



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 392 965 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2683/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 205/08

(22) Anmeldetag: 12.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1990

(45) Ausgabetag: 25. 7.1991

(30) Priorität:

15.10.1986 IT 22003/86 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A2/A3-0181831

EP-A1-0180252 GB-PS-2144419

(73) Patentinhaber:

FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.  
I-20159 MAILAND (IT).

(72) Erfinder:

RICCI MARCO  
NOVARA (IT).  
ALTAMURA MARIA  
NOVARA (IT).  
BIANCHI DANIELE  
MAILAND (IT).  
CABRI WALTER  
LIMBIATE (IT).  
GATTI NORBERTO  
GALLIATE (IT).

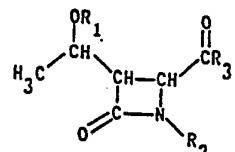
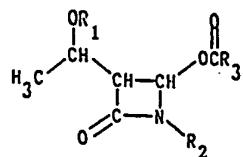
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AZETIDINONEN

(57) Ein Verfahren zum Herstellen von 4-Acyloxyazetidinonen der allgemeinen Formel (I), worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten und R<sub>3</sub> C<sub>1-10</sub>-Alkyl oder Aryl ist, durch Oxidation von 4-Acyloxyazetidinonen der allgemeinen Formel (II), worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die obige Bedeutung haben, in einem Zweiphasensystem, das

a) eine organische Phase enthaltend ein 4-Acylazetidinon (II) und ein "Onium"-salz gelöst in einem mit Wasser nicht mischbaren Medium und

b) eine wässrige Lösung enthaltend ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz einer organischen oder anorganischen Persäure umfaßt.

4-Acyloxyazetidinone (I) sind nützliche Zwischenprodukte bei der Synthese antibakterieller Verbindungen.

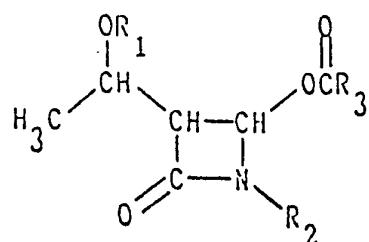


B

AT 392 965

## 4-Acyloxyazetidinone der allgemeinen Formel

5

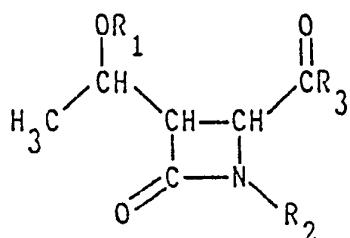


, (I)

10

15 worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff oder Schutzgruppen der Alkohol- und Amidfunktionen bedeuten und  $R_3$  C<sub>1-10</sub>-Alkyl oder Aryl darstellt, werden gewöhnlich durch Oxidation der entsprechenden 4-Acylazetidinone der allgemeinen Formel

20



, (II)

25

30 worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die obige Bedeutung haben, hergestellt; diese Reaktion ist bekannt, siehe z. B. S. Hanessian et al., J. A. C. S. 107, S. 1438.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) sind nützliche Zwischenprodukte bei der Herstellung antibakterieller Verbindungen, Peneme genannt, wie z. B. in der GB-PS 2 111 496-B beschrieben.

35 Die obige Oxidation wird mit organischen Persäuren, wie z. B. Monoperphthal- oder m-Chlorperbenzoësäure, durchgeführt.

40 Jedoch führen derartige Reagenzien, obwohl sie an sich nur schwach sauer sind, auf Grund ihrer Reduktion zu den entsprechenden Carbonsäuren mit charakteristischen, relativ hohen Aziditätskonstanten. Demgemäß ist es mit den organischen Persäuren als solchen nicht möglich, bei der Oxidation von Verbindungen, die unter sauren Bedingungen besonders instabil sind, wie beispielsweise die 4-Acylazetidinone (II), worin  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen. Die Alkoholfunktion muß daher mit einer Gruppe mit guter Stabilität in saurer Umgebung geschützt werden; zu diesem Zweck wird gewöhnlich die tert.-Butyldimethylsilylgruppe verwendet (siehe M. Shiozaki, N. Ishida, H. Maruyama, T. Hirahoka, Tetrahedron 1983, 39, 2399; H. Maruyama, M. Shiozaki, T. Hirahoka, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 3264; T. Chiba, T. Nakai, Chem. Lett. 1985, 651). Jedoch stellt dieser Schritt des Schützens auf Grund der hohen Kosten der obgenannten Silylgruppe und des Tetrabutylammoniumchlorids, das zum späteren Wiederherstellen der Alkoholfunktion verwendet werden muß, einen schweren Nachteil bei der industriellen Herstellung der aus dem Zwischenprodukt der Formel (I) herzustellenden antibakteriellen Verbindungen dar.

45 Auch Kaliumperoxymonosulfat wurde manchmal bei der Oxidation von Ketonen zu Äthern verwendet, doch ist diese Verbindung, die gewöhnlich in Mischung mit Säuren, wie KHSO<sub>4</sub> oder sogar Schwefelsäure verwendet wird, gegenüber Ausgangsverbindungen, die unter sauren Bedingungen instabil sind, kaum wirksam.

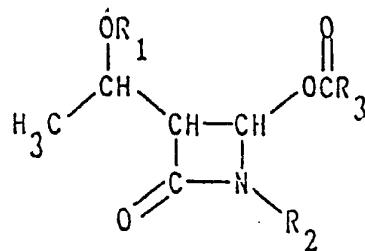
50 Ziel der vorliegenden Erfindung ist daher das Vorsehen eines einfachen und billigen Verfahrens zum Oxidieren von 4-Acyloxyazetidinonen (II) zu 4-Acyloxyazetidinonen (I), welches Verfahren auf Ausgangsverbindungen mit einer nicht-geschützten Alkoholfunktion angewandt werden kann.

55 Ein weiteres Ziel der Erfindung ist das Vorsehen eines Verfahrens, das keine Korrosions- und Sicherheitsprobleme aufwirft, mit denen man gewöhnlich konfrontiert ist, wenn organische Persäurelösungen verwendet werden.

59 Es wurde nun gefunden, daß diese und andere Ziele durch ein Verfahren zum Herstellen von 4-Acyloxyazetidinonen der allgemeinen Formel

60

5

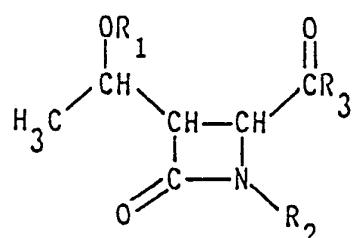


, (I)

10

worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe der Alkoholfunktion bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe der amidischen NH-Gruppe darstellt und  $R_3$   $C_{1-10}$ -Alkyl oder Aryl ist, erzielt werden, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man die entsprechenden 4-Acylazetidinone der allgemeinen Formel

15



, (II)

20

worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die obige Bedeutung haben, in einem Zweiphasensystem, das

- eine organische Phase enthaltend ein 4-Acylazetidinon (II) und ein "Onium"-Salz gelöst in einem mit Wasser nicht mischbaren Medium und
- eine wässrige Lösung enthaltend ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz einer organischen oder anorganischen Persäure umfaßt, oxidiert.

30

EP-A1-0 180 252 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 4-Acyloxyazetidinonen durch oxidative Decarboxylierung einer Carbonsäureverbindung. Es ist jedoch die Ausgangsverbindung eine andere als die erfindungsgemäß eingesetzte und in den drei geoffneten Verfahren wird Bleitetraacetat oder Cerammoniumnitrat als Oxidationsmittel verwendet, wobei Bleitetraacetat verwendet wird, wenn das Stickstoffatom des Ringes geschützt ist, und Cerammoniumnitrat verwendet wird, wenn die 1-Hydroxyethylgruppe in Stellung 3 geschützt ist. Dies bedeutet, daß die in den Verfahren dieses Patents verwendeten Oxidationsmittel nicht bei völlig ungeschützten Ausgangsverbindungen verwendet werden können.

Demgegenüber können im erfindungsgemäßen Verfahren Oxidationsmittel sowohl bei geschützten als auch bei ungeschützten Ausgangsverbindungen verwendet werden.

40

Auch die GB-PS 2 144 419 offenbart eine Carbonsäure als Ausgangsverbindung, die mit Cerammoniumnitrat oxidativ decarboxyliert wird, wobei die 1-Hydroxyäthylgruppe in Stellung 3 ebenfalls geschützt, d. h. silyliert, ist.

45

EP-A2/A3-0 181 831 beschreibt in Beispiel 7 c) die Oxidation unter Verwendung von Magnesiummonoperphthalathexahydrat in homogener Phase. Das erfindungsgemäße Verfahren wendet im Gegensatz dazu ein Zweiphasensystem an, was die folgenden Vorteile bietet:

50

Magnesiummonoperphthalathexahydrat ist in Wasser löslich und in organischen Lösungsmitteln nur schwer löslich; daher ermöglicht ein Zweiphasensystem, in welchem Magnesiummonoperphthalathexahydrat in Wasser gelöst ist, eine drastische Verringerung des verwendeten Lösungsmittelvolumens. Die Möglichkeit der Verwendung von Kaliummonoperoxydsulfat ist umso bedeutsamer, da dieses in organischen Lösungsmitteln völlig unlöslich ist und daher im Verfahren der EP-A2/A3-0 181 831 nicht verwendet werden kann.

55

Weiters werden in dem im Verfahren der EP-A2/A3-0 181 831 beschriebenen Einphasensystem sowohl die Ausgangsverbindung als auch das Produkt sauren (Magnesiummonoperphthalat) oder nucleophilen (Äthanol) Reagentien ausgesetzt, die mit dem  $\beta$ -Lactamring reagieren können. Demgegenüber ermöglicht es das erfindungsgemäß verwendete Zweiphasensystem, den  $\beta$ -Lactamring vor solchen Angriffen zu schützen, indem die Verwendung von Äthanol vermieden wird und die Säuresalze in der wässrigen Phase gelöst bleiben.

Beispiele von 4-Acylazetidinonen (II), die erfindungsgemäß oxidiert werden können, sind jene, worin  $R_1$  Wasserstoff oder Silyl (z. B. Trimethylsilyl oder aber tert. Butyldimethylsilyl) bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Benzyl (z. B. p-Methoxybenzyl) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl (z. B. p-Methoxyphenyl) darstellt und  $R_3$  Phenyl oder Alkyl (z. B. Methyl) ist.

60

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind bekannte Verbindungen oder können nach in der Literatur, wie

AT 392 965 B

den obgenannten Literaturstellen, beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die allgemeine Formel (I) umfaßt alle optischen Formen (racemisch oder optisch aktiv). Die bevorzugten Konfigurationen sind 3R, 4R für Azetidinon und R für das Kohlenstoffatom in der die Hydroxygruppe tragenden Kette, so daß die aus den Verbindungen der Formel (I) resultierenden Penemverbindungen die bevorzugte Endstereochemie [5R,6S,(1R)] aufweisen.

Bei der Reaktion kann als "Onium"-Salz ein quaternäres Ammonium- oder Phosphoniumsalz der allgemeinen Formel



10

worin M ein Stickstoff- oder Phosphoratom bedeutet, Y<sup>-</sup> ein anorganisches stabiles Anion, wie Cl<sup>-</sup> oder HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> darstellt und R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Hydrocarbylgruppen mit einer Gesamtzahl von etwa 10 bis 70 C-Atomen sind, verwendet werden.

Beispiele von "Onium"-Salzen, die bei der Reaktion vorteilhaft verwendet werden können, sind Dimethyl-[dioctadecyl (75 %) + dihexadecyl (25 %)]-ammoniumchlorid (als ARQUAD 2HT am Markt) und Methyltriocetylammoniumchlorid (als ALIQUAT 336 am Markt).

Als Lösungsmittel kann ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie Äthylacetat oder Chloroform, verwendet werden. Als Oxidationsmittel kann bei der Reaktion jedes Alkali- oder Erdalkalimetallsalz einer organischen oder anorganischen Persäure verwendet werden.

20

Jedoch sind im Hinblick auf ihre Stabilität und große Verfügbarkeit zu mäßigen Preisen Kaliumperoxymonosulfat und saures Magnesiummonoperoxyphthalathexahydrat, das als H-48 am Markt erhältlich ist, besonders attraktiv.

Die Reaktion wird durch heftiges Rühren der Zweiphasenmischung bei Temperaturen von etwa 5 bis 60 °C, vorzugsweise 15 bis 45 °C, durchgeführt. Die Konzentration des 4-Acylazetidinons (II) in der organischen Phase kann etwa 2 bis 25 %-Masse betragen. Die Konzentration der Peroxyverbindung in der wässrigen Phase kann andererseits etwa 2 bis 15 %-Masse betragen, wobei ihr Anteil etwa 1 bis 5 Mol pro Mol des 4-Acylazetidinons (II) beträgt. Das "Onium"-Salz wird in Anteilen von etwa 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol des 4-Acylazetidinons (II) verwendet. Die Azidität der Lösung kann weiter dadurch reguliert werden, daß die Peroxyverbindung nicht in Wasser gelöst wird, sondern in einer Pufferlösung, wie z. B. einer Natriumphosphatlösung mit einem pH von etwa 7. Die Reaktionsdauer kann je nach den gewählten Bedingungen etwa 5 bis 48 Stunden betragen und am Ende dieses Zeitraumes wird 4-Acyloxyazetidinon (I) nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne daß diese hierauf beschränkt sein soll (die Ausbeuten beziehen sich auf Produkte, die bei Schichtchromatographie unter Verwendung von Silikagelschichten Merck F-254 und Äthylacetat/Heptan 9/1 als Eluiermittel einen einzigen Fleck zeigen; Nachweis durch Bestrahlung mit UV-Licht bei 254 nm).

Beispiel 1:

In einen 50 ml-Zweihalskolben, der mit Thermometer, Rückflußkühler und Magnetührer versehen ist, wurden 440 mg (2 mMol) (3S,4S)-4-Benzoyl-3-[(1R)-hydroxyäthyl]-azetidin-2-on, 3,5 ml Äthylacetat, 50 mg (etwa 0,1 mMol) Dimethyl[dioctadecyl (75 %) + dihexadecyl (25 %)]-ammoniumchlorid, 14 ml Na-Phosphatpuffer bei pH 6,6 und 1,47 g CAROAT<sup>®</sup>, (Fa. Degussa, Frankfurt, BRD), eine Mischung enthaltend 41,5 % Kaliumperoxymonosulfat (4 mMol) sowie KHSO<sub>4</sub> und K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingebracht. Die Mischung wurde unter heftigem Rühren auf 40 °C erhitzt und 9 h bei dieser Temperatur gehalten. Am Ende dieses Zeitraumes wurden die beiden Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter Bicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es wurden so 310 mg eines gelblichen Feststoffes erhalten, der nach Waschen mit Pentan 273 mg (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-[(1R)-hydroxyäthyl]-azetidin-2-on ergab (Ausbeute 58 %), Fp. 149-151 °C (Kristalle aus Äthylacetat/Pentan),  $[\alpha]_D = +101^\circ$  (c = 1, Methanol); 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 1,38$  (3H, d), 3,11 (1H, br), 3,39 (1H, dd, J = 1,1 und 6,5 Hz), 4,28 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,17 (1H, br), 7,47, 7,62 und 8,05 (5H, mmm); M. S. (C. I. Isobutan): m/e = 235 (M<sup>+</sup>).

Beispiel 2:

Beispiel 1 wurde wiederholt, wobei CAROAT<sup>®</sup> durch 1,98 g (4 mMol) saures Magnesiummonoperoxyphthalat (H-48) ersetzt wurde, 20 ml Na-Phosphatpuffer bei pH 6,6 verwendet wurden und die Reaktionszeit auf 10 h ausgedehnt wurde. Es wurden so 264 mg (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-[(1R)-hydroxyäthyl]-azetidin-2-on (Ausbeute 56 %) erhalten.

Beispiel 3:

(Vergleichsbeispiel): In einen 50 ml-Zweihalskolben, der mit Thermometer, Rückflußkühler und Magnetrührer versehen ist, wurden 440 mg (2 mMol) (3S,4S)-4-Benzoyl-3-[(1R)-hydroxyäthyl]-azetidin-2-on, 10 ml Chloroform und 1,53 g (8 mMol) 90 %ige m-Chlorperbenzoësäure eingebracht und die erhaltene Mischung 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende dieses Zeitraumes wurde die Lösung mit gesättigten wässerigen Lösungen von Natriummetabisulfit, Natriumbicarbonat und Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Kalziumchlorid getrocknet, filtriert und eingedampft. Es wurden so 180 mg reines (3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-[(1R)-hydroxyäthyl]-azetidin-2-on erhalten (Ausbeute 38 %).

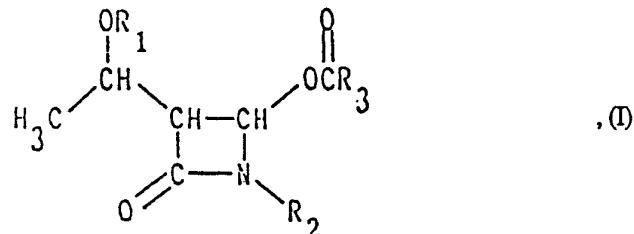
10

## PATENTANSPRÜCHE

15

20 1. Verfahren zum Herstellen von 4-Acyloxyazetidinonen der allgemeinen Formel

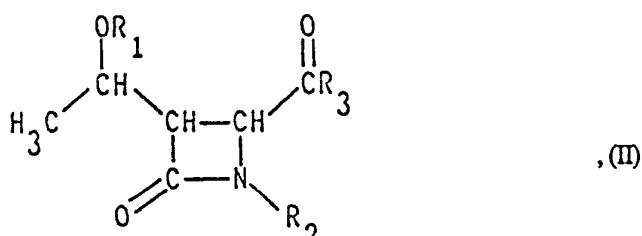
25



30

35 worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe der Alkoholfunktion bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe der amidischen NH-Gruppe darstellt und R<sub>3</sub> C<sub>1-10</sub>-Alkyl oder Aryl ist, dadurch gekennzeichnet, daß man die entsprechenden 4-Acyloxyazetidinone der allgemeinen Formel

40



45

50

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die obige Bedeutung haben, in einem Zweiphasensystem, das  
 a) eine organische Phase enthaltend ein 4-Acyloxyazetidinon (II) und ein "Onium"-Salz gelöst in einem mit Wasser nicht mischbaren Medium und  
 b) eine wässrige Lösung enthaltend ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz einer organischen oder anorganischen Persäure umfaßt, oxidiert.

55 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsverbindungen (II) einsetzt, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein Silylderivat bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Phenyl ist und R<sub>3</sub> Alkyl oder Phenyl darstellt.

60

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als "Onium"-Salz ein quaternäres Ammonium- oder Phosphoniumsalz der allgemeinen Formel



5

worin n ein Stickstoff- oder Phosphoratom ist,  $Y^-$  ein anorganisches stabiles Anion darstellt und  $R_4, R_5, R_6$  und  $R_7$ , die gleich oder verschieden sind, Hydrocarbylgruppen mit einer Gesamtzahl von etwa 10 bis 70 C-Atomen bedeuten, einsetzt.

10 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als "Onium"-Salz Dimethyl-[dioctadecyl (75 %) + dihexadecyl (25 %)]-ammoniumchlorid oder Methyltrioctylammoniumchlorid einsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als mit Wasser nicht-mischbares Lösungsmittel Äthylacetat oder Chloroform einsetzt.

15

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkali- oder Erdalkalimetallsalz der Persäure Kaliumperoxymonosulfat oder saures Magnesiummonoperoxyphthalathexahydrat einsetzt.

20

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion bei einer Temperatur von 5 bis 60 °C während eines Zeitraumes von etwa 5 bis 48 Stunden durchführt.

25

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel (II) in der organischen Phase auf eine Konzentration von etwa 2 bis 25 %-Masse und die Peroxyverbindung in der wässrigen Phase auf eine Konzentration von 2 bis 15 % einstellt, wobei ihr Anteil etwa 1 bis 5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II) beträgt, und das "Onium"-Salz in einem Anteil von etwa 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II) einsetzt.

30

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den pH der wässrigen Phase durch einen Puffer reguliert.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als Pufferlösung eine Natriumphosphatlösung mit einem pH von etwa 7 einsetzt.