



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **176567**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 277/42, 285/08

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	853806	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	27.09.85	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	02.10.84	(30) Prioritet	04.10.83, JP, 186601/83
(41) Alm. tilgj.	09.04.85		03.02.84, JP, 18563/84
(44) Utlegningsdato	16.01.95		18.05.84, JP, 100890/84
(62) Avdelt fra	843956		

(71) Patentsøker	Shionogi & Co Ltd, 12, Doshomachi 3-chome, Higashi-ku, Osaka, JP
(72) Oppfinner	Yoshio Hamashima, Kyoto-shi, Kyoto, JP
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) Benevnelse **Karboksyalkensyrer**

(56) Anførte publikasjoner **Organic Reactions**, vol. 14, Wiley & Sons Inc., 1965, sidene 271, 272 og 335

(57) Sammendrag

En fremgangsmåte for fremstilling av en umettet diester med formel:

hvor R er fenyl eller tienyl, isoksazol, tiazolyl eller tiadiazolyl

som eventuelt er substituert med amino eller beskyttet amino,

R¹ er hydrogen eller halogen,

R² er en enkelt binding, alkylen eller tiaalkylen, med den betingelse

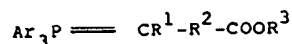
at når R² er tiaalkylen er R¹ halogen,

R³ er et hydrogenatom, saltdannende atom eller gruppe, eller esterdannende gruppe,

R⁶ er et hydrogenatom, saltdannende atom eller gruppe, eller esterdannende gruppe, enten ved

at et oksalat med formel: R-CO-COOR⁶

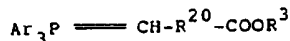
hvor R og R⁶ har den ovennevnte betydning, underkastes Wittig-reaksjon ved behandling med et alkyliden-fosforan med formel:



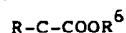
hvor R¹, R² og R³ har den ovennevnte betydning og Ar er aryl, i et inert løsningsmiddel, eller ved at et formyloksalat med formel:



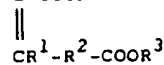
hvor R og R⁶ har den ovennevnte betydning, eller dets acetal underkastes Wittig-reaksjon ved behandling med et alkylidenfosforan med formel:



hvor Ar og R³ har den ovennevnte betydning og R²⁰ er en enkelt-binding eller C₁₋₃ alkylen, i et inert løsningsmiddel idet en erholdt forbindelse (I) hvor R₃ og/eller R₆ er en karboksybeskyttende gruppe, avbeskyttes til å gi en forbindelse med den følgende formel:



hvor R, R¹, og R² har den ovennevnte betydning, og den ene eller begge av R³ og R⁶ er hydrogen, ved behandling med basesyre, Lewis-syre og kation-reaktant, eller hydrogen og katalysator i et inert løsningsmiddel.



$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{COOH} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{R}^2-\text{COOR}^3 \end{array}$$
R-C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=C(C(=O)OR^6)C(=C(C=C2)R^5)S1)C(=O)OR^3

R⁵ er hydrogen, metyl, metoksymetyl, acetoksymetyl, karbamoyl-
oksymetyl, metyltiometyl, cyanometyltiometyl, difluormetyl-
tiometyl, triazolyltiometyl, tiadiazolyltiometyl, eller tetra-
zolyltiometyl, (hver av disse heterosykliske forbindelser
eventuelt substituert med metyl, amino eller aminometyl),

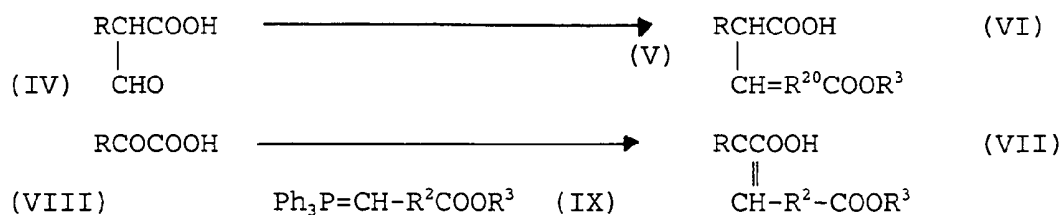
vinyl (eventuelt substituert med cyano, karboksy eller tri-fluormetyl), metoksy, mesyloksy, 2-fluoretyltio, difluormetyltiometyl, trifluoretyltio, vinyl-tio, halogen eller pyridiniometyl.

Disse terapeutisk aktive forbindelser er midler mot aerobe grampositive bakterier, men mer spesielt er forbindelsenenes høye antigramnegative potens, høye adsorpsjon, ekskresjon, distribusjon o.l. bemerkelsesverdige.

R³ som en karboksymodifiserende gruppe er foretrukket en esterdannende gruppe eller saltdannende atom eller gruppe som er nyttig som en karboksybeskyttende gruppe eller for et medisinsk virkende derivat.

Fremstilling av karboksyalkensyrer

Disse karboksyalkensyrene er nye forbindelser fremstilt ved hjelp av en Wittig-type reaksjon av formylacetat (IV) eller dets enol eller acetal med alkyldientriarylfosforan (V) ved oppvarming, f.eks. ved 30 til 120°C i 1 til 10 timer, til å gi den ikke-konjugerte ester (VI) hvis dobbeltbinding vandrer til å gi konjugatesteren (VII):



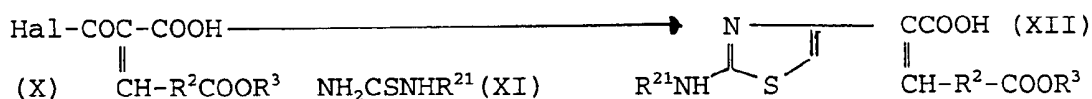
hvor R, R² og R³ er som tidligere angitt, og

hvor R²⁰ er alkylen,

eller av oksalat (VIII) med alkyldientriarylfosforan (IX), f.eks. ved 30 til 120°C i 1 til 10 timer til å gi konjugatesteren (VII).

Alternativt kan slike syrer eller estere, hvor R står for aminotiazolyl, fremstilles ved hjelp av en ringslutning av haloacetylkarboksylsyre (X) med eventuelt N-beskyttet tiourea

(XI) i alkohol ved 30 til 90°C i 1 til 5 timer og fører til aminotiazolesteren (XII):



hvor R^{21} er hydrogen eller aminobeskyttende gruppe og R , R^2 og R^3 har tidligere anførte betingelser.

Når R^3 i den konjugerte syre (VII) eller (XII) er en karboksybeskyttende gruppe kan denne avbeskyttes på konvensjonell måte ved behandling med syre, base, Lewis-syre og kationreagens, hydrogen og katalysator, eller lignende til å gi den tilsvarende fri syre, foretrukket i et inert løsningsmiddel ved -60 til 100°C i 1/6 til 10 timer.

Representative synteser av karboksyalkensyrene gis i det etterfølgende.

Reaksjonsbetingelser

De nevnte reaksjoner kan vanligvis gjennomføres ved -60 til 120°C, foretrukket ved -20 til 80°C i fra 10 minutter til 10 timer avhengig av reaksjonstypen. Reaksjonen foregår i et løsningsmiddel. Andre konvensjonelle betingelser (f.eks. omrøring, rysting, inert gass-dekning, tørking) kan anvendes.

Eksempler på typiske reaksjonsløsningsmidler er hydrokarboner (f.eks. pentan, heksan, oktan, benzen, toluen, xylene), halo-hydrokarboner (f.eks. diklormetan, kloroform, karbontetraklorid, diklorethan, triklorethan, klorbenzen), etere (f.eks. dietyleter, metylisobutyleter, dioksan, tetrahydrofuran), ketoner (f.eks. aceton, metyletylketon, cykloheksanon), estere (f.eks. etylacetat, isobutylacetat, metylbenzoat), nitrohydrokarboner (f.eks. nitrometan, nitrobenzen), nitriler (f.eks. acetonitril, benzonitril), amider (f.eks. formamid, acetamid, dimetylformamid, dimetylacetamid, heksametylfosfortriamid), sulfoksyder (f.eks.

dimetylsulfoksyd), karboksylsyre (f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre), organiske baser (f.eks. dietylamin, trietylamin, pyridin, picolin, collidin, kinolin), alkoholer (f.eks. metanol, etanol, propanol, heksanol, oktanol, benzylalkohol), vann, og andre industrielle løsningsmidler og blandinger derav.

Produktene kan oppnås fra en reaksjonsblanding ved å fjerne forurensende bestanddeler (f.eks. løsningsmidler, uomsatte utgangsmaterialer, biprodukter) ved hjelp av en konvensjonell metode (f.eks. ekstraksjon, inndamping, vasking, konsentrering, utfelling, filtrering, tørking) og isolering av produktet ved hjelp av vanlig opparbeidelse (f.eks. ved adsorpsjon, eluering, destillasjon, utfelling, separering, kromatografering) eller en kombinasjon av de nevnte metoder.

De følgende eksempler illustrerer fremstilling av karboksyalkensyrene i henhold til oppfinnelsen. Ytterligere karboksyalkensyrer i henhold til oppfinnelsen er angitt i tabellen til slutt i beskrivelsen.

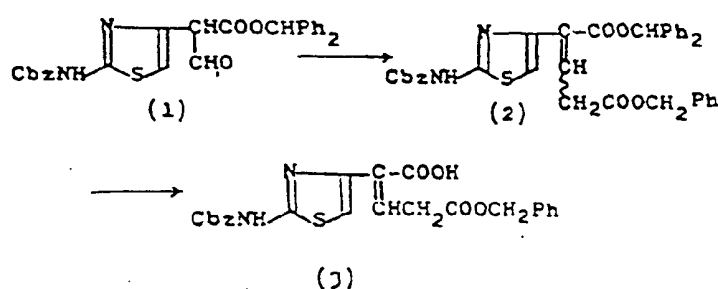
I eksemplene angir "deler" vektdeler og "ekvivalenter" angir mol-ekvivalenter av beta-laktam-utgangsmaterialet. Symbolene "cis" og "trans" viser relative stillinger for amido- og karboksyl-substituentene knyttet til sidekjede-dobbeltbindingen. Fysikalsk-kjemiske konstanter av produktene er oppsummert i tabellen. hvori IR angis i cm^{-1} verdi, NMR viser δ -verdi og jod-verdien viser koblingskonstantene i Hz-skala. I NMR av en geometrisk isomerblanding er signaler som splittes i to eller flere vist ved kjemiske skiftinger separert med komma og oppsplittingstall og "X" før flertalls-markeringen.

Vanligvis blir reaksjonsblandingen om nødvendig etter tilsetning av et løsningsmiddel (f.eks. vann, syre, diklormetan) vasket, tørket, og konsentrert og produktet separeres. All konsentrering foretas under redusert trykk.

(Forkortelser) AOM = acetoksymetyl; BH = difenylmetyl (=benzhydryl); Bu = butyl; BOC = t-butoksykarbonyl; Bzl = benzyl; Cbz = benzyloksykarbonyl; sirkel i en heteroring av strukturformelen betyr at ringen er aromatisk; exo = 3,4-dobbeltbindings-posisjonsisomer i 7-sidekjedeacyl; Me = metyl; MEM = metoksyetoksymetyl; Ph = fenyl; PMB = p-metoksybenzyl, PNB = p-nitrobenzyl; POM = pivaloyloksymetyl; og HCO = formyl.

Fremstillingsmåte A-1

2-(2-benzyloksykarbonylaminotiazol-4-yl)-4-benzyloksykarbonyl-2-butensyre (3)



1) En oppløsning av formylacetat (1) og benzyloksykarbonylmetylidentrifenyfosforan (1,3 ekvivalenter) i dioksan eller toluen (8 deler) omrøres i 1 til 6 timer ved 80 til 120°C. Etter avkjøling konsentreres blandingen og resten renses ved hjelp av silikagelkromatografi til å gi propendikarboksylat (2). Utbytte: 87%. Dette er en blanding av 34% cis og 53% trans geometriske isomerer som kan separeres etter gjentatt kromatografi.

IR (CHCl₃) ν : 3410, 1730 cm⁻¹ (trans)

IR (CHCl₃) ν : 3400, 1730 cm⁻¹ (cis).

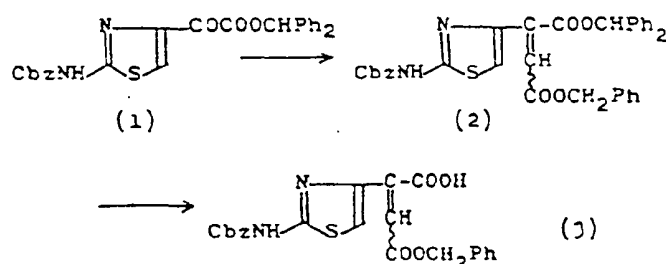
2) Til en oppløsning av dette produkt (2) i diklormetan (10 deler) tilsettes anisol (2 deler) og trifluoreddiksyre (2 deler). Etter omrøring i 2 timer konsentreres reaksjonsblandingen og resten vaskes med en blanding av eter og heksan til å gi monobenzylesteren av dikarboksylsyren (3). Utbytte 89%. Disse geometriske isomerer kan separeres ved hjelp av kromatografi.

NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 3.51 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 5.13 (s, 2H),
 5.26 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.0 - 7.5 (m, 11H) (trans).
 NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 3.73 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 5.13 (s, 2H),
 7.10 (s, 1H), 7.0 - 7.5 (m, 11H) (cis).

På en måte som tilsvare metoden i fremstillingsmåte A-1, fremstilles en butensyrediester gjengitt i tabellen fra det tilsvarende formylacetat under anvendelse av samme mengdeforhold av reaksjonskomponenter og løsningsmidler ved den samme temperatur for den samme reaksjonstid. Den oppnådde ester blir om nødvendig fullstendig eller delvis avforestret under anvendelse av et konvensjonelt reagens, f.eks. natriumhydroksyd for alkylestere og en Lewis-syre (f.eks. aluminium, titan- eller tinn-halogenid) for t-alkyl eller aralkyl-estere, til å gi fri syrer.

Fremstillingsmåte A-2

2-(2-benzyloksykarbonylaminotiazol-4-yl)-3-benzyloksykarbonyl-2-propensyre (3).



1) En oppløsning av 2-oksoacetat (1) og benzyloksykarbonylmetylidentrifenylfosforan (1,25 ekvivalenter) i toluen eller dioksan (10 deler) kokes under tilbaketilbake i 1 til 3 timer. Blandingen konsentreres og resten renses ved hjelp av silikagelkromatografi til å gi

diester (2). Utbytte: 95%.

NMR (CDCl_3) δ : 5.12 (s, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (s, 1H),
7.1 - 7.5 (m, 21H).

Dette produkt er en blanding av cis-trans-isomerer ved dobbeltbindingen.

2) Produktet (2) oppløses i diklormetan (7 deler) og blandes med trifluoreddiksyre (1 del) og anisol (1 del). Etter omrøring i 7 timer ved 0°C konsentreres blandingen og tritureres i en blanding av eter og heksan og deretter i en blanding av eter og metanol til å gi monoesteren (3) trans-isomer. Utbytte: 83%.

IR (Nujol) ν : 1730, 1710, 1695 cm^{-1} .

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 5.17 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.2 - 7.5 (m, 11H) ppm.

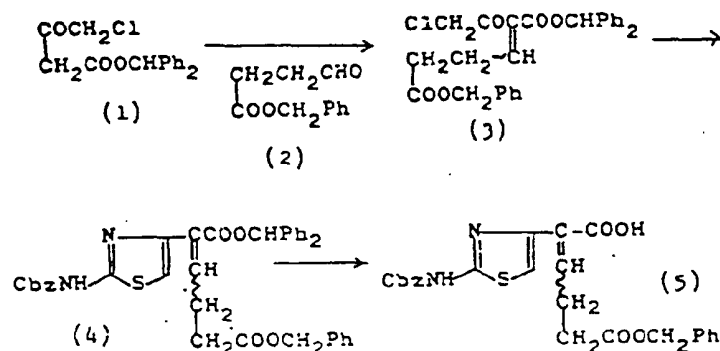
3) Denne trans-isomer (3) oppløses i tetrahydrofuran (10 deler) og blandes med fosfor-pentaklorid (1,12 ekvivalent). Etter omrøring i 2 timer ved 0°C nøytraliseres blandingen med vandig 5% natriumhydrogenkarbonat (80 ml) og omrøres ved romtemperatur. Separerte krystaller samles ved filtrering, vaskes med etylacetat og vann, suspenderes i vann, surgjøres med saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Ekstrakten vaskes med vann, tørkes og konsentreres. Resten krystalliseres fra en blanding av eter og heksan til å gi monoesteren (4), cis-isomer. Utbytte 47%. Smp. $144 - 146^\circ\text{C}$.

IR (CHCl_3) ν : 3410, 1720 cm^{-1} .

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 5.18 (s, 2H), 5.23 (s, 2H),
6.62 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 (s, 5H), 7.35 (s, 5H)
ppm.

Fremstillingsmåte A-3

2-(2-benzyloksykarbonylaminotiazol-4-yl)-5-benzyloksykarbonyl-2-pentensyre (5)



1) En blanding av 4-kloracetoeddiksyre-benzhydrylester (1) (6,95 g), aldehyd (2) (3,9 g), benzen (35 ml), piperidin (0,79 ml), og eddiksyre (0,24 mg) oppvarmes ved 50°C i 3 timer. Blandingen vaskes med vann, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, vann, 0,5 N saltsyre og vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres. Resten underkastes silikagel-kromatografi (eluering med benzen) til å gi en blanding av cis og trans-isomerer (1:1) av produktet (3) (5,7 g).

2) Til en oppløsning av dette produkt (3) i etanol (30 ml) tilsettes tiourea (1,1 g). Etter oppvarming ved 50°C i 2 timer vaskes blandingen med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og konsentreres. Resten oppløses i diklormetan (20 ml) og blandes med pyridin (0,536 ml) og benzyloksykarbonylaminotiazol-4-yl-2-pentensyre (0,757 ml) ved 0°C . Etter 1,5 times omrøring ved 0°C vaskes blandingen med vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres. Resten renses ved hjelp av silikagelkromatografi (eluering med benzenetylacetat (20:1) blanding) til å gi aminotiazolesteren (4), cis-isomer (467 mg) og trans-isomer (600 mg).

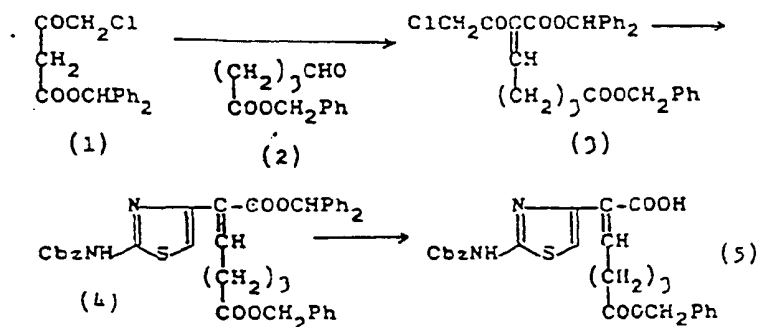
(cis isomer) = IR (CHCl_3) ν : 3400, 1720, 1540, 1440, 1385, 1280, 1160 cm^{-1} .

(trans isomer) = IR (CHCl_3) ν : 3400, 1720, 1540, 1440, 1385, 1280, 1160 cm^{-1} .

3) Til isomerene av aminotiazol-estere (4) tilsettes henhv. diklormetan, anisol (1 del), og trifluoreddiksyre (2 deler). Etter 2 timers omrøring ved 0°C gir blandingen hver isomer av den tilsvarende dikarboksylsyre-monobenzylester (5).

Fremstillingsmåte A-4

2-(2-benzylloksykarbonylamintiazol-4-yl)-6-benzylloksykarbonyl-2-heksensyre (5)



1) En oppløsning av ester (1) (7 g), aldehyd (2) (4,8 g), piperidin (0,15 ml), og eddiksyre (0,3 ml) i benzen (40 ml) oppvarmes ved 50°C i 3 timer. Blandingen vaskes med vann, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, 0,5 N saltsyre og vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres.

2) Den resulterende rest (3) (6,5 g) oppløses i etanol (35 ml), blandes med tiourea, og oppvarmes ved 50°C i 2 timer. Blandingen vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og konsentreres. Resten oppløses i diklormetan (20 ml), blandes med pyridin (0,754 ml) og benzyklchlorformiat (1 ml) og omrøres ved 0°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen vaskes med vann, tørkes og konsentreres. Resten separeres ved hjelp av silikagelkromatografi (eluering med benzenetylacetat (20:1) blanding) til å gi tiazol-ester (4) (transisomer (470 mg) og trans-cis (1:1) blanding (1,17 g)).

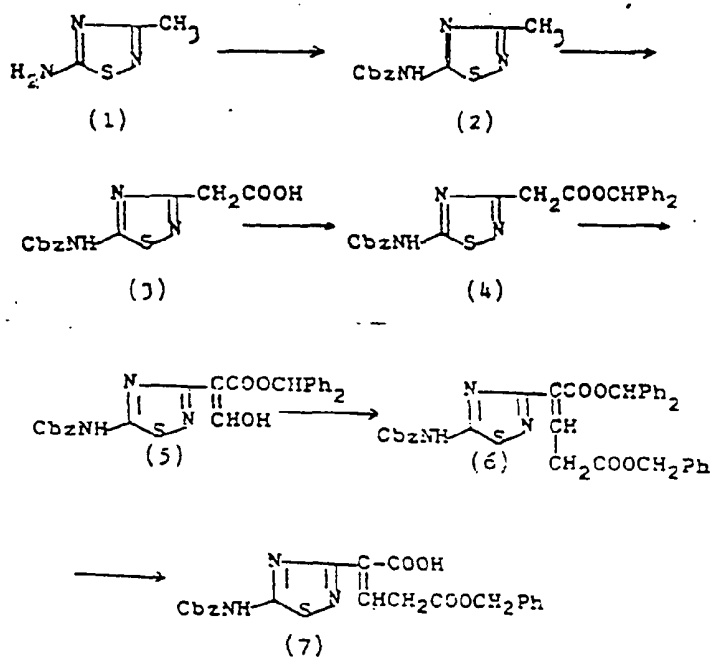
(trans-tiazol(4)): IR (CHCl_3) ν : 3400, 3000, 1720, 1540, 1440, 1370, 1280, 1150 cm^{-1} .

(cis-tiazol-ester (4)): IR (CHCl_3) ν : 3400, 3000, 1720, 1540, 1440, 1370, 1280, 1150 cm^{-1} .

3) Tiazolester (4) (470 mg) fremstilt som under 1) ovenfor oppløses i diklormetan (15 ml), blandes med anisol (0,611 ml) og trifluoreddiksyre (1,22 ml) og omrøres ved 0°C i 2 timer. Etter inndamping til tørrhet tritureres blandingen i en blanding av eter og heksan (1:1) til å gi tiazolkarboksylsyren (5) (336 mg).

Fremstillingsmåte A-5

2-(5-benzyloksykarbonylamino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-4-benzyloksykarbonyl-2-butensyre (7)



1) Aminet (1) (6g) amideres med benzyklorformiat (1,2 ekvivalent) i diklormetan (120 ml) inneholdende pyridin (2,5 ekvivalent) ved 0°C i 2 timer til å gi karbamatet (2) (11,2 g). Smp. 157 - 158°C. Utbytte: 94,6%.

2) Til en oppløsning av diisobutylamin (25,2 ml) i tetrahydrofuran (125 ml) avkjølt til -30°C til -5°C tilsettes 1,6 N n-butyllitium-heksanoppløsning (112,3 ml) i løpet av en 21 min. periode. Etter 1 time 20 min. omrøring ved 0°C blandes blandingen med en oppløsning av karbamatet (2) (11,2 g) i tetrahydrofuran (150 ml) ved -68 til -64°C i løpet av 1 time og 20 min. og omrøres ved den samme temperatur i 3 timer. Blandingens bråkjøles med kullsyreis (tørris) (200 g) og varmes gradvis opp til -5°C. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann (150 ml), vaskes med etylacetat, surgjøres med 2N saltsyre til pH 2 og

ekstraheres med diklormetan. Ekstraktoppløsningen vaskes med vann, tørkes, konsentreres og fortynnes med eter til å gi eddiksyren (3) (6,33 g). Smp. 172 - 173°C.

3) Til en oppløsning av eddiksyre (3) (7 g) i metanol (200 ml) tilsettes difenyldiazometan inntil eddiksyren (3) ikke lenger kan påvises. Blandingen konsentreres til å gi esteren (4). Smp. 144 - 146°C.

4) Til en oppløsning av esteren (4) (4,1 g) og difenylmetylformiat (3.03 g) i tetrahydrofuran (41 ml) avkjølt til 0°C tilsettes 60% natriumhydrid (1,1 g). Etter 2 timer og 20 min- omrøring ved 60°C fortynnes blandingen med vann, surgjøres med 2N saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Ekstrakten vaskes med vann, tørkes og konsentreres til å gi aldehydet (5) (2,76 g).
Utbytte: 63,5%.

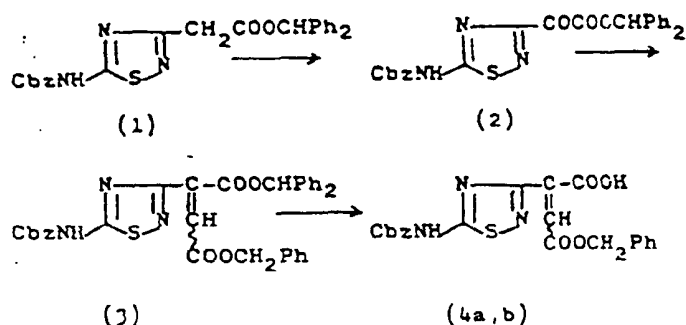
IR (CHCl_3) $\downarrow$: 3140, 1720, 1610, 1540, 1280, 1080 cm^{-2} .

5) En oppløsning av aldehydet (5) (781 mg) og benzyl-oksokarbonylmetylidenfosforan (985 mg) i dioksan (17 ml) kokes under tilbakeløp i 3 timer. Blandingen konsentreres til å gi akrylatet (6) (631 mg). Utbytte: 63,5%. En cis/trans (4:6) blanding.
IR (CHCl_3) $\downarrow$: 3150, 1730, 1545, 1280 cm^{-1} .

6) Til en oppløsning av akrylatet (6) (309 mg) i diklormetan (4,5 ml) tilsettes anisol (0,3 ml) og trifluoreddiksyre (0,6 ml). Etter 1 times omrøring ved romtemperatur fortynnes blandingen med heksan til å gi halvesteren (7) (171 mg). Utbytte: 75,7%. Dette er en cis/trans (1:6,45) blanding.
IR (CHCl_3) $\downarrow$: 1730, 1621, 1540, 1280 cm^{-1} .

Fremstillingsmåte A-6

2-(5-benzyloksykarbonylamino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-3-benzyloksykarbonyl-2-propensyre (4)



1) Til en oppløsning av esteren (1) (1,012 g) i dioksan (10 ml) tilsettes selendioksyd (0,66 g). Etter omrøring i 2 timer ved 100°C filtreres blandingen. Filtratet konsentreres. Resten oppløses i eter og renses ved hjelp av silikagelkromatografi (eluering med en heksan-aceton (3:2) blanding) til å gi ketoesteren (2) (1,025 g). Utbytte: 98,3%.

IR (Nujol) ν : 3380, 1720, 1240, 1085 cm^{-1} .

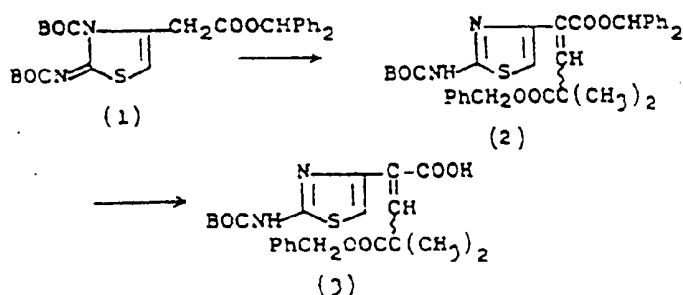
2) En oppløsning av ketoesteren (2) (1,025 g) og trifenyfosforanilideneddiksyrebenzylester (1,06 g) i dioksan (20 ml) omrøres ved 100°C i 2 timer og konsentreres. Resten renses ved hjelp av silikagelkromatografi (eluering med aceton-heksan (3:1 til 3:2) blanding) til å gi diesteren (3) (1,24 g). Utbytte: 93%. Smp. 173 - 174°C.

3) Til en oppløsning av diesteren (3) (348 mg) i diklormetan (4,7 ml) tilsettes anisol (0,35 ml) og trifluoreddiksyre (0,76 ml). Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur konsentreres blanding og vaskes med eter til å gi cis-monoesteren (4a) (147 mg). Utbytte: 58,3%.

Smp. 201 - 202°C. Vaskeløsningene konsentreres, vaskes med heksan og krystalliseres fra en blanding av eter og heksan til å gi trans-monoesteren (4b) (98 mg). Utbytte: 38,9%. Smp. 155 - 156°C.

Fremstillingsmåte A-7

2-(2-t-butoksykarbonylaminotiazol-4-yl)-4-metyl-4-benzyl-oksokarbonyl-2-pentensyre (3)



1) Til en oppløsning av acetat (1) (628 mg) i tetrahydrofuran (16 ml) avkjølt til -50°C tilsettes kalium-t-butoksyd (282 mg). Etter omrøring i 5 min. blandes blandingen med benzyl-2-formyl-2,2-dimetylacetat (0,32 ml), omrøres i 20 min., oppvarmes til romtemperatur i 5 min., nøytraliseres med 10% saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Ekstrakten vaskes med saltløsning, tørkes og konsentreres. Resten oppløses i benzen (10 ml), blandes med DBU (0,36 ml), omrøres ved romtemperatur i 4 timer, nøytraliseres med 10% saltsyre, vaskes med vann, tørkes, konsentreres, oppløses i benzen (10 ml), blandes med vandig natriumsulfitt (250 mg) oppløsning (10 ml) og omrøres i 24 timer. Benzenlaget vaskes med vann, tørkes, konsentreres og renses ved hjelp av silikagelkromatografi til å gi diesteren (2), cis-isomer (431 mg, 59% utbytte) og trans-isomer (158 mg, utbytte 22%).

IR (CHCl_3) ν : 3410, 1725 cm^{-1} (cis-isomer).

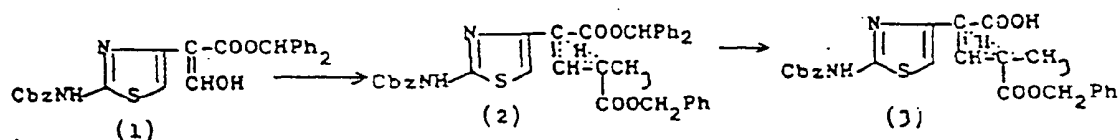
IR (CHCl_3) ν : 3400, 1720 cm^{-1} (trans-isomer).

2) Til en oppløsning av diester (2), cis-isomer (431 mg), i diklormetan (8 ml) tilsettes en blanding av anisol (1,2 ml) og trifluoreddiksyre (1,2 ml). Etter omrøring ved 0°C i 3 timer konsentreres blandingen og renses ved hjelp av silikagelkromatografi til å gi cis-isomer av monoester (3) (242 mg). Utbytte 77%, smp. $158 - 160^\circ\text{C}$ (spaltning, omkrystallisert fra benzen).

3) Til en oppløsning av diester (2), trans-isomer (237 mg), i diklormetan (4 ml) tilsettes en blanding av anisol (0,6 ml) og trifluoreddiksyre (0,6 ml). Etter omrøring ved 0°C i 3,5 timer konsentreres blandingen og renses ved hjelp av silikagelkromatografi til å gi trans-isomer av monoester (3) (98 mg). Utbytte: 57%, smp. $175 - 177^\circ\text{C}$ (spaltning, omkrystallisert fra benzen).

Fremstillingsmåte A-8

2-(2-benzyloksykarbonylaminotiazol-4-yl)-4-benzyloksykarbonylpentensyre (3)



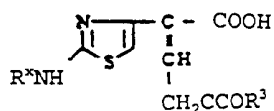
1) En oppløsning av hydroksymetylen (1) (1,46 g) og benzyloksykarbonyletylidentrifenyfosforan (2,5 g) i toluen (20 ml) omrøres ved 80°C i 19 timer og ved 110°C i 4 timer, og konsentreres. Resten renses ved hjelp av silikagelkromatografi til å gi diester (2) (0,808 g). Utbytte: 43%.

NMR (CDCl_3) δ : 1.15 (d, $J=7\text{Hz}$, 1.5H), 1.71 (s, 1.5H),
4.90 (d, $J=9\text{Hz}$, 0.5H) ppm.

2) Til en oppløsning av diester (2) i diklormetan
(20 ml) tilsettes anisol (3 ml) og trifluoreddiksyre (3 ml).
Etter omrøring ved romtemperatur i 3 timer konsentreres
blandingen og tritureres i en blanding av heksan og eter
til å gi monoester (3) (508 mg). Utbytte: 85%.

IR (CHCl_3) ν : 3400, 1725 cm^{-1} .

Tabell over karboksyalkensyrer



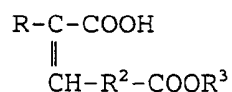
	R ²	R ³	IR(Nujol) v:cm ⁻¹	NMR δ:ppm
1	BOC (cis)	H	3120, 1700, 1675, dp 153 - 154°C	1.50(s,9H), 3.45(d,J=7,5Hz,2H), 7.00(t,J=7,5Hz,1H), 7.13(s,1H) [CD ₃ SOCD ₃]
2	BOC (trans)	H	3150, 1700, 1630, 1600, dp 165 - 167°C	1.49(s,9H), 3.41(d,J=7,5Hz,2H), 6.89(t,J=7,5Hz,1H), 7.08(s,1H) [CD ₃ SOCD ₃]
3	Cbz	H	3200, 1738, 1715, 1690, dp 169 - 172°C	3.44, 3.50(2xd,J=8Hz,2H), 5.25(s,2H), 7.07, 7.35(2xt,J=8Hz,1H), 7.12(s,1H), 7.38(brs,5H) [CDCl ₃ +CD ₃ OD]
4	HCO	H	3400, 1718,1690 1630, 1550 dp 168°C	3.45, 3.63(2xd,J=7,5Hz,2H), 7.14, 7.32(2xt,J=7,5Hz,1H), 7.23, 7.25(2xs,1H), 8.51(s,1H) [CDCl ₃ +CD ₃ OD]
5	ClCH ₂ CO	H	3100, 1720, 1685 1620 dp 153 - 155°C	3.45(d,J=8Hz,2H), 4.37(s,2H), 6.97, 7.05(2xt,J=8Hz,1H), 7.23, 7.27(2xs,1H) [CD ₃ SOCD ₃]
6	BOC	Bzl	3160, 1740, 1724, 1700, 1678, 1255, 1168	3.95(d,J=7,5Hz,2H), 5.50(s,2H), 7.26(t,J=7,5Hz,1H), 7.30(brs,1H), 7.49(s,1H), 7.75(s,5H), 11.86(brs,1H) [CD ₃ SOCD ₃]
7	HCO (2 cis: trans)	t-Bu	3150, 3100, 1720, 1690, 1635 smp. 185 - 188°C	1.40(s,9H), 3.43(d,J=7Hz,2H), 6.89, 7.00(2xt,J=7Hz,1H), 7.20, 7.26(2xs,1H), 8.48(s,1H), [CD ₃ SOCD ₃]
8	HCO	Bzl	1735, 1680, 1620, dp 153 - 155°C	3.69(d,J=7Hz,2H), 5.12(s,2H), 7.17(t,J=7,Hz,1H), 7.21(s,1H), 7.32(s,5H), 8.46(s,1H), [CD ₃ SOCD ₃]
9	ClCH ₂ CO	Me	nd	3.39(d,J=7,5Hz,2H), 3.70(s,3H), 4.24(s,2H), 7.11(s,1H), 7.23(t, J=7,5Hz), 9.37(brs,2H) [CDCl ₃]
10	ClCH ₂ CO	Bzl	1726, 1685, 1160, dp 155°C	3.95, 4.01(2xd,J=7,5Hz,2H), 4.71(s,2H), 5.45, 5.47(2xs, 2H), 7.28, 7.40(2xt,J=7,5Hz, 1H), 7.58, 7.65(2xs,1H), 7.70 (s,5H), 12.9(brs,1H) [CD ₃ SOCD ₃]
11	Cbz	Me	3400~2300, 1740, 1550	3.58~3.73(m,2H) 3.63(s,3H), 5.27(s,2H), 7.03~7.46(m,7H), [CD ₃ SOCD ₃]

	R ^x	R ³	IR(Nujol) ν :cm ⁻¹	NMR δ :ppm
12	Cbz (trans)	t-Bu	3160~2200, 1720, 1680, 1635 smp. 169 - 171°C	1,42(s,9H), 3,53(d,J=7Hz,2H), 5,29(s,1H), 7,27(t,J=7Hz,1H), 7,35(s,1H), 7,30~7,50(m,5H) [CD ₃ COCD ₃]
13	Cbz (cis)	t-Bu	nd	1,44(s,9H), 3,53(d,J=7Hz,2H), 5,27(s,2H), 7,13(t,J=7Hz,1H), 7,24(s,1H), 7,30~7,47(m,5H) [CDCl ₃]
14	Cbz (2 cis: 1 trans)	Me-Bzl	3150~2050, 1720, 1670, 1620, 1570 smp. 160 - 163°C	2,33(s,3H), 2,53, 2,70(2xd, J=8Hz,2H), 5,11(s,2H), 5,26(s, 2H), 6,99~7,40(m,10H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
15	Cbz (2 cis: 1 trans)	Bzl	1725, 1675, 1620 1575 smp. 164 - 166°C	3,51, 3,73(2xd,J=7Hz,2H), 5,13 (s,2H), 5,26,(s,2H), 7,06, 7,10(2xs,1H), 7,0~7,5(m,11H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
16	Cbz	PMB	1720, 1575, 1515 smp. 145 - 148°C	3,80(d,J=8Hz,2H), 3,90(s,3H), 5,20(s,2H), 5,33(s,2H), 7,00 (s,1H), 6,85~7,60(m,10H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]

PATENTKRAV:

Karboksyalkensyre,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den har den generelle formel



hvor

R er aminotiazolyl eller aminotiadiazolyl som eventuelt er beskyttet med en aminobeskyttende gruppe valgt fra benzyloxykarbonyl, metylbenzyloxykarbonyl, t-butoksykarbonyl, formyl, kloracetyl, dimetyl-t-butylsilyl, metoksyetoksymetyl og p-nitrobenzal,

R² er lavere alkylen, og

R³ er hydrogen, alkalimetall, lavere alkyl, lavere alkenyl som eventuelt er substitueret med fenyl, en eller to fenylalkylgrupper som eventuelt er substitueret med metyl, metoksy eller nitro, eller lavere alkanoyloxyalkyl.