



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 143136

DANMARK

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 501/58



(21) Ansøgning nr. 64/79 (22) Indleveret den 5. jan. 1979

(24) Lebedag 24. jul. 1973

(44) Ansøgningen fremlagt og  
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 29. jun. 1981

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den  
26. jul. 1972, 275399, US

(41) Alm. tilg. 5. jan. 1979

---

(71) BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, US.

(72) Opfinder: Takayuki Naito, 4-24-19, Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo,  
JP: Jun Okumura, 1-21-2-101, Utsukushigaoka, Midori-ku, Yokohama,  
JP: Hideaki Hoshi, 1-24-15, Minami, Meguro-ku, Tokyo, JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:

Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

---

(54) N-nitrosoheta-cephalexinester til anvendelse som mellemprodukt til fremstilling af cephalixin.

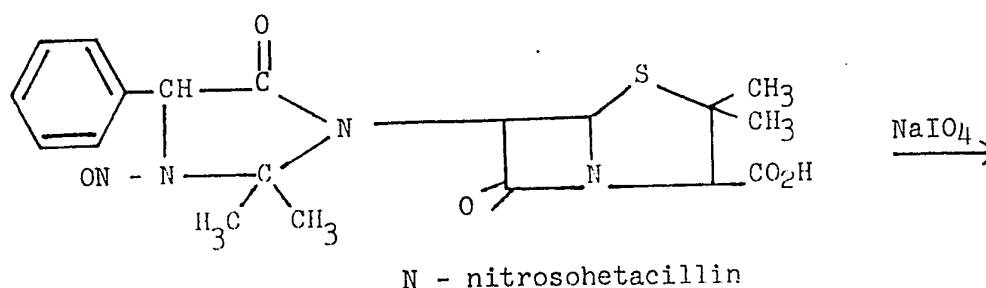
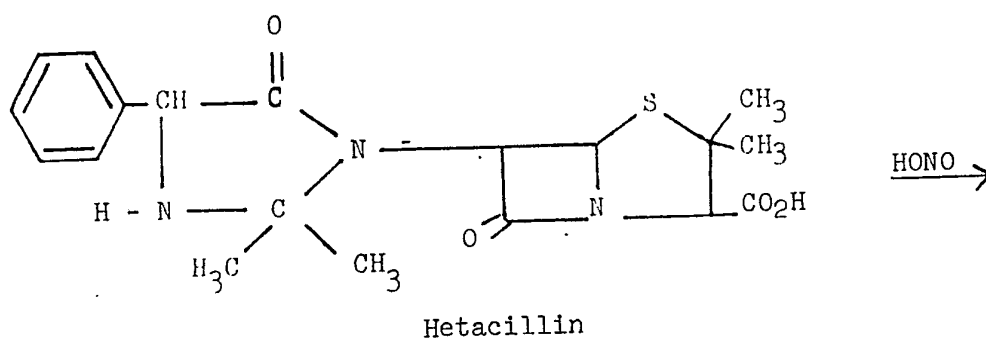
Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt N-nitrosoheta-cephalexinester til anvendelse som mellemprodukt til fremstilling af det antibakterielle middel cephalixin.

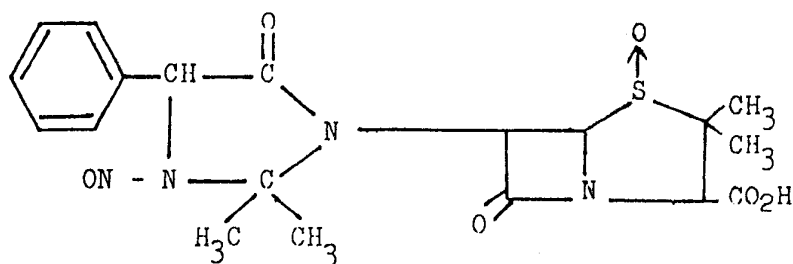
Cephalexin er det trivielle navn for 7-( $\alpha$ -aminophenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre. En beskrivelse af cephalixin kan f.eks. findes i engelsk patentskrift nr. 1.174.335.

En penicillinsulfoxidesters omdannelse (ved hjælp af opvarmning under tilstedeværelse af en stærk syre) til den tilsvarende ester af et lignende N-acyleret derivat af 7-ADCA er blevet omtalt i litteraturen. Penicillinsulfoxidesterens sidekæde er normalt den, som forefindes hos en penicillin opnået ved gæring, såsom penicillin G eller V, og produktet er en ester, som må spaltes, såsom ved hydrogenering, til frembringelse af den aktive, frie syreform af det endelige 7-

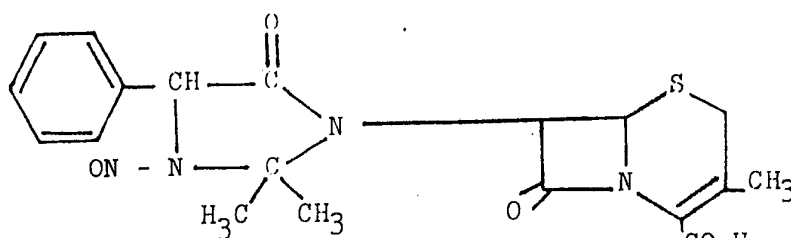
-ADCA derivat. Når disse hidtil kendte omdannelsesmetoder anvendes til fremstilling af cephalalexin, kan der blandt ulemperne nævnes nødvendigheden af at udføre en række omsætninger til erstatning af den originale sidekæde, når der som udgangsmateriale anvendes en penicillin fremkommet ved gæring, f.eks. penicillin V, samt nødvendigheden af, når der startes med den ønskede sidekæde, dvs.  $\alpha$ -aminobenzyl, først at indføre og senere fjerne blokerende grupper for både  $\alpha$ -aminogruppen og carboxylgruppen.

I belgisk patentskrift nr. 765.596 beskrives fremstilling af cephalalexin ud fra hetacillin ved en rækkefølge af trin omfattende nitrosering eller formylering til dannelse af N-nitroso- eller N-formylhetacillin, oxidation til dannelse af det tilsvarende sulfoxid, termisk omlejring af sulfoxidet under tilstedeværelse af en sur katalysator til dannelse af N-nitroso- eller N-formylhetacephalexin, spaltning af nitroso- eller formylgruppen til dannelse af hetacephalexin, og hydrolyse af hetacephalexin til dannelse af det ønskede cephalalexin som slutprodukt. Den der omhandlede fremgangsmåde kan belyses ved reaktionsrækken, som er vist nedenfor.



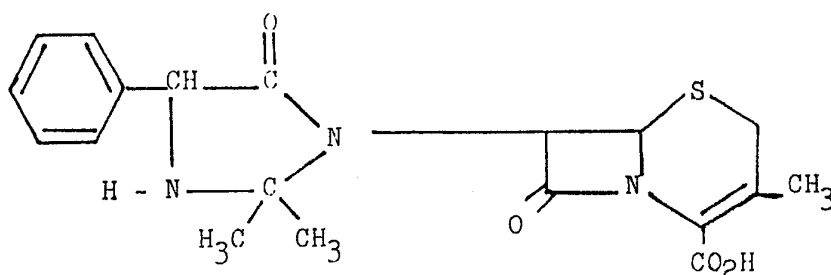


N-nitrosohetacillinsulfoxid

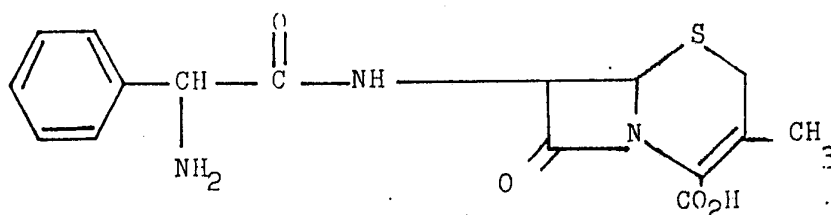
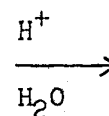


N-nitrosohetacephalexin

HCl i dioxan



Hetacephalexin



Cephalixin

På grundlag af eksemplerne i det tilsvarende USA-patentskrift nr. 3.714.146 kan beregnes et udbytte af N-nitrosohetacephalexin ud fra N-nitrosohetacillinsulfoxid på 11 til 36 procent. Opfinderne, Gottstein et al., har endvidere opgivet et udbytte på 32% i J. Organic Chemistry, 37, 2765 (1972).

Det har nu uventet vist sig, at benzhydrylesteren af N-nitrosohetacephalexin kan fås i væsentligt større udbytte ved at foretage ringudvidelsen på den tilsvarende benzhydrylester af N-nitrosohetacillinsulfoxid, hvorefter der ved fraspaltning af benzhydrylgruppen fra N-nitrosohetacephalexinesteren kan opnås et samlet udbytte af

Det er ganske vist kendt at beskytte penicillinsulfoxiders carboxygruppe i form af en benzhydrylester før ringudvidelsen til den tilsvarende cephalosporanforbindelse, men det kunne ikke forventes, at netop benzhydrylesteren skulle være en særlig velegnet beskyttende gruppe for N-nitrosohetacillinsulfoxid, hvor nitrogenatomet i 6-stillingen er bundet til 3 carbonatomer, hvorfor denne forbindelse ikke har egentlig penicillin-struktur og korrekt må kaldes et sinicinat.

CC1(C)C(=O)N(C1)C(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3CN(C)C(=O)[C@H](c1ccccc1)N[C@@H]2C[C@H](OC(=O)C(c3ccccc3)(c4ccccc4)C)c3ncn3S(=O)(=O)C2

hvorefter man opvarmer benzhydrylesteren i et organisk opløsningsmiddel under tilstedeværelse af en sur katalysator til frembringelse af N-nitrosohetacephalexinbenzhydrylesteren ifølge opfindelsen.

Cephalexin kan herefter fremstilles ved fjernelse af benzhydrylestergruppen til fremstilling af N-nitrosohetacephalexin, fraspaltning af N-nitrosogruppen til fremstilling af hetacéphalexin, og hydrolysering af hetacephalexin til cephalexin.

Ved den ovennævnte opvarmning af benzhydrylesteren af N-nitrosohetacillinsulfoxid foretrækkes det at anvende et svagt basisk organisk opløsningsmiddel, under tilstedeværelse af en sur katalysator, helst en katalysator omfattende en syre og en nitrogenbase med en  $pK_b$ -værdi, som ikke er under 4.

Ved nitroseringen af hetacillin beskyttes hetacillinudgangsmaaterialets 3-iminogruppe mod de efterfølgende procestrin ved hjælp af nitrosering. En foretrukken fremgangsmåde til nitrosering omfatter, at en vandig suspension af hetacillin syrnes til  $pH$ -værdien ca. 2 med saltsyre eller fortyndet svovlsyre, indtil alt går i opløsning, hvorpå opløsningen afkøles til ca.  $10^{\circ}C$ , hvorefter der tilsættes natriumnitrit i små mængder under omrøring til fremstilling af N-nitrosohetacillin.

Det iminobeskyttede hetacillin eller et salt heraf oxideres ved hjælp af kendte fremgangsmåder til fremstilling af det tilsvarende sulfoxid. Hetacillinet omsættes med oxidationsmidlet i en mængde, der er således, at der mindst forefindes ét atom aktivt oxygen pr. atom thiazolidinsvovl. Egnede oxidationsmidler omfatter f.eks. natriummetaperiodat, hydrogenperoxid, pereddikesyre, monoperphthalsyre og m-chlorperbenzoesyre. De bedste resultater fås, når natriummetaperiodat anvendes som oxidationsmiddel ved en  $pH$ -værdi under 5. Reaktionsblandingen holdes under  $pH$ -værdien 5 for at forhindre eller i det mindste mindske C-6 epimerdannelse.

N-nitrosohetacillinsulfoxidets omdannelse til benzhydrylestermellemproduktet kan udføres ved forestringsmetoder, der som sådanne er kendte for fagfolk. En foretrukken fremgangsmåde til esterdannelse omfatter, at man behandler N-nitrosohetacillinsulfoxid med diphenyldiazomethan som vist i eksemplerne nedenfor.

N-nitrosohetacillinsulfoxidbenzhydrylesteren omdannes til cephalosporinestermellemproduktet ved opvarmning til forhøjede temperaturer under tilstedeværelse af en sur katalysator. Eksempler på egnede sure katalysatorer er svovlsyre, phosphorsyre og andre mineralsyrer, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, naphthalensulfonsyre og andre sulfonsyrer, samt eddikesyreanhydrid, benzoeanhydrid og andre anhydrider.

Ved den termiske omlejring har den fordelagtigste katalysator vist sig at være en katalysator omfattende en nitrogenbase med en  $pK_b$ -værdi, som ikke er mindre end 4, og en syre, som vil danne salte eller komplekser, hvilket salt kan dannes in situ i reaktionsblandingen. Den sure del af denne katalysator bør fortrinsvis være en polybasisk syre, såsom en phosphorholdig syre.

Den phosphorholdige syre kan være orthophosphor-, polyphosphor-, pyrophosphorsyre eller phosphorsyrling, eller den kan være en phosphonsyre. Phosphonsyren kan være en alifatisk, en aralifatisk eller en arylphosphonsyre; den alifatiske, den aralifatiske eller aryliske gruppe af en sådan phosphonsyre kan være en carbonhydridgruppe (f.eks. en lavere alkyl-, lavere alkylphenyl- eller phenylgruppe) eller en carbonhydridgruppe substitueret med f.eks. et halogenatom eller en nitrogruppe. Eksempler på alifatiske phosphonsyrer omfatter lavere alkyl- og substituerede (f.eks. med halogen) lavere alkylphosphonsyrer, såsom methanphosphonsyre, ethanphosphonsyre, dichlormethanphosphonsyre, trichlormethanphosphonsyre og iodmethanphosphonsyre. Eksempler på arylphosphonsyrer omfatter benzen og substituerede (f.eks. med halogen eller nitro) benzenphosphonsyrer, f.eks. brombenzenphosphonsyrer og nitrobenzenphosphonsyrer.

Betegnelsen "nitrogenbase" anvendes heri som et bekvemt udtryk for et basisk materiale, som indeholder nitrogen, skønt det kan omfatte andre heteroatomer, såsom oxygen. Det foretrækkes imidlertid, at der anvendes svagt basiske, organiske aminer. Baser, som kan anvendes, har en  $pK_b$ -værdi for protonfraspaltning, hvilken værdi ikke er mindre end 4 (dvs. som målt i vand ved 25°C). Basen kan være en polyvalent base med en nitrogenholdig gruppe, som har en sådan  $pK_b$ -værdi for første dissociationstrin. Baserne kan fortrinsvis i vand have en  $pK_b$ -værdi, som ikke er mindre end 7.

Den organiske base kan være primær, sekundær eller tertiær. Det foretrækkes imidlertid, at der anvendes svage, heterocykliske, tertiære baser. Eksempler på sådanne tertiære organiske baser er de umættede heterocykliske baser, såsom pyridin, quinolin, isoquinolin, benzimidazol og homologe heraf, f.eks. de alkylsubstituerede pyridiner og quinoliner, såsom  $\alpha$ -,  $\beta$ - og  $\gamma$ -picoliner samt 2- og 4-methylquinoliner. Andre substituerede heterocykliske baser, som kan anvendes, omfatter baserne, som er substitueret med halogen (f.eks. chlor eller brom), acyl (f.eks. formyl- eller acetyl-), acylamido (f.eks. acetamido), cyano, carboxy, aldoximino og lignende.

Andre organiske baser, som kan anvendes, omfatter anilin og aniliner, som er substitueret i kernen, såsom halogenaniliner (f.eks. o-chloranilin, m-chloranilin og p-chloranilin); alkylaniliner (f.eks.

o-methylanilin og m-methylanilin); hydroxy- og (lavere)alkoxyaniliner, (f.eks. o-methoxyanilin og m-hydroxyanilin); nitroaniliner (f.eks. m-nitroanilin) samt carboxyaniliner (f.eks. m-carboxyanilin), såvel som N-(lavere)-alkylaniliner (f.eks. N-methylanilin) og N,N-di(lavere)alkylaniliner.

De foretrukne klasser af katalytiske systemer er de, som fås ved omsætning af en phosphorholdig syre med en nitrogenbase. Fordelagtige resultater har været opnået, når der som katalysator anvendes salt af orthophosphorsyre. Der fås imidlertid lige så gode resultater, når katalysatoren dannes in situ. Katalysatorsystemer fås ved at omsætte i det væsentlige molære ækvivalenter af en syre med en aromatisk heterocyklisk tertiær organisk nitrogenbase i et svagt basisk opløsningsmiddel. Fordelagtige resultater fås, når der som katalysator anvendes komplekser af pyridin, quinolin, isoquinolin eller derivater deraf, substitueret med lavere alkyl, halogen, acyl, acylamido, cyano, carboxy, eller aldoximino.

Særligt foretrukne komplekser af nitrogenbaser er de forbindelser, som fås ved omsætning af en phosphorholdig syre med en aromatisk heterocyklisk tertiær organisk nitrogenbase. Når der ved den omhandlede fremgangsmåde anvendes et orthophosphorsyre- eller et phosphonsyresalt af pyridin, quinolin, isoquinolin eller sådanne baser substitueret med f.eks. lavere alkyl, halogen, acyl, acylamido, cyano, carboxy eller aldoximino, fås fordelagtige resultater. De nyttige katalysatorer omfatter således pyridin, 2-methyl- og 4-methylpyridin, quinolin- og isoquinolinsaltene af orthophosphor-, methanphosphon-, ethanphosphon-, iodmethanphosphon-, dichlormethanphosphon-, trichlormethanphosphon-, brombenzenphosphon- samt nitrobenzenphosphonsyrer.

Det ved den omhandlede fremgangsmåde anvendte katalytiske system, syre-nitrogenbase, kan fås fra sådanne mængder af syre og base, at en eller flere af de sure funktioner er delvis neutraliseret af basen og opløsningsmidlet. I almindelighed anvendes mindre end en molær mængde nitrogenbase, således at katalysatoren ud over saltet også omfatter nogen fri syre.

Det optimale forhold mellem syre og base vil for det katalytiske system afhænge af forskellige faktorer omfattende syrens og basens art, såvel som arten af penicillansyresulfoxidet. Det optimale forhold kan også fastlægges ved forudgående forsøg og afprøvninger.

Et foretrukket katalytisk system til anvendelse ved den omhandlede fremgangsmåde er det system, som fås ved omsætning af 1 mol pyridin og 2 mol orthophosphorsyre i dioxan.

Endnu et foretrukket katalytisk system til anvendelse ved den

omhandlede fremgangsmåde dannes ud fra quinolin og orthophosphorsyre i et svagt basisk opløsningsmiddel (f.eks. dioxan). Denne katalysator fås ved omsætning af i det væsentlige et molækvivalent quinolin og to molækvivalenter orthophosphorsyre.

Ved den omhandlede fremgangsmåde udføres omlejringen i et organisk opløsningsmiddel til regulering af surhedsgrad, homogenitet og temperatur. Normalt vil penicillinsyrens sulfoxidester være opløst i det organiske opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet bør i det væsentlige være inert overfor N-nitrosohetacillinsulfoxidesteren og overfor N-nitrosohetacephalexinsulfoxidesteren, som fremstilles ved omlejringen. De foretrukne opløsningsmidler til anvendelse med den sure katalysator er eddikesyreanhydrid og tetramethylurea. Andre særligt egnede opløsningsmidler omfatter ketoner, som koger mellem 75 og 120°C, estere kogende fra 75 til 140°C, dioxan og diethylenglycoldimethylether (diglyme). Alifatiske ketoner og estere med passende kogepunkter omfattende ethylmethylketon, isobutylmethylketon, methyl-n-propylketon, n-propylacetat, n-butylacetat, isobutylacetat, sec-butylacetat og diethylcarbonat er belysende eksempler på de ketoner og estere, som kan anvendes ved den termiske omlejring. Disse opløsningsmidler kan optage protoner hidrørende fra en stærk syre, og kan som sådanne anses for at være svage basiske organiske opløsningsmidler.

Den tid, som er nødvendig til opnåelse af de maksimale udbytter ved omlejringen, varierer i overensstemmelse med det særlige opløsningsmiddel og den temperatur, som anvendes. Omlejringerne udføres bekvemt ved kogepunktet for det udvalgte opløsningsmiddel, og for de opløsningsmidler, som koger i den nedre del af de ovenfor anførte intervaller, kan tilsvarende længere reaktionstid, f.eks. indtil 48 timer, være påkrævet sammenlignet med, hvad tilfældet er for de opløsningsmidler, som koger ved højere temperaturer. F.eks. kræver omlejring i dioxan normalt et tidsrum på 7-15 timer til opnåelse af optimale resultater, hvorimod de omlejringer, som udføres i methylisobutylketon normalt kræver tidsrum fra 1 til 8 timer. Ved omlejringerne afhænger udbytterne, skønt i mindre udstrækning, at katalysatorens koncentration i opløsningsmidlet, idet tilsvarende længere reaktionstider er nødvendige ved lavere katalysatorkoncentrationer.

Det foretrækkes særligt at anvende dioxan som organisk opløsningsmiddel, da penicillansyresulfoxider kan opløses i dette opløsningsmiddel i store koncentrationer, og i almindelighed reduceres udbyttet ikke ved forøgelse af koncentrationen indtil koncentrationer af størrelsesordenen 35%.

Mængden af syre, som anvendes ved omlejringen, bør i almindelighed ikke overstige 1,0 mol pr. mol penicillansyresulfoxid; det fore-

trækkes imidlertid at anvende syren i en mængde fra 0,05 til 0,5 mol pr. mol penicillansyresulfoxid.

Mængden af nitrogenbase, som anvendes ved omlejringen, bør i almindelighed ikke overstige 1,0 mol pr. mol penicillansyresulfoxid. Det foretrækkes imidlertid, at nitrogenbasen anvendes i mængder fra 0,025 til 0,25 mol pr. mol penicillansyresulfoxid.

Det til omlejringen passende tidsrum kan bestemmes ved at afprøve reaktionsopløsningen på en eller flere af følgende måder:

1. Tyndtlagskromatografi, f.eks. på silicagel, idet der anvendes 3:1:1 n-butanol-eddikesyre-vand som elueringsmiddel, og idet pletterne gøres synlige ved behandling med svovlsyretåge.

2. Bestemmelse af drejning efter passende fortynding af reaktionsblandingen, f.eks. med chloroform.

3. Bestemmelse af U.V. spektret for en prøve af reaktionsblandingen, som passende er fortyndet med ethylalkohol. Denne bestemmelse kan ikke bruge, når der anvendes ketongruppeholdige opløsningsmidler som reaktionsmedium.

4. NMR (kernemagnetisk resonans).

Skønt tilfredsstillende udbytter kan opnås ved udførelse af omsætningen under normal tilbagesvaling, er det muligt at forbedre udbytterne ved i kølerens tilbageløbsrør at indsætte et tørremiddel, (f.eks. aluminiumoxid, calciumoxid, natriumhydroxid eller molekylsier), som er inert overfor opløsningsmidlet, til fjernelse af vand, som dannes under omsætningen. Alternativt kan vand, som dannes under omsætningen fjernes ved anvendelse af en fraktionskolonne, idet vandet, som dannes, fjernes ved fraktioneret destillation.

Ved afslutningen af den termiske omlejring kan den beskyttende benzhydrylestergruppe fjernes ved sur hydrolyse, fortrinsvis ved hjælp af trifluoreddikesyre og anisol. Den beskyttende nitrosogruppe i N-nitrosohetacephalexin kan derpå fraspaltes, og det således dannede hetacephalexin derpå hydrolyseres til dannelsen af cephalalexin. Nitrosogruppen kan fraspaltes ved hjælp af sur hydrolyse, f.eks. med tør HCl i dioxan, katalytisk hydrogenering, f.eks. med H<sub>2</sub> og Raney-nikkel eller reduktion med zink og eddikesyre. Hetacephalexin kan omdannes til cephalalexin enten ved sur eller basisk hydrolyse. Herefter kan denitroseringen og hydrolysen udføres uden isolation af hetacephalexin. Alternativt kan der udvælges en denitrosering, som minimaliserer hydrolyse og muliggør, at hetacephalexinproduktet kan isoleres før omdannelse til cephalalexin, f.eks. under anvendelse af tør hydrogenchlorid.

En fremgangsmåde til fremstilling af mellemproduktet ifølge opfindelsen belyses i det følgende nærmere i eksempel 1, mens anvendelsen af mellemproduktet til fremstilling af cephalexin belyses i eksempel 2. Alle temperaturer er angivet i °C.

#### Eksempel 1

#### Fremstilling af diphenylmethyl-6β-(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid

6-(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillansyre (N-nitrosohetacillin).

Til en suspension af 7,1 g (0,02 mol) hetacillin i 350 ml vand sættes ved stuetemperatur dråbevis 6N saltsyre, indtil alt hetacillin er opløst. Opløsningen afkøles i et isbad ved 10°C og dækkes med 100 ml ethylacetat. Der tilsættes ialt 1,4 g (0,02 mol) natriumnitrit opløst i 25 ml vand i små mængder i løbet af en 5 minutters periode. Opløsningen omrøres i 20 minutter ved 10°C, og ethylacetatlaget fraskilles, udvaskes med vand og inddampes ved 5°C under reduceret tryk (15 mm) til en gul olie, som efter opslæmning med ether udkrystalliserer. Produktet omkrystalliseres fra methanol-vand til dannelse af 4,5 g krystaller (54% udbytte). Smeltepunkt 195°C (dekomponering).

Analyse beregnet for  $C_{19}H_{24}N_4O_5S$ : C: 54,54, H: 5,30, N: 13,39

Fundet: C: 54,55, H: 5,58, N: 13,33.

IR (KBr) 2800 - 3600  $cm^{-1}$  (carboxyl OH), 1803 og 1790 ( $\beta$ -lactam

$C=O$ ) 1750 og 1730 (carboxyl  $C=O$  og imidazolidinon  $C=O$ ), 700 ( $C_6H_5^-$ );  
nmr (DMSO  $d_6$ ), 7,30 dpm  $\delta$  (S, 5,  $C_6H_5^-$ ), 5,64 (S, 1  $\gg$ -CH-N), 5,60 (d, 1, J = 4 cps, NCHCO), 5,45 (d, 1, J = 4 cps, NCHS), 4,35 (S, 1, NCHCO), 2,00 (S, 6,  $CH_3CH_3CN$ ), 1,48 (S, 6,  $CH_3CH_3CS$ ).

6-(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillansyresulfoxid (N-nitrosohetacillinsulfoxid)

Der opløses ialt 10 g (0,024 mol) 6-(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillansyre i 100 ml vand ved pH-værdien 8 gennem dråbevis tilsætning af 10% natriumhydroxid. Der tilsættes efter afkøling til 0°C en opløsning af 6 g (0,025 mol) natriummetaperiodat i 100 ml vand, og der omrørtes i 3 timer. pH-værdien af opløsningen sænkedes til 2 med 1:1 phosphorsyre. Produktet ekstraheredes med ethylacetat, udvaskedes med vand, og opløsningen destilleredes azeotropt til en olie, som ved opslæmning med ether

udkrystalliserede til dannelse af 6,5 g hvide krystaller med smeltepunkt  $>160^{\circ}$  (langsom dekomponering). En prøve til analyse omkrystalliseredes fra dimethylformamid samt vand.

Analyse beregnet for  $C_{19}H_{22}N_4S$ : C: 52,52, H: 5,11, N: 12,92

Fundet: C: 52,66, H: 5,37, N: 13,45.

IR (KBr)  $3540\text{ cm}^{-1}$  (hydrat OH),  $2400 - 3400$  (carboxy OH),  $1804$

( $\beta$ -lactam  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}$ ),  $1720 - 1750$  (imidazolidinon  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}$  og carboxyl  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ ),  $1050$  ( $\text{S} \rightarrow \text{O}$ ),  $705$  ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ); nmr (DMSO  $d_6$ ),  $7,32$  dpm  $\delta$  ( $\text{S } 5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5-$ ),  $5,77$  ( $\text{S}$ ,  $1$ ,  $\text{>CH-N}$ ),  $5,72$  (d,  $1$ ,  $J = 4,5$  cps NCHCO),  $4,83$  (d,  $1$ ,  $J = 4,5$  cps, NCHS),  $4,30$  ( $\text{S}$ ,  $1$ , NCHCO),  $2,12$  og  $2,05$  ( $\text{S}$ ,  $\text{S}$ ,  $6$   $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CN}$ ),  $1,47$  og  $1,20$  ( $\text{S}$ ,  $\text{S}$ ,  $3$ ,  $3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{Cs}$ ).

Diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid

En opløsning af  $12\text{ g}$  ( $0,028\text{ mol}$ ) nitrosohetacillinsulfoxid og  $7\text{ g}$  ( $0,036\text{ mol}$ ) diphenyldiazomethan (J.B. Miller, J. Org. Chem. **24**, **560** (1959)) i  $400\text{ ml}$  ethylacetat omrørtes ved stuetemperatur i  $3$  timer. Derpå udvaskedes reaktionsblandingen successivt med vand, en mættet  $\text{NaHCO}_3$ -opløsning, vand,  $5\%$   $\text{HCl}$ , vand og til sidst med en mættet  $\text{NaCl}$ -opløsning, hvorpå produktet tørredes med vandfri  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtratet indampedes til tørhed under reduceret tryk under  $40^{\circ}$ . Olieremanensen tritureredes med ether-n-hexan til dannelse af  $15,3\text{ g}$  ( $92\%$ ) af den ønskede ester, diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid, som smeltede ved  $115-120^{\circ}$ .

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $1800$  ( $\beta$ -lactam  $\text{C}=\text{O}$ ),  $1740$  og  $1720$  (ester  $\text{C}=\text{O}$  og imidazolidinyl  $\text{C}=\text{O}$ ).

NMR (DMSO- $d_6$ , dpm):  $0,98$  ( $3\text{H}$ , s,  $\text{CH}_3$ ),  $1,47$  ( $3\text{H}$ , s,  $\text{CH}_3$ ),  $2,04$  ( $3\text{H}$ , s,  $\text{CH}_3$ ),  $2,08$  ( $3\text{H}$ , s,  $\text{CH}_3$ ),  $4,58$  ( $1\text{H}$ , s, C-3 H),  $4,78$  ( $1\text{H}$ , d,  $4\text{ Hz}$ , C-5 H),  $5,65$  ( $1\text{H}$ , s,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH-N}$ ),  $5,66$  ( $1\text{H}$ , d,  $4\text{ Hz}$ , C-6 H),  $6,85$  ( $1\text{H}$ , s,  $\text{CO}_2\text{CHPh}$ ),  $7 - 7,5$  ( $15\text{H}$ , m, arom-H).

Fremstilling af mellemproduktet diphenylmethyl-7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

(a) Termisk omlejring af diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid med syre-nitrogenbasekatalysator.

I 2 timer tilbagesvales en omrørt opløsning af 2,4 g (4 mmol) diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid og 0,49 g (2 mmol) monopyridinium-dichlormethanphosphonat i 20 ml tør dioxan under tilstedeværelse af 5 g molekylsier. Derpå inddampedes denne reaktionsblanding til tørhed under reduceret tryk, og remanensen opløstes i 200 ml ethylacetat. Opløsningen udvaskedes successivt med vand, en mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, vand, 5% HCl, vand og til sidst med en mættet natriumchloridopløsning, hvorpå den tørredes med vandfri natriumsulfat. Efter behandling med aktivt carbon inddampedes filtratet under reduceret tryk under 40<sup>0</sup>, og remanensen tritureredes med ether-n-hexan (50 ml, 300 ml) til dannelse af 1,9 g (82%) af den ønskede cephalosporinester, diphenylmethyl-7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat; smeltepunkt 125-130<sup>0</sup>C (dekomponering. IR- og NMR-spektrene var identiske med spektret for diphenylmethyl-7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat fremstillet ved forestring af nitrosohetacephalexin.

(b) Termisk omlejring af diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid med sur katalysator.

En opløsning af 2,4 g (4 mmol) af diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid og 500 mg toluensulfonsyre i 25 ml tetramethylurea opvarmedes til 135<sup>0</sup> i 2 timer under tilstedeværelse af 5 g molekylsier under omrøring. Den farvede reaktionsblanding inddampedes ved 40<sup>0</sup> og 1 mm Hg, og remanensen opløstes i 200 ml ethylacetat. Ethylacetatopløsningen oparbejdedes på samme vis som beskrevet under (a) til dannelse af 1,26 g (54%) diphenylmethyl-7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, som var identisk med en prøve fremstillet ved en alternativ fremgangsmåde.

(c) Termisk omlejring af diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid med sur katalysator.

En opløsning af 2,4 g (4 mmol) diphenylmethyl-6 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanatsulfoxid og 2,5 g eddikesyreanhydrid i 50 ml dimethylformamid (DMF) opvarmedes til 130<sup>0</sup> i 1 time under omrøring. Den farvede reaktionsblanding inddampedes ved 40<sup>0</sup> og 6 mm Hg, og remanensen opløstes i 200 ml ethylacetat. Ethylacetatopløsningen oparbejdedes på den ovenfor under (a)

beskrevne måde til dannelse af 1,5 g (64%) diphenylmethyl-7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, som viste sig at være identisk med en prøve fremstillet ved en alternativ fremgangsmåde.

## Eksempel 2

### Anvendelse af mellemproduktet til fremstilling af cephalixin

7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre

En opløsning af 1,17 g (2 mmol) diphenylmethyl-7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat i 1 ml anisol tilsattes ved 0° 3 ml trifluoreddikesyre (TFA), og blandingen omrørtes ved 5-10° i 5 minutter. Til den brunfarvede reaktionsblanding sættes 100 ml ether til separering af 285 mg rå 7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre, som opsamledes ved filtrering. Ved indampning af filtratet i vakuum til 20 ml efterfulgt af tilsætning af 200 ml n-hexan fremkom anden fraktion (412 mg). Første og anden fraktion forenedes og udvaskedes grundigt med 30 ml ether til dannelse af 550 mg (66%) af det ønskede produkt, 7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre; smeltepunkt 170-180°. Dette produkt viste sig ved tyndtlagskromatografi  $R_f$  0,35 (silicagel, opløsningsmiddel; EtOH) at være identisk med den 7 $\beta$ -(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre, som fremstilledes ved en alternativ fremgangsmåde, hvilket også fremgår af de sammenfaldende smeltepunkter.

7-(D-2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre (hetacephalexin)

Til 1 g (0,0025 mol) af 7-(D-2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 50 ml dioxan (renset ved passage gennem en aluminiumoxidkolonne) sættes tør hydrogenchlorid i 5 minutter ved stuetemperatur. Opløsningen indampedes ved 30° (15 mm) til en gummi, som opslæmmedes med ethylacetat og opsamledes. Faststoffet opløstes derpå i vand (50 ml) og overførtes til baseform med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning til pH-værdien 4,8. Derpå filtreredes blandingen, og filtratet indampedes ved 30° (15 mm) til et glasagtigt materiale, som yderligere tørredes ved azeotropisk destillation med ethylacetat. Udbyttet af na-

triumsaltet var 600 mg, og produktet identificeredes som natriumsaltet af 7-(D-2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre (hetacephalexin); smeltepunkt  $205^{\circ}\text{C}$  (dekomponering).

Analyse beregnet for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C: 53,39, H: 5,19, N: 9,8

Fundet: C: 53,63, H: 5,00, N: 9,76.

$\text{H}_2\text{O}$  4,30 (Karl Fischer).

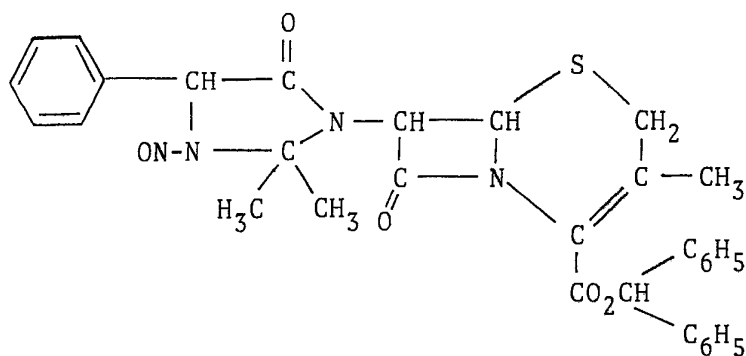
IR (KBr);  $3600\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ , NH,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  og CH'S)  $1760\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactamcarbonyl),  $1690\text{ cm}^{-1}$  (amidcarbonyl)  $1590\text{ cm}^{-1}$  (carboxylatcarbonyl og C=C),  $710\text{ cm}^{-1}$  mono.

7-(D- $\alpha$ -aminophenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre  
(cephalexin)

Ca. 200 mg natriumhetacephalexin opløstes i den minimale mængde vand (ca. 1 ml), syrnedes til pH-værdien 4-5 med eddikesyre og bibeholdtes ved  $5^{\circ}\text{C}$  natten over. Det krystallinske faststof opsamledes, udvaskedes med vand og til sidst med acetone til efter tørring ved stuetemperatur (15 minutter) over  $\text{P}_2\text{O}_5$  at tilvejebringe 60 mg krystallinsk cephalaxin; smeltepunkt  $195^{\circ}$  (dekomponering). NMR- og IR-analyserne viste, at denne prøve var identisk med stoffet kendt som cephalaxin.

P a t e n t k r a v

N-nitrosohetacephalexinester til anvendelse som mellemprodukt til fremstilling af cephalaxin, k e n d e t e g n e t ved, at den har formlen:

Fremdragne publikationer:


---