



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 396 106 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 504/91

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 501/18**
A61K 31/71

(22) Anmeldetag: 8. 3.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1992

(45) Ausgabetag: 25. 6.1993

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A1-0343277 EP-A1-0342252 US-A- 4504657

(73) Patentinhaber:

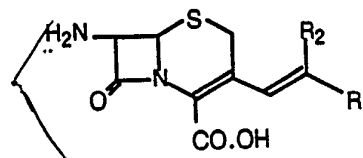
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

ASCHER GERD DR.
KUNDL, TIROL (AT).
LUDESCHER HANS DR.
BREITENBACH, TIROL (AT).
STURM HUBERT DR.
INNSBRUCK, TIROL (AT).

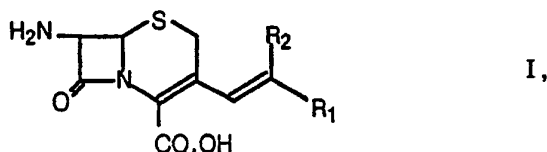
(54) NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-VINYLCEPHALOSPORINVERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein neues, wirtschaftliches und einfaches Verfahren zur Herstellung von 3-Vinylcephalosporinverbindungen der Formel I, worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff oder einen organischen Rest stehen.



AT 396 106 B

Die Erfindung betrifft ein neues, wirtschaftliches und einfaches Verfahren zur Herstellung von 3-Vinylcephalosporinverbindungen der Formel



10 worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff oder einen organischen Rest stehen.

15 In den Substituenten R_1 und R_2 kann der organische Rest beispielsweise eine gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe oder Alkenylgruppe, einen ganz oder teilweise gesättigten Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest oder einen Heterocyclus bedeuten. Die Reste können zusätzlich in beliebiger Position substituiert sein, beispielsweise durch Halogen, durch eine Alkoxy- oder Aryloxygruppe, einen Stickstoff- oder Schwefelsubstituenten oder eine funktionelle Gruppe wie eine Carbalkoxy- oder Carboxamidogruppe. R_1 und R_2 können auch Teil eines gegebenenfalls substituierten Ringsystems sein.

20 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sind bekannt. Die Verbindungen der Formel I sind jedoch nach den literaturbekannten Methoden nur über extensive Schutzgruppentechnologie über mehrere isolierte Zwischenstufen herstellbar.

25 So wird eine durch eine Acylgruppe geschützte 7-Acylaminocephalosporansäure oder eine Schiffbase-geschützte 7-Benzylidenaminocephalosporansäure entweder vor oder nach der Einführung eines trisubstituierten Phosphins oder eines Dialkoxyposphinylrestes in Position 3 mit einem Alkohol verestert. Vorzugsweise werden Benzhydryl- oder p-Methoxybenzylester hergestellt. Diese Verbindungen werden dann unter Einwirkung einer Base mit dem entsprechenden Aldehyd zum doppelt geschützten Produkt umgesetzt. Das Anbringen und Abspalten der Schutzgruppen erfordert in den meisten Fällen anlagenintensive chemische Reaktionen. Nach einer anderen Vorgangsweise, wie sie beispielsweise in der DE-OS 2 103 014 beschrieben ist, wird die Methylengruppe in Position 3 eines 7-Acylamino-3-cephem-4-carbonsäureesters in eine Aldehydfunktion überführt und diese anschließend einer Wittigreaktion unterworfen. Nach beiden Methoden müssen anschließend die Estergruppen chemisch entfernt und in einem weiteren Schritt je nach Wahl der Acylschutzgruppe diese gegebenenfalls chemisch oder enzymatisch abgespalten werden.

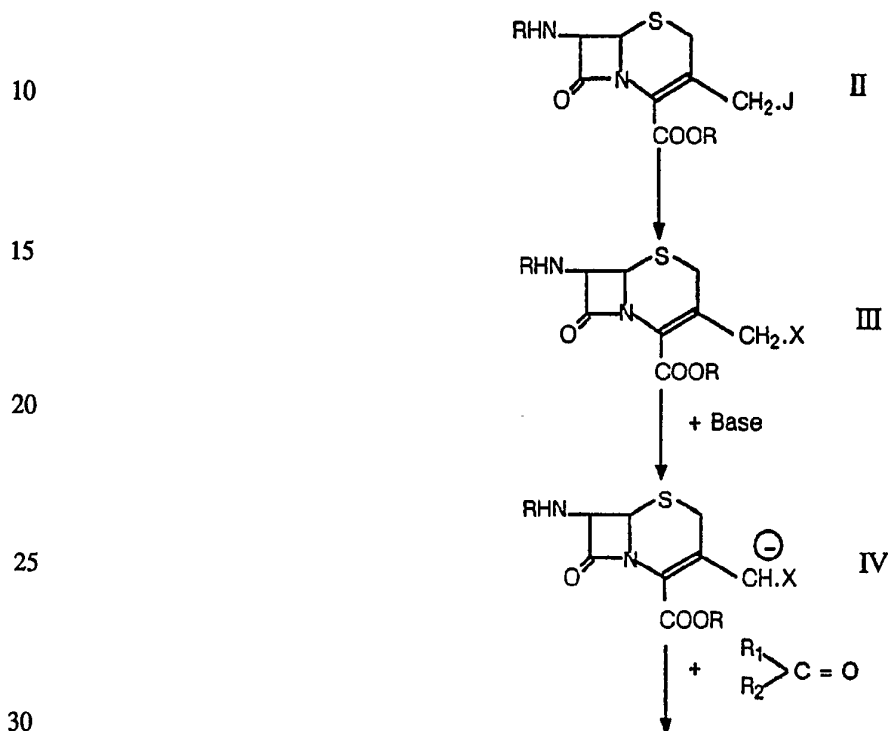
35 Die Funktionalisierung der Substitution 3 eines Cephalosporins für die Bildung eines Zwischenproduktes zum Umsatz zu einem Phosphoniumsalz oder Dialkoxyposphinylderivat zur Wittig bzw. Horner Reaktion gestaltet sich nach dem bisherigen Stand der Technik schwierig und über einige Stufen verlaufend. In der DE-OS 3 307 550 wird beispielsweise 7-Phenylacetamidocephalosporansäure-Na-Salz enzymatisch zur 3-Hydroxymethyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carbonsäure verseift und anschließend mit Diphenyldiazomethan zum 3-Hydroxymethyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester umgesetzt. Entweder kann nun diese Verbindung beispielsweise mit einem Reagens, wie Triphenylphosphoniumbromid, direkt oder nach Austausch der Alkoholfunktion gegen Chlor mit Triphenylphosphin in das entsprechende Phosphoniumsalz überführt werden, wie in der EPA 292 808 beschrieben. Analog kann, wie in Chem. Pharm. Bull. 36(7)/2354 (1988) beschrieben, beispielsweise die 3-Dimethoxyphosphinylverbindung über die Chlorverbindung durch Umsatz mit Trimethylphosphit erzeugt werden.

45 Eine andere Möglichkeit ist in der US-PS 4 705 851 beschrieben. Hier gelangt man zu einem zu einer Wittigreaktion befähigten Derivat der 7-Aminocephalosporansäure, indem man 7-Amino-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure, zugänglich aus 7-Amino-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure, durch Verseifung der Acetoxygruppe in starker Konkurrenz zur Zerstörung des β -Laktams oder durch Aufarbeitung und Spaltung des entsprechenden Cephalosporin-C-Analogen erst mit Salicylaldehyd zur entsprechenden Schiffbase, Veresterung mit Diphenyldiazomethan, Umsatz des Salicyden-Esters mit Triphenylphosphin/Jod zum entsprechenden 7-Salicydenamino-3-triphenylphosphoniummethylcephem-4-carbonsäurebenzhydrylester überführt.

50 Ein weiterer bekannter Weg zu einem 7-Acylamino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäureester als Ausgangsmaterial zur Herstellung eines 3-vinylsubstituierten Cephalosporins geht nicht von einem Cephalosporin-, sondern von einem Penicillinderivat aus. So läßt sich in einer mehrstufigen Synthese obige Verbindung aus Penicillin G herstellen (vergleiche z. B. DE-OS 3 443 225, EPA 0 122 002 und THL 23(21)/2187(1982)). Die Vielstufigkeit der Herstellung von z. B. 7-Phenylacetyl-amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester zusammen mit dem ca. nur 50 gewichtsprozentigem Anteil an nutzbarem Cephalosporinkern macht diese Verbindung zu einem teuren Zwischenprodukt für die Herstellung von Cephalosporinprodukten.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet demgegenüber über neue Zwischenstufen einen leichten, ökonomischen Weg zu 3-vinylsubstituierten 7-Aminocephalosporansäuren, ausgehend von 7-Aminocephalosporansäure, ohne Isolierung von Zwischenstufen - im Eintopfverfahren - unter Verwendung von Silylschutzgruppen, die am Schluß der Reaktionsfolge durch einfache Hydrolyse oder Alkoholyse entfernbar sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



Verbindungen der Formel I

In diesem Formelschema steht R für eine Silylschutzgruppe und X für $-P(R_4)_3J$ oder $-P(O).(OR_4)_2$, wobei R_4 eine niedere Alkylgruppe oder eine Arylgruppe bedeutet.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt und können nach dem in der AT-PS 382 857 offengelegten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise wird Aminocephalosporansäure in einem inerten Lösungsmittel suspendiert und mit einem Überschuß an Silylierungsmittel rückflußerhitzt. Als Lösungsmittel für die Silylierung eignen sich insbesondere halogenierte Kohlenwasserstoffe. Bei höhersiedenden Lösungsmitteln erfolgt die Bissilylierung durch exzessives Erhitzen im Lösungsmittel, bei niedersiedenden Lösungsmitteln kann die Silylierung durch Zugabe von organischen Säuren beschleunigt werden. Dazu eignen sich organische Säuren, wie Trifluoressigsäure oder Trichloressigsäure. Die Silylierung kann auch mit den in der EPA 043 630 beschriebenen stickstoffhaltigen Silylierungskatalysatoren erfolgen. Als Silylierungsmittel können vorzugsweise Hexamethyldisilazan allein oder Hexamethyldisilazan im Gemisch mit anderen Silylierungsmitteln, wie Trimethylchlorasilan, Bistrimethylsilylacetamid, Monosilylacetamid oder deren Trifluoranaloga oder auch Bistrimethylsilylharnstoff, verwendet werden. Die so erhaltenen bissilylierten Verbindungen werden anschließend mit einem Trialkylsilyljodid, vorzugsweise mit Trimethyljodsilan, zu Verbindungen der Formel II, wie in der AT-PS 382 857 beschrieben, umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel II werden dann in situ mit einem Trialkyl- oder Triarylphosphin oder einem Trialkyl- oder Triarylphosphit zu Verbindungen der Formel III umgesetzt. Die Umsetzung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise im selben Lösungsmittel, das in den vorhergehenden Stufen eingesetzt worden ist, oder nach Zugabe eines Zusatzlösungsmittels, beispielsweise eines inerten Ethers, wie Tetrahydrofuran, Diethylether, eines Ethylenglykoldialkylethers oder tert. Butylmethylethers, eines inerten Amids, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon, eines Harnstoffes, wie Tetramethylharnstoff, 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidons oder 1,3,2-Imidazolidinons, erfolgen. Die Temperatur bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit der entsprechenden Phosphorverbindung zu Verbindungen der Formel III ist nicht kritisch. Die Umsetzung gelingt bei tiefer Temperatur, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur.

Anschließend werden die Verbindungen der Formel III mit einer Base zu Verbindungen der Formel IV, die im Gleichgewicht mit Mesomeren stehen können, umgesetzt. Als Basen eignen sich starke organische Basen, beispielsweise Guanidine und Amidine, wie DBU und DBN, vorzugsweise Alkalisalze von stickstoffhaltigen Verbindungen, wie das Li- oder Na-Salz des Hexamethyldisilazans oder Li-Diisopropylamid, Butyllithium, Hydride von Alkalimetallen oder Iminophosphorane. Die Basen müssen frei von jeder Feuchtigkeit sein und dürfen keine silylierbaren Anteile enthalten, um den Bissilylierungsgrad der Verbindung aufrecht zu erhalten. Die zugegebene Basenmenge kann der stöchiometrisch berechneten Menge entsprechen, vorzugsweise wird aber ein Überschuß von 0,1 bis 0,5 Äquivalenten, bezogen auf die Menge der eingesetzten 7-Aminocephalosporansäure, verwendet. Diese Bildung des entsprechenden Anions kann bei tiefen Temperaturen von -70 °C bis zu Raumtemperatur erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich die oben erwähnten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, wobei gegebenenfalls vor Zusatz der Base das halogenierte Lösungsmittel (teilweise) entfernt wird. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel IV werden dann durch Umsetzen mit einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen, in Verbindungen der Formel I überführt.

Der zur Doppelbindungsbildung erforderliche Aldehyd bzw. Keton kann in seiner Struktur beliebig sein. Der Aldehyd kann Formaldehyd sein; es können gleichfalls gesättigte oder ungesättigte aliphatische Aldehyde verwendet werden, ferner aromatische Aldehyde bzw. heterocyclische Aldehyde. Alle angeführten Aldehyde können gegebenenfalls in beliebiger Position beliebig substituiert sein, beispielsweise durch Halogen, durch eine Alkoxygruppe, einen Stickstoff- oder Schwefelsubstituenten oder eine funktionelle Gruppe, wie eine Carbalkoxy- oder Carboxamidogruppe. Sollte ein Substituent eine leicht silylierbare Funktion enthalten, muß diese gegebenenfalls vor der Umsetzung mit einem geeigneten Silylierungsmittel blockiert werden. Dasselbe gilt für Ketone mit beliebigen organischen Resten. Ab einem C_2 -Aldehyd oder bei Einsatz eines unsymmetrischen Ketons können dabei E- und Z-Doppelbindungsisomere entstehen. Der Einsatz an Aldehyd bzw. Keton kann stöchiometrisch oder im Überschuß, bezogen auf das Ausgangsmaterial, erfolgen. Diese Olefinierungsreaktion kann in einem breiten Temperaturbereich erfolgen, vorzugsweise wird die Wittig- oder Horner Reaktion bei einer Temperatur zwischen -70 °C und +70 °C durchgeführt.

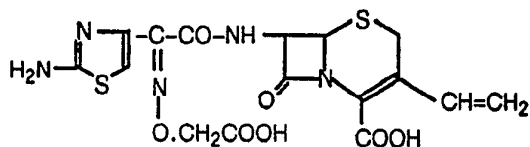
Gegebenenfalls kann zur Aufrechterhaltung eines absolut wasserfreien Systems der Lösung einer Verbindung der Formel IV oder dem Aldehyd bzw. dem entsprechenden Keton vor dessen Zugabe ein wasserbindendes Silylierungsmittel, wie Bistrimethylsilylacetamid, Bissilylharnstoff oder Mono- oder Bis-Trimethylsilyltrifluoracetamid, zugegeben werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV zu den Verbindungen der Formel I ist neu und nicht naheliegend. Eine Silylschutzgruppe an einer Aminofunktion erhöht in starkem Maße deren Reaktivität. So wird nach vielen Verfahren eine Acylierung einer 6-Aminopenicillansäure oder 7-Aminocephalosporansäure in der bevorzugten Form am N,O-bissilylierten Derivat durchgeführt, beispielsweise wie in der US-PS 4 504 657 beschrieben. Bei rascher Bildung der Schiffbase könnte das entstehende Trimethylsilanol als Entsilylierungsmittel die vorhandenen Verbindungen der Formel IV zu den Ausgangsverbindungen der Formel III protonieren und/oder gleichzeitig entsilylieren. Durch die Protonierung bzw. das Ausfallen der entsilylierten Verbindungen aufgrund deren Schwerlöslichkeit würde die oben dargestellte Reaktionskaskade in sich zusammenbrechen. Läßt man beispielsweise N,O-bissilylierte 7-Aminocephalosporansäure mit einem Überschuß an Benzaldehyd stehen, so fällt nach einiger Zeit durch einen Entsilylierungsprozeß freie 7-ACA aus. Überraschenderweise tritt diese Reaktionsfolge nicht oder nur in verschwindend kleinem Maße auf und die Reaktion läuft nach dem erfindungsgemäßen Reaktionsschema ab.

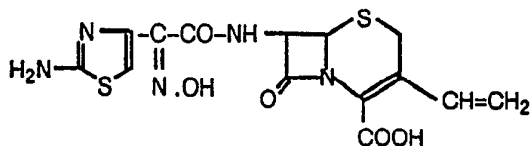
Die Isolierung der Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Die Schutzgruppen lassen sich durch einfache Hydrolyse oder Alkoholyse entfernen. Dies kann entweder durch Zugabe der Entsilylierungsmittel zum Reaktionsgemisch erfolgen, oder das Produkt wird durch Zugabe von Wasser entweder alkalisch oder sauer in eine abtrennbare wäßrige Phase extrahiert und durch Adjustierung des pH-Wertes auf den entsprechenden isoelektrischen Punkt, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, ausgefällt.

Die Verbindungen der Formel I sind wichtige Ausgangsprodukte zur Herstellung von wertvollen Cephalosporinantibiotika. In 3-Stellung vinylsubstituierte Cephalosporine werden entweder oral resorbiert, oder sie zeichnen sich bei parenteraler Applikation durch ein sehr breites, effizientes Wirkungsspektrum aus. Beispielsweise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

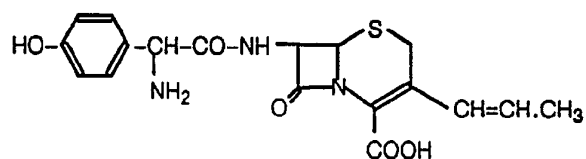
5



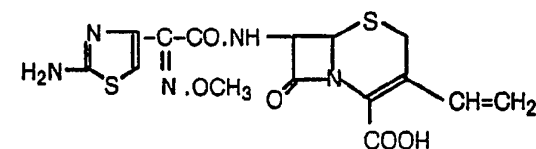
10



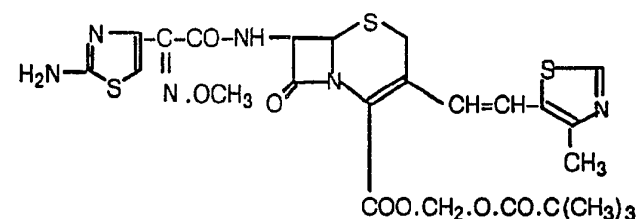
15



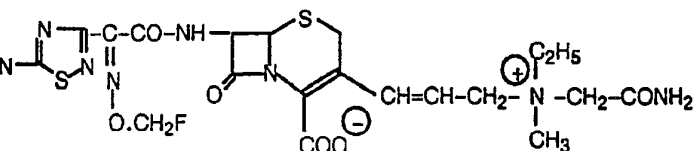
20



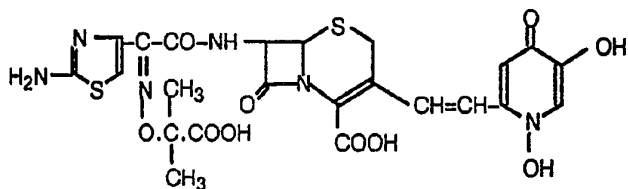
25



30



40



45

50

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

55

Beispiel 1: 7-Amino-3-styryl-3-cephem-4-carbonsäure

a) 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylesterjodid

Zu 1,53 g 7-Trimethylsilylamino-3-jodmethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylester in 10 ml

hexamethyldisilanzähligem Dichlormethan gibt man bei 10° 0,8 g getrocknetes Triphenylphosphin. Die Lösung wird anschließend eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zur Charakterisierung mittels ¹H-NMR wird ein Teil der Reaktionslösung im Vakuum größtenteils vom Dichlormethan befreit, der Rückstand in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran-d₈ und Dichlormethan-d₂ aufgenommen und analysiert.

¹H-NMR (THF-d₈/CD₂Cl₂, CH₂Cl₂ als interner Standard in ppm): 0.0068 (s, N-Trimethylsilyl); 0.155 (s, COO-Trimethylsilyl); 1.485 (d, J=13.4Hz, N-H); 3.261 (AB, J=19.1Hz, J_{H-P}=2.4Hz, J_{H-P}=18.9Hz, CH₂-S); 4.701 (dd, J=13.4Hz, J=4.8Hz, H₇); 4.923 (d, J=4.8Hz, H₆); 5.247 (AB, J=14.5Hz, J_{H-P}=4.5Hz, J_{H-P}=16.4Hz, CH₂-P); 7.574 - 7.858 (m, P-Phenyl).

b) 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoranylidene-methyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylester

Eine Lösung von 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylesterjodid wird im Vakuum unter Luft- und Feuchtigkeitsschutz eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Man gibt unter Eiskühlung eine Lösung von 0.68 g 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.Lithiumsalz in 2 ml Tetrahydrofuran zu. Die Lösung verfärbt sich schlagartig tiefrot. Zur Charakterisierung wird eine kleine Menge des Ylides eingedampft und in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran-d₈ und CD₂Cl₂ ¹H-NMR-spektroskopisch wie folgt identifiziert:

¹H-NMR (THF-d₈/CD₂Cl₂, CH₂Cl₂ als interner Standard in ppm): 0.177 (s, COO-Trimethylsilyl); 1.610 (d, J=13.5Hz, N-H); 2.770 (AB, J=14Hz, CH₂-S); 4.190 (dd, J=13.5Hz, J=3.8Hz, H₇); 4.910 (d, J=3.8Hz, H₆); 7.480 - 7.723 (m, P-Phenyl).

Die Isolierung dieses Zwischenprodukts ist zur Durchführung des Verfahrens nicht notwendig; es kann direkt der Aldehyd bzw. das Keton zugesetzt werden.

c) 7-Amino-3-styryl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine Lösung von 2,4 g Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylesterjodid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 0.70 g 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.Lithiumsalz in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 0° versetzt. Zur dunkelroten Lösung gibt man 1,3 g Bistrimethylsilylacetamid und 0,68 g Benzaldehyd. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die dem Feststoff überstehende Lösung wird abdekantiert und auf ein Gemisch aus Essigsäureethylester und verdünnte Salzsäure gegossen, wobei das Produkt als Feststoff ausfällt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Essigester und Ether gewaschen und getrocknet.

¹H-NMR (CF₃COOD): 2.93 (AB, J=15,6Hz, S-CH₂ für Z-Isomeres); 3.43 (AB, J=15,6Hz, S-CH₂ für E-Isomeres); 4.89 (d, J=4,5Hz, β-Laktam-H); 5.05 (d, J=4,5Hz, β-Laktam-H); 6.41-7.29 (m, Ar-H, H-C=C-H für β-Styryl-H und (α-Styryl-H, Z-Isomeres); 7.80 (d, J=17,5Hz, α-Styryl-H für E-Isomeres). Verhältnis der Isomeren E/Z = 72/28.

Beispiel 2: 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine Lösung von 2,35 g 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylesterjodid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0° mit einer Lösung von 0,68 g 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.Lithiumsalz in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Zur tiefroten Lösung leitet man bei 0° einen leichten Überschuß gasförmigen Formaldehyd ein. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Ethanol verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird mit Essigsäure auf pH 5.4 gestellt, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension läßt man über Nacht im Kühlschrank stehen und isoliert anschließend das Produkt durch Filtration.

¹H-NMR (D₂O, DCI, TSP): 3.84 (AB, J=17,7Hz, S-CH₂); 5.18 (d, J=4,5Hz, β-Laktam-H); 5.34 (d, J=4,5Hz, β-Laktam-H); 5.55 (d, J=11,4Hz, -C=CH₂ cis); 5.78 (d, J=18Hz, -C=CH₂ trans); 7.18 (dd, CH=C, J=11,4Hz, J=18Hz).

Beispiel 3: 7-Amino-3-(prop-1-enyl)-3-cephem-4-carbonsäure

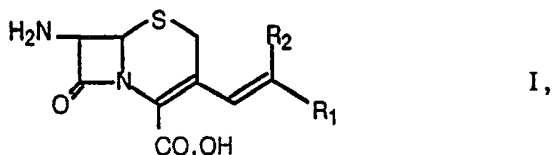
Eine Lösung von 2.16 g 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylesterjodid in Dichlormethan wird eingedampft. Der Rückstand wird in 8 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0.64 g 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.Lithiumsalz in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Zur dunkelroten Lösung gibt man 1,4 ml Bistrimethylsilylacetamid, gefolgt von 0.33 ml wasserfreiem Acetaldehyd. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend

mit dem gleichen Volumen Methanol versetzt. Die Lösung wird mit Essigsäure auf pH 5.4 gestellt, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension wird noch 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt und dann das Produkt über eine Filternutsche isoliert und getrocknet.

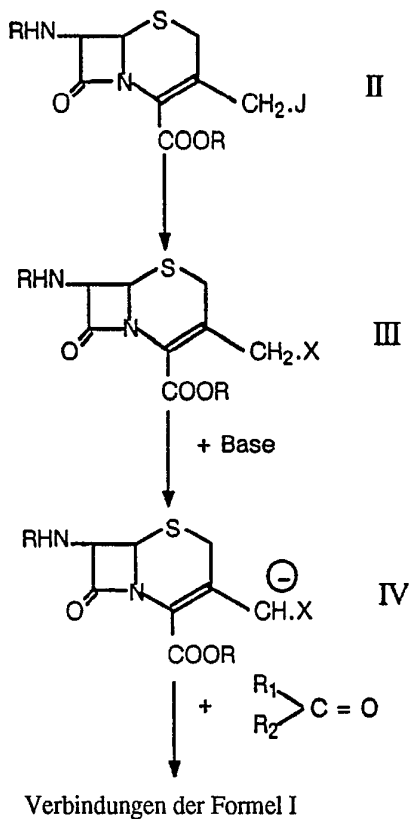
$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD , TMS): 1.83 (dd, $J=0,9\text{Hz}$, $J=6,6\text{Hz}$, CH_3 , Z-Isomeres); 2.0 (d, breit, $J=6,6\text{Hz}$, CH_3 , E-Isomeres); 3.65 (m, 2 AB-Systeme für S- CH_2); 5.23-5.47 (m, 4d für β -Laktam-H); 6.08 (dq, $J=6,6\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$, C=CH- CH_3 , Z-Isomeres); 6.40-6.79 (m, 3-CH=, Z-Isomeres und C=CH- CH_3 , E-Isomeres); 7.44 (dd, $J=16,5\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$, 3-CH=, E-Isomeres).

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Vinylcephalosporinverbindungen der Formel



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff oder einen organischen Rest stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man ausgehend von 7-Aminocephalosporansäure, ohne Isolierung von Zwischenstufen - im Eintopfverfahren - unter Verwendung von Silylschutzgruppen, die am Schluß der Reaktionsfolge durch einfache Hydrolyse oder Alkoholyse entfernbar sind, nach folgendem Reaktionsschema verfährt:



worin R für eine Silylschutzgruppe und X für $-P(R_4)_3$ oder $-P(O).(OR_4)_2$, wobei R_4 eine niedere Alkylgruppe oder eine Arylgruppe bedeutet, stehen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II mit einem Trialkyl- oder Triarylphosphin oder einem Trialkyl- oder Triarylphosphit zu Verbindungen der Formel III umsetzt, diese anschließend mit einer organischen Base behandelt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel IV mit einem Aldehyd oder Keton der Formel



in die Verbindungen der Formel I überführt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel III in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als organische Base Alkalisalze von stickstoffhaltigen Verbindungen, wie das Li- oder Na-Salz des Hexamethyldisilazans oder Li-Diisopropylamid, Butyllithium, Hydride von Alkalimetallen oder Iminophosphorane verwendet.