



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 D 205/08



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

12 PATENTSCHRIFT A5

11

637 637

21 Gesuchsnummer: 1349/78

22 Anmeldungsdatum: 07.02.1978

30 Priorität(en): 08.02.1977 JP 52-13452

24 Patent erteilt: 15.08.1983

45 Patentschrift veröffentlicht: 15.08.1983

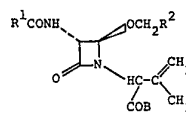
73 Inhaber:
Shionogi & Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)

72 Erfinder:
Shoichiro Uyeo, Toyonaka-shi/Osaka Pref. (JP)
Mitsuru Yoshioka, Toyonaka-shi/Osaka Pref. (JP)
Teruji Tsuji, Takatsuki-shi/Osaka Pref. (JP)
Ikuo Kikkawa, Takarazuka-shi/Hyogo Pref. (JP)
Wataru Nagata, Nishinomiya-shi/Hyogo Pref. (JP)

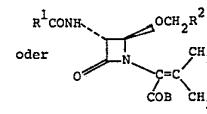
74 Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

54 Azetidinonderivate.

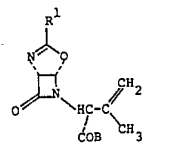
57 Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel Ia oder Ib, worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt durch Umsetzung einer Ausgangsverbindung der Formel IIa bzw. IIb mit einem Alkohol der Formel R^2CH_2OH in Gegenwart einer Säure. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Synthese von Oxadethiacephalosporinen die mit hoher Ausbeute und wenig Nebenreaktionen erhalten werden. Die erhaltenen Endprodukte sind nützliche Antibiotika.



(Ia)

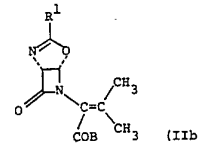


(Ib)



(IIa)

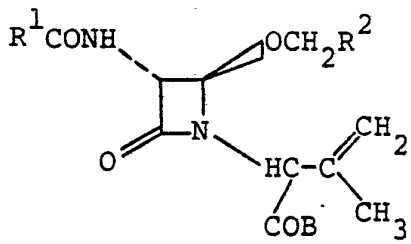
oder



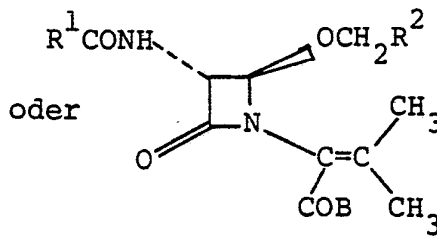
(IIb)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formeln



(Ia)



(Ib)

worin R¹ Alkyl, Aryloxyalkyl, Aralkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Arylcarbamoyl oder Aryl, wobei die Arylreste aromatische oder heteroaromatische Gruppen darstellen und die Alkylteile substituiert sein können, und R² Vinyl, Äthinylnyl, Halogenäthinylnyl oder -C(=Y)CH₂Z bedeuten, wobei Y für Oxo oder gegebenenfalls substituiertes Methylene und Z für Wasserstoff, Halogen, Alkoxy, Acyloxy, Alkylthio, Arylthio, durch einen 5ringgliedrigen heterocyclischen Rest substituiertes Mercapto, oder Hydroperoxy stehen, und worin COB Carboxy oder mit einem Alkohol oder einer entsprechenden Organometallverbindung verestertes Carboxy, ein Metall- oder Aminalsalz der Carboxylgruppe bedeutet oder B eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe darstellt.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia oder Ib, worin R¹ C₁₋₅-Alkyl, Phenoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-carbamoyl, Naphthylcarbamoyl, Phenyl oder Naphthyl; R² Vinyl, Äthinylnyl, Halogenäthinylnyl, Acetyl, Halogenacetyl, C₁₋₃-Alkoxyacetyl, C₁₋₄-Acyloxyacetyl, C₁₋₃-Alkylthioacetyl, Phenylthioacetyl, (5gliedriges heterocyclisches Thio)acetyl, Hydroperoxyacetyl, Isopropenyl, 1-Methylen-2-halogen-äthyl, 1-Methylen-2-C₁₋₃-alkoxy-äthyl, 1-Methylen-2-C₁₋₄-acyloxyäthyl, 1-Methylen-2-C₁₋₃-alkylthioäthyl, 1-Methylen-2-phenyl-thioäthyl, 1-Methylen-2-(5gliedriges heterocyclisches Thio)äthyl, 1-Methylen-2-hydroperoxy-äthyl, 1-Diphenylmethylen-äthyl, 1-Diphenylmethylen-2-halogenäthyl, 1-Diphenylmethylen-2-C₁₋₃-alkoxyäthyl, 1-Diphenylmethylen-2-C₁₋₄-Acyloxyäthyl, 1-Diphenylmethylen-2-C₁₋₃-alkylthioäthyl, 1-Diphenylmethylen-2-phenyl-thioäthyl, 1-Diphenylmethylen-2-(5gliedriges heterocyclisches Thio)-äthyl, 1-Diphenylmethylen-2-hydroperoxyäthyl, 1-Methoxycarbonyl-methylen-äthyl, 1-Methoxycarbonylmethylen-2-halogenäthyl, 1-Methoxycarbonylmethylen-2-C₁₋₃-Alkoxyäthyl, 1-Methoxycarbonylmethylen-2-C₁₋₄-Acyloxyäthyl, 1-Methoxycarbonylmethylen-2-C₁₋₃-alkylthioäthyl, 1-Methoxycarbonylmethylen-2-phenylthioäthyl, 1-Methoxycarbonylmethylen-

2-(5gliedriges heterocyclisches Thio)-äthyl oder 1-Methoxycarbonylmethylen-2-hydroperoxyäthyl; und COB Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, Diphenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, C₆₋₁₀-Aryloxy-carbonyl, Tri-C₁₋₃-alkylsilyloxy-carbonyl, C₁₋₃-Alkoxy-di-C₁₋₃-alkylsilyloxy-carbonyl, Tri-C₁₋₃-alkylstannyloxy-carbonyl, Di-C₁₋₃-Alkylhydrazinocarboxyl, Alkalimetall-oxycarbonyl, Calciumoxycarbonyl, Aluminiumoxycarbonyl, Tri-C₁₋₃-alkylammoniumoxycarbonyl, oder Bicyclohexylammoniumoxycarbonyl bedeuten.

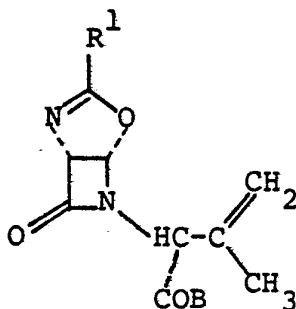
3. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia oder Ib, worin R¹ C₁₋₅-Alkyl, Phenoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, oder Phenyl; R² Vinyl, Äthinylnyl, 2-Bromäthinylnyl, Acetoxyacetyl, (1-Methyltetrazol-5-yl)-thioacetyl, (2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thioacetyl, 1-Methylen-2-acetoxyäthyl, 1-Methylen-2-(1-methyltetrazol-5-yl)thioäthyl, 1-Methylen-2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thioäthyl oder 1-Methoxycarbonylmethylen-2-(1-methyltetrazol-5-yl)-thioäthyl, und COB Carboxy, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, Diphenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia oder Ib, worin R¹ Methyl, Benzyl, Phenoxy-methyl oder Phenyl; R² Vinyl, Äthinylnyl, 2-Bromäthinylnyl, Acetoxyacetyl, (1-Methyltetrazol-5-yl)thioacetyl, 1-Methylen-2-acetoxyäthyl oder 1-Methoxycarbonylmethylen-2-(1-methyltetrazol-5-yl)thioäthyl und COB Carboxy, Benzoyloxy-carbonyl, Diphenylmethoxy-carbonyl oder t-Butoxy-carbonyl bedeuten.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia oder Ib, worin R¹ Benzyl oder Phenyl; R² Vinyl oder Äthinylnyl, und COB Diphenylmethoxy-carbonyl bedeuten.

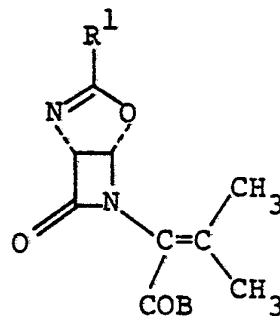
6. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia oder Ib, worin R¹ Benzyl, R² Äthinylnyl und COB Diphenylmethoxy-carbonyl bedeuten.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia oder Ib nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(IIa)

oder



(IIb)

worin R¹ und COB die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben mit einem Alkohol der Formel



worin R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart einer Säure zur Umsetzung bringt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ia mit einer

Base behandelt, wobei die Verbindung der Formel Ib erhalten wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Bortrifluorid oder Trifluormethansulfonsäure verwendet.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base Alkylamin, Aralkylamin, Alkalimetallhydroxid oder Alkalimetallcarbonat einsetzt.

10

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Azetidinon-Derivate, die als Zwischenverbindungen für die Synthese von Oxadethiacephalosporinen nützlich sind. Die Erfindung bezieht sich ferner auf ein Verfahren zur Herstellung genannter Derivate.

Gewisse Azetidinon-Verbindungen wurden schon durch Stoodley und Mitarbeiter: J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 185, beschrieben. Diese Verbindungen weisen aber verschiedene Strukturen und Konfigurationen von denen der obigen Erfindung auf.

Die erfindungsgemässen Azetidinon-Derivate sind im Patentanspruch 1 definiert.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind somit α -(2-Oxo-azetidin-1-yl)- α -isopropenylacetat (Ia) und α -(2-Oxo-azetidin-1-yl)- α -isopropylidenacetat (Ib), wobei beide eine substituierte Amidgruppe (R¹CONH-) in 3-Stellung in R-Konfiguration und eine substituierte Alkoxygruppe (R²CH₂O-) in 4-Stellung in R-Konfiguration haben.

Die bevorzugte Definition der Gruppe R¹ sind C₁₋₅-Alkyl, Phenoxy-C₁₋₃-Alkyl, Phenyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-carbamoyl, Naphthyl-carbamoyl, Phenyl und Naphthyl. Am meisten bevorzugt werden C₁₋₅-Alkyl, Phenoxy-C₁₋₃-Alkyl, Phenyl-C₁₋₃-Alkyl und Phenyl.

Typische Beispiele von R¹ umfassen Alkyl (z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl und Pentyl), Aryloxyalkyl (z. B. Phenoxy-methyl und Phenoxypropyl), Aralkyl (z. B. Benzyl und Phenäthyl), Alkoxy (z. B. Methoxy und Äthoxy), Alkoxy-carbonyl (z. B. Methoxy-carbonyl und Äthoxy-carbonyl), Aryl-carbamoyl (z. B. Phenyl-carbamoyl), Aryl (z. B. Phenyl und Naphthyl) und ähnliche. Die obigen beispielsweise angeführten Gruppen mit einem Alkylrest können mit Halogen, Carboxy, geschütztem Carboxy, Nitro und ähnlichem substituiert sein und die Gruppe mit einem Arylrest kann mit Halogen, Nitro, Alkoxy, Alkyl, Hydroxy, Acyloxy, Acylamino, Oxo und ähnlichem substituiert sein.

Der Arylrest der genannten Gruppen kann eine 5- oder 6gliedrige carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe sein, wie Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isocazolyl, Oxadiazolyl, Oxatriazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Thiatriazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, und Benzothiazolyl.

Am meisten bevorzugt für R¹ werden Methyl, Benzyl, Phenoxy-methyl und Phenyl, insbesondere Benzyl und Phenyl.

Überdies ist jegliche Gruppe in der Amidgruppe in der 6- oder 7-Stellung natürlicher oder synthetischer Penicilline oder Cephalosporine als Gruppe R¹CO der Verbindungen Ia und Ib möglich und jegliche bei der Synthese der Antibiotika verwendete Acyl-Seitenkette ist gleichfalls in folgender Erfindung anwendbar. Die Gruppe R¹ kann in weitem Ausmass so lang sein, soweit sie nicht eine gegenteilige Wirkung

15 auf die Reaktion ausübt, da die Gruppe gegebenenfalls in jeglicher Stufe der Synthese entfernt oder eingeführt werden kann, um die End-1-Oxadethiacephalosporine zu erhalten. Eine solche wahlweise Änderung der Gruppe R¹ wird von der folgenden Erfindung umfasst.

20 Die Gruppe R² ist Alkenyl oder Alkynyl und wird durch die Formel -CH=CH₂, -C≡CX, dargestellt, worin X Wasserstoff oder Halogen (z. B. Brom und Chlor) bedeutet, ferner bedeutet R² -C(=Y)CH₂Z, worin Y für Oxo oder in eine in Oxo umwandelbare Gruppe steht, und zwar für Methyl- und substituiertes Methyl- wie Diphenylmethyl- und Methoxycarbonylmethyl-, und Z ist Wasserstoff oder eine nukleophile Gruppe, und zwar Halogen, Alkoxy, Acyloxy, Alkylthio, Arylthio und Hydroperoxy. Bevorzugt für R² werden Vinyl, Äthynyl, Halogenäthynyl, Acetyl, Halogen- 30 acetyl, C₁₋₃-Alkoxyacetyl, C₁₋₄-Acyloxyacetyl, C₁₋₃-Alkylthioacetyl, Phenylthioacetyl, (5gliedriges heterocyclisches Thio)acetyl, Hydroperoxyacetyl, Isopropenyl, 1-Methylen-2-halogenäthyl, 1-Methylen-2-C₁₋₃-Alkoxyäthyl, 1-Methylen-2-C₁₋₄-Acyloxyäthyl, 1-Methylen-2-C₁₋₃-Alkylthio- 35 äthyl, 1-Methylen-2-phenylthioäthyl, 1-Methylen-2-(5gliedriges heterocyclisches Thio)-äthyl, 1-Methylen-2-hydroperoxyäthyl, 1-Diphenylmethyl-äthyl, 1-Diphenylmethyl-2-halogenäthyl, 1-Diphenylmethyl-2-C₁₋₃-Alkoxyäthyl, 1-Diphenylmethyl-2-C₁₋₄-Acyloxyäthyl, 1-Diphenylmethyl-2-C₁₋₃-Alkylthioäthyl, 1-Diphenylmethyl-2-phenylthioäthyl, 1-Diphenylmethyl-2-(5gliedriges heterocyclisches Thio)-äthyl, 1-Diphenylmethyl-2-hydroperoxyäthyl, 1-Methoxycarbonyl-methylenäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-halogenäthyl, 1-Methoxy- 45 carbonylmethyl-2-C₁₋₃-Alkoxyäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-C₁₋₄-Acyloxyäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-C₁₋₃-Alkylthioäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-phenylthioäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-(5gliedriges heterocyclisches Thio)-äthyl und 1-Methoxy- 50 carbonylmethyl-2-hydroperoxyäthyl.

Sehr bevorzugt für die Gruppe R² werden Vinyl, Äthynyl, 2-Bromäthynyl, Acetoxyacetyl, (1-Methyl-tetrazol-5-yl)thioacetyl, (2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thioacetyl, 1-Methylen-2-acetoxyäthyl, 1-Methylen-2-(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thioäthyl, 1-Methylen-2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thioäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thioäthyl und ähnliche, und am meisten bevorzugt für R² werden Vinyl, Äthynyl, 2-Bromäthynyl, Acetoxy- 55 acetyl, (1-Methyl-tetrazol-5-yl)thioacetyl, 1-Methylen-2-Acetoxyäthyl, 1-Methoxycarbonylmethyl-2-(1-methyl-tetrazol-5-yl)thioäthyl, insbesondere Vinyl und Äthynyl.

Die Erfindung umfasst freie Carboxysäuren und die entsprechenden Carboxy-geschützten Verbindungen. Die Carboxy-Schutzgruppe B in obigen Formeln Ia und Ib ist jene, 65 die im allgemeinen in der synthetischen Chemie bei β -Lactamverbindungen verwendet wird; eine solche Gruppe ist ein Esterrest, wie Alkoxy (z. B. Methoxy, Äthoxy und t-Butoxy), Aralkyloxy (z. B. Benzyl-oxo, Diphenylmethoxy und Trityl-

oxy) Aryloxy (z. B. Phenyl- und Indanyloxy), organometallisches Oxy (z. B. Trimethylsilyloxy, Äthoxydimethylsilyloxy, und Trimethylstannyloxy), Amino (z. B. Diisopropylhydrazino) und Metalloxy (z. B. Natriumoxy, Kaliumoxy, Lithiumoxy, Magnesiumoxy, Calciumoxy, und Aluminiumoxy). Alkylaminsalze, z. B. Triäthylammoniumoxycarbonyl und Bicyclohexylammoniumoxycarbonyl sind gleichfalls anwendbar. Die obige Schutzgruppe kann Substituenten haben, wie Halogen, Hydroxy, Acyloxy, Alkoxy, Acylamino, Nitro, Alkyl und ähnliche. Aromatische heterocyclische Reste werden gleichfalls von der Bezeichnung Aryl umfasst. Die Carboxy-Schutzgruppe ist in weitem Ausmass veränderbar, soweit sie für den Schutz dient.

Für die Gruppe B werden bevorzugt C₁₋₄-Alkoxy, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Diphenyl-C₁₋₃-alkoxy, C₆₋₁₀-Aryloxy, tri-

4

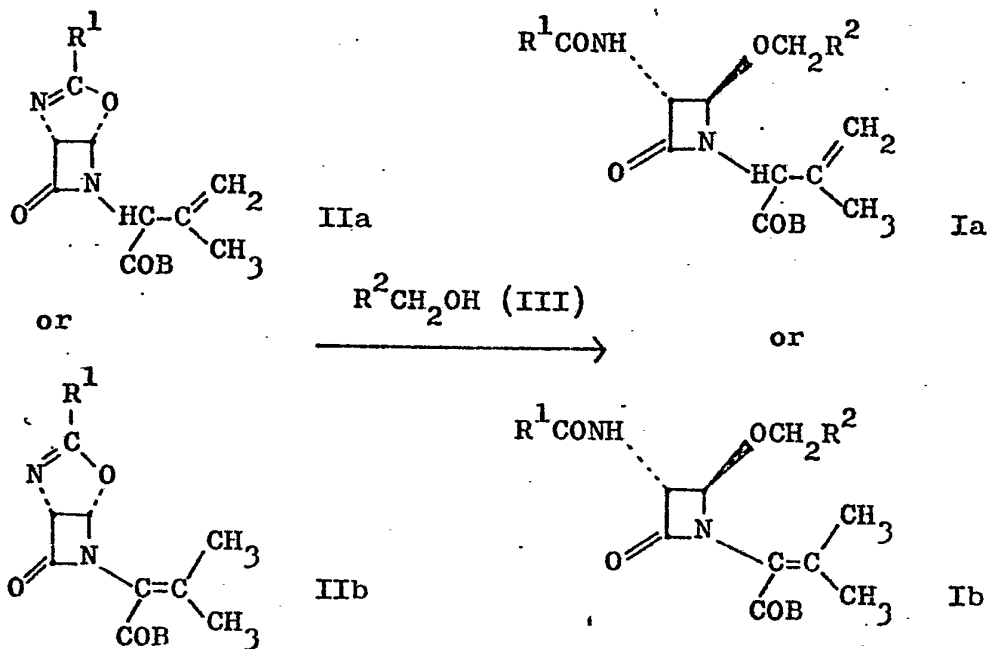
C₁₋₃-Alkylsilyloxy, C₁₋₃-alkylsilyloxy, tri-C₁₋₃-Alkylstannyloxy, di-C₁₋₃-Alkylhydrazino, Alkalimetall-oxy, Magnesiumoxy, Calciumoxy, Aluminiumoxy, tri-C₁₋₃-Alkylamino, Bicyclohexylamino und ähnliche, falls COB ein geschütztes Carboxy ist.

Sehr bevorzugt für B wird Hydroxy, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Diphenyl-C₁₋₃-alkoxy, Diphenyl-C₁₋₃-alkoxy und C₁₋₄-alkoxy. Das am meisten bevorzugte B ist Hydroxy, Diphenylmethoxy, Benzyl- und t-Butoxy, insbesondere Diphenyl-10 methoxy.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel Ia oder Ib werden nach dem im Patentanspruch 7 definierten Verfahren hergestellt.

Die Reaktion verläuft nach dem Reaktionsschema:

15



Die gewünschten Verbindungen Ia und Ib werden somit erzeugt durch die Umsetzung von (IR-5S)- α -(2-substituiertes-7-oxo-4-oxa-2,6-diazobicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl)- α -isopropenylacetat (IIa) oder (IR,5S)- α -(3-substituiertes-7-oxo-4-oxa-2,6-diazobicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl)- α -isopropylidenacetat (IIB) mit einem primären Alkohol der Formel III in Gegenwart einer Säure. Wie schon oben angeführt ist eine Vorveröffentlichung durch Stoodley und Mitarb., J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 185 erschienen. In genannter Schrift sind der Oxazolinstickstoff und der Oxazolinsauerstoff beide auf der β -Seite des Azetidin-Ringes, d. h. auf der entgegengesetzten Seite der hier verwendeten Ausgangsverbindungen IIA und IIB und es wird ferner Methanol statt der beliebigen vorliegenden Erfindung verwendeten substituierten Alkohole der Formel III eingesetzt. Es wird als Ergebnis 6 α -Wasserstoff gemäss vorliegender Erfindung selektiv gebildet statt des 6 β -Wasserstoffs genannter Schrift. Dieser 6 α -Wasserstoff ist für eine Wirksamkeit von 1-Oxadethiacephalosporinen erforderlich. Überdies eignet sich die Struktur der gebildeten Verbindung Ib für die Cyclisierung zu 1-Oxadethiacephalosporinen.

Die in obiger Reaktion verwendete Säure kann beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Sulfonsäure, Phosphorsäure, p-

45

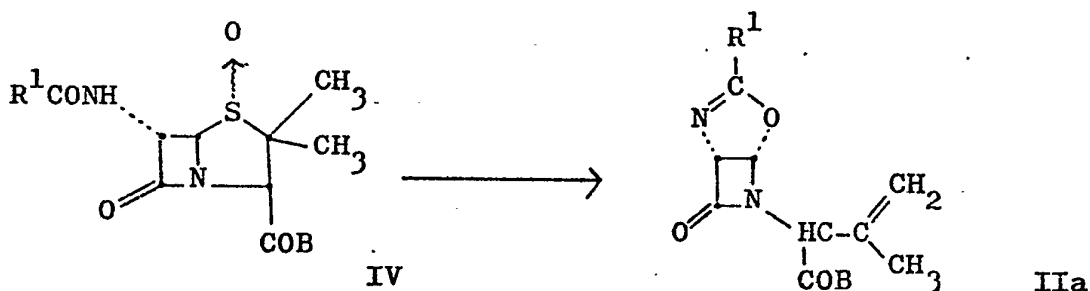
Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Bortrifluorid, Aluminiumchlorid, Titan-tetrachlorid, Fluorsulfonsäure oder ähnliche sein.

Die Umsetzung kann bei -10°C bis 50°C durchgeführt werden und vorteilhafterweise bei etwa Zimmertemperatur, mit oder ohne Lösungsmittel, wie Kohlenwasserstoffen, z. B. Benzol, Toluol und Hexan, Halogenkohlenwasserstoffen, wie Methylchlorid, Dichloräthan, Trichloräthan und Chlorbenzol, Äthern, z. B. Dioxan und Tetrahydrofuran, 50 Estern, z. B. Äthylacetat und Amylacetat und ähnliche.

Nach Ablauf der Reaktion kann die sich ergebende Verbindung mittels üblicher Methoden isoliert und gereinigt werden, wie durch Extraktion, Waschen mit Wasser, Trocknen, Konzentrieren, Chromatographieren oder ähnliche.

Die Ausgangsverbindung der Formel IIa kann hergestellt werden einfach durch Erhitzen von 6-Epi-Penicillin-1-oxid der unten angeführten Formel IV bei einer Temperatur von 70 bis 130°C , vorteilhafterweise in Gegenwart eines Entschwefelungsmittels, z. B. Triarylphosphin, Trialkylphosphin und Trialkylphosphit.

Die Reaktion verläuft beispielsweise nach dem Reaktionsschema:

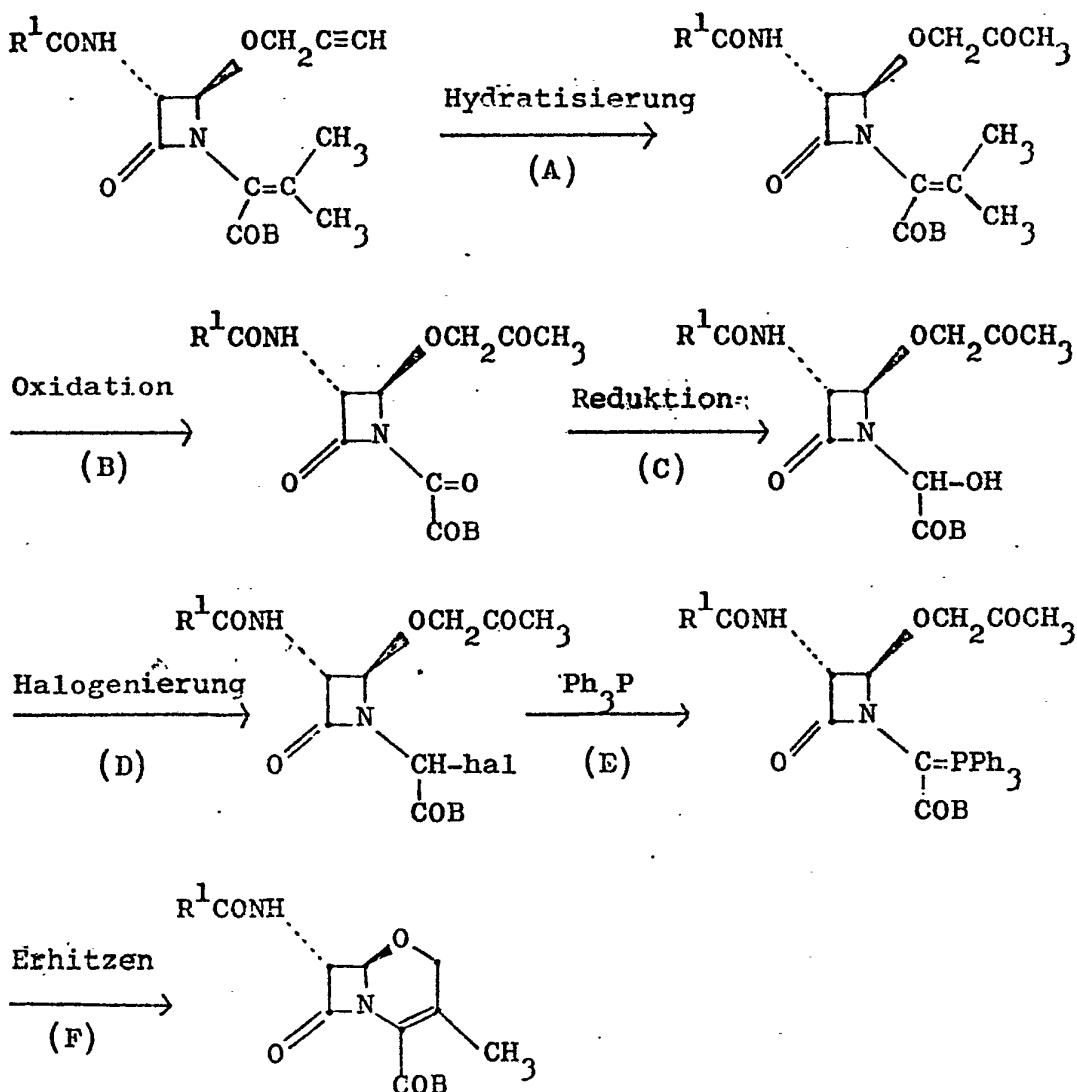


Die Verbindung IV kann gemäss Angaben in J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 932 präpariert werden. Die Ausgangsverbindung der Formel IIB kann leicht hergestellt werden durch Umsetzung der Doppelbindung des Isomers IIa mit

einer organischen Base, z. B. Alkylamin und Aralkylamin oder eine anorganische Base, z. B. Alkalimetall-Hydroxiden, bei einer Temperatur von 0 bis 70 °C in einem inerten Lösungsmittel. Die erhaltene Verbindung Ia ist überdies auch auf dieselbe Weise umwandelbar in die Verbindung Ib. Die Verbindung Ia kann somit mit einer organischen Base, z. B. Alkylamin und Aralkylamin, oder einer anorganischen Base, z. B. mit einem Alkalimetall-Hydroxid oder Carbonat in einem inerten Lösungsmittel behandelt werden. Die bevorzugten Basen sind N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, Triäthylamin, N,N-Dimethylbenzylamin und ähnliche. Das genannte Lösungsmittel ist ein Alkohol oder ein anderes or-

ganisches Lösungsmittel, das sich für die Reaktion der Verbindung IIa oder IIB mit der Verbindung III eignet. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0 bis 70 °C während 1 Minute bis 5 Stunden beendet.

Die erfindungsgemässe Verbindung Ib ist zur Herstellung von 1-Oxadethiacephalosporinen nützlich. Diese Verbindung Ib wird nämlich hydratisiert, zwecks Spaltung der Seitenkette in 1-Stellung des Azetidinon-Ringes oxidiert und dann reduziert, am 1-stelligen Hydroxy-Substituenten halogeniert, und mit Triphenylphosphin umgesetzt, wobei eine Wittigsche Verbindung erhalten wird. Diese erhaltene Wittigsche Verbindung wird dann zu 1-Oxadethiacephalosporin cyclisiert. Es wird hernach eine Methoxygruppe in 7-Stellung des Produktes eingeführt. Das folgende Reaktionsschema veranschaulicht das oben beschriebene Verfahren ausgehend von einer Verbindung, worin R² Äthynyl ist.



worin Ph Phenyl und hal Halogen bedeuten.

Das obige Verfahren liefert somit 1-Oxadethiacephalosporine in hoher Ausbeute mit wenig Nebenreaktionen. Die 1-Oxadethiacephalosporine sind als Antibiotika nützlich, wie dies in Journal of American Chemical Society, 96, 7582 (1974) beschrieben wird.

Die vorliegende Erfindung liefert somit nützliche Zwischensubstanzen und ein Verfahren für die Synthese von Oxadethiacephalosporinen.

Die Erfindung wird nun anhand einiger Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

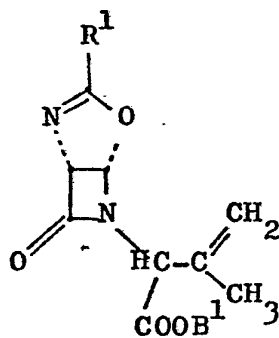
Diphenylmethyl- α -[4(R)-propargyloxy-3(R)-phenylacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -isopropylidenacetat

Zu einer Lösung von 54 g Diphenylmethyl- α -[(1R,5S)-benzyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl]- α -isopropylidenacetat in 50 ml trockenem Propargylalkohol werden 2 ml Bortrifluorid-ätherat zugegeben. Währenddem die Reaktion mittels der Dünnschichtchromatographie verfolgt wird, wird eine zusätzliche Menge von Bortrifluorid-ätherat zum Gemisch zugefügt, im gesamten 3,2–3,5 ml. Nach Verschwinden der Ausgangsverbindung, wird das Gemisch in ein Gemisch von 400 ml Äthylacetat, 400 ml Wasser und Eisstücke geschüttet, dann gerührt und mit einer wässrigen Lösung von 1 bis 2 g Natriumbicarbonat neutralisiert. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige Schicht wird mit 200 ml Äthylacetat gewaschen. Die mit den Waschlagen vereinigte organische Schicht wird dann über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne abgedampft, wobei man 50,5 g an Produkt erhielt. Dieses wird über eine Säule mit Silikagel, das mit 500 g 10%igem Wasser desaktiviert wurde, chromatographiert und mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat 19:1–4:1 eluiert. Der Rückstand aus den Eluatn wird dann mit 50 ml Äther vermengt und man erhält einen Niederschlag in Form von Kristallen. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Äthylacetat umkristallisiert und man erhielt 20 g der oben im Titel angeführten Verbindung mit F von 123,2–124,0 °C.

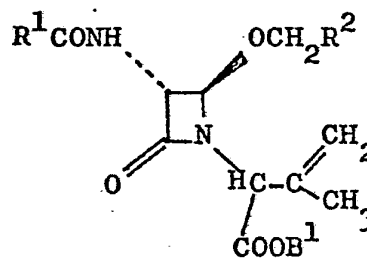
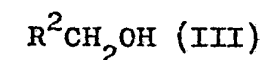
$[\alpha]_D^{26,0} -55,7 \pm 1,0$ (Chloroform; $c = 1,007$).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 2.00s3H, 2.23s3H, 2.18t(2.2Hz)1H, 3.50s1H, 4.17d(2.2Hz)2H, 4.65dd(6.5, 1.1Hz)1H, 5.15d(1.1Hz)1H, 6.15d(6.5Hz)1H, 6.90s1H, 7.08–7.46ml5H.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3410, 3300, 1775, 1720, 1680 cm^{-1}



IIa



Ia

oder

Beispiel 2

(1) Diphenylmethyl- α -[4(R)-(3-brompropargyloxy)-3(R)-benzoylamino-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -isopropenylacetat

136 mg Diphenylmethyl- α -[(1R,5S)-3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl]- α -isopropenylacetat wird in 61 μl 3-Brompropargylalkohol unter Erhitzen gelöst. Zu dieser Lösung werden dann 2 μl Bortrifluorid-ätherat zugefügt. Das Gemisch wird während 45 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und dann bei 0 °C während zwei Tagen gehalten. Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen und man erhielt 180 mg der im Titel angeführten Verbindung.

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.83s3H, 4.20s1H, 4.33s2H, 4.80d(7Hz)1H,

15 4.95–5.10m4H, 5.48s1H, 6.94s1H, 7.08–7.58ml5H.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 2210, 1775, 1735, 1657, 1595, 1580 cm^{-1} .

(2) Diphenylmethyl- α -[4(R)-(3-brompropargyloxy)-3(R)-benzoylamino-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -isopropylidenacetat.

180 mg des gemäss obigen Verfahrens unter (1) erhaltenen Produktes wurden in 0,5 ml Methylenchlorid gelöst und es wurden 41 μl Triäthylamin zugesetzt. Das Gemisch wurde dann bei Zimmertemperatur während einer Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und man erhält einen nadelförmigen Rückstand. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Penten und Äther ergeben sich 160 mg eines Pulvers der im Titel angeführten Verbindung mit einem 90,8%igen Ertrag.

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 2.05s3H, 2.28s3H, 4.28s2H,

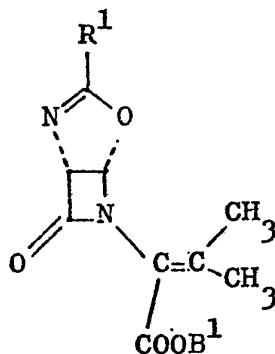
30 4.87d(7Hz)1H, 5.27s1H, 6.95s1H, 7.03–7.60ml5H.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 2225, 1775, 1728, 1667, 1632, 1602, 1582 cm^{-1} .

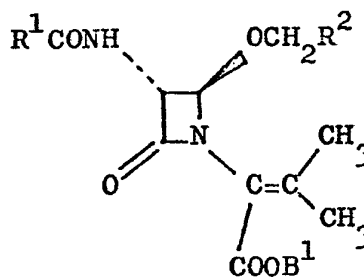
Beispiele 3–15

Verbindung IIa oder IIb wird mit Verbindung III unter den in Tabelle 1 angeführten Bedingungen zur Umsetzung gebracht und es ergibt sich die entsprechende Verbindung Ia oder Ib. Die physikalischen Konstanten sind in Tabelle 2 angeführt. Das Beispiel 11 gibt physikalische Konstanten der Verbindung Ib an, die aus Verbindung Ia mittels des im Beispiel 2 (2) beschriebenen Verfahrens erhalten wurden.

oder



IIb



Ib

Anwendungsbeispiel zur Herstellung eines Oxadethiacephalosporins

A. Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -isopropylidenacetat

Zu einer Lösung von 2,236 g, das sind 4,28 Millimole Diphenylmethyl- α -[4(R)-propargyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -isopropylidenacetat in 20 ml Methanol werden 2 ml Wasser zugefügt. Diese Lösung wird mit 0,8 ml einer gesättigten Merkurisulfatlösung in 10%iger Schwefelsäure zersetzt und das Gemisch wird während 30 Minuten bei Rückfluss behandelt. Das Reaktionsgemisch wird dann gekühlt, mit Äthylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die Äthylacetatschicht wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie über 100 g Silikagel, das 10% Wasser enthält, und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (2:1) als Eluierungsmittel erhält man das oben angeführte Produkt.

B. Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]glyoxalat

Zu einer Lösung von 2,342 g, das sind 4,33 Millimole von Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -isopropylidenacetat in 40 ml Methylenchlorid wird ozonisierter Sauerstoff während 25 Minuten bei -78°C eingeführt. Der überschüssige Ozon wird mit Stickstoffgas ausgetrieben und das Gemisch wird mit 3 ml Dimethylsulfid vermischt und bei -78°C während 30 Minuten und dann bei Zimmertemperatur während 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 3 Tropfen Essigsäure vermischt, mit Wasser gewaschen mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft und wobei sich das oben angeführte Produkt ergibt.

C. Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]glycolat

Zu einer Lösung von 2,312 g von Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]glyoxalat in einem Gemisch von 10 ml Methylenchlorid und 10 ml Eisessigsäure werden 2,50 g aktiviertes Zinkpulver unter Rühren zugefügt und das Gemisch wird während 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch durch eine Schicht von Celite filtriert, welche dann mit Methylenchlorid gewaschen wird. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft, wobei das Produkt als ein Gemisch von Epimeren in α -Stellung erhalten wird.

D. Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -chloracetat

Zu einer Lösung von 2,136 g Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]glycolat in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 0,90 ml

Thionylchlorid und 0,33 ml Pyridin unter Rühren bei 0°C versetzt. Nach Rühren während einer Stunde bei 0°C wird das Gemisch in Eiswasser geschüttet und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck verdampft, wobei sich das rohe Produkt als ein Gemisch von Epimeren in α -Stellung ergibt.

E. Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -triphenylphosphoranylidacetat

Zu einer Lösung von 2,251 g an rohem Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyl-oxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxo-azetidin-1-yl]- α -chloracetat in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 1,50 g Triphenylphosphin zugefügt und das Gemisch wird während 4 Stunden unter Stickstoffrückfluss behandelt. Das Reaktionsgemisch wird dann in Eiswasser geschüttet, mit 20 ml 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung vermischt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wird dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Nach Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie über 100 g Silikagel, das 10% Wasser enthält, unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (1:2) als Eluierungsmittel ergibt sich das oben angeführte Produkt.

F. Diphenylmethyl-1-oxadethia-3-methyl-7-phenylacetamid-3-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 2,328 g von Diphenylmethyl- α -[4(R)-acetyloxy-3(R)-phenylacetamid-2-oxoazetidin-1-yl]- α -triphenylphosphoranylidacetat in 30 ml wasserfreiem Dioxan wird während 64 Stunden unter Stickstoff bei Rückfluss behandelt und, zwecks Entfernung des Dioxans unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographieren über 150 g Silikagel, das 10% Wasser enthält, und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (1:1) als Entwicklungslösungsmittel gereinigt, wobei sich das oben angeführte Produkt ergibt.

G. Diphenylmethyl-1-oxadethia-3-methyl-7 α -methoxy-7 β -phenylacetamid-3-cephem-4-carboxylat

Zu einer auf -35°C bis -40°C gekühlten Lösung von 371 mg von Diphenylmethyl-1-oxadethia-3-methyl-7-phenylacetamid-3-cephem-4-carboxylat in 5 ml Methylenchlorid werden 0,5 ml einer Lösung von Lithiummethoxid in 60 Methanol, mit 2 Millimolen/l ml und dann nach Ablauf von 10 Minuten 0,2 ml Essigsäure zugesetzt. Das Gemisch wird dann in Wasser geschüttet und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird dann nacheinander mit wässrigen Lösungen von Natriumbicarbonat, Natriumsulfat und 65 Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wird dann mit 20 g 10% Wasser enthaltendem Silikagel chromatographiert, wobei sich das oben genannte Produkt ergibt.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	Verbindung II		Verbindung III		Reaktions-Bedingungen					Produkt Ia oder Ib Ertrag (g)	Zeit (Std.)	%
	St.	R ¹	B ¹	Menge (g)	R ²	Menge (ml)	Lösungsmittel (ml)	Katalyt. Säure (ml)	Temp. (°C)			
3	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	9,76	CH=CH ₂	2,7	DM 50	TMS 0,44	5-25	2	2,775	
4	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	59,1	CH=CH ₂	180	-	TMS 1,12	20-28	1,4	53,4	80,3
5	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	1,04	C≡CBr	0,61	-	BTF 0,02	r.t.	4	0,804	44,5
6	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	2,89	C(=CH ₂)CH ₂ OAc	2,29	DM 25	TMS 0,2	r.t.	1	2	20
7	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	7,56	COCH ₂ OAc	3,75	DM 45	BTF 0,56	r.t.	über Nacht	2	16
8	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	4,67	C(=CHCOOCH ₃)CH ₂ S-Tet	2,44	DM 30	TMS 0,177	r.t.	5	1,55	
9	IIb	CH ₂ Ph	CHPh ₂	0,234	COCH ₂ S-Tet	0,176	DM 2	BTF 0,006	Ref.	1,5	0,035	84
10	IIb	Ph	CHPh ₂	0,100	CH=CH ₂	0,120	-	BTF 0,0014	r.t.	5	0,095	
11	IIa	Ph	CHPh ₂	0,136	C(=CHCOOCH ₃)CH ₂ S=Tet	0,073	DM 1,4	BTF 0,019	r.t.	0,75	0,023	
12	IIa	Ph	CHPh ₂	5,45	CH=CH ₂	17,11	-	TMS 0,053	r.t.	0,5	5,53	90
13	IIb	Ph	CH ₂ Ph	17,65	CH=CH ₂	65	-	TMS 0,206	20	0,8	18,60	75,3
14	IIa	CH ₃	CH ₂ Ph	0,05	CH=CH ₂	0,1	DM 1	BTF 0,01	r.t.	3	0,01	
15	IIa	CH ₂ OPh	C(CH ₃) ₃	0,230	C≡CH	0,230	DM 1,15	BTF 0,01	r.t.	1	0,254	29

Bemerkungen: Die in obiger Tabelle angeführten Abkürzungen haben die folgenden Bedeutungen:

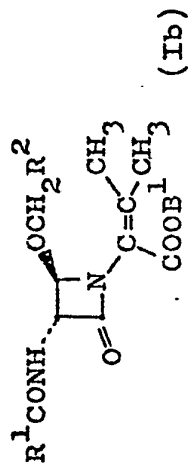
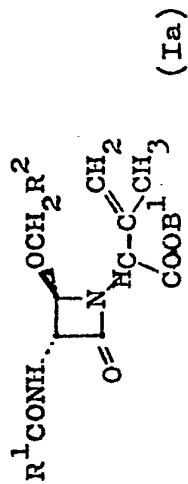
Ph = Phenyl, Ac = Acetyl, Tet = Methyltetrazol-5-yl, DM = Methylchlorid

TMS = Trifluormethansulfonsäure, BTF = Bortrifluorid-ätherat,

r.t. = Zimmertemperatur, Ref. = Rückfluss

St. = Struktur

Tabelle 2



Beispiel Nr.	Verbindung I	R ¹	B ¹	R ²	IR: ν CHCl ₃ cm ⁻¹ max	NMR: δ CDCl ₃ (J = Hz) ppm
3, 4	Ib	CH ₂ Ph	CHPh ₂	-CH=CH ₂	1776, 1725, 1686, 1635*	2,03s3H, 2,27s3H, 3,53s2H, 4,00brd(6,2)H, 4,75d(7,5)1H, 5,00s1H, 6,17d(7,5)1H, 6,97s1H, 7,30s5H, 7,35 10H
5	Ib	CH ₂ Ph	CHPh ₂	-C≡CBr	3420, 2212, 1778, 1722, 1684, 1632, 1583	2,03s3H, 2,28s3H, 3,52s2H, 4,21s2H, 4,67d(6)1H, 5,15s1H, 6,20d(6)1H, 6,95s1H, 7,12-7,52m15H
6	Ib	CH ₂ Ph	CHPh ₂	-C(=CH ₂)CH ₂ OAc		2,02brs6H, 2,25s3H, 3,25s2H, 4,03brs2H, 4,48brs2H, 4,71brd(6,5)1H, 5,03m4H, 6,42brd(6,5)1H, 7,00s1H, 7,39aromatic15H
7	Ib	CH ₂ Ph	CHPh ₂	-COCH ₂ OAc	3420, 1780, 1745, 1730, 1680	2,03s3H, 2,13s3H, 2,28s3H, 3,53s2H, 4,25s2H, 4,65d(6)1H, 4,70s2H, 5,03s1H, 6,42d(6)1H, 7,03s1H, 7,4aromatic15H
8	Ib	CH ₂ Ph	CHPh ₂	-C(=CHCOOCH ₃)CH ₂ S-Tet	3500-3300, 3100-2900, 1775, 1710, 1680, 1510, 1460-1360, 1360-1350	2,05s3H, 2,25s3H, 3,54s2H, 3,92s3H, 4,27s4H, 4,73brd(6,5)1H, 5,11brs1H, 5,96brs1H, 6,39brd(6,5)1H, 6,97s1H, 7,33m5H, 7,38m10H
9	Ib	CH ₂ Ph	CHPh ₂	-COCH ₂ S-Tet	3420, 1789, 1726, 1682, 1630, 1601, 1586	2,03s3H, 2,26s3H, 3,52s2H, 3,93s3H, 4,17s2H, 4,34s1H, 4,65d(6)1H, 5,09s1H, 6,40d(6)1H, 7,00s1H, 7,00-7,53m15H
10	Ib	Ph	CHPh ₂	-CH=CH ₂	3420, 1770, 1715, 1670	2,07s3H, 2,27s3H, 4,10brd2H, 4,95q(6,1)1H, 5,88d(1)1H, 6,95brd2H, 5,85m1H, 6,63d(6)1H, 7,00s1H, 7,17-7,67m15H
11	Ib	Ph	CHPh ₂	-C(=CHCOOCH ₃)CH ₂ S-Tet	3425, 1777, 1720, 1665, 1604, 1180	2,03s3H, 2,22s3H, 3,58s3H, 3,82s3H, 4,21brs4H, 4,82d(6,5)1H, 5,10s1H, 5,83s1H, 6,80s1H, 7,00-7,50m15H
12	Ia	Ph	CHPh ₂	-CH=CH ₂	3425, 1775, 1745, 1665, 1600	1,83s3H, 4,13brd2H, 4,87d(6,0)1H, 5,05m2H, 5,25s1H, 5,83m1H, 6,00m1H, 6,67brd1H, 6,91s1H, 7,00-7,50m15H
13	Ib	Ph	CH ₂ Ph	-CH=CH ₂	1765, 1720, 1660	2,05s3H, 2,28s3H, 4,15brd(6,0)2H, 5,02d(8,0)1H, 5,0-5,52m5H, 5,52-6,22m1H, 7,2-7,9m11H
15	Ia	CH ₂ OPh	C(CH ₃) ₃	-C≡CH	3410, 3300, 2110, 1780, 1735, 1690	1,55s9H, 1,90s3H, 2,45t(3)1H, 4,38d(3)2H, 4,55s2H, 4,71d0,5H, 4,83s1H, 5,13s2H, 5,41s1H, 7,60-6,75m6H

* F = 112,5-114°C.