



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69080
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus 10.10.1985
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 499/00

(21) Patentihakemus — Patentansökning	813394
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	29.10.81
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	16.01.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	29.10.81
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.08.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	21.01.80
USA(US) 113894	

(71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, USA(US)

(72) William J. Gottstein, Fayetteville, New York, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Antibakteerisen 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksyylihappo-sulfonin valmistuksessa käytettävä välituote - Mellanprodukt använd vid framställning av antibakterisk 2 β -klormetyl-2 α -metylpenam-3 α -karboxylsyrasulfon

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 810121 (patentti 67553) -
Avdelad från ansökan 810121 (patent 67553)

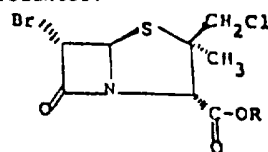
(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat antibakteerisen 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksyylihapposulfonin valmistuksessa käytettävät välituotteet, joilla on kaavat II, III ja IV

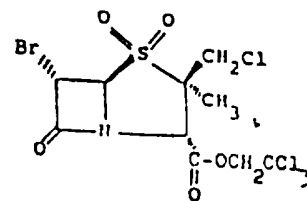
Näissä kaavoissa R on bentsyyli- tai p-nitrobentsyyli-ryhmä ja R₁ on bentsyyli-, p-nitrobentsyyli- tai β , β , β -trikloorietyyli-ryhmä. Keksintö koskee myös näiden välituotteiden valmistusta.

(57) Sammandrag

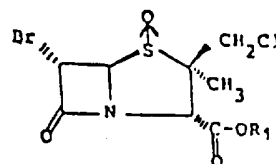
Uppfinningens föremål är vid framställningen av den antibakteriska 2 β -klormetyl-2 α -metylpenam-3 α -karboxylsyrasulfonen användbara mellanprodukter med formlerna II, III och IV. I dessa formler betecknar R en bensyl- eller p-nitrobensylgrupp och R₁ en bensyl-, p-nitrobensyl- eller β , β , β -trikloretylgrupp. Uppfinningen avser också framställningen av dessa mellanprodukter.



(II)



(IV)



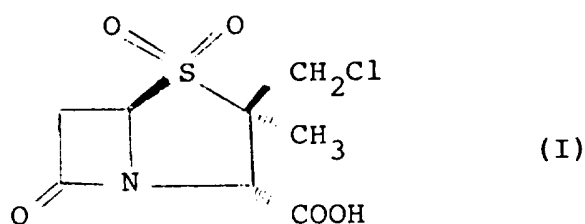
(III)

Antibakteerisen 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksyylihapposulfonin valmistuksessa käytettävä välituote

5 Jakamalla erotettu hakemuksesta 810121 - patentti 67 553

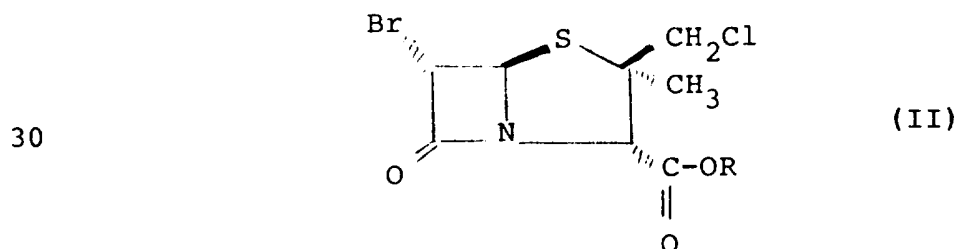
Keksintö koskee antibakteerisen 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksyylihapposulfonin valmistuksessa käytettäviä välituotteita.

10 Kaavan



mukainen 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksyylihapposulfoni, sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja helposti hydrolysoituvat esterit, ovat erityisesti tehokkaita β -laktamaasia tuottavia bakteereja vastaan.

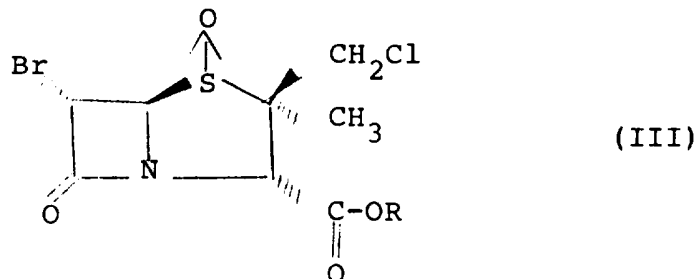
Keksinnön kohteena on kaavan I mukaisen lopputuotteen valmistuksessa välituotteena käytettävä 6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti, jonka kaava on



jossa R on bentsyyli tai p-nitrobentsyyli.

69080

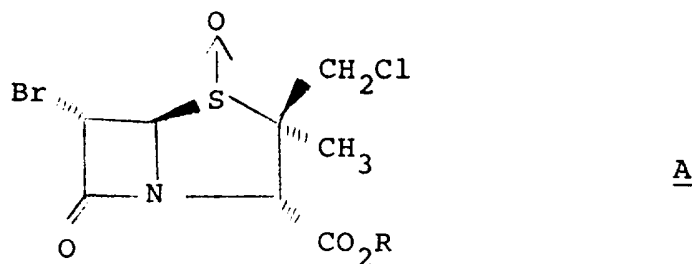
Keksinnön kohteena on myös kaavan I mukaisen loppu-
 tuotteen valmistuksessa käytettävä 6 α -bromi-2 β -kloori-
 metyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaattisulfoksidi,
 jonka kaava on



jossa R on bentsyyli tai p-nitrobentsyyli.

Kaavan I mukainen lopputuote voidaan valmistaa

15 a) hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi käyt-
 tämällä jalometallikatalyyttiä kuten palladiumia, este-
 riä, jonka kaava on



25 jossa R on bentsyyli tai p-nitrobentsyyli tai sen jäl-
 keen

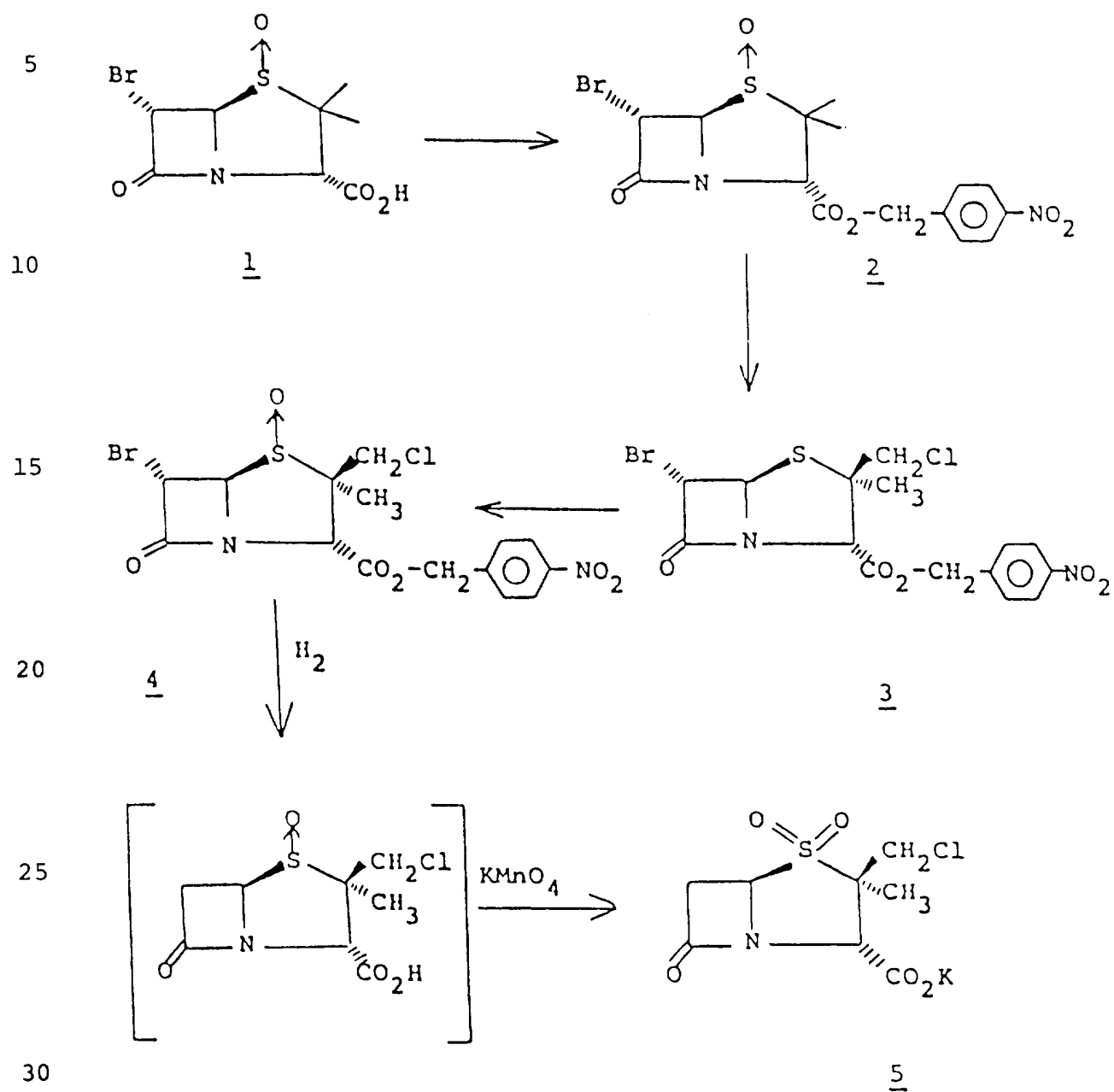
b) hapettamalla hydrattu tuote, jolloin saadaan
 haluttu happo tai sen suola, ja haluttaessa

30 c) esteröimällä happo tai sen suola, helposti
 hydrolysoituvaksi esteriksi.

Esimerkki 1

Kalium-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-
 3 α -karboksylaattisulfonin (kaavan I mukaisen
 yhdisteen kaliumsuola) (BL-P2013) valmistus

69080



69080

6 α -bromipenisillaanihappo-S-sulfoksidi (1)

30 g (37,5 mmoolia) 6 α -bromipenisillaanihappo-N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini-suolaa /G.Cignarella ym., J.Org.Chem. 27, 2668 (1962) ja E. Evrard, Nature 201, 1124 (1964)/ liuotetaan 330 ml:aan metyleenikloridia. Liuos jäädytetään 0°C:seen, ja siihen lisätään hitaasti 13 ml (156 mmoolia) väkevää suolahappoa. Dibentsyylietyleenidiamiini-HCl-suola (DBED.HCl) saostuu 10 minuutin sekoittamisen jälkeen 0-5°C:ssa. DBED.HCl-sakka suodatetaan piimaa-suodatinkerroksen lävitse ja pestään 150 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetty metyleenikloridisuos ja pesuneste pestään 60 ml:lla kylmää vettä, ja konsentroidaan vakuuissa 65-80 ml:ksi. Liuosta sekoitetaan ja jäädytetään, kunnes sen lämpötila on 5°C. Siihen lisätään 30 minuutin kuluessa voimakkaasti sekoittaen varovasti 13 ml (86,9 mmoolia) 50-%sta peretikkahappoa. Reaktio on eksoterminen, ja seoksen lämpötila pidetään jäähähteessä jäädyttäen välillä 15-18°C. 10 ml:n lisäyksen jälkeen sulfoksidi alkaa kiteytyä. Seosta jäädytetään ja sekoitetaan 0-5°C:ssa kaksi tuntia, sitten sakka suodatetaan ja pestään seuraavassa järjestyksessä: 10 ml:lla vettä 5°C:ssa, 10 ml:lla metyleenikloridia 0-5°C:ssa, ja lopuksi 15 ml:lla heptaania. Sakka kuivataan 45°C:ssa. Otsikon yhdistettä saadaan 16,26 g, saanto 73,24 %.

25 p-nitrobentsyyli-6 α -bromipenisillanaatti-S-sulfoksidi (2)

Liukseen, jossa on 12 g (0,04 moolia) 6 α -bromipenisillaanihappo-S-sulfoksidia 100 ml:ssa asetonia, lisätään 7,5 g (0,041 moolia) kalium-2-etyyliheksanoaattia. Suola suodatetaan, pestään kylmällä asetonilla ja kuivataan ilmassa. Saatu kaliumsuola (10 g) liuotetaan 75 ml:aan dimetyyliasetamidia ja liukseen lisätään 7,8 g (0,04 moolia) p-nitrobentsyylibromidia. Liuosta sekoitetaan 23°C:ssa 24 tuntia, seos laimennetaan 500 ml:lla vettä ja uuteen etyyliasetaatilla. Uute pestään neljä kertaa vedellä, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan

69080

35°C:ssa (15 mm Hg) öljyksi, joka seisotettaessa kiteytyy. Vaaleanruskeat kiteet lietetään eetteriin ja suodatetaan, jolloin saadaan otsikon yhdiste 9 g (70 %), sp. 124-125°C (hajoaa).

5 Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{15}BrN_2O_6S$:

C, 41,98; H, 3,05; N, 6,52

Saatu: C, 42,00; H, 3,48; N, 6,98.

10 IR(KBr): 1800(s), 1740(s), 1610(w), 1520(s), 1450(m),
1350(s), 1060(m), 740(n) cm^{-1} . H-NMR (60 MHz, DMSO): δ
1,22 (s,3H), 1,6 (s,3H), 4,67 (s,1H), 5,2 (d, $J \sim 1-5$ Hz,
1H), 5,45 (s,2H), 5,68 (d, $J \sim 1-5$ Hz,1H), 7,5-8,5 (m,4H).

p-nitrobentsyyli-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyyli-
6-bromipenaami-3 α -karboksylaatti (3)

15 Liuosta, jossa on 5 g (0,012 moolia) p-nitrobents-
yyli-6 α -bromipenisillanaatti-S-sulfoksidia (2) 1,5 g
(0,012 moolia) kinoliinia ja 1,6 g (0,012 moolia) bentso-
yylikloridia 120 ml:ssa kuivaa dioksaania, keitetään palau-
tusjäähdyttäen typen suojaamana 4 tuntia. Liuos laimenne-
20 taan 600 ml:lla vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Etyy-
liasetaattiuute pestään 5-%:sella natriumvetykarbonaatti-
liuoksella, 5-%:sella fosforihappoliuoksella ja lopuksi
vedellä. Orgaaninen kerros kuivataan vedettömällä magne-
siumsulfaatilla ja haihdutetaan 35°C:ssa (15 mm Hg) öljyk-
25 si, joka kiteytyy. Kiteet pestään eetterillä ja lopuksi kyl-
mällä tolueenilla, jolloin saadaan otsikon yhdistettä 3,5 g
(65 %), sp. 130-135°C (hajoaa).

Analyyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{15}ClBrN_2O_5S$:

30 C, 40,06; H, 3,14; N, 6,23

Saatu: C, 40,19; H, 3,12; N, 6,75.

IR(KBr): 1792(s), 1740(s), 1610(w), 1520(s), 1353(s),
1280(m), 1025(w), 990(w), 750(w) cm^{-1} .

35 NMR (60 MHz, DMSO): δ 1,45 (s,3H), 3,5-4,3 (n,2H), 5,05
(s,1H), 5,42 (s,2H), 5,5 (d, $J \sim 1,5$ Hz,1H), 5,62 (d, $J \sim$
1,5 Hz,1H), 7,5-8,5 (m,4H).

p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -
metyylipenaami-3 α -karboksylaattisulfoksidi (4)

Liukseen, jossa on 1 g (0,0022 moolia) p-nitro-
bentsyyli-3 β -kloorimetyyli-2 α -metyyli-6 α -bromipenaami-
5 3 α -karboksylaattia (3) liuotettuna 50 ml:aan metyleeni-
kloridia, lisätään 473 mg (0,0022 moolia) m-klooriperoksi-
bentsoehappoa. Liuosta sekoitetaan 23°C:ssa 3 tuntia, sit-
ten liuos haihdutetaan 20 ml:ksi 15 mm Hg vakuuissa 33°C:
ssa, ja konsentroitua liuos laimennetaan 50 ml:lla heptaa-
10 nia ("Skellysolve B"). Liuotin dekantoidaan ja jäännös
lietetään eetteriin, jolloin saadaan kiteinen otsikon yh-
diste, 250 mg, 24 %; sp. 136-137°C (hajoaa).

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle C₁₅H₁₄BrClN₂O₆S:
15 C, 38,68; H, 3,02; N, 6,02

Saatu: C, 39,14; H, 3,13; N, 5,96.

IR(KBr): 1800(s), 1760(s), 1520(s), 1350(s), 1200(s),
1050(m), 230(w) cm⁻¹. H-NMR (60 MHz, DNSO): δ 1,32
(s,3H), 3,8-4,5 (m,2H), 4,97 (s,1H), 5,25 (d,J ~ 1,5
20 Hz,1H), (s,3H), 3,8-4,5 (m,2H), 4,97 (s,1H), 5,25 (d,J
1,5 Hz,1H), 5,45 (s,2H), 5,6 (d,J ~ 1,5 Hz,1H), 7,8-
8,5 (m,4H).

Kalium-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -
karboksylaatti-sulfoni (5) (BL-P2013)

25 Liukseen, jossa on 7 g (0,015 moolia) p-nitrobents-
yyli-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyyli-6 α -bromipentaami-3 α -
karboksylaatti-sulfoksidia (4) 150 ml:ssa etyyliasetaattia,
lisätään suspensio, jossa on 4 g 30-%:ista palladium-pii-
maata ("Celite") ja 2,8 g natriumvetykarbonaattia 150 ml:
30 ssa vettä. Seosta hydrataan 3 tuntia 345 kPa:n paineessa.
Katalyytti suodatetaan ja vesikerros erotetaan, ja sitä kä-
sitellään 1,5 g:lla kaliumpermanganaattia 50 ml:ssa vettä.
Seosta sekoitetaan tunnin ajan seokseen lisätään 250 mg
natriumvetvsulfiittia, seos suodatetaan, ja suodokseen pH
35 säädetään väkevällä kloorivetvhapolla arvoon pH 2. Kylmä-

kuivaamalla liuos saadaan valkeata amorfista jauhetta. Se uutetaan etyyliasetaatilla, uute haihdutetaan 20 ml:ksi ja laimennetaan sitten 100 ml:lla heptaaneeja ("Skellysolve B"). Valkea, hygroskooppinen, kiinteä 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksyylihapposulfoni koottiin

5 talteen. Happo liuotetaan asetoniin ja liuokseen lisätään kiinteätä kalium-2-etyyliheksanoaattia, jolloin saadaan 170 mg kiteistä valkeata suolaa, sp. >140°C (hajooa).

Analyysi:

10 Laskettu yhdisteelle $C_8H_7ClKNO_5S \cdot 2H_2O$:

C, 28,27; H, 3,24; N, 41,2

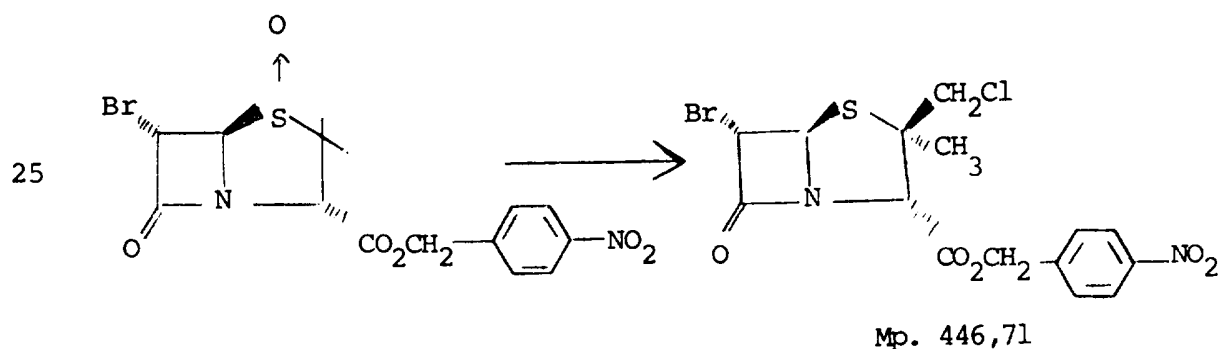
Saatu: C, 28,27; H, 3,69; N, 3,84.

IR(KBr): 1790(s), 1770(m), 1620(s), 1460(m), 1370(s), 1310(s), 1200(s), 1140(s), 955(m), 740(n) cm^{-1} . H-NMR

15 (100 MHz), D_2O): δ 1,68 (s, 3H), 3,2-3,9 (m, $J \sim 2Hz$, $J \sim 4Hz$, $J \sim 6Hz$, 2H), 4,0-4,4 (m, 2H), 4,3 (s, 1H), 5,02 (d d, $J \sim 4Hz$, $J \sim 2Hz$, 1H).

Esimerkki 2

20 p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti



30

Litraan p-dioksaania lisättiin 70 g (0,16 moolia) p-nitrobentsyyli-6 α -bromipenisillanaatti-sulfoksidia ja sen jälkeen 21,2 ml (0,10 moolia) bentsoyylidikloridia ja 21,8 ml (0,19 moolia) kinoliinia. Reaktioseosta kiehutettiin 4 tuntia ja jäädytettiin sitten 22°C:seen, kaadettiin 2500 ml:aan H_2O :ta ja uutettiin 3 x 800 ml:lla etyyli-

35

69080

asetaatia. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin 300 ml:lla 5-prosenttista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, 300 ml:lla 5-prosenttista fosforihapon vesiliuosta ja 300 ml:lla H_2O :ta. Etyyliasetatiliuosta kuivattiin natriumsulfaattilla 1/2 tuntia ja natriumsulfaatti poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin vakuumissa jäännökseksi, joka liuotettiin uudelleen litraan etyyliasetaattia ja haihdutettiin jälleen vakuumissa jäännökseksi. Sitten lisättiin 1 litra dietyylieetteriä ja tuote koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 41 g (57 %) p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaattia, sp. 132°. IR- ja NMR-spektrit olivat halutun rakenteen mukaiset.

Analyysi:

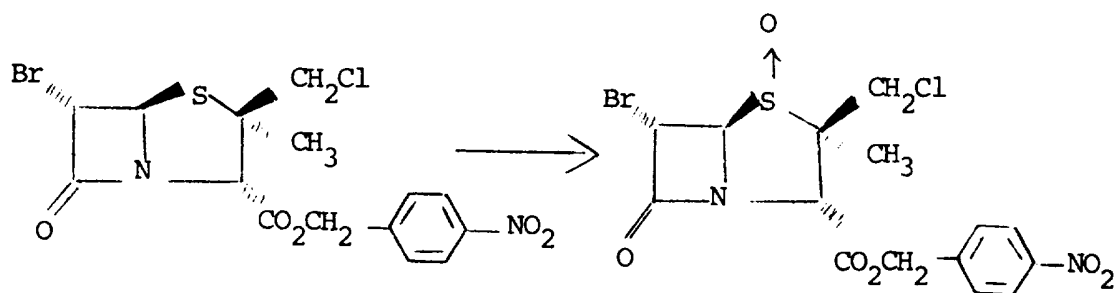
Laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{14}BrClN_2O_5S$:

C, 40,06; H, 3,14; N, 6,23;

Saatu: C, 40,62; H, 3,11; N, 6,13.

Esimerkki 3

p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti-sulfoksidi



Mp. 465,71

1200 ml:aan metyleenikloridia lisättiin 51 g (0,11 moolia) p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaattia ja sen jälkeen 23 g (0,12 moolia) m-klooriperoksibentsoehappoa. Liuosta sekoitettiin 22°C:ssa 2 tuntia ja haihdutettiin vakuumissa kosteaksi jäännökseksi. Jäännöstä sekoitettiin 4 litran kanssa dietyylieetteriä tunnin ajan ja annettiin sen jälkeen

69080

olla paikoillaan 10°C:ssa 20 tuntia. Tuote kiteytyi erilleen ja koottiin talteen suodattamalla, pestiin 2 x 200 ml:lla dietyylieetteriä ja kuivattiin, jolloin saatiin 39 g p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti-sulfoksidia (75 %), sp. 132°C. IR- ja NMR-spektrit olivat halutun rakenteen mukaiset.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle: C₁₅H₁₄BrClN₂O₆S:

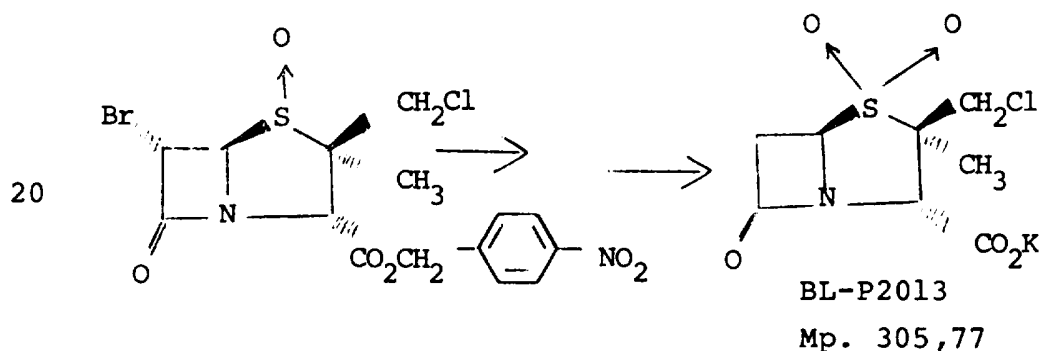
10 C, 38,69; H, 3,03; N, 6,07;

Saatu: C, 38,98; H, 3,04; N, 5,84; H₂O, 0,35.

Esimerkki 4

Kalium-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti-sulfoni (BL-P2013)

15



25 600 ml:aan H₂O:ta lisättiin 8 g 30-prosenttista Pd/"Celite"-katalyyttiä ja 16 g (0,19 moolia) natriumvetykarbonaattia. 32 g (0,69 moolia) p-nitrobentsyyli-6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti-sulfoksidia liuotettiin sitten 400 ml:aan etyyliasetattia ja lisättiin vesilietteeseen. Seosta hydrattiin Parr-laitteessa 345 kPa:n paineessa 22°C:ssa 4 tuntia. Liete suodatettiin ohuen "Celite"-patjan läpi, joka oli sintra-

30 tussa lasisuppilossa, patja pestiin 2 x 50 ml:lla H₂O:ta ja yhdistettyjen suodoksen ja pesunesteiden vesikerros erotettiin. Vesikerros pestiin 200 ml:lla dietylieette-

35

riä, jäähdytettiin sitten 5°C:seen ja, sekoittaen, lisättiin tiputtamalla 1/2 tunnin kuluessa liuos, jossa oli 12 g (0,076 moolia) KMnO_4 :a 200 ml:ssa H_2O :ta, pitämällä pH välillä 7,5-8,0 lisäämällä 40-prosenttista H_3PO_4 :a. Kun

5 ruusunpunainen väri säilyi 5 minuutin ajan, KMnO_4 -liuosta ei lisätty enempää. Reaktioseosta sekoitettiin pienen määrän kanssa (noin 50 mg) natriumvetysulfiittia 1/2 tunnin ajan, ja sen jälkeen liete suodatettiin "Celite"-patjan läpi. Patja pestiin 2 x 50 ml:lla H_2O :ta. Yhdistettyjen

10 suodoksen ja pesunesteiden päälle kaadettiin 500 ml:n etyyliasetaattikerros ja pH säädettiin, sekoittaen, arvoon 1,5 lisäämällä 2-norm. HCl :a. Kerrokset erotettiin ja vesikerros kyllästettiin natriumsulfaattilla. Se uutettiin uudelleen 2 x 400 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistettyjä

15 etyyliasetaattiuutteita kuivattiin natriumsulfaattilla 1/2 tuntia 5°C:ssa. Natriumsulfaatti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin vakuuissa jäännökseksi. Tuo jäännös liuotettiin 160 ml:aan asetonia ja lisättiin 160 ml dietyylieetteriä ja 50-painoprosenttista kalium-2-

20 etyyliheksanoaatin n-butanoliliuosta kunnes liuos oli kostealla pH-paperilla neutraali. Erilleen kiteytynyt BL-P2013:n kaliumsuola koottiin talteen suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin. Saanto 16 g kalium-2- β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksylaatti-sulfonia

25 (BL-P2013) (76 %), sp. 202°C. IR- ja NMR-spektrit olivat halutun rakenteen mukaiset.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClKNO}_5\text{S}$:

C, 31,42; H, 2,97; N, 4,58;

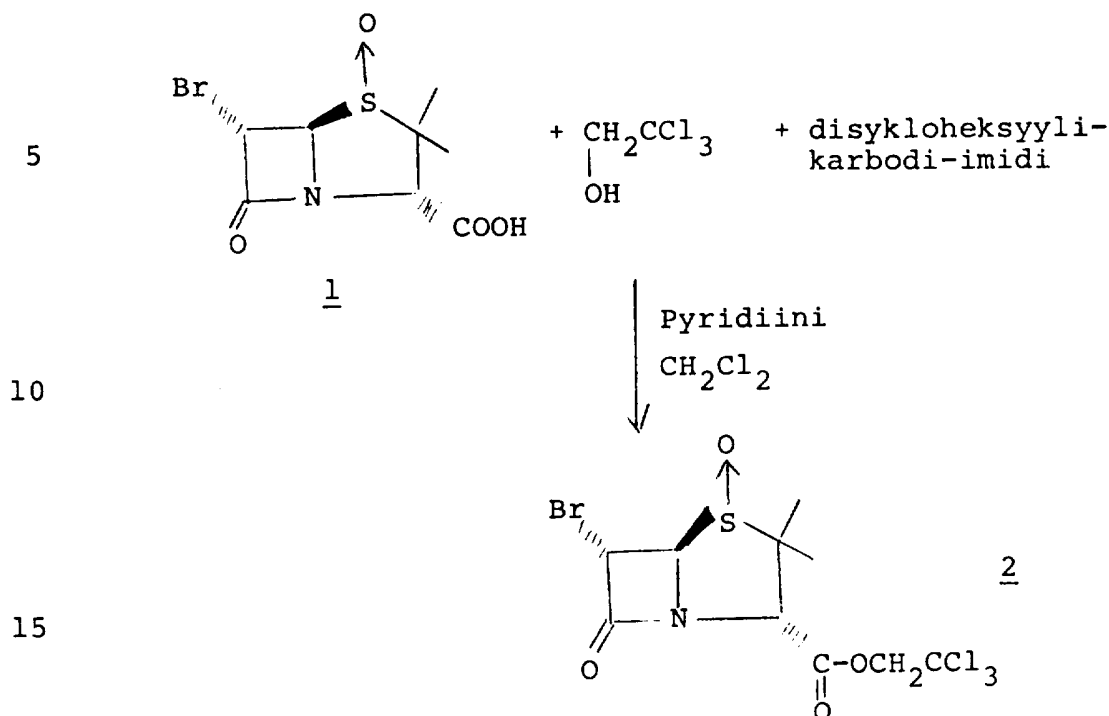
30 Saatu: C, 31,18; H, 2,98; N, 4,51; H_2O , 0,93.

Esimerkki 5

Parannettu BL-P2013:n synteesi

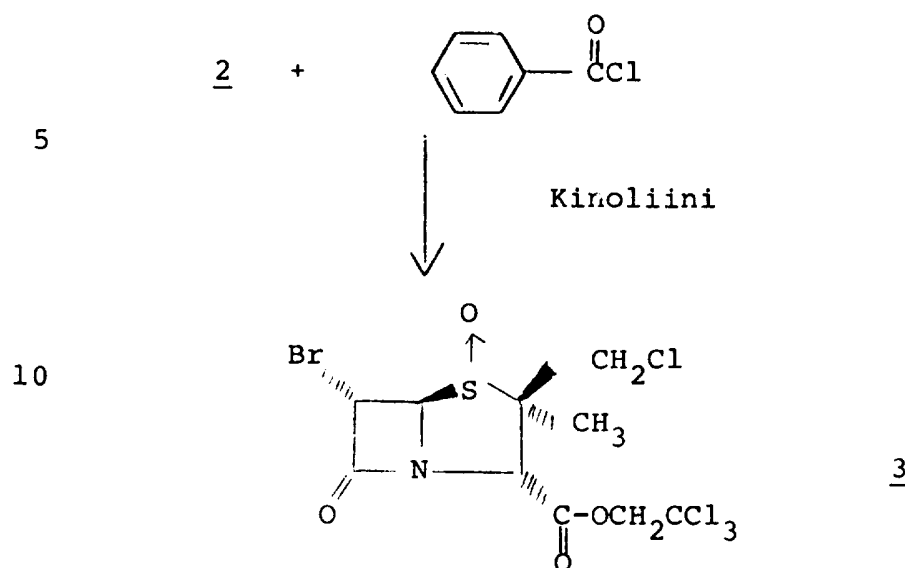
Tämä menetelmä yksinkertaistaa BL-P2013:n valmistusta, koska siinä eliminoiduu aikaisemmin käytetty katalyyttinen pelkistys.

35

Vaihe 1

(Katso teoksen Cephalosporins and Penicillins sivua
 20 633, toimittanut Edwin H. Flynn, Academic Press, New
 York, 1972).

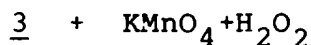
6 α -bromipenisillaanihappo-sulfoksidia (1) (30 g,
 0,1 moolia) liuotettiin litraan kuivaa CH_2Cl_2 :a ja sen jäl-
 keen lisättiin 16,2 ml (0,2 moolia) pyridiiniä ja 29,8 g
 25 (0,2 moolia) trikloorietanolia. Sitten lisättiin 20 g
 (0,1 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä ja seosta se-
 koitettiin 22°C :ssa 16 tuntia. Alkoi kiteytyä disykloheks-
 yyliureaa; kiteytymisen päätyttyä se poistettiin suodat-
 tamalla. Suodos pestiin 200 ml:lla 5-prosenttista natrium-
 30 vetykarbonaatin vesiliuosta, 200 ml:lla 10-prosenttista
 fosforihappoa ja 100 ml:lla kyllästettyä natriumsulfaa-
 tin vesiliuosta. Orgaanista faasia kuivattiin natriumsul-
 faatilla 5°C :ssa 30 minuuttia, suodatettiin ja haihdutet-
 tiin öljyksi. Lisättiin dietyylieetteriä ja tuote 2 ki-
 35 teytyi raaputettaessa erilleen (27 g, saanto 63 %).

Vaihe 2

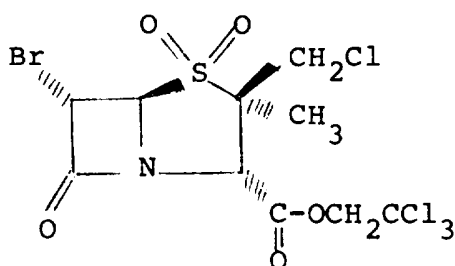
Yhdiste 2 (26,5 g, 0,062 moolia) liuotettiin 500 ml:aan p-dioksaania ja lisättiin 8,5 ml (0,078 moolia) bentsoyylidikloridia ja 8,75 ml (0,078 moolia) kinoliinia. Liuosta kiehutettiin neljä tuntia ja se kaadettiin sitten 1100 ml:aan vettä ja tuote 3 uutettiin 2 x 400 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaatti-uutteet yhdistettiin, pestiin peräkkäin 200 ml:lla 5-prosenttista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, 200 ml:lla 5-prosenttista fosforihappoa ja 200 ml:lla kyllästettyä natriumsulfaatin vesiliuosta, kuivattiin neljäkymmentä minuuttia natriumsulfaatilla 5°C:ssa ja haihdutettiin öljyksi (3), jota käytettiin "sellaisenaan" seuraavassa reaktiossa.

Vaihe 3

69080



Jääetikkahapossa

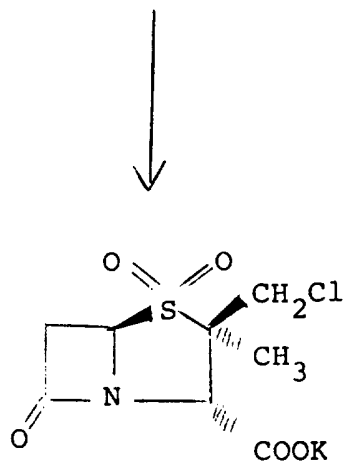
4

Edellisessä vaiheessa saatu tuote 3 liuotettiin litraan jääetikkahappoa ja 22°C:ssa sekoittaen lisättiin tiputtamalla KMnO_4 :n kyllästettyä vesiliuosta kunnes ruusunpunainen väri säilyi (so. suodatinpaperipalaselle tiputettu pisara antoi ruusunpunaisen väritäplän). Sitten lisättiin jäähdyttäen tiputtamalla 30-prosenttista H_2O_2 :a kunnes liuos oli saatu kirkkaaksi; siinä oli hiukan valkeata sakkaa. Liuos kaadettiin 2,5 litraan vettä ja tuote 4 uutettiin 3 x 500 ml:lla etyyliasetaatia. Etyyliasetaatii-utteet pestiin 5-prosenttisella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella neutraaliksi (so. lisättäessä ei enää tapahtunut kuplimista), kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi jäännökseksi yhdistettä 4. Sen annettiin olla 10°C:ssa päivän ajan ja sen jälkeen trituroitiin "Skellysolve B":llä, jolloin saatiin 9,1 g kiinteätä yhdistettä 4. Vaiheiden 2 ja 3 osalta saanto oli yhteensä 28 % teoreettisesta.

69080

Vaihe 4

4 + ① Zn etikkahapossa
 + ② KEH

5 (BL-P2013)

(Katso US-patenttia 4 164 497)

Sinkkipölyä (3,75 g) lietettiin 5 ml:aan jääetikkahappoa ja jäädytettiin 5°C:seen. Tähän seokseen lisättiin liuos, jossa oli yhdistettä 4 (3 g, 0,0057 moolia) 15 ml:ssa dimetyyliformamidia ja saatua lietettä sekoitettiin 5°C:ssa 2,5 tuntia.

Sen jälkeen sinkki suodatettiin pois ja vaaleankeltainen liuos kaadettiin 80 ml:aan 5-prosenttista suolahapon vesiliuosta. Tuo seos uutettiin 3 x 25 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaatti-uutteet uutettiin 3 x 20 ml:lla 5-prosenttista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, säätämällä erotuksen jälkeen etyyliasetaatti-faasi.

Vetykarbonaatti-uutteet yhdistettiin, valutettiin etyyliasetaatti-kerroksen alle, pH säädettiin arvoon 1,5 lisäämällä 2-norm-HCl:a ja kyllästettiin natriumsulfaattilla. Etyyliasetaatti-osa erotettiin ja vesifaasi uutettiin 2 x 30 ml:lla etyyliasetaattia.

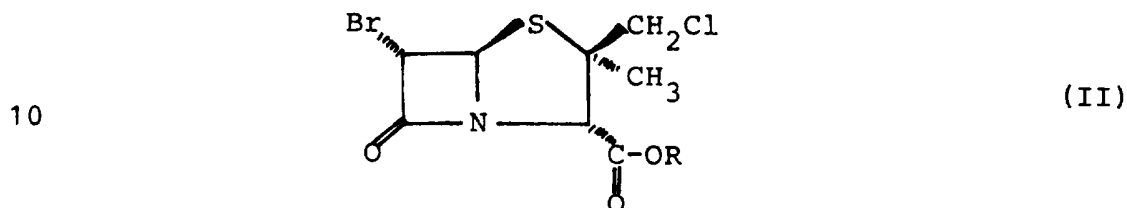
Kaikki edellä mainitut etyyliasetaatti-faasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi (jossa ei ollut vapaata BL-P2013-happoa),

joka liuotettiin noin 20 ml:aan asetonia, johon liuokseen lisättiin sitten 20 ml dietyylietteriä. Sitten lisättiin 50-prosenttista kalium-2-etyyliheksanoaattia (KEH) kuivassa n-butanolissa kunnes seos oli neutraali. Tuote 5 (BL-P2013) kiteytyi erilleen. Kun seosta oli sekoitettu 0,5 tuntia 22°C:ssa, tuote koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 650 mg yhdistettä 5 (saanto 37 %).

50 mg:n erä yhdistettä 5 liuotettiin 0,5 ml:aan vettä ja lisättiin 20 mg N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini (DBED)-diasetaattia. Yhdisteen 5 DBED-suola kiteytyi erilleen, koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin P₂O₅:lla vakuumissa, jolloin saatiin N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyyli-penaami-3 α -karboksylaatti-sulfonia (vapaan hapon 5 DBED-suolaa).

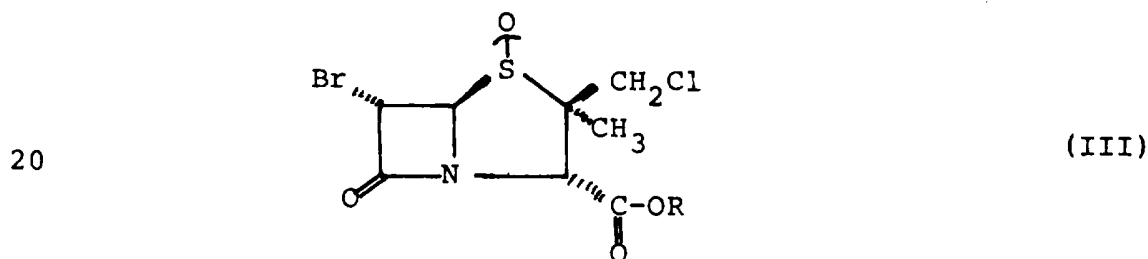
Toinen erä yhdistettä 5 (450 mg) liuotettiin 3 ml:aan vettä, johon lisättiin liuos, jossa oli 270 mg DBED-diasetaattia 2 ml:ssa H₂O:ta. Raaputettaessa yhdisteen 5 DBED-suola kiteytyi erilleen (430 mg). Kiteytettäessä uudelleen noin 5 ml:sta kiehuva asetonia saannoksi saatiin 270 mg.

1. Antibakteerisen 2 β -kloorimetyyli-2 α -metyyli-
penaami-3 α -karboksyylihapposulfonin (I) valmistuksessa
5 välituotteena käytettävä 6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -
metyyli-penaami-3 α -karboksylaatti, jonka kaava on



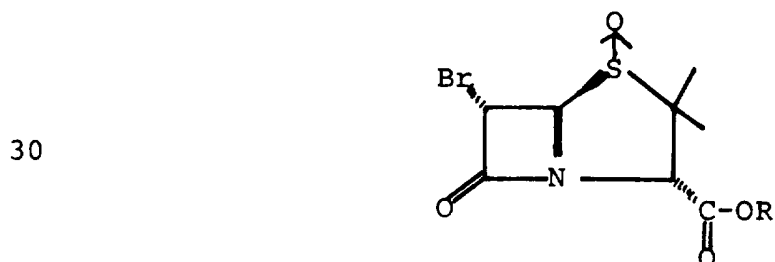
jossa R on bentsyyli- tai p-nitrobentsyyli-ryhmä.

2. Yhdisteen (I) valmistuksessa välituotteena käytettävä
15 6 α -bromi-2 β -kloorimetyyli-2 α -metyylipenaami-3 α -karboksy-
laattisulfoksidi, jonka kaava on



jossa R on bentsyyli tai p-nitrobentsyyli-ryhmä.

3. Menetelmä kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistami-
25 seksi, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä, jonka
kaava on

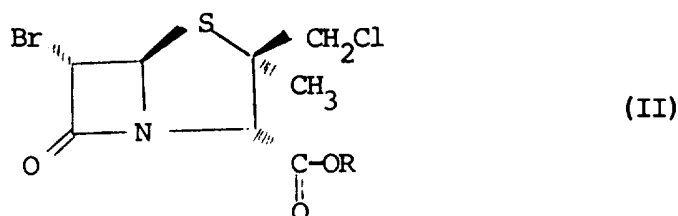


- jossa R merkitsee samaa kuin edellä, kuumennetaan inertissä,
vedettömässä orgaanisessa liuottimessa heikon tertiäärin
35 amiinin ja happokloridin läsnäollessa.

4. Menetelmä kaavan (III) mukaisen yhdisteen valmistami-
seksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen
yhdiste hapetetaan inertissä liuottimessa noin huoneen
lämpötilassa perhapolla.

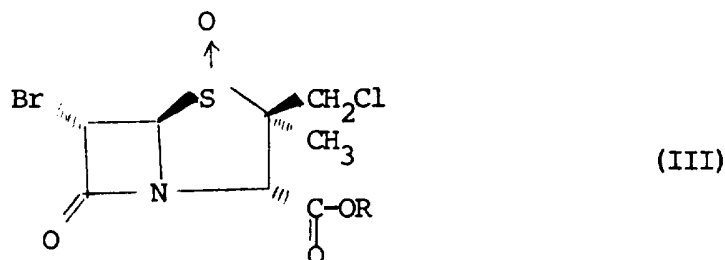
Patentkrav

1. Ett vid framställning av den antibakteriska 2 β -klor-
metyl-2 α -metylpenam-3 α -karboxylsyrasulfonen (I) som mellan-
5 produkt användbart 6 α -brom-2 β -klormetyl-2 α -metylpenam-3 α -
karboxylat med formeln



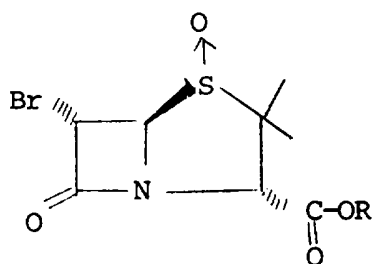
vari R är en bensyl- eller p-nitrobensylgrupp.

2. En vid framställning av föreningen (I) som mellan-
15 produkt användbar 6 α -brom-2 β -klormetyl-2 α -metylpenam-3 α -
karboxylatsulfoxid med formeln



vari R är en bensyl- eller p-nitrobensylgrupp.

3. Förfarande för framställning av föreningen med formeln
(II), k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln



vari R har den ovan nämnda betydelsen, upphettas i ett inert,
vattenfritt organiskt lösningsmedel i närvaro av en svag ter-
tiär amin och en syraklorid.

4. Förfarande för framställning av föreningen med form-
35 eln (III), k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med
formeln (II) oxideras i ett inert lösningsmedel vid ca rums-
temperatur med en persyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

69080

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-ansökningar: 800661 (C 07 D 499/00).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 949 809 (C 07 D 499/00). EP 13 617 (C 07 D 499/00).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 036 847 (C 07 D 499/42), 3 989 685 (C 07 D 499/04).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: The Journal of Organic Chemistry, vol. 27, heinäkuu 1962, Gignarella G. et. al. "6-Chloro and 6-Bromopenicillanic Acids", p. 2668 - 2669.