



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 164902

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 499/00

(21) Patentsøknad nr. 851310
(22) Inngivelsesdag 01.04.85
(24) Løpedag 01.04.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
345 Park Avenue,
New York, NY 10154,
US.

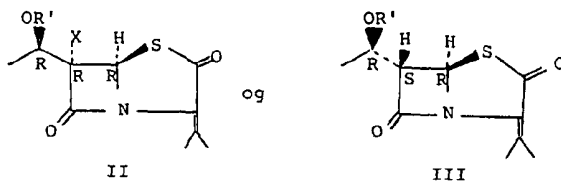
(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 07.10.85
(44) Utlegningsdag 20.08.90
(72) Oppfinner ALAIN MARTEL, Delson, CA,
JEAN-PAUL DARIS, St. Hubert,
CA.

(74) Fullmektig A/S Bergen Patentkontor, Bergen.

(30) Prioritet begjært 06.04.84, US, nr. 597765.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV EN KJEMISK
FORBINDELSE.

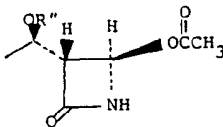
(57) Sammendrag Forbindelser med formlene



hvor X er klor, brom, jod eller fenylseleno, og R' er hydrogen eller en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe.

Fremstilling er beskrevet.

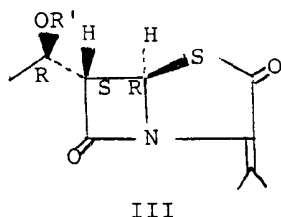
Disse forbindelser utgjør mellomprodukter ved en stereokontrollert fremgangsmåte for omdannelse av 6-aminopenicillansyre til et optisk aktivt azetidinon med formelen



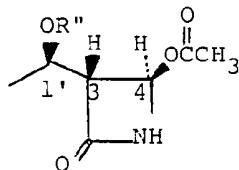
hvor R'' er en hydroksybeskyttende gruppe.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Fremgangsmåte til fremstilling av en kjemisk forbindelse med formelen III



Forbindelsene med formelen III er mellomprodukter som anvendes i en fremgangsmåte til omdannelse av 6-aminopencilliansyre til et optisk aktivt azetidinonmellomprodukt med formelen



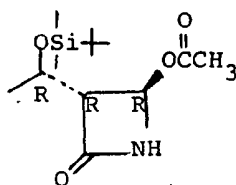
hvor R'' er en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe og hvor den absolutte konfigurasjon ved karbonatomene 1', 3 og 4 er R, R og R. De i og for seg kjente mellomprodukter med formelen (I) er nøkkelmellomprodukter ved fremstillingen av karbapenem- og penemantibiotika med en (R)-hydroksyetylsubstituent i 6-stillingen på karbapenem- eller penemkjernen og den absolutte konfigurasjon R og S i henholdsvis 5- og 6-stillingen. En lang rekke slike forbindelser, herunder det naturlige fermenteringsprodukt tienamycin, angis i patentlitteraturen og den vitenskapelige litteratur å ha eksepsjonell antibakteriell aktivitet.

Flere totalsynteser til fremstilling av de ovennevnte penem- og karbapenemantibiotika er kjent, men hittil har slike fremgangsmåter vært utilfredsstillende sett ut fra et kommersielt synspunkt på grunn av det store antall trinn som er nødvendige, og nødvendigheten av å atskille diastereomere blandinger, som dannes ved slike fremgangsmåter.

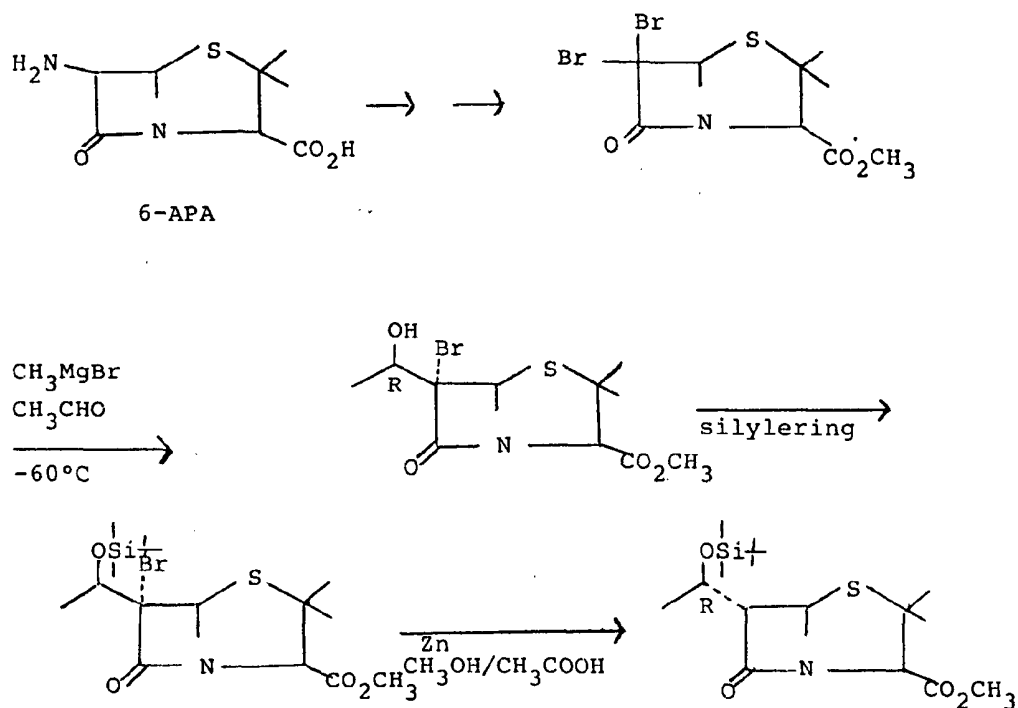
164902

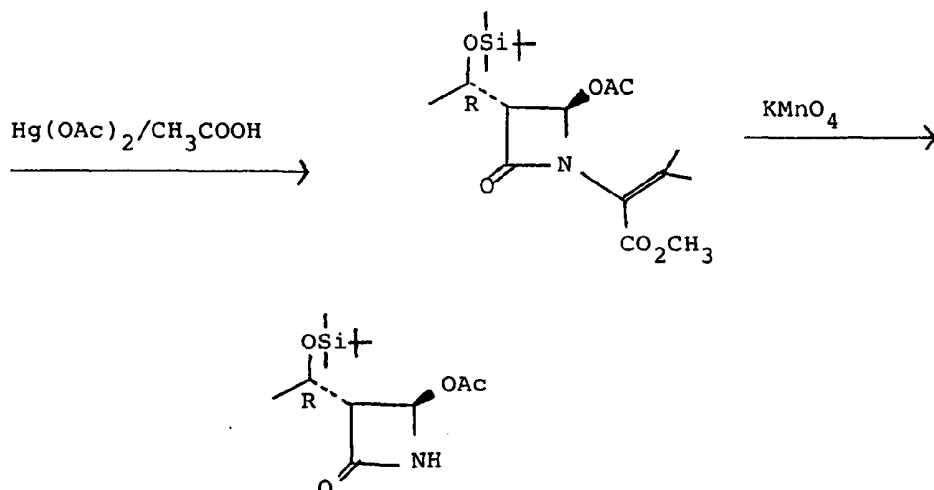
2

En fremgangsmåte til fremstilling av karbapenemer og penemer av den ovenfor beskrevne type har vært å anvende 6-aminopenicillansyre (6-APA) som utgangsmateriale, en lett tilgjengelig forbindelse som lettvis oppnås ved fermenteringsfremgangsmåter. Hirai et al. omtaler i Heterocycles Vol 17, 1982, p. 201-207 en fremgangsmåte til omdannelse av 6-APA til det optisk aktive 4-acetoksy-3-azetidinon med formelen



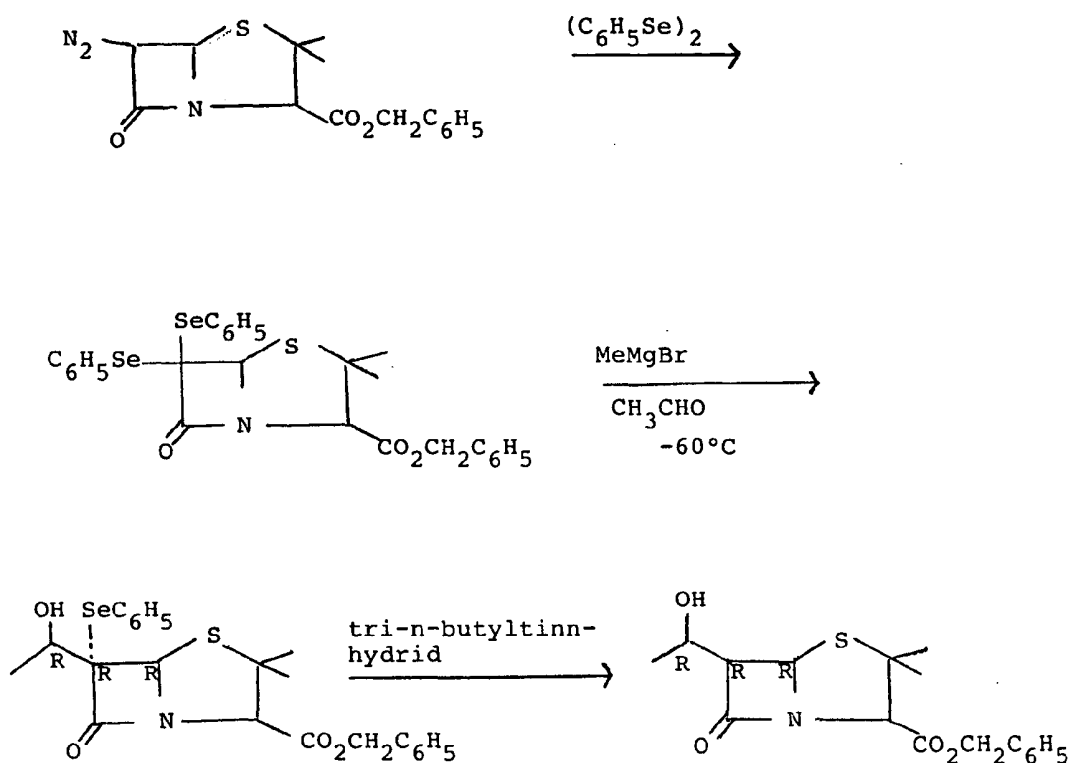
som ved kjente fremgangsmåter kan omdannes til biologisk aktive penemer og karbapenemer. Ved denne fremgangsmåte omdannes 6-APA til det ovenfor angitte azetidinon etter følgende reaksjonsskjema:





Nærmere bestemt forestres 6-APA til dannelselse av metylesteren og omdannes deretter ved kjente fremgangsmåter, f.eks. slike som er beskrevet i GB-patentskrift 2.045.755A til dannelselse av metylesteren av 6,6-dibrompenicillin. Denne ester hydroksy-liseres deretter ved metall-halogenombytningsmetoden som er kjent fra J. Org. Chem., Vol 42, 1977, p. 2960-2965, hvorved det dannes en blanding av cis- og transdiastereomerer, som i det minste i liten skala kan skilles kromatografisk, noe som gir den ønskete (R)-hydroksyetyl-cis-isomer. Denne isomer silyleres med tert-butyldimetyklorsilan, til dannelselse av det tilsvarende hydroksy-beskyttede mellomprodukt, som deretter underkastes reduktiv debromering med Zn, hvorved det dannes en blanding av cis- og trans-(R)-hydroksyetylproduktene, hvorfra den ønskete trans-isomer kan fraskilles. Den hydroksyetylerede penicillinester behandles deretter med $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ i eddiksyre for å spalte tiazolidinringen og dannet et 4-acetoksyazetidinonmellomprodukt, som oksyderes med KMnO_4 for å fjerne β -metylkrotonatdelen, noe som gir det ønskete optisk aktive 4-acetoksyazetidinonmellomprodukt.

I Tetrahedron Letters Vol 23 (39), 1982, p. 4021-4024 beskrives følgende reaksjonsskjema:



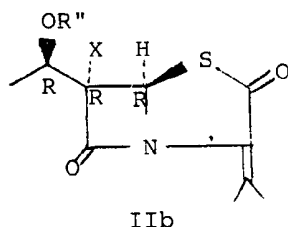
Diazopenicillinesterutgangsforbindelsen omdannes således til benzyl-6,6-bis(fenylselenenyl)penicillinat, som hydroksyetyleres med MeMgBr og CH_3CHO ved -60°C , til dannelse av en blanding av diastereomerer, hvorfra den ønskete cis-isomer kan isoleres.

Det optisk aktive 4-acetoksyazetidinon kan anvendes ved kjente fremgangsmåter til fremstilling av karbapenem- og penem-antibiotika. F.eks. beskrives i Tetrahedron Letters, Vol 23 (22), 1982, p. 2293-2296 omdannelsen av dette mellomprodukt til tienamycin, og i Chem. Pharm. Bull, Vol 29 (11), 1981, p. 3158-3172 beskrives anvendelsen av dette mellomprodukt til fremstilling av penemantibiotika.

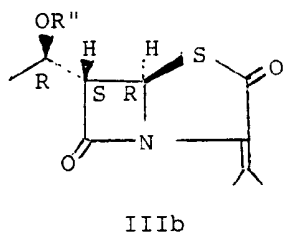
Selv om de ovenfor beskrevne fremgangsmåter er potensielt verdifulle til fremstilling av (8R)-hydroksyetylpenem- og karbapenemantibiotika i stor skala, lider de av mangel på stereospesifitet i aldolkondensasjonstrinnet og i reduksjonstrinnet, dvs. hydroksyetylering av dibrompenicillin eller bis(fenylselenenyl)-

pencillinester, og reduksjon av slike hydroksyetylerede mellomprodukter til fjerning av brom eller fenylselenogruppen gir en blanding av diastereomerer, som kan atskilles til dannelsen av det ønskete, optisk aktive produkt. En slik atskillelse, særlig i kommersiell skala, resulterer i fremgangsmåter som er mye mindre effektive enn de ellers kunne være.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kjennetegnes ved at et mellomprodukt med formelen



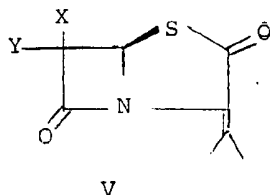
hvor R'' er en voluminøs triorganosilyl-hydroksybeskyttende gruppe og X er klor, brom, jod eller fenylseleno, reduseres i et inert organisk løsningsmiddel til dannelsen av en 5,6-trans-isomer med formelen IIIb



som isoleres.

Mellomproduktet med formelen IIb kan fremstilles ved at

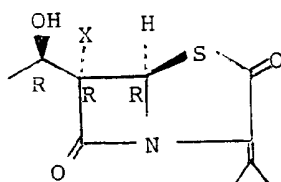
a) 6-aminopencillansyre omdannes ved i og for seg kjente fremgangsmåter til en anhydropenicillin med formelen



164902

hvor X og Y uavhengig av hverandre er klor, brom, jod eller fenylseleno (SeC_6H_5),

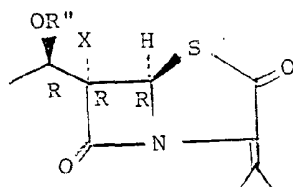
b) mellomproduktet (V) omsettes med en reaktant valgt blant Grignardreagenser med formelen R_1MgX og organolitiumforbindelser med formelen R_1Li , hvor R_1 er (laverse)alkyl eller aryl og X har den ovenfor angitte betydning, i et vannfritt, inert organisk løsningsmiddel og ved en temperatur i området fra 0 til -78°C og hvorefter det tilsettes acetaldehyd for utelukkende å fremstille et mellomprodukt med formelen



IIa

hvor X er som angitt ovenfor,

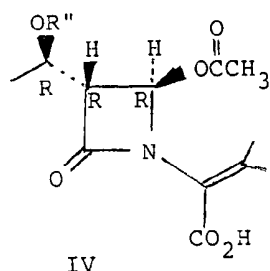
c) mellomproduktet (IIa) omdannes til det tilsvarende mellomprodukt med formelen



IIb

hvor R'' er en voluminøs triorganosilyl-hydroksybeskyttende gruppe, såsom tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldifenylsilyl eller triisopropylsilyl, og X er som angitt ovenfor.

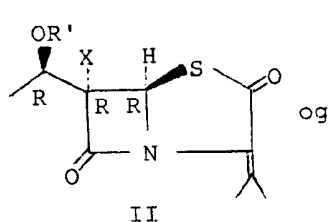
Tiazolidinringen i mellomproduktet (IIIb) kan spaltes til dannelse av et acetoksyazetidinon med formelen



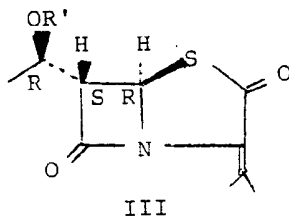
og mellomproduktet (IV) oksyderes for fjerning av β -metyl-krotonatdelen og fremstilling av det optisk aktive mellomprodukt (I).

Mellomproduktet (IIa) kan reduseres for beskyttelsen av hydroksygruppen.

Mellomproduktene med formlene

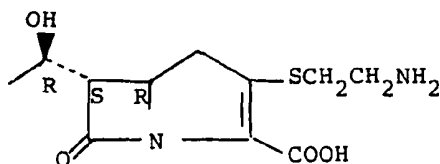


og



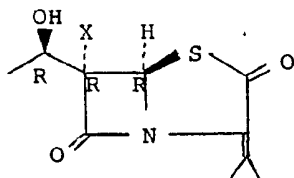
hvor X er klor, brom, jod eller fenylseleno og R' er hydrogen eller en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe, er hittil ukjente forbindelser.

Den foreliggende oppfinnelse gir en vesentlig forbedring av den kjente fremgangsmåte til omdannelse av 6-amino-penicillansyre til det viktige, optisk aktive acetoksyazetidinonmellomprodukt (I), som anvendes ved fremstilling av forskjellige karbapenem- og penemantibiotika, blant annet karbapenemet tienamycin, som har et vidt spektrum og som har formelen



Som angitt ovenfor omfatter kjente fremgangsmåter til fremstilling av (8R)-hydroksyetylkarbapenem- og -penemforbindelser via 6-APA en aldolkondensasjonsreaksjon for å innføre den ønskete 6-hydroksyetylsubstituent. En fremgangsmåte som er omtalt i litteraturen omfatter omdannelse av 6-APA til 6-acetylderivatet og deretter reduksjon av dette derivat til dannelsen av hydroksyetylpenicillinproduktet (JACS, Vol 103, 1981, p. 6765-6767). Reduksjonstrinnet er imidlertid ikke stereospesifikt, og den ønskete optiske isomer kan fraskilles fra en blanding av diastereomerer. Direkte hydroksyetylering av 6-halogenpenicillin, 6,6-dihalogenpenicillin eller 6,6-bis(fenylselenyl)penicillin er omtalt i f.eks. Chem. Phar. Bull., Vol 29 (10), 1981, p. 2899-2909, J. Org. Chem., Vol 42, 1977, p. 2960-2965, Heterocycles, Vol 17, 1982, p. 201-207 og Tetrahedron Letters, Vol 23 (39), 1982, p. 4021-4024, men denne fremgangsmåte har den ulempe at aldolreaksjonen på penicillinmellomproduktet ikke er stereospesifikk og at det er nødvendig å fraskille den ønskete (8R)-hydroksyetylisomer før man fortsetter med resten av trinnene i fremgangsmåten.

Det er en uventet iakttagelse at en aldolkondensasjonsreaksjon på visse 6,6-disubstituerte anhydro-penicilliner utelukkende resulterer i dannelsen av én stereoisomer, dvs. isomeren med formelen



X = klor, brom, jod
eller fenylseleno

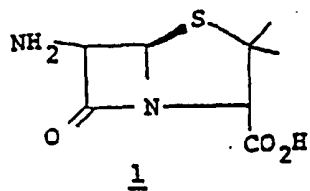
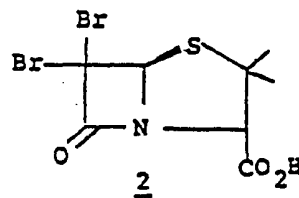
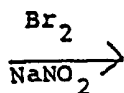
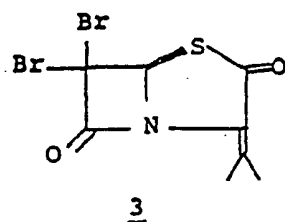
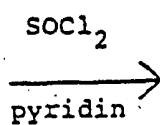
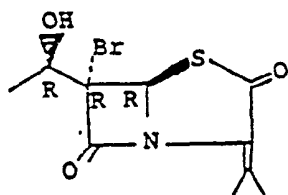
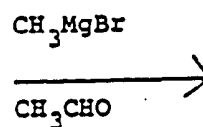
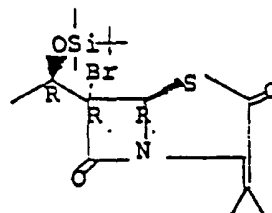
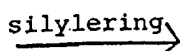
som har 5R, 6R, 8R stereokjemi. Denne stereospesifikke hydroksyetylering eliminerer nødvendigheten av spaltning av stereoisomerer etter dette trinn, og sammen med den stereoselektive reduksjonsfjerning av X under foretrukne betingelser

bedres anvendbarheten av 6-APA-veien ved fremstilling av penem- og karbapenemantibiotika.

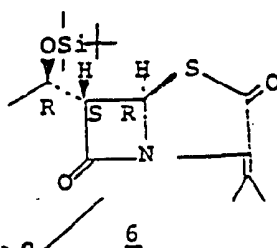
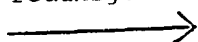
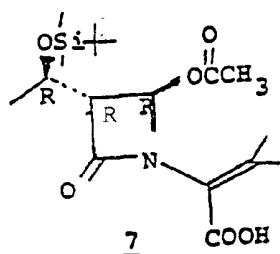
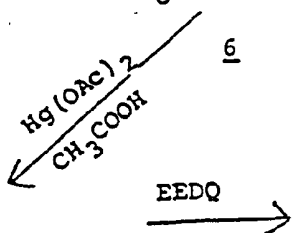
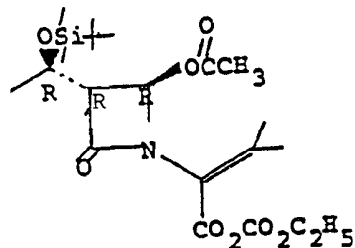
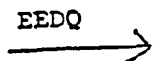
Det generelle reaksjonsskjema for fremgangsmåten er vist nedenfor i det tilfelle hvor en 6,6-dibrompenicillinutgangsforbindelse anvendes:

164902

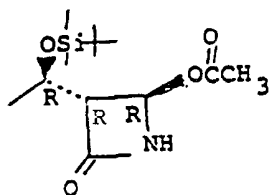
10

1
6-APA2345

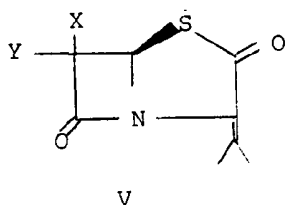
reduksjon

67

oksydasjon



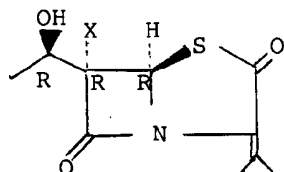
Mer detaljert om fremgangsmåten ovenfor: 6-APA omdannes først ved kjente fremgangsmåter til et 6,6-dihalogenhydropenicillin- eller 6,6-bis(fenylselenyl)anhydropenicillinmellomprodukt med formelen



hvor X og Y uavhengig av hverandre er klor, brom, jod eller fenylseleno. Mellomprodukter med formelen (V), som er utgangsforbindinger er kjente forbindelser eller fremstilles ved kjente fremgangsmåter. Disse mellomprodukter kan fremstilles ved å omdanne 6-APA til den tilsvarende 6,6-dihalogenpenicillansyre eller 6,6-bis(fenylselen)penicillansyre, dannet et syrehalogenid eller et blandet anhydrid derav og deretter omsette et sådant syrehalogenid eller -anhydrid med et tertiært amin til dannelsen av anhydropenicillin. I GB-patentskrift 2.406.755A omtales fremstilling av forskjellige 6,6-dihalogenpenicillansyrer, såsom 6,6-dibrompenicillansyre, 6-klor-6-jodpenicillansyre, 6-brom-6-jodpenicillansyre og 6,6-dijodpenicillansyre. I Tetrahedron Letters, Vol 23 (39), 1982, p. 4021-4024 omtales fremstilling av 6,6-bis(fenylselenyl)-penicilliner. Omdannelse av 6,6-dihalogenpenicillansyrer til de tilsvarende anhydropenicilliner er f.eks. omtalt i J. Chem. Soc. (C), 1969, p. 2123-2127, hvor fremstilling av 6,6-dibromhydropenicillin omtales spesifikt. I US-patentskrift 3.311.638 omtales generelle fremgangsmåter til omdannelse av penicilliner til anhydropenicilliner. De mest foretrukne anhydropenicillinutgangsforbindinger er 6,6-dihalogenanhydropenicilliner, fortrinnsvis 6,6-dibromanhydropenicillin og 6-brom-6-jodanhydropenicillin, mest foretrukket 6,6-dibromanhydropenicillin.

Anhydropenicillinutgangsforbindingen underkastes en aldolkondensasjonsreaksjon til frembringelse av det ønskete hydroksyetylerete mellomprodukt med formelen

164902



IIa

hvor X er klor, brom, jod eller fenylseleno, mest foretrukket brom, og hvor den absolutte konfigurasjon er 5R, 6R, 8R. Dette er nøkkeltrinnet, idet aldolkondensasjonen av anhydropenicillin-mellomproduktet utelukkende resulterer i dannelsen av den ønskete optisk aktive isomer, dvs. stereoisomeren med cis-konfigurasjon ved karbonatomene 5 og 6 og en (8R)-hydroksyetylsubstituent i 6-stilling. Denne uventede stereospesifikke aldolkondensasjon eliminerer det behov for spalting av diastereomerer som foreligger ved kjente fremgangsmåter, og øker derved i høy grad den praktiske anvendelighet av 6-APA-veien til fremstilling av karbapenem- og penem-sluttprodukter.

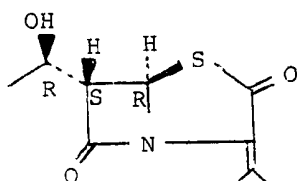
Aldolkondensasjonen kan utføres på stort sett samme måte som i omsetninger ifølge den kjente teknikk med penicilliner, se f.eks. J. Org. Chem., Vol 42 (18), 1977, p. 2960-2965. Det dannes først et enolat ut fra 6,6-dihalogenanhydropenicillin ved en metall-halogenutbytningsreaksjon ved temperaturer under 0°C, f.eks. 0 - -78°C, under anvendelse av en organolitiumreaktant eller et Grignardreagens, og deretter omsettes det således dannete enolat in situ med overskudd av acetaldehyd til dannelsen av det hydroksyetylerede produkt.

Aldolreaksjonstrinnet utføres i et inert, vannfritt organisk løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, toluen, dioksan, dimetoksyetan eller blandinger av disse ved temperaturer under 0°C, fortrinnsvis under -20°C. Enolatet dannes ved anvendelse av ca. 1 molekvivalent organolitiumreaktant eller Grignardreagens.

Foretrukne organolitiumreaktanter er sådanne av typen R_1Li , hvor R_1 er (lavere)alkyl, dvs. C_{1-6} -alkyl eller aryl, dvs. C_{6-10} -aryl, såsom fenyl. Et eksempel på en egnet organolitiumreaktant er n-butyllitium. Grignardreagenset er fortrinnsvis et reagens av typen R_1MgX , hvor R_1 er C_{1-6} -alkyl eller C_{6-10} -aryl og X er klor, brom eller jod. Foretrukne Grignardreagenser er CH_3MgBr og

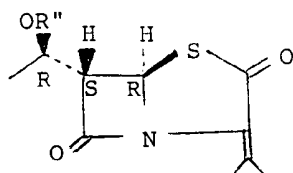
CH_3MgCl . En foretrukket utførelsesform omfatter anvendelse av CH_3MgCl ved en temperatur på $-40 - -45^\circ\text{C}$. En annen foretrukket utførelsesform omfatter anvendelse av CH_3MgBr ved en temperatur på ca. -20°C . Etter fremstilling av enolatet tilsettes et molart overskudd av acetaldehyd til dannelsen av den ønskete hydroksy-etylerte isomer.

Mellomproduktet (IIa) kan deretter underkastes reduksjon til dannelsen av mellomproduktet



IIIa

eller alternativt og fortrinnsvis kan mellomproduktet (IIa) først omdannes til det tilsvarende anhydropenicillinmellomprodukt, hvori hydroksylgruppen er beskyttet ved hjelp av en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe, og deretter reduseres til dannelsen av det hydroksybeskyttede mellomprodukt



IIIb

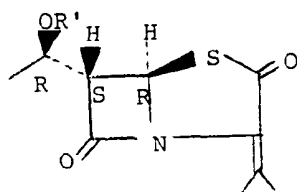
hvor R'' er en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe. Dersom reduksjonen utføres direkte med mellomproduktet (IIa), beskyttes hydroksylgruppen i produktet (IIIa) til dannelsen av mellomproduktet (IIIb) før det etterfølgende tiazolidinringspaltingstrinn.

164902

Det viste seg helt uventet at anvendelse av en voluminøs triorganosilylhydroksybeskyttende gruppe, såsom tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldifenylsilyl eller triisopropylsilyl, stort sett utelukkende resulterer i dannelsen, f.eks. ca. 95%, av den ønskete trans-isomer (IIIb), mens anvendelse av andre hydroksybeskyttende grupper eller ubeskyttet mellomprodukt (IIa) også resulterer i dannelse av den uønskete cis-isomer i mengder som er tilstrekkelig til å nødvendiggjøre spaltningsstrinn.

Silylering kan utføres ved anvendelse av et egnet silyleringsmiddel (f.eks. silylklorid eller silyltriflat) i et inert organisk løsningsmiddel, såsom metylenklorid, tetrahydrofuran, dioksan, dimetoksyetan, kloroform eller dietyleter, eller i nærvær av en base, f.eks. en organisk base som pyridin, 2,6-lutidin, imidazol eller trietylamin. Selv om silylering kan utføres i et bredt temperaturområde, foretrekkes det å benytte temperaturer i området fra -40°C opp til $+5^{\circ}\text{C}$. I en foretrukket utførelsesform silyleres hydroksygruppen av mellomproduktet (IIa) eller (IIIa) med triisopropylsilyltriflat, tert-butyldifenylsilyltriflat eller tert-butyldimetylsilyltriflat i metylenklorid, tetrahydrofuran, kloroform, toluen eller dietyleter, mest foretrukket tetrahydrofuran eller metylenklorid, ved temperaturer på ca. 0°C .

Det hydroksybeskyttende mellomprodukt (IIb) underkastes reduksjon for å fjerne halogen eller fenylselenogruppen og danne det ønskete 5R, 6S produkt

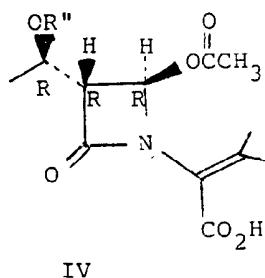


III

hvor R' mest foretrukket er en voluminøs triorganosilylgruppe, såsom triisopropylsilyl, tert-butyldifenylsilyl eller tert-butyl-dimetylsilyl. Reduksjonen kan utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel, såsom sink-sølv, sink-kobber, SnI_2 , tinnhydrid, sink-amalgam, sink eller sink aktivert med syre (f.eks. HCl eller CH_3COOH) eller ved hjelp av katalytisk hydrogenering. Det anvendes vanligvis et inert løsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dietyl-eter, metanol, etanol, isopropanol, eddiksyre, blandinger av eter og alkoholiske løsningsmidler etc. Ifølge en foretrukket utførelsesform anvendes sink-sølv i et løsningsmiddelsystem av THF og CH_3OH . En annen foretrukket utførelsesform omfatter anvendelse av sink aktivert med syre, fortrinnsvis HCl eller eddik-

syre. Reduksjonen kan utføres i et bredt temperaturområde, f.eks. fra -45°C opp til romtemperatur. Reduksjonstrinnet frembringer vanligvis den mest ønskete trans (5R,6S)isomer som hovedprodukt med kun mindre mengder av den mindre ønskete cis-isomer. Dersom mellomproduktet (IIa) som nevnt ovenfor omdannes til et hydroksybeskyttet mellomprodukt (IIb), hvor R'' er en voluminøs triorgano-silylgruppe, såsom triisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl eller tert-butyldifenylsilyl, er reduksjonen av forbindelsen (IIb) stort sett stereospesifikk, og det dannes nesten utelukkende den ønskete trans-isomer. Under slike foretrukne betingelser kan således produktet fra reaksjonstrinnet anvendes direkte i det etterfølgende reaksjonstrinn uten at det er nødvendig først å fraskille det uønskete cis-isomerkoprodukt.

Etter reduksjon omdannes anhydropenicillinmellomproduktet (III), om nødvendig etter hydroksygruppebeskyttelse, ved i og for seg kjente reaksjonstrinn til det ønskete acetoksyazetidinonmellomprodukt (I). I den mest foretrukne utførelsesform underkastes det hydroksybeskyttede mellomprodukt (IIIb) med den ønskete kiralitet ved karbonatomene 5, 6 og 8 således tiazolidinring-spaltning, f.eks. med $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ i eddiksyre til dannelsen av mellomproduktet



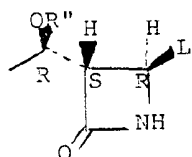
hvor R'' er en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe, og dette mellomprodukt (IV) oksyderes deretter til dannelsen av det ønskete optisk aktive mellomprodukt (I). Tiazolidinringsspaltningen er beskrevet i litteraturen og kan utføres ved f.eks. å omsette mellomproduktet (IIIb) i eddiksyre eller en blanding av eddiksyre og et inert organisk løsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran eller dioksan, med et kvikksølv-II-salt, såsom $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ eller HgCl_2 ved en temperatur på mellom 0 og 40°C .

Fjerning av krotonatdelen utføres ved oksydasjon av mellom-

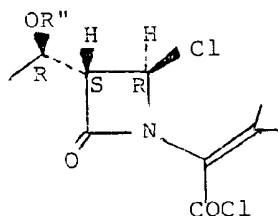
produktet (IV). Anvendelse av ozonolyse (f.eks. O_3 i CH_2OH) gjør det mulig å oksydere syren (IV) direkte til mellomproduktet (I). Kjemiske oksydasjonsmidler som $KMnO_4$, $KMnO_4$ med faseoverføringskatalysatorer, $KMnO_4/NaIO_4$ og $RuO_4/NaIO_4$ gjør det vanligvis nødvendig å beskytte karboksylsyregruppen i forbindelsen (IV) før oksydasjon, f.eks. ved omdannelse til en ester eller et anhydrid.

Den ovenfor beskrevne omsetning kan selvfølgelig ved veloverveid utvelgelse av løsningsmidler utføres uten isolering av ett eller flere mellomprodukter i sekvensen. Når det er mulig kan mellomprodukter alternativt isoleres som krystallinske materialer og eventuelt renses ved omkrystallisasjon før man går videre med de etterfølgende reaksjonstrinn.

Det vil være klart for fagfolk at fremgangsmåten, selv om den er beskrevet i forbindelse med fremstilling av acetoksyazetidinon (I), lettvis kan modifiseres for å fremstille andre verdifulle azetidinonmellomprodukter av typen



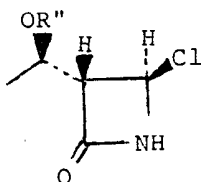
hvor L er en konvensjonell, fraspaltbar gruppe. Mellomproduktet (IIIb) ovenfor kan f.eks. underkastes klorinolyse (Cl_2/CH_2Cl_2 , $-15^\circ C$) til dannelse av



som kan oksyderes, etter omdannelse til den tilsvarende syre eller ester, slik som beskrevet ovenfor med hensyn til det tilsvarende acetoksyderivat, til dannelse av klormellomproduktet med formelen

164902

18



(R)-hydroksyetylazetidinonmellomproduktet som fremstilles ifølge oppfinnelsen, dvs. mellomproduktet (I) eller en analog derav, såsom den ovennevnte klorforbindelse, kan lett omdannes ved kjente fremgangsmåter til tienamycin og andre karbapenem- og penemderivater med verdifull antibakteriell aktivitet.

Oppfinnelsen vil bli nærmere belyst i de etterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling av (4R)-acetoksy-(3R)-[(1'R)-(tert-butyldimethylsilyloksy)etyl]-2-azetidinon fra anhydro-6,6-dibrompenicillin



A. Anhydro-6,6-dibrompenicillin



En kald (is-metanolbad)løsning av 20,00 g (55,56 mmol) 6,6-dibrompenicillansyre i 200 ml CH_2Cl_2 ble behandlet dråpevis med 8,00 ml (58,4 mmol) trietylamin og omrørt i 15 minutter. Til løsningen ble det dråpevis tilsatt 8,40 ml (61,2 mmol) tri-fluoreddiksyreanhydrid. Den ble omrørt i 30 minutter og deretter behandlet dråpevis med 4,8 ml (61,2 mmol) pyridin. Blandingen

ble omrørt i 30 minutter ved -10°C og deretter i 18 timer ved 5°C . Blandingen ble vasket i rekkefølge med 1N vandig HCl, vann, 1M vandig NaHCO_3 samt slatvann og tørket med MgSO_4 . Den etter avdampning av løsningsmidlet oppnådde rest ble løst igjen i etylacetat (EtOAc) og behandlet med aktivt kull, hvorved det ble oppnådd 16,1 g (47,2 mmol) av tittelforbindelsen (utbytte 85%), smp. $102-103^{\circ}\text{C}$ (CH_3OH).

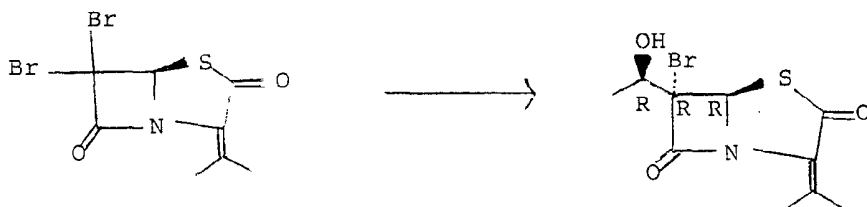
^1HMR (CDCl_3 , 80 MHz): δ : 5,80 (1H, s, H-5), 2,21 (3H, s, CH_3) og 2,15 ppm (3H, s, CH_3);

IR (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1800 (s, β -laktam $\text{C}=\text{O}$), 1708 (s, lakton $\text{C}=\text{O}$) og 1640 cm^{-1} (w, olefin);

$[\alpha]_D^{22} + 88,9^{\circ}$ (c, 0,144, CH_3OH).

Analyse for $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{SBr}_2$: Beregnet: C: 28,17, H: 2,07, N: 4,10
Funnet: C: 28,08, H: 1,98, N: 4,06.

B. Anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroksyetyl]penicillin



15,02 g (44 mmol) anhydro-6,6-dibrompenicillin ble løst i 450 ml kald (-78°C) tetrahydrofuran, behandlet dråpevis med 18,0 ml av en 2,85 molar løsning av MeMgBr (51,3 mmol) i eter og omrørt i 20 minutter ved -78°C . Det resulterende magnesiumenolat ble opptatt i overskudd av acetaldehyd (25 ml, 0,45 mol) og omrørt i 20 minutter. Det kjølede bad ble fjernet, og til reaksjonsblandingen ble det tilsatt 70 ml 1N vandig HCl og 300 ml eter. Den vandige fase ble fjernet og ekstrahert med 2 x 200 ml eter. De organiske faser ble kombinert, vasket i rekkefølge med 1N vandig HCl, vann, 1M vandig NaHCO_3 samt saltvann og tørket med MgSO_4 . Løsningsmidlet ble fjernet, hvorved det ble oppnådd 13,08 g (42,7 mmol) av tittelforbindelsen som en olje (97% utbytte):

^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) og 1,31

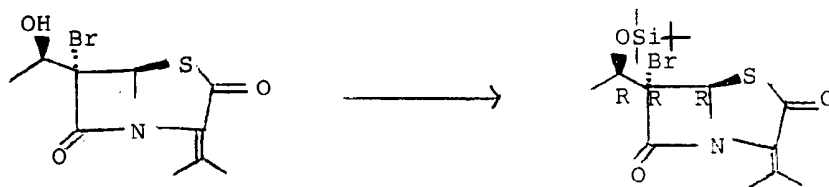
164902

20

ppm (3H, d, $J=6,0$ Hz, CH_3). IR (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 3560 (m, OH), 1785 (s, β -laktam C=O), 1710 (s, lakton C=O) og 1635 cm^{-1} (m, olefin);
 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 83,8^\circ$ (c, 0,128, MeOH).

Analyse for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{SBrSi}$: Beregnet: C: 39,23, H: 3,95, N: 4,57
 Funnet: C: 38,31, H: 4,63, N: 4,61.

C. Anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-tert-butyldimetylsilyloksy]-etyl]penicillin



Til 60 ml av en kald (isbad)metylenkloridløsning av 6,0 g (19,6 mmol) anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroksyetyl]penicillin ble det tilsatt 4,50 ml (39 mmol) 2,6-lutidin, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 7,8 ml (34 mmol) tert-butyldimetylsilyl-triflat. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 1 time, og deretter vasket med 1N vandig HCl, vann, 1M vandig NaHCO_3 samt saltvann. Den resulterende organiske fase ble tørket med MgSO_4 , tynnet med et tilsvarende volum av en blanding av eter-petroleter = 1:2 og behandlet med aktivt trekull. Den faste rest etter avdampning av løsningsmidlet ble løst igjen i varm heksan og hensatt til krystallisasjon, hvorved det ble dannet 5,35 g av tittelforbindelsen. Morluten ble konsentrert, behandlet med aktivt trekull og hensatt kaldt ved 5°C til krystallisasjon (1,28 g). Kombinasjonen av de to utbytter ga 6,63 g (15,7 mmol, utbytte 80,6%) av det beskyttede hydroksylderivat, smp. 116-117°C (MeOH):
 ^1HMR (CDCl_3) δ : 5,53 (1H, s, H-5), 4,27 (1H, q, $J=6,1$ Hz, H-1'), 2,20 (3H, s, CH_3), 2,13 (3H, s, CH_3), 1,28 (3H, d, $J=6,1$ Hz, CH_3), 0,91 (9H, s, tert-butyl), 0,09 (3H, s, CH_3) og 0,07 (3H, s, CH_3). IR (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1785 (s, β -laktam C=O), 1700 (s, lakton C=O) og 1635 cm^{-1} (m, olefin)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 119,6^\circ$ (c, 0,14 MeOH);

Analyse for $C_{16}H_{27}NO_3SBrSi$: Beregnet: C: 45,60, H: 6,45, N: 3,32
 Funnet: C: 46,38, H: 6,02, N: 3,23.

D. Anhydro-6 α -(1'R)-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl]penicillin



Til en løsning av 1,00 g (2,38 mmol) anhydro-6 α -brom-6 β -(1'R)-tert-butyldimetylsilyloxy)etyl penicillin i 25 ml av en 25 prosentig blanding av THF-MeOH avkjølt til -45°C ble det tilsatt 10 g Zn (Ag)^x). Blandingen ble omrørt inntil alt utgangsmaterialet var oppbrukt (tynnsljtskromatografiplate, R_f 0,4, 2% CH₃CN/CH₂Cl₂ og deretter filtrert gjennom en "Celite"-pute i en kald 1M vandig NH₄Cl-løsning. Fasene ble rystet og atskilt, og den vandige fase ble ekstrahert med 3 x 10 ml eter. De organiske faser ble kombinert og vasket i rekkefølge med 1N vandig HCl, vann, 1M vandig NaHCO₃ samt saltvann og tørket med MgSO₄. Inndampning av løsningsmidlet ga 815 mg (2,38 mmol, utbytte 99,6%) av en olje som krystalliserte i vakuum. HPLC-analyse av faststoffet viste følgende forhold: Utgangsmateriale 0,70%, cis-isomer 2,51% og tittelforbindelsen 96,79%, smp. 56-57°C (MeOH), ¹HMR (CDCl₃) δ : 5,29 (1H, d, J=1,8, H-5), 4,34 (1H, dq, 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, CH₃), 2,08 (3H, s, CH₃), 1,25 (3H, d, J=6,3 Hz, CH₃), 0,89 (9H, s, tert-butyl) og 0,09 ppm (6H, s, CH₃). IR (CH₂Cl₂) ν_{maks} : 1775 (s, β -laktam C=O), 1695 (s, lakton = C=O) og 1635 cm⁻¹ (m, olefin), $[\alpha]_D^{22} + 42,8^\circ$ (c, 0,114, MeOH).

Analyse for $C_{16}H_{27}NO_3SSi$: Beregnet: C: 56,10, H: 8,24, N: 4,09,
 S: 9,38,
 Funnet: C: 56,25, H: 7,82, N: 4,07,
 S: 9,04.

Den tilsvarende 6 β -(1'R)isomer ble isolert som en olje:

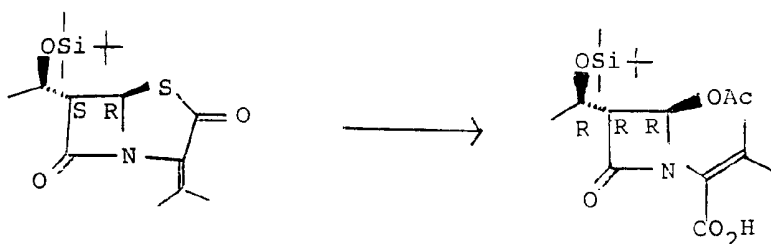
164902

22

^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-butyl), 0,10 (3H, s, CH_3) og 0,06 ppm (3H, s, CH_3). IR (CH_2Cl_2) δ_{maks} : 1785 (s, β -laktam C=O), 1695 (s, lakton C=O) og 1635 cm^{-1} (m, olefin), $[\alpha]_D^{22} + 171,2^\circ$ (c, 0,084, MeOH).

x) Sinksølvforbindelse fremstilles av 1 del sølvacetat og 11,7 deler Zn.

E. α -[(3R)-[(1'R)-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl](4R)-acetoksy-2-azetidinon-1-yl]- β -metylkrotonsyre



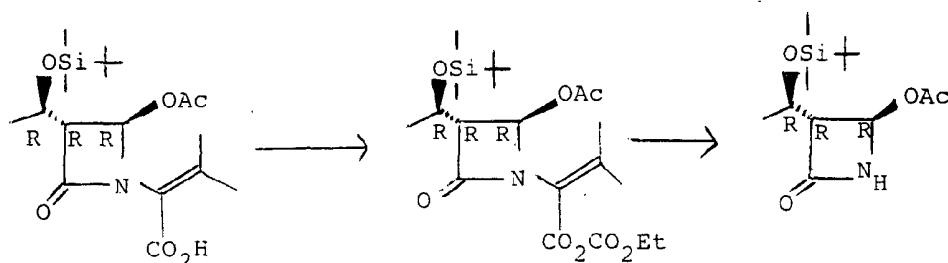
En løsning av 5,00 g (14,6 mmol) anhydro-6 α -[(1'R)-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl]penicillin i 75 ml eddiksyre ble behandlet ved 22°C med 14 g (44 mmol) kvikksølvacetat og omrørt i 24 timer. Til blandingen ble det tilsatt ytterligere 9,3 g (29 mmol) kvikksølvacetat, og omrøringen fortsatte i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en "Celite"-pute, og faststoffet ble vasket med eddiksyre. Filtratet ble tynnet med 150 ml vann og ekstrahert med 5 x 40 ml eter. De organiske ekstrakter ble kombinert, vasket med 3 x 40 ml saltvann, tørket med MgSO_4 og behandlet med trekull. Avdampning av løsningsmidlet ga 5,33 g (13,8 mmol, utbytte 95%) av en olje som krystalliserte i vakuum, smp. 119-120°C (CH_2Cl_2 /petroleumeter = 9:1).

^1HMR (CDCl_3) δ : 6,32 (1H, d, $J=1,4$, H-4), 4,24 (1H, midtre av 5 linjer $J=6,0$, H-1'), 3,20 (1H, dd, $J=1,4$, $J=5,8$, H-3), 2,24 (2H, s, CH_3), 2,05 (3H, s, CH_3CO_2), 1,97 (3H, s, CH_3), 1,29 (3H, d, $J=6,3$, CH_3), 0,86 (9H, s, tert-butyl), 0,08 (3H, s, CH_3), og 0,05 ppm (3H, s, CH_3). IR (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1770 (s, β -laktam C=O), 1745 (m, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 1690 (m, CO_2H) og 1620 cm^{-1} (w, olefin),

$[\alpha]_D^{22} + 18,9^\circ$ (c, 0,088, MeOH).

Analyse for $C_{18}H_{31}NO_6Si$: Beregnet: C: 56,07, H: 8,10, N: 3,63
 Funnet: C: 56,00, H: 8,25, N: 3,73.

F. (4R)-acetoksy-(3R)-[(1'R)-(tert-butyldimetylsilyloxy)-ethyl]-2-azetidinon



Til en løsning av 2,0 g (5,2 mmol) α -(3R)-[(1'R)-(tert-butyldimetylsilyloxy)ethyl]-2-azetidinon-1-yl]- β -metylkrotonsyre i 30 ml CH_2Cl_2 ble det tilsatt 1,63 g (6,20 mmol) EEDQ ved $-15^\circ C$ (is-MeOH-bad). Avkjølingsbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen omrørt i 18 timer ved $22^\circ C$. Den ble i rekkefølge vasket med 1N vandig HCl, vann, 1M vandig $NaHCO_3$ samt saltvann og tørket med $MgSO_4$. Avdampning av løsningsmidlet ga 2,14 g (utbytte 93,3%) av et blandet anhydrid som karboksylsyrebeskyttet derivat.

1HMR ($CDCl_3$) 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-butyl), 0,08 (3H, s, CH_3) og 0,05 ppm (3H, s, CH_3). IR (CH_2Cl_2) ν_{maks} : 1800 (s, blandet anhydrid), 1775 (s, β -laktam C=O), 1750 (s, acetat C=O) og 1625 cm^{-1} (w, olefin).

2,10 g (4,76 mmol) av det således oppnådde blandete anhydrid ble løst i 30 ml CH_2Cl_2 avkjølt til $-78^\circ C$ (acetontørrebad) og ozonolysert, inntil alle utgangsforbindelsene var forsvunnet, etter 1,5 time. Den kalde løsning ($-78^\circ C$) av ozonid ble redusert med 6 ml $(CH_3)_2S$ og omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. 30 ml metanol ble tilsatt, etterfulgt av 1,2 ml 2,6-lutidin. Blandingen ble omrørt ved $22^\circ C$ i 2 timer, tynnet med eter, vasket med 1N

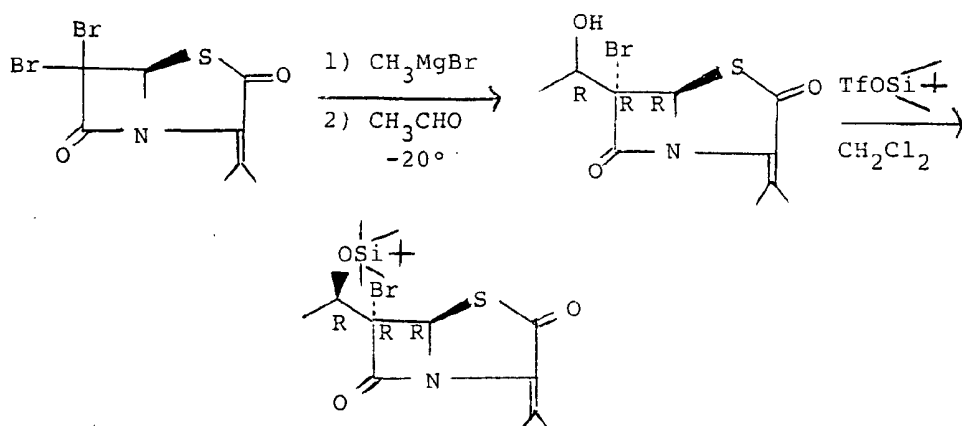
164902

24

vandig HCl, vann, 1M vandig NaHCO₃, saltvann og tørket med MgSO₄.
 Avdampning av løsningsmidlet ga 1,31 g (4,56 mmol, utbytte 95%)
 av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 104-106°C
 eter/petroleumeter = 1:1 (smp. litteratur, Chem. Pharm. Bull
 (Tokyo), Vol 29, 1981, p. 2899 104-106°C).
 $[\alpha]_D^{22} + 47,4^\circ$ (c, 0,136, CHCl₃) [litteratur ifølge ovennevnte
 publikasjon: $[\alpha]_D + 48,8^\circ$ (c, 0,41, CHCl₃)]

Eksempel 2

6 α -brom-6 β -[(1'R)hydroksyetyl]anhydropenicillin og 6 α -brom-6 β -
 [(1'R)-tert-butyldimetylsilyloksy)etyl]anhydropenicillin, viser
 aldolkondensasjonsreaksjon ved relativt høy temperatur (-20°C)

Reaktanter:

anhydropenicillin	10,23 g (0,03 mol)
CH ₃ MgBr	12,21 ml (0,0348 mol, 16% overskudd, 2,85M løsning i eter, Aldrich)
CH ₃ CHO	6,6 g = 8,4 ml (0,15 mol, densitet 0,788, Aldrich)
THF	150 ml (tørket over molekylsikter)
TfOSi+	11,54 g = 10,02 ml (0,0436 mol, densi- tet 1,151 destil).
2,6-lutidin	6,42 = 6,98 ml (0,06 mol, densitet 0,92, Aldrich)
CH ₂ Cl ₂	100 ml (tørket over molekylsikter)

Fremgangsmåte:

Til en løsning av 10,23 g anhydro-6,6-dibrompenicillin i 150 ml tørr tetrahydrofuran avkjølt til -20°C ble det dråpevis tilsatt 12,21 ml metylmagnesiumbromid i løpet av 10 minutter, mens temperaturen ble holdt på $-15 - -20^{\circ}\text{C}$. Den resulterende løsning ble omrørt ved -20°C i 10 minutter, og deretter ble 8,4 ml acetaldehyd, i begynnelsen dråpevis, tilsatt i løpet av 5 minutter, mens temperaturen ble holdt på $-15 - -20^{\circ}\text{C}$. Løsningen ble omrørt ved -20°C i 15 minutter. Til reaksjonsblandingen ble 10 ml ammoniumklorid tilsatt, etterfulgt av 80 ml vann. Blandingen ble deretter ekstrahert med 150 ml og 50 ml etylacetat. Etylacetatekstrakten ble vasket med saltvann, 2 ganger a 100 ml, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert, hvorved det ble oppnådd 8,9 g, 97%, av en olje. Søylekromatografi ga 92% cis-isomer, ingen trans-isomer, 8% forurensninger:

Søyle:	μ "Porasil"
Løsningsmiddel:	3% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
Gjennomstrømning:	90 ml/h
Påvisning:	UV 275 nm
Fortynning:	0,2

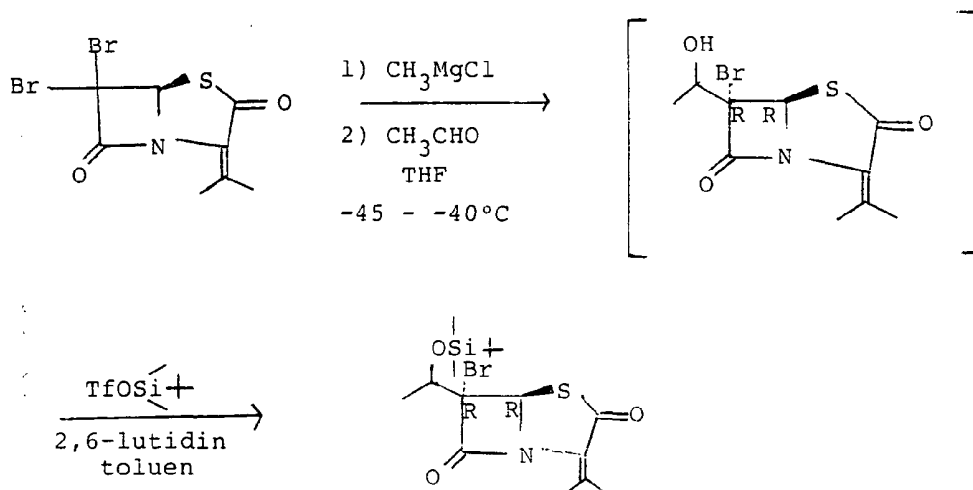
Råoljen ovenfor ble løst i 100 ml tørr CH_2Cl_2 som var avkjølt til 0°C . 6,98 ml 2,6-lutidin ble tilsatt, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 10,02 ml tert-butyldimetylsilyltrifluormetylsulfonat i løpet av 20 minutter, mens temperaturen ble holdt på $0-5^{\circ}\text{C}$. Den resulterende løsning ble omrørt ved $0-5^{\circ}\text{C}$ i 1 time. Tynnsjiktiskromatografi (silika, eter-petroleumeter = 1:1, I_2) viste at reaksjonen var fullført. Reaksjonsblandingen ble vasket med henholdsvis 100 ml 1N HCl, 100 ml mettet NaHCO_3 samt 100 ml saltvann, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og konsentrert, hvorved det ble dannet en mørk olje som gradvis tok fast form. Denne olje ble løst i varm petroleumeter, behandlet med karbon og konsentrert til tørr tilstand (14 g). Dette rå faststoff ble løst igjen i 70 ml isopropanol, tynnet med 35 ml vann, mens løsningen var varm, avkjølt til 0°C og filtrert. Filterkaken ble vasket med isopropanol/ H_2O = 2:1 og tørket i en vakuum-ekssikator. Utbytte 7,0 g (55,5% i to trinn).

164902

26

Eksempel 3

6 α -brom-6 β -[(1'R)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)etyl]anhydropenicillin, viser anvendelse av CH₃MgCl som Grignard-reaktant

Reaktanter:

anhydropenicillin	34,1 g (0,1 mol)
CH ₃ MgCl	39,6 ml (0,116 mol, 16% overskudd, 2,9 M løsning i THF)
CH ₃ CHO	28 ml = 22 g (0,5 mol, densitet 0,788)
THF	350 ml (tørket over molekylsikter)
2,6-lutidin	23,3 ml = 21,4 g (0,2 mol, densitet 0,92, tørket over KOH)
TfOSi ⁺	32 g = 27,6 ml (0,12 mol, densitet 1,151)
toluen	800 ml

Fremgangsmåte

En løsning av 34,1 g anhydro-6,6-dibrompenicillin i 350 ml tørr THF ble avkjølt til -45°C, og det ble dråpevis tilsatt 39,6 ml metylmagnesiumklorid i løpet av 20 minutter, mens temperaturen ble holdt på under -40°C. Den resulterende løsning ble omrørt ved -45 - -40°C i 10 minutter, og 28 ml acetaldehyd ble tilsatt, i begynnelsen dråpevis, i løpet av 5 minutter, mens temperaturen ble holdt på under -30°C. Løsningen ble omrørt ved -40°C i 15 minutter. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt

35 ml mettet ammoniumklorid, etterfulgt av tilsetning av 400 ml vann. Blandingen ble ekstrahert med 350 ml og 150 ml toluen. Tolueneekstrakten ble vasket med 2 x 300 ml saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert inntil volumet var ca. 100 ml. Til den konsentrerte løsning ble det tilsatt 300 ml toluen, etterfulgt av fortsatt konsentrering til ca. 300 ml¹⁾.

Toluenløsningen ble avkjølt til 0°C, og 23,3 ml 2,6-lutidin ble tilsatt, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 27,6 ml triflat i løpet av 15 minutter, mens temperaturen ble holdt på 0-5°C. Den resulterende løsning ble omrørt ved 0°C i 1 time²⁾. Til reaksjonsblandingen ble 250 ml vann tilsatt, og pH ble regulert til 2,5-5,0 med konsentrert saltsyre (ca. 80 ml). Det organiske sjikt ble fraskilt. Til det organiske sjikt ble det tilsatt 250 ml vann, og pH ble regulert til 8,0 med ca. 10 ml 1 prosentig natriumhydroksyd. Det organiske sjikt ble vasket med 2 x 250 ml saltvann, behandlet med 15 g karbon og konsentrert til ca. 50 ml. 200 ml isopropanol og 100 ml vann (dråpevis) ble tilsatt til konsentratet under omrøring. 100 ml av løsningsmidlet ble fjernet under senket trykk til dannelsen av en oppslemming, som ble avkjølt til 0°C, omrørt i en ¼ time og filtrert. Filterkaken ble vasket med 80 ml iskald isopropanol-vannblanding = 2:1 og tørket i en vakuemekssikator. Utbytte 29,0 g (69%), smp. 95-100°C. Råproduktet ble omkrystallisert på følgende måte: løst i 150 ml toluen, behandlet med karbon, konsentrert så mye som mulig, tilsetning av 200 ml isopropanol etterfulgt av dråpevis tilsetning av 100 ml vann med iskjøling og omrøring. Det utfelte produkt ble frafiltrert, vasket med iskald isopropanol-vannblanding = 2:1 og tørket i en vakuemekssikator. Utbytte 21,0 g (50%), smp. 104-108°C.

1) Høytrykksvæskeskromatografi: 92% renhet, ingen trans-isomer

Søyle:	"Poralsin"
Løsningsmiddel:	3% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂
Gjennomstrømning:	90 ml/h
Påvisning:	UV 275 nm
Fortynning:	0,2

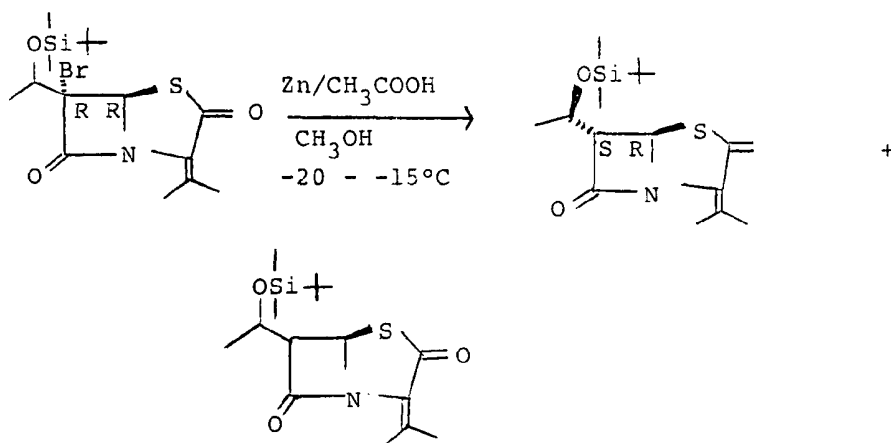
2) Tynnsjiktskromatografi: silikagel, eter/petroleumeter = 1:1, I₂

164902

28

Eksempel 4

6 α -[(1'R)-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl]anhydropenicillin,
viser reduksjon med sink/eddiksyre

Reaktanter:

anhydropenicillin	42,0 g (0,1 mol)
sinkpulver	42,0 g (0,65 mol, Anachemia)
eddiksyre	11 ml = 11,54 (0,19 mol, densitet 1,049, iseddikk)
CH ₃ OH	1000 ml

Fremgangsmåte

I en toliter 3-halskolbe utstyrt med mekanisk omrører, termometer, dråpetrakt og nitrogeninnløps- og -utløpsrør ble det suspendert 42 g anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroksyetyl]penicillin i 100 ml metanol. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -20°C, og 42 g sinkpulver ble tilsatt, etterfulgt av langsom tilsetning av 11 ml eddiksyre. Den resulterende blanding ble omrørt ved -25 - -15°C i $\frac{1}{2}$ time. Tynnsjiktskromatografi (silika, eter-petroleumeter = 1:3, I₂ eller molybdatløsning) viste at reaksjonen var ferdig. Reaksjonsblandingen ble filtrert på "Celite" i 100 ml mettet ammoniumklorid, og "Celite" ble vasket med metylenklorid. Filtratet ble tynnet med 500 ml vann og ekstrahert med 1000 ml og 500 ml metylenklorid. Metylenkloridekstrakten ble vasket med 1000 ml saltvann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert, hvorved det ble oppnådd 34 g (100% rå)

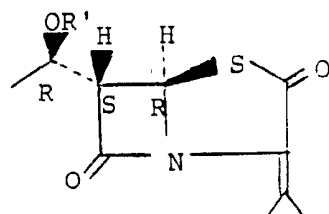
164902

av en olje som gradvis krystalliserte. Analyse viste 83,3% trans, 5,78% cis, 11% forurensninger.

164902

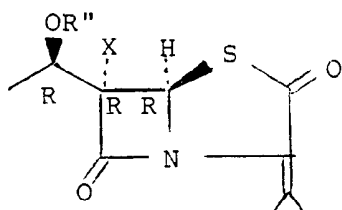
P A T E N T K R A V .

Fremgangsmåte til fremstilling av en kjemisk forbindelse med formelen III



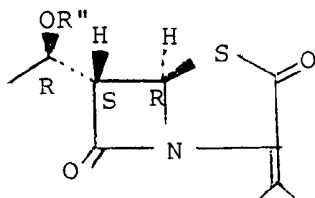
III

hvor R' er hydrogen eller en konvensjonell hydroksybeskyttende gruppe, karakterisert ved at et mellomprodukt med formelen IIb



IIb

hvor R'' er en voluminøs triorganosilyl-hydroksybeskyttende gruppe og X er klor, brom, jod eller fenylseleno, reduseres i et inert organisk løsningsmiddel til dannelsen av en 5,6-trans-isomer med formelen IIIb



IIIb

som isoleres.