



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138630

(51) Int. cl.² C 07 D 501/10

(21) Patentsøknad nr. 842/70

(22) Inngitt 10.03.70

(23) Løpedag 10.03.70

(41) Alment tilgjengelig fra 08.06.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.07.78

(30) Prioritet begjært 05.12.69, Storbritannia, nr. 59450/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 7B-acylamido-3-metyl-ceph-3-em-4-karboksylysre-estere.

(71)(73) Søker/Patenthaver
GLAXO LABORATORIES LIMITED,
Greenford, Middlesex,
England.

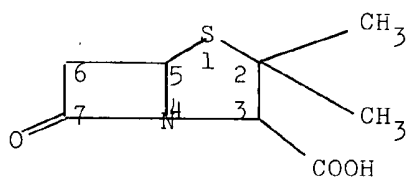
(72) Oppfinner
WILLIAM GRAHAM, Hatch End, Pinner, Middlesex,
LEWIS AUBREY WETHERILL, North Wembley, Middlesex,
England.

(74) Fullmektig
A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner
Svensk utl. skrift nr. 356303

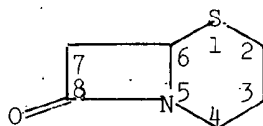
Nærværende oppfinnelse vedrører en forbedret fremgangsmåte for omdannelse av forbindelser av penicillintype til forbindelser av cephalosporintype.

Forbindelsene som omtales i nærværende beskrivelse er generelt angitt ved henvisning til penicillansyre og cepham. Penicillansyre har strukturen:



I

og cepham har strukturen:



II

(se J.A.C.S. 1962, 84, 3400 og J.Chem.Soc. 1965, 5031). Uttrykket "cephem" henviser til grunn-cepham-strukturen med en enkelt dobbeltbinding.

Cephalosporinantibiotika er av stor interesse ved at flere av dem er av verdi ved behandlingen av infeksjoner som forårsakes av patogene bakterier, av hvilke noen er resistente overfor andre antibiotika. Penicillinforbindelser fremstilles for tiden i større mengder i industriell målestokk enn cephalosporinforbindelser og med den stadig økende interesse for cephalosporinforbindelser er det høyst ønskelig å ha tilgjengelig alternative arbeidsmåter for fremstilling av disse, slik som en enkel frem-

138630

2

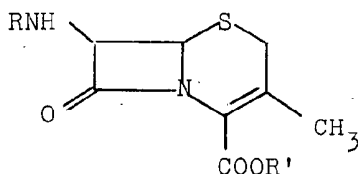
gangsmåte for å omdanne forbindelser av penicillintype til cephalosporiner.

Oppfinnelsen er således rettet på omdannelsen av 6 β -acylamido-penicillansyre-1-oksyd-estre til 7 β -acylamido-3-metyl-ceph-3-em-4-karboksylysyreestre.

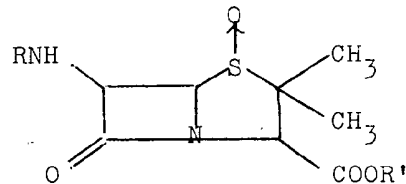
I U.S. patent nr. 3.275.626 er det beskrevet en generell metode for å fremstille antibiotiske substanser, inklusive cephalosporiner, som består i å oppvarme et penicillinsulfoksyd, under sure betingelser, til en temperatur på fra ca. 100°C til ca. 175°C.

Det er et formål med nærværende oppfinnelse å fremskaffe en forbedret fremgangsmåte for omleiringen av penicillinforbindelser til cephalosporinforbindelser. Det er funnet at omleiringen kan utføres med gode utbytter ved hjelp av visse syrer og visse derivater av disse, som eksisterer som salter eller komplekser. Det er ikke sikkert i hvert tilfelle, hvorvidt de er virkelige salter eller komplekser. For enkelthets skyld er de her beskrevet som salter, skjønt det skal forståes at uttrykket "salter" kan byttes ut med "komplekser". Dessuten, under reaksjonsbetingelsene kan saltet eller komplekset eksistere i en dissosiert form.

Oppfinnelsen vedrører altså en fremgangsmåte for fremstilling av 7 β -acylamido-3-metylceph-3-em-4-karboksylysyreestre med den generelle formel

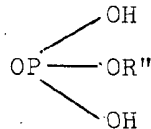


hvori R er en under foreliggende reaksjonsbetingelser stabil acylgruppe og R' en vanlig, lett avspaltbar rest av en alkohol eller fenol, ved omleiring av en 6 β -acylamido-penicillansyre-1-oksydester med den generelle formel



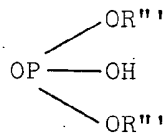
ved høyere temperatur i et inert løsningsmiddel og i nærvær av en katalysator, karakterisert ved at man anvender som katalysator

a. en forbindelse med den generelle formel



hvor R'' er en fenyl-, 4-nitrofenyl-, 2-karboksyfenyl-, 2-klormetyl-4-nitro-fenyl-, α -naftyl- eller trikloretylgruppe, eller

b. en forbindelse med den generelle formel



hvor R''' betyr en 4-nitrofenylgruppe,

eller

c. et salt, som dannes av pyridin, kinolin, isokinolin, benzimidazol eller et lavere alkylderivat derav og én av de under a. og b. nevnte forbindelser, hvorunder saltet også kan dannes in situ i reaksjonsblandingen, i en mengde på 0,01 - 0,2 mol pr. mol penicillinsulfoksydesteren.

Eksempler på baser substituert ved lavere alkylderivater som kan anvendes for dannelse av saltene c. er α -, β -, og γ -pikolin og 2- og 4-metylkinolin.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er fordelaktig sammenlignet med bruken av ortofosforsyre ut fra synspunktet letthet og øko-

138630

4

nomi i arbeide og/eller økede utbytter. Dessuten gir fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen sluttprodukter med høy renhet.

Saltene for bruk ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan avledes fra slike mengder av syren og basen, at en eller flere av syrefunksjonen(e) nøyaktig nøytraliseres av basen. Det foretrekkes vanligvis å bruke molare ekvivalenter av basen og syren. Hvis ønsket kan imidlertid molare mengder forskjellig fra de foran angitte anvendes, f.eks. en mindre enn molar mengde av nitrogenbase kan anvendes slik at ved tilsetning til saltet består katalysatoren også av noe fri syre. Eventuelt kan en større enn molar mengde nitrogenbase anvendes for å gi et salt hvis gjennomsnittlige sammensetning tilsvarer et mono- eller di- (nitrogenbase) salt. Basen kan anvendes i overskudd utover det totale molare krav for å nøytralisere syrefunksjonen(e), men skal ikke brukes i stort overskudd, f.eks. skal den vanligvis ikke brukes i mengder på 5 molar overskudd og større.

Det optimale forhold mellom syre og base vil avhenge av forskjellige faktorer som naturen av syren og basen såvel som naturen av penicillinoksydet. Det optimale forhold kan fastlegges ved forutgående forsøk og eksperimenter.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen utføres hensiktsmessig i et organisk oppløsningsmiddel, da man kan regulere reaksjonsbetingelsene, slik som temperatur, mere nøyaktig. Ordinært vil penicillinoksydet være i oppløsning i det organiske oppløsningsmiddel. Oppløsningsmidlet skal være i det vesentlige inert overfor penicillinoksydet som anvendes i fremgangsmåten og cephalosporin som dannes ved denne.

Oppløsningsmidler som kan anvendes omfatter de som er beskrevet i U.S. patent nr. 3.275.626 og andre publikasjoner som beskriver omleiringsreaksjonen. Imidlertid, særlig egnede oppløsningsmidler omfatter ketoner som koker ved fra 75 - 120°C (f.eks. 100-

120°C), estre som koker ved fra 75 - 140°C (f.eks. 100-130°C), dioksan og dietylenglykoldimetyleter (diglym). Illustrerende for de ketoner og estre som kan anvendes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er alifatiske ketoner og estre som har egnede kokepunkter, inklusive etylmetylketon, isobutylmetylketon, metyl-n-propylketon, n-propylacetat, n-butylacetat, iso-butylacetat, sek.-butylacetat og dietylkarbonat.

Tiden for oppnåelse av optimale utbytter ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen varierer efter det spesielle oppløsningsmiddel som brukes. Omleiringene utføres hensiktsmessig ved kokepunktet for det valgte oppløsningsmiddel og for de oppløsningsmidler som koker i den nedre del av områdene som er angitt foran, kan tilsvarende lengere reaksjonstider, f.eks. opp til 48 timer, være påkrevet enn for de oppløsningsmidler som koker ved høyere temperaturer. Omleiringer i dioksan krever vanligvis tider på 3-24 timer, fortrinnsvis 5-12 timer, for å oppnå optimale resultater, mens de som utføres i metylisobutylketon vanligvis krever tider på 1-8 timer. Utbyttene ved omleiringene er avhengige, men i mindre grad, av konsentrasjonen av katalysatoren i oppløsningsmidlet, og tilsvarende lengere reaksjonstider er påkrevet for lavere konsentrasjoner av katalysator. Vanligvis krever sure katalysatorer lengere tider enn de tilsvarende salter med nitrogenbaser.

Det foretrekkes særlig å bruke dioksan som det organiske oppløsningsmiddel. Penicillinoksyder kan oppløses i dette oppløsningsmiddel i høy konsentrasjon, og vanligvis er det ikke noe fall i utbytte ved økning av konsentrasjon opp til konsentrasjoner av størrelsesordenen 35 %.

Mengden av anvendt katalysator er fra 0,01 til 0,2 mol pr. mol penicillinoksyd. En foretrukket katalysatormengde er 0,06 mol pr. mol.

De anvendte katalysatorer ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gir forholdsvis liten farve under omleiringen i sammenlikning med liknende omleiringer som utføres i nærvær av en syre som katalysator, slik som en hydrokarbilsulfonsyre. Biprodukter som vanligvis dannes med slike syrekatalysatorer opptrer i langt mindre målestokk med katalysatorene som beskrives her. Spesielt bruken av salter har den praktiske fordel at ved de foretrukne betingelser er det unødvendig å bruke avfarvende midler og syrebindende midler for reaksjonsoppløsningsmidlet fjernes.

Det egnede tidsinterval for en spesiell reaksjon kan bestemmes ved å undersøke reaksjonsoppløsningen ved en eller flere av de følgende metoder:

(1) Tynnlagskromatografi, f.eks. på silikagel, utvikling med en 2:1 blanding av benzen og etylacetat og gjøre flekkene synlige ved behandling med en jod/azid-oppløsning (Russell, Nature, 1960, 186, 788). Hvor f.eks. utgangsmaterialet er 2,2,2-trikloretyl-esteren av β -fenylacetamidopenicillansyre- β -oksyd, gir produktet (R_F 0,64) en oransje/brun farve, mens utgangsmaterialet (R_F 0,5) gir en mørkegul farve.

(2) Bestemmelse av dreiningen etter egnet fortynning av reaksjonsblandingen med f.eks. kloroform. Ved bruk av det samme utgangsmateriale som under (1) faller dreiningen til mellom ca. 1/3 til ca. 1/4 av den opprinnelige verdi.

(3) Bestemmelse av det ultrafiolette spektrum av en prøve av reaksjonsblandingen hensiktsmessig fortynnet med etylalkohol. Ved bruk av det samme utgangsmateriale som under (1) stiger den beregnede verdi for $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ved 264 nm til ca. 100 for en heldig reaksjon. Absorpsjonsmaksima ved høyere bølgelengder er fortrinns-

vis lave eller fraværende. Denne bestemmelse kan ikke anvendes når ketoniske oppløsningsmidler anvendes som reaksjonsmedia.

Skjønt tilfredsstillende utbytter kan oppnåes ved å utføre reaksjonen under normal tilbakeløpskjøling, er det mulig å forbedre utbyttene ved å innføre et desikkerende middel (f.eks. aluminiumoksyd, kalsiumoksyd, natriumhydroksyd eller molekylsikter) som er inerte overfor oppløsningsmiddelbetingelsene i tilbakeløpet, for å fjerne vann som dannes under reaksjonen. Eventuelt kan vann som dannes under reaksjonen fjernes ved bruk av en fraksjoneringskolonne, og vannet som dannes fjernes ved fraksjonert destillasjon.

Efter fullendelse av reaksjonen kan katalysatoren fjernes enten før eller etter konsentrering av reaksjonsblandingen. Hvis reaksjonsoppløsningsmidlet er ikke-blandbart med vann, kan saltet fjernes ved en enkelt vaskeprosess. På den annen side, hvis reaksjonsmediet er blandbart med vann er en hensiktsmessig rensningsmetode å fjerne reaksjonsoppløsningsmidlet (dette kan oppnåes ved destillasjon under redusert trykk) og derpå rense resten ved vanlige behandlinger, f.eks. kromatografi på silikagel.

Hvis en sur katalysator har vært anvendt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er det ønskelig å fjerne denne før reaksjonsblandingen konsentreres. Som tidligere, hvis reaksjonsoppløsningsmidlet er ikke-blandbart med vann, kan katalysatoren fjernes ved en enkelt vaskebehandling. På den annen side, hvis reaksjonsmediet er blandbart med vann er en hensiktsmessig metode for å fjerne den sure katalysator å behandle reaksjonsblandingen med et findelt nøytraliseringsmiddel, slik som kalsiumkarbonat eller magnesiumoksyd, fulgt av filtrering i nærvær av en filterhjelp. Reaksjonsoppløsningsmidlet fjernes derpå, hensiktsmessig under redusert trykk, og resten renses ved enhver hensiktsmessig prosess, f.eks. kromatografi på silikagel.

Det er imidlertid blitt funnet at graden av omdannelse som oppnåes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan være slik at

138630

8

kompliserte rensningsbehandlinger kan det ses bort fra, og produktet isoleres i en i det vesentlige ren tilstand ved å helle reaksjonsblandingen i vann, filtrere produktet fra og hvis ønsket ytterligere å rense det ved omkrystallisasjon fra, eller oppslemning med, et egnet oppløsningsmiddel.

Når f.eks. et mono-pyridiniumsalt av en mono-substituert fosforsyre i dioksanoppløsning anvendes, er det bare nødvendig å dampe av oppløsningsmidlet og krystallisere produktet fra et egnet oppløsningsmiddel for å oppnå et høyt utbytte av et i det vesentlige rent produkt.

Et farvefjerningstrinn, f.eks. ved hjelp av trekull, kan anvendes. Dette er imidlertid ikke normalt nødvendig under de foretrukne betingelser for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Penicillinoksydet som anvendes som utgangsmateriale ved nærværende fremgangsmåte kan avledes fra et salt av 6 β -fenylacetamidopenicillansyre eller av 6 β -fenoksyacetamidopenicillansyre som oppnåes f.eks. fra en fermenteringsprosess, ved forestring av karboksylgruppen i 3-stilling i penicillansyren og oksydasjon av svovelatomet i 1-stilling. Eventuelt kan penicillinoksydet oppnåes fra 6 β -aminopenicillansyre ved acylering av aminogruppen i 6 β -stillingen, forestring av karboksylgruppen i 3-stillingen og oksydasjon av svovetet i 1-stillingen.

Oksydasjonen kan utføres som beskrevet av Chow, Hall og Hoover (J. Org. Chem. 1962, 27, 1381). Penicillinforbindelsen blandes med det oksyderende middel i en mengde slik at minst et atom aktivt oksygen er tilstede pr. atom tiazolidinsvovel. Egnede oksydasjonsmidler omfatter metaperjodsyre, pereddiksyre, monoperoftalsyre, m-klorperbenzoesyre og t-butylhypokloritt, og sistnevnte brukes fortrinnsvis i blanding med en svak base, f.eks. pyridin. Overskudd av oksydasjonsmidler kan føre til dannelsen av 1,1-dioksyd. 1-oksydet kan oppnåes i α - og/eller β -form.

Acylgrupper i 6 β -amino-stilling i penicillinoksydet kan være enhver ønsket acylgruppe som er stabil under omleiringsbetingelsene.

Hensiktsmessig er acylgruppen i 6 β -stillingen en som oppnås i et penicillin fremstilt ved en fermenteringsprosess, f.eks. fenylacetyl eller fenoksyacetyl. En slik gruppe er ikke alltid den ønskede gruppe i cephalosporin-sluttproduktet, men denne kan innføres ved etterfølgende omdannelser som beskrives nedenfor. En annen gruppe som hensiktsmessig kan brukes er formylgruppen.

Eventuelt kan acylgruppen i 6 β -stillingen i penicillinoksydet være den som ønskes i cephalosporin-forbindelsen, f.eks. en tienylacetyl- eller fenylglyoksylylgruppe, eller den kan være en prekursor for den ønskede acylgruppe, f.eks. en acylgruppe som inneholder en beskyttet funksjonell gruppe, slik som en beskyttet aminogruppe. Et eksempel på en slik acylgruppe er en beskyttet α -aminofenylacetylgruppe.

Den aminbeskyttende gruppe er hensiktsmessig en som etterpå kan fjernes ved reduksjon eller hydrolyse uten å påvirke resten av molekylet, særlig laktam- og 7 β -amidobindingene i den resulterende cephalosporin-forbindelse. En liknende beskyttende gruppe kan også anvendes som den forestrende gruppe i 3-COOH-stillingen og begge grupper kan samtidig fjernes som beskrevet nedenfor. En fordelaktig fremgangsmåte er å fjerne begge grupper i det siste trinn i sekvensen. Beskyttede grupper omfatter uretan, arylmetyl (f.eks. trityl)-amino, arylmetylenamino, sulfenylamino og enamintyper. Slike grupper kan vanligvis fjernes ved en eller flere reagenser valgt fra fortynnede mineralsyrer, f.eks. fortynnet saltsyre, konsentrerte, organiske syrer, f.eks. konsentrert eddiksyre, trifluoreddiksyre og flytende hydrogenbromid ved meget lave temperaturer, f.eks. -80°C . En hensiktsmessig beskyttende gruppe er den tertiære butoksykarbonylgruppe, som lett fjernes ved hydrolyse med fortynnet mineralsyre, f.eks. fortynnet saltsyre, eller fortrinnsvis med en sterk, organisk syre, (f.eks. maursyre eller trifluoreddiksyre), f.eks. ved en temperatur på $0-40^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis ved romtemperatur ($15 - 25^{\circ}\text{C}$). En annen hensiktsmessig beskyttende gruppe er 2,2,2-trikloretoksykarbonylgruppen, som kan spaltes av med et middel slik som sink i eddiksyre, maursyre, lavere alkoholer eller pyridin.

Estren av penicillansyren dannes fortrinnsvis med en alkohol eller fenol som lett kan spaltes av, f.eks. ved hydrolyse eller reduksjon, i et senere trinn og gir den derefter dannede cephalosporin-forbindelse som den frie syre. Alkohol og fenolrester som lett kan spaltes av omfatter de som inneholder elektrontiltrekkende substituentter, f.eks. sulforester og forestrede karboksylgrupper, og disse rester kan spaltes av med alkaliske reagenser. Benzyl- og o-benzoyloksyfenoksyestergrupper kan fjernes ved hydrogenolyse, skjönt dette kan medføre katalysatorforgiftning. En foretrukken metode for fjerning omfatter syrespaltning, og grupper som kan fjernes ved syrespaltning omfatter adamantyl, t-butyl, benzylrester slik som anisyl og restene av alkaloider som inneholder elektrondonorer i α -stillingen, slik som acyloksy, alkoksy, benzoyloksy, substituert benzoyloksy, halogen, alkyltio, fenyl, alkoksyfenyl eller aromatiske, heterocykliske forbindelser. Disse radikaler kan avledes fra benzylalkoholer slik som p-metoksybenzylalkohol, di-p-metoksyfenylmetanol, trifenylmetanol, difenylmetanol, benzoyloksymetanol, benzoylmetanol, p-nitrobenzylalkohol og furfurylalkohol.

Alkoholrester som lett kan spaltes av etterpå med et reduserende middel er de av 2,2,2-trihalogenetanol, f.eks. 2,2,2-trikloreteanol, p-nitrobenzylalkohol eller 4-pyridylmetanol. 2,2,2-trihalogenetylgrupper kan hensiktsmessig fjernes med sink/eddiksyre, sink/maursyre, sink/lavere alkohol eller sink/pyridin eller med kromholdige reagenser. p-nitrobenzylgrupper kan hensiktsmessig fjernes ved hydrogenolyse og 4-pyridylmetylgrupper kan hensiktsmessig fjernes ved elektrolytisk reduksjon.

Hvor estergruppen etterpå fjernes ved en med syre katalysert reaksjon kan dette utføres ved å bruke maursyre eller trifluoreddiksyre (fortrinnsvis i forbindelse med anisol) eller eventuelt ved å bruke saltsyre, f.eks. i blanding med eddiksyre.

Det foretrekkes spesielt å anvende de penicillinoksyder som har en difenylmetoksykarbonyl-, en 2,2,2-trikloretoxykarbonyl-, en t-butoksykarbonyl-, en p-nitrobenzoyloksykarbonyl-, benzoylmetoksykarbonyl- eller p-metoksybenzoyloksykarbonylgruppe i 3-stilling

ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, fordi ceph-3-em-forbindelsene som dannes fra estre av denne type ikke synes å undergå vesentlig $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$ isomerisering ved de-forestringsreaksjonen.

Hvor produktet fra omleiringen er en 7β -acylamido-ceph-3-em-forbindelse som ikke har den ønskede acylgruppe, kan 7β -acylamidoforbindelsen N-deacyleres, hvis ønsket etter reaksjoner ellers i molekylet, for å gi den tilsvarende 7β -amino-forbindelse, og sistnevnte acyleres med en egnet acyleringsreagens.

Metoder for N-deacylering av cephalosporin-derivater som har 7β -acylamidogrupper er kjent og en egnet metode består i å behandle en 7β -acylamidoceph-3-em-4-karboksylysyreester med en imidhalogeniddannende komponent, omdanne imidhalogenidet som oppnåes på denne måte til iminoetæren og spalte denne. Hvis ønsket kan estergruppen spaltes av ved hydrolyse eller hydrogenolyse for å gi 4-karboksylysyren. Egnede, lett fjernbare estergrupper er beskrevet foran.

Egnede imidhalogeniddannende komponenter omfatter syrehalogener som er avledet fra fosforsyrene, og de foretrukne forbindelser er kloridene, slik som f.eks. fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid.

Denne metode for N-deacylering er beskrevet mere detaljert i belgisk patent nr. 719.712.

N-deformylering av en 7β -formamidogruppe kan utføres med en mineralisyre ved en temperatur på -15 til 100°C , fortrinnsvis $+15$ til 40°C . En egnet reagens for N-deformyleringen er konsentrert saltsyre i metanol eller fortrinnsvis i dioksan eller tetrahydrofuran, da uønskede transforestringsreaksjoner, som har tendens til å inntreffe i metanol, derved unngås.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen, idet eksemplene 7 - 10 viser fremstilling av anvendte salter.

I eksemplene ble, med mindre annet er angitt, tynnlagskromatogra-

138630

12

fi (TLC) utført på silikagel under anvendelse av en blanding av benzen og etylacetat (2:1) som utviklingsoppløsningsmiddel og fastleggelse av flekkene med jod/azid-oppløsning.

Eksempel 1.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillanat-1 β -oksyd (9,64 g, 20 mmol), fenylidihydrogenfosfat (0,244 g, 1,4 mmol) og pyridin (0,114 ml, 1,4 mmol) ble kokt under tilbakeskjøling i tørt peroksydfritt dioksan (50 ml), og kondensatet ble ført gjennom en kolonne av et desikkerende middel (Woelm basisk aluminiumoksyd 30 g) før det føres tilbake til reaksjonsflasken. Forløpet av reaksjonen ble fulgt av TLC. Etter 8 timers tilbakeskjøling var intet utgangsmateriale tilbake. Oppløsningen ble kjølt til ca. 30°C og helt i vann (82,5 ml) under omrøring. Det faste stoff ble isolert ved filtrering, vasket med vann (100 ml) og den fuktige blanding slemmet opp med en 3:1 blanding av etanol/vann (30 ml). Det faste stoff ble filtrert fra, vasket med 3:1 etanol/vann (30 ml) og tørket i vakuum ved 40°C og man fikk 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamido-ceph-3-em-4-karboksylat (7,396 g, 80,6 % av det teoretiske), s.p. 159-60°C (korrigert), $[\alpha]_D^{25} + 54^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃), $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 264 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 129$).

Eksempel 2.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillanat-1 β -oksyd (19,28 g, 40 mmol), pyridinium-2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat (0,494 g, 1,6 mmol) og pyridin (0,13 ml, 1,6 mmol) ble tilbakeskjølt i dioksan (96,4 ml) som beskrevet i eksempel 1. Reaksjonen var fullendt etter 5½ time. Den kjølte oppløsning ble helt i omrørt vann (150 ml). Det faste stoff ble isolert ved filtrering og den fuktige blanding slemmet opp med isopropylalkohol (41,5 ml). Det faste stoff ble filtrert fra og vasket med en 2,3:1 blanding av isopropylalkohol til vann (50 ml oppslemningsvask, 75 ml fortrenningsvask), tørket ved 40°C i vakuum og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksylat (15,22 g, 82% av det teoretiske), s.p. 161 - 4°C (korrigert) $[\alpha]_D^{25} + 54^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃); $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 264 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 132,5$).

Eksempel 3.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillan-1 β -oksyd (9,64 g; 20 mmol) og pyridinium-4-nitrofenyldihydrogenfosfat (0,298 g; 1 mmol) ble tilbakeløpsbehandlet i dioksan (50 ml) som beskrevet i eksempel 1.

Efter 6 $\frac{1}{2}$ times tilbakeløpsbehandling ble oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk og resten revet med metanoldenaturert etanol (10 ml). Blandingen ble lagret ved 0 $^{\circ}$ i 2 dager. Det faste stoff ble filtrert fra, vasket med etanol (10 ml oppslemningsvask, 10 ml fortrenningsvask), tørket i vakuum ved 40 $^{\circ}$ C og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamido-ceph-3-em-4-karboksylat (6,71 g; 72,3 % av det teoretiske), s.p. 162 - 6 $^{\circ}$ C (korrigert), $\alpha_D^{20} + 53,4^{\circ}$ (c, 1,0 i CHCl₃), $\lambda_{maks.}$ (etanol) 264 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 134,6).

Et annet utbytte (0,7 g; 7,5 % av det teoretiske) ble oppnådd ved konsentrering av de samlede etanol-mor luter s.p. 160-5 $^{\circ}$ (korr.) $\alpha_D^{20} + 53,5^{\circ}$ (c, 0,9 i CHCl₃) $\lambda_{maks.}$ (etanol) 264 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 135,8).

Eksempel 4.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillan-1 β -oksyd (9,64 g; 20 mmol) og pyridinium-2-klormetyl-4-nitrofenyldihydrogenfosfat (0,277 g; 0,8 mmol) ble tilbakeløpsbehandlet i dioksan (50 ml) som beskrevet i eksempel 1. Reaksjonen var fullendt etter 5 timer. Den kjølte oppløsning ble helt i omrørt vann (82,5 ml). Produktet ble isolert på samme måte som beskrevet i eksempel 3 og ga, efter tørking ved 40 $^{\circ}$ C i vakuum, 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamido-ceph-3-em-4-karboksylat (7,30 g; 78,5 % av det teoretiske), s.p. 160-163 $^{\circ}$ C (korrigert), $\alpha_D^{20} + 52,3^{\circ}$ (c, 0,6 i CHCl₃), $\lambda_{maks.}$ (etanol) 264 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 135).

Eksempel 5.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillan-1 β -oksyd (100 g; 0,2076 mol), pyridinium-2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat (3,84 g; 12,5 mmol) ble tilbakeløpsbehandlet i dioksan (500 ml) som beskrevet i eksempel 1. Reaksjonen var fullendt efter 6 $\frac{1}{2}$ time. Pro-

138630

14

duktet ble isolert på den måte som er beskrevet i eksempel 2 og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamido-ceph-3-em-4-karboksyilat (79,3 g; 82,3 % av det teoretiske), s.p. 161 - 4°C (korrigert) $[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$ (c, 0,5 i CHCl₃), $\lambda_{maks.}$ (etanol) 264 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 131,5).

Eksempel 6.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillanat-1 β -oksyd (100 g; 0,2076 mol), pyridinium-2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat (3,84 g; 12,5 mmol) ble tilbakeløpsbehandlet i dioksan (500 ml) som beskrevet i eksempel 1. Etter fullendelse av reaksjonen ble den kjølte blanding i løpet av 20 minutter tilsatt til omrørt vann (1 liter). Det resulterende faste stoff ble fjernet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved 40°C i vakuum og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksyilat som et svakt gult fast stoff (95 g; 98 % av det teoretiske), s.p. 152-5°C (korrigert), $[\alpha]_D^{20} + 59,8^\circ$ (c, 0,6 i CHCl₃), $\lambda_{maks.}$ (etanol), 264 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 123).

Eksempel 7.

Ortofosforsyreestersalter

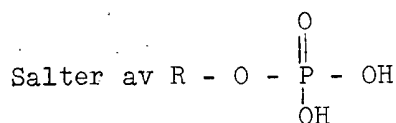
2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat-monopyridinsalt

En oppløsning av 2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat (460 g) i isopropyleter (2 l) ble rørt om og pyridin (160 ml) ble tilsatt fra en dråpetrakt i løpet av 15 minutter, derpå ble det faste stoff isolert ved filtrering, vasket med isopropyleter (500 ml), tørket ved 40°C i vakuum og ga 2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfatpyridinsalt (580 g; 93,6 % av det teoretiske). Omkrystallisasjon fra etanol ga et rensede materiale (394 g; 68 %'s gjenvinning). s.p. 101 - 103°C.

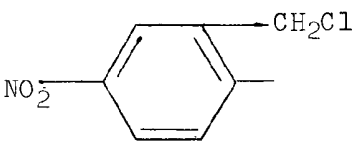
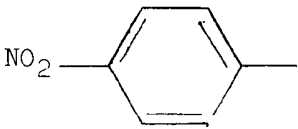
Funnet: C, 27,3; H, 3,0; N, 4,5; Cl, 34,2.

C₇H₉O₄NPCL₃ krever: C, 27,3; H, 2,9; N, 4,5; Cl, 34,5 %.

De følgende salter ble fremstilt på liknende måte.



T a b e l l 1

Eksempel	Syre R=	Base	Oppløs- ningsmiddel
8	fenyl	kinolin	acetone
9		pyridin	"
10		"	"

T a b e l l 1
(fortsatt)

Eks.	s.p. °C (korr.)	Salt								
		Funnet				Formel	Beregnet			
		C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
8	123-5	59,3	4,7	-	4,4	$C_{15}H_{14}O_4NP$	59,4	4,7	-	4,6
9	137-8	41,8	3,8	10,1	7,7	$C_{12}H_{12}O_6N_2PCl$	41,6	3,5	10,2	8,1
10	131-5	44,4	3,8	-	9,3	$C_{11}H_{11}O_6N_2P$	44,3	3,7	-	9,4

Eksempel 11.

Eksempel 1 ble gjentatt under anvendelse av kinoliniumfenylidihydrogenfosfat (fremstilling angitt i eksempel 8) (0,6064 g; 2 mmol). Reaksjonstiden var 7½ time. Opparbeidelsen ble utført på liknende måte og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7β-fenylacet-

138630

16

amidoceph-3-em-4-karboksylat (6,88 g; 74,9 % av det teoretiske), s.p. 160-162°C (korrigert), $[\alpha]_D^{25} + 53,2^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃); $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 264 nm. ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 128,2).

Eksempel 12.

Omsetning av 2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamido-penicillanat-1 β -oksyd (9,54 g; 20 mmol), α -naftyldihydrogenfosfat (225 mg; 1 mmol) og pyridin (79 mg; 1 mmol) under betingelser som i eksempel 1 og opparbeidelsesmetode som i eksempel 2 ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksylat (6,5 g; 70 % av det teoretiske), s.p. 161-3°C (korrigert); $[\alpha]_D^{25} + 53,7^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃); $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 264 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 132).

Eksempel 13.

Omsetning av 2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamido-penicillanat-1 β -oksyd (9,64 g; 20 mmol), o-karboksyfenyldihydrogenfosfat (218 mg; 1 mmol) og pyridin (79 mg; 1 mmol) under betingelser som i eksempel 1 og opparbeidelsesmetode som i eksempel 2 ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksylat (6,7 g; 72,2 % av det teoretiske), s.p. 154 - 9°C (korrigert); $[\alpha]_D^{25} + 53,6^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃); $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 264 nm; ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 130).

Eksempel 14.

En gjentakelse av eksempel 13 under anvendelse av mere pyridin (157 mg; 2 mmol) ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksylat (6,7 g; 72,2 % av det teoretiske), s.p. 155 - 9°C (korrigert); $[\alpha]_D^{25} + 54,4^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃); $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 264 nm; ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 133).

Eksempel 15.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillanat-1 β -oksyd (9,63 g; 20 mmol) ble oppvarmet under tilbaketilbake i dioksan (50 ml) med 2-klormetyl-4-nitrofenyldihydrogenfosfat (214 mg; 0,8 mmol). Etter 8 timer, efter at reaksjonen var fullendt, ble oppløsningen kjølt og helt i omrørt vann (82, 5 ml). Det faste stoff ble filtrert fra og vasket med isopropanol/vann (2,3:1), (1 oppslemningsvask 125 ml og 1 fortrenningsvask 60 ml). Etter tørking ble det faste stoff (7,6 g; 81,8 %, s.p. 155 - 9°C (korrigert)) vasket

igjen med eter (30 ml) og tørket i vakuum over natten for å gi 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksy-
lat (7,0 g; 70 % av det teoretiske), s.p. 160-62°C (korrigert), $[\alpha]_D^{20} + 53,3^\circ$ (c, 0,8, CHCl₃) $\lambda_{maks.}$ (EtOH) 264 nm, $E_{1cm}^{1\%}$ 132.

Eksempel 16.

2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillan-1 β -oksyd (100 g; 0,208 mol) og 2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat (3,84 g; 0,08 mol ekvivalent) ble kokt under tilbakelöp i dioksan (500 ml). Reaksjonen var fullendt efter 10½ time. Blandingen ble kjølt og helt i vann, og det resulterende rå produkt slemmet opp med vann-
dig isopropylalkohol, tørket i vakuum og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksy-
lat (76 g; 78,9% av det teoretiske), s.p. 157-59°C (korrigert), $[\alpha]_D^{20} + 54^\circ$ (c, 0,8 i CHCl₃), $\lambda_{maks.}$ (EtOH) 264 nm, $E_{1cm}^{1\%}$ 134.

Eksempel 17.

Til 2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamidopenicillan-1 β -oksyd (9,64 g, 20 mmol) i dioksan (50 ml) ble tilsatt 4-nitrofenyldi-
hydrogenfosfat (438 mg, 2 mmol) og opplösningen ble tilbakelöps-
behandlet på en slik måte at det kondenserte dioksan löp ned
gjennom en kolonne av basisk aluminiumoksyd (30 g) för det
vendte tilbake til reaksjonskaret. Efter 6 timer ble opplösning-
gen dekantert og fordampet til törrhet under redusert trykk. Re-
sten ble revet med varm etanol (10 ml), og opplösningen kjølt over
natten.

Det faste stoff ble filtrert fra, vasket med etanol (oppslemning
10 ml, fortrenning 10 ml), tørket i vakuum ved 40°C til kon-
stant vekt og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamido-
ceph-3-em-4-karboksy-
lat (5,65 g; 60,8 % av det teoretiske), s.p. 161-6°C; $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$ (CHCl₃, 0,9); $\lambda_{maks.}$ 264 nm, $E_{1cm}^{1\%}$ 136 (eta-
nol).

Eksempel 18.

Til 2,2,2-trikloretyl-6 β -fenylacetamido-penicillan-1 β -oksyd
(19,28 g, 40 mmol) i dioksan (100 ml) ble tilsatt pyridin (158
mg, 2 mmol) og pyridinium-4-nitrofenylhydrogenfosfat (596 mg, 2
mmol) og den omrörte opplösning ble tilbakelöpsbehandlet i 6½
time på en slik måte at de kondenserte dioksandamper rant

gjennom en kolonne av basisk aluminiumoksyd (30 g) før de vendte tilbake til reaksjonskaret.

Oppløsningen ble tilsatt dråpevis og under omrøring til vann (165 ml), og det resulterende bunnfall ble filtrert fra, vasket med vann, tørket i vakuum ved 40°C til konstant vekt og ga et utbytte på 17,43 g (94 %). Det totale rå produkt ble slemmet opp to ganger med en 7:3 isopropanol:vann-blanding (53 ml) og fortrenningsvasket på filtret to ganger med en liknende blanding (25 ml). Det faste stoff ble tørket i vakuum ved 40°C til konstant vekt og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7β-fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksyilat, s.p. 160-3°C; $[\alpha]_D^{25}$ 54,8 (CHCl₃, 0,6); $\lambda_{\text{maks.}}$ 264 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 130,2 (etanol).

Eksempel 19.

Til 2,2,2-trikloretyl-6β-fenylacetamido-penicillanat-1β-oksyd (9,64 g; 20 mmol) i dioksan (50 ml) ble tilsatt bis-(4-nitrofenyl)hydrogenfosfat (340 mg, 1 mmol) og oppløsningen ble tilbakeløpsbehandlet på en slik måte at de kondenserte dioksandamper rant gjennom en kolonne av aluminiumoksyd før de vendte tilbake til reaksjonskaret. Oppløsningen ble tilbakeløpsbehandlet i 3 1/4 time, dekantert og fordampet til tørrhet under redusert trykk. Resten ble revet med etanol (10 ml), kjølt og det faste stoff filtrert fra, vasket med etanol (5 ml oppslemning, 5 ml fortrenning), tørket i vakuum ved 40°C til konstant vekt og ga 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7β-fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksyilat (2,88 g; 31,1 % av det teoretiske), s.p. 161-4°C, $[\alpha]_D^{25}$ 53,6° (CHCl₃, 0,8), $\lambda_{\text{maks.}}$ 264 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 137,8 (etanol).

Eksempel 20.

Til 2,2,2-trikloretyl-6β-fenylacetamidopenicillanat-1β-oksyd (8,57g, 17,8 mmol) i dioksan (43 ml) ble tilsatt bis(p-nitrofenyl)hydrogenfosfat (303 mg, 0,89 mmol) og pyridin (70,4 mg, 0,89 mmol), og oppløsningen ble tilbakeløpsbehandlet i 9 timer på en slik måte at de kondenserte dioksandamper løp gjennom en kolonne av basisk aluminiumoksyd (30 g) før de vendte tilbake til reaksjonskaret. Oppløsningen ble fordampet til tørrhet under redusert trykk, resten revet med varm etanol (10 ml) og kjølt over natten. Det faste stoff ble filtrert fra, vasket med etanol (10 ml

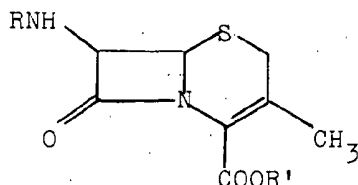
oppslemning, 10 ml fortrenning) og tørket i vakuum ved 40°C til konstant vekt for å gi 2,2,2-trikloretyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksylat (3,948 g, 42,56 %), s.p. $162-5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 52,8^{\circ}$ (CHCl_3 , 1,0), $\lambda_{\text{maks.}}$ 264 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 134$ (etanol)).

Eksempel 21.

p-metoksybenzyl-6 β -fenylacetamidopenicillan-1 β -oksyd (9,41 g, 20 mmol), monopyridinium-2,2,2-trikloretyldihydrogenfosfat (0,665 g, 2,16 mmol) og pyridin (0,316 g, 4 mmol) ble kokt under tilbakelöp i tørt peroksyd-fritt dioksan (200 ml), slik at kondensatet passerte gjennom molekylsikter (Linde 4A, 1,6 mm : 40 g) för det vendte tilbake til reaksjonsflasken. TLC (benzenetylacetat 1:1) viste at intet utgangsmateriale var tilstede efter 16 timer. Opplösningen ble kjølt og dioksanet ble fordampet under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra kokende metanol (225 ml) og ga kremfarvede nåler av p-metoksybenzyl-3-metyl-7 β -fenylacetamidoceph-3-em-4-karboksylat (6,70 g, 74,0%), s.p. $151-153^{\circ}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 39^{\circ}$ (c, 0,82 i CHCl_3), $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 226 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 365$) og 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 170$). Fordampning av filtratet og krystallisasjon av resten fra metanol (15 ml) ga et annet utbytte (0,50 g, 5,5 %), s.p. $148-153^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 36^{\circ}$ (c, 1,13 CHCl_3), $\lambda_{\text{maks.}}$ (etanol) 226 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 349$) og 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 158$).

P a t e n t k r a v

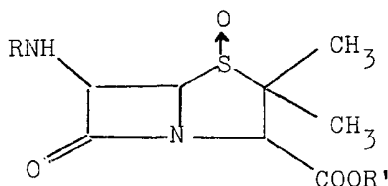
Fremgangsmåte ved fremstilling av 7 β -acylamido-3-metylceph-3-em-4-karboksylysyreestere med den generelle formel



138630

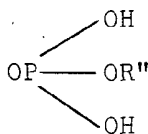
20

hvori R er en under foreliggende reaksjonsbetin-
 gelser stabil acylgruppe, og R' en vanlig, lett av-
 spaltbar rest av en alkohol eller fenol,
 ved omleiring av en 6 β -acylamido-penicillansyre-l-oksydester
 med den generelle formel



ved høyere temperatur i et inert løsningsmiddel og i nærvær av
 en katalysator, karakterisert ved at man
 anvender som katalysator

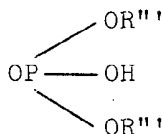
a. en forbindelse med den generelle formel



hvor R'' er en fenyl-, 4-nitrofenyl-, 2-karboksy-
 fenyl-, 2-klormetyl-4-nitrofenyl-, α -naftyl- eller
 trikloretylgruppe,

eller

b. en forbindelse med den generelle formel



hvor R''' betyr en 4-nitrofenylgruppe,

eller

c. et salt, som dannes av pyridin, kinolin, isokinolin, benzimi-
 dazol eller et lavere alkylderivat derav og en av de under a.
 og b. nevnte forbindelser, hvorunder saltet også kan dannes in
 situ i reaksjonsblandingen, i en mengde på 0,01 til 0,2 mol pr.
 mol penicillinsulfoksydester.