

19



Octrooiraad
Nederland

11 192107

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8000544

22 Ingediend: 29.01.80

51 Int.Cl.⁶
C07B39/00, C07C17/16, C07C249/02,
C07F9/146

30 Voorrang:
01.02.79 US 0000008469

43 Ter inzage gelegd:
05.08.80 I.E. 80/16

44 Openbaargemaakt:
01.10.96 I.E. 96/10

47 Dagtekening:
04.02.97

45 Uitgegeven:
01.04.97 I.E. 97/04

73 Octrooihouder(s):
Eli Lilly and Company te Indianapolis, Indiana,
Verenigde Staten van Amerika (US).

74 Gemachtigde:
Drs. F. Barendregt c.s. te 2280 GE Rijswijk.

54 Werkwijze voor het bromeren of chloreren van een enol- of amidegroep bevattende verbinding.

Werkwijze voor het bromeren of chloreren van een enol- of amidegroep bevattende verbinding

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bromeren of chloreren van een verbinding, welke verbinding niet is een penicilline met een 6-acylaminogroep of een (1-oxadethia-, 1-methyleendethia-,
5 1-azadethia-)cefalosporine met een 7-acylaminogroep en/of een 3-hydroxysubstituent en/of een 1-sulfoxidegroep onder toepassen van een omzettingsprodukt van een halogeen met een equivalente hoeveelheid trifenylfosfiet onder koeling en onder uitsluiting van vocht en het gebruiken van het gevormde produkt voor het halogeneren van de verbinding.

In een artikel van Coe c.s., J. Chem. Soc. 1954, 2281-2288 wordt een halogeen geleidelijk toegevoegd
10 aan een equivalente hoeveelheid trifenylfosfiet onder koelen en roeren. Aan het gevormde dihalogenide wordt eventueel onder koelen druppelsgewijs een equivalente hoeveelheid alcohol toegevoegd, ter vorming van alkylhalide. Trifenylfosfiet, alcohol en broom of chloor kunnen in een direkte (één steps)-reactie worden omgezet bij 0°C. Het reactieprodukt bevat fenol dat na verhitten of behandelen met een base in trifenylfosfaat wordt omgezet. Een soortgelijke werkwijze wordt beschreven in Houben-Weyl, Methoden der Organi-
15 schen Chemie, V/4 (1960), blz. 36-37 en 405.

In het Amerikaanse octrooischrift 3.925.372 wordt fosforpentachloride beschreven als een reagens voor een 3-hydroxy-3-cefem-4-carboxylaatester ter bereiding van de overeenkomende 3-chloor-verbinding. In aanwezigheid van pyridine wordt een aanwezige gesubstitueerde acetamidogroep omgezet in een iminohchloride.

20 Bekende verbindingen, welke het meest verwant zijn met de onderhavige verbindingen, de trifenylfosfiet-dihalogeniden, bezitten een empirische formule, die gelijk is aan die van de onderhavige verbindingen. Men zie behalve bovengenoemde literatuur bijv. Landauer en Rydon, J. Chem. Soc., 2224-2234 (1954) en H. N. Rydon en B. L. Tonge, J. Chem. Soc., 3043-3056 (1956). Hoewel de onderhavige triarylfosfiet-halogeenverbindingen en de bekende triarylfosfietdihalogeniden dezelfde empirische formules bezitten en
25 algemeen verkregen worden door omzetting van een triarylfosfiet met chloor of broom, hebben de fysische en chemische gegevens ondubbelzinnig het bestaan van twee afzonderlijke molecuulvormen aangetoond: een kinetische vorm, die hier beschreven wordt, en een thermodynamische stabiele vorm, die in de literatuur beschreven is. Er is aangetoond, dat de halogeneringsverbindingen van de uitvinding uitgesproken verschillen in zowel fysische eigenschappen als chemische reactiviteit vertonen in vergelijking met de
30 bekende triarylfosfietdihalogeniden. Het meest significant is, dat gebleken is, dat de triarylfosfietdihalogenverbindingen van de uitvinding als halogeneringsmiddelen sterk superieur zijn aan de overeenkomstige bekende triarylfosfietdihalogeniden.

Anders dan het geval is met de bekende triarylfosfiet-dichloriden, halogeneren de onderhavige verbindingen op doelmatige wijze onder milde omstandigheden zowel enolische groepen onder vorming van de
35 overeenkomstige vinylhalogeniden als bij aanwezigheid van base, amodifuncties onder vorming van de overeenkomstige iminohalogeniden.

Anders gezegd, kunnen de onderhavige toe te passen halogeneringsverbindingen beschreven worden als tussenprodukten, waarvan het bestaan tot dusver niet was ingezien, bij de bereiding van de bekende triarylfosfietdihalogeniden uit triarylfosfieten en chloor of broom.

40

Volgens de uitvinding:

bereidt men een kinetisch geregeld produkt met de algemene formule (1) van het formuleblad, door omzetten van een verbinding met de algemene formule (2) waarbij in deze formules Z waterstof, halogeen-atoom of een alkyl- of alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen en X chloor of broom voorstelt, met chloor en/of
45 broom in een watervrij oplosmiddel bij een temperatuur van -70°C tot 0°C, en gebruikt men de gevormde oplossing van het kinetisch geregelde produkt onmiddellijk voor het halogeneren van een verbinding die een enol- of amidogroep bevat onder vorming van de overeenkomstige vinylhalogenide respectievelijk iminohalogenide, bij een temperatuur van -70°C tot 0°C.

De in de algemene formule van de onderhavige verbindingen toegepaste punt (.) wordt hier eenvoudig
50 gebruikt om aan te duiden, dat equivalente hoeveelheden halogeen en fosfiet-reagens chemisch gekombineerd zijn op een wijze, die te onderscheiden is van die van de bekende verbindingen, die in representatieve gevallen zonder deze punt worden weergegeven (bijv. $(\text{PhO})_3\text{PCl}_2$). De exacte molecuulvorm van de hier beschreven kinetische complexen van triarylfosfiet en halogeen is niet definitief vastgesteld, fysicochemische gegevens wijzen er echter op, dat het kinetische produkt een produkt is, waarin het centrale
55 fosforatoom enig kationogeen karakter verkrijgt. De uitdrukkingen "kinetische verbinding", "kinetisch complex", "triarylfosfiet-halogeencomplex(verbinding)", "kinetisch geregelde halogeneringsverbinding" en "kinetisch geregeld produkt (verbinding)" worden hier synoniem gebruikt en zijn gelijkelijk te onderscheiden

van de bekende triarylfosfietdihalogeniden.

Wanneer men een verbinding van de uitvinding, die bereid is door de kinetisch geregelde reactie van een triarylfosfiet en chloor of broom in een watervrij, inert, organisch oplosmiddel, in oplossing laat staan, wordt de omzetting tot de overeenkomstige, thermodynamische stabiele, bekende vorm met wisselende snelheden, die o.a. afhangen van de aard van het gekozen triarylfosfiet, het halogeen, het oplosmiddel en de temperatuur van de oplossing gerealiseerd. Zo kan bijv. de reactie van een gekozen triarylfosfiet en chloor in een inert organisch oplosmiddel onder gekozen omstandigheden worden weergegeven met op het formuleblad aangegeven reactieschema. Experimentele gegevens hebben verder aangetoond, dat de aanwezigheid van een zuur (HX) of van een overmaat triarylfosfiet de omzettingssnelheid van het kinetische in het thermodynamische produkt verhogen.

Zoals reeds vermeld, kan de waargenomen halveringstijd (omzettingssnelheid) voor ieder afzonderlijk kinetisch complex beïnvloed worden door de aard van het oplosmiddel en door de aanwezigheid van een halogeenwaterstofzuur (HX) of overmaat triarylfosfiet. Zo wordt bijv. een kortere halveringstijd waargenomen, wanneer het oplosmiddel voor de bereiding van kinetische complex niet rigoureus gedroogd is; het halogeenwaterstofzuur, dat gevormd wordt door reactie van het kinetische complex met het aanwezige vocht in het oplosmiddel verhoogt de snelheid van de omzetting tot stabiele vorm. Tabel A geeft een samenvatting van enige eigenschappen van het kinetisch geregelde produkt en het thermodynamisch geregelde produkt van de reactie van trifenyfosfiet en chloor.

TABEL A
(Zie het reactieschema van het formuleblad)

Kinetisch produkt	Thermodynamisch produkt
1. ^{31}P nmr (CH_2Cl_2) - 3,7 ppm ¹	1. ^{31}P nmr (CH_2Cl_2) + 22,7 ppm ¹
2. $t_{1/2}$ = ca. 8 uren bij kamertemperatuur in dichloormethaan	2. Stabiel bij kamertemperatuur
3. ir(CH_2Cl_2) 1120-1190 (zs), 1070 (zs), 1035 (s), 1010 (zs), 990 (zs), 640 (m), 625 (m), 580 (z), 510 (s), 465 (z). ²	3. ir(CH_2Cl_2) 1130-1210 (zs), 1065 (zs), 1035 (s), 1010 ² (zs), 980 (zs), 625 (zz), 590 (m), 505 (s), 460 (s). ²
4. Hydrolyseert onder vorming van HC1 en $(\text{PhO})_3\text{PO}$	4. Hydrolyseert onder vorming van onder andere HC1, fenol en $(\text{PhO})_2\text{PCl}$.
5. Reageert met n.BuOH onder vorming van HC1, n.BuCl en PhO_3PO .	5. Reageert met n.BuOH onder vorming van HC1, fenol, n-BuCl en $(\text{PhO})_a(\text{BuO})_b\text{POCl}_c$, waarbij a, b en c elk een waarde hebben van 0, 1, 2 of 3 en $a + b + c = 3$.

1) Ten opzichte van ^{31}P van H_3PO_4 ; (+) betekent verschuiving in opwaartse richting in het veld; (-) betekent verschuiving in neerwaartse richting in het veld.

2) zs = zeer sterk; s = sterk, m = matig, z = zwak, zz = zeer zwak.

Het ^{31}P nmr signaal voor het thermodynamisch geregelde produkt was identiek aan dat voor het trifenyfosfietdichloride, dat bereid is volgens de in de bovengenoemde literatuurplaatsen beschreven werkwijze.

Tabel B geeft de samenvatting van de ^{31}P nmr gegevens voor enige triarylfosfietdihalogeniderbindingen van de uitvinding.

Tabel B

Verbinding	^{31}P nmr kinetisch ² (ppm)	Halveringstijd uren	^{31}P nmr thermodynamisch (ppm)
trifenyfosfiet-chloorcomplex	-3,7	circa 8	22,7
tri-(4-methoxyfenyl)fosfiet-chloorcomplex	-2,2	>40	--
tri-(4-chloorfenyl)fosfiet-chloorcomplex	-6,8	<1	23,5
trifenyfosfietbroomcomplex	-3,7	39	22,4

1) Ten opzichte van ^{31}P van H_3PO_4 in CH_2Cl_2 .

Het is gebleken, dat het triarylfosfiet zelf in zekere mate reageert met zijn met chloor of broom gevormde kinetische reactieproduct, waardoor de omzetting in het overeenkomstig thermodynamische product duidelijk versneld wordt. Daarom verdient het de voorkeur, hoewel dit niet noodzakelijk is, om tijdens de vorming van de onderhavige halogeneringsverbindingen een overmaat halogeen in het reactiemengsel te handhaven. Dit kan in de praktijk bereikt worden door het triarylfosfiet toe te voegen aan een oplossing van een equivalente hoeveelheid van het halogeen of door het halogeen en het triarylfosfiet gelijktijdig toe te voegen aan een hoeveelheid inert organisch oplosmiddel bij de gewenste temperatuur. Het samen toevoegen van reagentia wordt met een zodanige snelheid uitgevoerd, dat de kleur van het halogeen in het reactiemengsel blijft bestaan tot de laatste druppel triarylfosfiet de kleur wegneemt. In plaats daarvan kan men een overmaat halogeen verwijderen met behulp van bekende schoonveegmiddelen voor halogeen, zoals alkynen of olefinen, bijv. alkenen, diënen, cycloalkenen of bicyclo-alkenen. Een de voorkeur verdienend schoonveegmiddel is een alkeen met 2-6 koolstofatomen, bijv. etheen, propen, buten en penten.

Volgens de Nederlandse octrooiaanvraag 8000543, van gelijke datum, kunnen de genoemde kinetisch geregelde producten in oplossing gestabiliseerd worden door toevoeging van een stabiliserende hoeveelheid van een tertiaire aminebase of een complexerend middel gekozen uit een Lewis-zuur metaalhalogenide, fosforpentachloride of broom, met het voorbehoud dat indien X is C1 het complexerend middel niet broom is.

Volgens de Nederlandse octrooiaanvraag 8000545 eveneens van gelijke datum, worden de kinetisch geregelde producten, al dan niet gestabiliseerd, gebruikt voor het bereiden van penicilline- en cefalosporine-derivaten door een penicilline met een 6-acylaminogroep of een (1-oxadethia-, 1-methylendethia-, 1-azadethia-) cefalosporine met een 7-acylaminogroep en/of een 3-hydroxysubstituent en/of een 1-sulfoxidegroep ermee te bromeren of chloreren of te reduceren.

De kinetisch geregelde producten van de uitvinding kunnen in oplossing gestabiliseerd worden overeenkomstig de uitvinding volgens de Nederlandse octrooiaanvraag 8000543 door toevoeging van 10-100 mol % van een tertiaire aminebase met een pK-waarde van circa 6-10. Wanneer men bijv. 50 mol % pyridine toevoegt aan een oplossing van het kinetisch geregelde product van de reactie van trifenyfosfiet en chloor in dichloormethaan, kunnen slechts sporenhoeveelheden van het thermodynamische evenwichtproduct met ^{31}P nmr gedetecteerd worden, zelfs na lage tijden bij kamertemperatuur. De tertiaire aminebase kan aan een oplossing van de vers bereide chloreringsverbindingen worden toegevoegd of desgewenst in het reactiemengsel van het triarylfosfiet en halogeen worden toegepast onder vorming van een gestabiliseerde oplossing van het kinetisch geregelde product van de uitvinding.

Als geschikte triarylfosfieten voor de bereiding van de onderhavige halogeneringsverbindingen zijn te noemen: trifenyfosfiet, tri-(p-methoxyfenyl)fosfiet, tri-(chloorfenyl)fosfiet, tri-(p-chloorfenyl)fosfiet, tri-(p-tolyl)fosfiet, tri-(tolyl)fosfiet, tri-(p-broomfenyl)fosfiet, tri-(p-t.butylfenyl)fosfiet, tri-(n-tolylfenyl)fosfiet, tri-(p-isopropoxyfenyl)fosfiet. Trifenyfosfiet verdient de voorkeur, in de eerste plaats omdat het gemakkelijk verkrijgbaar is.

Men kan een grote verscheidenheid van inerte aprotische organische oplosmiddelen bij de bereiding van de halogeneringsverbindingen van de uitvinding toepassen. Onder "inert aprotisch organisch oplosmiddel" wordt een organisch oplosmiddel verstaan, dat onder de reactie-omstandigheden van de bereiding en werkwijze van de uitvinding geen reactie aangaat met de reactiecomponenten of producten. Aangezien de halogeneringsverbindingen onderhevig zijn aan reactie met protische verbindingen, dienen dergelijke verbindingen, zoals water, alcoholen, aminen, thiolen en organische zuren, uit het reactiemilieu te worden uitgesloten.

Onder "watervrij" wordt hier verstaan, sporenhoeveelheden water, zoals vaak voorkomen in oplosmiddelen uit de handel, getolereerd kunnen worden. Hoewel de kinetische producten met al het eventueel in het oplosmiddel aanwezige water reageren, kan men gemakkelijk verdere hoeveelheden reagentia toevoegen om het door hydrolyse ontstane verlies te compenseren. Het verdient de voorkeur gebruikelijke laboratoriummethoden toe te passen om de gebruikte oplosmiddelen te drogen en om vocht uit de reactiemengsels buiten te sluiten.

Als geschikte oplosmiddelen zijn te noemen koolwaterstoffen, zowel alifatische als aromatische, ethers, carbonzuren esters, nitrilen, gehalogeneerde koolwaterstoffen en nitroverbindingen.

Bij het kiezen van het meest geschikte oplosmiddel kan men rekening houden met eigenschappen als de polariteit (en derhalve de oplosbaarheid van het substraat), het smeltpunt en het gemak, waarmee de eindproducten geïsoleerd kunnen worden.

De voorkeur verdienende oplosmiddelen voor de bereiding van de onderhavige verbindingen zijn koolwaterstoffen, in het bijzonder aromatische koolwaterstoffen, en gehalogeneerde koolwaterstoffen.

De onderstaande proef licht de uitvinding toe.

Proef

A1 Kinetisch complex van trifenyfosfiet en broom

- Bij een oplossing van 1,6 gram broom in 30 ml dichloormethaan voegde men een oplossing van 3,1 g trifenyfosfiet in 5 ml dichloormethaan. Nadat de oplossing van het produkt op kamertemperatuur was gekomen, werd het bestudeerd met behulp van een ^{31}P kernmagnetische resonantie (nmr). Het ^{31}P nmr-spectrum wees eerst op 1 hoofdcomponent met een signaal bij -3,7 ppm t.o.v. het ^{31}P resonantie-sig-naal fosforzuur. Dit signaal nam met de tijd in intensiteit af, terwijl een signaal bij 22,4 ppm, in intensiteit toenam. Uit de ^{31}P nmr-gegevens werd bepaald, dat de halveringstijd voor het aanvankelijke produkt circa 39 uren bedroeg.

A2 Kinetisch complex van trifenyfosfietchlor

- Bij een oplossing van 20,0 gram trifenyfosfiet in 100 ml dichloormethaan voegde men bij -15°C tot -20°C chloor tot een zwakke chloorkleur in het mengsel bleef bestaan. Nadat men de oplossing van het produkt op kamertemperatuur had laten komen, werd de oplossing met ^{31}P nmr bestudeerd. Het ^{31}P nmr-spectrum wees eerst 1 component aan met een signaal -3,7 ppm t.o.v. het ^{31}P resonantiesignaal voor fosforzuur. Dit signaal nam met de tijd in intensiteit af, terwijl een nieuw signaal bij 22,7 pp, in intensiteit toenam. Uit de ^{31}P nmr gegevens werd bepaald, dat de halveringstijd voor het aanvankelijke produkt circa 8 uren bedroeg.

- 20 B 4'-Nitrobenzyl 7-fenylacetamido 3-chloor 3-cefem 4-carboxyla-at (Voorbeeld xxxx van de openbaar te maken Nederlandse octrooiaanvraag 8000545)

- Door een oplossing van 2,89 ml (11 mmol) trifenyfosfiet in 50 ml dichloormethaan liet men bij -15°C chloor borrelen tot de op overmaat chloor wijzende gele kleur bleef bestaan. Daarna werd deze kleur verdreven door toevoeging van twee druppels trifenyfosfiet. Bij de verkregen oplossing van het trifenyfosfiet-chloorreagens voegde men 4,54 gram (10 mmol) 4'-nitrobenzyl 7-fenylacetamido 3-chloor 3-cefem 4-carboxyla-at en druppelsgewijs in verloop van 40 minuten een oplossing van 0,89 ml (11 mmol) pyridine in 8 ml dichloormethaan. Tijdens de toevoeging van de pyridine-oplossing werd de temperatuur van het reaktiemengsel op -15°C tot -10°C gehouden. Daarna werd het reaktiemengsel nog 60 minuten bij -15°C tot -10°C geroerd en daarna werd het mengsel uit het koelbad genomen. Daarna voegde men 1 ml geconcentreerd HCl toe om hydrolyse van de gevormde kleine hoeveelheid iminochloride te bewerkstelligen. Nadat men het mengsel 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd had werd het mengsel met 100 ml 3A ethanol gedenatureerd met methanol verdund, 15 minuten geroerd en daarna gefiltreerd. Men verkreeg zo 2,67 gram (54,7 %) van het verwachte produkt in de vorm van witte kristallen met smeltpunt 214°C (onder ontleding). Een tweede hoeveelheid van het verwachte produkt werd verkregen door het filtraat onder verlaagde druk tot een volume van circa 50 ml te concentreren. Er werd nog 1,52 (31,1 %) van het te verwachte produkt geïsoleerd. De totale opbrengst bedroeg 85,8 %.

nmr (DMSO d_6) 3,62 (s,2) 3,94 (ABq, 2, $J=18$ Hz), 5,3 (d,1, $J=5$ Hz), 5,52 (s, 2) 5,82 (q, 1, $J=5$ en 8 Hz) en 7,2-8,4 (ArH).

Analyse berekend voor $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6\text{SCl}$:

- 40 C=54,15 %; H=3,72 %; N=8,61 %; Cl=7,27 %; S=6,57 %.

Gevonden: C=53,91 %; H=3,92 %; N=8,44 %; Cl=7,27 %; S=6,55 %.

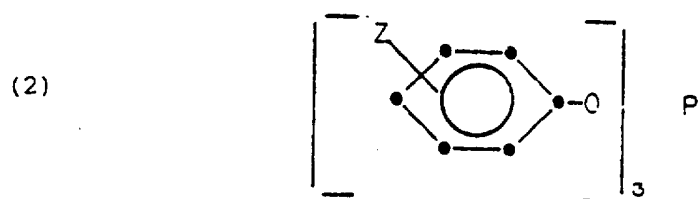
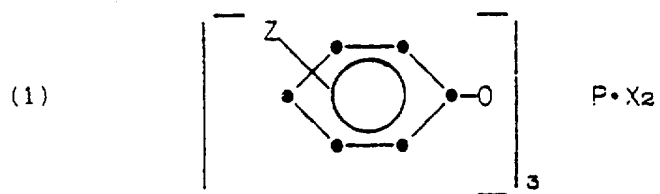
Conclusie

- 45 Werkwijze voor het bromeren of chloreren van een verbinding, welke verbinding niet is een penicilline met een 6-acylaminogroep of een (1-oxadethia-, 1-methyleendethia-, 1-azadethia-) cefalosporine met een 7-acylaminogroep en/of een 3-hydroxysubstituent en/of een 1-sulfoxidegroep onder toepassen van een omzettingsprodukt van een halogeen met een equivalente hoeveelheid trifenyfosfiet onder koeling en onder uitsluiting van vocht en het gebruiken van het gevormde produkt voor het halogeneren van de verbinding, met het kenmerk dat men

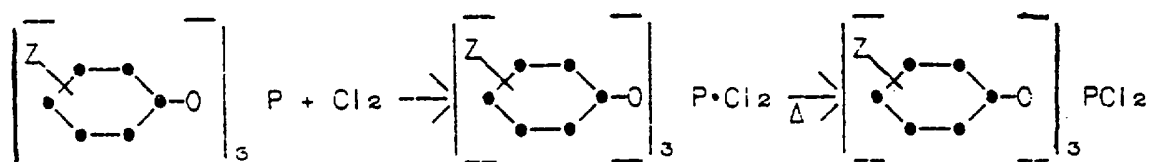
- (a) een kinetisch geregeld produkt met de algemene formule (1) bereidt door omzetten van een verbinding met de algemene formule (2) met chloor en/of broom in een watervrij aprotisch organisch oplosmiddel bij een temperatuur van -70°C tot 0°C , en
55 (b) de gevormde oplossing van het kinetisch geregelde produkt onmiddellijk gebruikt voor het halogene-

ren van een verbinding die een enol of een amidogroep bevat onder vorming van de overeenkomstige vinylhalogenide respectievelijk iminohalogenide, bij een temperatuur van -70°C tot 0°C , waarbij in de formules (1) en (2) Z waterstof, halogeen, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl of $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoxy voorstelt en X Cl of Br voorstelt.

Hierbij 1 blad tekening



Reaktieschema



kinetisch produkt

thermodynamisch
produkt