



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

86852

C (11) *Intensiteti upphöjda*
Patent 86852 NO 10 1982

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 499/00, 205/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	851324
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.04.85
(24) Alkupaivä - Löpdag	02.04.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.10.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
06.04.84 US 597765 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10154, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Martel, Alain, 13 Monette, Delson JOLIGO, Canada, (CA)
2. Daris, Jean-Paul, 1192 Neilsen, St.-Hubert J4T1N3, Canada, (CA)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

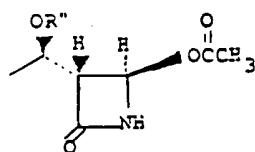
Uudet yhdisteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi
Nya föreningar och förfarande för framställning av dem

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Heterocycles 17(1982) p. 201-207, Tetrahedron Letters 23(39) 4021-4024 (1982)

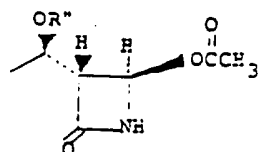
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on uusi stereo-ohjattu menetelmä 6-aminopeni-
sillaanin muuttamiseksi optisesti aktiiviseksi atsetidinoniksi,
jonka kaava on



jossa R'' on hydroksisuojaryhmä, käyttämällä 6,6-dihalogeenianhydropeni-
silliini- tai 6,6-bis(fenyliselenenyyli)anhydropenisilliini-välituo-
tetta.

Uppfinningen avser ett nytt stereostyrt förfarande för omvandling av 6-
aminopenicillansyra till ett optiskt aktivt azetidinon med formeln

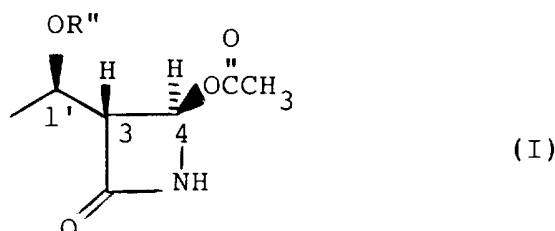


vari R'' är en hydroxiskyddande grupp, genom användning av en 6,6- dihalogenan-
hydropenicillin - eller 6,6-bis (fenylselenenyl) anhydropenicillin- mellan-
produkt.

Uudet yhdisteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä ja niiden valmistusta. Näitä uusia yhdisteitä voidaan käyttää väli-
5 tuotteina valmistettaessa avain-väliyhdistettä, jota on käytetty karbapeneemi- ja peneemi-antibioottien synteesissä.

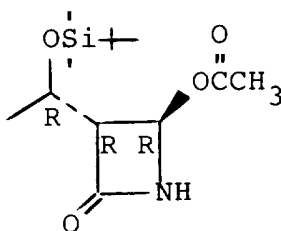
Tämä keksintö liittyy menetelmään 6-aminopenisillaanin muuttamiseksi optisesti aktiiviseksi atsetidiniväliyhdisteeksi, jolla on kaava I



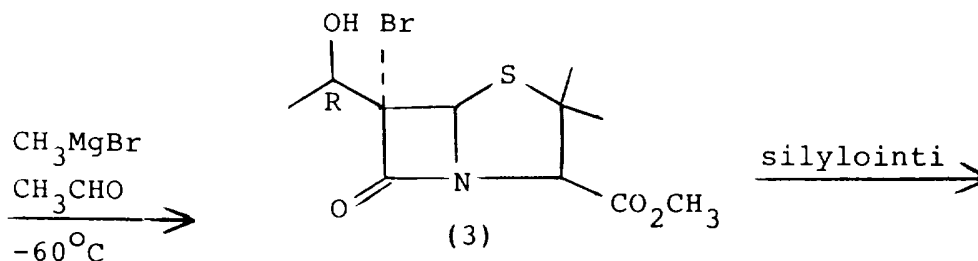
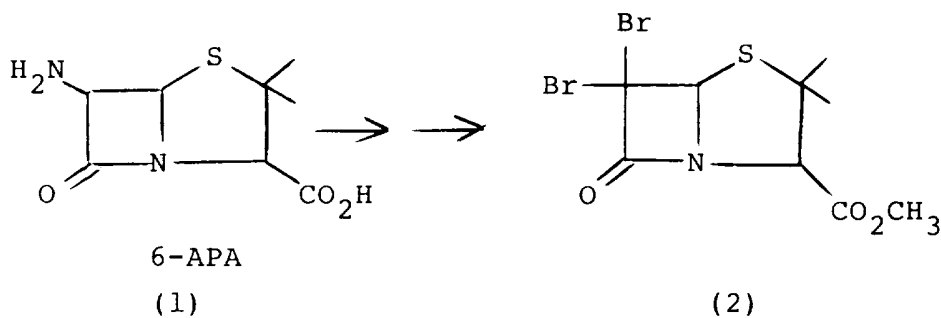
jossa R'' on tavallinen hydroksi-suojaryhmä ja jossa absoluuttinen konfiguraatio hiilien 1', 3 ja 4 kohdalla on R, R ja R. Kaavan I mukaiset väliyhdisteet, jotka ovat
20 sinänsä tunnettuja, ovat avainväliyhdisteitä syntetisoitaessa karbapeneemi- ja peneemi-antibiootteja, joissa on (R)-hydroksietyyli-substituentti karbapeneemi- tai peneemi-ytimen 6-asemassa ja absoluuttinen R- ja S-konfiguraatio vastaavasti 5- ja 6-asemissa. Patentti- ja tieteiskirjallisuudessa hyvin erilaisten sellaisten yhdisteiden,
25 luonnon käymistuote tienamysiini mukaan luettuna, on ilmoitettu omaavan poikkeuksellista bakteerien vastaista vaikutusta.

Edellä selostettujen peneemi- ja karbapeneemi-antibioottien valmistamiseksi on esitetty useita kokonais-
30 synteesi-menetelmiä, mutta tähän päivään mennessä sellaiset menetelmät ovat olleet kaupalliselta kannalta epätydyttäviä seurauksena tarpeellisten vaiheiden suuresta lukumäärästä ja välttämättömyydestä erottaa sellaisissa
35 menetelmissä muodostuneet diastereomeeriseokset.

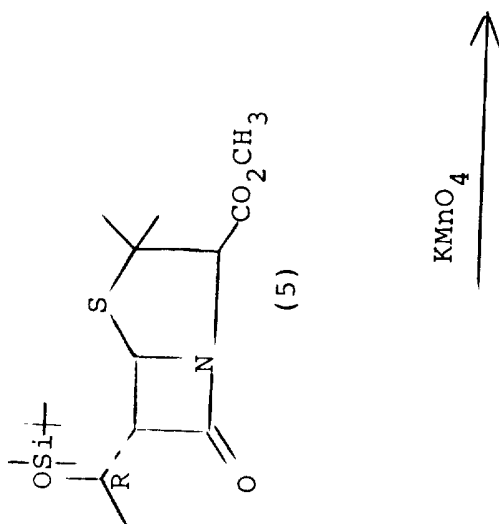
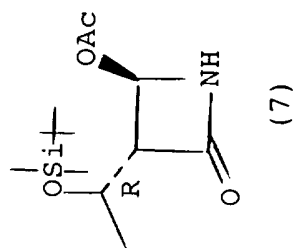
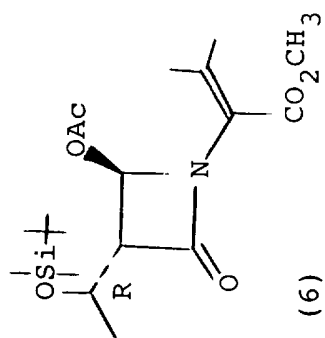
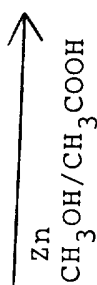
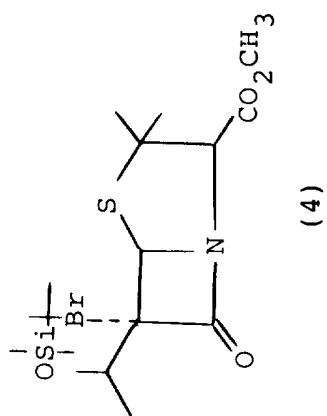
Eräänä tienä edellä selostetun tyyppisten karbapeneemien ja peneemien syntetisoimiseksi on ollut käyttää lähtöaineena 6-aminopenisillaanihappoa (6-APA), helposti saatavissa olevaa ainetta, jota saadaan helposti käymismenetelmin. Hirai ym. tiedoittavat julkaisussa Heterocycles 17 (1982) 201-207 menetelmästä, jolla 6-APA saadaan muutetuksi optisesti aktiiviseksi 4-asetoksi-3-atsetidinoniksi, jonka kaava on



joka voidaan muuttaa, tunnetuin menetelmin, biologisesti aktiivisiksi peneemeiksi ja karbapeneemeiksi. Tässä menetelmässä 6-APA muutetaan edellä mainituksi atsetidinoniksi seuraavan kaavion mukaisesti:

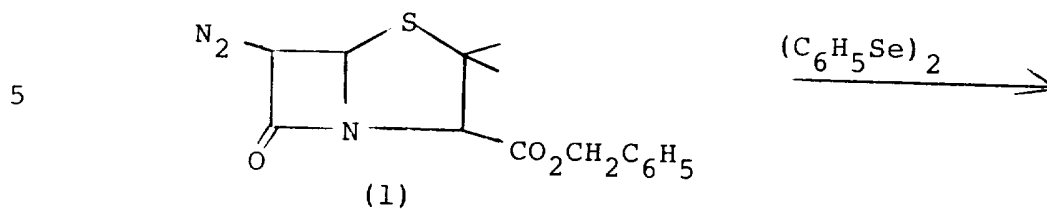


Jatkoa kaaviolle:

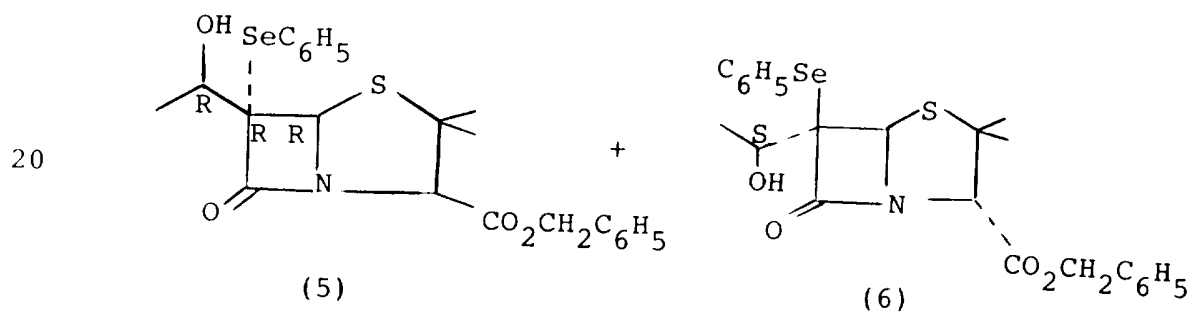
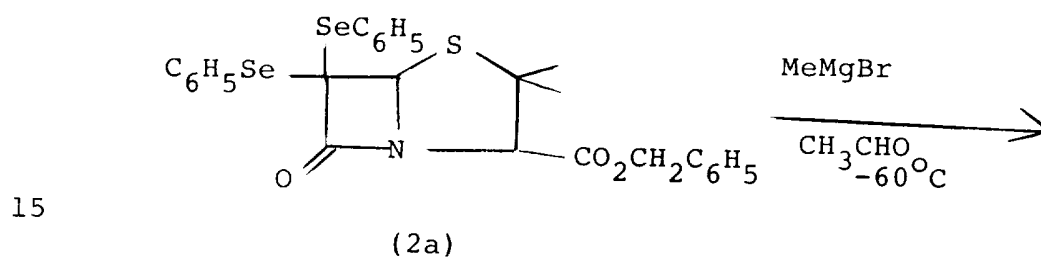


Yksityiskohtaisesti esittäen 6-APA (1) esteröidään, jolloin saadaan metyyliesteriä ja sen jälkeen tämä muutetaan tunnetuin menetelmin, esim. menetelmin, joita on selostettu GB-patenttijulkaisussa 2 045 755A, 6,6-dibromipenisilliinin metyyliesteriksi (2). Tämä esteri hydroksietyloidaan sitten metalli-halogeeni-vaihtomenetelmällä, jota on selostettu julkaisussa J. Org. Chem. 42 (1977) 2960-2965, jolloin saadaan cis- ja trans-diastereomeerien seosta, joka voidaan, ainakin pienessä mittakaavassa, erottaa kromatograafisesti, jolloin saadaan haluttua (R)-hydroksietyyli-cis-isomeeria (3). Tämä isomeeri silyloidaan t-butyylidimetyylikloorisilaanilla, jolloin saadaan vastaavaa hydroksi-suojattua väliyhdistettä (4), joka debromataan sitten pelkistämällä Zn:llä, jolloin saadaan cis- ja trans-(R)-hydroksietyyli-tuotteiden seosta, josta haluttu trans-isomeeri (5) voidaan erottaa. Hydroksietyloitua penisilliiniesteriä käsitellään sitten $\text{Hg}(\text{OAc})_2$:n kanssa etikkahapossa tiatsolidiini-renkaan lohkaisemiseksi ja 4-asetoksiatsetidinoniväliyhdisteen (6) muodostamiseksi, joka hapetaan KMnO_4 :lla β -metyylikrotonaatti-osan poistamiseksi ja halutun optisesti aktiivisen 4-asetoksiatsetidinoniväliyhdisteen (7) muodostamiseksi.

Julkaisussa Tetrahedron Letters 23 (39) (1982) 4021-4024 selostetaan seuraavaa reaktiokaaviota:

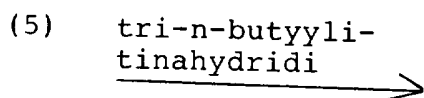
Reaktiokaavio:

10

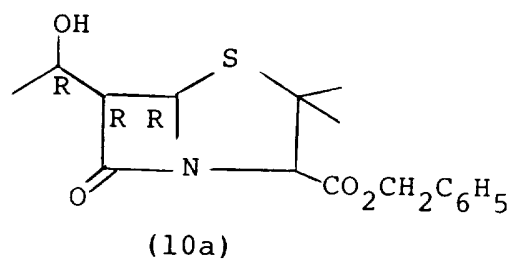


25

Saanto (2a) $\rightarrow$ (5) + (6) 78 % $\square$ suhteessa (5):(6) = 30:17



30



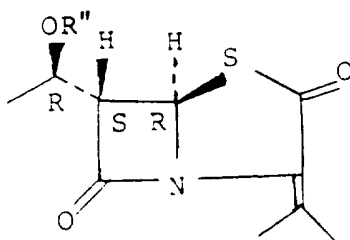
Saanto (5) $\rightarrow$ (10a) 95 %

Täten diatsopenisilliiniesteri-lähtöaine muutettiin bent-
syyli-6,6-cis(fenyyliselenyyli)penisillinaatiksi, joka
hydroksietyloitiin MeMgBr:lla ja CH₃CHO:lla -60°C:ssa, jol-
loin saatiin diastereomeerien seosta, josta voidaan erot-
taa haluttu cis-isomeeri.

Optisesti aktiivista 4-asetoksiatsetidinonia voi-
daan käyttää tunnetuissa menetelmissä syntetisoitaessa
karbapeneemi- ja peneemi-antibiootteja. Esimerkiksi jul-
kaisussa Tetrahedron Letters 23 (22) (1982) 2293-2296 se-
lostetaan tämän väliyhdisteen muuttamista tienamysiiniksi
ja julkaisussa Chem. Pharm. Bull. 29(11) (1981) 3158-3172
selostetaan tämän väliyhdisteen käyttöä peneemiantibioot-
tien valmistamiseen.

Joskin edellä selostetut menetelmät ovat poten-
tiaalisesti käyttökelpoisia suurmittakaavaisissa (8R)-hyd-
roksietyyli-peneemi- ja -karbapeneemiantibioottien syn-
teeseissä, menetelmien haittapuolena on stereospesifisyy-
den puuttuminen aldoli-kondensaatiiovaiheessa ja pelkistys-
vaiheessa, so. hydroksietyloitaessa dibromipenisilliini-
tai bis(fenyyliselenyyli)penisilliiniesteriä ja pelkis-
tettäessä sellaisia hydroksietyloituja väliyhdisteitä bro-
mi- tai fenyyliselenoryhmän poistamiseksi, saadaan diaste-
reomeerien seosta, joka on erotettava halutun optisesti
aktiivisen tuotteen saamiseksi. Sellainen erottaminen,
etenkin kaupallisessa mittakaavassa, johtaa menetelmiin,
jotka ovat paljon tehottomampia kuin ne muussa tapauksessa
voisivat olla.

Tämä keksintö koskee siten uusia yhdisteitä, joilla
on kaava IIIb



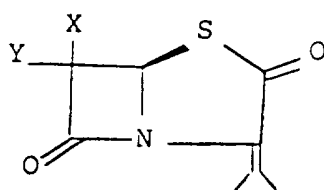
(IIIb)

jossa R" on tavallinen hydroksyylisuojaryhmä, kuten triorganosilyyliryhmä.

R" on tavallinen hydroksyylisuojaryhmä, ensisijaisesti suurin triorganosilyyliryhmä, kuten t-butyylidime-

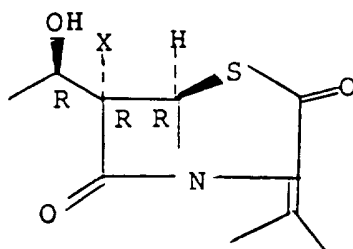
Lisäksi tämä keksintö koskee menetelmää uusien, kaavan IIIb mukaisten väliyhdisteiden valmistamiseksi, jolle menetelmille on tunnusomaista, että siihen sisältyvät vaiheet, joissa

(a) 6,6-disubstituoitu anhydropenisilliini, jolla on kaava V



(V)

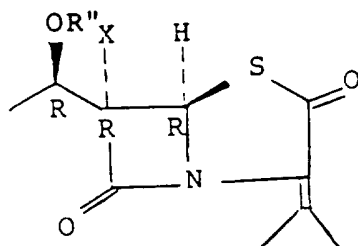
jossa X ja Y ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloori, bromi, jodi tai fenyylliseleno, saatetaan reagoimaan reagenssin kanssa, joka on kaavan R_1MgX mukainen Grignard-reagenssi tai kaavan R_1Li mukainen organo-litiumyhdiste, joissa R_1 on (alempi)alkyyli tai aryyli ja X on edellä määriteltä, vedettömässä inertissä orgaanisessa liuottimessa ja rajoissa noin $0^\circ \dots -78^\circ C$ olevassa lämpötilassa ja sen jälkeen lisätään asetaldehydiä, jolloin saadaan yksinomaan cis-isomeeria, jolla on kaava IIa



(IIa)

jossa X on edellä määriteltä;

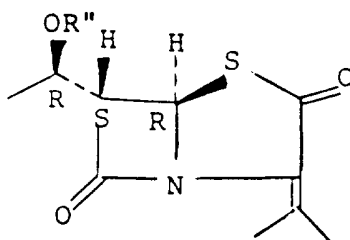
(b) kaavan IIa mukainen väliyhdiste muutetaan vastaavaksi väliyhdisteeksi, jolla on kaava IIb



(IIb)

jossa R" on tavallinen hydroksyyliuojaryhmä, kuten trior-
ganosilyyliryhmä ja X on edellä määritelty; ja

(c) kaavan IIb mukainen väliyhdiste pelkistetään
inertissä liuottimessa ja eristetään siten valmistettu
5,6-trans-isomeeri, jolla on kaava IIIb

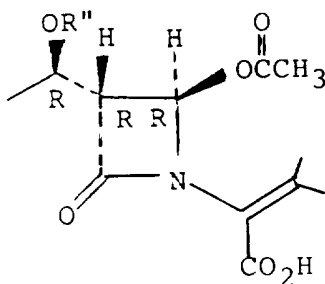


(IIIb)

jossa R" on edellä määritelty.

Lähtöaineena käytettävä kaavan V mukainen 6,6-di-
substituoitu anhydropenisilliini voidaan valmistaa 6-ami-
nopenisillaanihaposta sinänsä tunnetuin menetelmin.

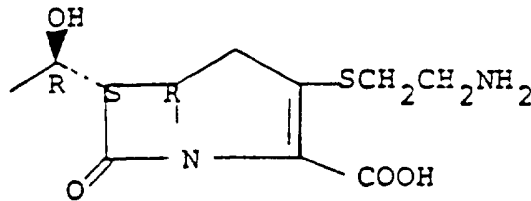
Kaavan IIIb mukaista yhdistettä voidaan käyttää
kaavan I mukaisen atsetidinonivälituotteen valmistukseen
sitä, että lohkaistaan kaavan IIIb mukaisen väliyhdisteen
tiatsolidiinirengas asetoksiatsetidinoniväliyhdisteen val-
mistamiseksi, jolla on kaava IV



(IV)

ja sitten hapetetaan kaava IV mukainen väliyhdiste β -metyyli-krotonaattiosan poistamiseksi ja halutun optisesti aktiivisen kaavan I mukaisen väliyhdisteen muodostamiseksi.

Tämä keksintö tarjoaa merkittävän parannuksen nykyisen tunnettuun tekniikkaan, jolla 6-aminopenisillaani-happo muutetaan optisesti aktiiviseksi, kaavan I mukaiseksi asetoksiatsetidinoni-avainväliyhdisteeksi, jota käytetään syntetisoitaessa erilaisia karbapeneemi- ja peneemi-antibiootteja, laajaspektrinen karbapeneemi, tienamysiini, mukaan lukien, jolla on kaava

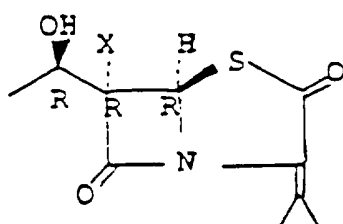


Kuten edellä on mainittu, nykyisen tekniikan tason mukaisiin menetelmiin (8R)-hydroksietyyli-karbapeneemi- ja -peneemi-yhdisteiden valmistamiseksi 6-APA-tietä käyttäen sisältyy aldodi-kondensaatioreaktio halutun 6-hydroksietyyli-substituentin liittämiseksi. Erääseen kirjallisuuden menetelmään sisältyy 6-APA:n muuttaminen 6-asetyyli-johdannaiseksi ja sitten tämän johdannaisen pelkistäminen, jolloin saadaan hydroksietyyli-penisilliinituotetta [JACS 103 (1981) 6765-6767]. Pelkistysvaihe ei kuitenkaan ole stereospesifinen ja haluttu optinen isomeeri on erotettava diastereomeerien seoksesta. 6-halogeenipenisilliinin, 6,6-dihalogeenipenisilliinin tai 6,6-bis(fenyyliselenyyli)penisilliinin suora hydroksietylointi on esitetty, esimerkiksi julkaisuissa Chem. Pharm. Bull. 29 (10) (1981) 2899-2909. J. Org. Chem. 42 (1977) 2960-2965, Heterocycles 17 (1982) 201-207 ja Tetrahedron Letters 23 (39) (1982) 4021-4024, mutta tämän menetelmän haittana on se tosiasia, että

penisilliini-väliyhdisteen aldolireaktio ei ole stereospezifinen ja halutun (8R)-hydroksietyyli-isomeerin erottaminen on ehdottomasti suoritettava ennen synteesin seuraavien jäljellä olevien vaiheiden toteuttamista.

5 Tämä keksintö perustuu odottamattomaan havaintoon, että aldolikondensaatioreaktio tiettyjen 6,6-disubstituoitujen anhydropenisilliinien osalta johtaa yksinomaan ainoastaan yhden stereoisomeerin muodostumiseen, so. isomeerin, jolla on kaava

10



X = halogeeni tai
fenyyliseleeno
(SeC_6H_5)

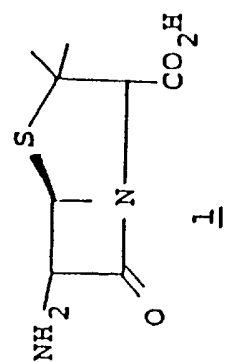
15

jolla on toivottu 5R, 6R, 8R-stereokemiallinen rakenne. Tämä stereospesifinen hydroksietylointi eliminoi tarpeen erottaa stereoisomeerit tämän vaiheen jälkeen ja tähän liittyy X:n stereoselektiivinen, pelkistymällä tapahtuva poistuminen tämän keksinnön ensisijaisissa olosuhteissa, lisää suuresti 6-APA-tien käyttökelpoisuutta paneemi- ja karbapeneemi-antibioottien syntetisoimiseksi.

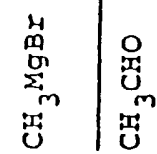
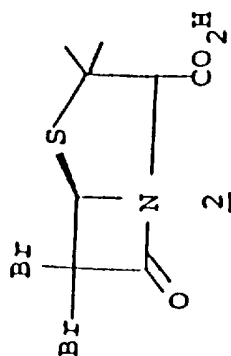
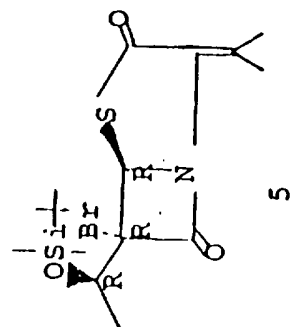
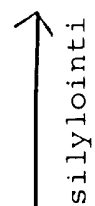
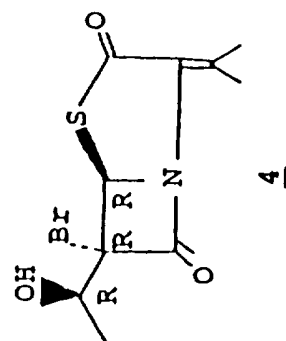
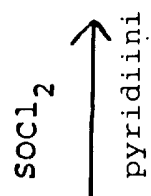
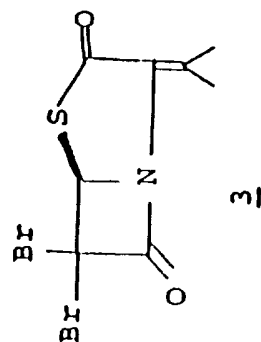
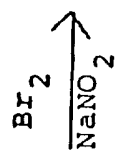
20

Tämän kokonaismenetelmän yleinen reaktiokaavio on esitetty alla tapauksen osalta, jolloin lähtöaineena käytetään 6,6-dibromipenisilliiniä ja jolloin yhdiste 3 on 25 kaava V mukainen yhdiste, yhdiste 6 on kaavan IIIb mukainen yhdiste ja yhdiste 9 on kaavan I mukainen yhdiste:

Reaktiokaavio



6-APA



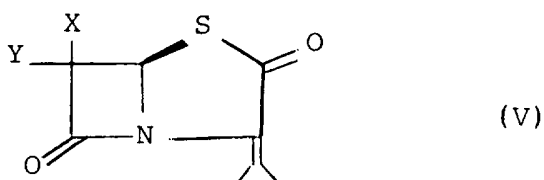
11

86852

(jatkuu)

Edellä mainittua kokonaismenetelmää yksityiskohtaisesti kuvattaessa 6-APA muutetaan ensin tunnetuin menetelmin 6,6-dihalogeenianhydروpenisilliini- tai 6,6-bis(fenyylliselenyyli)anhydروpenisilliini-väliyhdisteeksi, jolla on

5 kaava V

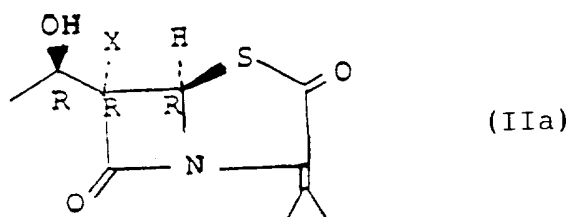


jossa X ja Y ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloori, bromi, jodi tai fenyylliseleno. Kaavan V mukaiset väliyhdisteet, tämän keksinnön mukaisissa reaktiovaiheissa käytettävät lähtöaineet, ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä valmistetaan tunnetuin menetelmin. Näitä väliyhdisteitä voidaan valmistaa muuttamalla 6-APA vastaavaksi 6,6-dihalogeenipenisillaanihapoksi tai 6,6-bis(fenyylliselenyyli)penisillaanihapoksi muodostamalla sen happohaloidi tai seka-anhydridi ja antamalla sitten sellaisen happohaloidin tai anhydridin reagoida tertiäärin amiinin kanssa, jolloin saadaan anhydروpenisilliiniä. GB-patentissa 2 405 755A esitetään erilaisten 6,6-dihalogeenipenisillaanihappojen kuten 6,6-dibromipenisillaanihapon, 6-kloori-6-jodipenisillaanihapon, 6-bromi-6-jodipenisillaanihapon ja 6,6-dijodipenisillaanihapon valmistus. Julkaisussa Tetrahedron Letters 23 (39) (1982) 4021-4024 esitetään 6,6-bis(fenyylliselenyyli)penisilliinien valmistus. 6,6-dihalogeenipenisillaanihappojen muuttamista vastaavaksi anhydروpenisilliiniksi on esitetty, esimerkiksi julkaisussa J. Chem. Soc. (C) (1969) 2123-2127, jossa esitetään erityisesti 6,6-dibromianhydروpenisilliinin valmistus. US-patentissa 3 311 638 esitetään yleisiä menetelmiä penisilliinien muuttamiseksi anhydروpenisilliineiksi. Ensisijaisimpia tämän keksinnön menetelmässä käytettäviä anhydروpeni-

silliinilähtöaineita ovat 6,6-dihalogeenianhydropenisilliinit, ensisijaisesti 6,6-dibromianhydropenisilliini ja 6-bromi-6-jodianhydropenisilliini, ja ensisijaisimmin 6,6-dibromianhydropenisilliini.

- 5 Anhydropenisilliinilähtöaine altistetaan aldolikondensointireaktiolle halutun hydroksietyloidun väliyhdisteen saamiseksi, jolla on kaava IIa

10



- 15 jossa X on kloori, bromi, jodi tai fenyyliseleno, ensijaisimmin bromi, ja jossa absoluuttinen konfiguraatio on 5R, 6R, 8R. Tämä on tämän menetelmän avainvaihe koska anhydropenisilliiniväliyhdisteen aldolikondensoinnin seurauksena on yksinomaan halutun optisesti aktiivisen isomeerin muodostuminen, so. stereoisomeerin, joka omaa cis-konfiguraation hiiltien 5 ja 6 kohdalla ja jossa on (8R)-hydroksietyylisubstituentti asemassa 6. Tämä odottamaton stereospesifinen aldolikondensointi eliminoi tarpeen erottaa diastereomeerit, mikä on välttämätöntä aikaisemmin tunnetuissa menetelmissä ja sen vuoksi lisää suuresti 6-APA-
- 20 tien käyttökelpoisuutta syntetisoitaessa karbapeneemi- ja peneemilopputuotteita.

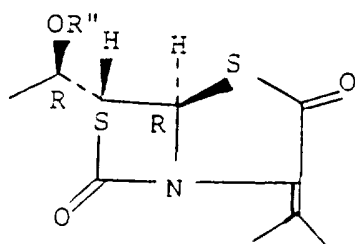
- Aldolikondensointi voidaan suorittaa pääasiallisesti samalla tavalla kuin teknillisesti tunnetuissa reaktioissa penisilliinien yhteydessä, katso esim. J. Org. Chem. 42 (18) (1977) 2960-2965. Enolaattia muodostetaan ensin 6,6-dihalogeenianhydropenisilliinistä metalli-halogeeni-vaihtomenetelmällä lämpötilojen ollessa noin 0°C:n alapuolella, esim. välillä 0° - -78°C, käyttämällä organolitiumreagenssia tai Grignard-reagenssia ja näin val-
- 35

mistetun enolaatin annetaan sitten reagoida in situ ylimääräisen asetaldehydin kanssa, jolloin muodostuu hydroksietyloitua tuotetta.

5 Aldoli-reaktiovaihe suoritetaan inertissä vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa, kloroformissa, tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä, tolueenissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa tai niiden seoksissa, lämpötilojen ollessa 0°C:n alapuolella ja ensisijaisesti noin -20°C:n alapuolella. Enolaattia muodostuu 10 käytettäessä suunnilleen mooliekvivalenttimäärä organo-litiumreagenssia tai Grignard-reagenssia.

Ensisijaisia organo-litiumreagensseja ovat sellaiset litiumreagenssit, jotka ovat tyyppiä R_1Li , jossa R_1 on (alempi)alkyyli, so. C_1 - C_6 -alkyyli, tai aryyli, so. C_6 - C_{10} -aryyli kuten fenyyli. Esimerkkinä sopivasta organolitiumreagenssista on n-butyylilitium. Grignard-reagenssi on 15 ensisijaisesti reagenssi, joka on tyyppiä R_1MgX , jossa R_1 on C_1 - C_6 -alkyyli tai C_6 - C_{10} -aryyli ja X on kloori, bromi tai jodi. Ensisijaisia Grignard-reagensseja ovat CH_3MgBr ja 20 CH_3MgCl . Ensisijaiseen sovellutukseen sisältyy CH_3MgCl :n käyttö noin välillä -40°C - -45°C olevassa lämpötilassa. Toiseen ensisijaiseen sovellutukseen sisältyy CH_3MgBr :n käyttö noin -20°C:n lämpötilassa. Enolaatin muodostamisen jälkeen lisätään mooliylimäärä asetaldehydiä, jolloin muodostuu haluttua hydroksietyloitua isomeeria.

25 Kaavan IIa mukainen väliyhdiste muutetaan vastaavaksi kaavan IIb mukaiseksi anhydropenisilliiniväliyhdisteeksi, jossa hydroksyyli-ryhmä on suojattu tavallisella hydroksisuojarahmällä ja joka sen jälkeen pelkistetään 30 hydroksyyლისuojatun väliyhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava IIIb



(IIIb)

jossa R" on tavallinen hydroksisuojarahmä.

Hydroksyylin suojaaminen suoritetaan tunnettujen menetelmien mukaisesti käyttämällä tavallisia alan asiantuntijain tuntemia hydroksyylisuojaryhmiä. Kaavan IIa mukaisen väliyhdisteen hydroksyyliryhmän suojaaminen on toivottavaa sivureaktioiden ja alhaisempien saantojen estämiseksi reaktiosarjan myöhempien vaiheiden aikana, esim. merkurisuolan kanssa tapahtuvassa renkaan pilkkoutumisvaiheessa. Sopivia hydroksyylisuojaryhmiä voivat olla esimerkiksi asyyliiryhmät, kuten bentsyylioksikarbonyyli, bentshydriylioksikarbonyyli, trityylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli ja 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, aralkyyliiryhmät kuten bentsyyli, bentshydriyli, trityyli tai p-nitrobentsyyli tai triorganosilyyliiryhmät kuten tri(C₁-C₆)alkyyilisilyyli (esim. trimetyyllisilyyli, trietyyllisilyyli, tri-isopropyylisilyyli, isopropyylidimetyyllisilyyli, t-butyylidimetyyllisilyyli, metyyliidi-isopropyylisilyyli tai metyyliidi-t-butyylisilyyli), triaryyllisilyyli (esim. trifenyylisilyyli, tri-p-ksylyyllisilyyli) tai triaralkyyllisilyyli (esim. tribentsyyllisilyyli). Alalla tunnetaan esimerkkejä näistä ja muista sopivista hydroksyylisuojaryhmistä ja menetelmiä niiden muodostamiseksi ja poistamiseksi, katso esim. Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, New York, 1981, luku 2.

Vaikkakin substituentin X pelkistämällä tapahtuvassa poistamisessa voidaan käyttää mitä tahansa tavallista hydroksyylisuojaryhmää, odottamatta keksittiin, että seurauksena suuren triorganosilyylihydroksisuojarahmän kuten t-butyylidimetyyllisilyylin, t-butyylidifenyylisilyylin tai tri-isopropyylisilyylin käyttämisestä muodostuu pääasiallisesti yksinomaan (esim. 95 %) haluttua trans-isomeeria IIIb, kun taas muiden hydroksyylisuojaryhmien tai suojaamattoman väliyhdisteen IIa käyttämisestä aiheutuu samanaikaista ei-toivotun cis-isomeerin muodostumista

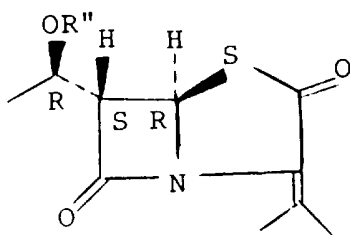
niin suurin määrin, että erotusvaihe on välttämätön. Täten tämän keksinnön mukaisesti kaavan IIa mukainen väliyhdiste muutetaan vastaavaksi hydroksyyllisuojatukseksi väliyhdisteeksi IIb, jossa R" on suuri triorganosilyyliryhmä, ensisijaisimmin t-butyylidimetyyllisilyyli, t-butyylidifenyyllisilyyli tai tri-isopropyyllisilyyli, ja sen jälkeen suoritetaan tämän väliyhdisteen pelkistysvaihe, jolloin saadaan muodostumaan pääasiallisesti stereoselektiivisesti trans-väliyhdistettä, jolla on kaava IIIb.

Valitun hydroksyyllisuojarahmān on oltava sellainen, että se on helposti poistettavissa reaktioprosessin myöhemmässä vaiheessa. Edullista on käyttää triorganosilyylisuojarahmia (sen lisäksi, että tietyt tällaiset ryhmät so. suuret triorganosilyyliryhmät kuten tri-isopropyyllisilyyli, t-butyylidifenyyllisilyyli tai t-butyylidimetyyllisilyyli ovat ensisijaisia pääasiallisesti stereokontrolloidun pelkistysvaiheen kannalta), koska sellaiset ryhmät ovat helposti poistettavissa lievissä olosuhteissa, esim. käsittelemällä HCl:n metanoliliuoksella tai fluoridi-ionilla (esim. seoksella tetra-n-butyyliammoniumfluoridi/tetrahydrofuraani), tuhoamatta herkkää β-laktaamidyntä. Silylointi voidaan suorittaa käyttämällä sopivaa silylointiainetta (esim. silyylikloridia tai silyylitri-flaattia) inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa, kloroformissa tai dietyylieetterissä ja emäksen, esim. orgaanisen emäksen kuten pyridiinin, 2,6-lutidiinin, imidatsolin tai trietyyliamiinin läsnäollessa. Vaikkakin silylointi voidaan suorittaa avarissa lämpötilarajoissa, suositeltavaa on käyttää rajoissa noin -40°C - +5°C olevia lämpötiloja. Ensisijaisessa suoritussuodossa kaavan IIa mukaisen väliyhdisteen IIa hydroksiryhmä silyloidaan tri-isopropyyllisilyylitri-flaatilla, t-butyylidifenyyllisilyylitri-flaatilla tai t-butyylidimetyyllisilyylitri-flaatilla metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, klo-

roformissa, tolueenissa tai dietyylieetterissä, ensisijaisimmin tetrahydrofuraanissa tai metyleenikloridissa, lämpötilan ollessa noin 0°C.

- 5 Kaavan IIb mukaisen, hydroksyyllisuojatun väliyhdisteen pelkistys suoritetaan siten, että saadaan poistetuksi halogeeni- tai fenyyliselenoryhmä ja valmistetuksi haluttua 5R, 6S-tuotetta, jolla on kaava IIIb

10

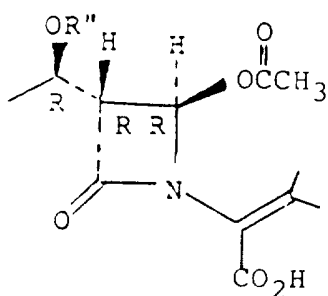


(IIIb)

- 15 jossa R⁴ on tavallinen hydroksyyllisuojarahm, ensisijaisimmin suuri triorganosilyyliryhmä kuten tri-isopropyyllisilyyli, t-butyylidifenyyllisilyyli tai t-butyylidimetyyllisilyyli. Pelkistäminen voidaan suorittaa kemiallisella pelkistysaineella kuten sinkki-hopea-parilla, sinkki-kupari-
- 20 parilla, SnI₂:lla, tinahydridillä, sinkkiamalgaamalla, sinkkillä ta hapolla (esim. HCl:llä tai CH₃COOH:lla) aktivoitulla sinkkillä tai katalyyttisin hydrausmenetelmin. Taval-
- 25 lisesti käytetään inerttiä liuotinta kuten tetrahydrofuraania, dietyylieetteriä, metanolia, etanolia, isopropanolia, etikkahappoa, eetterin ja alkoholi-liuottimien seok-
- 30 sia, jne. Ensisijaisessa suoritussuodossa sinkki-hopeaparia käytetään THF/CH₃OH-liuotinseoksessa. Muuhun ensisijaiseen suoritussuotoon sisältyy hapolla, ensisijaisesti HCl:llä tai etikkahapolla aktivoitun sinkin käyttö. Pel-
- 35 kistys voidaan suorittaa avarissa lämpötilarajoissa, esim. lämpötilavälillä -45°C - huoneen lämpötila. Yleensä pelkistysvaiheessa saadaan pääasiallisena tuotteena haluttua trans-(5R,6S)-isomeeria ainoastaan vähäisten määrien kanssa vähemmän toivottavaa cis-isomeeria. Kuten edellä on mainittu, kun väliyhdiste IIa muutetaan hydroksyyllisuoja-

tuksi väliyhdisteeksi IIb, jossa R" on suuri triorganosilyyli-ryhmä kuten tri-isopropyyლისilyyli, t-butyylidime-tyylisilyyli- tai t-butyylidifenyyლისilyyli, IIb:n pelkistyminen on pääasiallisesti stereospesifinen, jolloin muodostuu lähes yksinomaan haluttua trans-isomeeria. Täten sellaisissa ensisijaisissa olosuhteissa pelkistysvaiheen tuotetta voidaan käyttää suoraan seuraavissa reaktiovaiheissa tarvitsematta ensin erottamalla poistaa ei-toivot-
 5 tua cis-isomeeri-sivutuotetta.

10 Pelkistyksen jälkeen anhydropenisilliini-väliyhdiste, jolla on kaava IIIb, muutetaan sinänsä tunnetuin reaktiovaiheihin halutuksi asetoksiatsetidinoni-väliyhdisteeksi I. Tällöin, ensisijaisimmassa suoritussuodossa, hydroksyyლისuojatun väliyhdisteen IIIb, jonka kierto-ominaisuudet hiilien 5, 6 ja 8 kohdilla ovat halutunlaiset, tiatsolidiinirengas lohkaistaan esim. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$:lla etikkahapossa, jolloin saadaan väliyhdistettä, jolla on kaava IV



(IV)

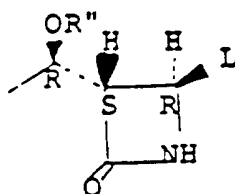
25 jossa R" on tavallinen hydroksisuojarahmā, ja tämä väliyhdiste IV hapetetaan senjälkeen, jolloin muodostuu haluttua optisesti aktiivista väliyhdistettä I. Tiatsolidiinirengaan lohkaista on selostettu kirjallisuudessa ja se voidaan suorittaa esimerkiksi antamalla väliyhdisteen
 30 IIIb reagoida etikkahapossa tai etikkahapon ja inertin orgaanisen liuottimen kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin seoksessa merkurisuolan kuten $\text{Hg}(\text{OAc})_2$:n tai HgCl_2 :n kanssa lämpötilan ollessa välillä noin 0-40°C.

35 Krotonaattiosan poistaminen suoritetaan hapettamalla väliyhdistettä IV. Otsonolyysin käyttäminen (esim.

O₃ CH₃OH:ssa) mahdollistaa hapon IV hapettamisen suoraan väliyhdisteeksi I. Kemialliset hapetusaineet kuten KMnO₄, KMnO₄ faasinsiirto-katalyyttien, KMnO₄/NaIO₄:n ja RuO₄/NaIO₄:n kanssa edellyttävät yleensä, että yhdisteen IV
 5 funktionaalinen karboksyylihapporyhmä on suojattava ennen hapettamista, esim. muuttamalla esteriksi tai anhydridiksi.

Edellä selostettu reaktio voidaan tietenkin, valitsemalla liuottimet harkiten, suorittaa eristämättä yhtä
 10 tai useampaa väliyhdistettä sarjassa. Vaihtoehtoisesti, milloin se on mahdollista, väliyhdisteet voidaan eristää kiteisinä aineina ja valinnaisesti puhdistaa esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen, ennen kuin jatketaan seuraavin reaktiovaihein. Alan asiantuntijoille on ilmeisen selvää,
 15 että tämä menetelmä, vaikkakin sitä on selostettu asetoksiatsetidinonin I valmistamisen osalta, on helposti modifioitavissa muiden käyttökelpoisten atsetidinoniväliyhdisteiden saamiseksi, jotka ovat tyyppiä

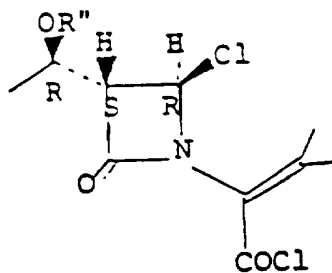
20



25

jossa L merkitsee tavallista poistuvaa ryhmää. Esimerkiksi edellä mainittu väliyhdiste IIIb voidaan klorinolysoida (Cl₂/CH₂Cl₂, -15°C), jolloin saadaan yhdistettä

30

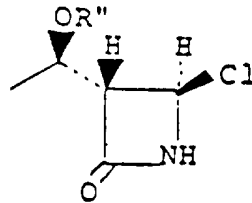


35

joka voidaan hapettaa, sen jälkeen kun se on muutettu vas-

taavaksi hapoksi tai esteriksi, kuten edellä on selvitetty vastaavan asetoksijohdannaisen osalta, jolloin saadaan kloori-väliyhdistettä

5



10

(R)-hydroksietyyli-atsetidinoni-väliyhdisteet, jotka on valmistettu edellä kuvatulla tavalla, so. väliyhdiste I tai sen analogi kuten edellä mainittu klooriyhdiste, ovat helposti muutettavissa tunnetuin menetelmin tienamysiiniksi ja muiksi karbapeneemi- ja peneemi-johdannaisiksi, joilla on hyödyllinen bakteerien vastainen vaikutus.

15

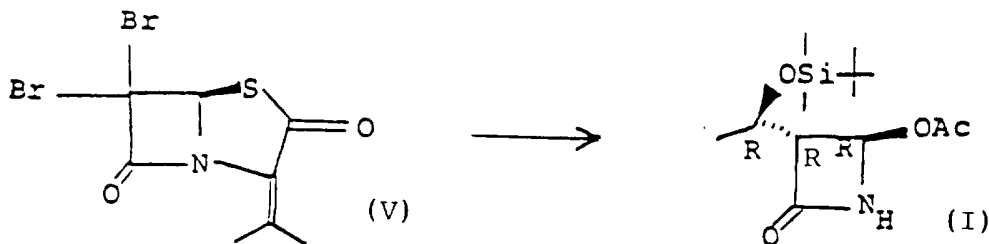
Seuraavat esimerkit valaisevat tämän keksinnön piriä, sitä kuitenkin rajoittamatta. Kaikki alla mainitut lämpötilat ovat Celsius-asteita, ellei toisin ole ilmaistu.

20

Esimerkki 1

(4R)-asetoksi-(3R)-[(1'R)-(tert-butyylidimetyyllisilyylioksi)etyyli]-2-atsetidinonin valmistus anhydro-6,6-dibromipenisilliinistä

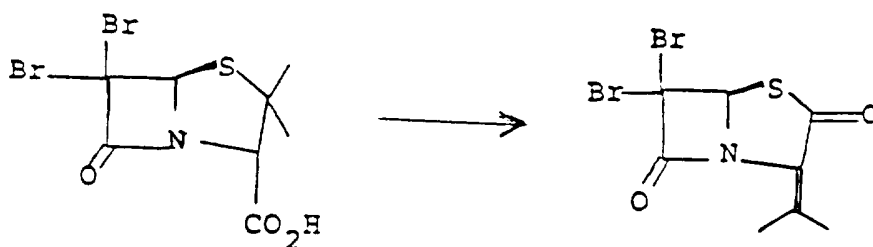
25



30

A. Anhydro-6,6-dibromipenisilliini (V)

35



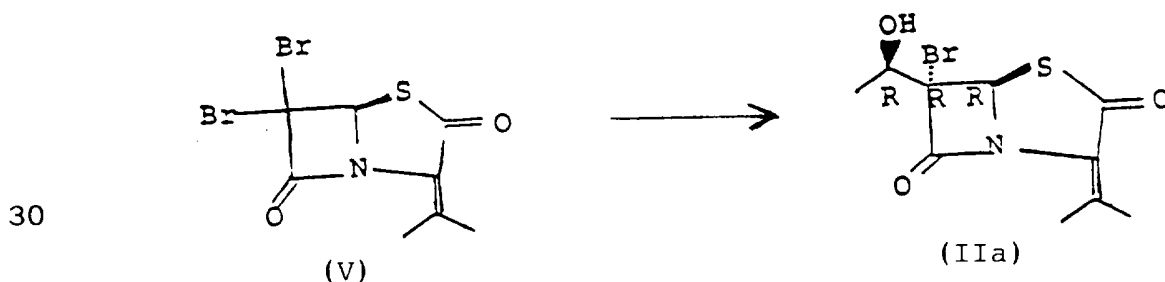
Kylmään (jää-metanoli-haude) liuokseen, jossa oli 6,6-dibromipenisillaanihappoa (20,00 g, 55,56 mmoolia) CH_2Cl_2 :ssa (200 ml) lisättiin tiputtamalla trietyyliamiinia (58,4 mmoolia, 8,00 ml) ja sekoitettiin 15 minuuttia. Liuokseen lisättiin tiputtamalla trifluorietikkahappoanhydridiä (8,40 ml, 61,2 mmoolia). Sekoitettiin 30 minuuttia, sitten lisättiin tiputtamalla pyridiiniä (4,8 ml, 61,2 mmoolia). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia -10°C :ssa ja sitten 18 tuntia 5°C :ssa. Seos pestiin peräkkäin 1-norm. HCl:n vesiliuoksella, vedellä, 1-mol. NaHCO_3 :n vesiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Jäännös, joka oli saatu haihduttamalla liuotin pois, liuotettiin uudelleen etyyliasetattiin (EtOAc), ja käsiteltiin aktiivipuuhiilen kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä: sp. $102-103^\circ\text{C}$ (CH_3OH), (16,1 g, 47,2 mmoolia, saanto 85 %): ^1Hmr (CDCl_3 , 80 MHz) δ : 5,80 (1H, s, H-5), 2,21 (3H, s, CH_3), ja 2,15 ppm (3H, s, CH_3); ir (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1800 (s, β -laktaami C=O), 1708 (s, laktoni C=O) ja 1640 cm^{-1} (w, olefiini); $[\alpha]_D^{22} + 88,9^\circ$ (c 0,144, CH_3OH);

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{SBr}_2$:

Laskettu: C 28,17, H 2,07, N 4,10 %

Saatu: C 28,08, H 1,98, N 4,06 %

B. Anhydro-6 α -bromi-6 β -[(1'R)-hydroksietyyli]-penisilliini (IIa)



Anhydro-6,6-dibromipensilliiniä (15,02 g, 44 mmoolia) liuotettiin kylmään (-78°C) THF:iin (450 ml), lisättiin tiputtamalla MeMgBr :n 2,85-mol. eetteriliuosta (18,0

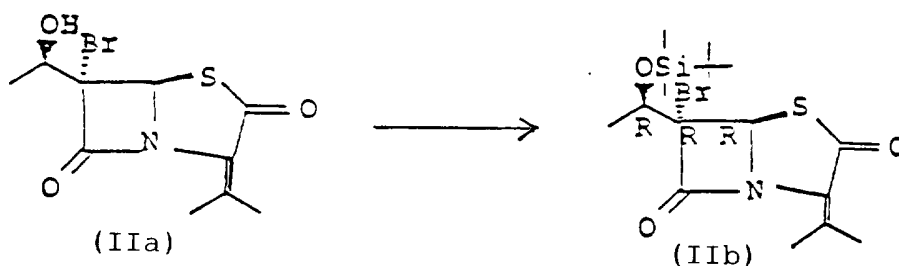
ml, 51,3 mmoolia) ja sekoitettiin 20 minuuttia -78°C :ssa. Muodostunut magnesiumenolaatti sidottiin asetaldehydi-yli-
 määrän (25 ml, 0,45 moolia) kanssa ja sekoitettiin 20 mi-
 nuuttia. Jäähdytyschaude poistettiin ja reaktioseokseen
 lisättiin 1-norm. HCl:n vesiliuosta (70 ml) ja eetteriä
 (300 ml). Vesifaasi poistettiin ja uutettiin eetterillä
 (2 x 200 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin pe-
 räkkäin 1-norm. HCl:n vesiliuoksella, vedellä, 1-mol.
 NaHCO_3 :n vesiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin
 (MgSO_4). Liuotin poistettiin, jolloin saatiin otsikon yh-
 distettä (13,08 g, 42,7 mmoolia, saanto 97 %) öljynä:
 ^1Hmr (CDCl_3 , δ : 5,61 (1H, s, H-5), 4,28 (1H, q, $J=6,0$,
 H-1'), 2,21 (3H, s, CH_3), 2,16 (3H, s, CH_3), 1,64 (1H, bs,
 OH), ja 1,31 ppm (3H, d, $J=6,0$ Hz, CH_3);
 ir (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 3560 (m, OH), 1785 (s, β -laktaami C=O),
 1710 (s, laktoni C=O) ja 1635 cm^{-1} (m, olefiini);
 $[\alpha]_D^{22} + 83,8^{\circ}$ (c 0,128, MeOH);

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{SBr}$:

Laskettu: C 39,23, H 3,95, N 4,57 %

Saatu: C 38,31, H 4,63, N 4,61 %

C. Anhydro-6 α -bromi-6 β -[(-1'R)-(tert-butyyliidi-
 metyyllisilyylioksi)-etyyli]penisilliini (IIb)



Kylmään (jäähäude) anhydro-6 α -bromi-6 β -[(1'R)-hyd-
 roksietyyli]penisilliinin metyleenikloridiliuokseen (60
 ml) (6,0 g, 19,6 mmoolia) lisättiin ensin 2,6-lutidiinia
 (4,50 ml, 39 mmoolia) ja sen jälkeen lisättiin tiputta-
 malla tert-butyyliidimetyyllisilyyli-triflaattia (7,8 ml, 34
 mmoolia). Seosta sekoitettiin (5°C) tunnin ajan, sitten

pestiin 1-norm. HCl:n vesiliuoksella, vedellä, 1-mol. NaHCO₃:n vesiliuoksella ja suolaliuoksella. Saatu orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄), laimennettiin yhtä suurella tilavuusmäärällä eetteri-petrolieetteri-seosta (1:2) ja
 5 käsiteltiin aktiivipuuhiilen kanssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu kiinteä jäännös liuotettiin uudelleen kuumaan heksaaniin ja annettiin kiteytyä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, 5,35 g. Emäliuos konsentroitiin, käsiteltiin aktiivipuuhiilen kanssa ja annettiin kiteytyä kyl-
 10 mänä (5°C, 1,28 g).

Yhdistämällä nuo kaksi erää saatiin suojattua hydroksyylijohdannaista (6,63 g, 15,7 mmoolia, saanto 80,6 %); sp. 116-117°C (MeOH);

¹Hmr (CDCl₃) δ: 5,53 (1H, s, H-5), 4,27 (1H, q, J=6,1Hz, H-1'), 2,20 (3H, s, CH₃), 2,13 (3H, s, CH₃), 1,28 (3H, d, J=6,1 Hz, CH₃), 0,91 (9H, s, tert-butyylili), 0,09 (3H, s, CH₃) ja 0,07 (3H, s, CH₃);
 15

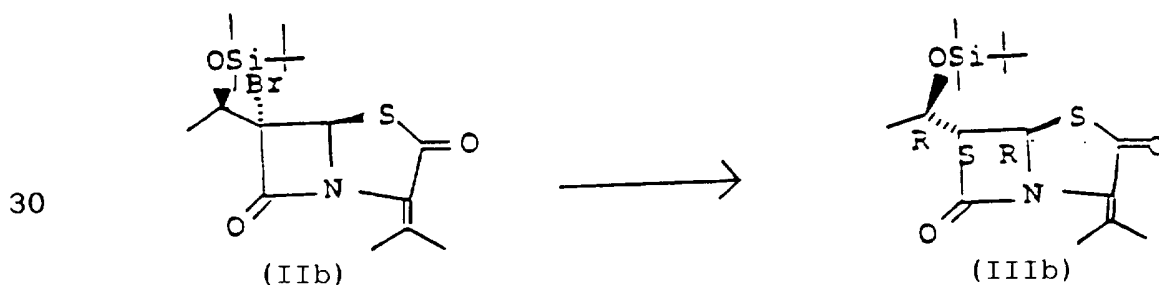
ir (CH₂Cl₂) ν_{maks}: 1785 (s, β-laktaami C=O), 1700 (s, laktoni C=O) ja 1635 cm⁻¹ (m, olefiini); [α]_D²² + 119,6° (c, 0,14 MeOH).
 20

Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₇NO₃SBrSi:

Laskettu: C 45,60, H 6,45, N 3,32

Saatu: C 46,38, H 6,02, N 3,23

D. Anhydro-6α-[(1'R)-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]penisilliini (IIIb)
 25



Liuokseen, jossa oli anhydro-6α-bromi-6β-[(1'R)-tert-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]penisilliiniä
 35 (1,00 g, 2,38 mmoolia) 25-prosenttisessä THF-MeOH-seok-

sessa (25 ml) jäähdytettynä -45°C :een, lisättiin $\text{Zn}(\text{Ag})^{*1}$ -
 paria (10 g). Seosta sekoitettiin kunnes kaikki lähtöaine
 oli kulunut loppuun (TLC-levy, R_f 0,4, 2 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ja
 sen jälkeen suodatettiin CELITE-patjan läpi kylmään 1-mol.
 5 NH_4Cl :n vesiliuokseen. Faaseja ravisteltiin, erotettiin ja
 vesifaasi uutettiin eetterillä (3 x 10 ml). Orgaaniset
 faasit yhdistettiin ja pestiin peräkkäin 1-norm HCl :n ve-
 siliuoksella, vedellä, 1-mol. NaHCO_3 :n vesiliuoksella, suo-
 laliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Haihduttamalla liuo-
 10 tin pois saatiin öljyä, joka kiteytyi vakuumissa (815 mg,
 2,38 mmoolia, saanto 99,6 %). Kiinteän aineen HPLC-ana-
 lyysi antoi seuraavan suhteen: lähtöaine 0,70 %, cis-iso-
 meeri 2,51 % ja otsikon yhdiste 96,79 %, so $56-7^{\circ}\text{C}$ (MeOH);
 ^1Hmr (CDCl_3) δ : 5,29 (1H, d, $J=1,8$, H-5), 4,34 (1H, dq,
 15 $J=6,3$, $J=3,5$ Hz, H-1'), 3,52 (1H, dd, $J=3,5$ Hz, $J=1,8$ Hz,
 H-6), 2,17 (3H, s, CH_3), 2,08 (3H, s, CH_3), 1,25 (3H, d,
 $J=6,3$ Hz, CH_3), 0,89 (9H, s, tert-butylyli), ja 0,09 ppm
 (6H, s, CH_3);
 ir (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1775 (s, β -laktaami C=O), 1695 (s, laktoni
 20 C=O) ja 1635 cm^{-1} (m, olefiini); $[\alpha]_D^{22} +42,8^{\circ}$ (c 0,114,
 MeOH);

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SSi}$:

Laskettu: C 56,10, H 8,24, N 4,09, S 9,38

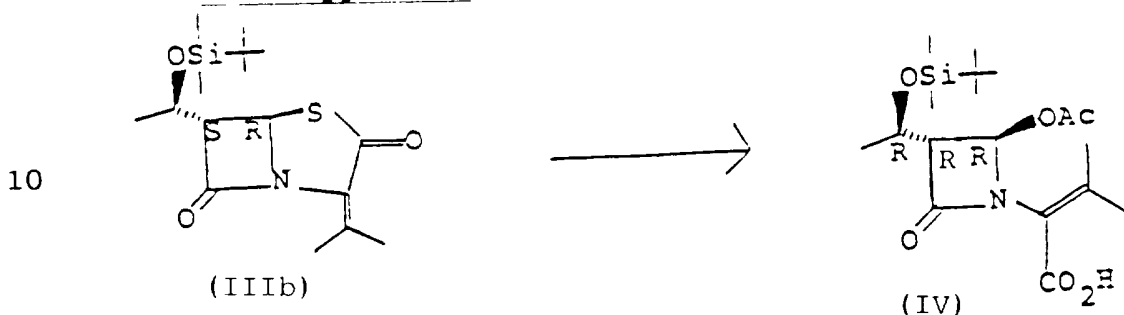
Saatu: C 56,65, H 7,82, N 4,07, S 9,04

25 Vastaavaa 6- β -(1'R)-isomeeria eristettiin öljynä:
 ^1Hmr (CDCl_3) δ : 5,35 (1H, d, $J=4,6$, H-5), 4,31 (1H, dq,
 $J=6,0$, $J=9,4$, H-1'), 3,83 (1H, dd, $J=4,6$, $J=9,4$, H-6),
 2,18 (3H, s, CH_3), 2,08 (3H, s, CH_3), 1,23 (3H, d, $J=6,0$,
 CH_3), 0,89 (9H, s, tert-butylyli), 0,10 (3H, s, CH_3) ja 0,06
 30 ppm (3H, s, CH_3);

*¹) Sinkki-hopea-paria valmistettiin yhdestä osasta hopea-
 35 asetaattia ja 11,7 osasta Zn-metallia.

ir (CH₂Cl₂) ν_{maks} : 1785 (s, β -laktaami C=O), 1695 (s, laktoni C=O) ja 1635 cm⁻¹ (m, olefiini);
 $[\alpha]_D^{22} + 171,2^\circ$ (c 0,084, MeOH).

5 E. α -[(3R)-[(1'-R)-(tert-butyylidimetyylisilyyli-
 oksietyyli)]-(4R)-asetoksi-2-atsetidinon-1-yyli]- β -metyy-
 likrotonihappo (IV)



15 Liuosta, jossa oli anhydro-6 α -[(1'R)-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]penisilliiniä (5,00 g, 14,6 mmoolia) etikkahapossa (75 ml) käsiteltiin 22°C:ssa merkuriasetaatin (14 g, 44 mmoolia) kanssa ja sekoitettiin 24 tuntia. Seokseen lisättiin vielä merkuriasetaattia (9,3 g, 29 mmoolia) ja sekoittamista jatkettiin vielä 24 tuntia.
 20 Reaktioseos suodatettiin CELITE-patjan läpi ja kiinteä aine pestiin etikkahapolla. Suodos laimennettiin vedellä (150 ml) ja uutettiin eetterillä (5 x 40 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, pestiin vedellä (3 x 40 ml) suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja käsiteltiin puuhiilen kanssa. Haihduttamalla liuotin pois saatiin öljyä, joka
 25 kiteytyi vakuumissa (5,33 g, 13,8 mmoolia, saanto 95 %), sp. 119-20°C (CH₂Cl₂/petrolieetteri 9/1);

¹Hmr (CDCl₃) δ : 6,32 (1H, d, J=1,4, H-4), 4,24 (1H, 5 viivan keskus, J=6,0, H-1'), 3,20 (1H, dd, J=1,4, J=5,8, H-3), 2,24 (3H, s, CH₃), 2,05 (3H, s, CH₃CO₂), 1,97 (3H, s, CH₃), 1,29 (3H, d, J=6,3, CH₃), (9H, s, tert-butyylili), 0,08 (3H, s, CH₃), ja 0,05 ppm (3H, s, CH₃);

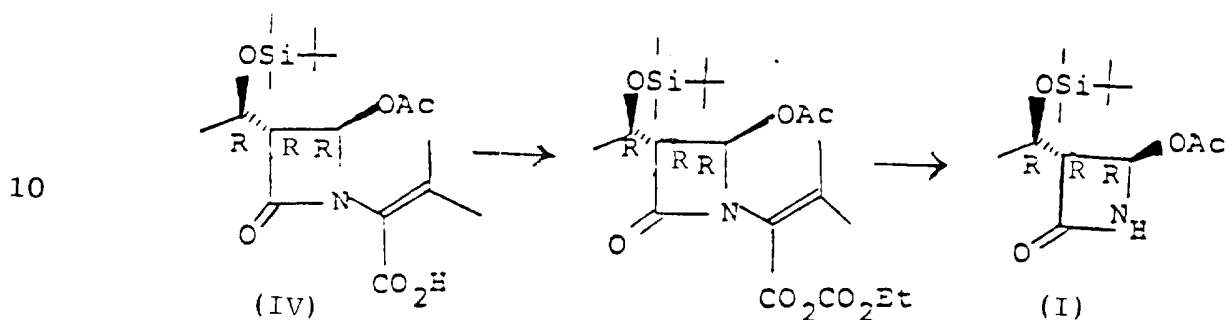
30 ir (CH₂Cl₂) ν_{maks} : 1770 (s, β -laktaami C=O), 1745 (m, CH₃C=O), 1690 (m, CO₂H), ja 1620 cm⁻¹ (w, olefiini);
 35 $[\alpha]_D^{22} + 18,9^\circ$ (c 0,088, MeOH).

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{31}NO_6Si$:

Laskettu: C 56,07, H 8,10, N 3,63 %

Saatu: C 56,00, H 8,25, N 3,75 %

5 F. (4R)-asetoksi-(3R)-[(1'R)-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]-2-atsetidinoni (I)



15 Liuokseen, jossa oli α -(3R)-[(1'R)-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]-(4R)-asetoksi-2-atsetidinon-1-yyli]- β -metyyli-krotonihappoa (2,0 g, 5,2 mmoolia)

CH_2Cl_2 :ssa (30 ml) lisättiin $-15^\circ C$:ssa (jää-MeOH-haude)

EEDQ:ta (1,63 g, 6,20 mmoolia). Jäähdytys haude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia $22^\circ C$:ssa.

20 Pestiin peräkkäin 1-norm. HCl:n vesiliuoksella, vedellä, 1-mol. $NaHCO_3$:n vesiliuoksella, suolaliuoksella ja kuivatettiin ($MgSO_4$). Haihduttamalla liuotin saatiin seka-anhydridiä (2,14 g, saanto 93,3 %) karboksyylihappo-suojattuna johdannaisena;

25 1H mr ($CDCl_3$) δ : 6,23 (1H, d, $J=1,4$, H-4), 4,32 (2H, q, $J=7,1$, CH_2CH_3), 4,05-4,39 (1H, m, $J=6,1$, H-1'), 3,23 (1H, dd, $J=1,4$, $J=6,1$, H-3), 2,25 (3H, s, CH_3), 2,06 (3H, s, CH_3CO), 1,17 (3H, s, CH_3), 1,35 (3H, t, $J=7,1$, CH_3CH_2), 1,29 (3H, d, $J=6,1$, CH_3), 0,86 (9H, s, tert-butyylili), 0,08 (3H, s, CH_3) ja 0,05 ppm (3H, s, CH_3);

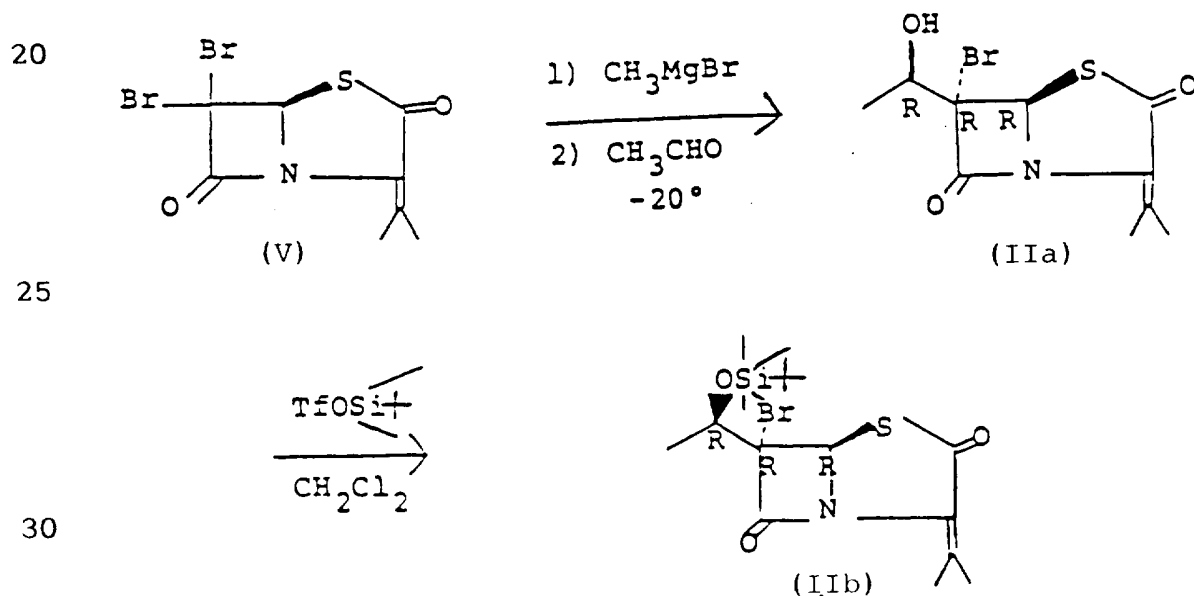
30 ir (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1800 (s, seka-anhydridi), 1775 (s, β -laktaami C=O), 1750 (s, asetaatti C=O) ja 1625 cm^{-1} (w, olefiini).

35 Näin saatu seka-anhydridi (2,10 g, 4,76 mmoolia) liuotettiin CH_2Cl_2 :iin (30 ml), joka oli jäähdytetty

-78°C:seen (asetoni-kuivajää-haude) ja otsonolysoitiin kunnes kaikki lähtöaine oli kadonnut (1,5 tuntia). Kylmä (-78°C) otsonidi-liuos pelkistettiin (CH₃)₂S:lla (6 ml) ja sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin metanolia (30 ml) ja sen jälkeen 2,6-lutidiinia (1,2 ml). Seosta sekoitettiin 22°C:ssa 2 tuntia, laimennettiin eetterillä, pestiin 1-norm. HCl:n vesiliuoksella, vedellä, 1-mol. NaHCO₃:n vesiliuoksella, suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Haihduttamalla liuotin saatiin otsikon yhdistettä (1,31 g, 4,56 mmoolia, saanto 95 %) valkeana kiinteänä aineena; sp. 104-106°C, eetteri/petrolieetteri: 1/1 [kirjallisuuden *) sp. 104-106°C]; [α]_D²² + 47,4° (c 0,136, CHCl₃) [kirjallisuudessa* [α]_D + 48,8° (c 0,41, CHCl₃)].

Esimerkki 2

6α-bromi-6-β-[(1'R)-hydroksietyyli]anhydropenisilliini ja 6α-bromi-6β-[(1'R)-t-butyylidimetyyllisilyylioksi)etyyli]anhydropenisilliini - kuvaa aldolikondensaatio-reaktiota suhteellisen korkeassa (-20°C) lämpötilassa



35 *) Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 29 (1981) 2899.

Reagenssit:

	Anhydropenisilliini	10,23 g (0,03 moolia)
	CH ₃ MgBr	12,21 ml (0,0348 moolia, 16 % ylimäärin, 2,85-mol.eetteriliuos, Aldrich)
5	CH ₃ CHO	6,6 g $\equiv$ 8,4 ml (0,15 moolia, ti- heys 0,788, Aldrich)
	THF	150 ml (kuivattu molekyyliseuloil- la)
10	TfOSi 	11,54 g $\equiv$ 10,02 ml (0,0436 moo- lia, tiheys 1,151 tislattu)
	2,6-lutidiini	6,42 g $\equiv$ 6,98 ml (0,06 moolia, tiheys 0,92, Aldrich)
15	CH ₂ Cl ₂	100 ml (kuivattu molekyyliseuloil- la).

Menetelmä

Liuokseen, jossa oli anhydro-6,6-dibromipenisil-
 liiniä (10,23 g) kuivassa THF:ssa (150 ml) jäähdytettynä
 20 -20°C:seen, lisättiin tiputtamalla metyylimagnesiumbromi-
 dia (12,21 ml) 10 minuutin aikana pitämällä lämpötila vä-
 lillä -15° ~ -20°. Muodostunutta liuosta sekoitettiin 10
 minuuttia -20°C:ssa, ja sitten lisättiin asetaldehydiä
 (8,4 ml), aluksi tiputtamalla, 5 minuutin aikana, pitä-
 25 mällä lämpötila välillä -15° ~ -20°C. Liuosta sekoitettiin
 15 minuuttia -20°C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin kylläs-
 tettyä ammoniumkloridiliuosta (10 ml) ja sen jälkeen vettä
 (80 ml). Sitten seos uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml,
 50 ml). Etyyliasetaattiuute pestiin suolaliuoksella (kah-
 30 desti, kummallakin kerralla 100 ml:lla), kuivattiin vedet-
 tümällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jol-
 loin saatiin öljyä (8,9 g, 97 %).
 HPLC 92 % cis-isomeeria, ei trans-isomeeria, 8 % epäpuh-
 tauksia, kun HPLC-olosuhteet olivat seuraavat:

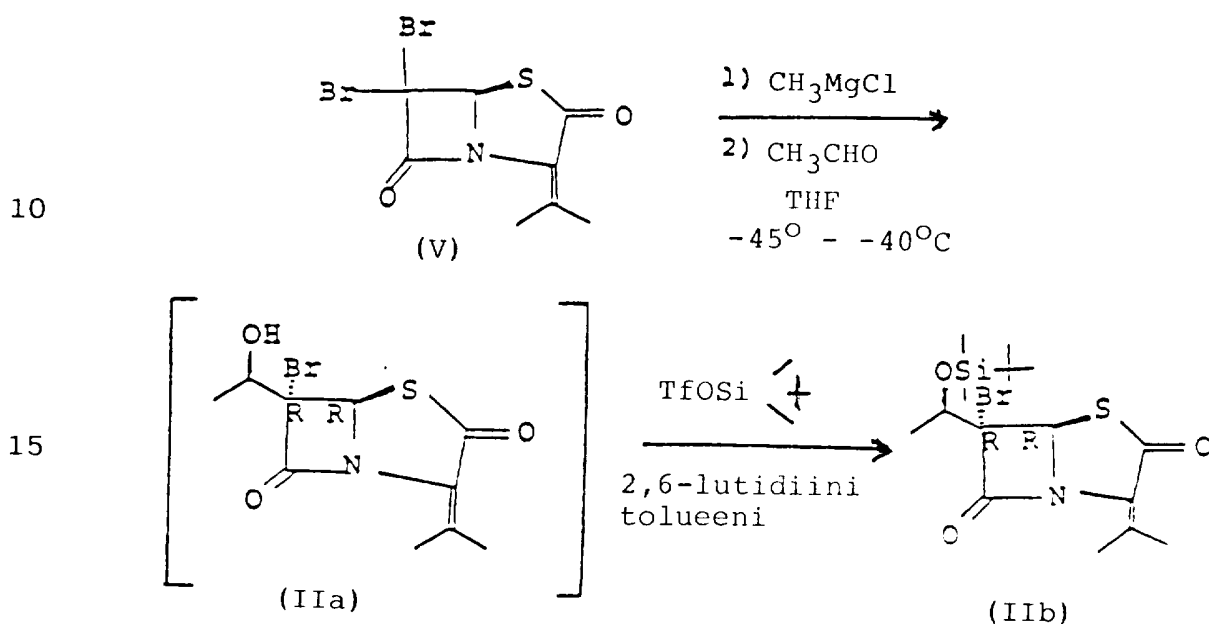
Kolonnei: μ Porasil (Waters)
Liuotin: 3 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
Virtaus: 90 ml/tunti
Toteaminen: uv 275 nm
5 Heikentyminen: 0,2

Edellä saatu raaka öljy liuotettiin kuivaan CH_2Cl_2 :een (100 ml), joka oli jäädytetty 0° :seen. Lisättiin 2,6-lutidiinia (6,98 ml) ja sen jälkeen lisättiin tiputtamalla t-butyylidimetyylisilyyli-trifluorimetyylisulfo-
10 naattia (10,02 ml) 20 minuutin aikana, pitämällä lämpötila välillä $0-5^\circ\text{C}$. Muodostunutta liuosta sekoitettiin $0-5^\circ\text{C}$:ssa tunnin ajan. TLC (piidioksidi, eetteri/petrolieetteriseos 1:1, I_2) osoitti reaktion tapahtuneen loppuun. Reaktioseos pestiin 1-norm. HCl :llä (100 ml), kyllästetyllä NaHCO_3 :lla
15 (100 ml) ja vastaavasti suolaliuoksella (100 ml), kuivat-
tiin vedettömällä Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin, jol-
loin saatiin tummaa öljyä, joka muuttui vähitellen kiin-
teäksi. Tämä öljy liuotettiin lämpimään petrolieetteriin,
käsiteltiin hiilen kanssa ja haihdutettiin kuiviin (14 g).
20 Tämä raaka kiinteä aine liuotettiin uudelleen lämpimään
isopropanoliin (70 ml), laimennettiin vedellä (35 ml)
liuoksen ollessa lämmin, jäädytettiin 0°C :seen ja suoda-
tettiin. Suodatinkakku pestiin isopropanoli/ H_2O -seoksella
2:1 ja kuivatettiin vakuumieksikaattorissa. Saanto 7,0 g
25 (55,5 % 2 vaiheessa).

Esimerkki 3

6 α -bromi-6 β -[(1'R)-(t-butyylidimetyylisilylylioksi)-
etyyli]-anhydropenisilliini - kuvaa CH_3MgCl :n käyttää
Grignard-reagenssina

5



20

Reagenssit:

Anhydropenisilliini

34,1 g (0,1 moolia)

 CH_3MgCl 39,6 ml (0,116 moolia, 16 %
ylimäärin, 2,9-mol-THF-liuos)25 CH_3CHO 28 ml $\equiv$ 22 g (0,5 moolia, ti-
heys 0,788)

THF

350 ml (kuivattu molekyyliseu-
loilla)

2,6-lutidiini

23,3 ml = 21,4 g (0,2 moolia,
tiheys 0,92, kuivattu KOH:lla)

30

TfOSi 32 g = 27,6 ml (0,12 moolia,
tiheys 1,151)

Tolueeni

800 ml.

Menetelmä:

35

Liuos, jossa oli anhydro-6,6-dibromipenisilliiniä
(34,1 g) kuivassa THF:ssa (350 ml) jäähdytettiin -45°C :seen

ja tiputtamalla lisättiin metyyylimagnesiumkloridia (39,6 ml) 20 minuutin aikana, pitämällä lämpötila -40°C :n alapuolella. Saatua liuosta sekoitettiin $-45^{\circ} \sim -40^{\circ}\text{C}$:ssa 10 minuutin ajan ja lisättiin asetaldehydiä (28 ml), aluksi tiputtamalla, 5 minuutin aikana pitämällä lämpötila -30°C :n alapuolella. Liuosta sekoitettiin -40°C :ssa 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (35 ml), minkä jälkeen lisättiin vettä (400 ml). Seos uutettiin tolueenilla (350 ml ja 150 ml). Tolueeniuute pestiin suolaliuoksella (2 x 300 ml), kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin kunnes tilavuudeksi tuli ~ 100 ml. Konsentroiduun liuokseen lisättiin tolueenia (300 ml), minkä jälkeen konsentroidintia jatkettiin kunnes tilavuus oli ~ 300 ml¹.

15 Tolueeniliuos jäädytettiin 0°C :seen ja lisättiin 2,6-lutidiinia (23,3 ml), minkä jälkeen lisättiin tiputtamalla triflaattia (27,6 ml) 15 minuutin aikana pitämällä lämpötila välillä $0-5^{\circ}\text{C}$. Saatua liuosta sekoitettiin 0°C :ssa tunnin ajan². Reaktioseokseen lisättiin vettä (250 ml) ja pH säädettiin välille 2,5-5,0 väkevällä kloorivetyhapolilla (8 ml). Orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaniseen kerrokseen lisättiin vettä (250 ml) ja pH säädettiin arvoon 8,0 1-prosenttisella natriumhydroksidilla (~ 10 ml). Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella (2 x 250 ml),

25 käsiteltiin hiilen kanssa (15 g) ja konsentroitiin ~ 50 ml:ksi. Konsentraattiin lisättiin sekoittaen isopropanolia (200 ml) ja vettä (tiputtamalla) (100 ml). Vakuumissa poistettiin 100 ml liuotinta, jolloin saatiin lietettä, joka jäädytettiin 0°C :seen, sekoitettiin 0,5 tuntia ja

30 suodatettiin. Suodatinkakku pestiin jääkylmällä isopropanoli/vesi-seoksella 2:1 (80 ml) ja kuivattiin vakuumieksikaattorissa. Saanto 29,0 g (69 %), sp. $95-100^{\circ}\text{C}$. Raaka tuote kiteytettiin uudelleen seuraavasti:

Liuotettiin tolueeniin (150 ml), käsiteltiin hiilen kanssa, konsentroitiin mahdollisimman paljon, lisättiin isopropanolia (200 ml), minkä jälkeen lisättiin tiputtamalla

35

vettä (100 ml) jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen. Saostunut tuote suodatettiin erilleen, pestiin jääkylmällä isopropanoli/vesi-seoksella 2:1 ja kuivattiin vakuumieksikaattorissa. Saanto 21,0 g (50 %); sp. 104-108°C.

- 5 ¹HPLC osoitti 92 %:n puhtautta, ei lainkaan trans-isomeeria, kun HPLC-olosuhteet olivat seuraavat:

Kolonne: Porasil (Waters)

Liuotin: 3 % CH₃CN/CH₂Cl₂

Virtaus: 90 ml/tunti

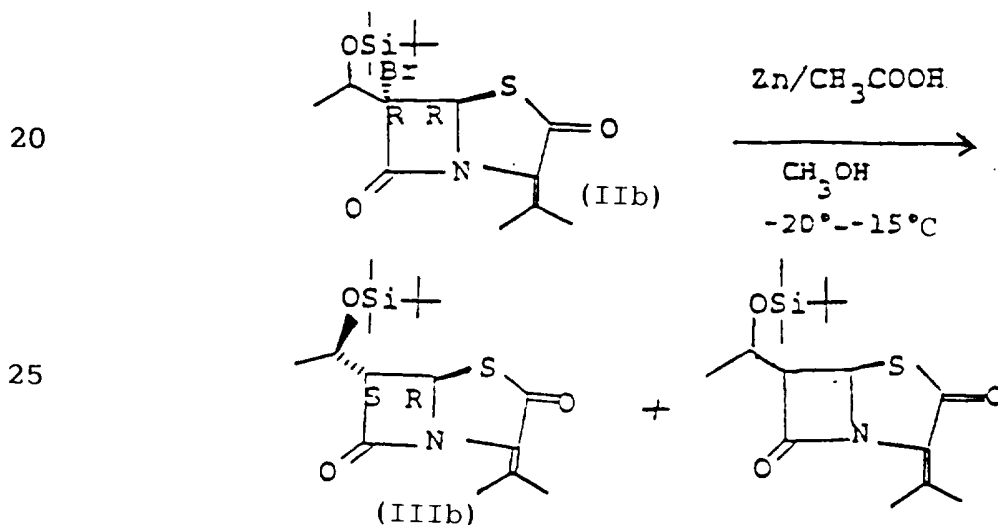
- 10 Toteaminen: uv 275 nm

Heikentyminen: 0,2

²TLC: silikageeli, eetteri/petrolieetteri 1:1, I₂.

Esimerkki 4

- 15 6α-[(1'R)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]anhydropenisilliini - kuvaa sinkki/etikkahappo-pelkistyksen käyttöä



30 Reagenssit:

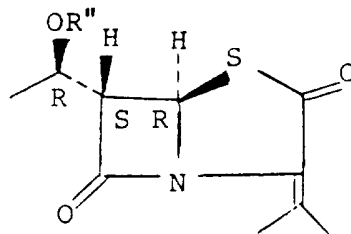
- | | |
|-----------------------|--|
| Anhydropenisilliini | 42,0 g (0,1 moolia) |
| Sinkkipöly | 42,0 g (0,65 moolia, Anachemia) |
| Etikkahappo | 11 ml ≡ 11,54 g (0,19 moolia, tiheys 1,049, jääetikka) |
| 35 CH ₃ OH | 1000 ml |

Menetelmä:

2 litran 3-kaulaisessa pullossa, johon oli liitetty mekaaninen sekoittaja, lämpömittari, tiputussuppilo ja ty-
pen sisäänjohto- ja poistoputket, anhydro-6 α -bromi-6 β -
5 [(1'R)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)etyyli]penisilliiniä
(42 g) suspendoitiin metanoliin (100 ml). Reaktioseos
jäähdytettiin -20°C:seen ja siihen lisättiin sinkkipölyä
(42 g), minkä jälkeen lisättiin hitaasti etikkahappoa
(11 ml). Saatua seosta sekoitettiin -25°C ~ -15°C:ssa 0,5
10 tuntia. TLC (piihappo, eetteri/petrolieetteriseos 1:3, I₂
tai molybdaattiliuos) osoitti reaktion tapahtuneen lop-
puun. Reaktioseos suodatettiin CELITE'n läpi kyllästettyyn
ammoniumkloridiliuokseen (100 ml) ja CELITE pestiin mety-
leenikloridilla. Suodos laimennettiin vedellä (500 ml) ja
15 uutettiin metyleenikloridilla (1000 ml ja 500 ml). Mety-
leenikloridiuute pestiin suolaliuoksella (1000 ml), kui-
vattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin
kuiviin, jolloin saatiin öljyä (34 g, 100 % raakatuotet-
ta), joka kiteytyi vähitellen. Analyysi osoitti siinä ole-
20 van trans-muotoa 83,3 %, cis-muotoa 5,7 %, epäpuhtauksia:
11 %.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava IIIb



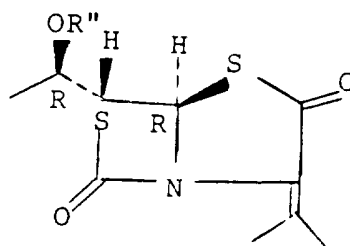
(IIIb)

jossa R'' on tavallinen hydroksyyllisuojarahmä, kuten triorganosilyylliryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R'' on suuri triorganosilyyllisuojarahmä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa R'' on t-butyylidimetyyllisilyyli.

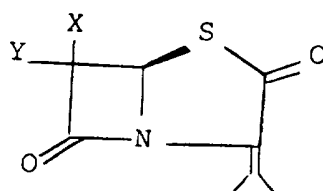
4. Menetelmä väliyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava IIIb



(IIIb)

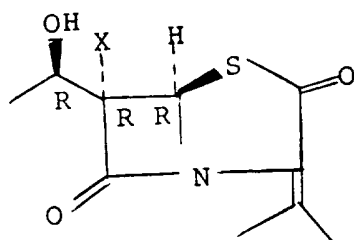
jossa R'' on tavallinen hydroksyyllisuojarahmä, kuten triorganosilyylliryhmä, t u n n e t t u siitä, että siihen sisältyvät vaiheet, joissa

(a) 6,6-disubstituoitu anhydropenisilliini, jolla on kaava V



(V)

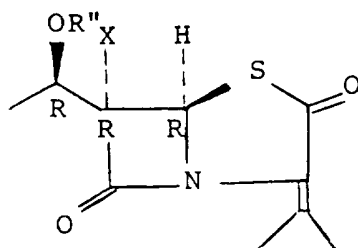
jossa X ja Y ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloori, bromi, jodi tai fenyylliseleno, saatetaan reagoimaan reagenssin kanssa, joka on kaavan R_1MgX mukainen Grignard-reagenssi tai kaavan R_1Li mukainen organo-litiumyhdiste, joissa R_1 on (alempi)alkyyli tai aryyli ja X on edellä määriteltä, vedettömässä inertissä orgaanisessa liuottimessa ja rajoissa noin $0^\circ \dots -78^\circ C$ olevassa lämpötilassa ja sen jälkeen lisätään asetaldehydiä, jolloin saadaan yksinomaan cis-isomeeria, jolla on kaava IIa



(IIa)

jossa X on edellä määriteltä;

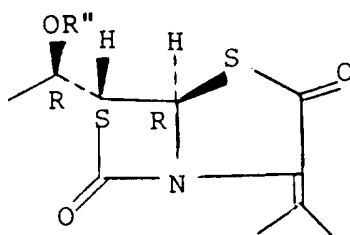
(b) kaavan IIa mukainen väliyhdiste muutetaan vastaavaksi väliyhdisteeksi, jolla on kaava IIb



(IIb)

jossa R'' on tavallinen hydroksyyliuojaryhmä, kuten triorganosilyyliryhmä ja X on edellä määriteltä; ja

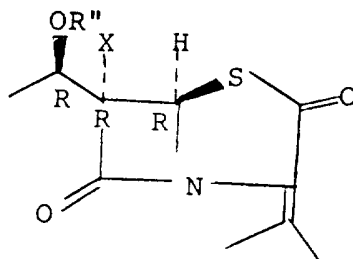
(c) kaavan IIb mukainen väliyhdiste pelkistetään inertissä liuottimessa ja eristetään siten valmistettu 5,6-trans-isomeeri, jolla on kaava IIIb



(IIIb)

jossa R" on edellä määritelty.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (b) kaavan IIa mu-
kainen väliyhdiste muutetaan väliyhdisteeksi, jolla on
5 kaava IIb



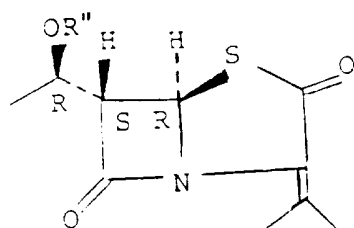
(IIb)

jossa R" on suuri triorganosilyylihydroksyyli suojarahma.

Patentkrav

1. Förening med formeln IIIb

5



(IIIb)

10

i vilken R'' betecknar en konventionell hydroxiskyddsgrupp, såsom triorganosilylgrupp.

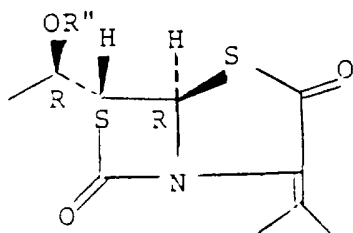
2. Förening enligt patentkravet 1, vari R'' betecknar en omfångsrik triorganosilylskyddsgrupp.

15

3. Förening enligt patentkravet 2, vari R'' betecknar t-butyldimetylsilyl.

4. Förfarande för framställning av en mellanprodukt med formeln IIIb

20



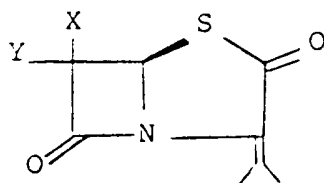
(IIIb)

25

i vilken R'' betecknar en konventionell hydroxiskyddsgrupp, såsom triorganosilylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar steg, i vilka man

(a) bringar ett 6,6-disubstituerat anhydropenicillin med formeln V

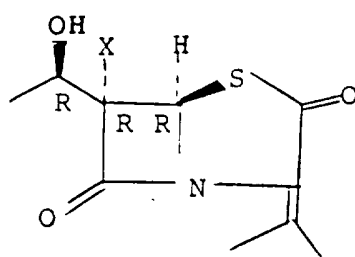
30



(V)

35

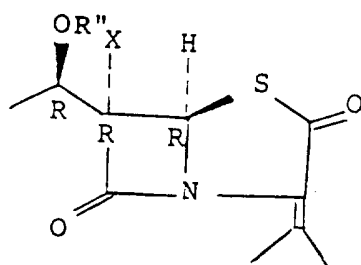
i vilken X och Y oberoende av varandra betecknar klor, brom, jod eller fenylseleno, att reagera med en reaktionskomponent som är en Grignard-reaktionskomponent med formeln R_1MgX eller en organolitiumförening med formeln R_1Li , i vilka R_1 betecknar (lägre)alkyl eller aryl och X betecknar detsamma som ovan, i ett vattenfritt, inert organiskt lösningsmedel vid en temperatur inom området ca 0 - -78°C och därefter tillsätter acetaldehyd för att uteslutande framställa cis-isomeren med formeln IIa



(IIa)

i vilken X betecknar detsamma som ovan;

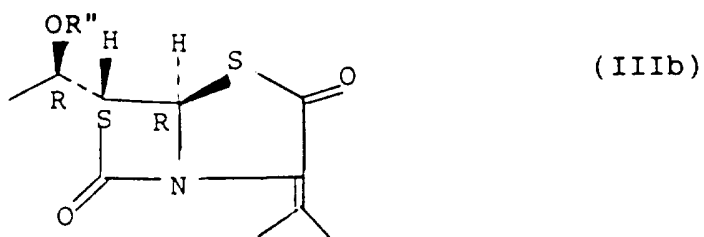
(b) omvandlar mellanprodukten med formeln IIa till motsvarande mellanprodukt med formeln IIb



(IIb)

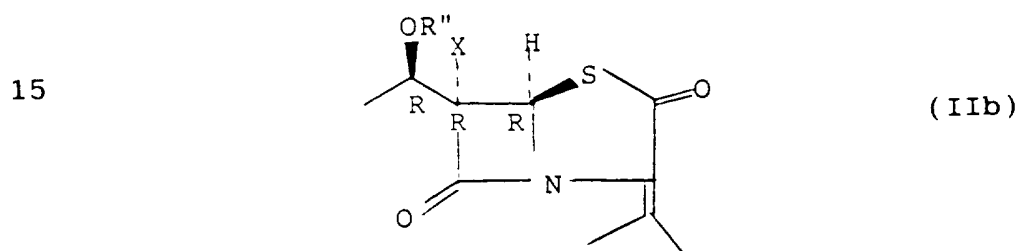
i vilken R'' betecknar en konventionell hydroxiskyddsgrupp, såsom triorganosilylgrupp och X betecknar detsamma som ovan; och

(c) reducerar mellanprodukten med formeln IIb i ett inert lösningsmedel och isolerar den sålunda bildade 5,6-trans-isomeren med formeln IIIb



i vilken R" betecknar detsamma som ovan.

10 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att i steget (b) omvandlas mellan-
produkten med formeln IIa till mellanprodukten med formeln
IIb



20 i vilken R" är en omfångsrik triorganosilyl-hydroxiskydds-
grupp.