PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 4
C07D 205/08

A1

(11) 国際公開番号 WO 87/07603

(43) 国際公開日 1987年12月17日 (17.12.87)

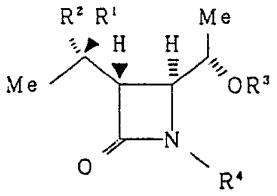
(21) 国際出願番号 PCT/JP87/00354
(22) 国際出願日 1987年6月5日 (05. 06. 87)
(31) 優先権主張番号 特願昭61-131889
(32) 優先日 1986年6月9日 (09. 06. 86)
(33) 優先権主張国 JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)
財団法人 相模中央化学研究所
(SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER) (JP/JP)
〒100 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)
寺島次郎 (TERASHIMA, Shiro) (JP/JP)
〒156 東京都世田谷区経堂2-27-4 Tokyo, (JP)
伊藤芳雄 (ITO, Yoshio) (JP/JP)
〒229 神奈川県相模原市西大沼4-4-1 Kanagawa, (JP)
川端猛夫 (KAWABATA, Takeo) (JP/JP)
〒228 神奈川県相模原市栄町3-16 Kanagawa, (JP)
(74) 代理人
弁理士 横山吉美 (YOKOYAMA, Yoshimi)
〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内
Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許),
DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許),
IT (欧州特許), LU (欧州特許), NL (欧州特許),
SE (欧州特許), US.
添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: β-LACTAM COMPOUNDS AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(54) 発明の名称 β－ラクタム化合物およびその製造方法



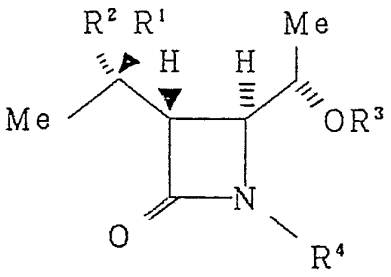

(I)

(57) Abstract

β-Lactam compounds represented by general formula (I), wherein $R^1$ and $R^2$ are unified to form an oxygen atom or, when one of them represents a hydrogen atom, the other represents a hydroxy group or a protected hydroxy group, $R^3$ represents a hydrogen atom or a protective group for a hydroxy group, and $R^4$ represents a hydrogen atom or a protective group for an amino group and a process for their preparation. The compounds are useful as starting materials for synthesizing carbapenem antibiotics.

(57)要約

本発明は一般式




で表わされるβ－ラクタム化合物〔式中、$R^1$、$R^2$は一体となって酸素原子を表わすか、$R^1$、$R^2$の一方が水素原子のとき他方は水酸基または保護された水酸基を表わす。$R^3$は水素原子または水酸基の保護基を表わし、$R^4$は水素原子またはアミノ基の保護基を表わす。〕及びその製造方法である。

本発明化合物はカルバペネム系抗生物質の合成原料として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CM カメルーン
DE 西ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
HU ハンガリー
IT イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリー
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウエー
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウエーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
US 米国

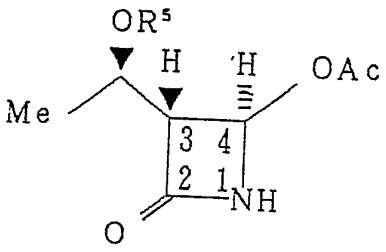
# 明　　細　　書

## β－ラクタム化合物およびその製造方法

技術分野：

本発明は新規なβ－ラクタム化合物およびその製造方法に関する。

本発明化合物は一般式（Ⅱ）




（Ⅱ）

〔式中、$R^5$は水素原子または水酸基の保護基を表わす。〕で表わされる4位にアセトキシ基を有するβ－ラクタム誘導体の合成原料として有用である。

一般式（Ⅱ）で示される4－アセトキシ－β－ラクタムは優れた抗菌活性を示すチエナマイシン等のカルバペネム系抗生物質の重要合成中間体として使用できる（T. Kametani, Heterocycles, 17, 463（1982））。

背景技術：

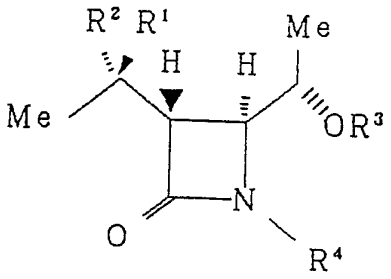
従来、一般式（Ⅱ）で示される4－アセトキシ－β－

ラクタム誘導体の合成法としては、6－アミノペニシラン酸、D－allo－スレオニン、L－スレオニン、L－アスパラギン酸、および3－ヒドロキシ酪酸メチルを出発原料とするものが知られている。（F. Di-Nnnoら、J. O. C., 42, 2960 (1977), M. Shiozakiら、Terahedron, 39, 2399 (1983), H. Maruyamaら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 3264 (1985), P. J. Reiderら、Tetrahedron Lett., 23, 2293 (1982), T. Chibaら、Chemistry Lett,. 1985, 651）

しかしながらこれらの従来法は原料が高価なこと、工程数が多いこと、および、反応後廃棄物処理に問題のある四酢酸鉛による酸化工程を含むことなど工業的に実施することは多大な困難を伴うものである。本発明者らはこれらの従来の欠点を克服すべく鋭意検討した結果、L－乳酸エステルから誘導されたイミン化合物とジケテンの環状付加反応により合成されるβ－ラクタム化合物が4－アセトキシ－β－ラクタム化合物（II）を合成するための有用中間体であることを見い出し、本発明を完成した。

発明の開示：

本発明は一般式（Ｉ）

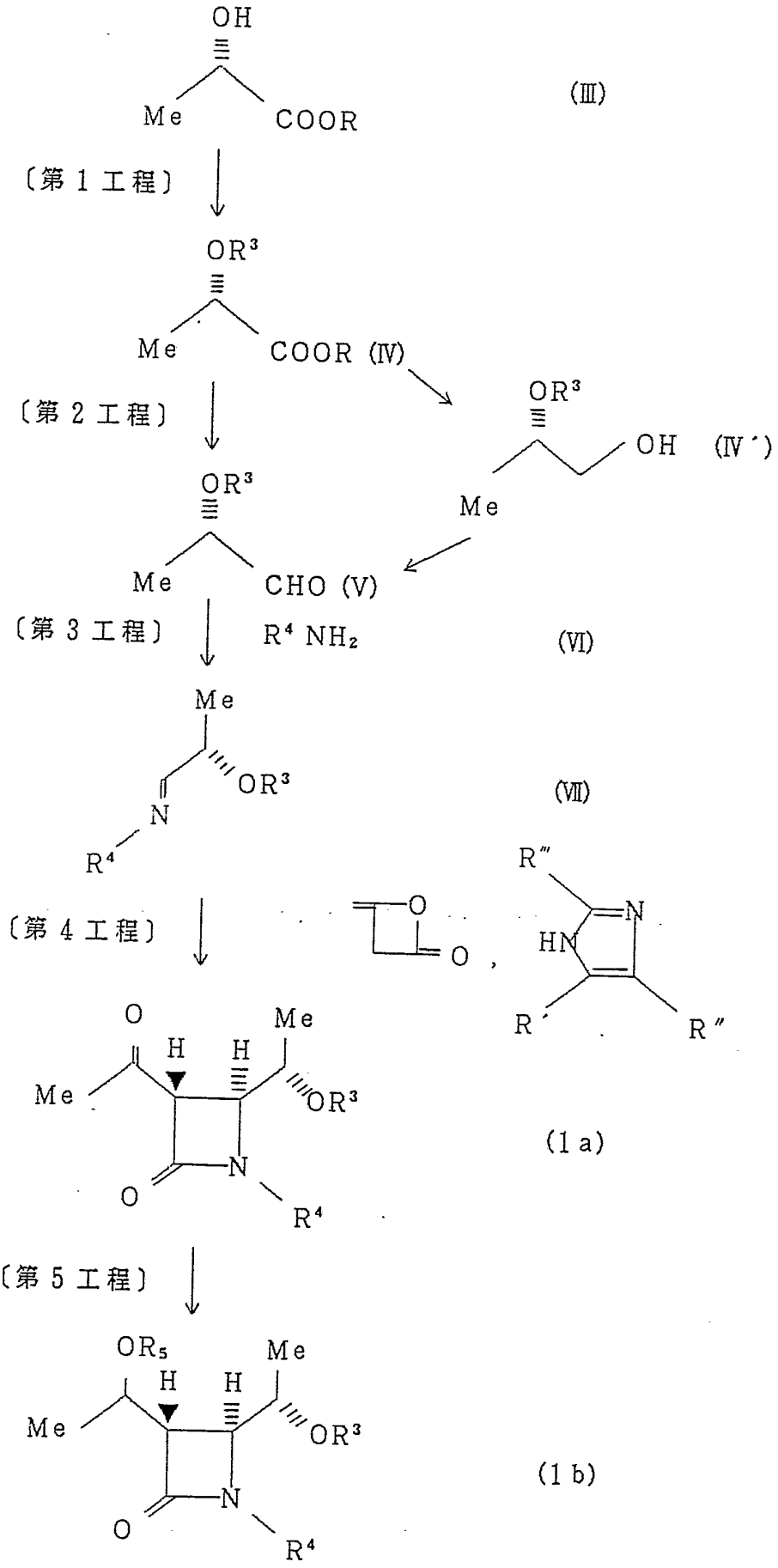



（Ｉ）

〔式中、$R^1$ $R^2$ は一体となって酸素原子を表わすか、$R^1$ $R^2$ の一方が水素原子のとき他方は水酸基または保護された水酸基を表わす。$R^3$ は水素原子または水酸基の保護基を表わし、$R^4$ は水素原子またはアミノ基の保護基を表わす。〕で表わされる新規なβ－ラクタム化合物およびその製造方法である。

発明を実施するための最良の形態：

本発明の前記一般式（Ｉ）で表わされるβ－ラクタム化合物は極めて安価なＬ－乳酸エステル（Ⅲ）から誘導されたイミン化合物（Ⅶ）とジケテンの環状付加反応を鍵工程とした以下の反応工程により製造できる。


OH
Me
COOR
(Ⅲ)
〔第１工程〕
OR³
Me
COOR (Ⅳ)
〔第２工程〕
OR³
OH (Ⅳ′)
Me
OR³
Me
CHO (V)
〔第３工程〕
R⁴ NH₂
(Ⅵ)
Me
OR³
N
R⁴
(Ⅶ)
〔第４工程〕
O
O
R‴
N
HN
R′
R″
O
Me
H
H
Me
OR³
N
O
R⁴
(1a)
〔第５工程〕
OR₅
Me
H
H
Me
OR³
N
O
R⁴
(1b)

〔式中、Rは水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、$R^5$は水素原子または水酸基の保護基を表わす。

R′、R″及びR‴はそれぞれ水素原子、アルキル基又はアルケニル基を表わし、R′とR″は結合する相手と一体となって環を形成しうる。〕。

〔第1工程〕

本工程は光学活性L－乳酸エステルの水酸基の保護を行い、L－乳酸エステル誘導体（Ⅳ）を製造するものである。本反応に用いられるL－乳酸エステルとしてはL－乳酸メチル、L－乳酸エチル、L－乳酸プロピル、L－乳酸ベンジル、L－乳酸フェニルなど次の第2工程で対応するアルデヒドまたは1級アルコールに変換できるものが例示できる。また用いられる水酸基の保護基としては例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t－ブチルジメチルシリル、t－ブチルジフェニルシリルのようなトリアルキルシリル基、例えば、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、t－ブトキシメチル、（2－メトキシエトキシ）メチル、1－エトキシエチル、2－メトキシ－2－プロピル、テトラヒドロピラニルのようなアルコキシアルキル基、例えばベンジル、p－メトキシベンジル、2，4－ジメトキシベンジル、o－ニトロベンジル、p－ニトロベンジルなどの置換あるいは無置換モノアリールメチル基、例えば、アセチル、ベンゾ

イル、p－メトキシベンゾイル、p－ニトロベンゾイルなどのアシル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、p－メトキシベンジルオキシカルボニル、p－ニトロベンジルオキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基、例えばアリル基等のアルケニル基などを挙げることができる。これらの水酸基の保護は、通常の水酸基を保護する方法（"Protective Groups in Organic Synthe-sis, John-Wiley & Sons, New York., 1981, pp10-86）に従って実施することができる。

〔第2工程〕

本工程は第1工程で得られた一般式（Ⅳ）のエステル基を還元して一般式（Ⅴ）で表わされるアルデヒド誘導体を製造するものである。本工程は（Ⅳ）のエステル基を一段階でアルデヒド基に変換する方法、または（Ⅳ）のエステル基を一担ヒドロキシメチル基に還元したのちアルデヒドに酸化し、一般式（Ⅴ）を合成する方法を採用することができる。一段階での変換において用いられる還元剤としては、エステル基を対応するアルデヒド基に還元するのに使用される如何なる還元剤も使用することができるが、好適には、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ナトリウムビス（メトキシエトキシ）アルミニウムヒドリド、などが用いられる。本反応は溶媒中で行

われ、溶媒としては通常、還元反応に関与しないものであれば如何なる溶媒も使用できるが、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどが用いられる。反応は－100 ℃～20℃で円滑に進行する。

また第2工程の別法として（Ⅳ）のエステル基を例えば、リチウムアルミニウムヒドリド、ナトリウムビス（メトキシエトキシ）アルミニウムヒドリド、およびジイソブチルアルミニウムヒドリドなどの還元剤で還元し、一般式（Ⅳ′）で表わされる化合物を得た後、これをピリジウムクロロクロメート、ピリジニウムジクロメート、ジメチルスルホキシド誘導体などで酸化し、（Ⅴ）を得ることも可能である。還元あるいは酸化工程に用いられる溶媒としては、通常反応に関与しないものであれば如何なる溶媒も使用できるが、好適には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどが用いられる。この別法を用いる場合は2段階の反応操作を必要とするものの、それぞれの反応は室温で行うことができるという利点を有する。

〔第3工程〕

本工程はアルデヒド誘導体（Ⅴ）と一般式（Ⅵ）で表わされる第1アミン化合物とを反応させ、副生する水を除去して一般式（Ⅶ）で表わされるイミン誘導体を製造するものである。第一アミン化合物（Ⅵ）としては、$R^4$

で表わされる置換基としてアミノ基の保護基となり得るアルキル基、アリール基、シリル基を有するものが用いられる。アルキル基としては、例えばベンジルオキシカルボニルメチル、p－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、t－ブトキシカルボニルメチルのような、アルコキシカルボニルメチル基、例えばベンジル、p－メトキシベンジル、2，4－ジメトキシベンジル、o－ニトロベンジル、p－ニトロベンジルのような置換あるいは無置換のモノアリールメチル基、例えば、ジフェニルメチル、ジ－p－アニシルメチル（ジ－p－メトキシフェニルメチル）、ジ－p－ニトロフェニルメチルのような置換あるいは無置換のジアリールメチル基、例えば、トリチルのようなトリアリールメチル基などを挙げることができ、アリール基としては、例えばフェニル、p－アニシル（p－メトキシフェニル）、o－アニシル（o－メトキシフェニル）、2，4－ジメトキシフェニル、p－ニトロフェニルなどの置換あるいは無置換アリール基を挙げることができ、シリル基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t－ブチルジメチルシリル、t－ブチルジフェニルシリルのようなトリアルキルシリル基などを挙げることができる。

本工程を行うための脱水法としては溶媒との共沸蒸留による方法。脱水剤を用いる方法およびこれらを組み合

わせる方法が可能である。脱水剤としては、反応系中で脱水以外の反応を起こさないものであれば如何なる脱水剤も使用できるが、好適には、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム、塩化カルシウム、モレキュラーシーブスなどが用いられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒を例示できる。反応は－２０℃～１００℃で円滑に進行する。

〔第４工程〕

本工程は第３工程で得られたイミン誘導体（Ⅶ）とジケテンとをイミダゾール誘導体の存在下反応させ、一般式（１ａ）で表わされるβ－ラクタム化合物を製造するものである。イミダゾール誘導体としては、イミダゾール、２－メチルイミダゾール、４－メチルイミダゾール、２，４－ジメチルイミダゾール、２，４，５－トリメチルイミダゾール、４－アリルイミダゾール、ベンズイミダゾールなどが例示できるが、好適には、イミダゾールが用いられる。イミダゾール誘導体はイミン誘導体に対し、０．１当量～５当量が用いられるが、収率をあげるうえで１当量がこのましい。本工程は溶媒中で行うことが

好ましく、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の極性溶媒などを溶媒として例示できる。反応は－50℃～100℃で円滑に進行する。

〔第5工程〕

本工程はβ－ケトラクタム誘導体（1a）のケトン部分を還元して対応する一般式（1b）で表わされるアルコール体を製造するものである。ケトンを還元して対応する2級アルコールを合成する際に通常用いられる如何なる還元剤も使用できるが、好適にはカリウムトリイソブチルボロヒドリド、カリウムトリエチルボロヒドリド、ボランピリジン錯体、ボランジイソプロピルアミン錯体などが用いられる。溶媒としては水、メタノール、プロパノール、ブタノール等のプロトン性溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどの極性

溶媒が例示できる。反応は－80℃～100℃の間で円滑に進行する。

上記反応工程で得られるβ－ラクタム（1b）の3位側鎖上の水酸基は通常の水酸基を保護する方法に従って、保護基を導入することができる.（Protective Groups in Organic Synthesis, John－Wiley & Sons, New York, 1981, pp, 10－86）。用いられる水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、t－ブチルジメチルシリル、t－ブチルジフェニルシリルのようなトリアルキルシリル基、例えばメトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、t－ブトキシメチル、（2－メトキシエトキシ）メチル、1－エトキシエチル、2－メトキシ－2－プロピル、テトラヒドロピラニルのようなアルコキシアルキル基、例えばベンジル、p－メトキシベンジル、2，4－ジメトキシベンジル、o－ニトロベンジル、p－ニトロベンジル等の置換あるいは無置換モノアリールメチル基、例えばアセチル、ベンゾイル、p－メトキシベンゾイル、p－ニトロベンゾイル等のアシル基、例えばベンジルオキシカルボニル、p－メトキシベンジルオキシカルボニル、p－ニトロベンジルオキシカルボニル基などを挙げることができる。またβ－ラクタム（1b）の第1工程で導入された4位側鎖上の水酸基の保護基、$R^3$

および第1アミン化合物（Ⅵ）の置換基として導入された1位のアミン基の保護基、$R^4$は必要に応じて通常の脱保護する方法に従って容易に遊離の水酸基やアミノ基に変換できる。（Protective Groups in Organic Synthesis, John－Wiley & Sons, New York, 1981）。

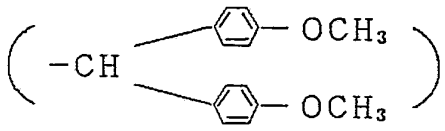
以下、実施例、および参考例により本発明を詳細に説明するが本発明は、これらに限定されるものではない。

なお略号の意味は次の通りである。

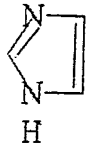
Ac　：アセチル基（$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$）

Bn　：ベンジル基（$-CH_2-C_6H_5$）

DAM：ジ－p－アニシルメチル基

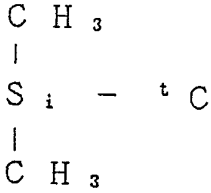


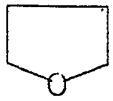
Et　：エチル基（$-C_2H_5$）

ImH：イミダゾール（）

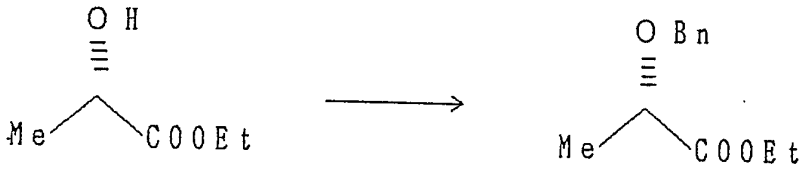
Me　：メチル基（$-CH_3$）

TBDMS：t－ブチルジメチルシリル基



THF　：テトラヒドロフラン（）

参　考　例　1



（S）－乳酸エチル3.50gをシクロヘキサン70mℓジクロロメタン10mℓの混合溶媒に溶かし、ベンジルトリクロロアセトイミデート11mℓを加えた。室温でさらにトリフルオロメタンスルホン酸1mℓを加え、同温度で20時間攪拌した。水20mℓとn－ヘキサン80mℓを加えて3時間攪拌した後、不溶物を濾過して除き、有機層を分離して、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムで精製し（2S）－2－ベンジルオキシプロピオン酸エチル4.27g（69%収率）を得た。

形　状：無色油状

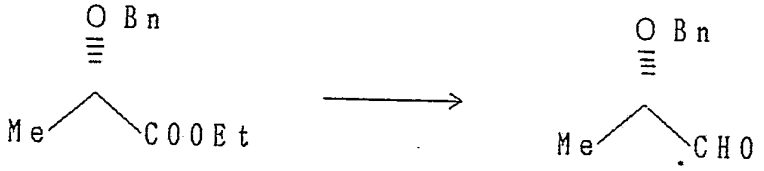
〔α〕$_D^{20}$ −74.5°（c＝2.94，$CHCl_3$）

IR（neat）：1750，1455，1271，1200，1142，1067，1027，740，702 $cm^{-1}$.

Mass m／e：179（M−29）$^+$，102（M−106）$^+$，

H−NMR（$CDCl_3$）δ＝1.29（3H，t，J＝7.1Hz），1.43（3H，d，J＝6.8Hz），4.05（1H，q，J＝6.8Hz），4.22（2H，q，J＝7.1Hz），4.57（2H，dd，J＝11.6，24.4Hz），7.33（5H，s）.

参考例 2




（2S）−2−ベンジルオキシプロピオン酸エチル373mgを無水エーテル9mℓに溶かし−78℃にてジイソブチルアルミニウムヒドリドの1Mヘキサン溶液2.7mℓをゆっくり滴下した。10分後、メタノール0.1mℓを加えて反応を停止し水0.27gを加えて室温で1時間攪拌した。セライトカラムで不溶物を濾別し、濾液を濃縮後シリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝4

7：3～9：1）で精製し（2S）－2－ベンジルオキシプロナール241mgを得た。（82%収率）

形　状：無色油状

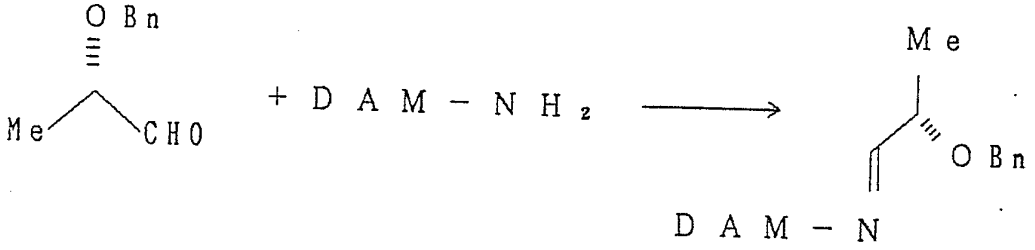
$[\alpha]_D^{20}$ －40.9°（c＝9.99，$CHCl_3$）

IR（neat）：1740，1500，1456，1380，1210，1100，741，702 $cm^{-1}$.

Mass　m／e：135（M－29）$^+$.

H－NMR（$CDCl_3$）$\delta$＝1.32（3H，d，J＝6.8Hz），3.88（1H，dq，J＝1.8，6.8Hz），4.62（2H，s），7.35（5H，s），9.66（1H，d，J＝1.8Hz）.

参　考　例　3

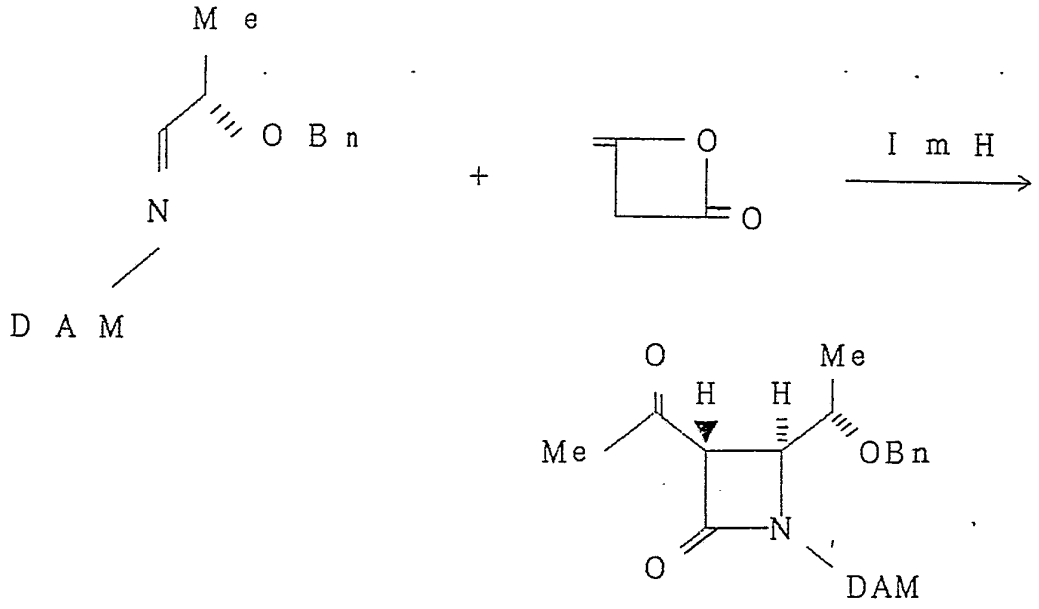



（2S）－2－ベンジルオキシプロナール0.737g（4.55mmol）をトルエン10mℓに溶かし、ジ－p－アニシルメチルアミン1.11g（4.55mmol）と無水硫酸マグネシウム1.09gを加え、0℃で1時間

撹拌した。不溶物をフィルターで除去した後、溶媒を減圧留去して（２Ｓ）－Ｎ－（２－ベンジルオキシ－１－プロピリデン）ジ－ｐ－アニシルメチルアミンを定量的収率で得た。このものは不安定であるため直ちに実施例１－１の反応に用いた。

Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）$\delta$＝１.３６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ），３.７８（３Ｈ，ｓ），３.７９（３Ｈ，ｓ），４.１７（１Ｈ，ｍ），４.５１（２Ｈ，ｓ），５.３４（１Ｈ，ｓ），６.８４（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ），７.２９（５Ｈ，ｓ）．

実　施　例　１－１




参考例３で得た（２Ｓ）－Ｎ－（２－ベンジルオキシ－１－プロピリデン）ジ－ｐ－アニシルメチルアミンを

ＴＨＦ18.2mℓに溶かしイミダゾール369mgを加えた後、－35℃に冷却してジケテン1.78mℓのＴＨＦ溶液18.2mℓを3時間かけて滴下した。さらに同温度で4日間攪拌した後0.1Ｎ塩酸水溶液10mℓを加えて室温で2時間攪拌した。酢酸エチル120mℓを加えて分液し、有機層を飽和食塩水10mℓで2回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：アセトン＝49：1）で分離精製し（3Ｓ，4Ｒ，1′Ｓ）－1－（ジ－ｐ－アニシルメチル）－3－アセチル－4－（1′－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オンを1.55ｇ（72％）得た。

形　状：無色カラメル

$[\alpha]_D^{20}$ －7.3°（ｃ＝1.48，ＣＨＣｌ$_3$）

ＩＲ（ｎｅａｔ）：2950，1760，1720，1614，1589，1514，1460，1306，1250，1190，1099，1036，828，740，702，578 cm$^{-1}$.

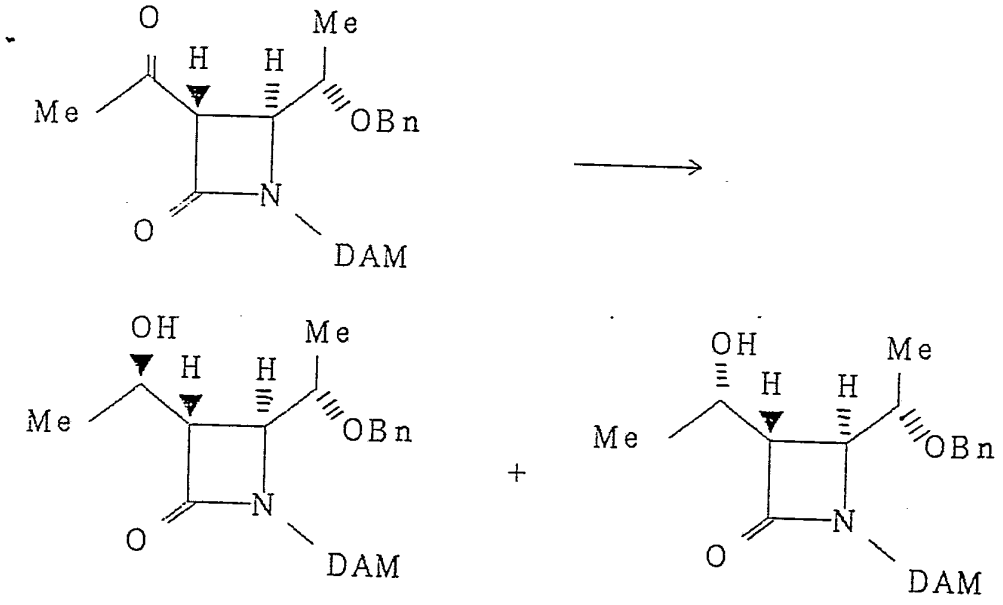
Ｍａｓｓ　ｍ／ｅ：473（Ｍ$^+$）.

382（Ｍ－91）$^+$.

Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）$\delta$＝1.09（3Ｈ，ｄ，Ｊ＝6.4Ｈｚ），2.26（3Ｈ，ｓ），3.74（1Ｈ，ｂｓ），3.76（3Ｈ，ｓ），3.78

（３Ｈ，ｓ），４．２９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２３．８Ｈｚ），５．７５（１Ｈ，ｓ），６．７９（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．０３－７．３１（９Ｈ，ｍ）．なお光学純度は光学活性なシフト試薬であるトリス〔３－（ヘプタフルオロプロピルヒドロキシメチレン）－ｄ－カンフォラト〕ユーロピウム（Ⅲ），〔Ｅｕ（ｈｆｃ）$_3$〕を使って、Ｈ－ＮＭＲを測定して決定した。その結果本品の光学純度は９６％ｅｅであった。

実　施　例　１－２




（３Ｓ，４Ｒ，１′Ｓ）－１－（ジ－ｐ－アニシルメチル）－３－アセチル－４－（１′－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－２－オン１３８（０．２９ｍｍｏｌ）とヨウ化カリウム４８ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液２．９ｍℓに０℃にてＫ－セレクトリド（登録商標）１ＭＴＨＦ溶液０．５ｍℓを加え３０分間攪拌した。１Ｎ塩

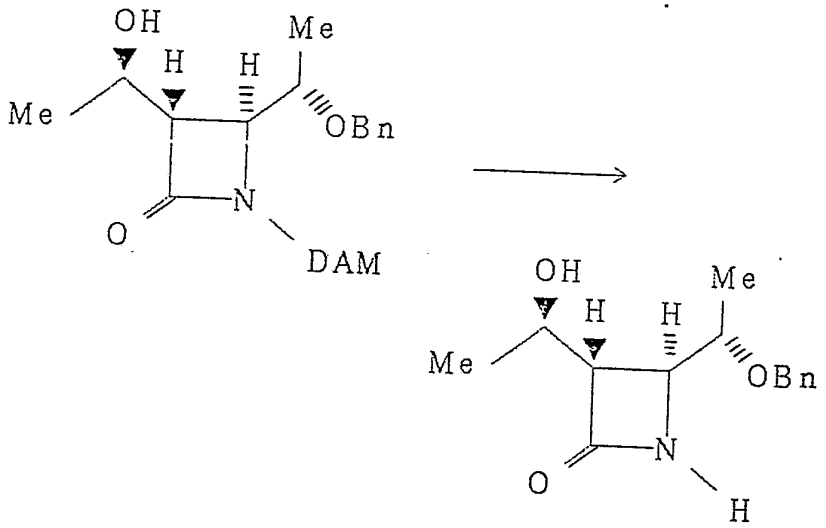
酸0.5mℓと酢酸エチル20mℓを加えて、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：アセトン＝1：0～9：1）で精製し、（3S，4R，1′R，1″S）－および（3S，4R，1′S，1″S）－1－（ジ－p－アニシルメチル）－3－（1′－ヒドロキシエチル）－4－（1″－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オンの混合物118mg（85％収率）を得た。この混合物についてベンセン－d6中でH－NMRスペクトルを測定したところ、（3S，4R，1′R，1″S）－体の1′位および1″位メチルのシグナルが0.94ppm（d，J＝6.2Hz）と1.19ppm（d，J＝6.2Hz）に、また（3S，4R，1′S，1″S）体のそれらが、0.86ppm（d，J＝5.9Hz）と1.15ppm（d，J＝6.4Hz）に観測された。それらのシグナルの強度比よりその生成比は約10：1と決定した。また重クロロホルム中で測定されたこの混合物のH－NMRスペクトルは下記の純品の（3S，4R，1′R，1″S）体のものほぼ同一であった。このジアステレオマー混合物をさらにシリカゲルTLC（エーテル）で分離し、低極性成分として純品の（3S，4R，1′R，1″S）－1－（ジ－p－アニシルメチル）3－（1′－ヒドロキシエチル）－4－（1″－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オ

ン106mg得た。

形　状：無色カラメル

H－NMR（CDCl$_3$）$\delta$＝1.13（3H，d，J＝5.9Hz），1.25（3H，d，J＝6.4Hz），2.86（1H，dd，J＝2.2，5.9Hz），3.49（1H，m），3.76（3H，s），3.78（3H，s），4.30（2H，dd，J＝13.4，31.4Hz），5.77（1H，s），6.79（4H，d，J＝8.5Hz），7.0～7.3（9H，m）．

実　施　例　1－3




（3S，4R，1′R，1″S）－1－（ジ－p－アニシルメチル）－3－アセチル－4－（1′－ヒドロキシエチル－4－（1″－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オン38.7mg（0.081mmol）を10%水－アセトニトリル溶液0.6mℓに溶かし、硝酸セリウム（Ⅳ）アンモニウム133mg（0.24mmol）の10

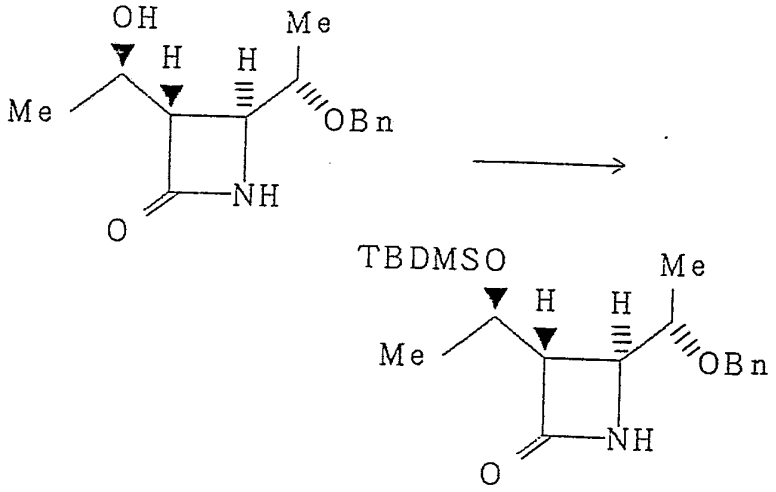
％水－アセトニトリル溶液を0.8mℓ加えた。室温で30分間撹拌の後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1mℓを加えた。クロロホルムで有機物を抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：アセトン＝4：1～2：1）で分離精製し、（3S，4R，1′R，1″S）－3－（1′－ヒドロキシエチル）－4－（1″－ベンジルオキシエチルアゼチジン－2－オン15.3mg（75％収率）を得た。

形　状：無色結晶

融　点：129－130℃

$^1$H－NMR（$CDCl_3$）$\delta$＝1.25（3H，d，J＝5.9Hz），1.31（3H，d，J＝6.4Hz），2.86（1H，m），3.58（2H，m），4.16（1H，m），4.55（2H，dd，J＝11.4，25.1Hz），5.95（1H，bs），7.25（1H，s）．

実　施　例　1－4

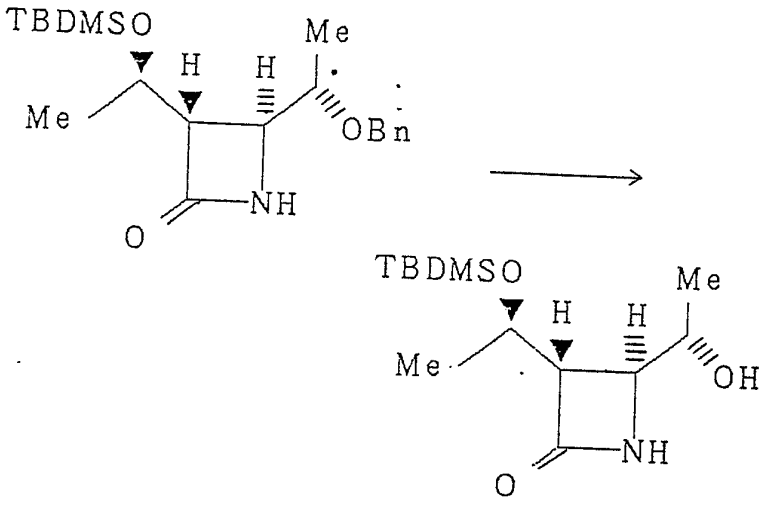



（3S，4R，1′R，1″S）－3－（1′－ヒドロキシエチル）－4－（1″－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オン6.5mg（0.026mmol）とイミダゾール3.5mg（0.052mmol）をDMF0.2mℓに溶かし、t－ブチルジメチルクロロシラン7.8mg（0.052mmol）を加えて室温で1夜撹拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：アセトン＝1：0～19：1）で精製し、（3S，4R，1′R，1″S）－3－（1′－t－ブチルジメチルシリルオキシエチル）－4－（1″－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オン9.2mg（97％収率）を得た。

形　状：無色カラメル

H－NMR（CDCl$_3$）$\delta$＝0.07（6H，s），0.87（9H，s），1.22（3H，d，J＝6.2Hz），1.25（3H，d，J＝5.9Hz），2.74（1H，m），3.52（2H，m），4.17（1H，quint，J≒6Hz），4.47（2H，dd，J＝11.7，24.8Hz），5.87（1H，bs），7.25（5H，s）．

実　施　例　1－5



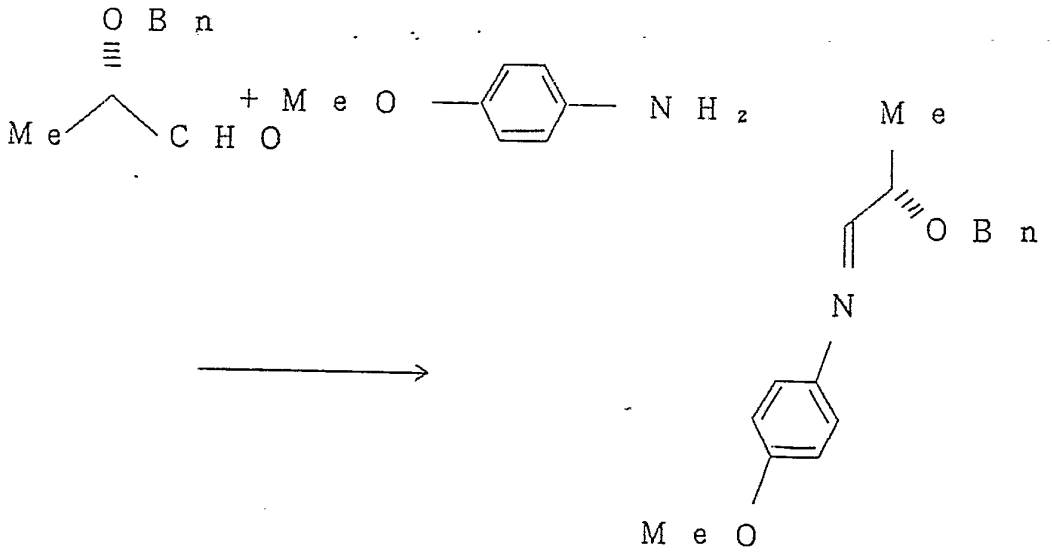

（3S，4R，1′R，1″S）－3－（1′－t－ブチルジメチルシリルオキシエチル）－4－（1″－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オン7.1㎎を酢酸エチル1mℓに溶かし、5％パラジウム－カーボン1㎎を加え、水素雰囲気下、室温で1夜撹拌した。触媒をセライトカラムで除去した後溶媒を留去して、（3S，4R，1′R，1″S）－3－（1′t－ブチルジメチ

ルシリルオキシエチル）－4－（1″－ヒドロキシエチル）アゼチジン－2－オン5.3mg（99%収率）得た。

形　状：無色カラメル

H－NMR（$CDCl_3$）$\delta$ = 0.08（6H，s），0.88（9H，s），1.23（3H，d，J = 6.2Hz），1.25（3H，d，J = 6.2Hz），2.85（1H，m），3.55（1H，dd，J = 2.2，6.8Hz），3.72（1H，m），4.20（1H，quint，J ≒ 6.2Hz），6.11（1H，s）．

参　考　例　4

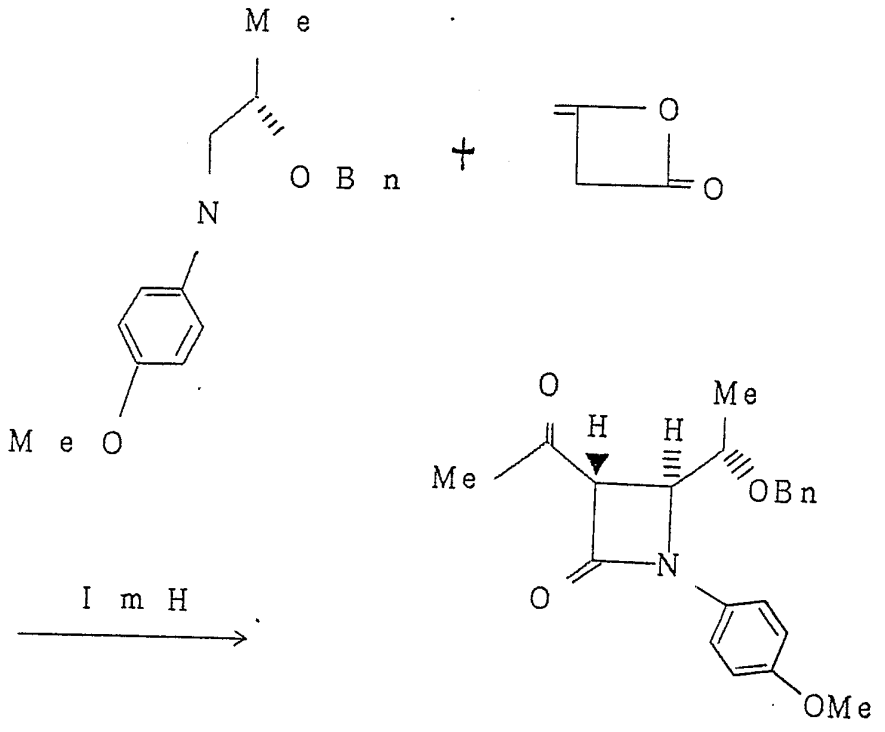



（2S）－2－ベンジルオキシプロパナール236mg（1.46mmol）をトルエン2mℓに溶かし、p－ア

ニシジン178mg（1.46mmol）と無水硫酸マグネシウム174mgを加え0℃で1時間攪拌した。不溶物をフィルターで除去した後、溶媒を減圧留去して（2S）－N－（2－ベンジルオキシ－1－プロピリデン）－p－アニシルアミンを定量的収率で得た。このものは不安定であるため直ちに実施例2の反応に用いた。

H－NMR（$CDCl_3$）；$\delta$ = 1.43（3H，d，J = 6.6Hz），3.81（3H，s），4.19（1H，dq，J = 5.5，6.6Hz），4.61（2H，s），6.86（2H，d，J = 9.2Hz），7.06（2H，d，J = 9.2Hz），7.33（5H，s），7.79（1H，d，J = 5.5Hz）．

実　施　例　2



参考例4で得た（2S）－N－（2－ベンジルオキシ－1－プロピリデン）－p－アニシルアミンをTHF 2.9mℓに溶かし、イミダゾール99mgを加えた後、－30℃に冷却してジケテン0.34mℓのTHF溶液2.6mℓを3時間かけて滴下した。さらに同温度で3日間撹拌した後1N塩酸水溶液1mℓを加えて室温で2時間撹拌した。酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：アセトン＝1：0～49：1）で分離精製し、（3S，4R，1′S）－1－（p－アニシル）－3－アセチル－4－（1′－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オンを133mg（26%収率）得た。

形　状：油　状

$[\alpha]_D^{20}$ －14.0°（c＝0.71，$CDCl_3$）.

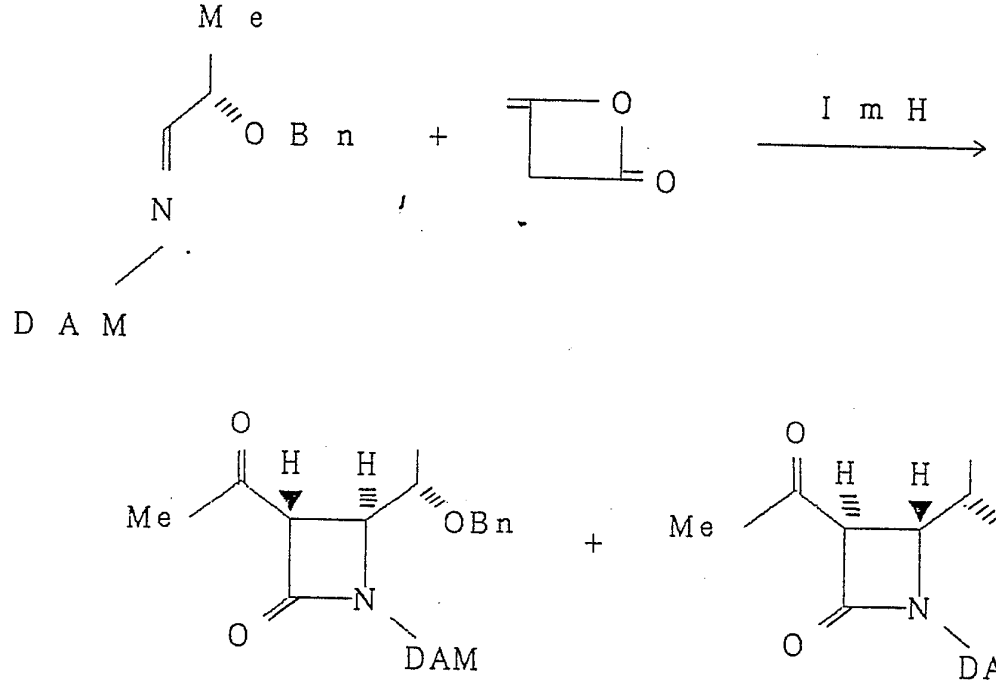
IR（neat）：2950，1753，1720，1514，1360，1249，1115，1029，830，740，700 $cm^{-1}$.

Mass　m／e 353（$M^+$）.

H－NMR（$CDCl_3$）　δ＝1.19（3H，d，J＝6.2Hz）；2.35（3H，s），3.77（3H，s），3.91（1H，quint，J≒

6.3Hz), 4.03 (1H, d, J = 2.5Hz), 4.50 (2H, dd, J = 11.8, 17.5Hz), 4.63 (1H, dd, J = 2.5, 6.3Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.2Hz), 7.25 (5H, s), 7.34 (2H, d, J = 9.2Hz).

実施例 3




(2S)-N-(2-ベンジルオキシ-1-プロピリデン)ジ-P-アニシルメチルアミン(0.500g(1.29mmoℓ)をTHF18mℓに溶かし、イミダゾール87.5mg(1.29mmoℓ)を加えた後-30℃に冷却してジケテン0.302mℓ(3.85mmoℓ)を3時間かけて滴下した。さらに同温度で1日撹拌した後、1N塩酸

水溶液2mℓを加えた。エーテルで有機物を抽出し有機層を飽和食塩水、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して粗製の（3S，4R，1′S）－および（3R，4S，1′S）－1－（ジ－P－アニシルメチル）－3－アセチル－4－（1′－ベンジルオキシエチル）アゼチジン－2－オンの混合物を得た。この混合物について、クロロホルム－d中でH－NMRスペクトルを測定したところ、（3S，4R，1′S）－体の3位アセチルのシグナルが2.26PPm(Singlet)に、また（3R，4S，1′S）－体のそれが2.32PPm(Singlet)に観測された。それらのシグナルの強度比よりその生成比は20：1と決定した。

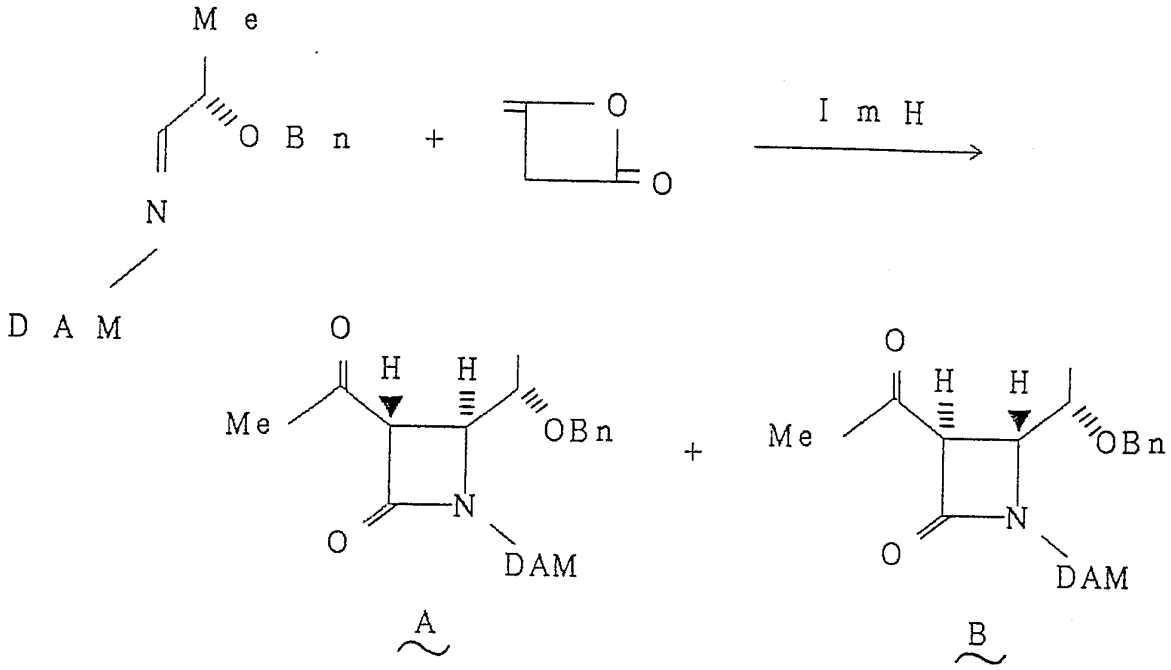
このジアステレオマー混合物をシリカゲルカラムヘキサン：酢酸エチル＝17：3～3：2）で分離生成し（3S，4R，1′S）体を0.336g（57%）得た。

本品は実施例1－1で得たものと融点、旋光度の他、IR，NMRおよびMassの各種スペクトルが一致した。

実施例 4及び5

実施例3と同様に処理して（2S）－N－（2－ベンジルオキシ－1－プロピリデン）ジ－P－アニシルメチルアミンからβ－ラクタム化合物の混合物（3S，4R，

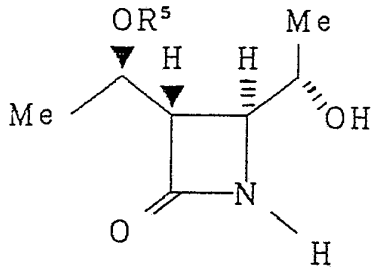
1′S）体（A）および（3R，4S，1′S）体（B）を得た。反応条件および結果を下記の表に示す。




| 実施例 No | 溶媒 | 比率 A：B | Aの収率 |
|---|---|---|---|
| 4 | $CH_3CN$ | 10：1 | 61% |
| 5 | $CH_2Cl_2$ | 11：1 | 59% |

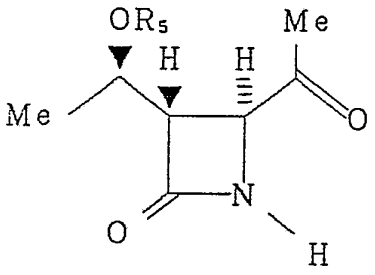
産業上の利用可能性：

一般式（1）で表わされるβ－ラクタム化合物は下記の合成工程により一般式（II）で示される4－アセトキシ－β－ラクタム誘導体に誘導できる。



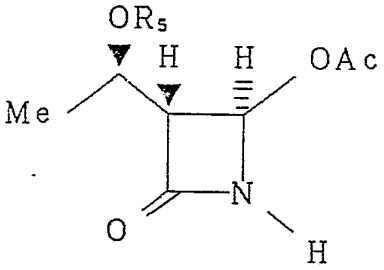

(1b′)

〔第6工程〕 ↓




(Ⅷ)

〔第7工程〕 ↓




(Ⅱ)

〔第6工程〕

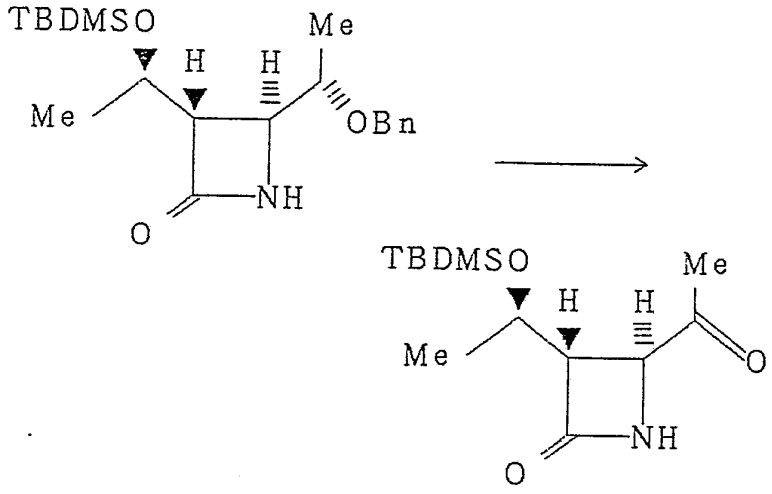
本工程は第5工程で得られたβ－ラクタム誘導体(1b')の4位側鎖上の2級アルコールを酸化して一般式(Ⅷ)で表わされる4－アセチル－β－ラクタムを合成する工程である。酸化剤としては通常の2級アルコールをケトンに酸化しうる酸化剤が用いられるが好適には、例えば三酸化クロム、ピリジニウムクロロクロメート、ピリジニウムジクロメート等のクロム酸類、ジメチルスルホキシド誘導体、ルテニウム化合物が用いられる。本反応は溶媒中で行われることが好ましく、溶媒としてはピリジン、コリジン、ルチジンなどの塩基性溶媒、ジメチルスルホキシド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどの極性非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジプチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル系溶媒が例示できる。反応は－78℃～150℃の間で円滑に進行する。

〔第7工程〕

本工程は、公知の方法（M．Shiozakiら、Tetrahedron，39，2399(1983)．、

およびT．Chibaら、Chem．Lett．，1985，651．）に従い、第6工程で得た4－アセチル－βラクタム（Ⅷ）を過酸で処理して4－アセトキシ－βラクタム（Ⅱ）へ導くものである。過酸としてはm－クロロ過安息香酸、過酢酸、過フタル酸などが例示できる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2－ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル系溶媒が例示できる。反応は0℃～50℃で円滑に進行する。

参　考　例　5

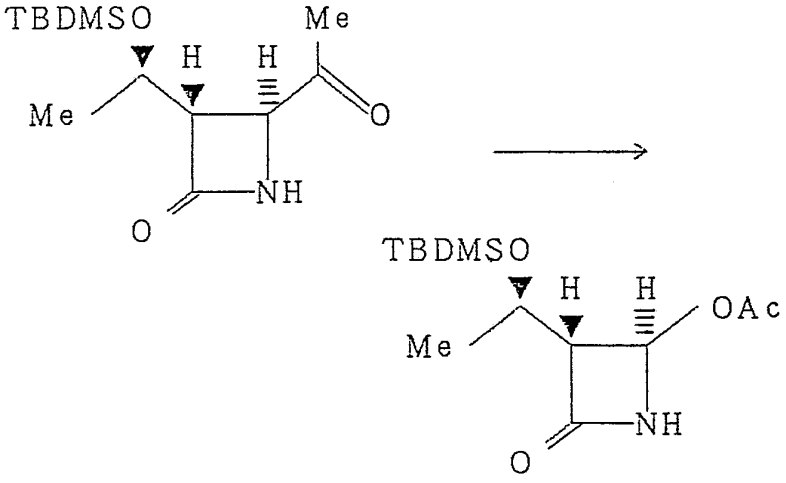


（３Ｓ，４Ｒ，１′Ｒ，１″Ｓ）－３－（１′－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエチル）－４－（１″－ヒドロキシエチル）アゼチジン－２－オン２．１㎎をピリジン　０．２‖とジクロロメタン０．３‖に溶かし、三酸化クロム７７㎎を加え室温で１時間撹拌した。反応溶液をシリカゲルカラム（ジクロロメタン：アセトン＝１：０～４：１）に通し無機塩を除き、溶媒を減圧留去して（３Ｓ，４Ｒ，１′Ｒ）－３－（１′－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエチル）－４－アセチル－アゼチジン－２－オン２．１㎎（定量的収率）を得た。

形　状：無色カラメル

Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）$\delta$＝０．１１（６Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），１．３１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），２．２５（３Ｈ，ｓ），３．０８（３Ｈ，ｍ），４．２８（２Ｈ，ｍ），６０５（１Ｈ，ｂｓ）．

参 考 例 6




（３Ｓ，４Ｒ，１′Ｒ）－３－（１′－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエチル）－４－アセチル－アゼチジン－２－オン１．９㎎を酢酸エチル０．２ｍℓに溶かし、メタクロロ過安息香酸１０㎎を加えて３５℃で２時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、亜硫酸水素ナトリウム水溶液　０．４ｍℓ、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してえられる残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝７：３）で精製し（３Ｓ，４Ｒ，１′Ｒ）－３－（１′－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエチル）－４－アセトキシ－アゼチジン－２－オン２．０㎎（定量的収率）を得た。

形　状：無色結晶

融　点：１０７～１０８℃（文献値　１０７～１０８℃；

W．J．Leanzaら、Tetrahedron，39，2505（1983）．）

IR（KBr）；2950，1787，1746，1235，1164，1080，1040，839，779 $cm^{-1}$．

Mass m／e；230（M－57）+

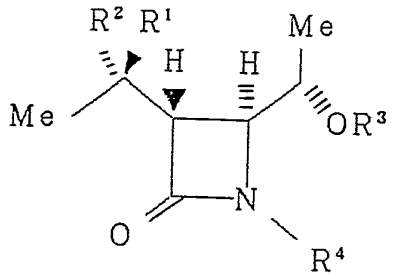
$[\alpha]_D^{20}$ +48.2°（c＝0.19，$CHCl_3$）

（文献値 $[\alpha]_D^{20}$ +50.0°（c＝0.41，$CHCl_3$）；W．J．Leanzaら、Tetrahedron，39，2505（1983）．）

H－NMR（$CDCl_3$）；δ＝0.07（6H，s）0.87（9H，s），1.26（3H，d，J＝6.4Hz），2.11（3H，s），3.18（1H，dd，J＝1.3，3.5Hz），4.23（1H，dq，J＝3.5，6.4Hz），5.84（1H，bs，6.51（1H，bs）．

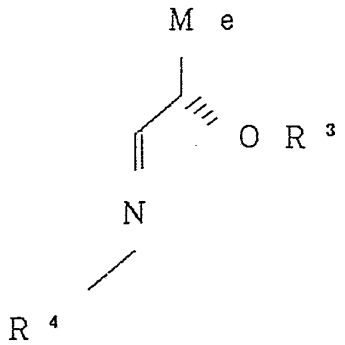
# 請　求　の　範　囲

一　般　式

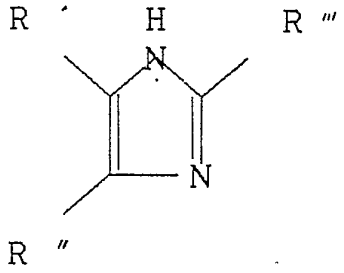


で表わされるβ－ラクタム化合物〔式中、$R^1$、$R^2$は一体となって酸素原子を表わすか、$R^1$、$R^2$の一方が水素原子のとき他方は水酸基または保護された水酸基を表わす。$R^3$は水素原子または水酸基の保護基を表わし、$R^4$は水素原子またはアミノ基の保護基を表わす。〕。

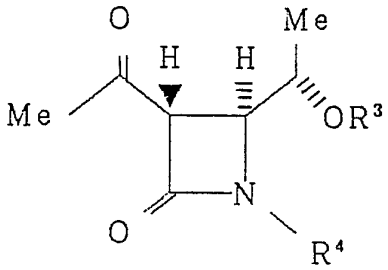
一　般　式



で表わされるイミン誘導体とジケテンとを、一般式



で表わされるイミダゾール誘導体の存在下、反応させることを特徴とする一般式



で表わされるβ－ラクタム化合物の製造方法〔式中，$R^3$は水素原子または水酸基の保護基を表わし、$R^4$は水素原子またはアミノ基の保護基を表わす。R′、R″及びR‖はそれぞれ水素原子、アルキル基又はアルケニル基を表わし、R′とR″は結合する相手と一体となって環を形成しうる。〕。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP87/00354

**I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER** (if several classification symbols apply, indicate all) [3]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl[4] C07D205/08

**II. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched [4]

| Classification System | Classification Symbols |
|---|---|
| IPC | C07D205/08 |

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [5]

**III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT** [14]

| Category * | Citation of Document, [16] with indication, where appropriate, of the relevant passages [17] | Relevant to Claim No. [18] |
|---|---|---|
| X | JP, A, 60-32765 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) 19 February 1985 (19. 02. 85) Page 1, & US, A, 4556514 & EP, A1, 106652 & ES, A1, 526759 | 1-2 |

* Special categories of cited documents: [15]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

**IV. CERTIFICATION**

| Date of the Actual Completion of the International Search [2] | Date of Mailing of this International Search Report [2] |
|---|---|
| August 21, 1987 (21. 08. 87) | September 7, 1987 (07. 09. 87) |
| **International Searching Authority** [1] | **Signature of Authorized Officer** [20] |
| Japanese Patent Office | |

# 国　際　調　査　報　告

国際出願番号PCT/JP 87/ 00354

## Ⅰ．発明の属する分野の分類

国際特許分類（IPC） Int. Cl⁴
C07D205／08

## Ⅱ．国際調査を行った分野

調　査　を　行　っ　た　最　小　限　資　料

| 分類体系 | 分類記号 |
|---|---|
| IPC | C07D205／08 |

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

## Ⅲ．関連する技術に関する文献

| 引用文献のカテゴリー※ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| X | JP, A, 60－32765（住友化学工業株式会社）<br>19．2月．1985（19．02．85）<br>第1頁，&US, A, 4556514<br>&EP, A1, 106652&ES, A1, 526759 | 1－2 |

※引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリーの文献

## Ⅳ．認　　証

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| 21．08．87 | 07.09.87 |

| 国際調査機関 | 権限のある職員 |
|---|---|
| 日本国特許庁（ISA/JP） | 特許庁審査官　谷口浩行　4C 7242 |