂₃NO₆ (M = 349,37)

berekend, %: C 61,88 H 6,63 N 4,01

gevonden, %: C 61,74 H 6,78 N 4,30.

IR (KBr): 3400, 1755, 1725, 1685 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,12 t (6H), 1,51 (3H), 2,68 s (2H),
3,05-4,25 m (5H), 4,8 s (2H), 7,2 s (5H).

c) In watervrije ether werd 10 g (28,6 mmol) (+)-di-
5 ethyl(N-benzyl-3-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2,2-pyrrolidinedicarboxyla-
boxyla-
at) en/of zijn tautomeer (verbindingen 9 resp. 9a) gesus-
pendeerd en aan de suspensie werden onder krachtig roeren en
koeling met ijswater van buiten uit twee druppeltrechters te-
gelijkertijd de met 45 ml watervrije ethanol bereide oplossing
10 van 1,97 g (85,8 mmol) metallisch natrium en de met 50 ml
watervrije ether bereide oplossing van 7,26 g (28,6 mmol)
jodium toegevoegd. Het mengsel werd in 150 ml verzadigde wate-
rige keukenzoutoplossing uitgegoten, die in opgeloste vorm 2 g
natriumwaterstofsulfaat bevatte. De organische fase werd afge-
15 scheiden. De waterige fase werd tweemaal met telkens 50 ml
ether uitgeschud, de samengevoegde organische fasen werden
boven magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat
werd ingedampt. Het olieachtige residu werd uit een mengsel
van 2-propanol en petroleumether gekristalliseerd. Verkregen
20 werd 8 g (80%) (+)-diethyl(3-acetyl-1-benzyl-4-oxo-2,2-azeti-
dinedicarboxyla-
at). Smeltpunt: 55-56°C (2-propanol/petroleum-
ether).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,08 t (3H), 1,22 t (3H), 3,7-4,3 m (4H),
4,45 d (1H), 4,8 s (1H), 7,28 s (5H).

25 Elementaire analyse voor $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ ($M = 347,36$)
berekend, %: C 62,24 H 6,09 N 4,03
gevonden, %: C 62,27 H 5,70 N 4,08.
IR (KBr): 2950, 1745, 1720, 1705 cm^{-1} .

d) In 75 ml watervrij dioxaan werd 24,8 g (71 mmol)
30 (+)-diethyl(3-acetyl-1-benzyl-4-oxo-2,2-azetidinedicarboxyla-
at) (de volgens trap c) verkregen verbinding met formule 8) en
15,8 ml (17,7 g; 284 mmol) ethyleenglycol opgelost. Aan de op-
lossing werd onder krachtig roeren en koeling van buiten met
ijswater 26,4 ml (30,4 g; 213 mmol) boriumtrifluoridediethyl-
35 etheraat druppelgewijs toegevoegd. Het reactiemengsel werd ge-
durende een dag bij kamertemperatuur achtergelaten en van tijd
tot tijd omgeroerd. Daarop werd aan het mengsel onder roeren
en koeling van buiten met ijswater 60,9 g (123 mmol) natrium-

carbonaat. $10\text{H}_2\text{O}$ toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 15 min geroerd, daarop met 150 ml water en 150 ml ether samengevoegd en de fasen werden van elkaar gescheiden. De waterige fase werd met 2 x 50 ml ether uitgeschud. De samengevoegde ether-
5 fasen werden boven magnesiumsulfaat gedroogd en na de filtratie ingedampt. De verkregen olie (verbinding met formule 7) werd met 5 g (85 mmol) natriumchloride, 2,56 ml (142 mmol) water en 30 ml dimethylsulfoxide vermengd. Het mengsel werd zo lang op een oliebad bij 180°C geroerd, tot de reactie was
10 afgelopen (ca. 15 h; waarbij de reactie door middel van dunne-laag-chromatografie werd vervolgd: adsorbens: Kieselgel G volgens Stahl, elutiemiddel: benzeen/aceton 8:2). Het mengsel werd in 100 ml verzadigde waterige keukenzoutoplossing uitgegoten en driemaal met telkens 50 ml ether uitgeschud. De ether-
15 fase werd met actieve kool geklaard, boven magnesiumsulfaat gedroogd en na de filtratie ingedampt. Aan de verkregen olie (mengsel van de verbindingen 6a en 6b) werd 80 ml waterige methanol toegevoegd. Aan de oplossing werd onder koeling van buiten langzaam 3,8 g (100 mmol) natrium/tetrahydridoboraat-
20 (III)]7 toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 1 h bij kamertemperatuur geroerd, daarop in 200 ml verzadigde waterige keukenzoutoplossing uitgegoten, met 1 x 100 ml, vervolgens met 2 x 50 ml ether uitgeschud en de etherfase werd na drogen boven magnesiumsulfaat en filtratie ingedampt. Het olieachtige
25 residu kristalliseerde bij fijnwrijven onder ether. De kristallen werden afgefiltreerd en gedroogd, de ethermoederloog werd voor een latere opwerking opzij gezet.

Opbrengst : 7,4 g (37%) (+)-trans-1-benzyl-4-(hydroxymethyl)-
3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon (ver-
30 binding met formule 5a met X = OH).

Smeltpunt : $87-88^\circ\text{C}$ (ethylacetaat/petroleumether).

Elementaire analyse voor $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M = 277,31)

berekend, %: N 5,05

gevonden, %: N 4,78.

35 IR (KBr): 3350, 1840 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 s (3H), 2,0 s (breed) (1H), 3,31 d
(1H, J = 2,5 Hz), 3,43-3,80 m (3H), 3,9-4,1 m

(4H), 4,26 + 4,63 (2H, AB, J = 15 Hz),
7,32 s (5H).

De bij het affiltreren van de verbinding opzij gezette moederloog werd ingedampt en het indampresidu werd door middel van kolomchromatografie gezuiverd (adsorbens: Kieselgel 60, $\varnothing$ 0,063-0,200 mm; elutiemiddel: benzeen/aceton-gradiënt van 10:0 tot 8:2).

Opbrengst : 2,95 g (+)-ethyl-[cis-1-benzyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinecarboxylaat]

10 (verbinding met formule 6b met Z = ethylgroep).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28 t (3H, J = 7,2 Hz), 1,43 s (3H), 3,75 d (1H, J = 6,5 Hz), 3,9-4,1 m (5H), 4,24 q (2H, J = 7,2 Hz), 4,22 + 4,90 (2H, AB, J = 15 Hz), 7,15-7,40 m (5H).

15 In 20 ml methanol werd 2,6 g (8,2 mmol) (+)-ethyl-[cis-1-benzyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-2-azetidinecarboxylaat] gedurende 1 h samen met 0,62 g (16,4 mmol) natrium-[tetrahydridoboraat(III)] en na toevoeging van nog eens 0,62 g (16,4 mmol) natrium-[tetrahydridoboraat(III)] gedurende 20 nog 1 h tot koken verhit. De oplossing werd in 100 ml verzadigde waterige keukenzoutoplossing uitgegoten, driemaal met telkens 40 ml ether uitgeschud, de samengevoegde fasen werden boven magnesiumsulfaat gedroogd en na filtratie ingedampt. Het residu werd onder ether fijngezeven.

25 Opbrengst : 0,8 g (35%) (+)-trans-1-benzyl-4-(hydroxymethyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon (verbinding 5a met X = OH). De fysische gegevens stemmen met die van het onder punt d) verkregen product overeen.

30 e) Aan de oplossing van 7,4 g (26,7 mmol) (+)-trans-1-benzyl-4-(hydroxymethyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon in 20 ml pyridine werd onder koeling van buiten met ijswater binnen een periode van ca. 10 min 2,5 ml (32 mmol) mesylchloride druppelgewijs toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 1 h bij 0°C geroerd, vervolgens met 100 ml water vermengd en de neergeslagen kristallijne stof werd afgefiltreerd en gedroogd.

Opbrengst : 7,7 g (81%) (+)-trans-1-benzyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-(mesyloxymethyl)-2-azetidinon (verbinding met formule 5a met X = -O-SO₂-CH₃).
Smeltpunt : 87-88°C (ethylacetaat/petroleumether).

5 Elementaire analyse voor C₁₆H₂₁NO₆S (M = 355,40)

berekend, %: C 54,07 H 5,96 N 3,94

gevonden, %: C 53,86 H 6,02 N 3,99

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,40 s (3H), 2,88 s (3H), 3,30 d (1H, J = 2,5 Hz), 3,60-3,75 m (1H), 3,98 (Centrum) m (4H), 4,14 + 4,34 (2H, dAB, J = 3,6 Hz, 5,5 Hz en 11 Hz), 4,20 + 4,72 (2H, AB, J = 15 Hz), 7,31 s (5H).

f) Gedurende 4 h werd 7,5 g (21 mmol) (+)-trans-1-benzyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-(mesyloxymethyl)-2-azetidinon met 12,6 g (84 mmol) natriumjodide in 40 ml water-vrij aceton onder roeren tot koken verhit. Het mengsel werd drooggedampt. Het residu werd met 50 ml water vermengd en met 3 x 30 ml dichloormethaan geëxtraheerd. De organische fase werd boven magnesiumsulfaat gedroogd en na filtratie inge-
20 damp.

Opbrengst : 7,7 g (94%) (+)-trans-1-benzyl-4-(joodmethyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon (verbinding 5a met X = I).

IR (KBr): 1850 cm⁻¹.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,42 s (3H), 3,20 d (1H, J ~ 2 Hz), 3,15 + 3,30 (2H, d AB, J = 4,0 Hz, 6,0 Hz en 11 Hz), 3,35-3,55 m (1H), 3,98 (centrum) m (4H), 4,12 + 4,87 (2H, AB, J = 15 Hz), 7,31 s (5H).

g) Een mengsel van 4,3 g (11,1 mmol) (+)-trans-1-benzyl-4-(joodmethyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon en 2,18 g (44,4 mmol) natriumcyanide in 10 ml watervrij dimethylformamide werd gedurende enige dagen bij 0-5°C achtergelaten en van tijd tot tijd omgeroerd. Het verloop van de reactie werd met behulp van dunne-laag-chromatografie gevolgd
35 (adsorbens: Kieselgel G volgens Stahl; elutiemiddel: benzeen/ aceton 8:2). Daarop werd het mengsel in 60 ml verzadigde

waterige keukenzoutoplossing uitgegoten, met 3 x 40 ml ether uitgeschud, de etheroplossing werd boven magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat werd ingedampt.

Opbrengst : 2,88 g (90%) (+)-trans-1-benzyl-4-(cyanomethyl)-
5 3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon
(verbinding met formule 4a).

IR (KBr): 1860 cm^{-1} .

Smeltpunt : $64-65^{\circ}\text{C}$ (ethylacetaat/petroleumether).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,41 s (3H), 2,51 d (2H, $J = 5,6\text{ Hz}$), 3,29 d
10 (1H, $J = 2,5\text{ Hz}$), 3,63 dt ($J = 2,5$ en $5,6$
Hz), 3,96 (centrum) m (4H), 4,20 + 4,72 (2H,
AB, $J = 15\text{ Hz}$), 7,32 s (5H).

h) Aan de oplossing van 1,82 g (6,4 mmol) (+)-trans-
1-benzyl-4-(cyanomethyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-
15 azetidinon in 20 ml aceton werd onder roeren en onder koeling
van buiten met ijswater 1,35 ml 70% waterig perchloorzuur toe-
gevoegd. Het mengsel werd gedurende 2 h bij 0°C geroerd, ver-
volgens met 1,67 g natriumwaterstofcarbonaat vermengd en de
verkregen neutrale oplossing werd ingedampt. Het residu werd
20 in 20 ml methanol opgelost. Aan de oplossing werd onder koe-
ling van buiten met ijswater 0,4 g (10,5 mmol) natrium/tetra-
hydridoboraat(III) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende
15 min geroerd, vervolgens in 100 ml verzadigde waterige keu-
kenzoutoplossing uitgegoten, met 3 x 30 ml dichloormethaan uit-
25 geschud, de samengevoegde organische fasen werden boven magne-
siumsulfaat gedroogd en vervolgens ingedampt. Het olieachtige
residu werd met behulp met dunne-laag-chromatografie gezuu-
verd (adsorbens: Kieselgel 60, PF 254+366; elutiemiddel: ben-
zeen en aceton 8:2).

30 Opbrengst : 0,55 g (30%) Verbinding met formule 4a, die weer
gebruikt kan worden, en

0,90 g (58%) (3RS, 4 SR)-1-benzyl-4-(cyanomethyl)-
3-(1'-hydroxyethyl)-2-azetidinon met for-
mule 2.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28 d + 1,31 d (3H, $J = 7\text{ Hz}$), 2,25 s
(breed) (1H), 2,50 (centrum) m (2H), 3,02 dd
+ 3,09 dd (1H, $J = 2,2\text{ Hz}$ en 5 Hz), 3,68 dt

en 3,81 dt ($J = 2,2$ en $5,5$ Hz), 4,00 - 4,25 m
(1H), 4,23 + 4,60 (2H, AB, $J = 15$ Hz),
7,32 s (5H).

Voorbeeld II

5 (2RS, 3RS, 4SR)-4-(Benzylamino)-2-methyl-6-oxotetra-
hydropyran-3-carbonzuurhydrochloride (verbinding met formule 1).
Aan een oplossing van 2 g (7 mmol) (+)-trans-1-benzyl-
4-(cyanomethyl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-azetidinon
(verbinding met formule 4a) in 25 ml aceton werd onder roeren
10 en koeling van buiten met ijswater 1,49 ml 70% waterig per-
chloorzuur toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 4 h bij 0°C
geroerd, vervolgens met 1,84 g natriumwaterstofcarbonaat ver-
mengd en de verkregen neutrale oplossing werd ingedampt. Het
residu werd in 25 ml methanol opgelost, de oplossing werd on-
15 der koeling van buiten met ijswater met 0,44 g (11,6 mmol)
natrium/tetrahydridoboraat(III) vermengd en gedurende 15 min
geroerd. Daarop werd het mengsel in 100 ml verzadigde waterige
keukenzoutoplossing uitgegoten, met 3 x 30 ml dichloormethaan
uitgeschud, de organische fase werd boven magnesiumsulfaat ge-
20 droogd en tenslotte ingedampt.

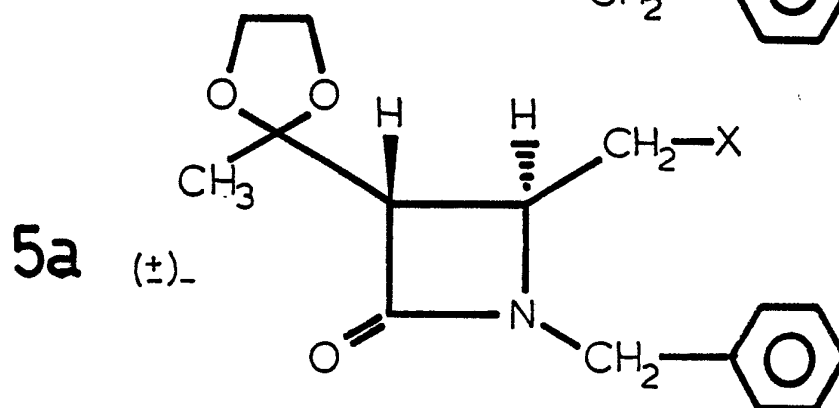
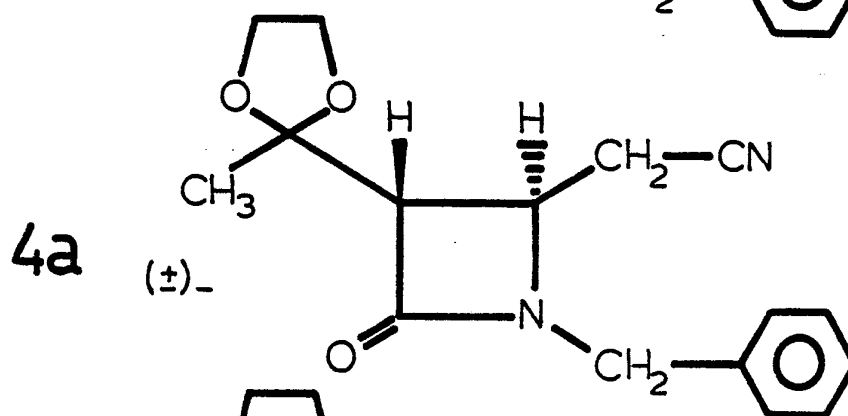
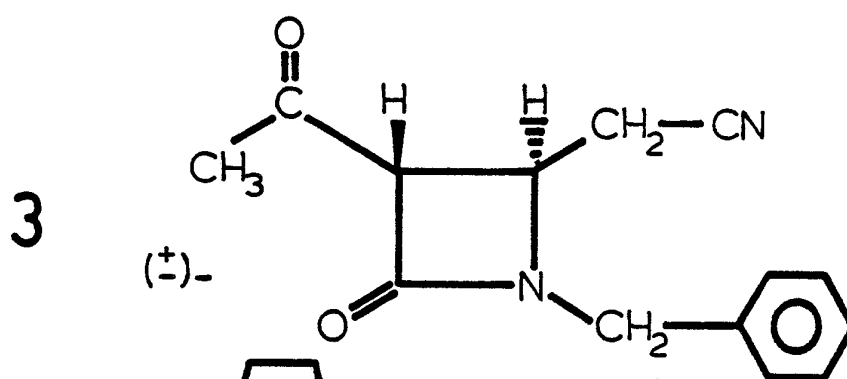
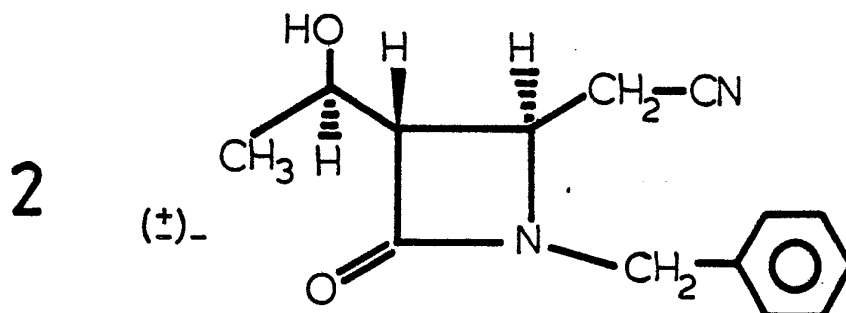
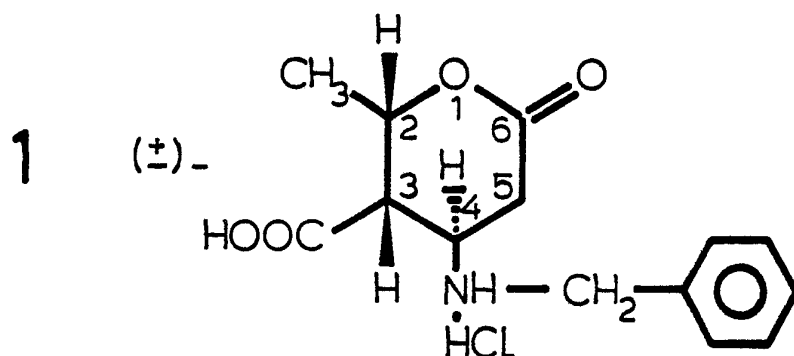
De verkregen olie werd gedurende 3 h met 20 ml gecon-
centreerd waterig zoutzuur tot koken verhit. De oplossing werd
met actieve kool geklaard en na filtratie afgekoeld. De neer-
geslagen kristallen werden afgefiltreerd, onder een infrarood-
25 lamp gedroogd, met ether gewassen en opnieuw gedroogd.

Opbrengst : 0,72 g (35%) (2RS, 3RS, 4SR)-4-(benzylamino)-2-
methyl-6-oxotetrahydropyran-3-carbonzuurhydro-
chloride (verbinding met formule 1).

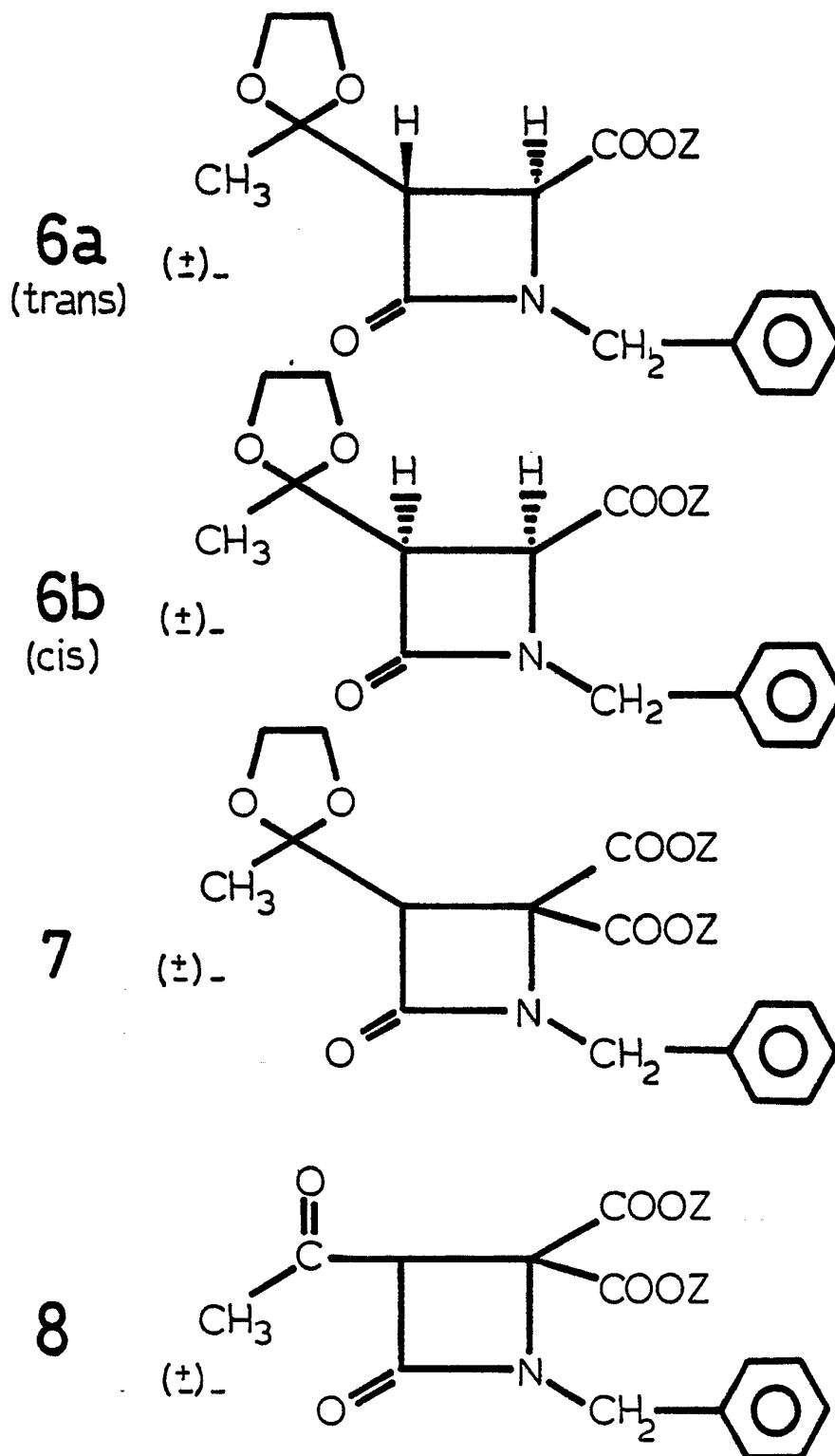
Smeltpunt : $161-162^{\circ}\text{C}$ (onder ontleding).

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 1 van het formuleblad, m e t h e t k e n m e r k, dat men
 a₁) van het azetidinonderivaat met formule 4a van het
5 formuleblad de ethyleenketalbeschermgroep afsplitst, de verkregen nieuwe verbinding met formule 3 van het formuleblad reduceert, de verkregen nieuwe verbinding met formule 2 van het formuleblad met geconcentreerd waterig zoutzuur behandelt, en het product met formule 1 afscheidt, of
10 a₂) de nieuwe verbinding met formule 3 reduceert, de daarbij verkregen nieuwe verbinding met formule 2 met geconcentreerd waterig zoutzuur behandelt en het product met formule 1 afscheidt, of
 a₃) de nieuwe verbinding met formule 2 met geconcentreerd waterig zoutzuur behandelt en het product met formule 1
15 afscheidt.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat men de beschermgroep met een mineraal zuur afsplitst.
- 20 3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t k e n m e r k, dat men de beschermgroep in aanwezigheid van een keton afsplitst.
4. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat men de verbinding met formule 3 met een complex
25 metaalhydride reduceert.
5. (3RS, 4SR)-Benzyl-4-(cyanomethyl)-3-(1'-hydroxyethyl)-2-azetidinon met formule 2 van het formuleblad.

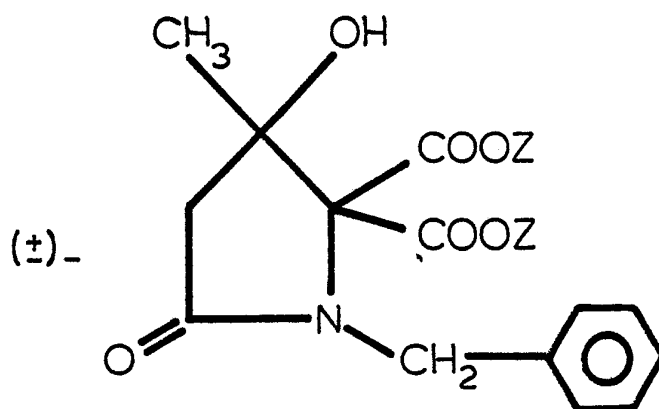
FORMULEBLAD 1

FORMULEBLAD 2

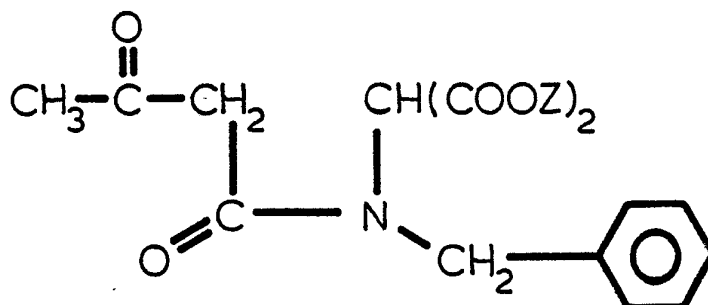


FORMULEBLAD 3

9



9a



10

