

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162768 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0323/90

(51) Int.Cl.5 C 07 D 498/047

(22) Indleveringsdag: 07 feb 1990

(24) Løbedag: 22 apr 1983

(41) Alm. tilgængelig: 07 feb 1990

(44) Fremlagt: 09 dec 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1791/83

(30) Prioritet: 23 apr 1982 JP 69402/82

(71) Ansøger: *Shionogi & Co., Ltd.; 1-8, Doshomachi 3-chome; Chuo-ku; Osaka, 541, JP

(72) Opfinder: Teruji *Tsuiji; JP Kanji *Tokuyama; JP Mamoru *Tanaka; JP Hiroyuki *Ishitobi; JP

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

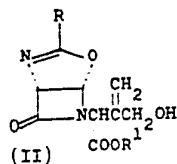
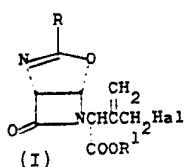
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af oxazolinoazetidinylhydroxymethylbutensyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag

323-90

Et værdifuldt industrielt anvendeligt oxazolinoazetidinylhydroxymethylbutensyrederivat (II) kan fremstilles ved oxidation af det tilsvarende oxazolinoazetidinylhalogenmethylbutensyrederivat (I)

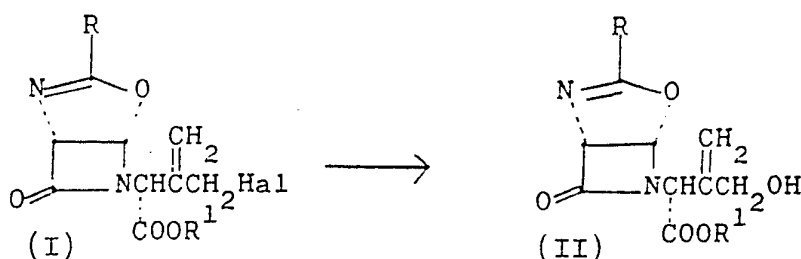


hvor R er alkyl, aralkyl eller aryl, R¹ er hydrogen eller en carboxybeskyttende gruppe, og Hal er et halogenatom.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til oxidation af et oxazolinoazetidinylhalogenmethylbutensyre-derivat (I) til frembringelse af det tilsvarende oxazolinoazetidinylhydroxymethylbutensyre-derivat (II) i henhold til følgende reaktionsskema

5

10



hvor R betegner en alkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, R¹ betegner et hydrogenatom eller en carboxybeskyttende gruppe, og Hal betegner et halogenatom, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Kendte fremgangsmåder til omdannelse af en halogenmethylforbindelse til en hydroxymethylforbindelse benytter i almindelighed hydrolyse af den tilsvarende iodmethylforbindelse.

Det har nu vist sig, at denne omdannelse forløber mere økonomisk og med højere udbytte ved oxygenering, og den foreliggende opfindelse er baseret på denne erkendelse. Der er endvidere blevet bekræftet, at denne reaktion forløber tilfredsstillende med et oxidationsmiddel, selv med fortyndet molekylær oxygen, f.eks. luft.

Det er kendt, at produkterne (II), der fås ved denne fremgangsmåde, er værdifulde som mellemprodukter ved fremstilling af værdifulde materialer, f.eks. antibakterielle midler af oxacephemtype (se f.eks. M. Yoshioka et al., Tetrahedron Letters, bind 21, pp. 351-354 (1980)).

Alkyl-, aralkyl- eller arylgruppen R har fortrinsvis 1-12 carbonatomer og kan være substitueret med en gruppe, som ikke har nogen ugunstig virkning under reaktionsbetingelserne ifølge opfindelsen, f.eks. C₁-C₃-alkyl, nitro, C₁-C₃-alkoxy, monocyklisk aryloxy, halogen eller lignende.

Halogenet Hal kan være chlor, brom eller fortrinsvis iod.

Den carboxybeskyttende gruppe R¹ kan være en esterdannende gruppe til beskyttelse af carboxygruppen under reaktionsbetingelserne ifølge opfindelsen. Foretrukne R¹-grupper er lette at fjerne uden ugunstig virkning på produktet (II) efter reaktionen ifølge opfindelsen, når dette ønskes.

Repræsentative R^1 -grupper indeholder 1-20 carbonatomer og er velkendte inden for kemien, der vedrører antibakterielle midler af β -lactam-type, og de indbefatter grupper, som danner alkylestere, f.eks. t-butyl-, cyclopropylmethyl-, allyl- eller 2,2,2-trichlorethylestere; aralkylestere, f.eks. benzyl-, methylbenzyl-, dimethylbenzyl-, methoxybenzyl-, ethoxybenzyl-, nitrobenzyl-, aminobenzyl-, diphenylmethyl-, phthalidyl- eller phenacylestere; arylestere, f.eks. phenyl-, penta-

5 chlorphenyl- eller indanylestere; estere med en N-hydroxyaminoforbindelse, f.eks. en ester med acetoneoxim, acetophenonoxim, acetaldoxim, N-hydroxysuccinimid eller N-hydroxyphthalimid; eller de kan erstattes med

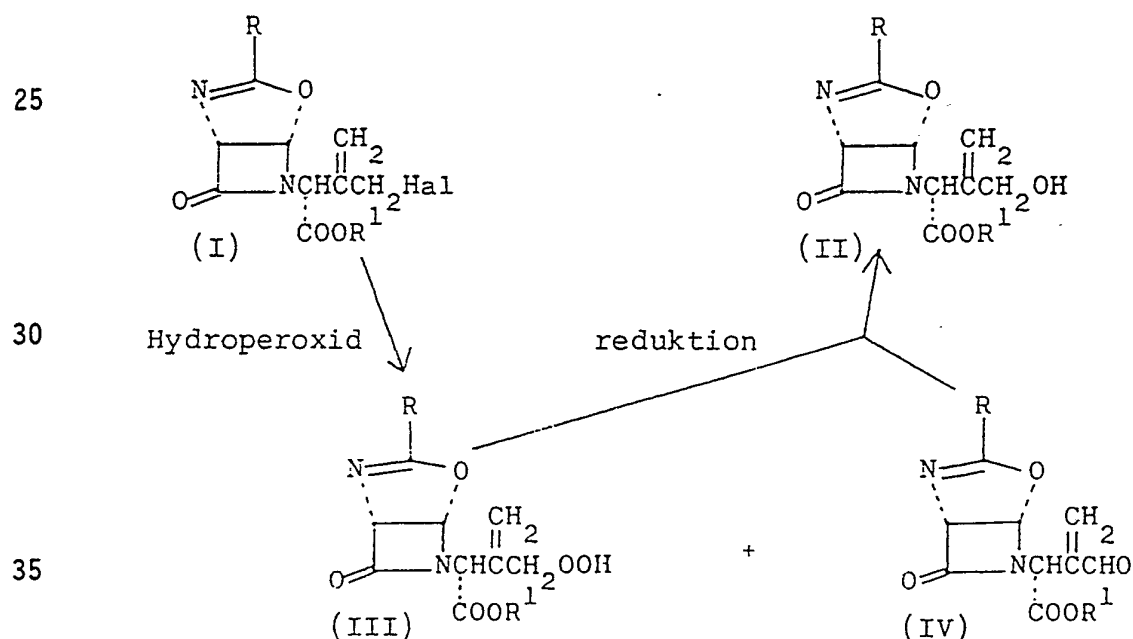
10 en gruppe, som danner et syreanhydrid med carbonsyre eller en carboxylsyre eller en amidgruppe.

Disse R^1 -grupper kan yderligere være substitueret med en gruppe, som ikke har nogen ugunstig virkning på reaktionen ifølge opfindelsen, og kan være sådanne, som er eksemplificeret ovenfor i relation til R-

15 gruppen.

De ovenfor definerede udgangsforbindelser (I) er kendte eller analoge med forbindelser beskrevet i den citerede Yoshioka et al. publikation eller anden litteratur vedrørende β -lactam kemi.

20 Som anført ovenfor vedrører opfindelsen erstatning af halogen med hydroxy under indvirkning af et oxidationsreagens. Reaktionsforløbene illustreres nedenfor ved reaktionsskemaet



hvor R , R^1 og Hal har den ovenfor definerede betydning.

Oxidationsreagenset er et, som er i stand til at danne en hydroperoxidation eller et radikal ved hjælp af varme eller bestråling. Det frembragte oxazolinoazetidinyldihydroperoxymethylbutensyrederivat (III) eller oxazolinoazetidinylformylbutensyrederivat (IV) reduceres til frembringelse af hydroxymethylforbindelsen (II).

i) Oxidation

Oxidationsreagenset til hydroperoxidationen kan være oxygen, fortyndet oxygen som luft, hydrogenperoxid, metalperoxid eller lignende.

Denne reaktion kan accelereres ved bestråling, f.eks. med en wolframlampe, halogenlampe, kviksøvlampe eller sollys. Denne fotoreaktion kan understøttes af en forbindelse, som kan anslås til en stabil triplet-tilstand, dvs. en fotosensibilisator, f.eks. iod, et flerkernet aromatisk carbonhydrid, f.eks. benzantracen, benzpyren, chrysen eller pyren, en keton, f.eks. cyclopentanon, cyclohexanon eller fluorenon, et pigment, f.eks. eosin, fluorescein, methylrødt eller methylgult, en anden forbindelse, f.eks. phenothiazin, eller en anden radikalfremkaldende metode.

Alternativt kan reaktionen accelereres ved opvarmning til en temperatur mellem 30 og 70°C, specielt mellem 50 og 60°C, selv i mørke, fortrinsvis i nærværelse af acetone, methylethylketon, acetonitril, N-methylpyrrolidon, hexamethylphosphortriamid, dimethylformamid, ethylencarbonat, diethylcarbonat eller ved hjælp af anden radikalfremkaldende metode, hvorpå der er nævnt eksempler i forbindelse med bestrålet hydroperoxidation.

Både oxidation med et peroxid i lys og i mørke udføres sædvanligvis ved en temperatur mellem 0 og 100°C i et tidsrum mellem 10 minutter og 20 minutter i et neutralt eller svagt basisk medium til opfangning af det dannede hydrogenhalogenid og under omrøring eller bobledannelse.

Reaktionen udføres i et inert industrielt opløsningsmiddel, f.eks. et vand-, carbonhydrid-, halogencarbonhydrid-, keton-, ester-, amid- eller alkoholopløsningsmiddel eller en blanding af disse. For eksempel kan opløsningsmidlet være benzen, dichlormethan, chloroform, carbontetrachlorid, acetone, methylethylketon, methylisobutylketon, cyclopentanon, cyclohexanon, ethylacetat, ethylcarbonat, ethylencarbonat, N,N-dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid, 1-ethylpyrrolidin-2-on, 1,3-dimethylimidazolidin-2-on, acetonitril, benzonitril, dimethylsulfoxid, isopropanol, ethanol, methanol, vand eller en blanding af disse.

Blandt disse foretrækkes især vand-, halogencarbonhydrid- og esteropløsningsmidler, f.eks. vand, ethylacetat, dichlormethan, chloroform eller carbontetrachlorid.

Når oxygen er oxidationsreagenset, er hovedproduktet et aldehyd (IV). Når hydrogenperoxid er oxidationsreagenset, er hovedproduktet et hydroperoxid (III), og når oxygen er oxidationsreagenset i nærvær af en syre og natriumiodid, er et hydroperoxid (III) hovedproduktet, men det reduceres derefter ved reaktionen i henhold til punkt ii) nedenfor til frembringelse af en alkohol (II).

Produktet (III) eller (IV) kan isoleres og renses på konventionel måde, f.eks. ved ekstraktion, vask, tørring, kromatografi, krystallisation eller lignende, eller det kan underkastes reduktionen ii) i næste trin samtidigt i reaktionsblandingen eller successivt uden isolering.

ii) Reduktion

Produktet (III) eller (IV) kan reduceres til frembringelse af den ønskede hydroxyforbindelse (II).

Reduktionen udføres ved indvirkning af et reduktionsreagens, som er i stand til at producere en hydroxymethylforbindelse (II) ud fra en hydroxyperoxymethylforbindelse (III) eller en aldehydforbindelse (IV) på konventionel måde.

Repræsentative reduktionsreagenser til dette formål er til reduktion af hydroxyperoxidet (III), f.eks. en trivalent phosphorforbindelse, f.eks. en phosphorsyrtingester, en trialkylphosphin eller triarylphosphin (et tri-C₁-C₄-alkylphosphit, en tri-C₁-C₄-alkylphosphin, tri-monocyklisk aryl-phosphin eller lignende) eller et iodsalt plus en syre, f.eks. natrium-, kalium-, calcium- eller ammoniumiodid plus en syre, fortrinsvis en carboxylsyre (eddikesyre, dehydroeddikesyre, propionsyre, oxalsyre, benzoesyre eller lignende), og til reduktion af et aldehyd (IV), f.eks. et alkalimetallborhydrid, alkalimetallaluminiumhydrid, alkalimetal (mono- eller di-)alkoxyaluminiumhydrid, boran, alkylboran, aminoboran eller lignende.

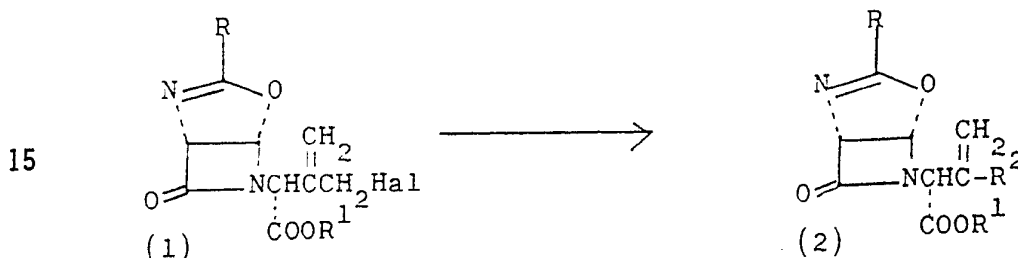
Reduktionen kan sædvanligvis udføres ved en temperatur mellem -50°C og 100°C i et tidsrum mellem 10 minutter og 5 timer i et inert opløsningsmiddel udvalgt blandt dem, der er beskrevet for oxidationen i) ovenfor, om nødvendigt under omrøring eller under inert gas, f.eks. nitrogen eller damp af det anvendte opløsningsmiddel.

Opfindelsen beskrives nærmere i det følgende ved eksempler. I ta-

bellerne anvendes følgende forkortelser:

Ac = acetyl	BH = diphenylmethyl
DHa = dehydroeddikesyre	ækv. = ækvivalent
Et = ethyl	m-CPBA = m-chlorperbenzoesyre
St = stuetemperatur	Ph = phenyl
THF = tetrahydrofuran	temp = temperatur

10 Eksempel 1



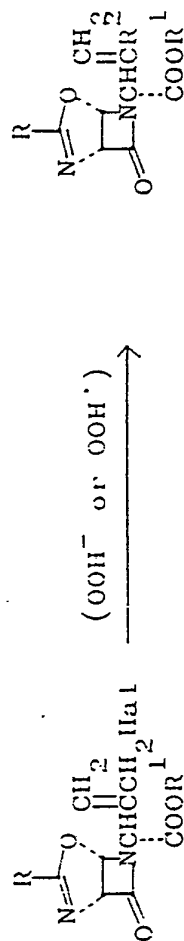
En opløsning af (2R)-2-[(1R,5S)-3-R-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo-
 20 [3.2.0]hept-2-en-6-yl]-3-halogenmethyl-3-butensyre-R¹-ester (1) og et
 yderligere reagens i et opløsningsmiddel omrøres under tilstedeværelse
 af en opløsning af oxidationsreagenset eller et boblende gasformigt oxi-
 dationsreagens og, hvis dette er foreskrevet, under bestråling med en
 højspændings-kviksølvlampe eller halogenlampe. Det organiske lag vaskes
 25 med vandig natriumthiosulfat, vandig natriumhydrogencarbonat og vand,
 tørres og koncentrerer til frembringelse af den tilsvarende (2R)-2-
 [(1R,5S)-3-R-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl]-3-R²-3-
 butensyre-R¹-ester (2). De enkelte komponenter kan i givet fald adskil-
 les ved silicagelkromatografi.

30 Reaktionsbetingelserne er anført i tabel (I), og de fysiske kon-
 stanter for produkterne er anført i tabel (II).

Under tilstedeværelse af natriumiodid og syre reduceres produkterne
 samtidigt ved en reduktion ifølge tabel (II), og det isolerede hovedpro-
 dukt er forbindelsen (2), hvori R² er hydroxymethyl.

TABEL I OXYGENINDFØRING

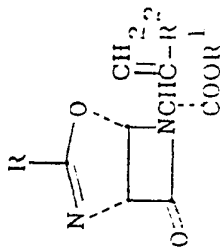
med hydroperoxy-radikal



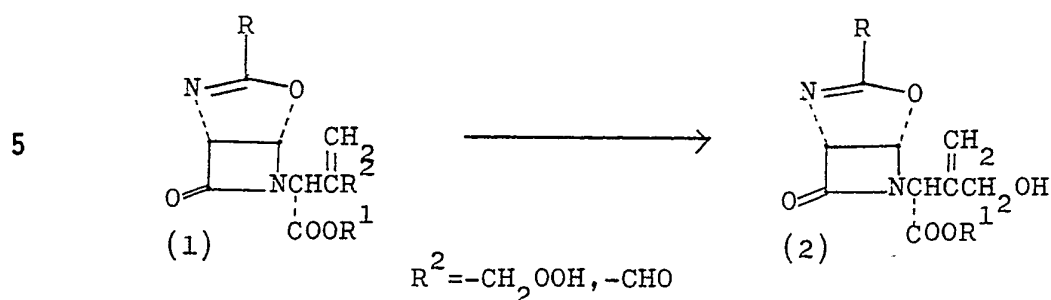
Eks. nr.	R	Hal	R ¹	Opløsningsmiddel (vægtdele)	Oxidations-reagens (ækv.)	hν	Yderligere reagens (ækv.)	Tid (min)	Temp (°C)	Udbytte (%) for R ² CH ₂ OOH CHO CH ₂ OH
1	Ph	I	BH	EtOAc (50X2)	H ₂ O (5X2)	luft	NaHCO ₃ (1X2)	120	20	80 --
2	Ph	I	BH	EtOAc (50X2)	H ₂ O (10X2)	30% H ₂ O ₂ (10X2)	NaHCO ₃ (1.3X2)	60	20	78 125 8
3	C ₆ H ₄ CH ₃	I	BH	EtOAc (90)	H ₂ O (7)	O ₂	DHA+NaI* (5) (5)	480	0	26 52 3
4	CH ₂ Ph	Cl	t-C ₄ H ₉	EtOAc (18)	---	O ₂	DHA+NaI (3.5) (3.7)	480	50	-- -- 74 **
5	Ph	Br	BH	EtOAc (9)	O-  (9)	luft	DHA+NaI (5.7) (7.3)	960	50	-- -- 71 **
6	Ph	I	BH	EtOAc (60)	---	O ₂	HOAc+NaI (5.6) (3.3)	180	st	-- -- 76 **
7	Ph	Cl	BH	EtOAc (9)	H ₂ O (5)	m-CPBA (4.7)	NaI (2.0)	120	st	-- -- 71 **
8	Ph	I	BH	CH ₂ Cl ₂ (30)	H ₂ O (10)	O ₂	HOAc+NaI (5.3) (9)	400	st	-- -- 77 **

*) Under tilstedeværelse af 0,26 mol ækv. fluorescein **) Efter reduktion ifølge tabel IV

TABEL II FYSISKE KONSTANTER FOR MELLEMPRODUKTERNE



Nr.	R	R ¹	R ²	smpt. (°C)	IR(CHCl ₃) ν: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) δ: ppm
1	Ph		CHO		2820, 1780, 1750, 1695.	5.35(s, 1H), 5.27(d, J=3.5Hz, 1H), 5.90(d, J=3.5Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 6.52(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.0 - 8.1(m, 15H), 9.58(s, 1H).
2	Ph		CH ₂ OOH		1770, 1750, 1630.	4.52(s, 2H), 5.12(s, 1H), 5.32 (d, J=3Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 5.55(s, 1H), 6.20(d, J=3Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 7.18 - 8.00(m, 15H).
3	C ₆ H ₄ CH ₃		CHO	135 - 136°	2825, 1786, 1755, 1700.	2.34(s, 3H), 5.27(d, J=3.5Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 5.89(d, J=3.5Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.1 - 7.9(m, 14H), 9.59 (s, 1H).
4	C ₆ H ₄ CH ₃	BH	CH ₂ OOH		1780, 1752, 1630.	2.38(s, 3H), 4.50(s, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.58(d, J=3Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.53(s, 1H), 6.20(d, J=3 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 7.1 - 7.9 (m, 14H).

Eksempel 2

- 10 Til en opløsning af (2R)-2-[(1R,5S)-3-R-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl]-3-R²-3-butensyre-R¹-ester (1) i et opløsningsmiddel sættes et reduktionsmiddel, og blandingen omrøres ved den anførte temperatur i det anførte tidsrum. Reaktionsblandingen vaskes med vandig natriumhydrogencarbonat og vand, tørres og koncentrerer til fjernelse af
- 15 opløsningsmidlet. Remanensen krystalliseres, hvorved (2R)-2-[(1R,5S)-3-R-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl]-3-R²-3-butensyre-R¹-ester fås.

Reaktionsbetingelserne er anført i tabel (III), og de fysiske konstanter er som følger:

20

R = phenyl, R² = hydroxymethyl, R¹ = diphenylmethyl: smp. 100-140°C.

R = p-tolyl, R² = hydroxymethyl, R¹ = diphenylmethyl: smp. 124-126°C.

R = benzyl, R² = hydroxymethyl, R¹ = t-butyl: smp. 85-87°C.

TABEL III REDUKTION AF MELLEMPRODUKTER

TABEL III

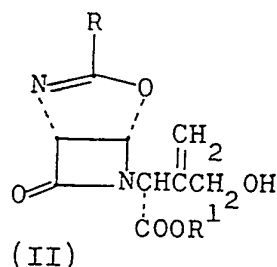
REDUKTION AF ALDEHYDER

Eks. R nr.	R ¹	Opløsnings- middel (vægtdele)	Reduktions- reagens (ækv.)	Temp. (°C)	Tid (min)	Udbytte*) R ²	
1	Ph	BH	THF+HOAc (12)(4)	NaBH ₄ (5)	-50	60	83 C(1) CHO
2	Ph	BH	EtOAc+H ₂ O (45)(5) ²	NaBH ₄ (3.2) [†]	0	60	59 C(2) [CHO CH ₂ OOH
			P(OCH ₃) ₃ (1.5) ³	0	120		
3	CH ₃ C ₆ H ₄	BH	EtOAc+H ₂ O (90)	NaI+DHA (3) (4)	st	30	82 C(3) [CHO CH ₂ OOH
4	Ph	BH	EtOAc (18)	PPh ₃ (1.2)	st	30	72 CH ₂ OOH
5	CH ₃ C ₆ H ₄	BH	EtOAc (54)	NaI-HOAc (2.2)(4.9)	st	30	82 CH ₂ OOH
6	PhCH ₂	t-C ₄ H ₉	EtOAc (18)	NaI+DHA (3.7)(3.5)	st	30	74 C(4) CH ₂ OOH
7	Ph	BH	EtOAc+ (9) (9)	NaI+DHA (7.3)(5.7)	st	20	71 C(5) CH ₂ OOH
8	Ph	BH	EtOAc (60)	NaI+DHA (9.3)(5.6)	st	30	76 C(6) CH ₂ OOH
9	CH ₃ C ₆ H ₄	BH	EtOAc (54)	NaI-HOAc (2.7)(4.7)	st	30	90 CH ₂ OOH
10	Ph	BH	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O (30) (10)	NaI+HOAc (9) (5.3)	st	20	77 C(8) CH ₂ OOH

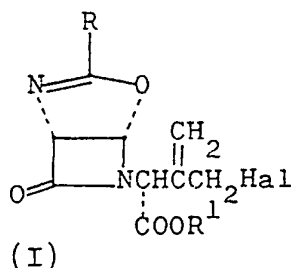
35 Udbytter med tilføjelsen C repræsenterer udbytter, der er beregnet ud fra kontinuert udførelse af reaktionerne i tabel (I) og (III) uden isolering af mellemprodukterne. Tallene i parentes viser eksempelnumrene i tabel (I).

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et oxazolinoazetidinylhydroxymethylbutensyrederivat med formlen (II)



10 hvori R betegner en alkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, og R¹ betegner et hydrogenatom eller en carboxybeskyttende gruppe, KENDETEGNET ved, AT man oxiderer det tilsvarende oxazolinoazetidinylhalogenmethylbutensyrederivat med formel (I)



hvor R og R¹ har den ovenfor anførte betydning, og Hal betegner et halogenatom, med et hydroperoxidanion- eller et radikaldannende reagens og reducerer de dannede produkter.

25 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT R betegner en alkyl-, aralkyl- eller arylgruppe med 1-12 carbonatomer, der eventuelt er substitueret med en gruppe i form af C₁-C₃-alkyl, nitro, C₁-C₃-alkoxy, monocyklisk aryloxy eller halogen.

30 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, KENDETEGNET ved, AT Hal betegner chlor eller brom.

4. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, KENDETEGNET ved, AT R¹ betegner en alkyl-, aralkyl- eller arylester-dannende gruppe med 1-20 carbonatomer.

35 5. Fremgangsmåde ifølge et af de foregående krav, KENDETEGNET ved, AT det hydroperoxidanion- eller det radikaldannende reagens er oxygen, hydrogenperoxid eller metalperoxid.

6. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, KENDETEGNET ved, AT oxidationen accelereres ved bestråling med eller uden

tilstedeværelse af en iodforbindelse, flerkernet aromatisk carbonhydrid, keton, pigment eller anden radikalfremkaldende foranstaltning eller opvarmning i mørke.

7. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, KEN-
5 DETEGNET ved, AT oxidationen udføres ved en temperatur mellem 0 og 100°C i et tidsrum mellem 10 min. og 20 timer.

8. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, KEN-
DETEGNET ved, AT reduktionen udføres med en trivalent phosphorforbindelse eller et iodsalt plus en syre.

- 10 9. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, KEN-
DETEGNET ved, AT reduktionen udføres med et alkalimetallborhydrid, alkalimetallaluminiumhydrid, alkalimetall (mono- eller di-)alkoxyaluminiumhydrid, boran eller hydroxycarbylboran.

- 15 10. Fremgangsmåde et eller flere af de foregående krav, KENDETEGNET
ved, AT reduktionen udføres ved en temperatur mellem -50°C og 100°C i et tidsrum mellem 10 min. og 5 timer under en inert gas.

20

25