

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001286**

Nederland

⑱ NL

⑤4 **6-Beta-gesubstitueerde penicillaanzuren en derivaten daarvan.**

⑤1 Int.Cl³: C07D499/00, A61K31/43.

⑦1 Aanvrager: Pfizer Inc. te New York.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuypersstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8001286.

②2 Ingediend 4 maart 1980.

③2 Voorrang vanaf 5 maart 1979, 23 november 1979.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 17809 , 96832 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 9 september 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

6- β -Gesubstitueerde penicillaanzuren en derivaten daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuren en derivaten daarvan die bruikbaar zijn als β -lactamase belemmerende middelen.

Een van de bekendste en wijd verbreid gebruikte klasse van antibacteriële middelen zijn de zogenaamde β -lactam antibiotica. Deze verbindingen worden gekenmerkt, doordat ze een kern hebben die bestaat uit een 2-azetidion (β -lactam) ring die gecondenseerd is met ofwel een thiazolidine of een dihydro-1,3-thiazine ring. Wanneer de kern een thiazolidinering bevat, worden de verbindingen gewoonlijk generiek aangeduid als penicillinen, terwijl, wanneer de kern een dihydrothiazinering bevat, de verbindingen worden aangeduid als cefalosporinen. Karakteristieke voorbeelden van penicillinen die gewoonlijk gebruikt worden in de klinische praktijk zijn benzylpenicilline (penicilline G), fenoxymethylpenicilline (penicilline V), ampicilline en carbenicilline; karakteristieke voorbeelden van gebruikelijke cefalosporinen zijn cefalothine, cefalexine en cefazoline.

Ondanks het wijd verspreide gebruik en de ruime aanvaarding van de β -lactam antibiotica als waardevolle chemotherapeutische middelen hebben ze echter het belangrijke nadeel, dat bepaalde leden niet werkzaam zijn tegen bepaalde micro-organismen. Aangenomen wordt dat in vele gevallen deze weerstand van een bepaald micro-organisme voor een bepaald β -lactam antibioticum wordt veroorzaakt doordat het micro-organisme een β -lactamase vormt. Deze laatste stoffen zijn enzymen die de β -lactamring van penicillinen en cefalosporinen openen waardoor produkten worden verkregen die antibacteriële werking ontberen. Bepaalde stoffen hebben echter het vermogen om β -lactamasen te belemmeren en wanneer een β -lactamase belemmeraar gebruikt wordt in combinatie met een penicilline of cefalosporine

kan dit de antibacteriële doelmatigheid van het penicilline of cefalosporine tegen bepaalde micro-organismen kan verhogen of versterken. Aangenomen wordt dat er een versterking van bacteriële doelmatigheid is, wanneer de antibacteriële werking van een combinatie van een
5 β -lactamase belemmerende stof en een β -lactam antibioticum aanzienlijk groter is dan de som van de antibacteriële werkingen van de afzonderlijke bestanddelen.

De uitvinding heeft betrekking op een reeks 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuren en gemakkelijk hydrolyseerbare in
10 vivo esters daarvan, die krachtige belemmeraars zijn van bacteriële β -lactamases en de doelmatigheid van β -lactam antibiotica bevorderen. De uitvinding heeft verder betrekking op 6- β -gesubstitueerde penicillaanzure esters waarin het estergedeelte een penicilline carboxy beschermende groep is, waarbij deze esters bruikbare chemische
15 tussenprodukten zijn voor de overeenkomstige zuren.

De uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor de bereiding van de 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuren, hun gemakkelijk hydrolyseerbare in vivo esters en esters daarvan waarin het estergedeelte penicilline carboxy beschermende groep is.

20 Farmaceutische preparaten die de bovengenoemde 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuren en hydrolyseerbare esters met bepaalde β -lactam antibiotica bevatten, alsmede een werkwijze voor het verhogen van de doelmatigheid van bepaalde β -lactam antibiotica in combinatie met de bovengenoemde 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuren en hydrolyseerbare esters vormen ook een deel van de uitvinding.

6- β -Gesubstitueerde penicillaanzuren en bepaalde esters zijn bereid via 6-diazopenicillaanzuur (Helv. Chim. Acta, 50, 1327 (1967), maar de oriëntatie van de substituent is in de α -positie. 6- α -Hydroxypenicillaanzuur wordt ook bereid uit 6-diazopenicillaanzuur en esters daarvan (J. Org. Chem., 39, 1444 (1974)).

6- α -Benzyloxyⁱpenicillaanzure methylester wordt vermeld door Manhas c.s., J. Heterocycl. Chem., 15, 601 (1978).

Bepaalde 6,6-dihalogen- en 6-halogenpenicillaanzuren worden vermeld door Harrison c.s., J. Chem. Soc., 1772 (1977).

In elk van de gevallen van een mono-gesubstitueerd penicillaanzuur wordt het 6- α -epimeer beschreven.

Van recentere datum beschrijft Loosemore c.s., J. Org. Chem., 43, 3611 (1978) dat behandeling van een 6- α -broompenicillaanzuur met base epimeervorming veroorzaakte van een deel van de verbinding waardoor een mengsel werd verkregen van 6- α - en 6- β -broompenicillaanzuur, dat omstreeks 12 % van het β -epimeer bevatte. Een dergelijk mengsel werd verkregen door een hydrogenering van 6,6-dibroompenicillaanzuur, waarin het β -epimeer omstreeks 30 % van het totaal uitmaakte. Ook werd aangetoond door Pratt, c.s., Proc. Natl. Acad. Sci., 75, 4145 (1978), dat de β -lactamase belemmerende kenmerken van een mengsel van 6- α - en 6- β -broompenicillaanzuur een verband vertoonde met de hoeveelheid 6- β -broompenicillaanzuur in dat mengsel. De bevindingen van Pratt c.s. worden bevestigd door Knott-Hunziker, c.s., Biochem. J., 177, 365 (1977) door aan te tonen, dat een mengsel van 5 % 6- β -broompenicillaanzuur en 95 % 6- α -broompenicillaanzuur β -lactamase belemmert, terwijl het α -epimeer alleen nagenoeg onwerkzaam is.

Amerikaans octrooischrift 4.093.625 beschrijft de bereiding van 6- β -mercaptopenicillaanzuur en derivaten daarvan als antibacteriële middelen.

Cartwright c.s., Nature, 278, 360 (1979) vermeldt, dat ofschoon 6 α -chlorpenicillaanzuur een slechte belemmeraar voor β -lactama is, het overeenkomstige sulfon een matig goede belemmeraar is.

Roets c.s., J. Chem. Soc., (Perkin I) 704 (1976) identificeert benzyl 6 β -chlorpenicillanaat als een nevenprodukt bij de reductie van benzyl 6-oxopenicillanaat na behandeling met zoutzuur van het produkt.

Kortelings vermeldde John c.s., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 345 (1979) de bereiding van benzyl 6 β -broompenicillanaat uit benzyl 6,6-dibroompenicillanaat met behulp van een tinhydride reductie.

De 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuren volgens de uitvinding voldoen aan formule 1, of een farmaceutisch aanvaard-

baar basisch zout daarvan, waarin R fluor, chloor, jood, fluormethyl, chloormethyl, broommethyl, alkoxy met 1-4 koolstofatomen of alkylthio met 1-4 koolstofatomen is, n een geheel getal is van 0-2 en R_1 waterstof, een ester-vormenderest, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo of een penicillinecarboxy beschermingsgroep is, vooropgesteld, dat wanneer R de alkylthiogroep, chloor of jood is, n gelijk is aan 0 of 1.

Een voorkeursgroep van β -lactamase belemmeraars zijn de verbindingen met formule 1 waarin n gelijk is aan 0 en R_1 waterstof is. Binnen deze groep wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin R chloor of jood is.

Een tweede groep voorkeursverbindingen zijn de verbindingen waarin n gelijk is aan 1 en R_1 waterstof is. In het bijzonder wordt in deze groep de voorkeur gegeven aan verbindingen waarin R chloor of jood is.

Een derde groep verbindingen waaraan de voorkeur wordt gegeven zijn de verbindingen waarin n gelijk is aan 0 en R_1 een penicillinecarboxy beschermende groep is, waarbij deze groep bestaat uit

a) $-PR_2R_3$, waarin R_2 en R_3 ieder een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep zijn,

b) 3,5-ditert.butyl-4-hydroxybenzyl,

c) $-CH_2-Y$, waarin Y een groep $-C(O)R_4$ is, waarin R_4 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, cyaan of carbalkoxygroep met 2-4 koolstofatomen is,

d) $-N=CHR_5$, waarin R_5 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen is,

e) $-CH(COCH_3)CO_2R_6$, waarin R_6 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is,

f) $-CR_7R_8R_9$, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof, een fenyl of methylgroep zijn en R_9 een fenyl, 4-methoxyfenyl of methylgroep is, vooropgesteld dat wanneer R_7 en R_8 ieder een methylgroep zijn, R_9 een methylgroep is, en wanneer R_7 en R_8 ieder waterstof zijn en R_9 een fenylgroep is, R fluor, jood, fluormethyl, chloor-

methyl, broommethyl, alkoxy met 1-4 koolstofatomen of alkylthio met 1-4 koolstofatomen is,

g) $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2 \text{tert. C}_4\text{H}_9$;

h) $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, waarin R_{16} en R_{17} en R_{18} ieder een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of benzylgroep zijn. Binnen deze groep wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin R_1 een tri-n-butyltingroep is en R chloor is, waarin R_1 een trimethylsilylgroep is en R chloor is en waarin R_1 4-methoxybenzyl is en R jood is.

Een vierde groep voorkeursverbindingen zijn de verbindingen waarin R_1 een ester vormend residu is dat gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, waarbij deze groep bestaat uit een alkanoyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven binnen deze groep aan de verbindingen waarin R chloor is, R_1 een pivaloyloxymethylgroep is en n gelijk is aan 0 en waarin R_1 een pivaloyloxymethylgroep is, R jood is en n gelijk is aan 0.

De uitvinding heeft ook betrekking op een farmaceutisch preparaat dat bruikbaar is voor de behandeling van bacteriële infecties bij zoogdieren, en dat bestaat uit een farmaceutisch aanvaardbare drager, een β -lactam antibioticum en een verbinding met formule 1a of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R fluor, chloor, jood, een fluormethyl, chloormethyl, broommethyl, alkoxy met 1-4 koolstofatomen of alkylthio met 1-4 koolstofatomen groep is, n een geheel getal is van 0-2 en R_{13} waterstof of een ester vormend residu is dat gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, vooropgesteld, dat wanneer R een alkylthiogroep is, n gelijk is aan 0 of 1.

Binnen deze groep van verbinding wordt de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin R_{13} waterstof of een ester

vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, en bestaat uit een alkanoyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)-ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep, en n gelijk is aan 0, en de β -lactam antibiotica bestaan uit penicillinen of cefalosporinen. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan verbindingen waarin R chloor of jood is en R_{13} waterstof is en waarin R jood of chloor is en R_{13} een pivaloyloxymethylgroep is.

De uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor het verhogen van de doelmatigheid van een β -lactam antibioticum in een zoogdier, waarbij aan de patiënt gelijktijdig een de doelmatigheid van een β -lactam antibioticum verhogende hoeveelheid van een verbinding met formule 1a of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan wordt toegediend, waarin R, n en R_{13} de bovenstaande betekenis hebben. De voorkeur wordt gegeven aan verbindingen waarin n gelijk is aan 0 en R_{13} waterstof of een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, zoals hierboven gedefinieerd en de β -lactam antibiotica bestaan uit penicillinen of cefalosporinen. In het bijzonder wordt voor deze methode de voorkeur gegeven aan verbindingen waarin R_{13} waterstof is en R chloor of jood is en R_{13} een pivaloyloxymethylgroep en R jood of chloor is.

Ook behorend tot de uitvinding verbindingen met formule 2, die nageneeg vrij zijn van het 6- α -broomepimeer, of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R_{14} waterstof, een ester vormende rest, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, of een penicilline carboxy beschermende groep is. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan het kristallijne vrije zuur, waarin R_{14} waterstof is en het kristallijne natriumzout daarvan.

Een voorkeursgroep van verbindingen zijn de verbindingen waarin R_{14} een penicilline carboxy beschermende groep

is die bestaat uit:

- a) $-PR_2R_3$, waarin R_2 en R_3 ieder een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep zijn,
- 5 b) 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl,
- c) $-CH_2-Y$, waarin Y een groep $-C(O)R_4$ is, waarin R_4 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een cyaangroep of een carbalkoxygroep met 2-4 koolstofatomen is,
- d) $-N=CHR_5$, waarin R_5 een fenylgroep of een alkyl-
10 groep met 1-3 koolstofatomen is,
- e) $-CH(COCH_3)CO_2R_6$, waarin R_6 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is,
- f) $-CR_7R_8R_9$, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof, een fenylgroep of een methylgroep zijn en R_9 een fenylgroep, een 4-
15 methoxyfenylgroep of een methylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer R_7 en R_8 beide een methylgroep zijn, R_9 ook een methylgroep is,
- g) $-Si(CH_3)_3$ en $-Si(CH_3)_2$ tert. C_4H_9 ,
- h) $-SnR_{16}R_{17}R_{18}$, waarin R_{16} en R_{17} en R_{18} ieder een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of een benzyl-
20 groep zijn. Binnen deze groep wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin R_{14} een tri-n-butyltingroep is en waarin R_{14} een trimethylsilylgroep is.

Een tweede groep voorkeursverbindingen zijn de verbindingen waarin R_{14} een ester vormende rest is die gemakkelijk
25 hydrolyseerbaar is in vivo, waarbij deze groep bestaat uit een alkanoyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)-ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 4-7
30 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep. Binnen deze groep wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan de verbinding waarin R_{14} een pivaloyloxy-methylgroep is. Ook heeft de uitvinding betrekking op een farmaceutisch
35 preparaat voor het behandelen van bacteriële infecties bij

zoogdieren, dat bestaat uit een farmaceutisch aanvaardbare drager, een β -lactam antibioticum en een verbinding met formule 2a, die nagenoeg vrij is van een 6- α -broomepimeer, of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R_{13} waterstof of een ester
 5 vormende rest is, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, en n een geheel getal is van 0-2.

Binnen deze groep verbindingen wordt de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin R_{13} waterstof of een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, en bestaat
 10 uit een alkanoyoxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 5-8
 15 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep, en n gelijk is aan 0, en de β -lactam antibiotica bestaan uit een penicilline of cefalosporine. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin R_{13} waterstof is en n gelijk is aan 0 en het natriumzout daarvan.

20 De uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor het verhogen van de doelmatigheid van een β -lactam antibioticum in een zoogdier, door gelijktijdige toediening aan de patiënt van een β -lactam antibioticum verbinding met formule 2a, die nagenoeg vrij is van het 6- α -broomepimeer, of een farmaceutisch
 25 aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin n en R_{13} de bovenstaande betekenis hebben. De voorkeur wordt gegeven aan de verbindingen waarin n gelijk is aan 0 en R_{13} waterstof of een ester vormende rest is, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, zoals hierboven gedefinieerd, en de genoemde β -lactam antibiotica bestaan uit een
 30 penicilline of cefalosporine. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven voor deze werkwijze aan verbindingen waarin R_{13} waterstof is, en waarin R_{13} een pivaloyloxymethylgroep is.

De uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 3, waarin R_{15}
 35 fluor, chloor, broom, jood, een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen

of een alkylthiogroep met 1-4 koolstofatomen is, n gelijk is aan 0-2 en R_{13} waterstof of een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, doordat men een verbinding met formule 4 waarin X chloor, broom of jood is en R_{19} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, of een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep, laat reageren met een organisch tinmonohydride bij een temperatuur van 0-110° C, gevolgd door verwijdering van de groep R_{19} , wanneer deze een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is, vooropgesteld, dat wanneer R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is, n gelijk is aan 0 of 1.

Een voorkeurskenmerk van deze werkwijze is het gebruik van een organisch tinmonohydride met de formule $\text{HSnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of een benzylgroep zijn.

Een verder voorkeurskenmerk van deze werkwijze is het gebruik van verbindingen waarin R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is, die bestaat uit

- a) $-\text{PR}_2\text{R}_3$, waarin R_2 en R_3 ieder een alkylgroep met 2-3 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep zijn,
- b) 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl,
- c) $-\text{CH}_2-\text{Y}$, waarin Y een groep $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ is, waarin R_4 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een cyaangroep of een carbalkoxygroep met 2-4 koolstofatomen is,
- d) $-\text{N}=\text{CHR}_5$, waarin R_5 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,
- e) $-\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{CO}_2\text{R}_6$, waarin R_6 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is,
- f) $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof, een fenylgroep, of een methylgroep zijn en R_9 een fenylgroep, 4-methoxyfenylgroep of methylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer R_7 en R_8 ieder een methylgroep zijn, dan ook R_9 een methylgroep is,
- g) $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tert.C}_4\text{H}_9$,
- h) $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een

alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of benzylgroep zijn.

In het bijzonder wordt bij de werkwijze de voorkeur gegeven aan R_{19} als een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een n-butylgroep zijn, R_{15} en X beide broom zijn, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride, en deze beschermende groep wordt verwijderd door waterige hydrolyse. Ook wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan de werkwijze waarin R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$ is, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een n-butylgroep zijn, R_{15} chloor is, X jood is, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride en deze beschermende groep wordt verwijderd door waterige hydrolyse. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan de werkwijze waarin R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ is, R_{15} en X beide broom zijn of waarin R_{15} chloor en X jood is, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride waarbij de beschermende groep wordt verwijderd door waterige hydrolyse. Ook wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan de werkwijze waarin R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ is, waarin R_7 en R_8 beide waterstof zijn en R_9 een 4-methoxyfenylgroep is, R_{15} en X beide jood zijn, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride, en deze beschermende groep verwijderd wordt door hydrolyse.

Een aanvullend voorkeurskenmerk van deze werkwijze is het gebruik van verbindingen waarin R_{19} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar in vivo is, en bestaat uit een alkanoyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep. In het bijzonder wordt de voorkeur

gegeven aan de werkwijze waarin R_{19} een pivaloyloxymethylgroep is, R_{15} en X beide broom zijn, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit trifenyltinhydride, de werkwijze waarin R_{19} een pivaloyloxymethylgroep, R_{15} chloor is en X jood is, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride, en de werkwijze waarbij R_{19} een pivaloyloxymethylgroep is, R_{15} en X beide jood zijn, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride.

De werkwijze volgens de uitvinding is uitzonderlijk doordat deze de synthese mogelijk maakt van een grote verscheidenheid 6- β -penicillaanzuren en derivaten daarvan die nagenoeg vrij zijn van het overeenkomstige 6- α -epimeer, en levert 6-gesubstitueerde penicillaanzuren, die voor tenminste 75 % uit het β -epimeer bestaan. In vele gevallen is het gehalte aan het gewenste β -epimeer zelfs 99,5 %. Omdat het α -epimeer in wezen inactief is als een β -lactamase belemmeraar, is het van wezenlijk belang voor de bruikbaarheid, dat de produkten een zo hoog mogelijk gehalte aan β -epimeer bevatten. Produkten die grote hoeveelheden van het α -epimeer bevatten moeten in grotere doses worden gebruikt om belemmering van de β -lactamase enzymen te verkrijgen en versterking van de β -lactam antibiotica. De grotere doses van deze materialen kan leiden tot toxiciteitsproblemen voor het als gastheer optredende zoogdier.

De meeste biologisch actieve verbindingen volgens de uitvinding worden bereid met de werkwijze volgens de uitvinding die wordt weergegeven in schema A, en waarin X, R_{15} , n, R_{19} , R_{16} , R_{17} , R_{18} en R_{13} de bovengenoemde betekenis hebben.

In het algemeen kan de reductie onvermengd worden uitgevoerd, zonder het gebruik van een oplosmiddel, of hij kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel, vooropgesteld dat het oplosmiddel een onder de reactie-omstandigheden inert oplosmiddel is, dat de reactiedeelner in aanzienlijke mate oplost zonder in enige belangrijke mate te reageren met de reactiedeelners of het produkt onder de reactie-omstandigheden. Wanneer een oplosmiddel wordt gebruikt, verdient het de voorkeur, dat het oplosmiddel een aprotisch oplosmiddel is, onmengbaar met water en met een kookpunt en vriespunt dat

verenigbaar is met de reactietemperaturen. Dergelijke oplosmiddelen of mengsels daarvan zijn bijvoorbeeld aromatische oplosmiddelen zoals benzeen of toluen.

5 Wanneer de bovengenoemde reactie wordt uitgevoerd zonder een oplosmiddel worden de reactiedeelnemers grondig vermengd en verwarmd op de voorgeschreven reactietemperatuur.

10 De mol.verhouding van het uitgangs penicillaanzuur derivaat en het organische tin-monohydride is niet kritisch voor de werkwijze volgens de uitvinding. Het gebruik van een geringe overmaat van het tinhydride tot zelfs 10 % boven een equimolaire hoeveelheid, bevordert de voltooiing van de reactie en veroorzaakt geen ernstig probleem bij het isoleren van het gewenste produkt in gezuiverde vorm.

15 De reactieduur is vanzelfsprekend afhankelijk van de concentratie, reactietemperatuur en reactiviteit van de uitgangsmaterialen. Wanneer de werkwijze volgens de uitvinding wordt uitgevoerd zonder oplosmiddel wordt een reactietemperatuur van 60-100° C gebruikt. Bij deze temperaturomstandigheden is de reactie gewoonlijk in 5-8 uur voltooid. Wanneer een oplosmiddel gebruikt wordt, 20 wordt een reactietemperatuur van 80-100° C gebruikt, en heeft de reactie 4-6 uur nodig tot de voltooiing.

25 De reactieduur en de reactietemperatuur kunnen aanzienlijk worden beperkt door de werkwijze uit te voeren onder ultraviolette bestraling. Onder deze omstandigheden wordt de reactie gestart met een vrije radikaal starter, zoals azobisisobutyronitrile en onder koelen uitgevoerd, zodat de temperatuur op 15-25° C wordt gehouden. De reactieduur bedraagt onder deze omstandigheden 15 min. tot verscheidene uren.

30 De voorkeursreactietemperaturen zijn de temperaturen waarbij de reactie verloopt met een praktisch aanvaardbare snelheid zonder te leiden tot thermische afbraak van de uitgangsmaterialen of produkten van de werkwijze. Derhalve zijn temperaturen van 0-100° C bruikbaar. Ofschoon de volgorde van toevoegen van de reactiedeelnemers niet kritisch is, verdient het de voorkeur, dat 35 het organische tinmonohydride wordt toegevoegd aan het 6,6-digesub-

stitueerde penicillaanzuur derivaat. Op deze voorkeurswijze wordt de dubbele dehalogenering, wanneer een 6,6-dihalogeenpenicillaanzuur derivaat wordt gebruikt, tot een minimum beperkt.

Bij de verbindingen met de bovengenoemde formules, geeft de gebroken lijn bevestiging van een substituent aan de dicyclische penicillaanzuurkern aan, dat de substituent beneden het vlak van de kern ligt en deze wordt geacht in de α -configuratie te zijn. Getrokken lijn bevestiging van een substituent aan de kern geeft aan dat de substituent boven het vlak gelegen is en wordt aangeduid als de β -configuratie. De golflijn geeft de twee epimeren of mengsels daarvan aan.

De organische tinmonohydriden die gebruikt worden als reactiedeelnemers bij de werkwijze volgens de uitvinding worden bereid volgens de vakman bekende methoden. De verbindingen die niet in de handel verkrijgbaar zijn kunnen worden bereid volgens de methode zoals beschreven door Hayashi, c.s., J. Organometal. Chem., 10, 81 (1967).

Di biologisch actieve verbindingen volgens de uitvinding die niet gesynthetiseerd worden met de bovengenoemde werkwijze volgens de uitvinding worden bereid volgens schema B, waarin R_{13} een penicilline carboxy beschermende groep is, n de bovenstaande betekenis heeft en R een fluormethyl, chloormethyl of broom-methylgroep is.

Overeenkomstig de bovenstaande reactie kan de carboxy beschermende groep worden verwijderd om de verbindingen te verschaffen waarin R_1 waterstof is.

De 6β -hydroxymethyl substituent wordt vervangen door fluormethyl door een reactie met het fluoreringsmiddel diethylaminozwaveltrifluoride. De reactie wordt uitgevoerd in een onder de reactie-omstandigheden inert oplosmiddel, dat niet aanmerkelijk reageert met de reactiedeelnemers of het produkt onder de reactie-omstandigheden. Dergelijke oplosmiddelen zijn bij voorkeur aprotische oplosmiddelen, die de uitgangsreactiedeelnemers kunnen oplossen, onmengbaar zijn met water en een kookpunt en vriespunt bezitten dat verenigbaar is met de reactie-omstandigheden. Dergelijke oplosmiddelen

zijn bijvoorbeeld gechloreerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride.

Equimolaire hoeveelheden van het fluoreringsmiddel en penicillanaat worden gewoonlijk gebruikt tezamen met 2 mol
5 van een tertiair amine, zoals pyridine.

De voorkeursreactietemperaturen zijn de temperaturen waarbij de reactie met een praktisch aanvaardbare snelheid kan verlopen. Derhalve zijn temperaturen van -50° C tot -78° C
bruikbaar.

10 De reactieduur is vanzelfsprekend afhankelijk van de concentratie, reactietemperatuur en reactiviteit van de uitgangsmaterialen. Wanneer de reactie wordt uitgevoerd bij -78° C is deze gewoonlijk voltooid in 45-60 min.

15 Na voltooiing wordt water toegevoegd om de reactie tot stilstand te brengen en het produkt wordt vervolgens geïsoleerd uit de organische fase en zonodig gezuiverd door chromatografieren op siliciumdioxidegel.

Bereiding van verbindingen met formule 1a, waarin R een chloormethyl of broommethylgroep is, geschiedt door behandeling van het vereiste 6β -hydroxymethylpenicillanaat met trifenylfosfine en tetrachloorkoolstof of tetrabroomkoolstof.
20

Experimenteel laat men 1 mol van het penicillanaat reageren met 2 mol trifenylfosfine in een overmaat van de geschikte tetrahalogeenkoolstof. In gevallen waarin het niet gewenst is om
25 tetrahalogeenkoolstof als oplosmiddel en reactiedeelner te gebruiken kan een hulpoplosmiddel worden gebruikt. Het verdient de voorkeur dat het hulpoplosmiddel mengbaar is met de tetrahalogeenkoolstof en inert is voor reacties met zowel het uitgangsmateriaal als het reactieprodukt. Een bij voorkeur gebruikt hulpoplosmiddel is
30 methyleenchloride.

De voorkeursreactietemperatuur bedraagt $0-5^{\circ}$ C met een daarbij behorende reactieduur van 1-3 uur.

Na voltooiing van de reactie wordt het produkt, dat geïsoleerd kan worden door verwijdering van het oplosmiddel of
35 neerslaan van het produkt door toevoegen van het oplosmiddel, waarin

het produkt weinig of niet oplosbaar is, worden gezuiverd, zonodig door chromatograferen op siliciumdioxidegel.

De synthese van verbindingen met formule 1a wordt niet uitgevoerd met vrije zuren, maar met verbindingen, waarin de
5 carboxygroep met een penicilline carboxy beschermende groep is voorzien zoals hierboven vermeld.

Bovendien wordt de reactie van 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuren tot de overeenkomstige 6- β -gesubstitueerde verbindingen niet uitgevoerd met de vrije zuren, maar wordt deze
10 ook uitgevoerd met een derivaat van dat zuur, zoals gedefinieerd door R₁₉. Deze typen derivaten van de 3-carboxygroep van het penicillaanzuur zijn de vakman bekend en kunnen betrekkelijk makkelijk worden bereid. Na de werkwijze volgens de uitvinding kunnen sommige
15 van deze derivaten, dat wil zeggen de derivaten die gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groepen zijn, worden verwijderd van de carboxygroep en leiden tot de vorming van het vrije zuur met formule 3, waarin R₁₃ waterstof is. Zoals de vakman duidelijk zal zijn, moet de verwijdering van de specifieke beschermingsgroep
20 verenigbaar zijn met de reactiviteit van de substituent op de 6- β -plaats. Derhalve kan de verwijdering van een benzyl beschermende groep uit een penicillaanzuur dat een 6- β -halogeen of halogeenmethylsubstituent bevat, door hydrogenolyse, een minder dan optimale opbrengst verschaffen van het gewenste produkt wegens de neiging van halogenen om te dehalogeneren onder dergelijke reactie-omstandigheden.
25 den.

De eerste van deze gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groepen is de fosfine-ester. Overeenkomstig de methode van Duitse octrooiaanvraag 2.218.209 wordt het geschikte 6- β -hydroxymethyl of 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur als een
30 triethylaminezout tot reactie gebracht met een dialkyl- of dialkoxychlorfosfine waardoor een gewenst uitgangsreagens voor de onderhavige werkwijze volgens de uitvinding wordt verkregen. Bij voltooiing van de reactie van dit reagens met een halogeneringsmiddel of een organisch tinmonohydride, wordt de beschermende groep verwijderd
35 uit het 6- β -gesubstitueerde penicilline door toevoegen van water

waardoor produkten worden verkregen waarin R_{13} waterstof is.

De tweede beschermingsgroep is de 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylester. Deze wordt geschikt bereid uit het vereiste 6- β -hydroxymethyl of 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur
 5 overeenkomstig de methode van Duitse octrooiaanvraag 2.033.493, die bestaat uit het reageren van het bovengenoemde penicillaanzuur als triethylaminezout met ethylchloroformiaat en de daarop volgende reactie van het verkregen gemengde zuuranhydride met 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylalcohol. Na de reactie van de uitgangsstof
 10 met een halogeneringsmiddel of een organische tinmonohydride overeenkomstig de werkwijze volgens de uitvinding, wordt de beschermende groep verwijderd door waterige hydrolyse bij pH 8,0.

Het derde type beschermende groep dat geschikt is bij de werkwijze volgens de uitvinding zijn de verbindingen waarin
 15 R_{19} een groep $-\text{CH}_2-\text{Y}$ is, en waarin Y de bovenstaande betekenis heeft. Deze 6- β -hydroxymethyl en 6,6-digesubstitueerde penicillaanzure esters worden bereid door alkyleren van het overeenkomstige penicillaanzuur triethylaminezout met het geschikte halogenide volgens de methode als beschreven in Acta. Chem. Scand., 21, 2210 (1967). Na de reactie
 20 van de bovengenoemde stof met een halogeneringsmiddel of een organisch tinmonohydride, wordt de beschermende groep verwijderd, bij voorkeur met kaliumthiofenoxyde.

Het vierde type beschermende groep in deze reeks, waarin R_{19} een groep $-\text{N}=\text{CHR}_5$ is en waarin R_5 de bovenstaande betekenis heeft, wordt opgenomen in het 6- β -hydroxymethyl of 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur overeenkomstig de methode als beschreven
 25 in J. Chem. Soc., 1917 (1971c), waarbij men het gemengde zuuranhydride dat gevormd is uit het benodigde 6- β -hydroxymethyl of 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur en ethylchloroformiaat, laat reageren met het geschikte aldehyde-oxime. Na de reactie van 6- β -hydroxymethylverbindingen met een halogeneringsmiddel of de 6,6-digesubstitueerde verbindingen met tinhydride overeenkomstig deze werkwijze, wordt de beschermende groep verwijderd uit het 6- β -gesubstitueerde penicillaanzuur door behandeling met kaliumthiofenoxyde.
 30

35 Het vijfde type beschermende groep is een ester

die is afgeleid van acetoazijnzure esters. Methoden voor het invoeren van dit type beschermende groep aan een penicilline carboxy-groep worden beschreven door Ishimaru, c.s., Chemistry Letters, 1313 en 1317 (1977) en behelst de behandeling van het natriumzout van een
 5 6 β -hydroxymethyl of 6,6-digesubstitueerd penicillaanzuur met een geschikt alkyl α -halogeenacetoacetaat. Na de reactie van dit produkt met een halogeneringsmiddel of een organisch tinmonohydride wordt de beschermende groep verwijderd uit het 6 β -penicillaanzuur derivaat door behandeling met een waterige oplossing van natriumnitriet.

10 Het zesde type beschermende groep, waarin R₁₉ een groep -CR₇R₈R₉ is, kan worden verkregen op een aantal manieren, waarvan de bijzonderheden alleen zijn beschreven in de chemische literatuur. De bij voorkeur gebruikte synthese bestaat eruit dat men
 15 uitgaat van een bekende 6 β -aminopenicillaanzure ester, gevolgd door vervanging van de 6-aminogroep door de 6-diazogroep, zoals bijvoorbeeld beschreven door Cama c.s., J.A.C.S., 94, 1408 (1972) en Harrison c.s., J. Chem. Soc., (Perkin I), 1772 (1976). Na de reactie van het 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur, dat aan de 3-carboxy-groep een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep bevat,
 20 met een organisch tinmonohydride, wordt de beschermende groep verwijderd. Wanneer twee of meer van de substituenten R₇, R₈ en R₉ een fenylgroep zijn of wanneer R₉ een 4-methoxyfenylgroep is, of wanneer R₇, R₈ en R₉ ieder een methylgroep zijn, kan de beschermende groep worden verwijderd door behandeling met trifluorazijnzuur. Deze metho-
 25 de van verwijdering is verenigbaar met alle mogelijke substituenten op de 6 β -plaats. Wanneer R₇ of R₈ een methylgroep is of R₇ en R₈ waterstof zijn en R₉ een fenylgroep is, kunnen deze beschermende groepen worden verwijderd door behandeling met trimethylsilyljodide zoals beschreven door Jung c.s., J.A.C.S., 99, 968 (1977), of in
 30 plaats daarvan kunnen deze groepen worden verwijderd door hydrogenolyse, vooropgesteld dat de 6 β -substituent geen halogeen is of een alkylthiogroep.

De bereiding van de benodigde 6 β -hydroxymethylpenicillanaten kan worden uitgevoerd door reactie van het overeen-
 35 komstige 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur als een geactiveerd zuur-

anhydride met de geschikte alcohol $\text{HOR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ of door alkyleren van een zout van het zuur met $\text{R}_7\text{R}_8\text{R}_9\text{C}$ -halogenide. Na de behandeling van het 6 β -hydroxymethylpenicillanaat met het geschikte halogeneringsmiddel wordt de beschermende groep op de hierboven beschreven wijze

5

verwijderd.

Het zevende type beschermende groep is een trimethylsilyl of dimethyl-tert.butylsilylester, die in situ gevormd wordt door reactie van een triethylaminezout van een 6,6-digesubstitueerd penicillaanzuur en een geschikt silylchloride overeen-

10

komstig de methode als beschreven in Ann., 673, 166 (1964). Na de reactie van het beschermde 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur met het organische tinmonohydride wordt de beschermende groep door waterige hydrolyse verwijderd.

15

De achtste beschermende groep die overeenkomstig de uitvinding wordt overwogen en hierboven is besproken is de groep waarin R_{19} een $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$ is, en waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} de bovenstaande betekenis hebben. De tinester beschermende groep wordt gevormd door een molaire hoeveelheid di(tin)oxyde toe te voegen aan 2 mol van het vrije 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur overeen-

20

komstig Chem. Ind. 1025 (1976). Na voltooiing van deze behandeling wordt de beschermende groep verwijderd door waterige hydrolyse.

25

Een penicilline carboxy beschermende groep, die in het bijzonder bruikbaar is bij de synthese van verbindingen met formule 3, waarin R_{15} de alkylthiogroep, n gelijk is aan 0 of 1 en R_{13} waterstof is, is trichloorethyl. Deze groep wordt ingevoerd aan de carboxygroep van het geschikte 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur met behulp van de methode als beschreven in Duitse octrooiaan-

30

vraag 1.937.962. Omzetting van deze digesubstitueerde penicillaanzure trichloorethylester in een 6-halogeen-6-alkylthiopenicillaanzure trichloorethylester of sulfoxyde overeenkomstig de hieronder beschreven methode, gevolgd door behandeling met een organisch tinmonohydride leidt tot de bereiding van een 6 β -alkylthiopenicillaanzure trichloorethylester of sulfoxyde. Verwijdering van de beschermende trichloorethylgroep om een verbinding met formule 3 te verschaffen, waarin R_{13} waterstof is, wordt tot stand gebracht door

35

behandeling met zinkstof in een gebufferde oplossing.

Zoals de vakman zal zien, zijn er vele andere niet genoemde penicilline carboxy beschermende groepen, die bruikbaar zijn voor de uitvoering van de werkwijze volgens de uitvinding ter bereiding van verbindingen met de bovengenoemde formule, waarin R_{13} waterstof is. Het concept van het gebruik van dergelijke beschermende groepen bij de werkwijze volgens de uitvinding dient te worden gezien binnen de ruime zin van de uitvinding. Het 6 β -gesubstitueerde penicillaanzuur dat gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groepen bevat is een bruikbaar tussenprodukt dat leidt tot de overeenkomstige vrije zuren.

Wanneer R_{13} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, in een verbinding met formule 3, is dit een groep die gedacht kan worden te zijn afgeleid van een alcohol met de formule R_{13} -OH, zodat de groep $COOR_{13}$ in een dergelijke verbinding met formule 3 een estergroep is. Bovendien is R_{13} van zodanige aard, dat de groep $COOR_{13}$ gemakkelijk in vivo gesplitst wordt onder vrijmaking van een vrije carboxygroep (COOH). Dat wil zeggen dat R_{13} een groep is van het type, waarbij, wanneer een verbinding met formule 3, waarin R_{13} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, wordt blootgesteld aan bloed of weefsel van een zoogdier, de verbinding met formule 3, waarin R_{13} waterstof is, gemakkelijk wordt gevormd. De groepen R_{13} zijn bekend in de penicilline technologie. In de meeste gevallen verbeteren ze de absorptiekenmerken van de penicillineverbinding. Bovendien dient R_{13} van zodanige aard te zijn, dat deze farmaceutisch aanvaardbare eigenschappen verleent aan een verbinding met formule 3 en ook farmaceutisch aanvaardbare groepen vrijmaakt bij splitsing in vivo.

Zoals hierboven aangegeven zijn de groepen R_{13} bekend en worden deze door de vakman gemakkelijk herkend, zoals beschreven in Duitse octrooiaanvraag 2.517.316. Karakteristieke groepen voor R_{13} zijn ftalid-3-yl, crotono-lacton-4-yl, γ -butyrolacton-4-yl, alkanoyloxyalkyl en alkoxy-carbonyloxyalkyl. Voorkeursgroepen voor R_{13} zijn echter alkanoyloxymethyl met 3-6 koolstofatomen, 1-(alkanoyloxy)ethyl met 4-7 koolstofatomen, 1-methyl-1-(alkanoyl-

oxy)ethyl met 5-8 koolstofatomen, alkoxy-carbonyloxymethyl met 3-6 koolstofatomen, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl met 4-7 koolstofatomen, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl met 5-8 koolstofatomen, ftalid-3-yl, crotonolacton-4-yl en γ -butyrolacton-4-yl.

5 Verbindingen met formule 3, waarin R_{13} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, kunnen direct worden bereid uit de verbinding met formule 3, waarin R_{13} waterstof is, door verestering. De speciale methode die gekozen wordt hangt natuurlijk af van de feitelijke structuur van de ester
10 vormende rest, maar een geschikte methode kan door de vakman gemakkelijk worden gekozen. In het geval dat R_{13} een ftalid-3-yl, crotonolacton-4-yl, γ -butyrolacton-4-yl, alkanoyloxyalkyl of alkoxy-carbonyloxyalkylgroep is, kunnen deze worden bereid door alkyleren van de verbinding met formule 3, waarin R_{13} waterstof is, met een ftalid-3-ylhalogenide, een crotonolacton-4-ylhalogenide, een γ -butyrolacton-4-ylhalogenide, een alkanoyloxyalkylhalogenide of een alkoxy-carbonyloxyalkylhalogenide. De uitdrukking "halogenide" wordt hier gebruikt als aanduiding van een derivaat van chloor, broom of jood. De reactie wordt geschikt uitgevoerd door een zout van de verbinding met formu-
15 le 3, waarin R_{13} waterstof is, op te lossen in een geschikt polair organisch oplosmiddel, zoals N,N-dimethylformamide, en daarna 1 mol. equiv. van het halogenide toe te voegen. Wanneer de reactie vrijwel voltooid is, wordt het produkt geïsoleerd volgens standaard technieken. Het is dikwijls voldoende om het reactiemedium eenvoudig te
20 verdunnen met een overmaat water en daarna het produkt te extraheren in een niet water mengbaar organisch oplosmiddel en vervolgens het produkt terug te winnen door verdampen van het oplosmiddel. Zouten van het uitgangsmateriaal die gewoonlijk gebruikt worden zijn alkali-metaalzouten, zoals natrium en kaliumzout en tertiaire aminezouten,
25 zoals triethylamine, N-ethylpiperidine, N,N-dimethylaniline en N-methylmorpholinezouten. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 0-100° C en gewoonlijk bij 25° C. De tijdsduur die nodig is om volledige reactie te verkrijgen varieert afhankelijk van een aantal factoren, zoals de concentratie van de reactie-
30 deelnemers en de reactiviteit van de reactiedeelnemers. Wanneer we

kijken naar de halogeenverbinding, dan reageert het jodide sneller dan het bromide, dat op zijn beurt sneller reageert dan het chloride. Soms is het gunstig bij gebruik van een chloorverbinding tot 1 mol. equiv. van een alkalimetaaljodide toe te voegen. Dit leidt tot een versnelling van de reactie. Geheel rekening houdende met de bovenstaande factoren worden gewoonlijk reactietijden gebruikt van 1-24 uur.

In plaats daarvan kunnen verbindingen overeenkomstig de uitvinding met formule 3, waarin R_{13} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, worden bereid uit verbindingen met formule 4, waarin R_{19} één van de ester vormende groepen is, overeenkomstig de werkwijze volgens de uitvinding.

De uitgangsmaterialen met formule 4, waarin R_{19} een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, en bestaan uit ftalid-3-yl, crotonolacton-4-yl, γ -butyrolacton-4-yl, alkanoyloxyalkyl of alkoxy-carbonyloxyalkyl, kunnen worden bereid door alkyleren van de verbinding met formule 4, waarin R_{15} , X en n de bovenstaande betekenis hebben en waarin R_{19} waterstof is, met een ftalidylhalogenide, een crotonolactonylhalogenide, een γ -butyrolactonylhalogenide, een alkanoyloxyalkylhalogenide of een alkoxy-carbonyloxyalkylhalogenide. De reactie wordt uitgevoerd door een zout van de verbinding met formule 4, waarin R_{19} waterstof is, op te lossen in een geschikt polair organisch oplosmiddel, zoals N,N-dimethylformamide, en daarna 1 mol.equiv. van het halogenide toe te voegen. Wanneer de reactie nagenoeg voltooid is, wordt het produkt geïsoleerd volgens standaard technieken. Het is dikwijls voldoende om het reactiemedium te verdunnen met een overmaat water en daarna het produkt te extraheren in een niet water mengbaar organische oplosmiddel en vervolgens het daaruit terug te winnen door verdampen van het oplosmiddel. Zouten van het uitgangsmateriaal die gewoonlijk gebruikt worden zijn alkalimetaalzouten, zoals natrium en kaliumzouten en tertiaire aminezouten, zoals triethylamine, N-ethylpiperidine, N,N-dimethylaniline en N-methylmorpholinezouten. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 0-100° C en gewoonlijk 25° C. De tijdsduur die nodig is om

volledige reactie te verkrijgen varieert afhankelijk van verschillen-
de factoren zoals de concentratie van de reactiedeelnemers en de
reactiviteit van de reactiedeelnemers. Zo reageert van de halogenide-
verbindingen het jodide sneller dan het bromide en dat op zijn beurt
5 sneller dan het chloride. Het is dikwijls gunstig om bij gebruik van
een chloorverbinding tot 1 mol.equiv. van een alkalimetaaliodide
toe te voegen. Dit leidt tot een versnelling van de reactie. Volle-
dig rekening houdende met de bovenstaande factoren worden gewoonlijk
reactietijden van 1-24 uur gebruikt.

10 Een andere methode voor het bereiden van de uit-
gangsmaterialen voor de werkwijze met formule 4, waarin R_{19} de ester
vormende rest is, bestaat uit diazoteren van de geschikte 6 β -amino-
penicillaanzure ester en de reactie van de verkregen diazopenicil-
laanzure ester waardoor de gewenste 6,6-digesubstitueerde penicil-
15 laanzure ester wordt verkregen zoals hieronder beschreven.

Verbindingen met formule 4, waarin R_{19} , X en n
de bovenstaande betekenis hebben en R_{15} een alkylthiogroep is, wor-
den het gemakkelijkst bereid uit de overeenkomstige 6,6-dihaloge-
penicillaanzure ester, bij voorkeur de 6,6-dibroompenicillaanzure
20 ester. Deze 6,6-dihaloge-
penicillaanzure ester wordt omgezet in een
6-broom-6-Grignard derivaat door reactie van de 6,6-dihaloge-
binding met 1 equimolaire hoeveelheid tert.butylmagnesiumchloride
in watervrij tetrahydrofuran bij -75° C. Het Grignard tussenproduct
laat men vervolgens zonder isoleren reageren met een methylalkyl-
25 thiosulfonaat waardoor bij hydrolyse en zuivering de gewenste 6-halo-
geen-6-alkylthiopenicillaanzure ester met formule 4, waarin X en n
de bovenstaande betekenis hebben, R_{15} een alkylthiogroep is en R_{19}
een ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in
vivo, of een beschermende groep is, wordt verkregen.

30 Verbindingen volgens de uitvinding met formule
3, waarin R_{15} de bovenstaande betekenis heeft, behalve een alkylthio-
groep, en R_{13} de bovenstaande betekenis heeft en n gelijk is aan 1
of 2, kunnen worden bereid door directe oxydatie van verbindingen
met formule 3, waarin R_{15} de bovenstaande betekenis heeft met uit-
35 zondering van alkylthio, R_{13} de bovenstaande betekenis heeft en n

gelijk is aan 0.

Wanneer een verbinding met formule 3 zoals hierboven beschreven, waarin n gelijk is aan 0, geoxydeerd wordt tot de overeenkomstige verbinding met formule 3, waarin n gelijk is aan 2 met behulp van een metaalpermanganaat, wordt de reactie gewoonlijk
5 uitgevoerd door de verbinding met formule 3 te behandelen met 1,0-5 mol.equiv. van het permanganaat en bij voorkeur 2 mol.equiv. van het permanganaat in een geschikt oplosmiddelsysteem. Een geschikt oplosmiddelsysteem is een systeem dat geen nadelige wisselwerking vertoont met hetzij de uitgangsmaterialen of het produkt en gewoonlijk
10 wordt water gebruikt. Desgewenst kan een hulpoplosmiddel dat mengbaar is met water, maar geen wisselwerking vertoont met het permanganaat, zoals tetrahydrofuran, worden toegevoegd. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van -20° C tot $+50^{\circ}$ C en bij voorkeur rond 0° C. Rond 0° C is de reactie gewoonlijk in een kort tijdsbestek vrijwel voltooid, bijvoorbeeld binnen 1 uur. Ofschoon de reactie kan worden uitgevoerd onder neutrale, basische of zure omstandigheden verdient het de voorkeur om te werken onder vrijwel neutrale omstandigheden teneinde ontleding van het
20 β -lactam ringsysteem van de verbinding met formule 3 te vermijden. Het is dikwijls zelfs gunstig om de pH van het reactiemedium te bufferen in de buurt van neutraal. Het produkt wordt volgens gebruikelijke technieken teruggewonnen. Enigerleid overmaat permanganaat wordt gewoonlijk ontleed met behulp van natriumbisulfiet en het produkt
25 wordt geïsoleerd volgens de gebruikelijke methode van oplosmiddel-extractie, voorafgegaan door aanzuren van de waterige laag.

Wanneer een verbinding met formule 3 zoals hierboven gedefinieerd, waarin n gelijk is aan 0, geoxydeerd wordt tot de overeenkomstige verbinding met formule 3, waarin n gelijk is aan
30 2, met behulp van een organisch peroxyzuur, bijvoorbeeld een peroxy-carbonzuur, wordt de reactie gewoonlijk uitgevoerd door de verbinding met formule 3 te behandelen met 2-4 mol.equiv. en bij voorkeur 2,2 mol.equiv. van het oxydatiemiddel in een onder de reactie-omstandigheden inert organisch oplosmiddel. Karakteristieke oplosmiddelen
35 zijn gechlloreerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform

en 1,2-dichloorethaan, alsmede ethers, zoals diethylether, tetrahydrofuran en 1,2-dimethoxyethaan. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur van -20°C tot $+50^{\circ}\text{C}$ en bij voorkeur bij 0°C . Bij 25°C worden gewoonlijk reactietijden gebruikt van 2-16
 5 uur. Het produkt wordt gewoonlijk geïsoleerd door verwijdering van het oplosmiddel door verdampen in vacuüm. Het produkt kan worden gezuiverd volgens gebruikelijke methoden.

Verbindingen met formule 3, waarin R_{15} de bovenstaande betekenis heeft behalve de alkylthiogroep, R_{13} waterstof is
 10 en n gelijk is aan 1, kunnen ook worden bereid door verwijdering van de penicilline carboxy beschermende groep zoals gedefinieerd door R_{19} in de overeenkomstige verbindingen met formule 4. Het is alleen maar nodig dat deze beschermende groep:

i) stabiel is tijdens de oxydatie van de verbindingen met formule 4, waarin R_{19} de beschermende groep is en R_{15} en X de bovenstaande betekenis hebben,
 15

ii) verwijderd kan worden uit de verbindingen met formule 3 onder omstandigheden waarbij het β -lactam intact blijft, en
 20

iii) verwijderbaar is uit verbindingen met formule 3 onder omstandigheden waarbij epimerisatie van de β -substituent vermeden wordt.

Verbindingen met formule 3, waarin R_{15} de bovenstaande betekenis heeft behalve alkylthio, R_{13} waterstof is en n
 25 gelijk is aan 2 kunnen praktisch niet worden bereid door verwijdering van de penicilline carboxy beschermende groep als gedefinieerd door R_{19} . Deze verbindingen met uitzondering van de verbindingen waarin R_{15} een alkylthiogroep is, worden het beste bereid door directe oxydatie van de cogeneren, waarin R_{13} waterstof is.

Op overeenkomstige wijze kan oxydatie van de hierboven besproken verbindingen, waarin n gelijk is aan 0 tot overeenkomstige verbindingen waarin n gelijk is aan 1, worden uitgevoerd op precies dezelfde wijze als hierboven beschreven, behoudens dat slechts half zo veel oxydatiemiddel wordt gebruikt. De sulfoxyden
 30 volgens de uitvinding zoals hierin beschreven omvatten zowel de α -

als β -epimeren zomede mengsels daarvan.

Deze verbindingen met formule 3, waarin R_{13} de
 bovenstaande betekenis heeft, n gelijk is aan 1 of 2 en R_{15} een
 alkylthiogroep is, kunnen in de praktijk niet worden gevormd door
 5 directe oxydatie van verbindingen met formule 3, waarin R_{13} de
 bovenstaande betekenis heeft, n gelijk is aan 0 en R_{15} een alkyl-
 thiogroep is. Dikwijls leiden dergelijke oxydaties tot mengsels van
 produkten waartoe verbindingen behoren die geoxydeerd zijn aan de
 alkylthiogroep, en deze vergen zorgvuldige scheiding en zuivering
 10 van het gewenste produkt. Voor de bereiding van deze produkten
 verdient het de voorkeur dat ze bereid worden door voorafgaande
 oxydatie onder eerder beschreven omstandigheden van het 6,6-dihalo-
 geenpenicillaanzuur of een derivaat daarvan teneinde de overeen-
 komstige 6,6-dihalogeopenicillaanzuur sulfonen of sulfoxyden en
 15 ester derivaten daarvan te verschaffen. De omzetting van de verkre-
 gen sulfonen en sulfoxyden in het overeenkomstige 6-halogeen-6-
 Grignard reagens wordt uitgevoerd volgens de eerder beschreven metho-
 de, evenals de omzetting van de Grignard verbinding in het geschikte
 6-halogeen-6-alkylthiopenicillaanzuursulfon of sulfoxyde en deriva-
 20 ten daarvan. De daaropvolgende reactie van deze produkten met een
 organisch tinmonohydride volgens het eerder beschreven onderhavige
 proces levert de bruikbare produkten volgens de uitvinding.

Op een overeenkomstige wijze worden verbindingen
 met formule 1c waarin n de bovenstaande betekenis heeft en R_{13} een
 25 ester vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo
 en R een fluormethyl, chloormethyl of broommethylgroep is, het ge-
 makkelijkst bereid door behandeling van de geschikte 6 β -hydroxyme-
 thylpenicillanaatester met het benodigde halogeneringsmiddel zoals
 eerder beschreven. Deze 6 β -hydroxymethylpenicillanaatester wordt
 30 op zijn beurt gesynthetiseerd door alkyleren van het overeenkomstige
 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuursulfoxyde of sulfon op een wijze die
 ook eerder beschreven is.

Zoals hierboven aangegeven, worden verbindingen
 met formule 1c, waarin R_{13} een ester vormende rest is, die gemakke-
 35 lijk hydrolyseerbaar is in vivo, in vivo omgezet in verbindingen

waarin R_{13} waterstof is volgens schema C, waarbij R en n de eerder vermelde betekenis bezitten.

De verbindingen met formule 3 en formule 1a, waarin R_{13} waterstof is, zijn zuur en vormen zouten met basische verbindingen. Dergelijke zouten vallen eveneens binnen het kader van de uitvinding. Deze zouten kunnen worden bereid volgens standaard technieken, zoals het in aanraking brengen van de zure en basische bestanddelen met elkaar gewoonlijk in een mol.verhouding van 1:1, in een waterig, niet-waterig of gedeeltelijk waterig medium al naar gelang geschikt is. Ze worden dan teruggewonnen door filtreren, door neerslaan met een niet-oplosmiddel, gevolgd door filtreren, door verdampen van het oplosmiddel of in het geval van een waterige oplossing door lyofiliseren, al naar gelang geschikt is. Basische verbindingen die geschikt gebruikt kunnen worden voor de zoutvorming behoren tot het organische of anorganische type en hiertoe behoren ammoniak, organische aminen, alkalimetaalhydroxyden, carbonaten, bicarbonaten, hydriden en alkoxyden, alsmede aardalkalimetaalhydroxyden, carbonaten, hydriden en alkoxyden. Voorbeelden van dergelijke basen zijn primaire aminen, zoals n-propylamine, n-butylamine, aniline, cyclohexylamine, benzylamine en octylamine; secundaire aminen, zoals diethylamine, morfoline, pyrrolidine en piperidine; tertiaire aminen, zoals triethylamine, N-ethylpiperidine, N-methylmorfoline en 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-een; hydroxyden, zoals natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde, ammoniumhydroxyde en bariumhydroxyde; alkoxyden, zoals natriumethanolaat en kaliumethanolaat; hydriden, zoals calciumhydride en natriumhydride; carbonaten, zoals kaliumcarbonaat en natriumcarbonaat; bicarbonaten, zoals natriumbicarbonaat en kaliumbicarbonaat; en alkalimetaalzouten van lange keten vetzuren, zoals natrium-2-ethylhexanoaat.

Voorkeurszouten van de verbindingen met formule 3 en formule 1a, waarin R_{13} waterstof is, zijn de natrium, kalium en triethylaminezouten.

Zoals hierboven vermeld zijn de verbindingen met formule 3 en formule 1a, waarin R_{13} waterstof of een ester vormende rest is, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is *in vivo*, krachtige

belemmerende stoffen voor bacteriële β -lactamasen, en ze verhogen de antibacteriële werkzaamheid van β -lactam antibiotica (penicillinen en cefalosporinen) tegen vele micro-organismen, in het bijzonder de zulken die een β -lactamase vormen. De wijze waarop deze verbindingen met formule 3 en formule 1a de werkzaamheid van een β -lactam antibioticum verhogen blijkt uit proeven waarin de MIC van een bepaald antibioticum alleen en een verbinding met formule 3 of formule 1a alleen werden gemeten. Deze MIC-waarden werden daarna vergeleken met de MIC-waarden die verkregen worden met een combinatie van het gegeven antibioticum en de verbinding met formule 3 of formule 1a. Wanneer de antibacteriële sterkte van de combinatie significant groter is dan voorspeld zou kunnen worden uit de sterkte van de afzonderlijke verbindingen wordt dit beschouwd als een versterking van de werking. De MIC-waarden van combinaties worden gemeten met behulp van de methode beschreven door Barry en Sabath in "Manual of Clinical Microbiology", Lenette, Spaulding en Truant, 2e ed., 1974, American Society for Microbiology.

De verbindingen met formule 3, formule 1c en formule 1a, waarin R_{13} waterstof of een ester vormende rest, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is, versterken de antibacteriële werkzaamheid van β -lactam antibiotica in vivo. Dat wil zeggen dat ze de hoeveelheid van het antibioticum dat nodig is om muizen te beschermen tegen een anders letaal inoculum van bepaalde β -lactamasen vormende bacteriën, verlagen.

Het vermogen van de verbindingen met formule 3, 1a of 1c, waarin R_{13} waterstof of een ester vormende rest, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is om de werkzaamheid van een β -lactam antibioticum tegen β -lactamasen vormende bacteriën te verhogen, maakt ze van belang voor gelijktijdige toediening met β -lactam antibiotica bij de behandeling van bacteriële infecties bij zoogdieren, in het bijzonder de mens. Bij de behandeling van een bacteriële infectie kan deze verbinding met formule 3, formule 1c of formule 1a worden vermengd met het β -lactam antibioticum en de twee middelen worden daardoor gelijktijdig toegediend. In plaats daarvan kan de verbinding met formule 3, formule 1c of formule 1a

worden toegediend als een afzonderlijk middel tijdens het verloop van een behandeling met een β -lactam antibioticum, In sommige gevallen is het gunstig om de patiënt vooraf te behandelen met de verbinding met formule 3, formule 1c of formule 1a alvorens te beginnen met de behandeling met een β -lactam antibioticum.

Bij gebruik van verbindingen met formule 3, formule 1c of 1a, waarin R_{13} waterstof of een ester daarvan, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is voor het verhogen van de werkzaamheid van β -lactam antibioticum, worden deze bij voorkeur toegediend in formulering met standaard farmaceutische dragers of verdunningsmiddelen. Een farmaceutisch preparaat dat een farmaceutisch aanvaardbare drager, een β -lactam antibioticum en een verbinding met formule 3, formule 1c of formule 1a bevat, waarin R_{13} waterstof of een gemakkelijk hydrolyseerbare ester daarvan is, bevat gewoonlijk 5-80 gew.% betrokken op de farmaceutisch aanvaardbare drager.

Bij gebruik van de verbindingen met formule 3, formule 1c of formule 1a, waarin R_{13} waterstof of een ester daarvan, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is in combinatie met een ander β -lactam antibioticum, kunnen deze verbindingen oraal of parenteraal, dat wil zeggen intramusculair, subcutaan of intraperitoneaal worden toegediend. Ofschoon de voorschrijvende arts uiteindelijk beslist over de dosering die gebruikt moet worden bij een mens, bedraagt de verhouding van de dagelijkse doseringen van de verbindingen met formule 3, formule 1c of formule 1a en het β -lactam antibioticum gewoonlijk 1:3 tot 3:1. Bovendien ligt bij gebruik van de verbindingen met formule 3, formule 1a of formule 1c in combinatie met een ander β -lactam antibioticum de dagelijkse orale dosering van ieder bestanddeel gewoonlijk in het traject van 10-200 mg/kg lichaamsgewicht en de dagelijkse parenterale dosering van ieder bestanddeel bedraagt gewoonlijk 10-400 mg/kg lichaamsgewicht. Deze getallen dienen slechts ter toelichting en in sommige gevallen kan het nodig zijn om doseringen buiten deze grenzen te gebruiken.

Karakteristieke β -lactam antibiotica, waarmee de verbindingen met formule 3, formule 1c of formule 1a en esters daarvan die gemakkelijk hydrolyseerbaar zijn in vivo, gezamenlijk

kunnen worden toegediend zijn:

- 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(2-fenoxyaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(2-fenylpropionamido)penicillaanzuur,
 5 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(D-2-amino-2- $\bar{\text{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\text{aceetamido}}$)penicillaanzuur,
 7 6-(D-2-amino-2- $\bar{\text{1,4}}$ -cyclohexadienyl $\bar{\text{aceetamido}}$)penicillaanzuur,
 zuur,
 6-(1-aminocyclohexaancarbondamido)penicillaanzuur,
 10 6-(2-carboxy-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(2-carboxy-2- $\bar{\text{thien-3-yl}}$ $\bar{\text{aceetamido}}$)penicillaanzuur,
 6-(D-2- $\bar{\text{4}}$ -ethylpiperazin-2,3-dion-1-carbondamido $\bar{\text{2-fenyl-aceetamido}}$)penicillaanzuur,
 6-(D-2- $\bar{\text{4}}$ -hydroxy-1,5-nafthydridine-3-carbondamido $\bar{\text{2-fenyl-aceetamido}}$)penicillaanzuur,
 15 6-(D-2-sulfo-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(D-2-sulfoamino-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(D-2- $\bar{\text{imidazolidin-2-on-1-carbondamido}}$ $\bar{\text{2-fenylaceetamido}}$)penicillaanzuur,
 20 6-(D-2- $\bar{\text{3-methylsulfonylimidazolidin-2-on-1-carbondamido}}$ $\bar{\text{2-fenylaceetamido}}$)penicillaanzuur,
 6-($\bar{\text{hexahydro-1H-azepin-1-yl}}$ $\bar{\text{methyleenamino}}$)penicillaanzuur,
 acetoxymethyl 6-(2-fenylaceetamido)penicillanaat,
 acetoxymethyl 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillanaat,
 25 acetoxymethyl 6-(D-2-amino-2- $\bar{\text{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\text{aceetamido}}$)penicillanaat,
 pivaloyloxymethyl 6-(2-fenylaceetamido)penicillanaat,
 pivaloyloxymethyl 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillanaat,
 30 pivaloyloxymethyl 6-(D-2-amino-2- $\bar{\text{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\text{acetamido}}$)penicillanaat,
 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl 6-(2-fenylaceetamido)penicillanaat,
 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillanaat,
 35 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl 6-(D-2-amino-2- $\bar{\text{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\text{2-fenyl-}}$

- acetamido)penicillanaat,
 ftalid-3-yl 6-(2-fenylacetamido)penicillanaat,
 ftalid-3-yl 6-(D-2-amino-2-fenylacetamido)penicillanaat,
 ftalid-3-yl 6-(D-2-amino-2- $\bar{\text{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\text{7}}$ acetamido)-
 5 penicillanaat,
 6-(2-fenoxycarbonyl-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
 6-(2-tolyloxycarbonyl-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
 6-(2- $\bar{\text{5}}$ -indanyloxycarbonyl $\bar{\text{7}}$ -2-fenylacetamido)penicillaan-
 zuur,
 10 6-(2-fenoxycarbonyl-2- $\bar{\text{thien-3-yl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)penicillaanzuur,
 6-(2-tolyloxycarbonyl-2- $\bar{\text{thien-3-yl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)penicillaan-
 zuur,
 6-(2- $\bar{\text{5}}$ -indanyloxycarbonyl $\bar{\text{7}}$ -2- $\bar{\text{thien-3-yl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)-
 penicillaanzuur,
 15 6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenylimidazolidin-1-yl)penicillaanzuur,
 7-(2- $\bar{\text{thien-2-yl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)cefalosporaanzuur,
 7-(2- $\bar{\text{tetrazol-1-yl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)-3-(2- $\bar{\text{5}}$ -methyl-1,3,4-thia-
 diazoly $\bar{\text{7}}$ thiomethyl $\bar{\text{7}}$ -3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 7-(D-2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-(5- $\bar{\text{1}}$ -methyltetrazoly $\bar{\text{7}}$ -
 20 thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 7-(D-2-amino-2-fenylacetamido)desacetoxycfalosporaanzuur,
 7- α -methoxy-7-(2- $\bar{\text{thien-2-yl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)-3-carbamoyloxyme-
 thyl-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 7-(2-cyaanacetamido)cefalosporaanzuur,
 25 7-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(5- $\bar{\text{1}}$ -methyltetrazoly $\bar{\text{7}}$ -
 thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 7-(D-2-amino-2-p-hydroxyfenylacetamido)desacetoxycfalospo-
 raanzuur,
 7-(2- $\bar{\text{4}}$ -pyridylthio $\bar{\text{7}}$ acetamido)cefalosporaanzuur,
 30 7-(D-2-amino-2- $\bar{\text{1,4-cyclohexadienyl}}$ $\bar{\text{7}}$ acetamido)cefalospo-
 raanzuur,
 7-(D-2-amino-2-fenylacetamido)cefalosporaanzuur,
 7- $\bar{\text{D-(-)-}}$ α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonamido)- α -
 (4-hydroxyfenyl)acetamido $\bar{\text{7}}$ -3- $\bar{\text{(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-}}$
 35 thiomethyl $\bar{\text{7}}$ -3-cefem-4-carbonzuur,

7-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)-3-chloor-3-cefem-4-carbon-
zuur,

7- $\overline{\text{2}}$ -(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(methoximino)aceetamido $\overline{\text{7}}$ -
cefalospooraanzuur,

5 $\overline{\text{6R,7R}}$ -3-carbamoyloxymethyl-7(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-yl)-
aceetamido-cef-3-em-4-carbonzure ester,

7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)aceetamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{1}}$ ($\overline{\text{1}}$,2-dimethyl-
aminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl $\overline{\text{7}}$ thio)methyl $\overline{\text{7}}$ cef-3-em-4-carbonzuur,
alsmede farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

10 Het zal de vakman duidelijk zijn, dat enkele van
de bovengenoemde β -lactamverbindingen werkzaam zijn bij orale of
parenterale toediening terwijl anderen alleen maar werkzaam zijn
bij toediening langs parenterale weg. Wanneer verbindingen met formu-
le 3, formule 1c of formule 1a, waarin R_{13} waterstof of een ester
15 daarvan, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is, gebruikt
moet worden gelijktijdig met (dat wil zeggen vermengd met) een
 β -lactam antibioticum dat alleen maar werkzaam is bij parenterale
toediening, dan is een combinatie formulering die geschikt is voor
parenteraal gebruik, nodig. Wanneer de verbindingen met formule 3,
20 formule 1c of formule 1a, waarin R_{13} waterstof of een ester daarvan
is, gebruikt moet worden gelijktijdig met (vermengd met) een β -lac-
tam antibioticum dat alleen maar werkzaam is langs orale of parente-
rale weg, kunnen combinaties worden bereid die geschikt zijn voor
hetzij orale of parenterale toediening. Bovendien is het mogelijk om
25 preparaten van de verbindingen met formule 3, formule 1c of formule
1a oraal toe te dienen terwijl tegelijkertijd een ander β -lactam
antibioticum parenteraal wordt toegediend en het is ook mogelijk om
preparaten van de verbindingen met de formule 3, formule 1c of for-
mule 1a parenteraal toe te dienen terwijl tegelijkertijd het andere
30 β -lactam antibioticum oraal wordt toegediend.

De onderstaande voorbeelden dienen ter nadere
toelichting van de uitvinding. Kernmagnetische resonantie spectra
(KMR) werden gemeten bij 60 MHz met oplossingen in deuteriochloroform
(CDCl_3), perdeuterodimethylsulfoxyde (DMSO-d_6) of deuteriumoxyde
35 (D_2O) of zijn op andere wijze vermeld en piekplaatsen zijn uitgedrukt

in delen per miljoen (ppm) beneden tetramethylsilaan of natrium 2,2-dimethyl-2-silapentaaan-5-sulfonaat. De volgende afkortingen zijn gebruikt voor piekvormen: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet en m = multiplet.

5 Voorbeeld I

6 β -Chloorpenicillaanzuur.

Een monster van 2,95 g natrium 6-chloor-6-joodpenicillaanzuur werd omgezet in het vrije zuur en daarna werd het onder een stikstofdeken opgelost in 125 ml benzeen. Aan deze oplossing werden 1,08 ml triethylamine toegevoegd en het mengsel werd op 0-5° C gekoeld. Aan het gekoelde mengsel werden daarna 0,977 ml trimethylsilylchloride toegevoegd en het reactiemengsel werd 5 min. bij 0-5° C geroerd, daarna 60 min. bij 25° C en tenslotte 30 min. bij 50° C. Het reactiemengsel werd tot 25° C gekoeld en het triethylaminohydrochloride werd door filtreren verwijderd. Het filtraat werd op terugvloei temperatuur verwarmd en 15 mg azobisisobutyronitrile en 2,02 ml tri-n-butyltinhydride werden toegevoegd. Het onder terugvloeiing verwarmde mengsel werd 5 min. bestraald met ultraviolet licht. Het oplosmiddel werd daarna door verdampen in vacuüm verwijderd en het residu werd opgelost in een 1:1 mengsel van tetrahydrofuran-water. De pH werd ingesteld op 7,0 en de tetrahydrofuran werd door verdampen in vacuüm verwijderd. De waterige fase werd gewassen met ether en daarna werd een gelijk volume ethylacetaat toegevoegd. De pH werd ingesteld op 1,8 en de ethylacetaatlaag werd verwijderd. De waterige fase werd geëxtraheerd met aanvullend ethylacetaat en daarna werden de gecombineerde ethylacetaatoplossingen gedroogd en in vacuüm ingedampt. Dit leverde 980 mg 6 β -chloorpenicillaanzuur.

Het bovengenoemde produkt werd opgelost in tetrahydrofuran en een gelijk volume water werd toegevoegd. De pH werd ingesteld op 6,8 en het tetrahydrofuran werd door verdampen in vacuüm verwijderd. De achterblijvende waterige fase werd gevriesdroogd, waardoor 850 mg natriumzout van 6 β -chloorpenicillaanzuur werden verkregen. Het KMR spectrum (D₂O) vertoonde absorpties bij 5,70 (d, 1H, J = 4Hz); 5,50 (d, 1H, J = 4Hz); 4,36 (s, 1H); 1,60 (s,

3H) en 1,53 (s, 3H) ppm.

Voorbeeld II

6 β -Joodpenicillaanzuur.

5 De in de aanhef genoemde verbinding wordt bereid door reductie van 6,6-dijoodpenicillaanzuur met behulp van tri-n-butyltinhydride overeenkomstig de methode van voorbeeld I.

Voorbeeld III

6 β -Fluorpenicillaanzuur.

10

6-Broom-6-fluorpenicillaanzure benzylester.

Aan een oplossing van 7,7 ml fluorwaterstof-pyridine en 1,11 g N-broomsuccinimide in 10 ml diethylether, gekoeld op -20° C, werden 1,8 g 6-diazopenicillaanzure benzylester in 10 ml tetrahydrofuran en 5 ml diethylether toegevoegd. Het reactiemengsel werd 15 min. bij -10° C geroerd en werd daarna uitgegoten in ijswater. De organische laag werd afgescheiden en de waterige laag werd verder geëxtraheerd met diethylether (3 x 20 ml). De organische laag en de wassingen werden gecombineerd, achtereenvolgens gewassen met een natriumbicarbonaatoplossing en water, en gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuüm leverde 1,6 g ruwe 6-broom-6-fluorpenicillaanzure benzylester.

25 Het tussenprodukt werd gezuiverd door chromatografie op 100 g siliciumdioxidegel met gebruik van chloroform als elutiemiddel. Fracties van ieder 10 ml werden verzameld en het gewenste produkt was aanwezig in de fracties 30-45. Verwijdering van de chloroform leverde 0,51 g van het zuivere tussenprodukt.

6 β -Fluorpenicillaanzure benzylester.

30 Aan een oplossing van 310 mg 6-broom-6-fluorpenicillaanzure benzylester in 15 ml droge benzeen die onder een stikstofdeken werd gehouden, werden 5 mg azobisisobutyronitrile toegevoegd, gevolgd door 0,208 ml tri-n-butyltinhydride. Het mengsel werd 40 min. met ultraviolet licht bestraald onder uitwendig koelen om de temperatuur op 25° C te houden. Verwijderen van het oplosmiddel leverde 500 mg ruw produkt, dat werd opgelost in 25 ml ethylacetaat,

waaraan daarna 25 ml water werden toegevoegd en waarna de pH werd ingesteld op 1,8. De organische fase werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en het oplosmiddel werd in vacuüm verwijderd waardoor het gewenste tussenprodukt werd verkregen na chromatograferen op siliciumdioxidegel.

6β-Fluorpenicillaanzuur.

In een droge kolf die tegen vocht en lucht wordt beschermd, worden 3,1 g 6β-fluorpenicillaanzure benzylester in 40 ml droge tetrachloorkoolstof toegevoegd. 2,2 g Trimethylsilyljodide worden toegevoegd en men laat de reactie onder roeren 1½ uur bij kamertemperatuur verlopen. Een verzadigde oplossing (100 ml) van natriumbicarbonaat wordt aan het reactiemengsel toegevoegd en de waterige fase wordt afgescheiden. De afgescheiden waterige fase wordt gewassen met diethylether en een gelijk volume ethylacetaat wordt toegevoegd. De pH wordt ingesteld op 1,8 en de organische fase wordt afgescheiden. De waterige fase wordt verder geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 50 ml) en de ethylacetaatextracten worden gecombineerd en gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijderen van het oplosmiddel in vacuüm levert het gewenste 6β-fluorpenicillaanzuur.

20 Voorbeeld IV

6β-Methoxyphenicillaanzuur.

6β-Methoxyphenicillaanzure benzylester.

Onder watervrije omstandigheden werd een mengsel van 660 mg 6-broom-6-methoxyphenicillaanzure benzylester (J.A.C.S., 94, 1408 (1972)), 0,468 ml tri-n-butyltinhydride en 5 mg azobisisobutyronitrile in 25 ml benzeen onder een stikstofdeken gedurende 2 uur onder terugvloeiing verwarmd. Een aanvullende 0,05 ml hydride werden toegevoegd en het verwarmen werd nog een uur voortgezet. Het reactiemengsel werd geconcentreerd tot droog onder verlaagde druk waardoor 1,05 g van het ruwe produkt werden verkregen.

Het ruwe produkt werd gechromatografeerd over 75 g siliciumdioxidegel met behulp van 2 l hexaan. Het eluaat werd daarna vervangen door chloroform en het chromatograferen werd voortgezet. De fracties 68-102 (ieder 10 ml) werden gecombineerd en in

vacuum geconcentreerd, waardoor 500 mg produkt werden verkregen. Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij 1,45 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 4,82 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$); 5,2 (s, 2H); 5,45 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$) en 7,4 (s, 5H) ppm†

5

6 β -Methoxypenicillaanzuur.

Een oplossing van 235 mg 6 β -methoxypenicillaanzure benzylester in 15 ml methanol werd toegevoegd aan 235 mg vooraf gehydrogeneerd palladium op calciumcarbonaat in 15 ml water en het verkregen mengsel werd in een waterstof-atmosfeer bij een begindruk van 4,85 kg/cm^2 geschud. Na 4 uur werd de verbruikte katalysator afgefiltreerd en het filtraat geconcentreerd. De koek werd gewassen met methanol en water. Het methanol werd in vacuum verwijderd en de gecombineerde waterige lagen werden gewassen met ethylacetaat. De waterige laag werd gevriesdroogd waardoor 94 mg van het gewenste produkt als het calciumzout werden verkregen. Het KMR spectrum (D_2O) vertoonde absorpties bij 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 4,18 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$) en 5,45 (d, 1H, $J = 4\text{ Hz}$) ppm.

10

15

Voorbeeld V

20

Met gebruikmaking van de methoden van voorbeeld IV en uitgaande van de geschikte 6-broom-6-alkoxypenicillaanzure ester, worden de volgende 6 β -alkoxypenicillaanzure esters bereid:

25

- 6- β -ethoxypenicillaanzure benzylester;
- 6- β -methoxypenicillaanzure 4-nitrobenzylester;
- 6- β -isopropoxypenicillaanzure benzhydylester;
- 6- β -n-propoxypenicillaanzure benzhydylester;
- 6- β -n-butoxypenicillaanzure tritylester;
- 6- β -methoxypenicillaanzure tritylester;
- 6- β -ethoxypenicillaanzure tritylester; en
- 6- β -sec.butoxypenicillaanzure 4-nitrobenzylester.

30

Uitgaande van de bovengenoemde 6-alkoxypenicillaanzure ester en met gebruikmaking van de hydrogeneringsmethode van voorbeeld IV worden de volgende calciumzouten van 6-alkoxypenicillaanzuur bereid:

35

- 6- β -methoxypenicillaanzuur;

- 6- β -ethoxypenicillaanzuur;
 6- β -isopropoxypenicillaanzuur;
 6- β -n-propoxypenicillaanzuur;
 6- β -n-butoxypenicillaanzuur;
 5 6- β -n-butoxypenicillaanzuur; en
 6 β - sec.butoxypenicillaanzuur.

Voorbeeld VI

6 β -Methylthiopenicillaanzuur.

- 10 6-Broom-6-methylthiopenicillaanzure trichloor-
ethylester.

Aan 4,9 g 6,6-dibroompenicillaanzure trichloor-
 ethylester in 100 ml droog tetrahydrofuran, gekoeld tot -75° C werden
 5,12 ml 1,95 molaire oplossing van tert.butylmagnesiumchloride in
 15 ether in een tijdbestek van 3-4 min. toegevoegd. Het reactiemengsel
 werd 20 min. bij -75° C geroerd waarna 1,26 g methyl methylthiosul-
 fonaat werden toegevoegd. Het roeren in de kou werd nog iets langer
 dan een uur voortgezet, waarna 1 ml azijnzuur werd toegevoegd. Het
 reactiemengsel liet men daarna in een tijdbestek van 30 min. opwarmen
 20 tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in vacuum geconcen-
 treerd en het residu werd verdeeld tussen water-ethylacetaat (50 ml/
 50 ml). De waterige laag werd verder geëxtraheerd met ethylacetaat
 (50 ml) en de gecombineerde organische extracten werden één keer
 gewassen met water en daarna met een verzadigde pekeloplossing. De
 25 ethylacetaatlaag werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en
 geconcentreerd tot een gele olie.

De resterende olie werd gechromatografeerd over
 500 g siliciumdioxidegel met gebruikmaking van chloroform als elutie-
 middel. De fracties 94-130, ieder van 14 ml, werden gecombineerd en
 30 geconcentreerd, waardoor 3,0 g van het gewenste produkt werden ver-
 kregen als een lichtgele olie, die bij staan vast werd, smpt. $103-$
 105° C. Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij 1,55 (s,
 3H); 1,7 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 4,6 (s, 1H); 4,8 (s, 2H) en 5,82 (s,
 1H) ppm.

35

6 β -Methylthiopenicillaanzure trichloorethylester.

Aan een oplossing van 500 mg 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure trichloorethylester in 50 ml benzeen werden onder een stikstofdeken en onder watervrije omstandigheden 0,29 ml tri-n-butyltinhydride toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel werd 6 uur onder terugvloeiën verwarmd. Een aanvullende 0,1 ml tinhydride werd toegevoegd en het verwarmen werd een nacht lang voortgezet. Het oplosmiddel werd onder vacuum verwijderd waardoor het ruwe produkt werd verkregen.

Het resterende materiaal werd gechromatografeerd op 100 g siliciumdioxidegel en geëlueerd met een mengsel van chloroform-ethylacetaat (95/5 op volumebasis). De fracties van ieder 12 ml werden iedere 0,5 min. verzameld. De fracties 33-42 werden gecombineerd en geconcentreerd waardoor 300 mg produkt werden verkregen. Dit werd opnieuw gechromatografeerd op 60 g siliciumdioxidegel, waarbij iedere 0,5 min. fracties van 7 ml werden afgenomen. De fracties 25-34 werden gecombineerd en het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd waardoor 190 mg van het gewenste produkt werden verkregen als een olie. Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij 1,53 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 4,33 en 4,42 (d, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,73 (s, 2H) en 5,48 en 5,56 (d, 1H) ppm.

6 β -Methylthiopenicillaanzuur.

In de rondbodemkolf, voorzien van roerder en stop, werden 1,38 g 6 β -methylthiopenicillaanzure trichloorethylester in 28 ml tetrahydrofuran, 5,6 g zinkstof en 5,6 ml 1 molair kaliumwaterstoffosfaat gebracht. Het reactiemengsel werd 15 min. geroerd. Het mengsel werd afgefiltreerd door supercel en de koek werd gewassen (2 x 20 ml) met tetrahydrofuran-water (50/50 op volumebasis). De wassingen werden gecombineerd met het filtraat en het tetrahydrofuran werd in vacuum verwijderd. De resterende olie en water werden geëxtraheerd (2 x 30 ml) met ethylacetaat. Het ethylacetaat werd weggeworpen en de pH van de waterige laag werd ingesteld op pH 2,5 en vers ethylacetaat werd toegevoegd. De gecombineerde ethylacetaat-extracten werden gewassen met een verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel leverde

620 mg van het produkt als een heldere olie. Het residu werd opgenomen in 50 ml ethylacetaat en behandeld met 490 mg natrium 2-ethylhexanoaat in 15 ml ethylacetaat. Het neerslag dat zich vormde werd afgefiltreerd en gewassen met ether en gedroogd, waardoor 628 mg van het gewenste produkt als het natriumzout werden verkregen. Het KMR spectrum (DMSO-d₆) vertoonde absorpties bij 1,43 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 3,86 (s, 1H); 4,48 en 4,55 (d, 1H) en 5,37 en 5,44 (d, 1H) ppm.

Voorbeeld VII

De methode van voorbeeld VI wordt herhaald uitgaande van 6,6-dibroompenicillaanzure trichloorethylester en het geschikte alkylmethylthiosulfonaat, waardoor de volgende penicillaanzuren als hun natriumzouten worden verkregen.

6- β -ethylthiopenicillaanzuur;
 6- β -n-propylthiopenicillaanzuur;
 6- β -isopropylthiopenicillaanzuur;
 6 β -n-butylthiopenicillaanzuur; en
 6- β -sec.butylthiopenicillaanzuur.

Voorbeeld VIII

6 β -Methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

6-Broom-6-methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

Onder watervrije omstandigheden en onder een stikstofdeken werden 4,73 g 6,6-dibroompenicillaanzure pivaloyloxymethylester in 100 ml gedroogd tetrahydrofuran gekoeld tot -75° C en behandeld met 5,12 ml 1,95 molair tert.butylmagnesiumchloride in ether gedurende 3-4 min. Het verkregen reactiemengsel werd bij -75° C nog 20 min. geroerd, waarna 1,26 g methylmethylthiosulfonaat werden toegevoegd. Na 15 min. roeren in de koude werd het reactiemengsel behandeld met 1 ml azijnzuur waarna men het op kamertemperatuur liet komen. De oplosmiddelen werden in vacuum verwijderd en het resterende ruwe produkt werd verdeeld tussen 50 ml ethylacetaat en 50 ml water. De waterige laag werd verder geëxtraheerd met ethylacetaat en de organische extracten werden gecombineerd, gewassen met een

verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Het ruwe produkt, 4,6 g, werd verkregen bij verwijdering van het oplosmiddel onder verlaagde druk.

Het produkt werd gezuiverd door chromatograferen op 500 g siliciumdioxidegel met gebruik van chloroform als elutiemiddel. Fracties van ieder 14 ml werden iedere 0,6 min. verzameld. De fracties 126-242 werden gecombineerd en in vacuum geconcentreerd waardoor 2,2 g van het zuivere produkt werden verkregen als een lichtgele olie die bij staan uitkristalliseerde, smpt. 79-81° C. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 1,24 (s, 9H); 1,45 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 5,8 (s, 1H); en 5,88 (s, 2H) ppm.

6-β-Methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

Een reactiemengsel van 2,2 g 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester en 2,64 ml tri-n-butyltinhydride in 75 ml benzeen werd onder terugvloeiën onder een stikstofdeken en onder water vrije omstandigheden een nacht lang verwarmd.

Het oplosmiddel werd in vacuum verwijderd en het residu werd gechromatografeerd over 400 g siliciumdioxidegel met chloroform-ethylacetaat (95/5 op volumebasis) als elutiemiddel en er werden fracties van ieder 14 ml iedere 0,6 min. verzameld. De fracties 18-21 werden gecombineerd en geconcentreerd waardoor 1,6 g produkt werden verkregen. Het produkt werd verder gezuiverd door opnieuw chromatograferen over 350 g siliciumdioxidegel, waardoor 1,2 g zuiver produkt als een olie werden verkregen. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 1,2 (s, 9H); 1,5 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,3 en 4,4 (d, 1H); 4,4 (s, 1H); 5,42 en 5,5 (d, 1H); en 5,61, 5,71, 5,73 en 5,83 (q, 2H) ppm.

Voorbeeld IX

De methode van voorbeeld VIII wordt herhaald, uitgaande van de geschikte 6,6-dibroompenicillaanzure ester en alkylmethylthiosulfaat waardoor de volgende congenere worden verkregen:

6-β-methylthiopenicillaanzure ftalid-3-ylester;

6-β-methylthiopenicillaanzure 1-(acetoxy)ethylester;

- 6- β -ethylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester;
 6- β -ethylthiopenicillaanzure crotonolacton-4-ylester;
 6- β -methylthiopenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester;
 6- β -n-propylthiopenicillaanzure acetoxymethylester;
 5 6- β -n-propylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester;
 6- β -isopropylthiopenicillaanzure hexanoyloxymethylester;
 6- β -isopropylthiopenicillaanzure 1-(isobutyryloxy)ethyl-
 ester;
 6- β -n-butylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(acetoxy)ethyl-
 10 ester;
 6- β -n-butylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl-
 ester;
 6- β -sec.butylthiopenicillaanzure methoxycarbonyloxymethyl-
 ester;
 15 6- β -sec.butylpenicillaanzure propoxycarbonyloxymethylester;
 6- β -methylthiopenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-
 ester;
 6- β -ethylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)-
 ethylester; en
 20 6- β -methylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbo-
 nyloxy)ethylester.

Voorbeeld X

6- β -Joodpenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

- 25 6,6-Dijoodpenicillaanzure pivaloyloxymethylester.
 Een mengsel van 5,94 g natriumnitriet in 260
 ml water en 263 g 6 β -aminopenicillaanzure pivaloyloxymethylester in
 260 ml methyleenchloride werd onder koelen in een ijsbad geroerd.
 p-Tolueensulfonzuur (1,2 g) werd in drie porties toegevoegd in een
 30 tijdbestek van 30 min. en het mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur
 geroerd. De organische fase werd afgescheiden en gedroogd boven na-
 triumsulfaat. Jood (1,3 g) werd toegevoegd aan de organische fase en
 de verkregen oplossing werd 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. De
 oplossing werd gewassen met waterig natriumthiosulfaat, afgescheiden
 35 en geconcentreerd in vacuum tot een gering volume. Het residu werd

gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met behulp van petroleum-
ether (kpt. 60-80° C) dat een toenemende hoeveelheid ethylacetaat
bevatte, als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten wer-
den gecombineerd, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuum tot
5 droog geconcentreerd waardoor 1,43 g werden verkregen met smpt. 136-
138° C. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 5,79 (bs,
2H); 5,71 (s, 1H); 4,52 (s, 1H); 1,65 (s, 3H); 1,44 (s, 3H) en 1,21
(s, 9H) ppm.

6β-Joodpenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

10 Aan een oplossing van 1,29 g 6,6-dijoodpenicillaan-
zure pivaloyloxymethylester in 8 ml benzeen werden onder een stikstof-
deken 500 mg trifenyltinhydride en een paar kristallen (ongeveer 10
mg) azobisisobutyronitrile toegevoegd, en het verkregen reactiemeng-
sel werd een uur lang op 50° C verwarmd. Een aanvullende 500 mg hy-
15 dride en 10 mg nitrile werden toegevoegd en het verwarmen werd nog
3 uur onder roeren voortgezet. Kolomchromatografie op siliciumdioxy-
degel met petroleumether (kpt. 60-80° C) met een toenemende hoeveel-
heid methyleenchloride als elutiemiddel leverde 140 mg van het ge-
wenste produkt met smpt. 73-77° C. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde
20 absorpties bij 5,9 (d, AB, J = 5,8Hz); 5,82 (d, AB, J = 5,8Hz); 5,66
(d, 1H, AB, J = 4,1 Hz); 5,42 (d, 1H, AB, J = 4,1Hz); 4,59 (s, 1H),
1,71 (s, 3H); 1,50 (s, 3H) en 1,24 (s, 9H) ppm.

Voorbeeld XI

6β-Joodpenicillaanzure benzylester.

25

Op overeenkomstige wijze als in voorbeeld X werd
6β-aminopenicillaanzure benzylester omgezet in 6,6-dijoodpenicillaan-
zure benzylester. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij
7,40 (m, 5H); 5,77 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,59 (s, 1H); 1,67 (s, 3H)
30 en 1,37 (s, 3H) ppm.

De geïsoleerde 6,6-dijoodpenicillaanzure benzyl-
ester werd omgezet in 6β-joodpenicillaanzure benzylester door ge-
bruik te maken van de geschikte hoeveelheid volgens de methode van
voorbeeld X. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 7,42
35 (m, 5H); 5,64 (d, 1H, AB, J = 4,0 Hz); 5,42 (d, 1H, AB, J = 4,0 Hz);

4,59 (s, 1H); 1,69 (s, 3H); en 1,40 (s, 3H) ppm.

Voorbeeld XII

Uitgaande van de geschikte 6 β -aminopenicillaanzure ester en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld X werden de volgende 6 β -joodpenicillaanzure esters bereid:

- 6- β -joodpenicillaanzure ftalid-3-ylester;
 6- β -joodpenicillaanzure 1-(acetoxy)ethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure crotonolacton-4-ylester;
 6- β -joodpenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester;
 6- β -joodpenicillaanzure acetoxymethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure hexanoyloxymethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure 1-(isobutyryloxy)ethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure propoxycarbonyloxymethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure 1-(butoxycarbonyloxy)ethylester;
 6- β -joodpenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)-ethylester; en
 6- β -joodpenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)-ethylester.

Voorbeeld XIII

6 β -Chloorpenicillaanzure acetoxymethylester.

6-Chloor-6-joodpenicillaanzure acetoxymethylester.

Aan een oplossing van 5,03 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzuur in 50 ml aceton en 50 ml acetonitrile worden 900 mg diisopropylethylamine toegevoegd, gevolgd door 0,7 ml acetoxymethylbromide. De verkregen oplossing wordt 48 uur bij kamertemperatuur geroerd. Een aanvullende 0,7 ml bromide en 900 mg amine worden toegevoegd en het roeren wordt nog 48 uur voortgezet. De oplossing wordt in vacuum tot droog geconcentreerd en het residu wordt gesuspendeerd in ethylacetaat. De onoplosbare bestanddelen werden afgefiltreerd en het filtraat wordt achtereenvolgens gewassen met water, 1 n zoutzuur en verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing. De organische fase

wordt gedroogd en het oplosmiddel wordt in vacuüm verwijderd. Het resterende produkt wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met behulp van methyleenchloride als elutiemiddel. De fracties die het gewenste materiaal bevatten worden gecombineerd en het oplosmiddel wordt onder vacuüm verwijderd.

6 β -Chloorpenicillaanzure acetoxymethylester.

Een oplossing van 833 mg 6-chloor-6-joodpenicillaanzure acetoxymethylester en 700 mg difenylmethyltinhydride in 20 ml toluen wordt 4½ uur op 80° C verwarmd onder een stikstofdeken. Het oplosmiddel wordt in vacuüm verwijderd en het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met gebruikmaking van methyleenchloride als elutiemiddel. Fracties die het produkt bevatten werden gecombineerd en geconcentreerd tot droog waardoor 6 β -chloorpenicillaanzure acetoxymethylester werd verkregen.

15 Voorbeeld XIV

Met gebruikmaking van de methoden van voorbeeld XIII en uitgaande van het vereiste halogenide worden de volgende 6 β -chloorpenicillaanzure esters bereid:

- 20 6- β -chloorpenicillaanzure ftalid-3-ylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxy)ethylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure pivaloyloxymethylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure crotonolacton-4-ylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)-ethylester;
- 25 6- β -chloorpenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure hexanoyloxymethylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure 1-(butoxycarbonyloxy)ethylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure 1-(isobutyryloxy)ethylester;
- 6- β -chloorpenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester; en
- 30 6- β -chloorpenicillaanzure propoxycarbonyloxymethylester.

Voorbeeld XV

6 β -Fluorpenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester.

35 6-Broom-6-fluorpenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester.

6-Diazopenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-
 ester (3,7 g) in 20 ml tetrahydrofuran en 10 ml diethylether wordt
 toegevoegd aan een oplossing van 15,4 ml fluorwaterstof-pyridine en
 2,22 g N-broomsuccinimide in 20 ml diethylether, op -20° C gekoeld.
 5 Het reactiemengsel wordt bij -10° C gedurende 20 min. geroerd en
 daarna verdund met ijswater. De organische fase wordt afgescheiden
 en de waterige laag wordt verder geëxtraheerd met diethylether (3
 x 40 ml). De organische fase en de extracten worden gecombineerd,
 achtereenvolgens gewassen met een waterige natriumbicarbonaatoplos-
 10 sing en water, en boven natriumsulfaat gedroogd. Verwijderen van het
 oplosmiddel onder verlaagde druk leverde de ruwe 6-broom-6-fluorpeni-
 cillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester.

Het tussenprodukt wordt gezuiverd door chromato-
 graferen op 200 g siliciumdioxidegel met chloroform als elutiemiddel.
 15 De fracties die de gewenste verbindingen bevatten worden gecombineerd
 en het oplosmiddel wordt in vacuüm verwijderd.

6 β -Fluorpenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)-
 ethylester.

Aan een oplossing van 614 mg 6-broom-6-fluorpeni-
 20 cillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester in 15 ml droge toluen
 worden onder een stikstofdeken 7 mg azobisisobutyronitrile toegevoegd,
 gevolgd door 0,500 ml di-n-butylfenyltinhydride. Het reactiemengsel
 wordt 70 min. met ultraviolet licht bestraald onder uitwendig koelen
 om de temperatuur op 25° C te houden. Het oplosmiddel wordt in vacuüm
 25 verwijderd en het residu wordt behandeld met 50 ml water. De pH van
 het mengsel wordt ingesteld op 1,8 en de organische fase wordt afge-
 scheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en tot droog geconcentreerd,
 waardoor het gewenste produkt wordt verkregen, dat verder gezuiverd
 kan worden door chromatograferen.

30 Voorbeeld XVI

Uitgaande van de benodigde 6-diazopenicillaanzure
 ester en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XV worden de
 volgende esters bereid:

- 35 6- β -fluorpenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure pivaloyloxymethylester;

- 6- β -fluorpenicillaanzure ftalid-3-ylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxy)ethylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure crotonolacton-4-ylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)-
 5 ethylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure hexanoyloxymethylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure 1-butoxycarbonyloxy-ethylester;
 6- β -fluorpenicillaanzure 1-(isobutyryloxy)ethylester;
 10 6- β -fluorpenicillaanzure propoxycarbonyloxymethylester; en
 6- β -fluorpenicillaanzure acetoxymethylester.

Voorbeeld XVII

6 β -Methoxypenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

- 15 6-Broom-6-methoxypenicillaanzure pivaloyloxymethylester.
 Een mengsel van 11,88 g natriumnitriet in 500 ml
 water en 5,26 g 6 β -aminopenicillaanzure pivaloyloxymethylester in
 500 ml methyleenchloride wordt in een ijsbad onder koelen geroerd.
 p-Tolueensulfonzuur (2,4 g) wordt in drie gelijke hoeveelheden toe-
 20 gevoegd in een tijdbestek van 30 min. en het mengsel wordt nog 1 uur
 bij kamertemperatuur geroerd. De organische fase wordt afgescheiden
 en gedroogd boven natriumsulfaat. Een oplossing van 2,21 g N-broom-
 acetamide in 100 ml absolute methanol wordt in een tijdbestek van
 10 min. aan de organische fase toegevoegd bij -10^o C en de verkregen
 25 reactie-oplossing wordt nog 2 uur bij 0^o C geroerd. De oplossing werd
 gewassen met een verzadigde pekeloplossing en de organische fase
 wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en onder verlaagde
 druk geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd op silicium-
 dioxydegel met gebruikmaking van benzeen dat in toenemende hoeveel-
 30 heden ethylacetaat bevat, als elutiemiddel. De fracties die het ge-
 wenste tussenprodukt bevatten worden gecombineerd en in vacuum tot
 droog geconcentreerd.

6 β -Methoxypenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

- 35 Aan een oplossing van 1,93 g 6-broom-6-methoxy-
 penicillaanzure pivaloyloxymethylester in 20 ml droge toluen worden

onder een stikstofdeken 1 g dibenzylethyltinhydride en een paar kristallen azobisisobutyronitrile toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt 1 uur op 50° C verwarmd. Een aanvullende 750 mg hydride en 10 mg nitrile worden toegevoegd en het roeren wordt bij
 5 50° C nog 3 uur voortgezet. Kolomchromatografie op siliciumdioxide-gel met behulp van cyclohexaan met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als elutiemiddel, wordt gebruikt om het gewenste produkt te zuiveren. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en in vacuum tot droog geconcentreerd.

10 Voorbeeld XVIII

Met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XVII en uitgaande van de geschikte 6 β -aminopenicillaanzure ester en de vereiste alcohol worden de volgende verbindingen bereid:

- 6- β -methoxybenicillaanzure ftalid-3-ylester;
- 15 6- β -ethoxybenicillaanzure 1-(acetoxy)ethylester;
- 6- β -methoxybenicillaanzure acetoxymethylester;
- 6- β -isopropoxybenicillaanzure crotonolacton-4-ylester;
- 6- β -n-butoxybenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester;
- 6- β -n-propoxybenicillaanzure hexanoyloxymethylester;
- 20 6- β -methoxybenicillaanzure hexanoyloxymethylester;
- 6- β -sec.butoxybenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester;
- 6- β -ethoxybenicillaanzure ethoxycarbonyloxymethylester;
- 6- β -n-butoxybenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester;
- 6- β -n-propoxybenicillaanzure 1-(butoxycarbonyl)ethylester;
- 25 6- β -methoxybenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)-ethylester; en
- 6- β -n-butoxybenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethylester.

Voorbeeld XIX

30 6 β -Chloorpenicillaanzuur sulfoxydenatriumzout.

Een oplossing die 100 mg 6 β -chloorpenicillaanzuur natriumzout en 83 mg natriummetaperjodaat in 5 ml water bevat, werd 90 min. bij kamertemperatuur geroerd. Ethylacetaat werd toegevoegd
 35 en de pH van de waterige fase werd ingesteld op 1,8 met 6n zoutzuur.

De organische fase werd afgescheiden en de waterige laag verder geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 10 ml). De organische fase en de wassingen werden gecombineerd, teruggewassen met water en een verzadigde pekeloplossing/^{en} werd gedroogd boven natriumsulfaat. Het oplos-
 5 middel werd in vacuüm verwijderd en het residu-vrije zuur werd opgelost in tetrahydrofuran. Een gelijk volume water werd toegevoegd en de pH van de verkregen oplossing werd ingesteld op 6,8 met verdunde natriumhydroxyde-oplossing. Het tetrahydrofuran werd in vacuüm verwijderd en de resterende waterige oplossing werd gevriesdroogd
 10 waardoor 45 mg van het natriumzout van het gewenste produkt werden verkregen. Het KMR spectrum (aceton-D₆) van het vrije zuur vertoonde absorpties bij 5,6 en 5,7 (2 stel doubletten, 1H (3:1), J = 4Hz); 4,92 en 5,3 (2 stel doubletten, 1H (3:1), J = 4Hz); 4,56 (s, 3H); 1,7 (s, 3H) en 1,3 en 1,36 (2 singuletten (3:1), 3H) ppm.

15 Voorbeeld XX

6β-Chloorpenicillaanzuur sulfonnatriumzout.

Aan een oplossing van 150 mg 6β-chloorpenicillaanzuur natriumzout in 5 ml water werd bij 0-5° C druppelsgewijze een
 20 oplossing van 185 mg kaliumpermanganaat en 0,063 ml 85 %-ig fosforzuur in 5 ml water toegevoegd. De pH werd op 6,0-6,5 gehouden door voorzichtig toevoegen van verdunde natriumhydroxyde-oplossing. Wanneer de permanganaat-kleur aanwezig blijft wordt de druppelsgewijze toevoeging gestaakt. Een kleine hoeveelheid natriumbisulfiet werd
 25 toegevoegd om de permanganaatkleur te doen verdwijnen. Het reactiemengsel werd door supercel gevoerd en 25 ml ethylacetaat werden aan het filtraat toegevoegd. De pH werd ingesteld op 1,8 met 6n zoutzuur en de organische fase werd afgescheiden. De waterige fase werd verder geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 10 ml). De organische
 30 fase en de wassingen werden gecombineerd, teruggewassen met water en een verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuüm leverde 118 mg van het gewenste zuur.

35 Het zuur werd opgelost in tetrahydrofuran, waaraan een gelijk volume water was toegevoegd. De pH werd ingesteld op

6,8 met een verdunde natriumhydroxyde-oplossing. Het tetrahydrofuran werd in vacuüm verwijderd en het residu werd gevriesdroogd, waardoor 90 mg werden verkregen van het natriumzout van het gewenste produkt. Het KMR spectrum (aceton-D₆) van het vrije zuur vertoonde
 5 absorpties bij 5,82 (d, 1H, J = 4Hz); 5,25 (d, 1H, J = 4Hz); 4,54 (s, 1H); 1,65 (s, 3H) en 1,5 (s, 3H) ppm

Voorbeeld XXI

6β-Chloorpenicillaanzuursulfon.

10 6-Chloor-6-joodpenicillaanzuursulfon.

Aan een suspensie van 3,0 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzuur in een mengsel van 25 ml methyleenchloride en 15 ml water werd voldoende 3n natriumhydroxyde-oplossing toegevoegd om een pH te verschaffen van 7,0. De waterige fase werd afgescheiden en de
 15 organische laag werd verscheidene keren met water geëxtraheerd. De waterige fase en de wassingen werden gecombineerd, gekoeld op 5° C en druppelsgewijze in een tijdbestek van 20 min. behandeld met een oplossing die bestond uit 1,64 g kaliumpermanganaat en 0,8 ml fosforzuur in 25 ml water. De temperatuur werd op 5-8° C gehouden en de
 20 pH werd door toevoegen van 3n natriumhydroxyde-oplossing in het traject van 5,5-6,0 gehouden.

Ethylacetaat (3,0 ml) werd aan het reactiemengsel toegevoegd en de pH werd ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur. Een 10 %-ige oplossing van natriumbisulfiet (20 ml) werd druppelsgewijze
 25 toegevoegd waarbij de pH beneden 1,6 werd gehouden met 6n zoutzuur. De lagen werden gescheiden en de waterige fase werd verder geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde ethylacetaatlaag en de wassingen werden gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuüm geconcentreerd waardoor 2,4 g van het gewenste tussenprodukt met smpt.
 30 137-139° C werden verkregen.

6β-Chloorpenicillaanzuursulfon.

Aan een oplossing van 3,02 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzuursulfon in 125 ml toluen bij 0-5° C worden onder een stikstofdeken 1,08 ml triethylamine, gevolgd door 0,977 ml trimethylsilylchloride, toegevoegd. Na 5 min. roeren bij 0-5° C, 60 min. bij
 35

25° C en 30 min. bij 50° C wordt het reactiemengsel gekoeld tot 25° C en wordt het triethylaminehydrochloride verwijderd door filtreren. Aan het verkregen filtraat worden 15 mg azobisisobutyronitrile toegevoegd, gevolgd door 2,02 ml tribenzyltinhydride. Het mengsel wordt 15 min. met ultraviolet licht bestraald onder uitwendig koelen om de temperatuur rond 20-25° C te houden. Het oplosmiddel wordt in vacuüm verwijderd en het residu wordt opgelost in een 1:1 mengsel van tetrahydrofuran-water. De pH wordt ingesteld op 7,0 en het tetrahydrofuran wordt onder verlaagde druk verwijderd.

10 De resterende waterige oplossing werd geëxtraheerd met diethylether, gevolgd door toevoegen van een gelijk volume ethylacetaat. De pH wordt ingesteld op 1,8 met 6n zoutzuur en de organische fase wordt afgescheiden. De waterige fase wordt verder geëxtraheerd met ethylacetaat en de gecombineerde organische laag en de wassingen worden

15 onder vacuüm tot droog geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen dat identiek is met dat uit voorbeeld XX.

Voorbeeld XXII

Uitgaande van een geschikt penicillaanzuur en met toepassing van de methode van het aangegeven voorbeeld worden de

20 volgende verbindingen bereid:

Formule 1, R ₁ = H		
R	N	Methode
I	1	Voorbeeld XIX
I	2	Voorbeeld XXI
25 F	1	Voorbeeld XIX
F	2	Voorbeeld XX
F	2	Voorbeeld XXI
CH ₃ O	1	Voorbeeld XIX
CH ₃ O	2	Voorbeeld XXI
30 C ₂ H ₅ O	1	Voorbeeld XIX
C ₂ H ₅ O	2	Voorbeeld XX
n-C ₃ H ₇ O	1	Voorbeeld XIX
i-C ₃ H ₇ O	2	Voorbeeld XX
i-C ₃ H ₇ O	2	Voorbeeld XXI
35 n-C ₄ H ₉ O	1	Voorbeeld XIX

<u>R</u>	<u>N</u>	<u>Methode</u>
n-C ₄ H ₉ O	2	Voorbeeld XXI
s-C ₄ H ₉ O	1	Voorbeeld XIX

Voorbeeld XXIII

5 6β-Broompenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

Aan een oplossing van 280 mg 6β-broompenicillaanzuur in 2 ml N,N-dimethylformamide worden 260 mg diisopropylethylamine toegevoegd, gevolgd door 155 mg chloormethylpivalaat en 15 mg natriumjodide. Het reactiemengsel wordt 24 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna verdund met ethylacetaat en water. De pH wordt ingesteld op 7,5 en daarna wordt de ethylacetaatlaag afgescheiden en drie keer gewassen met water en één keer met verzadigde natriumchloride-oplossing. De ethylacetaatoplossing wordt vervolgens gedroogd met behulp van watervrij natriumsulfaat en in vacuum ingedampt waardoor de in de aanhef genoemde verbinding wordt verkregen.

Voorbeeld XXIV

Reactie van het geschikte 6-halogeopenicillaanzuur met ftalid-3-ylchloride, crotonolacton-4-ylchloride, γ-butyrolacton-4-ylchloride of het benodigde alkanoyloxymethylchloride, 1-(alkanoyloxy)ethylchloride, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylchloride, alkoxy-carbonyloxymethylchloride, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylchloride of 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylchloride volgens de methode van voorbeeld XXIII levert respectievelijk de volgende verbindingen:

25 ftalid-3-yl 6-β-chloorpenicillanaat;
ftalid-3-yl-6-β-fluorpenicillanaat;
ftalid-3-yl 6-β-methoxy-penicillanaat;
crotonolacton-4-yl 6-β-broompenicillanaat;
crotonolacton-4-yl 6-β-joodpenicillanaat;
30 crotonolacton-4-yl 6-β-ethylthiopenicillanaat;
γ-butyrolacton-4-yl 6-β-broompenicillanaat;
γ-butyrolacton-4-yl 6-β-fluorpenicillanaat;
γ-butyrolacton-4-yl 6-β-ethoxy-penicillanaat;
acetoxymethyl 6-β-broompenicillanaat;
35 pivaloyloxymethyl 6-β-methylthiopenicillanaat;

- hexanoyloxymethyl 6- β -methylthiopenicillanaat;
 1-(acetoxy)ethyl 6- β -n-propoxyphenicillanaat;
 1-(isobutyryloxy)ethyl 6- β -chloropenicillanaat;
 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl 6- β -methylthiopenicillanaat;
 5 methoxycarbonyloxymethyl 6- β -broompenicillanaat;
 n-propoxycarbonyloxymethyl 6- β -methoxyphenicillanaat;
 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl 6- β -joodpenicillanaat;
 1-(butoxycarbonyloxy)ethyl 6- β -i-propocypenicillanaat;
 1-methyl-1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl 6- β -broompenicillanaat; en
 10 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)ethyl 6- β -fluorpenicillanaat.

Voorbeeld XXV

6 β -Broompenicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon.

6,6-Dibroompenicillaanzure pivaloyloxymethylester

15 sulfon.

Aan een oplossing van 1,8 g 6,6-dibroompenicillaanzure pivaloyloxymethylester in 50 ml chloroform worden 1,63 g 80 %-ig m-chloorperbenzoëzuur toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt een nacht lang bij kamertemperatuur geroerd. Water (30 ml)
 20 werd toegevoegd aan het reactiemengsel alsmede voldoende natriumbisulfiet om een negatieve zetmeel-jood papierproef te verkrijgen. De pH werd ingesteld op 7,5 met verdunde natriumhydroxyde-oplossing en de organische fase werd afgescheiden. De waterige fase werd verder geëxtraheerd met chloroform en de organische fase en de wassingen
 25 werden gecombineerd, gedroogd boven natriumsulfaat en tot droog geconcentreerd. Het residu werd gechromatografeerd op 250 g siliciumdioxidegel met behulp van chloroform als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten werden gecombineerd en geconcentreerd waardoor 1,2 g van het gewenste produkt werden verkregen.

30 6 β -Broompenicillaanzure pivaloyloxymethylester
sulfon.

Aan een oplossing van 1,15 g 6,6-dibroompenicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon in 10 ml toluen worden onder een stikstofdeken 500 mg trifenviltinhydride en een paar kristallen
 35 azobisisobutyronitrile toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel

wordt 30 min. op 40° C verwarmd. Een aanvullende 250 mg hydride en kleine hoeveelheden nitrile worden toegevoegd en het verwarmen wordt nog 30 min. voortgezet. Het oplosmiddel wordt in vacuüm verwijderd en het residu wordt behandeld met 150 ml chloroform. Het mengsel wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met chloroform met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en in vacuüm geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

10 Voorbeeld XXVI

6β-Chloorpenicillaanzure acetoxymethylester sulfoxyde.

6-Chloor-6-joodpenicillaanzure acetoxymethylester sulfoxyde.

15 Aan een oplossing van 1,2 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzure acetoxymethylester in 55 ml chloroform worden 1,06 g 80 %-ig m-chloorperbenzoëzuur toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt een nacht lang bij kamertemperatuur geroerd. Water (35 ml) wordt toegevoegd en de overmaat perzuur wordt ontleed door
20 zorgvuldig toevoegen van natriumbisulfietoplossing met gebruikmaking van zetmeel-jood papier als indicator. De pH van de waterige fase werd ingesteld op 7,5 en de waterige fase werd afgescheiden. De waterige fase werd geëxtraheerd (2 x 10 ml) met chloroform en daarna weggeworpen. De oorspronkelijke chloroformlaag en de wassingen worden
25 gecombineerd, gewassen met een verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Het residu wordt na verwijdering van het oplosmiddel in vacuüm, opgelost in 60 ml chloroform en gechromatografeerd op 250 g siliciumdioxidegel met gebruikmaking van chloroform als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en het oplosmiddel wordt onder verlaagde druk verwijderd.

6β-Chloorpenicillaanzure acetoxymethylester sulfoxyde.

35 Onder watervrije omstandigheden en onder een stikstofdeken worden 2,63 ml tri-n-butylinhydride toegevoegd aan een oplossing van 4,35 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzure acetoxymethyl-

ester sulfoxyde in 150 ml droge toluëen en het verkregen reactiemengsel wordt 20 min. bij 80° C geroerd. Water (50 ml) wordt toegevoegd aan het reactiemengsel en de organische fase wordt afgescheiden. De organische fase wordt in vacuum geconcentreerd en het residu wordt opgelost in 75 ml chloroform. De verkregen oplossing wordt gechromatografeerd op 200 g siliciumdioxidegel met gebruikmaking van chloroform als elutiemiddel. De fracties die het gewenste produkt bevatten worden gecombineerd en in vacuum tot droog ingedampt.

Voorbeeld XXVII

Uitgaande van een geschikte 6,6-digesubstitueerde penicillaanzure ester en met gebruikmaking van de aangegeven methode worden de volgende verbindingen met formule 1 bereid:

	R	n	Methode	R ₁
15	Cl-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	Br-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	Cl-	1	Voorbeeld XXVI	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
	Cl-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	Cl-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH(CH ₃) ₂
20	Cl-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃
	F-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	F-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	F-	2	Voorbeeld XXV	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
	F-	1	Voorbeeld XXVI	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CCH ₃
25	F-	2	Voorbeeld XXV	-CH(CH ₃)O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃
	F-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	Br-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	Br-	1	Voorbeeld XXVI	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
	Br-	2	Voorbeeld XXV	-C(CH ₂) ₂ O ₂ CCH ₃
30	Br-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃
	Br-	2	Voorbeeld XXV	-CH(CH ₃)O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃
	CH ₃ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	CH ₃ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	CH ₃ O-	2	Voorbeeld XXV	-CH(CH ₃)O ₂ CCH(CH ₃) ₂
35	C ₂ H ₅ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃

	R	n	Methode	R ₁
	C ₂ H ₅ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
	C ₂ H ₅ O-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ CCH(CH ₃) ₂
5	n-C ₃ H ₇ O-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃
	n-C ₃ H ₇ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	n-C ₃ H ₇ O-	1	Voorbeeld XXVI	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CCH ₃
	i-C ₃ H ₇ O	1	Voorbeeld XXVI	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CCH ₃
	i-C ₃ H ₇ O-	2	Voorbeeld XXV	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CCH ₃
10	i-C ₃ H ₇ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH(CH ₃) ₂
	n-C ₄ H ₉ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	n-C ₄ H ₉ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	s-C ₄ H ₉ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	s-C ₄ H ₉ O-	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
15	s-C ₄ H ₉ O-	1	Voorbeeld XXVI	-HC ₂ O ₂ CCH ₂ CH ₃
	s-C ₄ H ₉ O-	1	Voorbeeld XXVI	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
	I	1	Voorbeeld XXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	I	2	Voorbeeld XXV	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
	I	1	Voorbeeld XXVI	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
20	I	2	Voorbeeld XXV	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CCH ₃
	I	2	Voorbeeld XXV	-CH(CH ₃)O ₂ CCH(CH ₃) ₂

Voorbeeld XXVIII

6β-Methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon.

25 6-Broom-6-methylpenicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon.

Aan 12,37 g 6,6-dibroom-penicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon in 175 ml tetrahydrofuran in een kolf voorzien van een roerder, koude temperatuur thermometer en stikstof-toevoer en gekoeld op -75° C, worden 9,4 ml van een 2,6 molaire oplossing van tert.butylmagnesiumchloride in tetrahydrofuran in een tijdbestek van 5 min. toegevoegd. Het reactiemengsel wordt 20 min. bij -75° C geroerd en daarna behandeld met 3,09 g methyl methylthio-sulfonaat. Het roeren wordt 3 uur bij -75° C voortgezet, en nog 35 1 uur bij -50° C en 2 uur bij 0° C. Aziijnzuur (3,5 ml) wordt aan het

reactiemengsel toegevoegd en de verkregen oplossing wordt 15 min. geroerd. Het reactiemengsel wordt daarna in vacuüm geconcentreerd en het residu wordt verdeeld tussen water-ethylacetaat (50 ml/50 ml). De waterige laag wordt verder geëxtraheerd met ethylacetaat (50 ml) en de gecombineerde organische extracten worden één keer gewassen met water en daarna met een verzadigde pekeloplossing. De ethylacetaatlaag wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd waardoor het ruwe produkt wordt verkregen.

De resterende olie wordt gechromatografeerd op 500 g siliciumdioxidegel met behulp van chloroform als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en geconcentreerd waardoor het gewenste materiaal wordt verkregen.

6 β -Methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethyl-
ester sulfon.

Onder een stikstofdeken en onder watervrije omstandigheden wordt een oplossing van 1,45 g 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon en 0,81 ml tri-n-butyltinhydride in 50 ml toluen 3 uur op 50° C verwarmd. Het toluen wordt in vacuüm verwijderd en het residu wordt behandeld met 25 ml ethylacetaat. Het gewenste produkt kristalliseert uit bij een nacht lang staan in de kou.

Voorbeeld XXIX

Met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XXVIII en uitgaande van het geschikte penicillaanzure ester sulfon of sulfoxyde en het vereiste alkylmethylthiosulfonaat worden de volgende verbindingen bereid:

- 6- β -methylthiopenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfoxyde;
- 6- β -methylthiopenicillaanzure 1-(acetoxymethylester sulfon);
- 6- β -ethylthiopenicillaanzure pivaloyloxymethylester sulfon;
- 6- β -ethylthiopenicillaanzure crotonolacton-4-ylester sulfoxyde;
- 6- β -methylthiopenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester sulfon;
- 6- β -n-propylthiopenicillaanzure acetoxymethylester sulfoxyde;
- 6- β -isopropylthiopenicillaanzure hexanoyloxymethylester sulfon;

6- β -isopropylthiopenicillaanzure 1-(isobutyryloxy)ethylester sulfoxyde;

6- β -n-butylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(acetoxy)ethylester sulfoxyde;

5 6- β -n-butylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(hexanoyloxymethyl)ethylester sulfon;

6- β -sec.butylthiopenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester sulfon;

10 6- β -sec.butylthiopenicillaanzure propoxycarbonyloxymethylester sulfoxyde;

6- β -methylthiopenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester sulfoxyde;

6- β -ethylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)ethylester sulfon; en

15 6- β -methylthiopenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethylester sulfoxyde.

Voorbeeld XXX

6 β -Broompenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester sulfon.

20 6,6-Dibroompenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester sulfon.

Onder een stikstofdeken werden 240 mg lithiumhydroxyde toegevoegd aan 3,91 g 6,6-dibroompenicillaanzuursulfon in 30 ml dimethylsulfoxyde en de verkregen oplossing werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Vervolgens werden 810 mg tetrabutylammoniumbromide, 0,56 ml N-methylmorfoline en 3,64 g α -chloordiethylcarbonaat in de aangegeven volgorde aan het reactiemengsel toegevoegd en het reactiemengsel werd een nacht lang bij kamertemperatuur geroerd.

30 Het reactiemengsel werd uitgegoten in 50 ml 0,1 n zoutzuur en gewassen met diethylether. Verwijdering van de ether leverde 2,98 g ruw produkt als een bruine olie. Een monster van 500 mg werd gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met behulp van ethylacetaat-hexaan (1:2 op volumebasis) als elutiemiddel waardoor
35 een monster zuiver produkt van 210 mg werd verkregen.

6 β -Broompenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)-
ethylester sulfon.

Aan een oplossing van 2,53 g 6,6-dibroompenicil-
laanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester sulfon in 125 ml droge
5 tolueen, gekoeld op -5° C, worden 1,82 g difenylbenzyltinhydride
toegevoegd, gevolgd door 10 mg azobisisobutyronitrile. De verkregen
oplossing wordt 20 min. met ultraviolet licht bestraald onder uit-
wendig koelen om de temperatuur op 25° C te houden. Het oplosmiddel
wordt in vacuum verwijderd en het residu wordt opgelost in een 1:1
10 mengsel van ethylacetaat-water en de pH wordt ingesteld op 6,8. Het
ethylacetaat wordt afgescheiden en de waterige laag wordt verder
geëxtraheerd met vers ethylacetaat. De organische fase en de wassin-
gen worden gecombineerd, gewassen met water en een verzadigde pek-
oplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijdering van het
15 oplosmiddel onder verlaagde druk levert het gewenste produkt.

Voorbeeld XXXI

Uitgaande van een geschikt 6,6-digesubstitueerd
penicillaanzure ester sulfon of sulfoxyde en met gebruikmaking van
de methode van voorbeeld XXX worden de volgende verbindingen bereid:

- 20 6- β -fluorpenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfoxyde;
6- β -fluorpenicillaanzure crotonolacton-4-ylester sulfoxyde;
6- β -fluorpenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)-
ethylester sulfon;
25 6- β -fluorpenicillaanzure 1-(butoxycarbonyloxy)ethylester
sulfon;
6- β -fluorpenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester sulfoxyde;
6- β -chloorpenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfoxyde;
6- β -chloorpenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester
sulfoxyde;
30 6- β -chloorpenicillaanzure crotonolacton-4-ylester sulfon;
6- β -chloorpenicillaanzure 1-(propoxycarbonyloxy)ethylester
sulfoxyde;
6- β -chloorpenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)-
ethylester sulfoxyde;
35 6- β -chloorpenicillaanzure ethoxycarbonyloxymethylester sulfon;

- 6- β -broompenicillaanzure 1-methyl-1-(propoxycarbonyloxy)-
ethylester sulfon;
- 6- β -broompenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester
sulfoxyde;
- 5 6- β -broompenicillaanzure 1-(butoxycarbonyloxy)ethylester
sulfoxyde;
- 6- β -broompenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfoxyde;
- 6- β -broompenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester sulfon;
- 6- β -joodpenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfoxyde;
- 10 6- β -joodpenicillaanzure crotonolacton-4-ylester sulfon;
- 6- β -joodpenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester sul-
foxyde;
- 6- β -joodpenicillaanzure propoxycarbonyloxymethylester sul-
foxyde;
- 15 6- β -joodpenicillaanzure 1-(butoxycarbonyloxy)ethylester
sulfon;
- 6- β -joodpenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)
ethylester sulfoxyde;
- 6- β -methoxyphenicillaanzure methoxycarbonyloxymethylester-
sulfoxyde;
- 20 6- β -methoxyphenicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester
sulfoxyde;
- 6- β -methoxyphenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyl-
oxy)ethylester sulfoxyde;
- 25 6- β -ethoxyphenicillaanzure γ -butyrolacton-4-ylester sulfon;
- 6- β -ethoxyphenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfoxyde;
- 6- β -n-propoxyphenicillaanzure 1-(propoxycarbonyloxy)ethyl-
ester sulfoxyde;
- 6- β -isopropoxyphenicillaanzure 1-methyl-1-(methoxycarbonyl-
oxy)ethylester sulfon;
- 30 6- β -n-butoxyphenicillaanzure ftalid-3-ylester sulfon;
- 6- β -sec.butoxyphenicillaanzure ethoxycarbonyloxymethylester
sulfon;
- 6- β -n-butoxyphenicillaanzure γ -crotonolactonylester sulfon;
- 35 6- β -n-butoxyphenicillaanzure 1-methyl-1-(butoxycarbonyloxy)-

ethylester sulfoxyde; en

6- β -n-butoxypenicillaanzure 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethylester sulfoxyde.

Voorbeeld XXXII

5 6- β -Broompenicillaanzuur.

Een mengsel van 5,0 g 6,6-dibroompenicillaanzuur, 1,54 ml triethylamine en 100 ml benzeen werd onder een stikstofdeken geroerd tot een oplossing was verkregen. De oplossing werd gedurende 10 2-3 min. op 0-5° C gekoeld en 1,78 ml trimethylsilylchloride werden toegevoegd. Het reactiemengsel werd 2-3 min. bij 0-5° C geroerd en daarna 35 min. bij 50° C. Het gekoelde reactiemengsel werd afgefiltereerd en het filtraat werd afgekoeld tot 0-5° C. Een kleine hoeveelheid azobisisobutyronitrile werd toegevoegd, gevolgd door 3,68 15 ml tri-n-butyltinhydride. De reactiekolf werd 15 min. met ultraviolet licht bestraald en daarna werd het reactiemengsel 1 ¼ uur bij 25° C geroerd. Het reactiemengsel werd opnieuw 15 min. bestraald en daarna werd het roeren 2¼ uur voortgezet. Op dit punt werd een aanvullende kleine hoeveelheid azobisisobutyronitrile toegevoegd, 20 gevolgd door 0,6 ml tri-n-butyltinhydride en het mengsel werd opnieuw 30 min. bestraald. Het oplosmiddel werd vervolgens door verdampen in vacuum verwijderd en aan het residu werden 5 %-ige natriumbicarbonaatoplossing en diethylether toegevoegd. Het tweefasensysteem werd krachtig geschud gedurende 10 min. en daarna werd de pH 25 ingesteld op 2,0. De etherische laag werd verwijderd, gedroogd en in vacuum ingedampt, waardoor 2,33 g van een olie werden verkregen. De olie werd omgezet in een natriumzout met natriumbicarbonaat, gevolgd door vriesdrogen van de aldus verkregen oplossing. Dit leverde het natriumzout van 6 β -broompenicillaanzuur, verontreinigd 30 met een kleine hoeveelheid van het α -isomeer.

Het natriumzout werd gezuiverd door chromatografieren op Sephadex LH-20 (handelsmerk). Het KMR spectrum (D₂O) van het aldus verkregen produkt vertoonde absorpties bij 5,56 (s, 2H); 4,25 (s, 1H); 1,60 (s, 3H) en 1,50 (s, 3H) ppm.

35

Voorbeeld XXXIII6 β -Broompenicillaanzuur.

5 Aan 4000 ml droog toluen werden 1000 g 6,6-di-
broompenicillaanzuur en 390 ml triethylamine toegevoegd en de ver-
kregen brij werd langzaam gekoeld tot 20-25° C. Trimethylchloride
(355 ml) werd druppelsgewijze in een tijdbestek van 10 min. toege-
voegd en men liet het reactiemengsel opwarmen tot 25° C. Het tri-
ethylaminehydrochloride werd afgefiltreerd en de vaste stoffen wer-
10 den gewassen met 1,75 l toluen. Aan de combinatie van oorspronke-
lijk filtraat en wassingen werden in een kolf onder een stikstof-
deken 733 ml tri-n-butyltinhydride in 1000 ml toluen toegevoegd
met een snelheid van 18-20 ml/min. Nadat de toevoeging voltooid
was werd het reactiemengsel een uur lang geroerd en daarna verdund
15 met 7 l verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De lagen werden ge-
scheiden en de organische laag werd verder geëxtraheerd met een
aanvullende 3 l verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De waterige
laag en de extracten werden gecombineerd, behandeld met 5 l ethyl-
acetaat en behandeld met voldoende 12n zoutzuur om de pH op 1,55 te
20 brengen. De ethylacetaatlaag werd afgescheiden en de waterige laag
werd verder geëxtraheerd met 2,5 l ethylacetaat. De oorspronkelijke
laag en de extracten werden gecombineerd, gedroogd boven natrium-
sulfaat en behandeld met 2,26 l van een ethylacetaatoplossing die
een equivalente hoeveelheid natrium 2-ethylhexanoaat bevatte. Het
25 neergeslagen natriumzout werd een nacht lang op 8-10° C gehouden en
daarna afgefiltreerd en gedroogd waardoor 391,5 g kristallijn
materiaal werden verkregen.

 Het bovengenoemde natriumzout (380 g) werd opge-
lost in 1,9 l gedeïoniseerd water bij 8° C en vervolgens behandeld
30 met voldoende 6n zoutzuur om een pH van 1,5 te verschaffen. Na 1 uur
roeren in de koude (3-5° C) werd het neergeslagen vrije zuur afge-
filtreerd en gewassen met 500 ml koud water. Aan het water natte
vrije zuur werden in 2 l ethylacetaat bij 8° C 100 ml water toege-
voegd en de pH werd ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur. De organische
35 laag werd afgescheiden en de waterige laag werd verder geëxtraheerd

met ethylacetaat. De organische laag en de extracten werden gecombineerd, behandeld met houtskool en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Aan het geroerde ethylacetaat wordt 1 equivalent natrium 2-ethylhexanoaat in 811 ml ethylacetaat toegevoegd. Na 1½ uur roeren werden de neergeslagen vaste stoffen afgefiltreerd en gedroogd, waardoor 262 g natriumzout van 6β-broompenicillaanzuur werden verkregen.

Om de verbinding verder te zuiveren werd het bovengenoemde natriumzout opgelost in 1300 ml gedeïoniseerd water en de pH werd ingesteld op 1,3 bij 6-8° C. De neergeslagen vaste stoffen werden 1½ uur bij 6-8° C geroerd en afgefiltreerd en gewassen met 300 ml water. Het vrije zuur werd behandeld met 2 l ethylacetaat en 200 ml water en de pH werd met 6n zoutzuur ingesteld op 1,35-1,40. De organische laag werd afgescheiden en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Aan het filtraat werden 802 ml ethylacetaat dat een equivalente hoeveelheid natrium 2-ethylhexanoaat bevatte, toegevoegd. Het neergeslagen natriumzout werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd, afgefiltreerd en gedroogd, waardoor 227 g van het gewenste kristallijne natriumzout werden verkregen.

Een monster van 40,0 g van het bovengenoemde natriumzout werd toegevoegd aan 200 ml water en de verkregen oplossing werd bij ijsbad temperatuur behandeld met 6n zoutzuur tot een pH van 1,6. Het neergeslagen vrije zuur werd afgefiltreerd, twee keer tot een brij opgeslagen in water en vervolgens in vacuum bij kamertemperatuur een nacht lang gedroogd, waardoor 34,05 g van de gewenste kristallijne verbinding met smpt. 190-195° C (ontl.) werden verkregen.

Analyse berekend voor $C_8H_{10}NO_3SBr$:

C 34,3; H 3,6; N 5,0

Gevonden:

C 34,4; H 3,7; N 5,0.

$[\alpha]_D^{20} = +292^\circ$.

Voorbeeld XXXIV

6β-Broompenicillaanzuur sulfoxydenatriumzout.

Aan 255 mg natriumzout van 6β-broompenicillaanzuur in 5 ml water werden 182 mg natriumperjodaat toegevoegd en de

verkregen oplossing werd 3 uur bij kamertemperatuur geroerd. Ethyl-
 acetaat (30 ml) werd aan de reactie-oplossing toegevoegd en voldoen-
 de 6n zoutzuur werd toegevoegd om de pH in te stellen op 1,3. De
 ethylacetaatlaag werd afgescheiden, teruggewassen met een verzadigde
 5 pekeloplossing en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel
 werd in vacuüm verwijderd en het resterende produkt werd vervolgens
 opgelost in water dat een equivalente hoeveelheid natriumbicarbonaat
 bevatte. Vriesdrogen van de waterige oplossing leverde 235 mg van
 het gewenste produkt als een natriumzout.

10 Voorbeeld XXXV

6 β -Broompenicillaanzuur sulfonnatriumzout.

Aan een oplossing van 255 mg natriumzout van 6 β -
 broompenicillaanzuur in 5 ml water werden 140 mg kaliumpermanganaat
 15 en 0,11 ml fosforzuur in 3 ml water toegevoegd terwijl de pH op
 6,0-6,4 werd gehouden door voorzichtig toevoegen van waterig natrium-
 hydroxyde. Het reactiemengsel werd 15-20 min. bij 0-5° C geroerd en
 werd daarna behandeld met 50 ml ethylacetaat. De pH werd ingesteld
 op 1,5 met 6n zoutzuur en 330 mg natriumbisulfiët werden in één keer
 20 toegevoegd. De pH werd ingesteld op 1,7 en de ethylacetaatlaag werd
 afgescheiden en teruggewassen met een verzadigde pekeloplossing.
 Verwijderen van het oplosmiddel in vacuüm leverde het produkt als
 een olie, 216 mg.

Het vrije zuur, gesuspendeerd in 10 ml ethylace-
 25 taat, werd toegevoegd aan 10 ml water, dat 57 mg natriumbicarbonaat
 bevatte. De waterige laag werd afgescheiden en gevriesdroogd, waar-
 door 140 mg van de gewenste verbinding als het natriumzout werden
 verkregen.

Voorbeeld XXXVI

30 6 β -Broompenicillaanzuur sulfonnatriumzout.

6-Broom-6-joodpenicillaanzuur.

Aan 10 ml 2,5n zwavelzuur, 6,21 g joodbromide en
 2,76 g natriumnitriet in 75 ml methyleenchloride, gekoeld op 0 tot
 36 -5° C, werden 4,32 g 6 β -aminopenicillaanzuur in een tijdbestek van

15 min. toegevoegd. Na 20 min. roeren bij -5° C werden 100 ml 10 %-ig natriumbisulfiet toegevoegd waarbij gezorgd werd dat de temperatuur van het reactiemengsel beneden 10° C bleef. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd geëxtraheerd met methyleenchloride
 5 (3 x 50 ml). De combinatie van de organische laag en de extracten werd gewassen met een verzadigde pekeloplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en in vacuum geconcentreerd, waardoor 5,78 g van het gewenste tussenprodukt met smpt. $145-147^{\circ}$ C, werden verkregen.

6-Broom-6-joodpenicillaanzuursulfon.

10 Aan 4,05 g 6-broom-6-joodpenicillaanzuur in 30 ml methyleenchloride en afgedekt met 60 ml water werd voldoende 3n natriumhydroxyde toegevoegd om een pH van 7,0 te verschaffen. De waterige laag werd afgescheiden, gekoeld tot 5° C en druppelsgewijze in een tijdbestek van 15 min. behandeld met 1,93 g kaliumpermanganaat
 15 en 1 ml 85 %-ig fosforzuur in 30 ml water. De pH werd op 5,8-6,2 gehouden door toevoegen van 3n natriumhydroxyde en de temperatuur werd op 5° C gehouden. Na voltooiën van het toevoegen werden 100 ml ethylacetaat toegevoegd en de pH werd verlaagd tot 1,5 met 6n zoutzuur. Een 10 %-ige natriumbisulfietoplossing (30 ml) werd toegevoegd
 20 tot het reactiemengsel bleek geel werd. De organische laag werd afgescheiden en de waterige laag werd geëxtraheerd met ethylacetaat (4 x 50 ml). De organische laag en de extracten werden gecombineerd, gewassen met een verzadigde pekeloplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verlaagde druk geconcentreerd waardoor 3,6 g
 25 in de aanhef genoemd produkt werden verkregen met smpt. $151-153^{\circ}$ C.

6 β -Broompenicillaanzuursulfonnatriumzout.

Aan een oplossing van 3,36 g 6-broom-6-joodpenicillaanzuursulfon in 130 ml toluen worden bij 5° C onder een stikstofdeken 1,09 ml triethylamine toegevoegd, gevolgd door 1,3 g dime-
 30 thyl-tert.butylsilylchloride. Het roeren wordt 5 min. bij 5° C voortgezet en daarna nog 60 min. bij 25° C en 30 min. bij 45° C waarna het reactiemengsel weer wordt gekoeld tot 25° C. Het triethylaminehydrochloride wordt door filtreren verwijderd en 15 mg azobisisobutyronitrile en 2,04 ml dibenzylfenyltinhydride worden aan het fil-
 35 traat toegevoegd. Het mengsel wordt 15 min. met ultraviolet licht

bestraald onder uitwendig koelen om de temperatuur rond 20-25° C te houden. Het oplosmiddel wordt in vacuum verwijderd en het resterende materiaal wordt opgelost in een 1:1 mengsel van tetrahydrofuran-water. De pH wordt ingesteld op 7,0 en het tetrahydrofuran wordt onder ver-
 5 laagde druk verwijderd. De waterige fase wordt behandeld met 100 ml ethylacetaat en de pH wordt ingesteld op 1,8 met 6n zoutzuur. De organische laag wordt afgescheiden en de waterige laag wordt verder geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische laag en de extracten worden gecombineerd, teruggewassen met een verzadigde pekeloplossing
 10 en gedroogd boven natriumsulfaat. De organische oplossing wordt dan behandeld met 2,2 g natrium 2-ethylhexanoaat in ethylacetaat waarna 1 uur wordt geroerd. Het verkregen neergeslagen zout wordt afgefiltreerd en gedroogd.

Voorbeeld XXXVII

15 6B-Broompenicillaanzure acetoxymethylester.

6,6-Dibroompenicillaanzure acetoxymethylester.

Aan een oplossing van 5 g 6,6-dibroompenicillaanzuur en 900 mg diisopropylethylamine in 50 ml aceton en 50 ml acetonitrile werden 0,7 ml acetoxymethylbromide toegevoegd en de verkregen
 20 oplossing werd 48 uur bij kamertemperatuur geroerd. Een aanvullende 0,7 ml bromide en 900 mg amine werden daarna toegevoegd en het roeren werd nog 48 uur voortgezet. Het oplosmiddel werd in vacuum verwijderd en het residu werd behandeld met ethylacetaat en afgefiltreerd. Het
 25 filtraat werd gewassen met water, in zoutzuur en verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en werd vervolgens gedroogd boven natriumsulfaat. Het residu dat achterbleef nadat het oplosmiddel in vacuum was verwijderd, werd gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met methyleenchloride als elutiemiddel. De fracties die het gewenste
 30 materiaal bevatten werden gecombineerd en geconcentreerd, waardoor een kleurloze olie werd verkregen die bij staan vast werd. Omkristalliseren van een gedeelte leverde het analytische monster met smpt. 79-82° C. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 5,78 (s, 3H); 4,51 (s, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,61 (s, 3H) en 1,48 (s,
 35 3H) ppm.

6 β -Broompenicillaanzure acetoxymethylester.

Een mengsel van 430 mg 6,6-dibroompenicillaanzure acetoxymethylester en 350 mg trifenyltinhydride werd onder een stikstofdeken bij 90° C gedurende 5 uur verwarmd. Het residu werd gechromatografeerd op 120 g siliciumdioxidegel met methyleenchloride als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten werden gecombineerd en in vacuum geconcentreerd waardoor het gewenste produkt werd verkregen. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 5,81 (s, 2H); 5,65 (s, 2H); 4,51 (s, 1H); 2,05 (s, 3H); 1,65 (s, 3H) en 1,48 (s, 3H) ppm.

Voorbeeld XXXVIII6 β -Broompenicillaanzure pivaloyloxymethylester.6,6-Dibroompenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

Aan een oplossing van 1,8 ml pivaloyloxymethylchloride en 5 g 6,6-dibroompenicillaanzuur in 15 ml dimethylformamide werden bij 0° C 1,9 ml triethylamine toegevoegd en het verkregen reactiemengsel werd 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 150 ml water en 150 ml ethylacetaat en de pH werd ingesteld op 2,0 met 6n zoutzuur. De organische fase werd gewassen met water, waterige natriumbicarbonaatoplossing en een verzadigde pekeloplossing en vervolgens gedroogd boven magnesiumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuum leverde 4,7 g van een rode olie die gezuiverd werd door kolomchromatografie, smpt. 98-99° C. Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 5,80 (s, 2H); 5,75 (s, 1H); 4,5 (s, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,47 (s, 3H) en 1,21 (s, 9H) ppm.

6- β -Broompenicillaanzure pivaloyloxymethylester.

De reductiemethode als gebruikt in voorbeeld XXXVII werd toegepast voor 6,6-dibroompenicillaanzure pivaloyloxymethylester om het gewenste produkt te verkrijgen. Het KMR spectrum van het produkt vertoonde absorpties bij 5,85 (d, 1H, J = 5Hz); 5,76 (d, 1H, J = 5Hz); 5,56 (d, 1H, J = 4Hz); 5,31 (d, 1H, J = 4Hz); 4,53 (s, 1H); 1,67 (s, 3H); 1,49 (s, 3H) en 1,22 (s, 9H) ppm.

Voorbeeld XXXIX

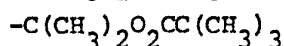
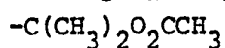
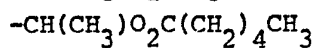
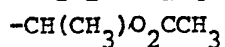
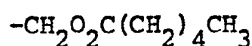
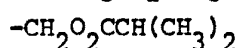
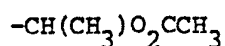
Uitgaande van 6,6-dibroompenicillaanzuur en het geschikte halogenide en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XXXVII worden de volgende verbindingen bereid:

5

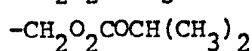
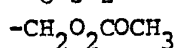
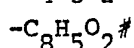
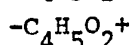
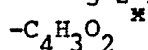
Formule 2a:

R₁₄

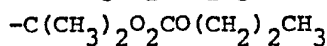
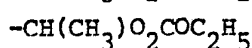
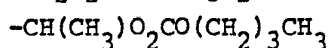
10



15



20

^{*} crotonolacton-4-yl

+ γ-butyrolacton-4-yl

25

ftalid-3-yl

Voorbeeld XL

6β-Broompenicillaanzuur.

30

ester.6,6-Dibroompenicillaanzure dimethoxyfosfine-

Aan een oplossing van 3,58 g 6,6-dibroompenicillaanzuur in 40 ml methyleenchloride worden 1,08 g triethylamine toegevoegd en de oplossing wordt behandeld met 1,28 g dimethoxychlorfosfine en wordt 30 min. geroerd. Het oplosmiddel wordt in vacuum verwijderd en het residu wordt behandeld met 125 ml droge

diethylether. Het onoplosbare triethylaminehydrochloride wordt afgefiltreerd en de ether wordt onder verlaagde druk verwijderd waardoor het gewenste tussenprodukt wordt verkregen.

6 β -Broompenicillaanzuur.

5 Aan 4,5 g 6,6-dibroompenicillaanzure dimethoxyfosfine ester in 150 ml droge toluen worden 3,4 g di-n-butylfenyltinhydride toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt 20 min. bij kamertemperatuur geroerd. Een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing (150 ml) wordt toegevoegd aan het reactiemengsel en
10 de organische fase wordt afgescheiden en weggeworpen. De waterige fase wordt verder geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 25 ml) en de pH wordt zorgvuldig ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur. De aangezuurde waterige laag wordt geëxtraheerd (3 x 50 ml) met ethylacetaat en de extracten worden gecombineerd, gedroogd boven magnesiumsulfaat en
15 geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

Voorbeeld XLI

a. Door de methode van voorbeeld XL-a te gebruiken en uit te gaan van het geschikte 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur en het benodigde fosfinechloride, worden de volgende ver-
20 bindingen bereid:

6-chloor-6-joodpenicillaanzuredifenylfosfine-ester;
6,6-dibroompenicillaanzure di-n-propoxyfosfine-ester;
6,6-dibroompenicillaanzure diethylfosfine-ester;
dijoodpenicillaanzure dimethoxyfosfine-ester;
25 6-broom-6-joodpenicillaanzure difenylfosfine-ester;
6-broom-6-joodpenicillaanzure di-n-propylfosfine-ester;
6-broom-6-methoxypenicillaanzure dimethylfosfine-ester;
6-broom-6-n-butoxyphenicillaanzure dimethoxyfosfine-ester;
6-broom-6-ethoxyphenicillaanzure fenylethylfosfine-ester;
30 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure difenylfosfine-ester;
6-broom-6-isopropylthiopenicillaanzure ^{methyl}/methoxyfosfine-ester;
6-chloor-6-joodpenicillaanzure diethoxyfosfine-estersulfoxyde;
6-broom-6-joodpenicillaanzure di-isopropoxyfosfine-ester
sulfoxyde;
35 6-broom-6-methoxyphenicillaanzure ethoxyfenylfosfine-ester

sulfoxyde; en

6-broom-6-methylthiopenicillaanzure dimethoxyfosfine-ester
sulfoxyde.

b. Uitgaande van de bovengenoemde verbindingen en
5 met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XL-b worden de onder-
staande homologen verkregen:

- 6- β -chloorpenicillaanzuur;
- 6- β -broompenicillaanzuur;
- 6- β -joodpenicillaanzuur;
- 10 6- β -methoxyphenicillaanzuur;
- 6- β -n-butoxyphenicillaanzuur;
- 6- β -ethoxyphenicillaanzuur;
- 6- β -methylthiopenicillaanzuur;
- 6- β -isopropylthiopenicillaanzuur;
- 15 6- β -chloorpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6- β -broompenicillaanzuursulfoxyde;
- 6- β -6-methoxyphenicillaanzuursulfoxyde; en
- 6- β -methylthiopenicillaanzuursulfoxyde.

Voorbeeld XLII

20 6 β -Chloorpenicillaanzuur.

a. 6-Chloor-6-joodpenicillaanzure 3,5-di-tert.-
butyl-4-hydroxybenzylester.

Aan een oplossing van 3,62 g 6-chloor-6-joodpeni-
25 cillaanzuur en 200 ml droog methyleenchloride wordt 1,0 g triethyl-
amine toegevoegd en de verkregen oplossing wordt gekoeld tot 0-5^o C.
Ethylchloorformiaat (1,1 g) wordt in gedeelten toegevoegd aan het
reactiemengsel in een tijdbestek van 15 min. De reactie wordt 30
min. op 0^o C gehouden en daarna behandeld met 2,36 g 3,5-di-tert.-
30 butylbenzylalcohol. Na 2 uur roeren in de koude laat men het reactie-
mengsel opwarmen tot kamertemperatuur. Water (75 ml) wordt aan het
reactiemengsel toegevoegd en de organische fase wordt afgescheiden,
gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuum geconcentreerd waardoor
de gewenste verbinding wordt verkregen.

35 b. 6- β -Chloorpenicillaanzuur.

Aan een oplossing van 2,9 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzure 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzylester in 125 ml droge toluen worden onder een stikstofdek 10 mg azobisisobutyronitrile en 1,5 ml tri-n-butyltinhydride toegevoegd. Het mengsel wordt 20 min. geroerd. Het oplosmiddel wordt onder verlaagde druk verwijderd en het residu wordt opgelost in een 1:1 tetrahydrofuran-water mengsel, waaraan daarna 1,0 g natrium 2-ethylhexanoaat in 20 ml methanol worden toegevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur wordt ethylacetaat toegevoegd en de pH wordt ingesteld op 7,0. De ethylacetaatlaag wordt afgescheiden, vers ethylacetaat wordt toegevoegd aan de waterige laag en de pH wordt ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

Voorbeeld XLIII

15 a. Uitgaande van het vereist 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLII a en b worden de volgende verbindingen bereid:

- 6- β -broompenicillaanzuur;
- 6- β -joodpenicillaanzuur;
- 20 6- β -methylthiopenicillaanzuur;
- 6- β -n-butylthiopenicillaanzuur;
- 6- β -chloorpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6- β -broompenicillaanzuursulfoxyde; en
- 6- β -methylthiopenicillaanzuursulfoxyde.

25 Voorbeeld XLIV

6 β -Fluorpenicillaanzuur.

a. 6-Broom-6-fluorpenicillaanzure fenacylester.

Aan een oplossing van 2,98 g 6-broom-6-fluorpenicillaanzuur en 1,99 g fenacylbromide in 40 ml van een 1:1 mengsel van droog dimethylformamide-tetrahydrofuran, gekoeld op 0° C, worden druppelsgewijze in een tijdbestek van 15 min. 1,4 ml triethylamine toegevoegd. Het koude reactiemengsel wordt 3 uur geroerd en daarna behandeld met 100 ml ethylacetaat en 100 ml van een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing. De waterige fase wordt afgescheiden

en weggeworpen, en vers water wordt aan de organische fase toegevoegd. De pH wordt ingesteld op 5,0 met 6n zoutzuur en de organische fase wordt afgescheiden, gewassen met een pekeloplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuum geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

b. 6 β -Fluorpenicillaanzuur.

Een oplossing van 2,08 g 6-broom-6-fluorpenicillaanzure fenacylester in 60 ml droge toluen wordt onder een stikstofdek en gekoeld tot 0° C, behandeld met 1,59 g dibenzylmethyltinhydride en 10 mg azobisisobutyronitrile en het verkregen reactiemengsel wordt 5 uur op 50° C verwarmd. Het oplosmiddel wordt onder vacuum verwijderd en het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met methyleenchloride als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en tot droog geconcentreerd.

Het resterende produkt wordt opgelost in 25 ml droog dimethylformamide en behandeld met 375 mg kaliumthiofenoxyde, in 4 ml dimethylformamide. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel toegevoegd aan 60 ml van een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing. Ethylacetaat (60 ml wordt toegevoegd en de organische fase wordt afgescheiden en vers ethylacetaat wordt toegevoegd. De pH van de waterige fase wordt ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur en de organische fase wordt afgescheiden, gewassen met een verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuum levert het gewenste produkt.

Voorbeeld XLV

a. Uitgaande van het geschikte 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur en het vereiste α -halogeenmethylcarbonyl reagens en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLIV-a, worden de volgende verbindingen verkregen:

- 6-broom-6-fluorpenicillaanzure acetonylester;
- 6-broom-6-fluorpenicillaanzure propionylmethylester;
- 6,6-dibroompenicillaanzure cyaanmethylester;
- 6,6-dibroompenicillaanzure methoxycarbomethylester;
- 6,6-dibroompenicillaanzure fenacylester;

6-chloor-6-joodpenicillaanzure fenacylester;
 6-chloor-6-joodpenicillaanzure acetonylester;
 6-chloor-6-joodpenicillaanzure propionylmethylester;
 6-chloor-6-joodpenicillaanzure propoxycarbomethylester;
 5 6,6-dijoodpenicillaanzure cyaanmethylester;
 6,6-dijoodpenicillaanzure isobutyrylmethylester;
 6,6-dijoodpenicillaanzure fenacylester;
 6-broom-6-joodpenicillaanzure acetonylester;
 6-broom-6-joodpenicillaanzure cyaanmethylester;
 10 6-broom-6-methoxypenicillaanzure fenacylester;
 6-broom-6-methoxypenicillaanzure propionylmethylester;
 6-broom-6-methoxypenicillaanzure ethoxycarbomethylester;
 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure cyaanmethylester;
 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure fenacylester;
 15 6-chloor-6-joodpenicillaanzure n-butyrylmethylestersulfoxyde;
 6,6-dibroompenicillaanzure fenacylestersulfoxyde;
 6,6-dijoodpenicillaanzure acetonylestersulfoxyde;
 6-broom-6-joodpenicillaanzure cyaanmethylestersulfoxyde; en
 6-broom-6-methoxypenicillaanzure methoxycarbomethylester-
 20 sulfoxyde.

b. Uitgaande van de esters uit voorbeeld XLV-a en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLIV-b worden de volgende congeneren bereid:

6-8-fluorpenicillaanzuur;
 25 6-8-broompenicillaanzuur;
 6-8-chloorpenicillaanzuur;
 6-8-joodpenicillaanzuur;
 6-8-methoxypenicillaanzuur;
 6-8-methylthiopenicillaanzuur;
 30 6-8-broompenicillaanzuursulfoxyde; en
 6-8-methoxypenicillaanzuursulfoxyde.

Voorbeeld XLVI

6-8-Chloorpenicillaanzuursulfoxyde.

35 a. O-(6-Chloor-6-joodpenicillanoyl)benzaldehyde-

oximesulfoxyde.

Aan een oplossing van 3,9 g 6-chloor-6-joodpenicillaanzuursulfoxyde in 200 ml methyleenchloride wordt 1,0 g triethylamine toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt gekoeld tot 0° C. Ethylchloorformiaat (1,1 g) wordt druppelsgewijze in 15 min. toegevoegd en het reactiemengsel wordt 30 min. op 0° C gehouden. Benzaldehyde-oxime (1,2 g) wordt toegevoegd in 10 ml droge aceton en het roeren wordt 2 uur voortgezet. Het reactiemengsel laat men daarna opwarmen tot kamertemperatuur en het roeren wordt nog 2 uur voortgezet. Het reactiemengsel wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt tot droog geconcentreerd. Het residu wordt verdeeld tussen ethylacetaat (100 ml) en water (50 ml). De waterige laag wordt afgescheiden en de organische laag wordt gewassen met een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuum levert het gewenste produkt.

b. 6β-Chloorpenicillaanzuursulfoxyde.

Aan 2,48 g O-(6-chloor-6-joodpenicillanoyl)-benzaldehyde-oximesulfoxyde in 75 ml droge toluen worden onder een stikstofdeken 1,62 g dibenzyl-n-butyltinhydride en 15 mg azobisisobutyronitrile toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel wordt geroerd, opgewarmd tot 50° C en 5 uur op die temperatuur gehouden. Het oplosmiddel wordt in vacuum verwijderd en het residu wordt verdeeld tussen 100 ml ethylacetaat en 75 ml water. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en onder verlaagde druk tot droog geconcentreerd. 1,8 g van het residu worden opgelost in 25 ml dimethylformamide, waarna vervolgens 660 mg kaliumthiofenoxyde in 10 ml van hetzelfde oplosmiddel worden toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel toegevoegd aan een verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing. De waterige fase wordt geëxtraheerd met 75 ml ethylacetaat en de organische fase wordt afgescheiden. De pH van de waterige fase wordt ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur en geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuum tot droog geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt

verkregen.

Voorbeeld XLVII

a. Met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLVI-a en uitgaande van het geschikte 6,6-digesubstitueerde penicillaanzuur en oxime worden de volgende verbindingen met formule 4, waarin R_{19} een groep $-N=CHR_5$ is, gesynthetiseerd:

	<u>X</u>	<u>R₁₅</u>	<u>n</u>	<u>R₅</u>
	Br-	F-	0	$-C_6H_5$
10	Br-	F-	0	$-CH_3$
	Br-	F-	0	$-i-C_3H_7$
	I-	Cl-	0	$-C_2H_5$
	I-	Cl-	0	$-n-C_3H_7$
	Br-	Br-	0	$-C_6H_5$
15	Br-	Br-	0	$-C_2H_5$
	I-	I-	0	$-CH_3$
	I-	I-	0	$-C_2H_5$
	I-	Br-	0	$-CH_3$
	I-	Br-	0	$-C_6H_5$
20	Br-	CH_3O-	0	$-C_6H_5$
	Br-	CH_3S-	0	$-C_6H_5$
	Br-	CH_3S-	0	$-C_2H_5$
	Br-	Br-	1	$-C_6H_5$
	Br-	CH_3O-	1	$-C_6H_5$
25	Br-	F-	1	$-CH_3$
	Br-	Cl-	1	$-CH_3$
	Br-	Cl-	1	$-C_6H_5$
	Br-	Cl-	1	$-C_6H_5$
	Br-	Cl-	1	$-n-C_3H_7$

b. Uitgaande van de esters in voorbeeld XLVII-a en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLVI-b worden de volgende homologen bereid:

- 6-8-fluorpenicillaanzuur;
 6-8-chloorpenicillaanzuur;
 6-8-broompenicillaanzuur;

- 6- β -joodpenicillaanzuur;
 6- β -methoxypenicillaanzuur;
 6- β -methylthiopenicillaanzuur;
 6- β -broompenicillaanzuursulfoxyde;
 5 6- β -methoxypenicillaanzuursulfoxyde;
 6- β -fluorpenicillaanzuursulfoxyde; en
 6- β -chlorpenicillaanzuursulfoxyde.

Voorbeeld XLVIII

6- β -Joodpenicillaanzuur.

10

a. 6,6-Dijoodpenicillaanzure benzhydylester.

Aan een oplossing van 5,94 g natriumnitriet in 250 ml water bij 5^o C werden onder roeren 2,9 g 6 β -aminopenicillaanzure benzhydylestertosylaatzout in 250 ml methyleenchloride toegevoegd. p-Tolueensulfonzuur (1,2 g) werd in drie gedeelten in een tijdbestek van 30 min. toegevoegd en het mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en behandeld met 1,3 g jood. De verkregen oplossing werd 4 uur bij kamertemperatuur geroerd en werd 20 daarna gewassen met een waterige natriumthiosulfaatoplossing en tot een klein volume geconcentreerd. Het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxidedegel met behulp van petroleumether met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten werden gecombineerd en in vacuum geconcentreerd 25 waardoor het gewenste produkt werd verkregen.

b. 6 β -Joodpenicillaanzure benzhydylester.

Aan een oplossing van 1,92 g 6,6-dijoodpenicillaanzure benzhydylester in 8 ml benzeen werden 500 mg trifenylylhydride en 10 mg azobisisobutyronitrile toegevoegd en het verkregen ractiemengsel werd 1 uur bij 50^o C onder een stikstofdeken geroerd. Een aanvullende hoeveelheid hydride (500 mg) en nitrile (10 mg) werd toegevoegd en het verwarmen op 50^o C werd 3 uur voortgezet. Het oplosmiddel werd onder vacuum verwijderd en het residu werd gechromatografeerd over siliciumdioxidedegel met petroleumether met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als elutiemiddel. De fracties die 35

het produkt bevatten werden gecombineerd en tot droog geconcentreerd. Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij 7,50 (bs, 10H); 6,97 (s, 1H); 5,66 (d, 1H, AB, $J = 4,0$ Hz); 5,44 (d, 1H, AB, $J = 4,0$ Hz); 4,67 (s, 1H); 1,70 (s, 3H); en 1,40 (s, 3H) ppm.

5

c. 6 β -Joodpenicillaanzuur.

Trifluorazijnzuur (0,5 ml) werd toegevoegd aan 80 mg 6 β -joodpenicillaanzur benzhydrylester in 1 ml methyleenchloride en het reactiemengsel werd 30 min. bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd tot droog ingedampt waardoor 76 mg ruw produkt werden verkregen. Zuivering geschiedt door chromatograferen op siliciumdioxidegel.

10

Voorbeeld XLIX

a. Uitgaande van de geschikte penicillaanzure ester en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLVIII-a worden de volgende verbindingen met formule 4, waarin R_{19} een groep $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ is, bereid:

X	R_{15}	n	R_7	R_8	R_9
—	—	—	—	—	—
Br-	F-	0	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
20 Br-	F-	0	CH_3-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	F-	0	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-
I-	Cl-	0	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
I-	Cl-	0	CH_3-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	Br-	0	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-
25 Br-	Br-	0	CH_3-	C_6H_5-	C_6H_5-
I-	Br-	0	CH_3-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	$\text{CH}_3\text{O}-$	0	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$	0	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	$\text{CH}_3\text{S}-$	0	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
30 Br-	Br-	1	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	F-	1	CH_3-	C_6H_5-	C_6H_5-
I-	Cl-	1	CH_3-	C_6H_5-	C_6H_5-
I-	Cl-	1	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
Br-	Cl-	1	H-	C_6H_5-	C_6H_5-
35 Br-	Cl-	1	H-	C_6H_5-	C_6H_5-

X	R ₁₅	n	R ₇	R ₈	R ₉
—	—	—	—	—	—
Br-	Cl-	0	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
Br-	Cl-	0	H-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -

5 b. Overeenkomstig de methode van voorbeeld XLVIII-b en c en uitgaande van de esters uit voorbeeld XLIX-a worden de volgende penicillaanzuren verkregen:

- 6-β-fluorpenicillaanzuur;
 6-β-chloorpenicillaanzuur;
 10 6-β-broompenicillaanzuur;
 6-β-methoxypenicillaanzuur;
 6-β-ethoxypenicillaanzuur;
 6-β-methylthiopenicillaanzuur;
 6-β-broompenicillaanzuursulfoxyde;
 15 6-β-fluorpenicillaanzuursulfoxyde; en
 6-β-chloorpenicillaanzuursulfoxyde.

Voorbeeld L

6β-Joodpenicillaanzuur.

20 a. 6,6-Dijoodpenicillaanzure 4-methoxybenzylester.

De in de aanhef genoemde verbinding werd bereid uit 6β-aminopenicillaanzure 4-methoxybenzylester overeenkomstig de methode van voorbeeld XLVIII-a.

b. 6β-Joodpenicillaanzure 4-methoxybenzylester.

25 De in de aanhef genoemde verbinding werd bereid uit 6,6-dijoodpenicillaanzure 4-methoxybenzylester volgens de methode van voorbeeld XLVIII-b. Het KMR (CDCl₃) spectrum vertoonde absorpties bij 7,36 (d, 2H, AA', XX', J=9Hz); 6,95 (d, 2H, AA', XX', J=9,0Hz); 5,65 (d, 1H, AB, J=4,2Hz); 5,42 (d, 1H, AB, J=4,2Hz); 4,58
 30 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); en 1,39 (s, 3H) ppm.

c. 6β-Joodpenicillaanzuur.

6β-Joodpenicillaanzure 4-methoxybenzylester (90 mg) werd opgelost in 2 ml methyleenchloride waaraan vervolgens 1 ml
 35 trifluorazijnzuur en 3 druppels anisool werden toegevoegd. Het

mengsel werd 5 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna tot droog ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxide met petroleumether en daarna ethylacetaat als elutiemiddel. De fracties die het produkt bevatten werden gecombineerd en geconcentreerd
 5 waardoor 40 mg van het gewenste produkt werden verkregen. Het KMR (CDCl₃) spectrum vertoonde absorpties bij: 9 (bs, 1H); 5,65 (d, 1H, AB, J = 4,0Hz); 5,39 (d, 1H, AB, J=4,0Hz); 4,57 (s, 2H); 1,74 (s, 3H) en 1,57 (s, 3H) ppm.

Voorbeeld LI

10 a. Uitgaande van de vereiste penicillaanzure ester en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld XLIX-a worden de volgende verbindingen met formule 4, waarin R₁₉ een groep -CR₇R₈R₉ is, bereid.

X	R ₁₅	n	R ₇	R ₈	R ₉	
15	—	—	—	—	—	
Br-	F-	0	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	F-	0	H-	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	F-	0	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	F-	0	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	
20	I-	Cl-	0	H-	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
I-	Cl-	0	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	Br-	0	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	
I-	Br-	0	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
I-	Br-	0	H-	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
25	Br-	CH ₃ S-	0	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
Br-	CH ₃ S-	0	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	
Br-	C ₂ H ₅ S-	0	H-	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	Br-	1	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	F-	1	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	
30	Br-	F-	1	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
I-	Cl-	1	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
I-	Cl-	1	H-	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	CH ₃ S-	1	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
Br-	Cl-	1	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	
35	Br-	Cl-	1	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -
Br-	Cl-	0	H-	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	

b. Uitgaande van verbindingen volgens voorbeeld LI en overeenkomstig de methode van voorbeeld XLVIII-b en c, worden de volgende homologen met formule 3, waarin R_{13} waterstof is, verkregen:

5	R_{15}	n
	—	—
	F-	0
	Cl-	0
	Br-	0
10	CH_3S-	0
	C_2H_5S-	0
	Br-	1
	F-	1
	Cl-	1
15	CH_3S-	1

Voorbeeld LII

6 β -Broompenicillaanzuurnatriumzout.

a. 6,6-Dibroompenicillaanzure tri-n-butyltin-

20 ester.

Aan een brij van 35,9 g 6,6-dibroompenicillaanzuur in 700 ml toluen werden 29,5 g di-(tri-n-butyltin)oxyde toegevoegd en het verkregen mengsel werd onder terugvloeiën verwarmd. Na 45 min. werd het toluen afgedestilleerd uit het reactiemengsel, 25 waarbij gedurende die periode water azeotropisch verwijderd werd. De rest van het oplosmiddel werd verwijderd bij kamertemperatuur in vacuum waardoor 78,7 g van het gewenste tussenprodukt werden verkregen.

b. 6 β -Broompenicillaanzuurnatriumzout.

30 Aan 1,0 g 6,6-dibroompenicillaanzure tri-n-butyltinester in 5 ml toluen werden bij 55° C 0,4 ml tri-n-butyltinhydride druppelsgewijze toegevoegd. Het verwarmen werd 3½ voortgezet, waarna het oplosmiddel werd verwijderd en het residu werd opgelost in 25 ml chloroform. De chloroform werd gewassen met een verzadigde 35 natriumbicarbonaatoplossing (2 x 50 ml). De wassingen van de waterige

fase werden gecombineerd, de pH werd ingesteld op 1,5 met 6n zout-
 zuur en het produkt werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De ethyl-
 acetaatextracten werden gecombineerd, gedroogd boven magnesiumsul-
 faat en 1,24 ml (1,24 mmol/cm³) ethylacetaat waarin natrium 2-ethyl-
 5 hexanoaat, werden toegevoegd. Na 1 uur roeren in de koude werd het
 produkt afgefiltreerd en gedroogd (114 mg).

Voorbeeld LIII

a. Uitgaande van het geschikte 6,6-digesubstitu-
 eerde penicillaanzuur en tinoxyde en met gebruikmaking van de me-
 10 thode van voorbeeld LII-a worden de volgende tinesters bereid:

6,6-dibroompenicillaanzure triethyltinester;
 6,6-dibroompenicillaanzure trifenylinester;
 6,6-dibroompenicillaanzure difenylbenzyltinester;
 6-broom-6-chloorpenicillaanzure trifenylinester;
 15 6-broom-6-chloorpenicillaanzure tri-isopropyltinester;
 6-jood-6-chloorpenicillaanzure tri-n-butyltinester;
 6-jood-6-chloorpenicillaanzure dibenzylfenyltinester;
 6,6-dijoodpenicillaanzure trifenylinester;
 6-jood-6-broompenicillaanzure triethyltinester;
 20 6-broom-6-methylthiopenicillaanzure tri-n-butyltinester;
 6-broom-6-chloorpenicillaanzure tribenzyltinestersulfoxyde;
 6,6-dibroompenicillaanzure tri-n-butyltinestersulfoxyde;
 6,6-dijoodpenicillaanzure tri-n-propyltinestersulfoxyde; en
 6-broom-6-chloorpenicillaanzure trifenylinestersulfoxyde.

b. Met gebruikmaking van de reagentia uit voor-
 beeld LIII-a en met toepassing van de methode van voorbeeld LII-b
 worden de volgende 6 β -gesubstitueerde penicillaanzure bereid:

6- β -broompenicillaanzuur;
 6- β -chloorpenicillaanzuur;
 30 6- β -joodpenicillaanzuur;
 6- β -chloorpenicillaanzuursulfoxyde;
 6- β -broompenicillaanzuursulfoxyde; en
 6- β -joodpenicillaanzuursulfoxyde.

Voorbeeld LIV

35 6 β -Broompenicillaanzuur.

a. 6,6-Dibroompenicillaanzure methylacetoacetaat-
ester.

Aan 5,0 g 6,6-dibroompenicillaanzuurnatriumzout
in 100 ml dimethylformamide werden 1,6 ml methyl 2-chlooracetoace-
5 taat toegevoegd en het verkregen reactiemengsel werd een nacht lang
bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd uitgegoten in 400 ml
ijs en water en geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fase
werd afgescheiden en achtereenvolgens gewassen met water, verzadigde
waterige natriumbicarbonaatoplossing en een pekeloplossing. De
10 organische fase werd daarna gedroogd boven magnesiumsulfaat en ge-
concentreerd tot een donkere olie (5,0 g), die gechromatografeerd
werd op 300 g siliciumdioxidegel. De fracties van het eluaat, dat
gevormd werd uit toluen/ethylacetaat (2:1 op volumebasis), waarin
het produkt aanwezig was, werden gecombineerd en in vacuüm geconcen-
15 treerd waardoor 4,0 g van het gewenste produkt werden verkregen.

b. 6 β -Broompenicillaanzuur.

Onder watervrije omstandigheden en een stikstof-
deken werden 2,0 g 6,6-dibroompenicillaanzure methylacetoacetaat-
ester in 140 ml droge benzeen behandeld met 1,1 ml tri-n-butyltin-
20 hydride en het verkregen reactiemengsel werd een nacht lang bij ka-
mertemperatuur geroerd. Het benzeenoplosmiddel werd in vacuüm ver-
wijderd en het residu werd tot een brij opgeslagen in hexaan. Het
onopgeloste materiaal werd gechromatografeerd op 250 g siliciumdioxy-
degel met behulp van toluen/ethylacetaat (5:1 op volumebasis) als
25 elutiemiddel. De fracties die het gewenste produkt bevatten werden
gecombineerd en onder verlaagde druk tot droog geconcentreerd.

Aan 3,9 g 6 β -broompenicillaanzure methylaceto-
acetaatester, bereid volgens de hierboven beschreven methode, in 50
ml aceton, worden 2,1 g natriumnitriet in 10 ml water onder roeren
30 toegevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het oplosmid-
del in vacuüm verwijderd en het waterige residu wordt één keer geëx-
traheerd met ether. De waterige fase wordt dan aangezuurd tot pH 1,5
met 6n zoutzuur en geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fase
wordt gedroogd boven natriumsulfaat en onder verlaagde druk geconcen-
35 treerd tot het gewenste produkt.

Voorbeeld LV

Met gebruikmaking van de methode van voorbeeld LIV-a en uitgaande van de benodigde 6,6-digesubstitueerde penicillaanzure natriumzouten worden de volgende esters met formule 4 waarin

5 R_{19} een groep $-\text{CH}(\text{CO}.\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{R}_6$ is, bereid:

	X	R_{15}	n	R_6
	—	—	—	—
	I-	Cl-	0	CH_3^-
	I-	I-	0	C_2H_5^-
10	I-	Br-	0	$n\text{-C}_3\text{H}_7^-$
	Br-	$\text{CH}_3\text{S}-$	0	CH_3^-
	Br-	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-$	0	C_2H_5^-
	I-	Cl-	1	CH_3^-
	I-	I-	1	CH_3^-
15	Br-	Br-	1	CH_3^-
	Br-	$\text{CH}_3\text{S}-$	1	$n\text{-C}_3\text{H}_7^-$

b. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LV-a en met gebruikmaking van de methode volgens voorbeeld LIV-b worden de volgende verbindingen met formule 3, waarin R_{13} waterstof is, gesynthetiseerd:

	R_{15}	n
	—	—
	Cl-	0
	I-	0
25	Br-	0
	$\text{CH}_3\text{S}-$	0
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-$	0
	Cl-	1
	I-	1
30	Br-	1
	$\text{CH}_3\text{S}-$	1

Voorbeeld LVI

6 β -Fluormethylpenicillaanzure sulfon.

35 a. 6-Broom-6-hydroxymethylpenicillaanzure benzyl-

ester.

Een oplossing van 44,9 g 6,6-dibroompenicillaanzure benzylester in 600 ml droog tetrahydrofuran werd tot -78°C gekoeld en 56,4 ml tert.butylmagnesiumchloride werden druppelsgewijze onder krachtig roeren onder een deken van inert gas toegevoegd terwijl de temperatuur op -60°C werd gehouden. Na 30 min. roeren bij -78°C werd de oplossing behandeld met gasvormig formaldehyde in een stikstofstroom tot 5 mol.equiv. waren toegevoegd. De reactie werd bij -78°C tot stilstand gebracht door in een tijdbestek van 25 min. druppelsgewijze 5,7 ml azijnzuur toe te voegen. De reactieoplossing liet men opwarmen tot kamertemperatuur waarna deze in vacuüm werd geconcentreerd. Aan het residu werden 200 ml water en 200 ml ethylacetaat toegevoegd. De organische laag werd afgescheiden en de waterige laag werd opnieuw geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fasen werden gecombineerd, achtereenvolgens gewassen met water (200 ml), 5 %-ig waterig natriumbicarbonaat (200 ml) en pekels (200 ml) en boven magnesiumsulfaat gedroogd. Verwijdering van het oplosmiddel onder verlaagde druk levert 38,2 g van het gewenste produkt, epimeer aan koolstofatoom 6.

20 b. 6-Fluormethyl-6-broompenicillaanzure benzylester.

Aan een gekoelde (-78°C) oplossing van 3,2 g diethylaminozweveltrifluoride in 80 ml droog methyleenchloride onder een stikstofdeken werden 8,05 g 6-broom-6-hydroxymethylpenicillaanzure benzylester in 20 ml methyleenchloride en 3,2 ml pyridine toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel werd 45 min. in de koude geroerd waarna men het liet opwarmen tot kamertemperatuur. De reactieoplossing werd gewassen met water (2 x 100 ml) en een pekeloplossing (2 x 100 ml) en boven magnesiumsulfaat gedroogd. De organische laag werd daarna in vacuüm tot droog geconcentreerd. Het materiaalresidu (6,4 g) werd opgelost in 20 ml tolueen-ethylacetaat (4:1) en gechromatografeerd op een siliciumdioxidegelkolom met behulp van tolueen-ethylacetaat (4:1) als elutiemiddel. De fracties 12-38 werden gecombineerd en tot droog geconcentreerd waardoor 3,54 g produkt werden verkregen.

c. 6 β -Fluormethylpenicillaanzure benzylester.

Aan 3,5 g 6-fluormethyl-6-broompenicillaanzure benzylester in 80 ml droge benzeen onder een stikstofdeken werden 2,28 ml tri-n-butyltinhydride toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt onder terugvloeiing verwarmd. Na 1½ uur werd het reactiemengsel tot kamertemperatuur afgekoeld en tot een olie (2,1 g) geconcentreerd. De resterende olie werd opgelost in toluen-ethylacetaat (4:1) en gechromatografeerd op een siliciumdioxidegelkolom met behulp van toluen-ethylacetaat als elutiemiddel. De fracties 33-46 werden gecombineerd en geconcentreerd waardoor 1,8 g produkt werden verkregen als een olie.

d. 6 β -Fluormethylpenicillaanzure benzylestersulfon.

Aan 20 ml methyleenchloride werden 485 mg 6 β -fluormethylpenicillaanzure benzylester toegevoegd en de verkregen oplossing werd op 0° C gekoeld. m-Chloorbenzoëzuur (85 %) (853 mg) werd in gedeelten toegevoegd en het reactiemengsel werd 2 uur in de koude geroerd waarna het een nacht lang bij kamertemperatuur werd geroerd. Het oplosmiddel werd in vacuum verwijderd en het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat-water (1:1). De pH van het mengsel werd ingesteld op 7,2 met natriumbicarbonaatoplossing en voldoende natriumbisulfiet werd toegevoegd tot een negatieve zetmeeljodideproef werd verkregen. De organische fase werd afgescheiden en achtereenvolgens gewassen met een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en een verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel onder verlaagde druk leverde 400 mg produkt.

e. 6 β -Fluormethylpenicillaanzuursulfon.

Aan een suspensie van 365 mg 5 % palladium op calciumcarbonaat, vooraf 20 min. gereduceerd met waterstof bij een druk van 3,5 kg/cm², in 20 ml methanol-water (1:1) werden 356 mg 6 β -fluormethylpenicillaanzure benzylestersulfon toegevoegd en het mengsel werd onder een waterstofdeken met een begindruk van 3,4 kg/cm² gedurende 1 uur geschud. De katalysator werd afgefiltreerd en het filtraat werd devriesdroogd waardoor 220 mg van het eindprodukt werden verkregen als het calciumzout.

Het KMR spectrum (D_2O) vertoonde absorpties bij 1,45 (s, 3H); 1,57 (s, 3H); 4,2 (s, 1H); 4,4 en 4,9 (d, m, 1H); 5,1 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$); 4,6 en 5,4 (d, m, 2H) ppm.

Voorbeeld LVII

5 6 β -Chloormethylpenicillaanzuursulfon.

a. 6 β -Hydroxymethylpenicillaanzure benzylester.

Een oplossing die 10 g 6-broom-6-hydroxymethylpenicillaanzure benzylester (voorbeeld LVI-a), 6,9 ml tri-n-butyltinhydride en een spoor azobisisobutyronitrile in 200 ml benzeen bevat werd 5 uur onder een stikstofdeken onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld en in vacuum geconcentreerd. Het residu werd getritureerd met hexaan en gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met behulp van toluen/ethylacetaat (2:1) als elutiemiddel waardoor 7,5 g produkt werden verkregen.

b. 6 β -Chloormethylpenicillaanzure benzylester.

Een oplossing van 1,28 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzylester en 1,88 g trifenylfosfine in 5 ml tetrachloorkoolstof werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd behandeld met dithylether en de vaste stoffen uit de gevormde brij werden afgefiltreerd en gechromatografeerd op 75 g siliciumdioxidegel met gebruikmaking van toluen-ethylacetaat als elutiemiddel. De fracties 20-24 werden gecombineerd en geconcentreerd waardoor 358 mg produkt werden verkregen.

25 Het KMR spectrum ($CDCl_3$) vertoonde absorpties bij 1,42 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 3,83 (m, 3H); 4,4 (s, 1H); 5,18 (s, 2H); 5,4 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$) en 7,37 (s, 5H) ppm.

c. 6 β -Chloormethylpenicillaanzure benzylester-sulfon.

30 Aan een koude (0-5 $^{\circ}$ C) oplossing van 200 mg 6 β -chloormethylpenicillaanzure benzylester in 30 ml methyleenchloride werden onder een stikstofdeken 300 mg 85 %-ig m-chloorperbenzoëzuur in gedeelten toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel werd een nacht lang geroerd en werd daarna tot droog geconcentreerd. Het residu
35 werd verdeeld tussen water-ethylacetaat (1:1) en de pH werd ingesteld

op 7,2 met natriumbicarbonaat. Er werd voldoende natriumbisulfiet toegevoegd om de overmaat perzuur te ontleden en de organische laag werd afgescheiden, gewassen met een verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing en een verzadigde pekeloplossing en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuum leverde
 5 189 mg van het produkt als een olie.

Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij
 1,3 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 3,9 (m, 2H); 4,5 (s, 1H);
 4,59 (cl, 1H); $J=4\text{Hz}$; 5,22 (ABq, 2H, $JAB = 12\text{Hz}$) en 7,35 (s, 5H)
 10 ppm.

d. 6 β -Chloormethylpenicillaanzuursulfon.

Aan een suspensie van 200 mg 5 % palladium op calciumcarbonaat, dat van tevoren gedurende 20 min. met waterstof bij een druk van $3,5 \text{ kg/cm}^2$ was gereduceerd, in 20 ml methanol-water (1:1) werden 189 mg 6 β -chloormethylpenicillaanzure benzylestersulfon toegevoegd en de verkregen suspensie werd gedurende 40
 15 min. onder een waterstofdeken bij een begindruk van $3,5 \text{ kg/cm}^2$ geschud. De katalysator werd afgefiltreerd en het filtraat werd onder verlaagde druk tot droog geconcentreerd waardoor 125 mg van
 20 het eindprodukt werden verkregen als het calciumzout.

Het KMR spectrum (D_2O) vertoonde absorpties bij
 1,41 (s, 3H); 1,57 (s, 3H); 4,0 (m, 3H); 4,22 (s, 1H) en 5,05 (d,
 1H, $J = 4\text{Hz}$) ppm.

Voorbeeld LVIII

25 6 β -Broommethylpenicillaanzuursulfon.

a. 6 β -Broommethylpenicillaanzure benzylester.

Aan een oplossing van 830 mg 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzylester en 2,2 g tetrabroomkoolstof in 5 ml methyleenchloride, gekoeld tot $0-5^\circ \text{C}$ en onder een stikstofdeken, werden druppelsgewijze 1,47 g trifenylfosfine in 5 ml methyleenchloride toegevoegd. Na 1 uur roeren in de koude werd het reactiemengsel gechromatografeerd op siliciumdioxidegel met methyleenchloride als elutiemiddel. De fracties 4-11 werden gecombineerd en geconcentreerd, waardoor 580 mg van het produkt werden verkregen als
 30
 35

een olie.

Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij 1,42 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 3,9 (m, 1H); 4,40 (s, 1H); 5,18 (s, 2H); 5,4 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$) en 7,37 (s, 5H) ppm.

5 b. 6 β -Broommethylpenicillaanzure benzylestersulfon.

Aan een oplossing van 250 mg 6 β -broommethylpenicillaanzure benzylester in 30 ml methyleenchloride, gekoeld op 0-5 $^{\circ}$ C en onder een stikstofdeken, werden 330 mg 85 %-ig m-chloorperbenzoë-
 10 zuur toegevoegd. Na 2 uur roeren bij 0-5 $^{\circ}$ C werd het reactiemengsel een nacht lang bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd en het residu werd verdeeld tussen water-ethylacetaat (1:1). De pH werd ingesteld op 7,2 met een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en voldoende natriumbisulfiet
 15 werd toegevoegd om eventueel resterend perzuur te ontleden. De organische laag wordt gewassen met een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, gevolgd door een verzadigde pekeloplossing en boven magnesiumsulfaat gedroogd. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuum leverde 220 mg produkt als een olie.

20 Het KMR spectrum (CDCl_3) vertoonde absorpties bij 1,29 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,9 (m, 1H); 4,5 (s, 1H); 4,59 (a, 1H, $J=4\text{Hz}$); 5,22 (ABq, 2H, $JAB = 12\text{Hz}$) en 7,35 (s, 5H) ppm.

c. 6 β -Broommethylpenicillaanzuursulfon.

Een suspensie van 290 mg 6 β -broommethylpenicil-
 25 laanzure benzylestersulfon en 300 mg 5 % palladium op calciumcarbonaat, gedurende 20 min. vooral gereduceerd met waterstof onder een druk van 3,5 kg/cm^2 , in 20 ml methanol-water (1:1) werd gedurende 25 min. bij een begindruk van 3,5 kg/cm^2 onder een waterstofdeken geschud. De katalysator werd afgefiltreerd en de methanol werd in
 30 vacuum uit het filtraat verwijderd. De resterende waterige oplossing werd geëxtraheerd met ethylacetaat en gevriesdroogd, waardoor 200 mg produkt werden verkregen als het calciumzout.

Het KMR spectrum (D_2O) vertoonde absorpties bij 1,4 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 3,8 (m, 2H); 4,0 (m, 1H); 4,2 (s, 1H) en
 35 5,0 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$) ppm.

Voorbeeld LIX6 β -Chloorpenicillaanzuur.

5 Aan een suspensie van 300 mg 5 % palladium op
 calciumcarbonaat, dat vooraf was gereduceerd met waterstof bij een
 druk van 3,5 kg/cm² gedurende 20 min. in 20 ml methanol-water (1:1)
 werden 300 mg 6 β -chloormethylpenicillaanzure benzylester (voorbeeld
 LVII-b) toegevoegd en de verkregen suspensie werd onder een water-
 stofdeken gedurende 45 min. bij een begindruk van 3,5 kg/cm² geschud.
 10 Een aanvullende 300 mg katalysator werden toegevoegd en de hydroge-
 nering werd 35 min. voortgezet. De katalysator werd afgefiltreerd
 en de methanol werd onder vacuum uit het filtraat verwijderd. Het
 waterige residu werd geëxtraheerd met ethylacetaat en daarna ge-
 vriesdroogd, waardoor 220 mg van het produkt werden verkregen als
 15 een calciumzout.

Het KMR spectrum (D₂O) vertoonde absorpties bij
 1,52 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,95 (m, 3H); 4,2 (s, 1H); en 5,4 (d,
 1H, J = 4Hz) ppm.

Op overeenkomstige wijze worden uitgaande van
 20 6 β -fluormethylpenicillaanzure benzylester en 6 β -broommethylpenicil-
 laanzuur benzylester respectievelijk 6 β -fluormethylpenicillaanzuur
 en 6 β -broommethylpenicillaanzuur bereid.

Voorbeeld LX6 β -Fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde.

25

a. 6 β -Fluormethylpenicillaanzure benzylestersul-
foxyde.

Aan een oplossing van 323 mg 6 β -fluormethylpeni-
 cillaanzure benzylester in 25 ml droog methyleenchloride bij 0° C
 30 werden 240 mg 85 %-ig m-chloorperbenzoëzuur in gedeelten toegevoegd.
 Na 2 uur wordt het koelbad verwijderd en het reactiemengsel wordt
 een nacht lang bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel wordt
 in vacuum verwijderd en het residu wordt verdeeld tussen ethylace-
 taat en water (1:1) bij pH 7,5. De organische fase wordt afgeschei-
 35 den, gewassen met een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en een

pekeloplossing en boven magnesiumsulfaat gedroogd. Verwijdering van het oplosmiddel levert het gewenste produkt.

b. 6 β -Fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde.

Een suspensie van 400 mg 5 % palladium op calciumcarbonaat, vooraf met waterstof bij een druk van 3,5 kg/cm² gedurende 20 min. gereduceerd, en 400 mg 6 β -fluormethylpenicillaanzure benzylester in 20 ml methanol-water (1:1) worden onder een waterstofdeken bij een begindruk van 3,5 kg/cm² gedurende 1 uur geschud. De katalysator wordt afgefiltreerd en de methanol wordt uit het filtraat verwijderd. Het waterige residu wordt geëxtraheerd met ethylacetaat en daarna aangezuurd tot pH 1,5 met verdund 6n zoutzuur. Verse ethylacetaat wordt toegevoegd en de organische fase wordt afgescheiden, gewassen met verzadigde pekeloplossing en boven magnesiumsulfaat gedroogd. Verwijdering van het oplosmiddel in vacuum levert de gewenste verbinding als het vrije zuur.

Uitgaande van 6-chloormethylpenicillaanzure benzylester of 6-broommethylpenicillaanzure benzylester en met gebruikmaking van de boven beschreven methoden worden respectievelijk 6-chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde en 6-broommethylpenicillaanzuursulfoxyde verkregen.

Voorbeeld LXI

6 β -Hydroxymethylpenicillaanzuursulfon.

a. 6 β -Hydroxymethylpenicillaanzure benzylester-sulfon.

m-Chloorperbenzoëzuur (11,8 g) werd toegevoegd aan een oplossing van 7,5 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzylester (voorbeeld LVII-a) in 600 ml methyleenchloride, gekoeld op 0-5° C. De oplossing liet men daarna op kamertemperatuur komen waarna hij 5 uur werd geroerd. Het oplosmiddel werd in vacuum verwijderd en het residu werd verdeeld tussen 200 ml water en 200 ml ethylacetaat. De pH van het mengsel werd ingesteld op 7 door toevoegen van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en voldoende natriumbisulfiet werd toegevoegd om een negatieve peroxydeproef (zetmeeljodide) te verschaffen. De lagen werden gescheiden en de waterige

fase werd gewassen met ethylacetaat. De organische laag en de wassingen werden gecombineerd, achtereenvolgens gewassen met water, 5 %-ige natriumbicarbonaatoplossing en pekelen gedroogd boven magnesiumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel onder verlaagde druk leverde een schuim, dat bij chromatograferen op siliciumdioxide-gel (chloroform-ethylacetaat, 20:3) 3,5 g verschaftte van het gewenste tussenprodukt.

b. Calciumzout van 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuursulfon.

Aan 30 ml van een oplossing van water-methanol (1:1) werden 3,5 g 5 % palladium op calciumcarbonaat toegevoegd en de katalysator werd vooraf gehydrogeneerd bij een druk van 3,3 kg/cm² in een hydrogeneringsapparaat. Aan de verkregen katalysator werden 3,5 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzylestersulfon toegevoegd in 10 ml methanol en 20 ml tetrahydrofuran, en het mengsel werd 30 min. onder een waterstofdeken bij een druk van 3,4 kg/cm² geschud. De katalysator werd afgefiltreerd door een filterhulpmiddel en het filtraat werd in vacuum geconcentreerd. Het waterige residu werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 100 ml) en gevriesdroogd waardoor 3,0 g van het gewenste produkt werden verkregen als het calciumzout.

Het KMR spectrum (CDCl₃-vrij zuur) vertoonde absorpties bij 1,49 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 4,1 (m, 3H); 4,32 (s, 1H) en 4,9 (d, 1H, J=4Hz) ppm.

25 Voorbeeld LXII

6 β -Hydroxymethylpenicillaanzuursulfoxyde.

a. Aan een oplossing van 7,5 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzylester (voorbeeld LVII-a) in 500 ml droog methyleenchloride, gekoeld op 0-5° C, worden 5,9 g m-chloorperbenzoëzuur in gedeelten toegevoegd. De oplossing laat men daarna opwarmen tot kamertemperatuur en er wordt een nacht lang geroerd. Het oplosmiddel wordt in vacuum verwijderd en het residu wordt behandeld met water-ethylacetaat (1:1). De pH van het mengsel wordt ingesteld op 7,2 en voldoende natriumbisulfiet wordt toegevoegd om enig

resterend bezuur te ontleden. De organische laag wordt afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met water, 5 %-ige natriumbicarbonaat-oplossing en een verzadigde pekeloplossing en boven magnesiumsulfaat gedroogd. Verwijdering van het oplosmiddel onder verlaagde druk geeft het gewenste produkt.

Voorbeeld LXIII

6 β -Hydroxymethylpenicillaanzure pivaloyloxymethylestersulfon.

Aan een oplossing van 1,0 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuursulfon natriumzout in 10 ml dimethylformamide en afgekoeld tot 0-5° C, werden 0,52 ml chloormethylpivalaat toegevoegd. Na een nacht lang roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgegoten in een mengsel van water-ethylacetaat. De ethylacetaatlaag werd afgescheiden, teruggewassen met water (3 x 100 ml) en een pekeloplossing (3 x 50 ml) en boven magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd in vacuüm verwijderd waardoor 1,1 g van het produkt werden verkregen als een olie.

Het KMR spectrum (CDCl₃) vertoonde absorpties bij 1,27 (s, 9H); 1,42 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 2,9 (bs, 1H); 4,2 (m, 3H); 4,58 (s, 1H); 4,75 (m, 1H) en 5,82 (ABq, 2H, 8_A - 8_B = 16Hz) ppm.

Voorbeeld LXIV

Uitgaande van het geschikte 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur, sulfoxyde of sulfon en het vereiste halogenide en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld LXIII worden de volgende tussenprodukten met formule 1b bereid:

n	R ₁₃
0	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
0	-CH ₂ O ₂ CCH(CH ₃) ₂
0	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
0	-CH ₂ O ₂ C(CH ₂) _v CH ₃
0	-C ₄ H ₃ O ₂ [*]
0	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃
1	-CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃
1	-CH(CH ₃)O ₂ COC ₂ H ₅

	n	R ₁₃
	—	—
	1	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃
	1	-C ₄ H ₅ O ₂ +
5	1	-CH ₂ O ₂ CCH(CH ₃) ₂
	1	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃
	2	-CH ₂ O ₂ CCH ₃
	2	-CH(CH ₃)O ₂ COC ₂ H ₅
	2	-C(CH ₃) ₂ O ₂ CCH ₃
10	2	-CH ₂ O ₂ COCH(CH ₃) ₂
	2	-C ₄ H ₃ O ₂ *
	2	-CH ₂ O ₂ C(CH ₂) ₄ CH ₃
	2	-C ₄ H ₅ O ₂ +
	2	-C ₈ H ₅ O ₂ #

15 * crotonolacton-4-yl.

+ γ-butyrolacton-4-yl.

ftalid-3-yl.

Voorbeeld LXV

6β-Fluormethylpenicillaanzure pivaloyloxymethylestersulfon.

20

Aan een oplossing van 3,2 g diethylaminozwaveltrifluoride in 80 ml droog methyleenchloride, gekoeld tot -78° C en onder een stikstofdeken, worden 7,5 g 6β-hydroxymethylpenicillaanzure pivaloyloxymethylestersulfon (voorbeeld LXVIII) in 20 ml methyleenchloride dat 3,2 ml pyridine bevat, toegevoegd. Het reactiemengsel wordt 45 min. in de koude geroerd waarna men het tot kamertemperatuur laat opwarmen. De reactie-oplossing wordt gewassen met water (2 x 100 ml) en een verzadigde pekeloplossing (2 x 100 ml) en boven magnesiumsulfaat gedroogd. De organische fase wordt afgescheiden en tot droog geconcentreerd. Het resterende materiaal wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel en de fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

35

Voorbeeld LXVI

6 β -Chloormethylpenicillaanzure pivaloyloxymethylestersulfoxyde.

Een oplossing van 1,88 g trifenylfosfine en 1,44
5 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure pivaloyloxymethylestersulfoxyde
(voorbeeld LXIV) in 6 ml tetrachloorkoolstof wordt 3 uur bij kamer-
temperatuur geroerd. Het reactiemengsel wordt behandeld met diethyl-
ether en de verkregen vaste stoffen worden gefiltreerd en gechroma-
tografeerd op siliciumdioxidegel. De fracties die het gewenste mate-
10 riaal bevatten worden gecombineerd en geconcentreerd in vacuüm waar-
door het produkt wordt verkregen.

Voorbeeld LXVII

6 β -Broommethylpenicillaanzure acetoxymethylester.

15 Aan een oplossing van 788 mg 6 β -hydroxymethylpeni-
cillaanzure acetoxymethylester en 2,2 g tetrabroomkoolstof in 6 ml
methyleenchloride, gekoeld tot 0° C en onder een stikstofdeken, wor-
den druppelsgewijze 1,47 g trifenylfosfine in 5 ml methyleenchloride
toegevoegd. Na 2½ uur roeren in de koude wordt het reactiemengsel
20 behandeld met diisopropylether en de vaste stoffen worden afgelil-
treerd en gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. De fracties die
het gewenste materiaal bevatten worden gecombineerd en in vacuüm
geconcentreerd waardoor het produkt wordt verkregen.

Voorbeeld LXVIII

25 Uitgaande van de geschikte 6 β -hydroxymethylpeni-
cillaanzure ester en met gebruikmaking van de methode volgens het
aangegeven voorbeeld worden de volgende verbindingen met formule Ia
bereid:

R	n	Methode	R ₁₃	
30	—	—	—	
FCH ₂ -	0	Voorbeeld LXV	-CH ₂ O ₂ CCH ₃	
FCH ₂ -	0	Voorbeeld LXV	-CH(CH ₃)O ₂ CCH ₃	
FCH ₂ -	0	Voorbeeld LXV	-(CH ₃) ₂ O ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	
ClCH ₂ -	0	Voorbeeld LXVI	-C ₄ H ₃ O ₂ * *	
35	ClCH ₂ -	0	Voorbeeld LXVI	-CH ₂ O ₂ CCH ₃

het gewenste produkt wordt verkregen.

b. 68-Fluormethylpenicillaanzuur.

Met een werkwijze overeenkomende met die van voorbeeld LVI-b, wordt aan een oplossing van 3,2 g diethylamino-
 5 zwaveltrifluoride in 80 ml methyleenchloride, gekoeld op -78° C en
 onder een stikstofdeken, 6,98 g toegevoegd van een 68-hydroxymethyl-
 penicillaanzure fenacylester in 25 ml methyleenchloride, dat 3,2 ml
 pyridine bevat. Het verkregen reactiemengsel wordt 45 min. in de
 koude geroerd waarna men het laat opwarmen tot kamertemperatuur.
 10 De reactie-oplossing wordt gewassen met water (2 x 100 ml) en een
 verzadigde pekeloplossing (2 x 100 ml) en boven magnesiumsulfaat
 gedroogd. De organische fase wordt afgescheiden en in vacuum tot
 droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd op sili-
 ciumdioxidegel en de fracties die het gewenste materiaal bevatten
 15 worden gecombineerd en geconcentreerd waardoor het tussenprodukt
 wordt verkregen.

c. 68-Fluormethylpenicillaanzuur.

Het hierboven genoemde resterende produkt wordt opgelost in 25 ml droog dimethylformamide en behandeld met 375 mg
 20 kaliumthiofenoxyde in 4 ml dimethylformamide. Na 2 uur roeren bij
 kamertemperatuur wordt het reactiemengsel toegevoegd aan 60 ml
 van een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing. Ethylace-
 taat (60 ml) wordt toegevoegd en de organische fase wordt afgeschei-
 den en vers ethylacetaat wordt toegevoegd. De pH van de waterige
 25 fase wordt ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur en de organische fase
 wordt afgescheiden, gewassen met een verzadigde pekeloplossing en
 gedroogd boven natriumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel in
 vacuum levert het gewenste produkt.

Voorbeeld LXX

30 a. Uitgaande van het geschikte 6 β hydroxymethyl-
 penicillaanzuur, sulfoxyde of sulfon, en het benodigde α -halogeen-
 methylcarbonyl reagens en met toepassing van de methode van voor-
 beeld LXIX-a, worden de volgende verbindingen met formule 1b bereid:

35

	n	R ₁₃
	—	—
	1	-CH ₂ COC ₆ H ₅
	2	-CH ₂ CO ₂ C ₆ H ₅
5	0	-CH ₂ COCH ₃
	2	-CH ₂ COCH ₃
	0	-CH ₂ COCH ₂ CH ₃
	1	-CH ₂ COCH ₂ CH ₃
	0	-CH ₂ CN
10	0	-CH ₂ CO ₂ CH ₃
	1	-CH ₂ CO ₂ CH ₃
	0	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	0	-CH ₂ COCH(CH ₃) ₂
	2	-CH ₂ COCHC(CH ₃) ₂
15	1	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅
	0	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃
	1	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃
	2	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃

b. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LXIX-a

20 en voorbeeld LXX-a en met gebruikmaking van de aangegeven methode worden de volgende tussenprodukten met formule 1 bereid:

R	n	R ₁	Methode
—	—	—	—
ClCH ₂ -	0	-CH ₂ COC ₆ H ₅	Voorbeeld LXVI
25 ClCH ₂ -	2	-CH ₂ CO ₂ C ₆ H ₅	Voorbeeld LXVI
FCH ₂ -	1	-CH ₂ COC ₆ H ₅	Voorbeeld LXIX-b
ClCH ₂ -	0	-CH ₂ COCH ₃	Voorbeeld LXVI
ClCH ₂ -	2	-CH ₂ COCH ₃	Voorbeeld LXVI
FCH ₂ -	0	-CH ₂ COCH ₂ CH ₃	Voorbeeld LXIX-b
30 BrCH ₂ -	0	-CH ₂ CO ₂ C ₆ H ₅	Voorbeeld LXVII
BrCH ₂ -	1	-CH ₂ COCH ₂ CH ₃	Voorbeeld LXVII
FCH ₂ -	0	-CH ₂ CN	Voorbeeld LXIX-b
ClCH ₂ -	0	-CH ₂ CN	Voorbeeld LXVI
BrCH ₂ -	0	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	Voorbeeld LXVII
35 BrCH ₂ -	1	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	Voorbeeld LXVII

R	n	R ₁	Methode
—	—	—	—
FCH ₂ -	0	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	Voorbeeld LXIX-b
FCH ₂ -	0	-CH ₂ COCH(CH ₃) ₂	Voorbeeld LXIX-b
5 ClCH ₂ -	0	-CH ₂ COCH(CH ₃) ₂	Voorbeeld LXVI
ClCH ₂ -	2	-CH ₂ COCH(CH ₃) ₂	Voorbeeld LXVI
BrCH ₂ -	2	-CH ₂ COCH(CH ₃) ₂	Voorbeeld LXVII
ClCH ₂ -	1	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	Voorbeeld LXVI
ClCH ₂ -	0	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	Voorbeeld LXVI
10 BrCH ₂ -	1	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	Voorbeeld LXVII
FCH ₂ -	1	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	Voorbeeld LXIX-b
FCH ₂ -	2	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	Voorbeeld LXIX-b
ClCH ₂ -	2	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	Voorbeeld LXVI

c. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LXX-b en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld LXIX-c worden de volgende penicillaanzuren bereid:

- 6β-chloormethylpenicillaanzuur;
- 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfon;
- 6β-fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 20 6β-fluormethylpenicillaanzuur;
- 6β-broommethylpenicillaanzuur;
- 6β-broommethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6β-broommethylpenicillaanzuursulfon;
- 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde; en
- 25 6β-fluormethylpenicillaanzuursulfon.

Voorbeeld LXXI

6β-Chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde.

a. O-(6β-Hydroxymethylpenicillanoyl)benzaldehyde-
oximesulfoxyde.

Aan een oplossing van 2,47 g 6β-hydroxymethylpenicillaanzuursulfoxyde in 200 ml methyleenchloride wordt 1,0 g triethylamine toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt gekoeld tot 0° C. Ethylchloroformiaat (1,1 g) wordt druppelsgewijze in een tijdbestek van 15 min. toegevoegd en het reactiemengsel wordt

30 min. op 0° C gehouden. Benzaldehyde-oxime (1,2 g) in 10 ml droog aceton wordt toegevoegd en het roeren wordt 2 uur voortgezet. Daarna laat men het reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur en het roeren wordt nog 2 uur voortgezet. Het reactiemengsel wordt af-
 5 gefiltreerd en het filtraat wordt tot droog geconcentreerd. Het residu wordt verdeeld tussen ethylacetaat (100 ml) en water (50 ml). De waterige laag wordt afgescheiden en de organische laag wordt gewassen met een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Verwijderen van het oplosmiddel
 10 in vacuüm levert het gewenste produkt.

b. O-(6β-Chloormethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oximesulfoxyde.

Een oplossing van 2,8 g O-(6β-Hydroxymethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oximesulfoxyde en 4,19 g trifenylfosfine in
 15 10 ml tetrachloorkoolstof wordt 2½ uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel wordt behandeld met diethylether en de vaste stoffen worden afgefiltreerd en gechromatografeerd op 150 g siliciumdioxidegel. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en in vacuüm tot droog geconcentreerd.

20 c. 6β-Chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde.

1,8 g Van het bovengenoemde residu worden ongelost in 25 ml dimethylformamide, waaraan daarna 660 mg kaliumthiofenoxylde in 10 ml van hetzelfde oplosmiddel worden toegevoegd. Na
 25 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel toegevoegd aan een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De waterige fase wordt geëxtraheerd met 75 ml ethylacetaat en de organische fase wordt afgescheiden. De pH van de waterige fase wordt ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur en geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuüm
 30 tot droog geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

Voorbeeld LXXII

a. Uitgaande van het geschikte 6β-hydroxymethylpenicillaanzuur, sulfoxyde of sulfon en met gebruikmaking van de
 35 methode van voorbeeld LXXI-a worden de volgende verbindingen bereid:

O-(6 β -hydroxymethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oxime en
 O-(6 β -hydroxymethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oximesulfon.

b. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LXXI-a en LXX-a en met gebruikmaking van de aangegeven methode worden de
 5 volgende tussenprodukten bereid:

O-(6 β -fluormethylpenicillanoyl)-benzaldehyde-oxime - Methode
 voorbeeld LXV;

O-(6 β -fluormethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oximesulfoxyde -
 Methode voorbeeld LXV;

10 O-(6 β -fluormethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oximesulfon -
 Methode voorbeeld LXV;

O-(6 β -chloormethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oxime - Methode
 voorbeeld LXVI;

15 O-(6 β -chloormethylpenicillanoyl)benzaldehyde-oximesulfoxyde -
 Methode voorbeeld LXVI;

O-(6 β -broompenicilla-noyl)benzaldehyde-oximesulfoxyde -
 Methode voorbeeld LXVII en

O-(6 β -broommethylpenicillanoyl)benaaldehyde-oximesulfon -
 Methode voorbeeld LXVII.

20 c. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LXXII-b en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld LXXI-c worden de
 volgende verbindingen gesynthetiseerd:

6 β -fluormethylpenicillaanzuur;

6- β -fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde;

25 6 β -fluormethylpenicillaanzuursulfon;

6 β -chloormethylpenicillaanzuur;

6 β -chloormethylpenicillaanzuursulfon;

6 β -broommethylpenicillaanzuursulfoxyde; en

6 β -broommethylpenicillaanzuursulfon.

30 Voorbeeld LXXIII

6 β -Broommethylpenicillaanzuur.

a. 6 β -Hydroxymethylpenicillaanzure benzhydryl-
 ester.

35 Difenyl Diazomethaan (19,4 g) in 100 ml ether

wordt toegevoegd aan een oplossing van 23,1 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur in 200 ml tetrahydrofuran. Na 2 uur worden de oplosmiddelen onder vacuum verwijderd en het residu wordt opgelost in methyleenchloride en gewassen met verzadigde waterige natriumcarbonaatoplossing.

De organische fase wordt gedroogd boven magnesiumsulfaat en ingedampt. Het ruwe produkt wordt getrittureerd met een mengsel van ether en petroleumether (kpt. 40-60° C) en afgefiltreerd waardoor het gewenste tussenprodukt wordt verkregen.

10 b. 6 β -Broommethylpenicillaanzure benzhydrylester.

Aan een oplossing van 1,03 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzhydrylester en 2,2 g tetrabroomkoolstof in 5 ml methyleenchloride, afgekoeld tot 0° C en onder een stikstofdeken, worden druppelsgewijze 1,47 g trifenylfosfine in 6 ml methyleenchloride toegevoegd. Na 1½ uur roeren bij 0° C wordt het oplosmiddel uit het reactiemengsel in vacuum verwijderd en het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en tot droog geconcentreerd.

15 c. 6 β -Broommethylpenicillaanzuur.

20 Trifluorazijnzuur (0,5 ml) wordt toegevoegd aan 80 mg 6-broommethylpenicillaanzure benzhydrylester in 1 ml methyleenchloride en het reactiemengsel wordt 30 min. bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel wordt tot droog ingedampt en levert het ruwe produkt, dat door chromatograferen op siliciumdioxidegel wordt
25 gezuiverd.

Voorbeeld LXXIV

a. Uitgaande van het geschikte 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuursulfoxyde of sulfon en difenyldiazomethaan en overeenkomstig de methode van voorbeeld LXXIII-a worden de volgende tussen-
30 produkten bereid:

6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzhydrylestersulfoxyde en

6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzhydrylestersulfon.

b. Met gebruikmaking van de geschikte 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure benzhydrylester en met toepassing van de aangegeven methode worden de volgende verbindingen met formule 1, waarin
35

R₁ een groep -CH(C₆H₅)₂ is, bereid:

	<u>R</u>	<u>n</u>	<u>Methode</u>
	FCH ₂ -	0	Voorbeeld LXV
	FCH ₂ -	1	Voorbeeld LXV
5	ClCH ₂ -	1	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	2	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	0	Voorbeeld LXVII
	BrCH ₂ -	1	Voorbeeld LXVII
	BrCH ₂ -	2	Voorbeeld LXVII

10 c. Met gebruikmaking van de geschikte ester uit voorbeeld LXXIV-b en met toepassing van de methode van voorbeeld LXXIII-c worden de volgende produkten gesynthetiseerd:

- 6β-Fluormethylpenicillaanzuur;
- 6-β-Fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 15 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfon;
- 6β-broommethylpenicillaanzuur;
- 6-β-broommethylpenicillaanzuursulfoxyde; en
- 6β-broommethylpenicillaanzuursulfon.

20 Voorbeeld LXXV

6β-Fluormethylpenicillaanzuursulfon.

a. 6β-Hydroxymethylpenicillaanzure 4-methoxybenzylestersulfon.

25 Aan een oplossing van 2,6 g 6β-hydroxymethylpenicillaanzuursulfon en 2,01 g 4-methoxybenzylbromide in 50 ml van een 1:1 mengsel van droog dimethylformamide-tetrahydrofuran, gekoeld tot 0° C, worden druppelsgewijze in 20 min. 1,4 ml triethylamine toegevoegd. De oplossing wordt 4 uur in de koude geroerd en wordt

30 daarna behandeld met 150 ml ethylacetaat en 125 ml van een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing. De waterige fase wordt afgescheiden en weggeworpen en vers water wordt aan de organische fase toegevoegd. De pH wordt ingesteld op 5,0 met 6n zoutzuur en de organische fase wordt afgescheiden, gewassen met een pekeloplossing,

35 gedroogd boven magnesiumsulfaat en in vacuum geconcentreerd waardoor

het gewenste produkt wordt verkregen.

b. 6 β -Fluormethylpenicillaanzure 4-methoxybenzyl-estersulfon.

5 Aan een koude oplossing (-78° C) van 3,2 g diethyl-aminozwaveltrifluoride in 85 ml droog methyleenchloride onder een stikstofdeken worden 7,0 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure 4-methoxybenzylester in 25 ml methyleenchloride, dat 3,2 ml pyridine bevat, toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel wordt bij -78° C gedurende 1 uur geroerd waarna men het tot kamertemperatuur laat opwarmen.
10 Het reactiemengsel wordt gewassen met warm water (2 x 100 ml) en een verzadigde pekeloplossing (2 x 100 ml) en boven magnesiumsulfaat gedroogd. De organische laag wordt tot droog geconcentreerd, waardoor het tussenprodukt wordt verkregen.

c. 6 β -Fluormethylpenicillaanzuursulfon.

15 6 β -Fluormethylpenicillaanzure 4-methoxybenzyl-estersulfon (90 mg) wordt ongelost in 2 ml methyleenchloride waaraan daarna 1 ml trifluorazijnzuur en 3 druppels anisool worden toegevoegd. Het mengsel wordt 5 uur bij kamertemperatuur geroerd en wordt daarna tot droog ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxide. De fracties die het produkt bevatten worden gecombineerd en geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.
20

Voorbeeld LXXVI

a. Met gebruikmaking van het geschikte 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur, sulfoxyde of sulfon en het vereiste halogenide en met toepassing van de methode van voorbeeld LXXV-a worden
25 de volgende tussenprodukten met formule 1b, waarin R₁₃ een groep -CR₇R₈R₉ is, bereid:

	n	R ₇	R ₈	R ₉
	—	—	—	—
30	0	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
	0	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
	0	H-	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
	0	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
	0	H-	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
35	1	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -

	n	R ₇	R ₈	R ₉
	—	—	—	—
	1	H-	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
	1	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5	1	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
	1	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
	2	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
	2	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -

b. Uitgaande van de esters in voorbeeld LXXVI-a

10 en met gebruikmaking van de aangegeven methode worden de volgende verbindingen met formule 1, waarin R₁ een groep -CR₇R₈R₉ is, bereid:

	R	n	R ₇	R ₈	R ₉	Methode
	—	—	—	—	—	—
	FCH ₂ -	0	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXV
15	FCH ₂ -	0	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXV
	ClCH ₂ -	0	H-	CH ₃ -	4CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	0	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	0	H-	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVII
	BrCH ₂ -	0	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXVII
20	FCH ₂ -	1	H-	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXV
	FCH ₂ -	1	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXV
	ClCH ₂ -	1	H-	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	1	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	1	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVI
25	BrCH ₂ -	1	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXVII
	FCH ₂ -	2	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXV
	FCH ₂ -	2	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXV
	ClCH ₂ -	2	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	2	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	Voorbeeld LXVII
30	BrCH ₂ -	2	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	Voorbeeld LXVII

c. Met gebruikmaking van de esters volgens voorbeeld LXXVI-b en met toepassing van de methode van voorbeeld LXXV-c worden de volgende verbindingen gesynthetiseerd:

- 35 6β-fluormethylpenicillaanzuur;
 6β-chloormethylpenicillaanzuur;

- 6 β -broommethylpenicillaanzuur;
 6 β -fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 6- β -chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 6 β -broommethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 5 6 β -fluormethylpenicillaanzuursulfon;
 6 β -chloormethylpenicillaanzuursulfon; en
 6 β -broommethylpenicillaanzuursulfon.

Voorbeeld LXXVII

6 β -Broommethylpenicillaanzuur.

10

a. 6 β -Hydroxymethylpenicillaanzure methylaceto-
 acetatester.

Aan 3,22 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur na-
 triumzout in 100 ml dimethylformamide worden 1,6 ml methyl 2-chloor-
 15 acetoacetaat toegevoegd en het verkregen reactiemengsel wordt een
 nacht lang bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel wordt uitgego-
 ten in 400 ml ijs en water en geëxtraheerd met ethylacetaat. De
 organische fase wordt afgescheiden en achtereenvolgens gewassen
 met water, een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en
 20 een pekeloplossing. De organische fase wordt daarna gedroogd boven
 magnesiumsulfaat en geconcentreerd en gechromatografeerd op sili-
 ciumdioxidgeel. De eluatfracties die het produkt bevatten worden
 gecombineerd en in vacuum geconcentreerd waardoor het gewenste
 produkt wordt verkregen.

25

b. 6 β -Broommethylpenicillaanzure methylaceto-
 acetatester.

Aan een oplossing van 897 mg 6 β -hydroxymethyl-
 penicillaanzure methylacetoacetatester en 2,2 g tetrabroomkoolstof
 in 5 ml methyleenchloride, gekoeld op 0° C en onder een stikstof-
 30 deken, worden druppelsgewijze 1,47 g trifenylfosfine en 7 ml methy-
 leenchloride toegevoegd. Na 1½ uur roeren bij 0° C laat men het
 reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur en concentreert tot
 droog. Het resterende materiaal wordt gechromatografeerd op sili-
 ciumdioxidgeel en de fracties die het produkt bevatten worden
 35 gecombineerd en geconcentreerd waardoor het gewenste tussenprodukt

wordt verkregen.

c. 6 β -Broompenicillaanzuur.

Aan 4,1 g 6 β -broommethylpenicillaanzure methyl-
 acetoacetaatester, bereid volgens bovenstaande methode, in 50 ml
 5 aceton, worden 2,1 g natriumnitriet in 10 ml water onder roeren toe-
 gevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het oplosmiddel
 in vacuüm verwijderd en het waterige residu wordt één keer geëxtra-
 heerd met ether. De waterige fase wordt dan aangezuurd tot pH 1,5
 met 6n zoutzuur en geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische
 10 fase wordt boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk
 geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

Voorbeeld LXXVIII

a. Uitgaande van het geschikte 6 β -hydroxymethyl-
 penicillaanzuur, sulfoxyde of sulfon en het vereiste 2-chlooraceto-
 15 acetaat en met behulp van de methode van voorbeeld LXXVII-a worden
 de volgende verbindingen met formule 1b, waarin R₁₃ een groep
 -CH(CO.CH₃)CO₂R₆ is, bereid:

	n	R ₆
	—	—
20	0	C ₂ H ₅ -
	0	n-C ₃ H ₇ -
	0	n-C ₃ H ₇ -
	1	CH ₃ -
	1	C ₂ H ₅ -
25	1	n-C ₃ H ₇ -
	2	CH ₃ -
	2	n-C ₃ H ₇ -
	2	i-C ₃ H ₇ -

b. Met gebruikmaking van de esters van voorbeeld
 30 LXXVII-a en toepassing van de aangegeven methode worden de volgende
 tussenprodukten met formule 1, waarin R₁ een groep -CH(CO.CH₃)CO₂R₆
 is, gesynthetiseerd:

35

R	n	R ₆	Methode
—	—	—	—
FCH ₂ -	0	CH ₃ -	Voorbeeld LXV
FCH ₂ -	0	n-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXV
5 ClCH ₂ -	0	C ₂ H ₅ -	Voorbeeld LXVI
ClCH ₂ -	0	i-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXVI
BrCH ₂ -	0	C ₂ H ₅ -	Voorbeeld LXVII
FCH ₂ -	1	CH ₃ -	Voorbeeld LXV
FCH ₂ -	1	i-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXV
10 ClCH ₂ -	1	CH ₃ -	Voorbeeld LXVI
BrCH ₂ -	1	n-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXVII
BrCH ₂ -	1	CH ₃ -	Voorbeeld LXVII
FCH ₂ -	2	CH ₃ -	Voorbeeld LXV
FCH ₂ -	2	n-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXV
15 ClCH ₂ -	2	n-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXVI
ClCH ₂ -	2	i-C ₃ H ₇ -	Voorbeeld LXVI
BrCH ₂ -	2	CH ₃ -	Voorbeeld LXVII

c. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LXXVIII-b en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld LXXVII-c worden de volgende verbindingen bereid:

- 6β-fluormethylpenicillaanzuur;
 6β-chloormethylpenicillaanzuur;
 6β-broommethylpenicillaanzuur;
 6β-broommethylpenicillaanzuur;
 25 6β-fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 6β-broommethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 6β-fluormethylpenicillaanzuursulfon;
 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfon; en
 30 6β-broommethylpenicillaanzuursulfon.

Voorbeeld LXXIX

6β-Chloormethylpenicillaanzuur.

- a. 6β-Hydroxymethylpenicillaanzure dimethoxyfos-
 35 fine-ester.

Aan een oplossing van 2,31 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur in 40 ml methyleenchloride worden 1,08 g triethylamine toegevoegd en de oplossing wordt behandeld met 1,28 g dimethoxychlorfosfine en wordt 30 min. geroerd. Het oplosmiddel wordt in vacuum verwijderd en het residu wordt behandeld met 125 ml droge diethylether. Het onoplosbare triethylaminehydrochloride wordt afgefiltreerd en de ether wordt onder verlaagde druk verwijderd waardoor het gewenste tussenprodukt wordt verkregen.

b. 6 β -Chloormethylpenicillaanzure dimethoxyfosfine-ester.

Aan 5 ml tetrachloorkoolstof dat 1,29 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure dimethoxyfosfine-ester bevat worden 1,88 g trifenylfosfine toegevoegd en de verkregen oplossing wordt 3 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel wordt behandeld met diethylether (75 ml) en de verkregen brij wordt afgefiltreerd en op siliciumdioxidegel gechromatografeerd. De fracties die het gewenste materiaal bevatten worden gecombineerd en in vacuum geconcentreerd waardoor het tussenprodukt wordt verkregen.

c. 6 β -Chloorpenicillaanzuur.

Het bovengenoemde resterende materiaal wordt opgelost in 10 ml ethylacetaat-water en de pH wordt ingesteld op 5. Na 20 min. roeren op kamertemperatuur wordt de organische laag afgescheiden, gedroogd boven magnesiumsulfaat en tot droog geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

Voorbeeld LXXX

a. Uitgaande van het geschikte 6 β -hydroxypenicillaanzuur, sulfoxyde of sulfon en met gebruikmaking van de methode van voorbeeld LXXIX-a worden de volgende verbindingen met formule 1b, bereid:

	n	R ₁₃
	—	—
	0	P(C ₆ H ₅) ₂
	0	P(O-n-C ₃ H ₇) ₂
	0	P(C ₂ H ₅) ₂
	0	P(n-C ₃ H ₇) ₂

	n	R ₁₃
	—	—
	0	P(CH ₃)C ₆ H ₅
	1	P(OCH ₃) ₂
5	1	P(OC ₂ H ₅)C ₆ H ₅
	1	P(OC ₂ H ₅) ₂
	1	P(C ₆ H ₅) ₂
	2	P(OCH ₃) ₂
	2	P(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅
10	2	P(OC ₂ H ₅)CH ₃

b. Met gebruikmaking van de esters uit voorbeeld LXXX-a en toepassing van de aangegeven methoden worden de volgende tussenprodukten met formule 1 gesynthetiseerd:

	R	n	R ₁	Methode
	—	—	—	—
15	ClCH ₂ -	0	P(OCH ₃) ₂	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	0	P(C ₆ H ₅) ₂	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	0	P(C ₂ H ₅) ₂	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	0	P(O-n-C ₃ H ₇) ₂	Voorbeeld LXVII
20	BrCH ₂ -	0	P(n-C ₃ H ₇) ₂	Voorbeeld LXVII
	BrCH ₂ -	0	P(CH ₃)C ₆ H ₅	Voorbeeld LXVII
	ClCH ₂ -	1	P(OCH ₃) ₂	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	1	P(C ₆ H ₅) ₂	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	1	P(OC ₂ H ₅)C ₆ H ₅	Voorbeeld LXVII
25	BrCH ₂ -	1	P(OC ₂ H ₅) ₂	Voorbeeld LXVII
	ClCH ₂ -	2	P(OCH ₃) ₂	Voorbeeld LXVI
	ClCH ₂ -	2	P(OC ₂ H ₅)CH ₃	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	2	P(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	Voorbeeld LXVII

c. Met gebruikmaking van de bovengenoemde esters uit voorbeeld LXXX-b en met toepassing van de methode van voorbeeld LXXIX-c worden de volgende verbindingen gesynthetiseerd:

- 6β-chloormethylpenicillaanzuur;
 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfon;
 35 6β-broommethylpenicillaanzuur;

6 β -broommethylpenicillaanzuursulfoxyde; en
6 β -broommethylpenicillaanzuursulfon.

Voorbeeld LXXXI

6 β -Fluormethylpenicillaanzuur.

5

Aan een oplossing van 40 ml droog methyleenchloride die 1,6 g diethylaminozweveltrifluoride bevat bij -78° C en onder een stikstofdeken worden 3,23 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzure dimethoxyfosfine-ester (voorbeeld LXXIX-a) toegevoegd en 1,6 ml
10 pyridine in 10 ml methyleenchloride. Het reactiemengsel wordt 45 min. bij -78° C geroerd waarna men het laat opwarmen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel wordt dan behandeld met 100 ml water en de pH wordt ingesteld op 5,0 met 6n zoutzuur. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verlaagde
15 druk tot droog geconcentreerd. Het eindproduct wordt gezuiverd door chromatograferen op siliciumdioxidegel.

Voorbeeld LXXXII

6 β -Chloormethylpenicillaanzuur.

20

a. 6 β -Hydroxymethylpenicillaanzure 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylester.

Aan een oplossing van 2,3 g 6 β -hydroxymethylpenicillaanzuur in 200 ml droog methyleenchloride wordt 1,0 g triethylamine toegevoegd en de verkregen oplossing wordt tot 0-5° C
25 gekoeld. Ethylchloroformiaat (1,1 g) wordt in gedeelten aan het reactiemengsel toegevoegd in een tijdbestek van 15 min. Het reactiemengsel wordt 30 min. op 0° C gehouden en wordt dan behandeld met 2,36 g 3,5-di-tert.butylbenzylalcohol. Na 2 uur roeren in de koude laat men het reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur. Water
30 (75 ml) wordt aan het reactiemengsel toegevoegd en de organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuüm geconcentreerd waardoor de gewenste verbinding wordt verkregen.

b. 6 β -Chloormethylpenicillaanzure 3,5-tert.butyl-4-hydroxybenzylester.

35

Een oplossing van 1,7 g 6 β -hydroxymethylpenicil-

laanzure 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzylester en 1,88 g trifenylfosfine in 5 ml tetrachloorkoolstof wordt 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel wordt behandeld met diethylether en de verkregen brij wordt afgefiltreerd.

5 c. 68-Chloormethylpenicillaanzuur.

De resterende vaste stoffen worden opgelost in tetrahydrofuran-water (1:1) en de pH wordt zorgvuldig ingesteld op 8,0. Na 20 min. roeren worden 100 ml ethylacetaat toegevoegd en de pH wordt ingesteld op 7,0. Het ethylacetaat wordt afgescheiden en
10 vers ethylacetaat wordt aan de waterige fase toegevoegd en de pH wordt ingesteld op 1,5 met 6n zoutzuur. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd boven magnesiumsulfaat en geconcentreerd waardoor het gewenste produkt wordt verkregen.

Voorbeeld LXXXIII

15 a. Uitgaande van het benodigde 68-hydroxymethylpenicillaanzuursulfoxyde en sulfon en met toepassing van de methode van voorbeeld LXXXII-a worden

68-hydroxypenicillaanzure 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzylestersulfoxyde; en

20 68-hydroxymethylpenicillaanzure 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzylsulfon bereid.

b. Met gebruikmaking van de geschikte esters uit de voorbeelden LXXXII-a en LXXXIII-a en met toepassing van de aangegeven methode wordt de volgende tussenprodukten met formule 1,
25 waarin R_1 een 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzylgroep is, gesynthetiseerd:

	<u>R</u>	<u>n</u>	<u>Methode</u>
	FCH ₂ -	0	Voorbeeld LXV
	BrCH ₂ -	0	Voorbeeld LXVII
30	FCH ₂ -	1	Voorbeeld LXV
	ClCH ₂ -	1	Voorbeeld LXVI
	BrCH ₂ -	1	Voorbeeld LXVII
	FCH ₂ -	2	Voorbeeld LXV
	ClCH ₂ -	2	Voorbeeld LXVI
35	BrCH ₂ -	2	Voorbeeld LXVII

c. Uitgaande van de esters uit voorbeeld LXXXIII-b en met toepassing van de methode van voorbeeld LXXXII-c worden de volgende produkten bereid:

- 5 6β-fluormethylpenicillaanzuur;
- 6β-broommethylpenicillaanzuur;
- 6β-fluormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6β-broommethylpenicillaanzuursulfoxyde;
- 6β-fluormethylpenicillaanzuursulfon;
- 10 6β-chloormethylpenicillaanzuursulfon; en
- 6β-broommethylpenicillaanzuursulfon.

15

C O N C L U S I E S

- 5 1. 6 β -Gesubstitueerde penicillaanzuren met formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R fluor, chloor, jood, een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen of een alkylthiogroep met 1-4 koolstofatomen is, n een geheel
getal is van 0-2 en R₁ waterstof, een ester-vormende rest die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo of een penicilline carboxy beschermende groep is, vooropgesteld, dat wanneer R een alkylthiogroep, chloor of jood is, n gelijk is aan 0 of 1.
- 10 2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n gelijk is aan 0 en R₁ waterstof is.
3. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R chloor is.
- 15 4. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R jood is.
5. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n gelijk is aan 1 en R₁ waterstof is.
6. Verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R chloor is.
- 20 7. Verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R jood is.
8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n gelijk is aan 0 en R₁ een penicilline carboxy beschermende groep is.
- 25 9. Verbinding volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat R₁ een groep
- a) -PR₂R₃ is, waarin R₂ en R₃ ieder onafhankelijk een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep is,
- 30 b) 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl,
- c) -CH₂-Y, waarin Y een groep -C(O)R₄ is, waarin R₄ een fenyl of alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, cyaan of carbalcoxygroep met 2-4 koolstofatomen is,
- 35 d) -N=CH-R₅, waarin R₅ een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen is,

e) $-\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{CO}_2\text{R}_6$, waarin R_6 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is,

f) $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof, een fenylgroep of een methylgroep zijn en R_9 een fenylgroep, 4-methoxyfenylgroep of methylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer R_7 en R_8 beide een methylgroep zijn, R_9 een methylgroep is,

g) $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tert.C}_4\text{H}_9$, en

h) $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of een benzylgroep zijn.

10. Verbinding volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat R chloor is en R_1 een groep $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$ is, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een n-butylgroep zijn.

11. Verbinding volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat R chloor is en R_1 een groep $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ is.

12. Verbinding volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat R jood is en R_1 een groep $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ is, waarin R_7 en R_8 beide waterstof zijn en R_9 een 4-methoxyfenylgroep is.

13. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 een ester-vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo.

14. Verbinding volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat R_1 een alkanoyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)-ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep is.

15. Verbinding volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat R_1 een alkanoyloxymethylgroep is en n gelijk is aan 0.

16. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat R chloor is en R_1 een pivaloyloxymethylgroep is.

17. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat R jood is en R_1 een pivaloyloxymethylgroep is.

18. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding met formule 1a of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R fluor, chloor, jood, een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen of een alkylthiogroep met 1-4 koolstofatomen is, n een geheel getal is van 0-2 en R_{13} waterstof of een ester-
 5 vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is, vooropgesteld dat wanneer R een alkylthiogroep is, n gelijk is aan 0 of 1, alsmede een β -lactam antibioticum in voor dosering geschikte vorm bevat.

19. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 18,
 10 met het kenmerk, dat het β -lactam antibioticum bestaat uit:

- 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(2-fenoxaceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(2-fenylpropionamido)penicillaanzuur,
- 15 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyfenyl]aceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-amino-2-[1,4-cyclohexadienyl]aceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(1-aminocyclohexaancarbondamido)penicillaanzuur,
- 20 6-(2-carboxy-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(2-carboxy-2-[thien-3-yl]aceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-[4-ethylpiperazin-2,3-dion-1-carbondamido]-2-fenyl-
 acetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-[4-hydroxy-1,5-nafthydrine-3-carbondamido]-2-fenyl-
 25 acetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-sulfo-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-sulfamino-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-[imidazolidin-2-on-1-carbondamido]-2-fenylaceetamido)-
 penicillaanzuur,
- 30 6-(D-2-[3-methylsulfonylimidazolidin-2-on-1-carbondamido]-2-fenyl-
 acetamido)penicillaanzuur,
- 6-[hexahydro-1H-azepin-1-yl]methyleenamino)penicillaanzuur,
- 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzure acetoxymethylester,
- 35 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzure acetoxymethyl-

- ester,
- 6-(D-2-amino-2- $\bar{\bar{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)penicillaanzure
acetoxymethylester,
- 6-(2-fenylacetamido)penicillaanzure pivaloyloxymethylester,
- 5 6-(D-2-amino-2-fenylacetamido)penicillaanzure pivaloyloxy-
methylester,
- 6-(D-2-amino-2- $\bar{\bar{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)penicillaanzure
pivaloyloxymethylester,
- 6-(2-fenylacetamido)penicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)-
10 ethylester,
- 6-(D-2-amino-2-fenylacetamido)penicillaanzure 1-(ethoxy-
carbonyloxy)ethylester,
- 6-(D-2-amino-2- $\bar{\bar{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)penicillaanzure
1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester,
- 15 6-(2-fenylacetamido)penicillaanzure ftalid-3-yl,
- 6-(D-2-amino-2-fenylacetamido)penicillaanzure ftalid-3-yl,
- 6-(D-2-amino-2- $\bar{\bar{4}}$ -hydroxyfenyl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)penicillaanzure
ftalid-3-yl,
- 6-(2-fenoxycarbonyl-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 20 6-(2-tolyloxycarbonyl-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(2- $\bar{\bar{5}}$ -indanyloxycarbonyl $\bar{\bar{7}}$ -2-fenylacetamido)penicillaan-
zuur,
- 6-(2-fenoxycarbonyl-2- $\bar{\bar{4}}$ -thien-3-yl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)penicillaan-
zuur,
- 25 6-(2-tolyloxycarbonyl-2- $\bar{\bar{4}}$ -thien-3-yl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)penicillaan-
zuur,
- 6-(2- $\bar{\bar{5}}$ -indanyloxycarbonyl $\bar{\bar{7}}$ -2- $\bar{\bar{4}}$ -thien-3-yl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)-
penicillaanzuur,
- 6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenylimidazolidin-1-yl)penicillaan-
30 zuur,
- 7-(2- $\bar{\bar{4}}$ -thien-2-yl $\bar{\bar{7}}$ acetamido)cefalosporaanzuur,
- 7-(2- $\bar{\bar{4}}$ -tetrazol-1-yl $\bar{\bar{7}}$ acetamido-3-(2- $\bar{\bar{5}}$ -methyl-1,3,4-thia-
diazolyl $\bar{\bar{7}}$ thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
- 7-(D-2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-(5- $\bar{\bar{1}}$ -methyltetrazo-
35 yl $\bar{\bar{7}}$ thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,

- 7-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)desacetoxycefalospooraanzuur,
 7- α -methoxy-7-(2- $\overline{\text{thien-2-yl}}$ acetamido)-3-carbamoyloxy-
 methyl-3-desacetoxymethylcefalospooraanzuur,
 7-(2-cyaanaceetamido)cefalospooraanzuur,
 5 7-(D-2-hydroxy-2-fenylaceetamido)-3-(5- $\overline{\text{1-methyltetrazolyl}}$ -
 thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalospooraanzuur,
 7-(D-2-amino-2-p-hydroxyfenylaceetamido)desacetoxycefalospo-
 raanzuur,
 7-(2- $\overline{\text{4-pyridylthio}}$ acetamido)cefalospooraanzuur,
 10 7-(D-2-amino-2- $\overline{\text{1,4-cyclohexadienyl}}$ acetamido)cefalospo-
 raanzuur,
 7-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)cefalospooraanzuur,
 7-(D-(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonamido)- α -
 (4-hydroxyfenyl)acetamido)-3- $\overline{\text{(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)}}$,
 15 thiomethyl-3-cefem-4-carbonzuur,
 7-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)-3-chloor-3-cefem-4-carbon-
 zuur,
 7- $\overline{\text{2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoximino}}$ acetamido- $\overline{\text{cef-}}$
 3-emhalogeenspooraanzuur,
 20 $\overline{\text{6R,7R}}$ -3-carbamoyloxymethyl-7(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-
 yl)acetamido-cef-3-em-4-carbonzure ester,
 7- $\overline{\text{2-(2-aminothiazol-4-yl)}}$ acetamido- $\overline{\text{3-}}$ ($\overline{\text{1,2-dimethyl-}}$
 aminoethyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl- $\overline{\text{cef-3-em-4-carbonzuur}}$,
 en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

25 20. Nieuwe 6 β -gesubstitueerde penicillaanzuren
 met formule 2, nagenoeg vrij van het 6 α -broomepimeer of een farma-
 ceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R₁₄ waterstof of
 een ester-vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in
 vivo, of een penicilline carboxy beschermende groep is.

30 21. Kristallijne verbinding volgens conclusie 20,
met het kenmerk, dat R₁₄ waterstof is.

22. Het kristallijne natriumzout van de verbin-
 ding volgens conclusie 20, waarin R waterstof is.

35 23. Verbinding volgens conclusie 20, met het ken-
merk, dat R₁₄ een penicilline carboxy beschermende groep is.

24. Verbinding volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat R_{14} een penicilline carboxy beschermende groep is die bestaat uit:

- 5 a) $-PR_2R_3$, waarin R_2 en R_3 ieder een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep zijn,
- b) 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl,
- c) $-CH_2Y$, waarin Y een groep $-C(O)R_4$, waarin R_4 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cyaan-
10 groep of een carbalkoxygroep met 2-4 koolstofatomen is,
- d) $-N=CH-R_5$, waarin R_5 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen is,
- e) $-CH(COCH_3)CO_2R_6$, waarin R_6 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is,
- 15 f) $-CR_7R_8R_9$, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof, een fenylgroep of een methylgroep zijn en R_9 een fenylgroep, 4-methoxyfenylgroep of methylgroep is, vooropgesteld dat wanneer R_7 en R_8 ieder een methylgroep zijn ook R_9 een methylgroep is,
- g) $-Si(CH_3)_3$ en $Si-(CH_3)_2$ tert. C_4H_9 , en
- 20 h) $-SnR_{16}R_{17}R_{18}$, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of een benzylgroep zijn.

25 25. Verbinding volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat R_{14} een groep $-SnR_{16}R_{17}R_{18}$ is, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een n-butylgroep zijn.

26. Verbinding volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat R_{14} een groep $-Si(CH_3)_3$ is.

30 27. Verbinding volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat R_{14} een ester-vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo.

35 28. Verbinding volgens conclusie 27, met het kenmerk, dat R_{14} een alkanoyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een alkoxy-carbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een 1-(alkoxy-carbonyloxy)-

ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)-ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-ylgroep is.

29. Verbinding volgens conclusie 28, met het kenmerk, dat R_{14} een alkanoyloxymethylgroep is.

30. Verbinding volgens conclusie 29, met het kenmerk, dat R_{14} een pivaloyloxymethylgroep is.

31. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een β -lactam antibioticum en een verbinding met formule 2a, nage-
10 noeg vrij van het 6 α -broomepimeer of een farmaceutisch aanvaardbaar basisch zout daarvan, waarin R_{13} waterstof of een ester-vormende rest, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is en n een geheel getal is van 0-2, in voor dosering geschikte vorm bevat.

32. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 31, met het kenmerk, dat het β -lactam antibioticum bestaat uit:

- 6-(2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(2-fenoxyacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(2-fenylpropionamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-amino-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 20 6-(D-2-amino-2- $\overline{4}$ -hydroxyfenyl $\overline{7}$ acetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-amino-2- $\overline{1,4}$ -cyclohexadienyl $\overline{7}$ acetamido)penicillaanzuur,
- 6-(1-aminocyclohexaancarbonamido)penicillaanzuur,
- 6-(2-carboxy-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 25 6-(2-carboxy-2- $\overline{thien-3-yl}$ $\overline{7}$ acetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2- $\overline{4}$ -ethylpiperazin-2,3-dion-1-carbonamido $\overline{7}$ -2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2- $\overline{4}$ -hydroxy-1,5-nafthyridine-3-carbonamido $\overline{7}$ -2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 30 6-(D-2-sulfo-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2-sulfamino-2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2- $\overline{imidazolidin-2-on-1-carbonamido}$ $\overline{7}$ -2-fenylacetamido)penicillaanzuur,
- 6-(D-2- $\overline{3-methylsulfonvlimidazolidin-2-on-1-carbonamido}$ $\overline{7}$ -
35 2-fenylacetamido)penicillaanzuur,

- 6-($\overline{\overline{\text{hexahydro-1H-azaepin-1-yl}}}$ $\overline{\overline{\text{methyleenamino}}}$)penicillaanzuur,
 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzure acetoxymethylester,
 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzure acetoxymethyl-
 5 ester,
 6-(D-2-amino-2- $\overline{\overline{\text{4-hydroxyfenyl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzure acetoxymethylester,
 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzure pivaloyloxymethylester,
 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzure pivaloyloxy-
 10 methylester,
 6-(D-2-amino-2- $\overline{\overline{\text{4-hydroxyfenyl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzure pivaloyloxymethylester,
 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)-
 ethylester,
 15 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester,
 6-(D-2-amino-2- $\overline{\overline{\text{4-hydroxyfenyl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzure 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester
 6-(2-fenylaceetamido)penicillaanzure ftalid-3-yl,
 20 6-(D-2-amino-2-fenylaceetamido)penicillaanzure ftalid-3-yl,
 6-(D-2-amino-2- $\overline{\overline{\text{4-hydroxyfenyl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzure ftalid-3-yl,
 6-(2-fenoxycarbonyl-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 6-(2-tolyloxycarbonyl-2-fenylaceetamido)penicillaanzuur,
 25 6-(2- $\overline{\overline{\text{5-indanyloxycarbonyl}}}$ $\overline{\overline{\text{2-fenylaceetamido}}}$)penicillaanzuur,
 6-(2-fenoxycarbonyl-2- $\overline{\overline{\text{thien-3-yl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzuur,
 6-(2-tolyloxycarbonyl-2- $\overline{\overline{\text{thien-3-yl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzuur,
 30 6-(2- $\overline{\overline{\text{5-indanyloxycarbonyl}}}$ $\overline{\overline{\text{2-}}}$ $\overline{\overline{\text{thien-3-yl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)penicillaanzuur,
 6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenylimidazolidin-1-yl)penicillaanzuur,
 35 7-(2- $\overline{\overline{\text{thien-2-yl}}}$ $\overline{\overline{\text{aceetamido}}}$)cefalosporaanzuur,

- 7-(2- $\bar{\bar{}}$ tetrazol-1-yl $\bar{\bar{}}$ acetamido)-3-(2- $\bar{\bar{}}$ 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl $\bar{\bar{}}$ thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 7-(D-2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-(5- $\bar{\bar{}}$ 1-methyltetrazolyl $\bar{\bar{}}$ thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 5 7-(D-2-amino-2-fenylacetamido)desacetoxycfalosporaanzuur,
 7- α -methoxy-7-(2- $\bar{\bar{}}$ thien-2-yl $\bar{\bar{}}$ acetamido)-3-carbamoyloxy-methyl-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 7-(2-cyanaacetamido)cefalosporaanzuur,
 7-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(5- $\bar{\bar{}}$ 1-methyltetrazolyl $\bar{\bar{}}$ thiomethyl)-3-desacetoxymethylcefalosporaanzuur,
 10 7-(D-2-amino-2-p-hydroxyfenylacetamido)desacetoxycfalosporaanzuur,
 7-(2- $\bar{\bar{}}$ 4-pyridylthio $\bar{\bar{}}$ acetamido)cefalosporaanzuur,
 7-(D-2-amino-2- $\bar{\bar{}}$ 1,4-cyclohexadienyl $\bar{\bar{}}$ acetamido)cefalospo-
 15 raanzuur,
 7-(D-2-amino-2-fenylacetamido)cefalosporaanzuur,
 7- $\bar{\bar{}}$ D-(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonamido)- α -(4-hydroxyfenyl)acetamido $\bar{\bar{}}$ -3- $\bar{\bar{}}$ (1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl $\bar{\bar{}}$ -3-cefem-4-carbonzuur,
 20 7-(D-2-amino-2-fenylacetamido)-3-chloor-3-cefem-4-carbonzuur,
 7- $\bar{\bar{}}$ 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoximino)acetamido $\bar{\bar{}}$ cef-3-em-halogeensporaanzuur,
 $\bar{\bar{}}$ 6R,7R $\bar{\bar{}}$ -3-carbamovloxy-methyl-7(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-yl)acetamido-cef-3-em-4-carbonzure ester,
 25 7- $\bar{\bar{}}$ 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido $\bar{\bar{}}$ -3- $\bar{\bar{}}$ ($\bar{\bar{}}$ 1,2-dimethyl-aminoethyl-1H-tetrazol-5-yl $\bar{\bar{}}$ thio)methyl $\bar{\bar{}}$ cef-3-em-4-carbonzuur,
 en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

33. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe 68-
 30 gesubstitueerde penicillaanzuren en derivaten daarvan, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 3, waarin R₁₅ fluor, chloor, broom, jood, een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen of een alkylthiogroep met 1-4 koolstofatomen is, n een geheel getal is van 0-2 en R₁₃ waterstof of een ester-vormende rest, die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, is, bereidt, doordat men een verbinding met
 35

formule 4, waarin X chloor, broom of jood is en R_{19} een ester-vormende rest is die gemakkelijk hydrolyseerbaar is in vivo, of een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is, laat reageren met een organisch tinmonohydride bij 0-110° C, vervolgens de groep R_{19} verwijdert wanneer deze een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is, vooropgesteld, dat wanneer R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is, n gelijk is aan 0 of 1.

34. Werkwijze volgens conclusie 33, met het kenmerk, dat men als organisch tinmonohydride een verbinding met de formule $\text{HSnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$ gebruikt, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder onafhankelijk een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of een benzylgroep zijn.

35. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep is die bestaat uit:

- a) $-\text{PR}_2\text{R}_3$ is, waarin R_2 en R_3 ieder onafhankelijk een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep is,
- b) 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl,
- c) $-\text{CH}_2-\text{Y}$, waarin Y een groep $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ is, waarin R_4 een fenyl of alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, cyaan of carbalcoxygroep met 2-4 koolstofatomen is,
- d) $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_5$, waarin R_5 een fenylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen is,
- e) $-\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{CO}_2\text{R}_6$, waarin R_6 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is,
- f) $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof, een fenylgroep of een methylgroep zijn en R_9 een fenylgroep, 4-methoxyfenylgroep of methylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer R_7 en R_8 beide een methylgroep zijn, R_9 een methylgroep is,
- g) $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tert.C}_4\text{H}_9$, en
- h) $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, waarin R_{16} , R_{17} , en R_{18} ieder een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een fenylgroep of een benzylgroep zijn.

36. Werkwijze volgens conclusie 35, met het ken-
merk, dat R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende
 groep $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$ is, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een n-butylgroep
 zijn, R_{15} en X ieder broom zijn, n gelijk is aan 0 en het organische
 5 tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride.

37. Werkwijze volgens conclusie 36, met het ken-
merk, dat de gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep
 wordt verwijderd door waterige hydrolyse.

38. Werkwijze volgens conclusie 35, met het ken-
 10 merk, dat R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende
 groep $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$ is, waarin R_{16} , R_{17} en R_{18} ieder een n-butyl-
 groep zijn, R_{15} chloor is, X jood is, n gelijk is aan 0 en het orga-
 nische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride.

39. Werkwijze volgens conclusie 38, met het ken-
 15 merk, dat de gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep
 wordt verwijderd door waterige hydrolyse.

40. Werkwijze volgens conclusie 35, met het ken-
merk, dat R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende
 groep $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ is, R_{15} en X beide broom zijn, n gelijk is aan 0
 20 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride.

41. Werkwijze volgens conclusie 40, met het ken-
merk, dat de gebruikelijke penicilline carboxy beschermende groep
 wordt verwijderd door waterige hydrolyse.

42. Werkwijze volgens conclusie 35, met het ken-
 25 merk, dat R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende
 groep $-\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ is, waarin R_7 en R_8 ieder waterstof zijn en R_9 een
 4-methoxyfenylgroep is, R_{15} en X beide jood zijn, n gelijk is aan
 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride.

43. Werkwijze volgens conclusie 35, met het ken-
 30 merk, dat R_{19} een gebruikelijke penicilline carboxy beschermende
 groep $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ is, R_{15} chloor is, en X jood is, n gelijk is aan 0
 en het organische tinmonohydride bestaat uit tri-n-butyltinhydride.

44. Werkwijze volgens conclusie 42 of 43, met het
kenmerk, dat de gebruikelijke penicilline carboxy beschermende
 35 groep verwijderd wordt door hydrolyse.

45. Werkwijze volgens conclusie 34, met het ken-
merk, dat R_{19} een ester-vormende rest is die gemakkelijk hydroly-
seerbaar is in vivo en bestaat uit een alkanoyloxymethylgroep met
3-6 koolstofatomen, een 1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstof-
5 atomen, een 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofato-
men, een alkoxycarbonyloxymethylgroep met 3-6 koolstofatomen, een
1-(alkoxycarbonyloxy)ethylgroep met 4-7 koolstofatomen, een 1-methyl-
1-(alkoxycarbonyloxy)ethylgroep met 5-8 koolstofatomen, een ftalid-
3-ylgroep, een crotonolacton-4-ylgroep of een γ -butyrolacton-4-yl-
10 groep.

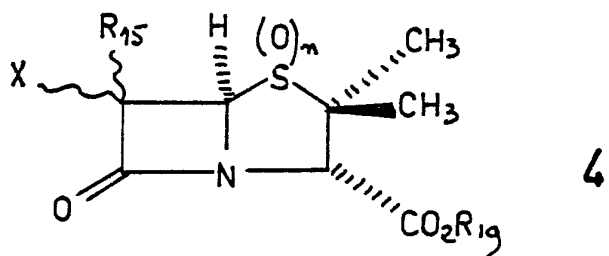
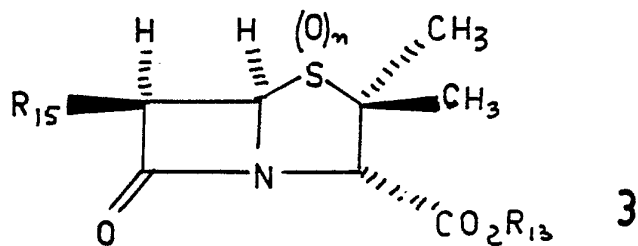
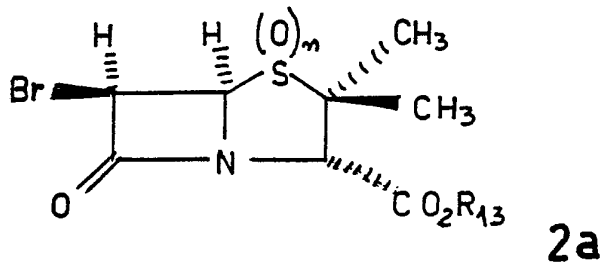
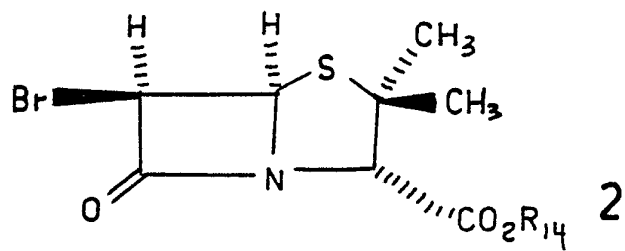
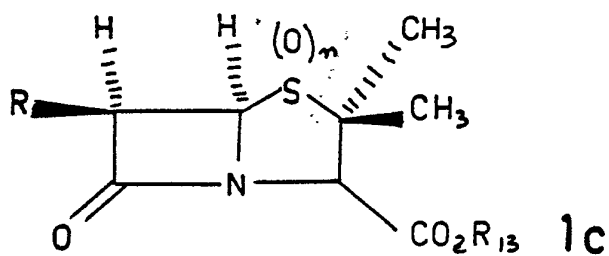
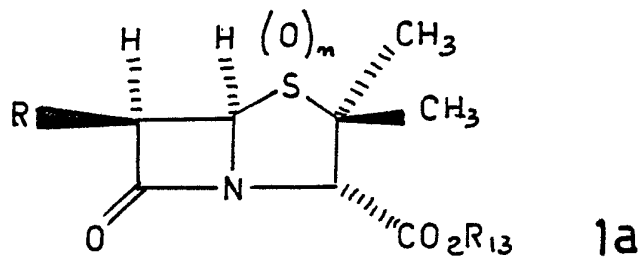
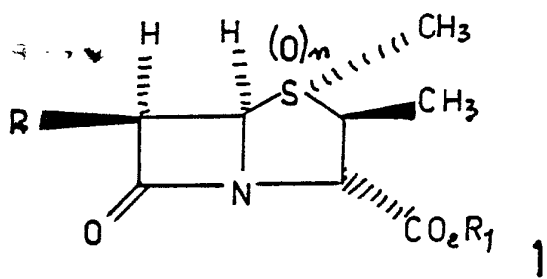
46. Werkwijze volgens conclusie 45, met het ken-
merk, dat R_{19} een pivaloyloxymethylgroep is, R_{15} en X beide broom
zijn, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat
uit trifenyltinhydride.

47. Werkwijze volgens conclusie 45, met het ken-
merk, dat R_{19} een pivaloyloxymethylgroep is, R_{15} chloor is, X broom
is, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat uit
tri-n-butyltinhydride.

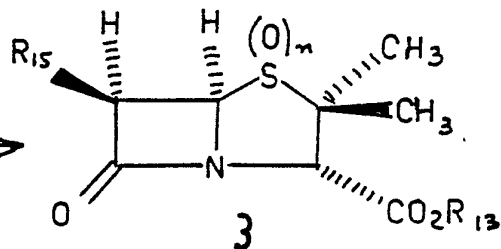
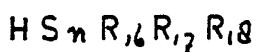
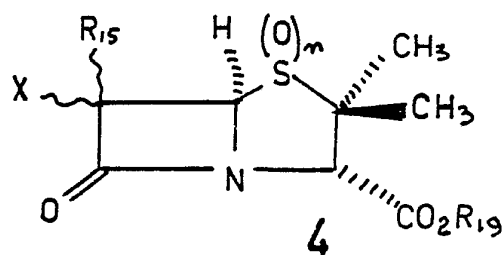
48. Werkwijze volgens conclusie 45, met het ken-
merk, dat R_{19} een pivaloyloxymethylgroep is, R_{15} en X beide jood
zijn, n gelijk is aan 0 en het organische tinmonohydride bestaat
uit tri-n-butyltinhydride.

49. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe 6- β -
gesubstitueerde penicillaanzuren, zoals hierin beschreven.

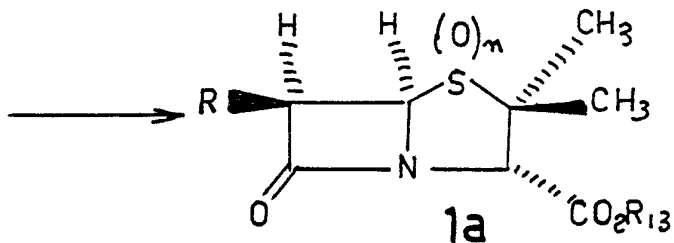
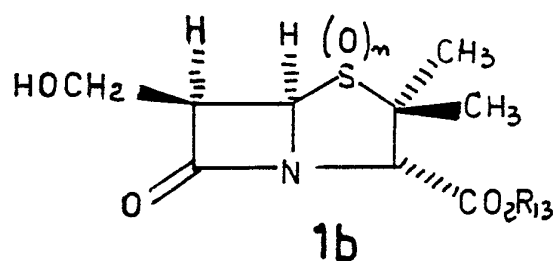
25



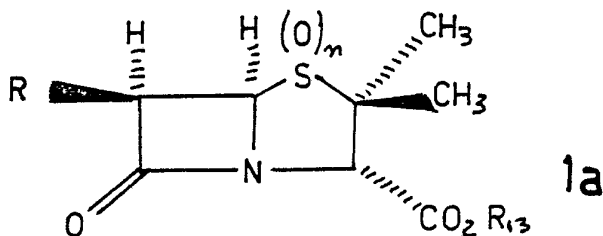
-A-



-B-



-C-



8001286

in vivo