

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144272 B

- (21) Ansøgning nr. 5555/76 (51) Int.Cl.³ C 07 D 499/08
(22) Indleveringsdag 10. dec. 1976 C 07 D 499/32
(24) Løbedag 10. dec. 1976
(41) Alm. tilgængelig 14. jun. 1977
(44) Fremlagt 1. feb. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 13. dec. 1975, 51136/75, GB

(71) Ansøger BEECHAM GROUP LIMITED, Brentford, GB.

(72) Opfinder Sidney Edward Callander, GB.

(74) Fuldmægtig Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
penicilliner.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af visse oralt absorberbare penicillinestere.

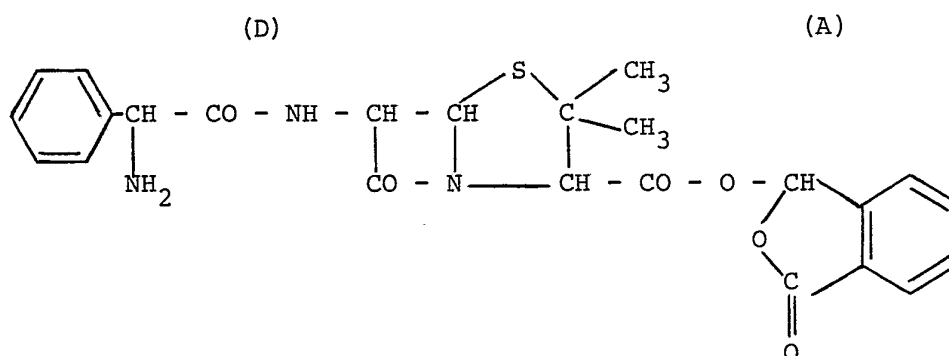
Nærmere bestemt angår opfindelsen fremstillingen af visse oralt absorberbare penicillinestere ved esterificering af den tilgrundliggende penicillin i nærværelse af en faseoverføringskatalysator.

Reaktioner mellem simple organiske syresalte og alkylhalogenider i nærværelse af kvaternære ammoniumsalte eller tertiære aminer som katalysatorer til dannelse af de tilsvarende syre-alkylestere kendes, jfr. f.eks. Hennis et al.: I and E.C. Product Research and Development 7 (2) 96 - 101 (1968). I henhold til denne artikel omsættes f.eks. natriumacetat med benzylchlorid i et organisk opløsningsmiddel i nærværelse af forskellige tertiære aminer som katalysatorer, og

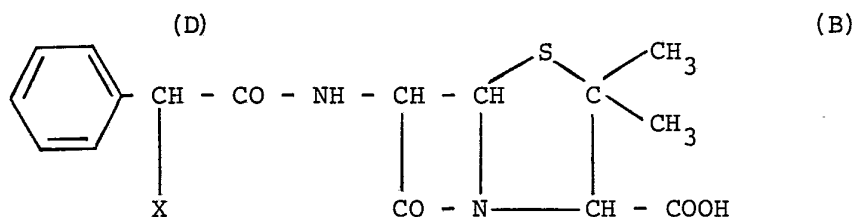
DK 144272 B

der opnås i mange tilfælde tilfredsstillende udbytter af benzylacetat. Også natriumbenzoat omsættes med n-butylchlorid i et organisk opløsningsmiddel i nærværelse af triethylamin og et alkyljodid, eller i nærværelse af det tilsvarende, i forvejen fremstillede kvaternære salt, som katalysator, og der opnås også her i mange tilfælde tilfredsstillende udbytter af n-butylbenzoat.

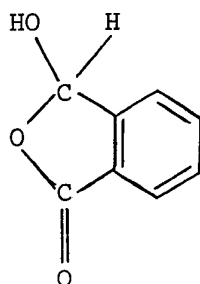
Phthalidylesteren af 6-[D- α -aminophenylacetamido]penicillansyre, i det følgende betegnet ampicillinphthalidylester, med nedenstående formel A:



er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.364.672. Denne penicillinester giver høje serumkoncentrationer af den tilgrundliggende penicillin, nemlig 6-[D, α -aminophenylacetamido]penicillansyre, i det følgende betegnet ampicillin, når den administreres oralt. En af de fremgangsmåder til fremstilling af denne forbindelse, som er beskrevet i det nævnte patent, går ud på, at man omsætter en forbindelse med den almene formel B



eller et reaktivt esterificeringsderivat deraf, i hvilken almene formel X betegner en aminogruppe, en beskyttet aminogruppe eller en gruppe, som kan omdannes til en aminogruppe, med en forbindelse med formlen C

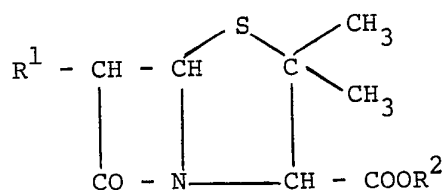


(C)

eller et reaktivt esterificeringsderivat deraf, og, såfremt X ikke er en aminogruppe, derefter omdanner den til en aminogruppe under neutrale eller sure betingelser.

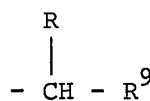
Det har nu vist sig, at phthalidylesteren af ampicillin og visse andre penicillinestere kan fremstilles ved esterificering af den tilgrundliggende penicillin i et tofasesystem under anvendelse af en faseoverføringskatalysator. Sådanne reaktioner kan give gode udbytter af esterproduktet. Når esterificeringen udføres i stor målestok, kan anvendelsen af denne reaktionsteknik endvidere give fordele i forhold til konventionelle esterificeringsteknikker med hensyn til en reduktion af de med esterificeringen forbundne mekaniske problemer.

Opfindelsen angår således en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I



I

hvor R^1 betegner en gruppe $R^3-\overset{*}{\text{CH}}(R^4)-\text{CO}-\text{NH}-$ eller en gruppe $R^5R^6\text{C}=\text{N}-$, hvor R^3 betegner phenyl, p-hydroxyphenyl, cyclohexadienyl eller 2- eller 3-thienyl, R^4 betegner en aminogruppe eller en beskyttet aminogruppe eller en gruppe, der kan omdannes til en aminogruppe, R^5 og R^6 begge betegner methyl eller sammen med det carbonatom, til hvilket de er knyttet, udgør en cycloheptylring, og R^2 betegner en gruppe med den almene formel II eller IIA



IIA

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & & \text{S} & & \text{CH}_3 \\
 & & & & / \quad \backslash & & / \\
 \text{R}^1 - & \text{CH} & - & \text{CH} & & & \text{C} \\
 | & | & & | & & & / \quad \backslash \\
 & & & & & & \text{CH}_3 \\
 & & & & & & | \\
 & & & & & & \text{CH} - \text{COOH} \\
 & & & & & & | \\
 & & & & & & \text{CO} - \text{N} - \text{CH} - \text{COOH}
 \end{array}$$

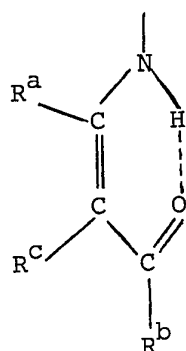
III

Udtrykket "faseoverføringskatalysator" skal her betegne en forbindelse, som forøger opløseligheden af en forbindelse med den almene

formel III i det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel, som anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

R^1 kan som nævnt indeholde en beskyttet aminogruppe R^4 . Eksempler på egnede beskyttede aminogrupper R^4 er benzyloxycarbonylamino ($R^4 = \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) eller substituerede benzyloxycarbonylamino-grupper, som kan omdannes til amino ved katalytisk hydrogenering, samt forskellige grupper, som regenererer aminogruppen ved mild hydrolyse.

Eksempler på beskyttede aminogrupper, som efter reaktionen kan omdannes til NH_2 ved mild sur hydrolyse, er enamingrupper med den almene formel IV eller tautomere modifikationer deraf:



IV

hvor R^a betegner en alkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, R^b betegner en alkyl-, aralkyl-, aryl-, alkoxy-, aralkoxy- eller aminogruppe, og R^c betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, eller R^c sammen med enten R^a eller R^b udgør en carbocyclisk ring. R^4 er fortrinsvis en (1-methoxycarbonylpropen-2-yl)aminogruppe, dvs. en gruppe IV, hvor R^a er methyl, R^c er hydrogen, og R^b er methoxy.

Et andet eksempel på en gruppe R^4 , som kan omdannes til NH_2 efter esterificeringsreaktionen, er azidogruppen. I dette tilfælde kan den afsluttende omdannelse til NH_2 opnås ved enten katalytisk hydrogenering eller elektrolytisk reduktion.

Det aktuelle valg af en beskyttet aminogruppe R^4 til anvendelse ved fremgangsmåden vil naturligvis afhænge af arten af den penicillin-ester, der dannes. Når f.eks. estergruppen R^2 er en gruppe af phthalidyltypen med den almene formel II, må den beskyttede aminogruppe

ikke være en sådan, som kræver alkalisk hydrolyse til sin omdannelse til amino, da hydrolyse af denne estergruppe sker under sådanne betingelser. For phthalidylestergruppen gælder også, at hvis der kræves hydrogenering til omdannelse af en beskyttet aminogruppe til amino, f.eks. i tilfældet med den benzyloxycarbonylamino-beskyttede aminogruppe, må man passe på at undgå nogen væsentlig sønderdeling af estergruppen under denne hydrogenering. Det har vist sig, at en særlig velegnet beskyttet aminogruppe R^4 for estergruppen af phthalidyltypen er (1-methoxycarbonylpropen-2-yl)aminogruppe.

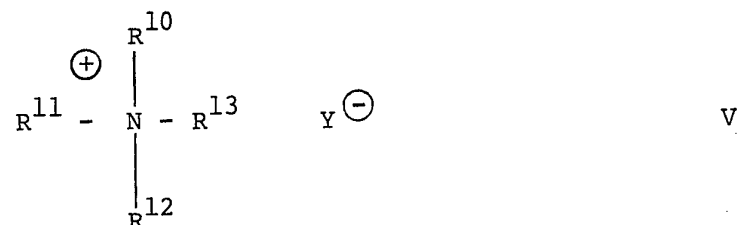
Når R^2 er en gruppe med den ovenfor angivne almene formel II, er den mest hensigtsmæssigt en phthalidylgruppe eller 5,6-dimethoxyphthalidylgruppe. Eksempler på egnede R^2 -grupper med den ovenfor definerede formel $R^9-CH(R)-$ er følgende grupper: acetoxymethyl, α -acetoxylethyl, pivaloyloxymethyl, α -pivaloyloxyethyl, ethoxycarbonyloxymethyl og α -ethoxycarbonyloxyethyl.

I forbindelsen med den almene formel III, der anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er A en saltdannende ion. De mest egnede ioner A er alkali- og jordalkalimetallioner såsom natrium- og kaliumioner, og almindeligvis er den foretrukne ion A natriumionen.

Forbindelsen med den almene formel III omsættes med en forbindelse R^2OH eller et reaktivt esterificeringsderivat deraf. Udtrykket "reaktivt esterificeringsderivat" skal her betegne et derivat, som, når det omsættes med en forbindelse med den almene formel III, tager del i en kondensationsreaktion under dannelse af en esterbinding. Eksempler på sådanne R^2OH -derivater er grupper R^2X , hvor X er en gruppe, som let kan udskiftes med en nucleofil, f.eks. en alkylsulfonyloxygruppe, en arylsulfonyloxygruppe eller et halogenatom. Ofte vil X simpelt hen være et halogenatom såsom brom eller iod.

Eksempler på faseoverføringskatalysatorer, som har vist sig at være særlig nyttige ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er kvaternære ammoniumsalte, tertiære aminer og crown-ethere. Som det imidlertid vil fremgå, er der visse lavmolekylære kvaternære ammoniumsalte og tertiære aminer, der ikke kan anvendes som katalysatorer.

Når faseoverføringskatalysatoren er et kvaternært ammoniumsalt, er egnede katalysatorer sådanne med den almene formel V



hvor Y^- betegner en anion, R^{10} og R^{11} betegner organiske grupper med 1 - 18 carbonatomer, R^{12} betegner en alkylgruppe med 1 - 10 carbonatomer, R^{13} betegner en alkylgruppe med 1 - 6 carbonatomer, R^{11} , R^{12} og R^{13} sammen med det nitrogenatom, til hvilket de er knyttet, kan udgøre en pyridinring, og $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}^+$ indeholder mindst 9 carbonatomer.

Egnede eksempler på grupperne R^{10} og R^{11} , som er organiske grupper med 1 - 18 carbonatomer, er ligekædede alkylgrupper med 1 - 18 carbonatomer, og, generelt, 1 - 18 carbonatomer indeholdende carbonhydridgrupper, som kan indeholde ét eller flere heteroatomer, og som er knyttet til nitrogen via mættede carbonatomer. Ofte vil R^{10} være en organisk gruppe af den nævnte art med 1 - 18 carbonatomer, og R^{11} vil være en ligekædet alkylgruppe med 1 - 10 carbonatomer.

Anionen Y vil normalt være et halogenid såsom et chlorid eller bromid, fortrinsvis et bromid, da kvaternære ammoniumsalte konventionelt fremstilles ved opvarmning af en tertiær amin med et organisk halogenid. Der kan imidlertid også om ønsket anvendes andre konventionelle anioner såsom sådanne, der dannes ud fra uorganiske syrer, forudsat at de er inerte under de valgte reaktionsbetingelser.

Egnede forbindelser med den almene formel V er sådanne afledt af kationerne: tetrabutylammonium, tetrapropylammonium, tributylammonium og trioctylmethylammonium.

Det har vist sig, at en særlig velegnet katalysator i form af et kvaternært ammoniumsalt er tetrabutylammoniumbromid. Cetylpyridiniumbromid kan også med fordel anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Faseoverføringskatalysatorerne kan også være en tertiær amin, i hvilket tilfælde der som egnede katalysatorer kan nævnes aminer med den almene formel $R^{14}R^{15}R^{16}N$, hvor R-grupperne hver er alkylgrupper med 1 - 12 carbonatomer, og aminen skal indeholde mindst 7 carbonatomer. Fortrinsvis er i det mindste R^{14} og R^{15} ligekædede alkylgrupper med 3 - 10 carbonatomer.

En særlig nyttig tertiær amin som faseoverføringskatalysator er dioctylmethylamin.

Crown-ethere har også vist sig at være nyttige faseoverføringskatalysatorer. Eksempler på egnede crown-ethere er dibenzo-18-crown-6 og dicyclohexyl-18-crown-6.

Forbindelserne med den almene formel III er letopløselige i vandig opløsning, og de fremstilles også ofte i denne form. Forbindelsen R^2OH , eller reaktive esterificeringsderivater deraf, er letopløselige i med vand ikke-blandbare opløsningsmidler. En fordel ved anvendelsen af en faseoverføringskatalysator er, at de to procesreaktanter kan omsættes med hinanden i disse forskellige opløsningsmiddelsystemer. Katalysatoren tjener til at forøge opløseligheden af forbindelsen med den almene formel III i det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel, hvor den kan reagere med R^2OH -forbindelsen til dannelsen af den eventuelt aminobeskyttede ester. Denne ester er i sig selv letopløselig i det med vand ikke-blandbare opløsningsmiddel, således at den efter afslutning af processen let kan skilles fra den vandige fase.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er koncentrationen af en forbindelse med den almene formel III i det vandige opløsningsmiddel hensigtsmæssigt i området 5 - 25% w/v, og særlig hensigtsmæssigt er 20 - 25%. En af fordelene ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er, at der kan anvendes sådanne relativt fortyndede vandige koncentrationer.

Egnede med vand ikke-blandbare organiske opløsningsmidler omfatter sådanne, i hvilke både esterificeringsmidlet R^2OH og reaktionsproduktet med den almene formel I er rimeligt opløselige, og eksempler herpå er således chlorerede carbonhydridopløsningsmidler såsom me-

thylendichlorid og chloroform, almindelige esteropløsningsmidler såsom ethylacetat og isopropylacetat, og methyloisobutylketon.

Koncentrationen af esterificeringsmidlet i det organiske opløsningsmiddel er hensigtsmæssigt i området 5 - 25% w/v, fortrinsvis ca. 10%. Almindeligvis må koncentrationen ikke være så høj, at den resulterende opløsning er for viskos til, at den let kan omrøres.

Koncentrationen af faseoverføringskatalysatoren i reaktionsmediet vil ofte være i området 0,05 - 0,5 mol pr. mol af forbindelsen med den almene formel III, fortrinsvis i et molforhold på 0,1 - 0,2. Almindeligvis har det vist sig, at hvis katalysatorkoncentrationen er væsentlig højere end et molforhold på 0,5 som defineret ovenfor, har en del af katalysatoren tilbøjelighed til at overføres til produktet. Hvis katalysatorkoncentrationen er væsentlig lavere end et molforhold på 0,05 som defineret ovenfor, vil reaktionshastigheden ofte være uacceptabel lille ved de temperaturer, der egner sig til penicillinsyntesen.

Processen udføres sædvanligvis ved en temperatur i området 10 - 35°C. Dette område muliggør en rimelig reaktionshastighed, medens det begrænser den temperatúrafhængige sønderdeling af penicillinen. Under disse betingelser er reaktionstiden normalt mellem 2 og 10 timer. Temperaturen er fortrinsvis 20 - 25°C. Ved disse temperaturer er reaktionstiden ofte ca. 5 - 6 timer.

Når faseoverføringsreaktionen er tilendebragt, skilles den organiske fase indeholdende den eventuelt aminobeskyttede ester normalt fra den vandige fase, og den beskyttede aminogruppe, hvis denne er til stede, afbeskyttes på konventionel måde. Det er klart, at hvis denne afbeskyttelse udføres ved sur hydrolyse, vil den resulterende aminogruppe være til stede som syreadditionssalt, og penicillinesterproduktet kan isoleres som sådant. Det mest egnede syreadditionssalt er hydrochloridet, men salte med andre organiske og uorganiske syrer kan dannes på sædvanlig måde.

Den ønskede penicillinester, eller i nogle tilfælde et syreadditionssalt deraf, isoleres derefter fra den organiske fase på sædvanlig måde.

Phthalidylesteren af ampicillin er en særlig foretrukken ester, som kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

I en foretrukken udførelsesform for opfindelsen omsættes således en vandig opløsning af et salt af [D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetamid]penicillansyre med en opløsning af bromphthalid i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel i nærværelse af faseoverføringskatalysator, hvorefter phthalidylesteren af ampicillin kan på sædvanlig måde isoleres ud fra den N-beskyttede ester, der dannes i den organiske fase ved den ovennævnte fremgangsmåde, f.eks. som syreadditionssalt efter mild sur hydrolyse til fjernelse af aminobeskyttelsesgruppen.

Det salt af penicillansyre, som anvendes ved fremgangsmåden, er hensigtsmæssigt natriumsaltet.

Forbindelserne med den almene formel III og forbindelserne R^2OH og reaktive esterificeringsderivater deraf er velkendte og kan fremstilles ved en hvilken som helst af de kendte metoder.

Faseoverføringskatalysatorer, som er kvaternære ammoniumsalte og tertiære aminer, kan simpelt hen fremstilles ved de konventionelle metoder, der anvendes til syntese af kvaternære ammoniumsalte og tertiære aminer.

Crown-ether-faseoverføringskatalysatorer kan f.eks. fremstilles som beskrevet i C.J. Pedersen, J. Amer. Chem. Soc. 89, 7017 (1967). De to specifikke crown-ethere, som er nævnt ovenfor, forhandles af Aldrich Chemical Co. Inc.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved følgende eksempler:

Eksempel 1.

i) Fremstilling af natrium-[D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetamid]penicillanat.

En opslæmning af 21,6 g (0,1 mol) 6-aminopenicillansyre i 60 ml vand, der er afkølet til 5°C, behandles med 10% 's natriumhydroxidopløsning til opnåelse af en klar opløsning ved pH-værdi 7,8. Der tilsættes 85 ml acetone, og opløsningen afkøles til -18°C.

Samtidig fremstilles et blandet anhydrid ved tilsætning af natrium-[D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetat (27,1 g) til en blanding af 10,0 ml ethylchloroformiat og 0,2 ml diaminopropanol i 170 ml acetone ved -35°C. Efter ca. 15 minutters forløb sættes dette til 6-aminopenicillansyreopløsningen. Efter ca. 15 minutters forløb koncentrerer opløsningen, som nu indeholder natrium-[D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetamid]penicillanat, partielt under reduceret tryk til fjernelse af størstedelen af acetonet.

ii) Esterificering af produktet fra i).

Til opløsningen af natrium-[D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetamid]penicillanat sættes 200 ml methyldichlorid, 20 g natriumbicarbonat, 30 g natriumchlorid, 6 g tetrabutylammoniumbromid og 34 g bromphthalid i 100 ml methyldichlorid.

Reaktionsblandingen omrøres i ca. 5 timer ved 20 - 25°C, der tilsættes 100 ml vand, og den nedre methyldichloridfase isoleres. Denne vaskes med 2% 's vandig natriumbicarbonatopløsning og indeholder den N-beskyttede ampicillinphthalidylester.

iii) Hydrolyse af produktet fra ii).

Til MDC-opløsningen, som indeholder den N-beskyttede ampicillinphtha-

lidylester, sættes 400 ml vand, 300 ml heptan og 30 ml 18%'s saltsyre ved ca. 10°C. Efter 1,5 timers forløb isoleres den nedre vandige fase, som vaskes med en 1:1-blanding af methyldichlorid og heptan (400 ml).

iv) Ekstraktion af phthalidylesteren af ampicillin (som hydrochloridet).

Til den vandige opløsning sættes under omrøring 400 ml methyldichlorid og 40 g natriumchlorid. Methyldichloridopløsningen isoleres, vaskes med fortyndet natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat.

Produktet, ampicillinphthalidylester-hydrochlorid, udfældes ved tilsætning af 400 ml heptan, hvorefter det isoleres ved filtrering, vaskes med heptan og tørres ved 50°C. Udbyttet er 40,2 g, renhedsbestemmelsen (HPLC) giver 94,9%, og udbyttet, beregnet på grundlag af 6-aminopenicillansyre, er 74%.

Eksempel 2.

Der udføres flere variationer af den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, og i nogle tilfælde isoleres produktet ikke, men udbyttet bestemmes ved måling af den optiske drejning af methyldichloridopløsningen. Der undersøges andre kvaternære salte:

Salt	Udbytte af ampicillin-phthalidylester-hydrochlorid
Cetyltrimethylammoniumbromid	ca. 60%
Cetylpyridiniumbromid	60 - 70%
Phthalidyltriethylammoniumbromid	ca. 25%
Phthalidyltripropylammoniumbromid	ca. 38%
Phthalidyltributylammoniumbromid	ca. 45%.

Eksempel 3.

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde gentages med den forskel, at der i stedet for de kvaternære ammoniumsalte anvendes følgende tertiære aminer eller deres hydrochlorid. Triethylamin anvendes også i stedet for natriumhydroxid til opløsning af 6-APA. Der opnås følgende resultater:

Amin	Udbytte
Tripropylamin	35%
Tributylamin	37%
Dioctylmethylamin	60%
Trioctylamin	45%.

Ligesom i eksempel 1 anvendes ca. 0,02 mol (dvs. 0,2 molækvivalenter) af katalysatoren.

Eksempel 4.

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde gentages, men i stedet for tetrabutylammoniumbromid anvendes dicyclohexyl-18-crown-6 (6 g, ca. 0,02 mol). Udbyttet af ampicillinphthalidylester-hydrochlorid er 60%.

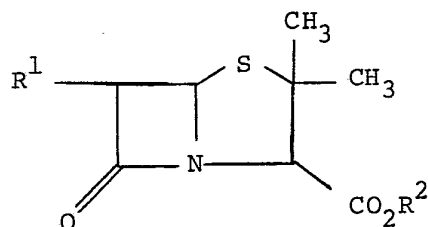
Eksempel 5.

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde gentages, idet der i stedet for tetrabutylammoniumbromid anvendes de nedenfor angivne kvaternære ammoniumsalte, og der opnås de nedenfor angivne udbytter af ampicillinphthalidylester-hydrochlorid:

Salt	Udbytte af ester
Tributylethylammoniumethosulfat	75%
Tetrapropylammoniumbromid	70%
Trioctylmethylammoniumbromid	70%.

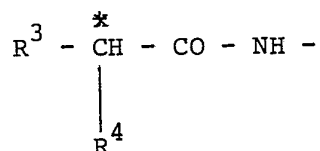
Patentkrav.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I

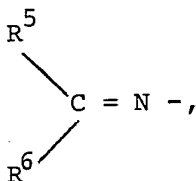


I

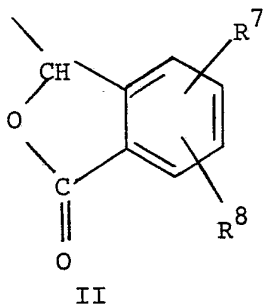
hvor R^1 betegner en gruppe med den almene formel



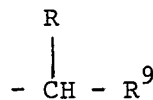
eller



hvor R^3 betegner phenyl eller p-hydroxyphenyl, cyclohexadienyl, eller 2- eller 3-thienyl, R^4 betegner en aminogruppe eller en beskyttet aminogruppe eller en gruppe, der kan omdannes til en aminogruppe, R^5 og R^6 begge betegner methyl eller, sammen med det carbonatom, hvortil de er knyttet, udgør en cycloheptylring, og R^2 betegner en gruppe med den almene formel II eller IIA

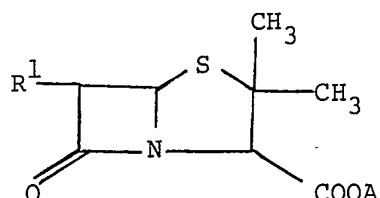


II



IIA

hvor R^7 og R^8 har ens eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen, methyl eller methoxy, R^9 betegner acetoxy, pivaloyloxy eller ethoxycarbonyloxy, og R betegner hydrogen eller methyl, k e n d e t e g n e t ved, at en vandig opløsning af en forbindelse med den almene formel III



III

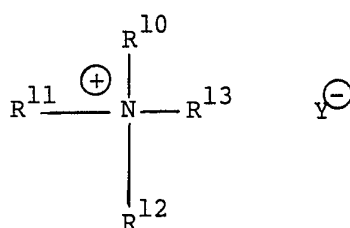
hvor A betegner en saltdannende ion, og R^1 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en opløsning i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel af en forbindelse med den almene formel R^2OH , hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et reaktivt esterificeringsderivat deraf i nærværelse af en faseoverføringskatalysator, hvorefter, om ønsket, en aminobeskyttelsesgruppe fraspaltes eller en gruppe, der kan omdannes til en aminogruppe, omdannes til en aminogruppe.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^3 er phenyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^2 er en gruppe med den almene formel II, hvor R^7 og R^8 begge er hydrogen.

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 3, k e n d e t e g n e t ved, at faseoverføringskatalysatoren er et kvaternært ammoniumsalt, en tertiær amin eller en crown-ether.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at faseoverføringskatalysatoren er en forbindelse med den almene formel V



V

hvor $Y^{\ominus}$ betegner en anion, R^{10} og R^{11} betegner organiske grupper med 1 - 18 carbonatomer, R^{12} betegner en alkylgruppe med 1 - 10 carbonatomer, R^{13} betegner en alkylgruppe med 1 - 6 carbonatomer, eller R^{11} , R^{12} og R^{13} og det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, udgør en pyridinring, hvorhos gruppen $R^{10}R^{11}R^{12}R^{13}N^+$ indeholder mindst 9 carbonatomer.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at R^{10} og R^{11} er ligekædede alkylgrupper med 1 - 10 carbonatomer.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6,
k e n d e t e g n e t ved, at faseoverføringskatalysatoren er en forbindelse, i hvilken kationen er tetrabutylammonium, tetrapropylammonium, tributylethylammonium eller trioctylmethylanmonium.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at en vandig opløsning af et salt af [D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetamido]penicillansyre omsættes med en opløsning af bromphthalid i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en faseoverføringskatalysator, hvorefter, om ønsket, den resulterende phthalidylester af [D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetamido]penicillansyre hydrolyseres til dannelsen af phthalidylampicillin eller et syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:
