



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 B 7/00
C 07 C 27/02



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

637 909

⑳① Gesuchsnummer: 8148/77

㉔② Anmeldungsdatum: 01.07.1977

㉔④ Patent erteilt: 31.08.1983

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1983

㉔⑦③ Inhaber:
Shionogi & Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)

㉔⑦② Erfinder:
Teruji Tsuji, Takatsuki-shi/Osaka Pref. (JP)
Mitsuru Yoshioka, Toyonaka-shi/Osaka Pref. (JP)
Takahiro Kataoka, Kurita-gun/Shiga Pref. (JP)
Yuji Sendo, Itami-shi/Hyogo Pref. (JP)
Shoichi Hirai, Ibaraki-shi/Osaka Pref. (JP)
Takashi Maeda, Kobe-shi/Hyogo Pref. (JP)
Wataru Nagata, Nishinomiya-shi/Hyogo Pref. (JP)

㉔⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Abspaltung von carboxy-schützenden Gruppen.

⑤⑦ Als Benzylester geschützte Carboxygruppen, in welchen der Phenylrest gegebenenfalls einfach substituiert ist - mit Ausnahme von Benzylestern von Cephalosporin und seinen 1-Oxa-Analogen - werden durch Behandeln mit einer Lewis-Säure und nötigenfalls durch anschliessende Hydrolyse freigesetzt. Vorzugsweise wird in Gegenwart eines Kationenakzeptors umgesetzt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Abspaltung einer carboxy-schützenden Gruppe unter Bildung der entsprechenden Carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, dass ein Benzylester einer Carbonsäure, worin die Phenylgruppe des Benzylrestes gegebenenfalls einfach substituiert ist, mit Ausnahme derjenigen Ester von Cephalosporinen und 1-Oxa-Analogen davon, mit einer Lewis-Säure behandelt wird, wenn nötig gefolgt von Hydrolyse.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Reaktion in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Lewis-Säure Aluminiumchlorid, Titantrichlorid, Zinntetrachlorid, Bortrifluorid oder Zinkchlorid ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Benzylester ein Chlorbenzylester, Brombenzylester, C₁-C₃-Alkoxy-benzylester, C₁-C₃-Alkyl-benzylester oder ein unsubstituierter Benzylester ist.

5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Reaktion in einem der Lösungsmittel Nitroalkan, Schwefelkohlenstoff, Halogenkohlenwasserstoff oder einem Äther oder in einem Gemisch der genannten Lösungsmittel durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Reaktion in Methylchlorid oder in einem Gemisch von Methylchlorid oder Anisol mit Nitromethan durchgeführt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktion in Gegenwart eines Carboniumionenakzeptors durchgeführt wird.

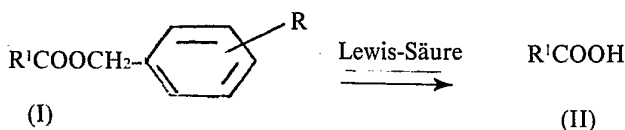
8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktion in Gegenwart von Anisol durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktion bei einer Temperatur von 0-40°C durchgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Hydrolyse mit einer wässrigen Mineralsäure durchgeführt wird.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Abspaltung von carboxy-schützenden Gruppen wie es im Anspruch 1 definiert ist.

Das genannte Verfahren kann durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben werden:



worin R¹CO eine Carbonsäuregruppe darstellt, mit Ausnahme von Cephalosporinen und R Wasserstoff oder einen Substituenten in der Phenylgruppe bedeutet.

In der organischen Chemie werden üblicherweise carboxy-schützende Gruppen unter bestimmten Bedingungen verwendet, um die Abspaltung von instabilen Gruppen im Molekül zu verhindern. Benzylester sind repräsentativ für diese Art von Gruppen, bei denen katalytische Hydrierung zur Abspaltung der Schutzgruppe verwendet wird. Dieses Verfahren benötigt jedoch teure Katalysatoren und explosionsgefährlichen Wasserstoff und ist demzufolge schlecht geeignet für die Anwendung im grossen Masstab. Insbesondere sind nicht substituierte Benzylester mit Hilfe der katalytischen Hydrierung aus komplizierten Molekülen schwer abzuspalten.

Es wurde nun gefunden, dass Carbobenzoxygruppen und Benzylester leicht mit Hilfe einer Lewis-Säure gespalten werden, wobei die entsprechenden Säuren frei gesetzt werden. Die vorliegende Erfindung basiert auf dieser Tat-

sache. Als Ergebnis kann auch gesagt werden, das Benzylester deshalb zu den nützlichsten carboxy-schützenden Gruppen gehören, die sich für die Anwendung im grossen Masstab eignen. Dasselbe Verfahren, angewandt auf Benzylester von Cephalosporinen und 1-Oxa-analogen davon bildet den Inhalt der JP-Patentanmeldung 23 602/1976. Nun wurde festgestellt, dass das Verfahren auch auf andere Verbindungen angewendet werden kann und deshalb erfolgte diese zusätzliche Anmeldung.

10 Vorzugsweise ist R Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Aryloxy, Acyloxy, Amino, Alkylamino, Acylamino, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamoyl oder Halogen mit jeweils bis zu 12 C-Atomen. Im besonderen ist R Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Alkylhydroxy, C₅-C₁₀-Aryloxy, C₁-C₁₂-Acyloxy, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₈-Acylamino, Carboxy, C₂-C₆-Carbalkoxy, Carbamoyl oder Halogen, und die am meisten bevorzugten Bedeutungen von R sind Chlorbenzyl, Brombenzyl, C₁-C₃-Alkoxybenzyl, C₁-C₃-Alkylbenzyl, (inklusive z.B. Dimethylbenzyl, Trimethylbenzyl) 20 und unsubstituierte Benzylester.

Im erfindungsgemässen Verfahren wird die Reaktion vorzugsweise bei einer Temperatur von -10 bis 100°C, insbesondere von 0-40°C durchgeführt.

Als Lewis-Säuren können verwendet werden: Bortrihalogenide (z.B. Bortrichlorid, Bortribromid, Bortrifluorid), 25 Titantrihalogenide (z.B. Titantrichlorid, Titantribromid), Zirkoniumtrihalogenide (z.B. Zirkoniumtrichlorid, Zirkonimbromid), Zinkhalogenide (z.B. Zinkchlorid, Zinkbromid), Eisen (III)-halogenide (z.B. Eisen-(III)-chlorid, Eisen-(III)-bromid), Zinksulfat, Trifluoressigsäure und Toluol-p-sulfonsäure.

35 Die verwendeten Lösungsmittel sind vorzugsweise herkömmliche aprotische Lösungsmittel wie Kohlenwasserstoffe (z.B. Pentan, Hexan, Petroläther, Benzol, Toluol, Xylol), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Methylchlorid, Chloroform, Dichloräthan, Trichloräthan, Chlorbenzol), 40 Schwefelkohlenstoff, Nitrokohlenwasserstoffe (Nitromethan, Nitrobenzol, Nitrotoluol) oder Äther (z.B. Diäthyläther, Methylisobutyläther, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Dioxan, Diphenyläther, Anisol) oder Mischungen dieser Lösungsmittel.

45 Am wenigsten Nebenreaktionen werden beobachtet bei der Verwendung von Nitroalkanen, Schwefelkohlenstoff, Halogenkohlenwasserstoffen oder Äther oder von Mischungen der genannten Lösungsmittel.

Methylchlorid, Anisol oder ein Gemisch von Methylchlorid und Nitromethan oder Anisol ist eines der am meisten bevorzugten Lösungsmittel.

Die Reaktion wird beschleunigt und verläuft glatter bei Gegenwart eines Carboniumkationenakzeptors im Reaktionsmedium. Beispiele dafür sind nukleophile Verbindungen, z.B. Anisol, Phenol, Nitrophenol, Thiophen, etc.

Die am meisten bevorzugten Reaktionsbedingungen sind derart, dass 1,5-10 molare Äquivalente einer Lewis-Säure (insbesondere Aluminiumchlorid), 1,5-10 molare Äquivalente eines Carboniumkationenakzeptors (insbesondere 60 Anisol) und 1 molares Äquivalent des Benzylesters (I) in einem Gemisch von Nitroalkan (insbesondere Nitromethan) oder Aryloxyalkan (insbesondere Anisol) oder Halogenalkan (insbesondere Methylchlorid) (5:1 bis 1:10, insbesondere 1:1-1:4) bei Zimmertemperatur während 2-7 h gerührt 65 werden.

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist im grossen Mass abhängig von der Konzentration des Benzylesters, der Lewis-Säure und des Kationenakzeptors, von Temperatur und

Lösungsmittel, sie erfolgt jedoch unter günstigen Bedingungen innerhalb 1–24 h. Bei Zimmertemperatur in Gegenwart eines Kationenakzeptors ist die Reaktion normalerweise nach 1–12 h beendet.

Wenn das Reaktionsprodukt in Form eines Salzes oder eines organometallischen Esterderivats vorliegt, so kann es mit einer Säure (z.B. Mineralsäuren, Carbonsäuren, Sulfonsäuren, saure Ionenaustauscherharze) oder einer Base (z.B. Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonate, basische Ionenaustauscherharze), vorzugsweise in Gegenwart von Wasser hydrolysiert werden. Wenn ein Kationenakzeptor verwendet wird, liegt das Produkt in Form eines Salzes vor. Wenn der genannten Kationenakzeptor nicht verwendet wird, so kann das Produkt in Form eines organometallischen Esters vorliegen. Beide dieser Produkte können in herkömmlicher Weise mit einer wässrigen Mineralsäure (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure) hydrolysiert werden.

Die erhaltenen freien Säuren können aus dem Reaktionsgemisch, das Lösungsmittel, nicht umgesetzte Ausgangsstoffe und übrige Nebenprodukte in herkömmlicher Weise isoliert werden, z.B. durch Verändern des pH, Extraktion, Umkristallisieren, Absorption, Konzentration und Ausfällen und können durch Umkristallisieren, Wiederausfällen, Chromatographieren, Waschen und Trocknen gereinigt werden.

Ein besonderes Problem bei der vorliegenden Erfindung liegt darin, die verbrauchte Lewis-Säure aus dem Reaktionsgemisch abzutrennen. Üblicherweise ist die Lewis-Säure oder ihr Derivat in Wasser unter Zersetzen löslich, wobei sich ein Niederschlag, eine Emulsion oder ein Sol bildet. In solchen Fällen können Säuren zum Reaktionsgemisch gegeben werden, um die Feststoffe aufzulösen oder es kann ein hochporöses Polymer verwendet werden, zur Absorption der hochmolekularen freien Säuren.

Das beschriebene Verfahren kann ebenfalls zur Abspaltung einiger Gruppen unter gleichen Bedingungen (z.B. t-Butoxycarbonyl oder Carbobenzoxyl) verwendet werden, wenn diese zusammen mit Benzylgruppen im Molekül vorliegen. Diese Fälle sollen durch die vorliegende Erfindung ebenfalls umfasst werden.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutern, ohne es jedoch in irgendeiner Weise einzuschränken.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1 g N-t-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin-benzylester in 10 ml Methylenchlorid wurden 1 g Aluminiumchlorid in 12 ml Anisol gegeben und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch in eine wässrige

Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und zur Entfernung von unlöslichen Feststoffen filtriert. Das Filtrat wurde mit Methylenchlorid gewaschen, durch Zugabe von Salzsäure auf pH 2,5 angesäuert und an hoch porösem Polymer HP-20 (Mitsubishi Chemical Co., Ltd.) absorbiert. Nach Waschen mit Wasser wurde das Harz mit Methanol eluiert. Nach Einengen des Eluats erhielt man 0,3 g Kristalle von L-Phenylalanin vom Smp. 270°C. Ausbeute: 54%.

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 3 g Benzyl-2-p-isobutylphenylpropionat in 18 ml Methylenchlorid wurden eine Lösung von 4 g Aluminiumchlorid in 50 ml Nitromethan und 3 ml Anisol bei 0°C zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit Äthylacetat verdünnt, mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 186 mg 2-p-Isobutyl-phenylpropionsäure vom Smp. 75–77,5°C erhalten wurden. Ausbeute: 91%.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 15 mg 3-Phenylacetamido-1-(α -carboxy-p-hydroxybenzyl)-azetidin-2-on, 0,5 ml Methylenchlorid, 12 mg Aluminiumchlorid und 0,2 ml Anisol wurde während 8 h bei –20°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äthylacetat verdünnt, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus einem Gemisch von Äthylacetat und Äther erhielt man 9 mg 3-Phenylacetamido-1-(α -carboxy-p-hydroxybenzyl)-azetidin-2-on vom Smp. 134–141°C. Ausbeute: 75%.

Beispiel 4

Ein Gemisch von 218 mg Benzylphenylacetat, 2 ml Methylenchlorid, 357 mg Aluminiumchlorid und 1 ml Nitromethan wurde während 1 h unter Abkühlen mit Eis gerührt. Das Gemisch wurde durch Zugabe von kalter verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde wieder mit einer 5%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit Salzsäure angeäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, wobei 114 mg Phenylelessigsäure vom Smp. 77°C erhalten wurden. Ausbeute: 87%.

Beispiel 5

Beim analogen Vorgehen wie in Beispiel 4 wurden 200 mg p-Methoxy-benzylphenylacetat mit Aluminiumchlorid in Methylenchlorid und Anisol während 5 h hydrolysiert, wobei Phenylelessigsäure in 81%iger Ausbeute erhalten wurde.