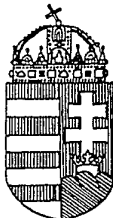


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 116 B

(21) A bejelentés száma: 5422/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 10. 24.
(30) Elsőbbségi adatok:
262 542 1988. 10. 25. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/08

(40) A közzététel napja: 1991. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

Friedmann, Robert Clayton, Old Saybrook, Connecticut (US)
Lackey, John William, Mystic, Connecticut (US)
O'Neill, Brian Thomas, Westbrook, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

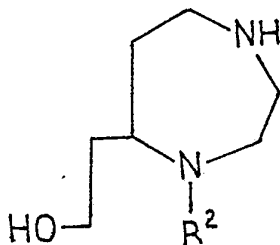
Pfizer Inc., New York, New York (US)

(54)

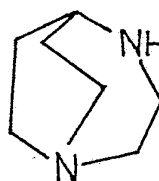
Eljárás 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonán előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (VIII) képletű 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonán előállítására, melynek során az (V) képletű vegyületet – ahol R^2 jelentése benzilcsoport – halogénezószerrel reagáltatják, majd bázis segítségével gyűrűzárást végeznek, és végül az R^2 benzilcsoportot hidrogénatomra cserélik. A (VIII) képletű vegyület baktériumellenes hatású vegyület intermediere.



(V)



(VIII)

HU 205 116 B

A találmány tárgya eljárás 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonán előállítására.

A fenti vegyület, amelyet a Zhurnal Obshchei Khimii, 33 (7), 2167–2172. (1963) közleményben írtak le, alkalmas közbenső termék a 4 775 668 számú USA-beli szabadalmi leírásban leírt, baktériumellenes hatással rendelkező 7-{1,4-diaza-biciklo[3.2.2]non-4-il}-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav-metán-szulfonsavas só előállításánál. Más kinolin-karbonsavakat, amelyek hasonlóan reagáltathatók 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonánnal baktériumellenes vegyületek előállítása céljából, a 4 571 396 számú USA-beli szabadalmi leírásban írtak le.

A Zhurnal Obshchei Khimii, 33, 2167–2172. (1963) cikke 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonán szintézisét ismerteti a csomópontban heteroatomot tartalmazó biciklusos ketonok és nátrium-azid tömény kénsav jelenlétében végzett reakciójával, melynek során két laktám keletkezik. A termékeket lítium-alumínium-hidriddel az 1,2-, illetve 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonánok elegyével redukáljuk. Ugyanakkor a találmány szerinti eljárásban az 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonánt egy alkoholos csoport halogénezésével, majd gyűrűzárással állítjuk elő.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy az (V) képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése benzilcsoport, halogénezőszerezrel reagáltatjuk, majd bázis segítségével gyűrűzárást végzünk, és végül az R^2 benzilcsoportot hidrogénatomra cseréljük.

A fenti leírásban alkalmazott halogénatom elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk. Általában a fluoratom, klóratom és brómatom az előnyös halogénatomok.

Az 1. reakcióvázlaton bemutatunk egy teljes szintézisutat, melynek 5–7. lépései felelnek meg a találmány szerinti eljárásnak.

1. Reakcióvázlat

Az 1. reakcióvázlat 1 reakciójában az (I) általános képletű vegyületet, ahol R^1 és R^3 jelentése az általános képletben egymástól függetlenül 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, és/vagy 1–4 szénatomszámú 1–6 halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, etilén-diaminnal ($H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$) reagáltatjuk, és (II) általános képletű vegyületet állítunk elő. R^1 és R^3 jelentése előnyösen azonos csoport, ami biztosítja, hogy a 2 reakciólépésben nem keletkezik két termék. Az alkalmazott oldószer inert oldószer. Alkalmas oldószer lehet 1,2-etilén-diamin, tetrahidrofurán, dietil-éter, dioxán, dimetoxi-etán, benzol, toluol és dimetil-formamid. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, de a reakciót általában 10 °C–40 °C, előnyösen 25 °C hőmérsékleten hajtjuk végre. Az az (I) általános képletű vegyület, amelyben R^1 és R^3 jelentése egyaránt etilcsoport az Aldrich Chemical Company kereskedelemben kapható terméke. Más (I) általános képletű vegyületek az alábbiak szerint állíthatók elő;

a, (XV)

a vegyületet a könnyen rendelkezésre álló dimetil-aceton-dikarboxilátból katalitikus redukcióval állíthat-

juk elő, amelynek során alkoholt kapunk. A reakciót Lochte által leírt [J. Amer. Chem. Soc. 68, 721 (1946)] eljárással végezzük, és a redukció után a megfelelő mezilátszármazék bázissal végzett eliminációját hajtjuk végre;

b, (XVI), ahol Ph jelentése fenilcsoport,

a vegyületet kereskedelemben kapható glutakonsavból és fenolból állítjuk elő diciklohexil-karbodiimid és dimetil-amino-piridin segítségével végzett reakció során;

c, (XVII)

a vegyületet kereskedelemben kapható glutakonsavból és 2-fluor-etanolból kiindulva diciklohexil-karbodiimid és dimetil-amino-piridin alkalmazásával állítjuk elő;

d, (XVIII)

a vegyületet a fenti eljárással glutakonsavból és 2,2,2-trifluor-etanolból állítjuk elő;

e, (XIX)

a vegyületet a fenti eljárással glutakonsavból és 2-klór-etanolból kiindulva állítjuk elő;

f, (XX)

a vegyületet a fenti eljárással glutakonsavból és 2,2,2-triklór-etanolból kiindulva állítjuk elő.

Az 1. reakcióvázlat 2 reakciólépésben a (II) általános képletű vegyületet inert oldószerben alkil-sztannáttal, például tributil-ón-trifluor-metil-szulfonáttal, -meziláttal, -toziláttal vagy -halogéniddel, vagy trialkil-alumíniummal, például trimetil-alumíniummal, trietil-alumíniummal, vagy triizobutil-alumíniummal reagáltatjuk. A fenti alkil-sztannátok közül a tributil-ón-triflát a legreaktívabb. Ezt a vegyületet Corey [Tetrahedron Letters, 2419 (1984)] eljárása szerint állítjuk elő. A reakcióban alkalmazható oldószerek a tetrahidrofurán, a dimetoxi-etán és a dioxán. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, de a reakciót általában 55 °C–100 °C, előnyösen 67 °C hőmérsékleten végezzük. A sztannát valamennyi alkilcsoportja előnyösen 1–10 szénatomot tartalmaz, legelőnyösebben az alkilcsoportok 1–4 szénatomot tartalmaznak. A trialkil-alumínium alkilcsoportjai előnyösen 1–10 szénatomot tartalmaznak, a vegyület előnyösen trimetil-alumínium. Az utóbbi vegyület az Aldrich Chemical Co. terméke, amelyet toluolos oldatban tiszta reagensként forgalmaznak. A 2 reakciólépés (III) általános képletű termékét rendszerint nem izoláljuk, hanem közvetlenül a 3 reakciólépésbe visszük.

A reakcióvázlat 3 lépésében a (III) általános képletű vegyületet inert oldószerben, bázis jelenlétében, amely lehet például trietil-amin vagy dimetil-amino-piridin vagy ezek izomerelegye keveréke, egy reagenssel reagáltatjuk, amely lehet benzoil-klorid, benzoil-bromid és benzoil-trifluor-metil-szulfonát. Előnyösen feleslegben alkalmazzuk a reagenst a reakcióban. Alkalmas oldószer lehet például a tetrahidrofurán, a dimetoxi-etán, a dioxán és a diklór-metán. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, de általában -10 °C–25 °C

közötti, előnyösen 0 °C. A (IVA) képletben bemutatott nitrogénvédőcsoport benzoilcsoport.

A 3 lépésben előállított, nitrogénatomon benzoilcsoporttal védett terméket szilikagélen végzett kromatográfia segítségével izoláljuk, és a maradék ön-alkil-oxidokat eltávolítjuk.

Más eljárásban Jacobus [J. Org. Chem., 44, 449 (1979)] eljárása szerint a nyers olajos terméket metanolban oldjuk, majd az oldatot kálium-fluorid vizes oldatával kezeljük. A trialkil-ön-fluorid csapadékként kiválik és szűrővel eltávolítható. A kívánt terméket az oldószer elpárologtatása után diklór-metánból és etil-éterből történő átkristályosítással nyerjük ki. Más eljárás szerint a maradék ön-oxidokat vizes ammónium-hidroxid-oldattal végzett extrakcióval távolítjuk el.

Az 1. reakcióvázlat 4 reakciólépésében a (IVA) általános képletű vegyületet redukálószerrel reagáltatjuk, és az (V) képletű vegyületet állítjuk elő. Alkalmas redukálószer lehet például a lítium-alumínium-hidrid, a Vitride (kereskedelmi név) [nátrium-bisz(2-metoxietoxi)-alumínium-hidrid toluolos oldata], tetrahidrofuranos boránoldat, dimetil-szulfidos boránoldat, és diizobutil-alumínium-hidrid. Az alkalmazott oldószer vagy inert vagy elősegíti a redukálószer reakcióját. Az előnyösen alkalmazható oldószer függ a választott redukálószer minőségétől. Általában éter típusú oldószerek, mint például tetrahidrofuran vagy dimetoxi-etán, előnyösen alkalmazhatók a reakcióban. A reakciót végrehajthatjuk toluolban, benzolban vagy hexánban is, amennyiben Vitride vagy diizobutil-alumínium-hidrid (dibal) redukálószerrel alkalmazunk.

Megjegyzendő, hogy a 4 reakciólépésben a (IVA) általános képletű vegyületben található nitrogénvédőcsoport benzoilcsoporttá redukálódik, de ez a csoport továbbra is nitrogénvédőcsoportként funkcionál.

Az 1. reakcióvázlat 5 lépésében az (V) képletű vegyületet halogénezőszerekkel reagáltatjuk. A reakciót inert oldószerben végezzük. Az előnyös oldószert a kívánt hasadócsoporthoz minőségének függvényében választjuk meg. Általában alkalmas oldószer lehet a diklór-etán, a toluol és a benzol. Más eljárás szerint az oldószer egyben, mint halogénezőszerek is reagálhat. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, de általában 70 °C–120 °C közötti hőmérséklet.

A (VIA) általános képletű vegyület előnyös csoportja klóratom. A klóratomot az (V) képletű vegyület és tionil-klorid (SOCl₂) magas hőmérsékleten végzett reakciójával vezethetjük be a molekulába, és a (VIA) általános képletű vegyületet állíthatjuk elő, ahol az általános képletben X jelentése klóratom. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, de a reakciót általában 75 °C–85 °C hőmérsékleten végezzük.

Az 1. reakcióvázlat 6 lépésében gyűrűzárást végzünk, amelynek során a (VIA) általános képletű vegyületet inert oldószerben nem nukleofil bázissal reagáltatjuk. Amennyiben vizes bázist alkalmazunk, a bázis tömény oldatú legyen, hogy elkerüljük a kapott termék vízben történő oldódását. Alkalmas bázisok lehetnek alkálifém-hidroxidok (például nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid). Alkalmas oldószer lehet például a víz.

Előnyösen alkalmazható gyűrűzáró reaktáns az 50%-os vizes nátrium-hidroxid. A 6 reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, de általában 15 °C–35 °C közötti érték. Előnyösen alkalmazható reakcióhőmérséklet körülbelül 20 °C–25 °C közötti érték.

A gyűrűzárás után a (VIIA) képletű vegyületből a nitrogénvédőcsoportot szokásosan alkalmazott eljárással eltávolítjuk, és a (VIII) képletű vegyületet állítjuk elő. A védőcsoport eltávolítása például történhet 55 °C–75 °C-on végzett Pd(OH)₂ katalizátor alkalmazásával végzett hidrogénezéssel. Az alkalmazott nyomás előnyösen 0,3–0,6 MPa. Alkalmazható oldószer például alkohol (például 1–4 szénatomszámú alkohol). Előnyösen alkalmazható oldószer a metanol. Más alkalmazható hidrogénező katalizátor lehet az aktív szénre felvitt palládium.

A fenti reakcióban alkalmazott nyomás nem döntő befolyású. A továbbiakban leírt reakció alkalmazott nyomásértéke előnyösen 0,05–0,2 MPa, előnyösebben normálynomás (azaz 0,1 MPa).

A 8 reakciólépésben a (VIII) általános képletű vegyületet 1-etil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavval reagáltatjuk a 0 215 650 számú európai szabadalmi bejelentés eljárásának megfelelően, és 7-(1,4-diaza-biciklo[3.2.2]non-4-il)-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav-metánszulfonsavas sót állítunk elő, amelyet a (IX) képlettel írhatunk le.

Az alábbi példákban részletesen bemutatjuk a találmány szerinti eljárást. A megadott olvadáspontok nem korrigált értékek.

1. példa

Dietil-3-amino-(N-2-amino-etil)-1,3-propán-dikarboxilát

7,15 ml (0,107 mól) etilén-diaminhoz szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában 1,89 ml (0,0107 mól) dietil-glutakonátot csepegtetünk 5 perc alatt. Az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. 2,6 g (100% termelés) címbeli vegyületet kapunk, amelyet közvetlenül felhasználunk a következő reakciólépésben.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,1 (4H, q, J=9 Hz), 3,34 (1H, m), 2,7 (4H, m), 2,47 (4H, d, J=6 Hz), 1,68 (3H, sz), 1,22 (6H, t, J=9 Hz).

2. példa

Etil-4-benzoil-5-(2-etánsav)-1,4-diazepin-7-on

500 ml-es háromnyakú gömblombikba nitrogénatmoszférában bemérünk 8,37 g (0,043 mól) 1. példában előállított nyersterméket és 185 ml vízmentes tetrahidrofuran. A kapott tiszta oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd 15 g (0,034 mól) tributil-ön-trifluor-metánszulfonát (E. J. Corey, Tetrahedron Letters, 2419 (1984)) 50 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült oldatát adjuk hozzá. A beadagolást 5 perc alatt hajtjuk végre és nem tapasztalunk hőfejlődést. Ezután a reakcióelegyet 18 óráig visszafolytatás mellett forraljuk. Az oldatot újra 0 °C-ra hűtjük és 9,48 ml (0,068 mól) trietil-amint, 0,34 g (0,0068 mól) N,N-dimetil-amino-piridin izomerelegyet és 7,39 ml (0,068 mól) benzoil-kloridot adunk hozzá. Az utóbbi rea-

genst 5 perc alatt adagoljuk az elegyhez, miközben trietilamin-hidroklorid válik ki csapadékként. A szuszpenziót 2,5 óráig keverjük, miközben hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedik. Ezután az elegyet bepároljuk, és a nyers maradékot szilikagélen (Woelm) márkánév (32–63 m) 10% metanoltartalmú etil-acetát-eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 8,1 g (78%) címbeli vegyületet kapunk. (Op.: 158–159 °C).

¹H-NMR (DMSO, 360 K, 250 MHz) δ: 7,42 (5H, m), 4,85 (1H, sz), 4,10 (2H, dq, J=9 Hz), 3,21 (1H, m), 3,05 (4H, s), 2,90 (1H, dd, J=5 Hz), 2,65 (2H, ddd, J=15 Hz, J=7 Hz, J=6 Hz), 2,45 (1H, dd, J=15 Hz, J=6 Hz), 1,15 (3H, t, J=9 Hz); IR (CHCl₃) 3410, 2960, 2920, 1730, 1670, 1630, 1440, 1200 cm⁻¹;

HRMS m/e a C₁₆H₂₀N₂O₄ képletre számítva: 304, 1423, mért: 304, 1386.

Hasonló eljárással állítjuk elő az alábbi vegyületeket (ezek nem tartoznak a találmányhoz)

etil-4-(4-bróm-benzoil)-5-(2-etánsav)-1,4-diazepin-7-on, op.: 158–162 °C;

etil-4-(1-naftoil)-5-(2-etánsav)-1,4-diazepin-7-on, op.: 145–150 °C;

etil-4-(2-naftoil)-(2-etánsav)-1,4-diazepin-7-on, op.: 185–190 °C;

etil-4-(2-naftoil)-5-(2-etánsav)-1,4-diazepin-7-on, op.: 144–145 °C; és

etil-4-(benzil-oxi-karbonil)-5-(2-etánsav)-1,4-diazepin-7-on, olajos anyag.

3. példa

1-(Fenil-metil)-7-(2-hidroxi-etil)-1,4-diazepin

1 l-es háromnyakú mágneses keverővel, visszacsapogó hűtővel, adagolótölcsérrel és nitrogénbevezetővel felszerelt lombikba 210 ml (0,210 mól) 1,0 mólos lítium-alumínium-hidrid toluolos oldatot mérünk. 15 perc alatt szobahőmérsékleten a fenti vegyület 8,0 g-jának (0,026 mól) 100 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adagoljuk a lombikba, miközben a reakcióelegyből gáz fejlődik. A gázfejlődés befejeződése után (15–20 perc) a reakcióelegyet 18 óráig visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a reakciót 8 ml víz 30 perc alatt történő becsepegtetésével leállítjuk. A reakció erősen exoterm. A kapott szuszpenziót 8 ml 15 t%-os vizes nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk, majd 24 ml vizet adunk hozzá, és 15 percig keverjük. Az elegyet leszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. Olajos anyagot kapunk, amely 5,65 g (100%) kívánt címbeli vegyület. A terméket további tisztítás nélkül megfelelően alkalmazhatjuk a szintézisben. A termék kis mintáját szilikagélen (kloroform:etil-alkohol:vizes ammónium-hidroxid, 9,0:0,6:0,4 eluens alkalmazásával) analízis céljára tisztítjuk.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,26 (5H, m), 3,78 (5H, m), 3,28 (1H, m), 2,88 (6H, sz m), 2,66 (1H, m), 1,84 (3H, sz m), 1,47 (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75,43 MHz): 138,7, 129,0, 128,4, 127,1, 62,9, 61,9, 52,9, 51,8, 47,1, 46,9, 35,4, 33,8; IR (film) 3300, 2920, 1735, 1450, 1360, 1240, 1050 cm⁻¹;

HRMS a C₁₄H₂₂N₂O képletre

számítva: 234, 1733,

mért: 234, 1695.

4. példa

1-(Fenil-metil)-7-(2-klór-etil)-1,4-diazepin-dihidroklorid

Mágneses keverővel és visszafolyatós hűtővel, valamint kalcium-kloridos szárítócsővel ellátott gömblombikba 1,3 g (0,0055 mól) előző lépésben előállított terméket mérünk, majd 0 °C-ra hűtjük. Az olajos anyaghoz 4,86 ml (0,066 mól) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd óvatosan 30 ml víz becsepegtetésével megbontjuk. A kapott oldatot 3 g aktív szénrel derítjük és 1 óráig 70 °C-ra melegítjük. A forró oldatot kovaföld (Celit márkánév) szűrési segédanyagon leszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A bepárlás során az elegyhez kis mennyiségű (körülbelül 10 ml) etanolt adunk, hogy a víz utolsó nyomait eltávolítsuk. A címbeli vegyületet 64% termeléssel (1,43 g) kapjuk. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

HRMS m/e a C₁₄H₂₁N₂Cl képlet alapján számítva: 252, 1393, mért: 252, 1281.

5. példa

1-(Fenil-metil)-1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonán

250 ml-es gömblombikba nitrogénatmoszférában 1,43 g (0,0036 mól) előző reakcióban kapott terméket és 12 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxidot mérünk. Az elegyet 1 óráig keverjük, majd 3×50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist telített NaCl-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk. Az oldatot bepároljuk, és 0,7 g (90%) címbeli vegyületet kapunk. A terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,30 (5H, m), 3,65 (2H, s), 3,00 (6H, m), 2,89 (1H, m), 2,70 (2H, t, J=6,2 Hz), 1,95 (2H, m), 1,6 (2H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃, 62,9 MHz) 139,67, 128,70, 128,29, 126,91, 61,89, 55,43, 52,70, 51,00, 46,92, 25,61;

HRMS m/e a C₁₄H₂₀N₂ képlet alapján számítva: 216, 1628, mért: 216, 1620.

6. példa

1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonán-ditozilát-só

0,5 g (0,0023 mól) előző lépésben előállított termék metanolos oldatához 0,1 g palládium-hidroxid-katalizátort (20% aktív szénre felvitt anyag) adunk. Az elegyet 0,35 MPa hidrogénnyomás alkalmazásával 65 °C-ra melegítjük, és Parr berendezésben 18 óráig hidrogénezzük. Ez idő alatt a katalizátort új anyagra cseréljük. Ezután a reakcióelegyet Celiten (márkánév) leszűrjük, majd bepároljuk. A kapott 0,222 g olajos anyagot tisztítás nélkül 7-{1,4-diaza-biciklo[3.2.2]non-4-il}-1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsav-metán

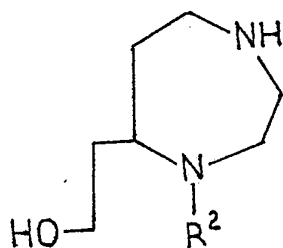
szulfonát előállítására alkalmazhatjuk előzetes tisztítás nélkül. Azonban analízis céljából 2,0 ml izopropanolban oldjuk, és 1,5 g (0,0077 mól) toluolszulfonsav 2,5 ml izopropanolban készült oldatával reagáltatjuk. Az azonnal kiváló csapadékot a szuszpenzió 0 °C-ra való hűtése után leszűrjük. A címbeli vegyületet 51% teljes termeléssel (0,6 g) kapjuk.

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz) δ: 7,49 (2H, d, J=9 Hz), 7,11 (2H, d, J=9 Hz), 3,96 (1H, sz t), 3,54 (4H, m), 3,43 (4H, m), 3,31 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,19 (2H, m); ¹³C-NMR (DMSO, 75,43 MHz): 144,7, 138,4, 128,4, 125,5, 50,1, 46,9, 44,8, 37,3, 20,8, 19,8;

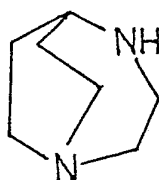
HRMS m/e a C₇H₁₄N₂ képlet alapján számítva: 126, 1158, mért: 126, 1158.

SZABADALMI IGÉNYPONT

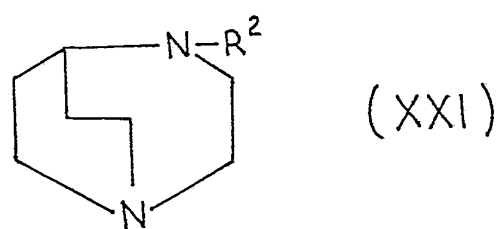
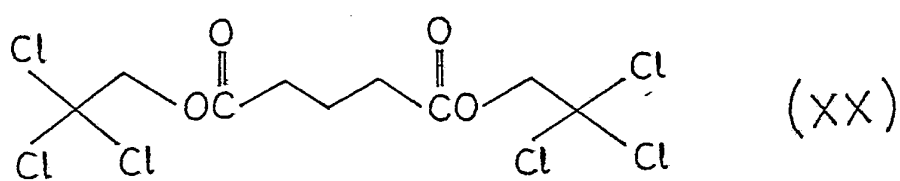
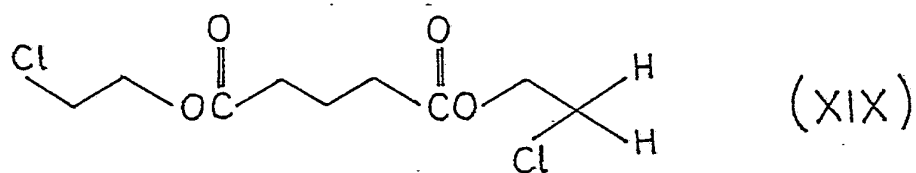
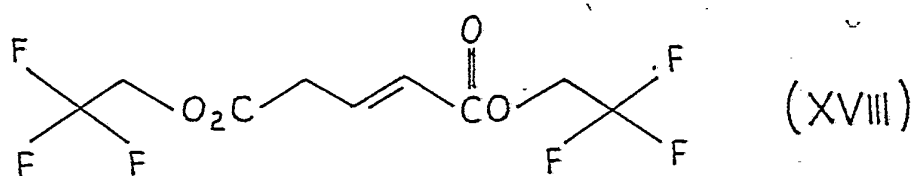
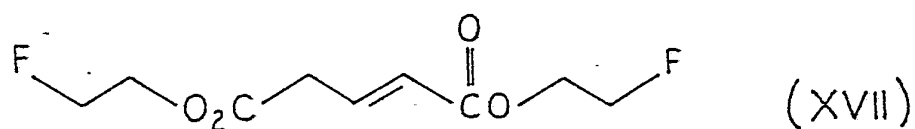
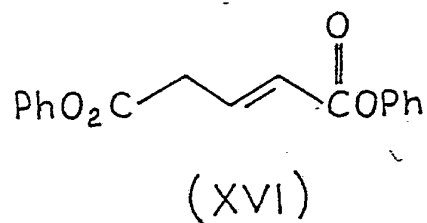
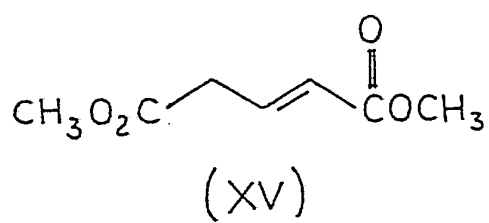
Eljárás a (VIII) képletű 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonán előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (V) képletű vegyületet, ahol R² jelentése benzilcsoport, halogénezószszerrel reagáltatjuk, majd bázis segítségével gyűrűzárást végzünk, és végül az R² benzilcsoportot hidrogénatomra cseréljük.



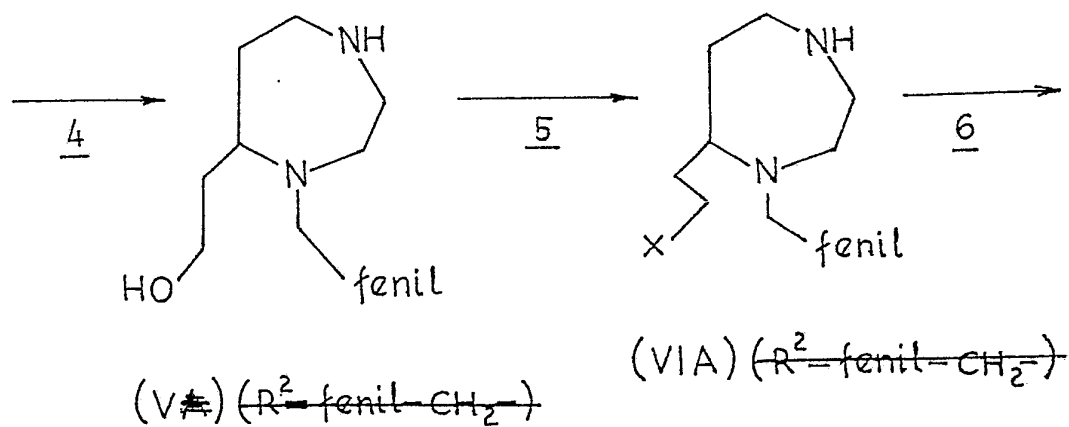
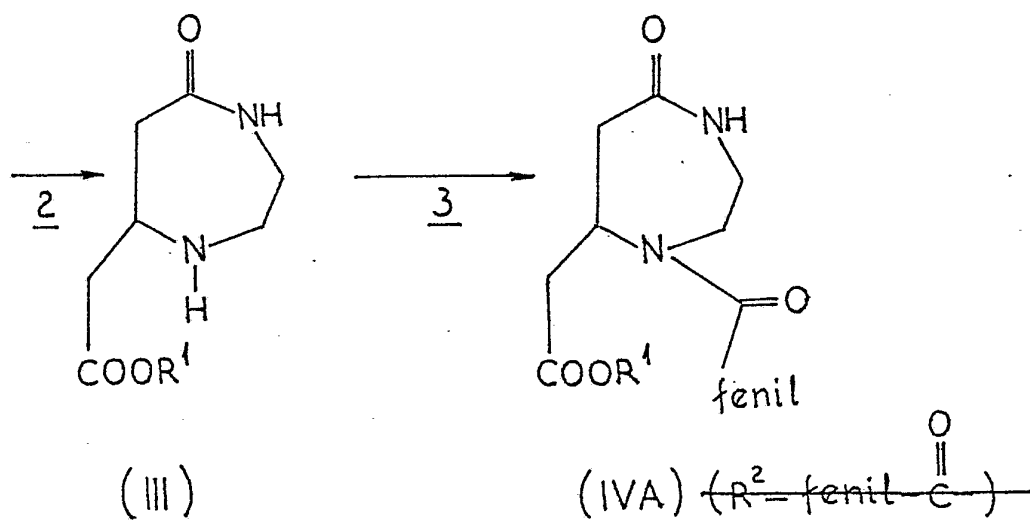
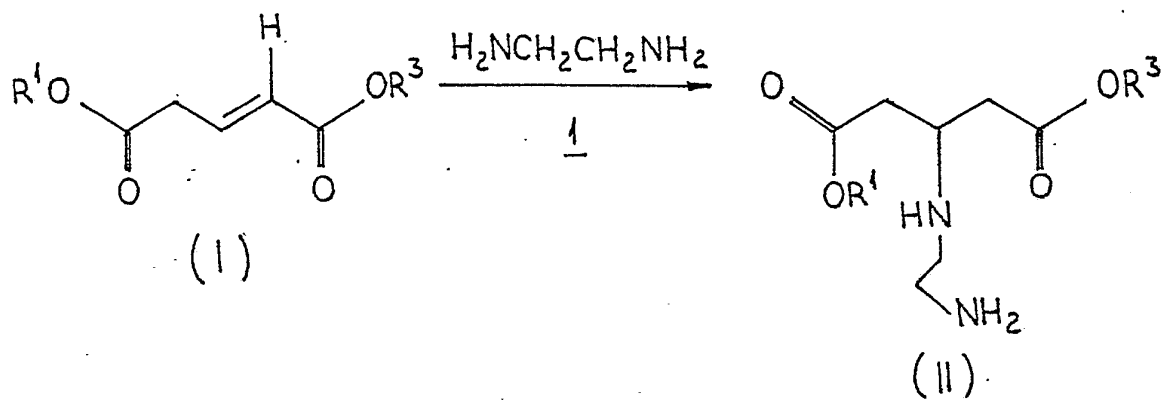
(V)



(VIII)



1. reakcióvázlat



∴

1. reakcióvázlat (folyt.)

