

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4346528号  
(P4346528)

(45) 発行日 平成21年10月21日(2009.10.21)

(24) 登録日 平成21年7月24日(2009.7.24)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 499/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 499/00	N
<b>C O 7 B 53/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 B 53/00	G
<b>C O 7 D 499/86</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 499/00	E
<b>C O 7 D 499/897</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 B 61/00	3 0 0
<b>C O 7 B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>		

請求項の数 10 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2004-256516 (P2004-256516)  
 (22) 出願日 平成16年9月3日(2004.9.3)  
 (65) 公開番号 特開2005-97297 (P2005-97297A)  
 (43) 公開日 平成17年4月14日(2005.4.14)  
 審査請求日 平成16年9月3日(2004.9.3)  
 (31) 優先権主張番号 特願2003-311709 (P2003-311709)  
 (32) 優先日 平成15年9月3日(2003.9.3)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 302060306  
 大塚化学株式会社  
 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号  
 (73) 特許権者 000207827  
 大鵬薬品工業株式会社  
 東京都千代田区神田錦町1-27  
 (74) 代理人 100081536  
 弁理士 田村 巖  
 (72) 発明者 徳丸 祥久  
 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚  
 化学株式会社内  
 (72) 発明者 斎藤 紀雄  
 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚  
 化学株式会社内

最終頁に続く

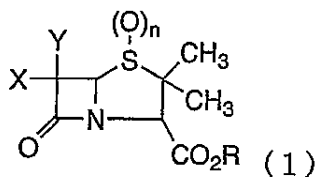
(54) 【発明の名称】 ペニシラン酸化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

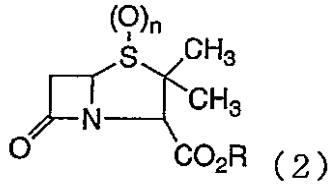
低級アルキルアルコールとそれ以外の有機溶媒との混合溶媒中、式(1)で表されるハロゲン化ペニシラン酸化合物を(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物並びにハロゲン化アルカリ金属塩及びハロゲン化アンモニウム塩から選ばれる反応促進剤の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式(2)で表されるペニシラン酸化合物の製造方法。

【化1】



(式中 X 及び Y は水素原子、ハロゲン原子を示す。但し、同時に水素原子である場合を除く。n は 0 ~ 2 の整数を示す。R はカルボン酸保護基を示す。)

## 【化 2】



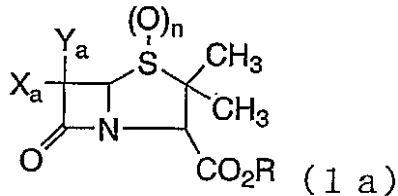
(式中  $n$  及び  $R$  は前記に同じ。)

## 【請求項 2】

低級アルキルアルコール類とそれ以外の有機溶媒との混合溶媒中、式 (1 a) で表されるジハロゲン化ペニシラン酸化合物を (a) 金属ビスマスもしくはビスマス化合物並びにハロゲン化アルカリ金属塩及びハロゲン化アンモニウム塩から選ばれる反応促進剤の存在下、(b) 標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させて式 (1 b) で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物とし、更に金属ビスマス又はビスマス化合物の存在下、標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式 (2) で表されるペニシラン酸化合物の製造方法。

10

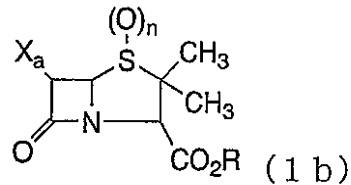
## 【化 3】



20

(式中  $X_a$  及び  $Y_a$  はハロゲン原子を示す。  $n$  及び  $R$  は前記に同じ。)

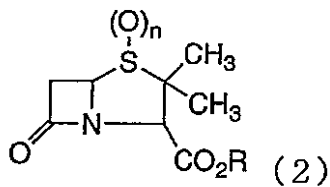
## 【化 4】



30

(式中  $X_a$ 、 $n$ 、 $R$  は前記に同じ。)

## 【化 5】



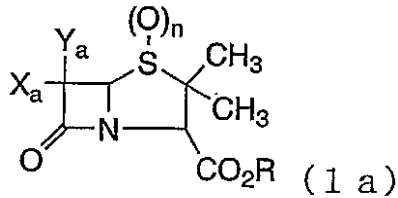
40

(式中  $n$  及び  $R$  は前記に同じ。)

## 【請求項 3】

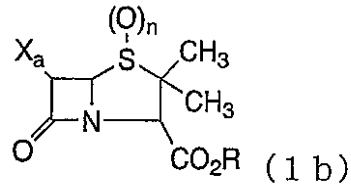
低級アルキルアルコール類とそれ以外の有機溶媒との混合溶媒中、式 (1 a) で表されるジハロゲン化ペニシラン酸化合物を (a) 金属ビスマスもしくはビスマス化合物並びにハロゲン化アルカリ金属塩及びハロゲン化アンモニウム塩から選ばれる反応促進剤の存在下、(b) 標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式 (1 b) で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物の製造方法。

## 【化6】



(式中 X<sub>a</sub> 及び Y<sub>a</sub> はハロゲン原子を示す。 n 及び R は前記に同じ。)

## 【化7】

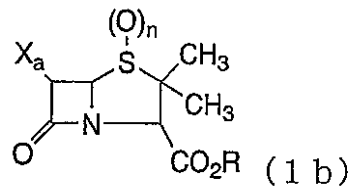


(式中 X<sub>a</sub>、n、R は前記に同じ。)

## 【請求項4】

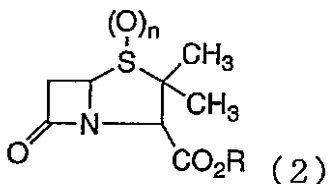
低級アルキルアルコール類とそれ以外の有機溶媒との混合溶媒中、式(1b)で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物を(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物並びにハロゲン化アルカリ金属塩及びハロゲン化アンモニウム塩から選ばれる反応促進剤の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式(2)で表されるペニシラン酸化合物の製造方法。

## 【化8】



(式中 X<sub>a</sub>、n、R は前記に同じ。)

## 【化9】



(式中 n 及び R は前記に同じ。)

## 【請求項5】

ビスマス化合物がハロゲン化ビスマス、鉍酸ビスマス、オキシハロゲン化ビスマス、有機脂肪酸ビスマス、又は酸化ビスマスである請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項6】

標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属がアルミニウム、鉄、マグネシウムから選択される金属である請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項7】

反応促進剤が塩化ナトリウム、臭化ナトリウム又は塩化アンモニウムである請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【請求項 8】

反応促進剤が塩化ナトリウム又は塩化アンモニウムである請求項 7 項に記載の製造方法。

## 【請求項 9】

混合溶媒が低級アルキルアルコールとハロゲン化炭化水素との混合溶媒である請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

## 【請求項 10】

水の存在下に反応を行う請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ペニシラン酸化合物の新規な製造方法に関する。本発明の製造方法で得られるペニシラン酸化合物は例えば -ラクタマーゼ阻害剤の合成中間体として有用である。

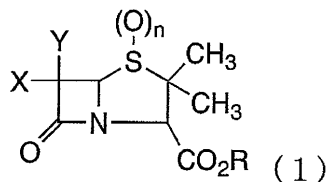
## 【背景技術】

## 【0002】

従来、式(1)で表されるハロゲン化ペニシラン酸化合物から式(2)で表されるペニシラン酸化合物を製造する方法としては、貴金属触媒を用いる接触還元、水素化有機スズ化合物を用いる方法、亜鉛を用いる方法、電解還元、触媒量の金属鉛もしくは鉛化合物とアルミニウムを用いる方法等が知られている(例えば特許文献1~4、非特許文献1~2参照)。

## 【0003】

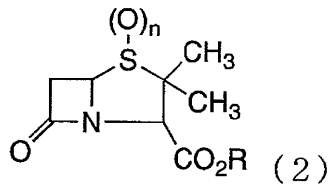
## 【化1】



(式中 X 及び Y は水素原子、ハロゲン原子を示す。但し、同時に水素原子である場合を除く。n は 0 ~ 2 の整数を示す。R はカルボン酸保護基を示す。)

## 【0004】

## 【化2】



(式中 n 及び R は前記に同じ)

## 【0005】

【特許文献 1】特開昭 55 - 120588 号公報

【特許文献 2】特開昭 57 - 169486 号公報

【特許文献 3】特開昭 61 - 63683 号公報

【特許文献 4】特開昭 64 - 66189 号公報

【非特許文献 1】Nature, 201, 1124 (1964)

【非特許文献 2】J. Chem. Soc. (C), 2123 (1968)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

10

20

30

40

50

貴金属触媒を用いる接触還元法は、高価な貴金属触媒を大量に使用する必要がある上、危険な水素を加圧下で使用しなければならず、実用的ではない。水素化有機スズ化合物は有機スズ化合物が有害である上工業的に使用するには困難な試薬である。亜鉛を用いる方法では収率が低くそのうえ生成物の純度も悪い。電解還元法は特殊な装置が必要で工業的には難点がある。また、鉛を用いる方法は、環境への配慮から使用を控えるのが好ましいと考えられている。

【0007】

本発明の課題は、工業的な難点がなく、安全、簡便な操作で且つ工業的に有利な方法で式(2)で表されるペニシラン酸化合物の製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

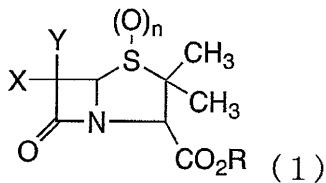
【0008】

本発明は以下のペニシラン酸化合物の製造方法に係る。

1. 式(1)で表されるハロゲン化ペニシラン酸化合物を(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式(2)で表されるペニシラン酸化合物の製造方法。

【0009】

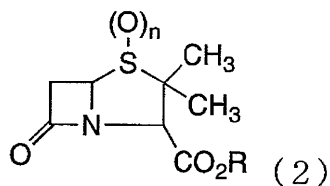
【化3】



(式中X及びYは水素原子、ハロゲン原子を示す。但し、同時に水素原子である場合を除く。nは0~2の整数を示す。Rはカルボン酸保護基を示す。)

【0010】

【化4】



(式中n及びRは前記に同じ。)

【0011】

2. 式(1a)で表されるジハロゲン化ペニシラン酸化合物を(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させて式(1b)で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物とし、更に金属ビスマス又はビスマス化合物の存在下、標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式(2)で表されるペニシラン酸化合物の製造方法。

【0012】

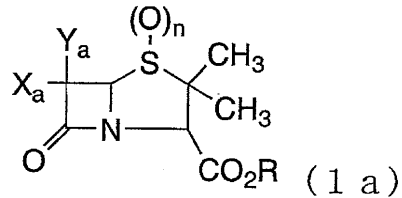
10

20

30

40

## 【化5】

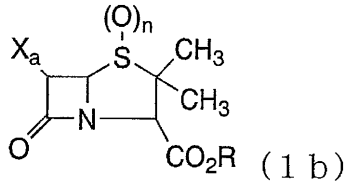


(式中 X a 及び Y a はハロゲン原子を示す。 n 及び R は前記に同じ。)

## 【0013】

10

## 【化6】



(式中 X a、 n、 R は前記に同じ。)

## 【0014】

20

3. 式(1 a)で表されるジハロゲン化ペニシラン酸化合物を(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式(1 b)で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物の製造方法。

## 【0015】

4. 式(1 b)で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物を(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と反応させることを特徴とする式(2)で表されるペニシラン酸化合物の製造方法。

## 【0016】

本発明においては、比較的安全で環境に対する負荷の虞の少ない(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属を用いることで脱ハロゲン化したペニシラン酸化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。

30

## 【発明の効果】

## 【0017】

本発明により、(a)金属ビスマスもしくはビスマス化合物の存在下、(b)標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属を用いることで6位ハロゲン化ペニシラン酸化合物から脱ハロゲン化ペニシラン酸化合物を高純度かつ高収率で製造することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0018】

40

本明細書において、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。  
また、カルボン酸保護基としては、通常公知のものでよく、例えば“Protective Groups in Organic Synthesis” by Theodora W. Greene 第5章の保護基を広く使用できる。好ましい基としては例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリメトキシベンジル基、tert-ブチル基、メトキシエトキシメチル基、ピペロニル基、ジトリルメチル基、トリメトキシジクロロベンジル基、トリクロロメチル基、ビス(p-メトキシフェニル)メチル基等を挙げることができる。

## 【0019】

本発明の製造方法によれば、式(1)で表されるハロゲン化ペニシラン酸化合物を、金属ビスマス又はビスマス化合物の存在下、標準酸化還元電位がビスマスよりも低い金属と

50



が特に好ましい。使用する金属の形状に特に制限はなく粉状、板状、塊状、箔状もしくは針金状等の広範囲の形態が使用できるが、反応をより円滑に進行させるためには粉状金属が有利である。粉状金属の粒子径は広い範囲から選択可能であるが、好ましくは約10～3000 $\mu\text{m}$ 程度のものが使用される。これら金属の使用量は式(1)で表されるハロゲン化ベンシラン酸化合物1モルに対して0.5～50倍モル、好ましくは1～5倍モル程度とすればよい。

#### 【0027】

本製造方法は適当な溶媒中で行なわれる。使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の炭素数1～4の低級アルキルアルコール類、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸ブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等の低級カルボン酸の低級アルキルエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、エチルプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、テトラヒドロフラン、ジオキサソンの環状エーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、バレロニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、アニソール等の置換あるいは非置換の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジプロモエタン、プロピレンジクロリド、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の有機溶媒を挙げることができる。これら有機溶媒は2種以上混合して使用してもよい。これら有機溶媒の使用量は特に制限されず、式(1)の化合物1kgに対して1～500L、好ましくは2.5～50L程度とすればよい。

またこれら有機溶媒に必要なに応じて水を加えてもよい。水を加える際の水の使用量は、式(1)の化合物1kgに対して、0.01～50L、好ましくは0.05～30L、更に好ましくは0.1～10L程度とすればよい。

#### 【0028】

これら有機溶媒の中でも、低級アルキルアルコール類とそれ以外の有機溶媒との混合溶媒が好ましく、低級アルキルアルコール類とハロゲン化炭化水素類との混合溶媒が更に好ましい。この混合溶媒において、低級アルキルアルコールとしてはメタノール、エタノール、2-プロパノールが好ましく、メタノールが特に好ましい。ハロゲン化炭化水素類としてはジクロロメタンが特に好ましい。低級アルキルアルコール類とそれ以外の有機溶媒との混合割合は、前者1容量部に対して、後者を0.3～30容量部、好ましくは0.5～20容量部とするのが好ましい。

#### 【0029】

本発明の製造方法に於いては、反応促進剤又は補助剤を使用するのが好ましい。反応促進剤又は補助剤としては、フッ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、フッ化ナトリウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、フッ化カリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属塩類、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、塩化カルシウム等のハロゲン化アルカリ土類金属塩類、フッ化アンモニウム、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、ヨウ化アンモニウム等のハロゲン化アンモニウム塩類、塩酸トリメチルアンモニウム等のアルキルアンモニウム塩類、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、燐酸等の鉱酸類、ギ酸、酢酸、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸等のカルボン酸類、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸類等が挙げられる。

#### 【0030】

これらの反応促進剤又は補助剤の中でも、ハロゲン化アルカリ金属塩、ハロゲン化アル

10

20

30

40

50

カリ土類金属塩、ハロゲン化アンモニウム塩、鉍酸が好ましく、ハロゲン化アルカリ金属塩類又はハロゲン化アンモニウム塩類が更に好ましく、特に塩化ナトリウム、塩化アンモニウムが好ましい。

これら反応促進剤又は補助剤の使用量としては、例えば式(1)の化合物1重量部に対して0.01~10重量部、好ましくは0.1~1重量部程度とすればよい。これら反応促進剤又は補助剤を使用する場合には、水溶液として用いるのが好ましく、その濃度は0.1%以上とすればよい。これら反応促進剤又は補助剤を用いることで、反応を容易に進行させることができる。その理由は明確に説明できないが、アルミニウム、鉄、マグネシウム等の金属及びノ又はピスマスから発生する活性種を電気化学的に安定化させることができると考えられる。

10

#### 【0031】

本発明における反応温度は、原料物質、溶媒等により適宜選べばよいが通常0~100、好ましくは10~50程度の温度で行うのが良い。反応は、通常1~24時間程度、好ましくは3~12時間で行なわれる。

#### 【0032】

反応終了後、通常の抽出操作を行うことにより例えば目的とする式(2)で表されるペニシラン酸化合物をほぼ純品で単離することが出来る。必要ならば、再結晶、カラムクロマトグラフィーの汎用精製手段を採用しても良い。

また、式(1a)のジハロゲン化ペニシラン酸化合物から式(1b)のモノハロゲン化ペニシラン酸を製造し、単離する場合には、反応進行状況をHPLC、薄層クロマトグラフィー、NMR等でウォッチングし、モノハロゲン化物の生成状況を確認した上で、反応を終了させればよい。通常、式(1b)で表されるモノハロゲン化ペニシラン酸化合物と式(2)のペニシラン酸化合物との混合物が得られる。これを液体クロマトグラフィー等の分離手段によって単離することができる。

20

#### 【実施例】

#### 【0033】

以下に実施例を挙げ、本発明を具体的に説明するが本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0034】

##### 実施例1

6,6-ジブromo-2,2-ジメチルペナム-3-カルボン酸 1-オキシド ジフェニルメチルエステル(化合物1)〔式(1)の化合物：X=Y=Br、R=ジフェニルメチル基、n=1〕86.6gをジクロロメタン300mLに溶解させた。次に、攪拌しながらメタノール36mLを加え、続いて20%塩化ナトリウム水溶液112mLに金属ピスマス1.05gを懸濁させて加えた。20~25の範囲に保ちながらアルミニウム粉10gを1gづつ10分間隔で投入した後、加熱還流した。23.5時間後、反応液を室温に戻し、分液した有機層を希塩酸と5%食塩水で洗浄した。得られた有機層を濃縮して2,2-ジメチルペナム-3-カルボン酸 1-オキシド ジフェニルメチルエステル(化合物2)〔式(2)の化合物：R=ジフェニルメチル基、n=1〕を得た。

収量：50.2g

収率：83.3%

30

40

#### 【0035】

##### 実施例2

化合物1 82.6gをジクロロメタン300mLに溶解させ、20%塩化アンモニウム水溶液115mL及びメタノール36mLを加えて攪拌した。塩化ピスマス1.6gを加えた後、20~30の範囲に保ちながらアルミニウム粉10gを徐々に加えた。反応液の温度を20~30の範囲に保ちながら5時間反応させた。水120mLを加えた後、不溶の金属残渣をろ過しながら有機層を分液した。有機層を5%食塩水120mLで洗浄し、有機層を濃縮して化合物2を得た。

収量：52.0g

50

収率：89%

【0036】

実施例3～12

実施例2の塩化アンモニウムを表中の塩又は酸に、塩化ビスマスを表中のビスマス化合物に替えて同様に反応を行った。

【0037】

【表1】

実施例	ビスマス化合物	塩又は酸	収率
3	$\text{BiCl}_3$	$\text{NaCl}$	91%
4	$\text{BiCl}_3$	$\text{NaBr}$	80%
5	$\text{BiCl}_3$	$\text{CaCl}_2$	73%
6	$\text{BiCl}_3$	$\text{MgCl}_2$	70%
7	$\text{BiCl}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{NHCl}$	72%
8	$\text{BiCl}_3$	$\text{H}_2\text{SO}_4$	79%
9	$\text{Bi}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{NH}_4\text{Cl}$	91%
10	$\text{Bi}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{NaCl}$	90%
11	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$\text{NH}_4\text{Cl}$	87%
12	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$\text{NaCl}$	87%

10

20

【0038】

実施例13

ジクロロメタンに替えて酢酸エチルを溶媒に用いて実施例2と同様に反応させて、化合物2を収率83%で得た。

実施例14

ジクロロメタンに替えてジクロロメタンとジメチルホルムアミドとの混合溶媒（混合容量比100：150）を溶媒に用いて実施例2と同様に反応させて、化合物2を収率83.7%で得た。

実施例15

メタノールを添加しない以外は実施例2と同様に反応させて、化合物2を収率68.4%

30

【0039】

実施例16

化合物1に替えて6-プロモ-2,2-ジメチルペナム-3-カルボン酸 1-オキシド ジフェニルメチルエステル（化合物3）〔式（1）の化合物：X = Br, Y = H, R = ジフェニルメチル基、n = 1〕を用いて実施例2と同様に反応させて、化合物2を収率90%で得た。

【0040】

実施例17

6,6-ジプロモ-2,2-ジメチルペナム-3-カルボン酸 1-オキシド p-ニトロベンジルエステル（化合物4）〔式（1）の化合物：X = Y = Br, R = p-ニトロベンジル基、n = 1〕82.6gをジクロロメタン300mLに溶解させ、20%塩化アンモニウム水溶液115mL及びメタノール36mLを加えて攪拌した。続いて、塩化ビスマス1.6gとアルミニウム粉10gを一度に加えた後、40℃で8時間反応させた。有機層を分液後、エバポレーターで濃縮して6-プロモ-2,2-ジメチルペナム-3-カルボン酸 1-オキシド p-ニトロベンジルエステル（化合物5）〔式（1b）の化合物：X = Br, Y = H, R = p-ニトロベンジル基、n = 1〕を収率65%で得た。

40

得られた化合物5 45.4gを上記反応条件と同様に行い、2,2-ジメチルペナム-3-カルボン酸 1-オキシド p-ニトロベンジルエステル（化合物6）〔式（2）の化合物：R = p-ニトロベンジル基、n = 1〕を収率85%（化合物5から）で得た。

50

## 【0041】

## 実施例18

化合物1 42 gをジクロロメタン300 mLに溶解させ、硫酸ビスマス0.9 gと20%塩化ナトリウム水溶液57 mLを加えて攪拌した。続いて、鉄粉10 gとメタノール17 mLを加え、室温で9時間攪拌した。さらに、硫酸ビスマス0.8 gを加えて10時間攪拌した後、35 で2時間攪拌した。反応終了後、水100 mLを加えて有機層を分液した。有機層を5%食塩水100 mLで洗浄し、有機層を濃縮して化合物2を得た。

収量：26.7 g

収率：89.9%

## 【0042】

10

## 実施例19

化合物1 20 gをジクロロメタン75 mLに溶解させ、硫酸ビスマス0.9 gと20%塩化ナトリウム30 mLを加えて攪拌した。細かく切ったマグネシウムリボンの0.5~0.6 gを30分ごとに全量4 g加え、室温で10時間攪拌した。水100 mLを加えて有機層を分液した。有機層を5%食塩水で洗浄後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル=5：1）に付し、化合物2及び化合物3とを夫々得た。

## 【0043】

## 化合物2

収量：8.6 g

収率：61%

## 化合物3

収量：2.8 g

収率：17%

20

## 【産業上の利用可能性】

## 【0044】

本発明の製造方法で得られるペニシラン酸化合物は例えば -ラクタマーゼ阻害剤の合成中間体として有用である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 秋月 誠  
徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特開平10-245386(JP,A)  
TANAKA,H. et al. , A facile reductive removal of bromine atom(s) of 6,6-dibromo- and 6-bromopenicillanate derivatives in lead/aluminum bimetal system , Bulletin of the Chemical Society of Japan , 1989年 2月 , Vol.62, No.2 , p.627-9

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
C07D 499/00  
CASREACT(STN)