

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 153949 B



(21) Patentansøgning nr.: 0691/74

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 401/12

(22) Indleveringsdag: 08 feb 1974

C 07 D 403/12

(41) Alm. tilgængelig: 10 aug 1974

C 07 D 501/22

(44) Fremlagt: 26 sep 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 feb 1973 GB 06576/73

(71) Ansøger: *GIST-BROCADES N.V.; Wateringseweg 1; Delft, NL

(72) Opfinder: Jan *Verweij; NL, Hong Sheng *Tan; NL

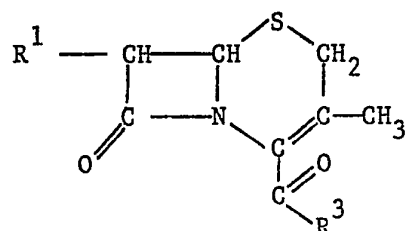
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Azetidinderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af delta3-desacetoxycephalosporansyrederivater og fremgangsmåde til fremstilling af disse azetidinderivater

(56) Fremdragne publikationer

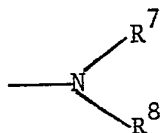
DK 153949 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte azetidinderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater med den almene formel

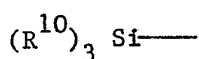


VIII

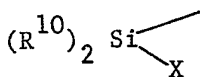
hvor R^1 betegner en acylamidogruppe, og R^3 betegner en aminogruppe med formelen



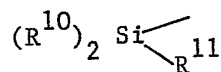
hvor R^7 betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_4 -alkylgruppe, og R^8 betegner en C_1 - C_4 -alkylgruppe, eller R^3 betegner en N,N' -disubstitueret hydrazinogruppe, hvori substituenterne er C_1 - C_4 -alkylgrupper, f.eks. en N,N' -diisopropylhydrazinogruppe, eller R^3 betegner gruppen $-OR^9$, hvori R^9 betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_4 -alkylgruppe, hvilken gruppe kan være substitueret med 1 til 3 halogenatomer eller med 1 eller 2 phenylgrupper, hvori phenylgrupperne kan være substitueret med en methoxy- eller en nitrogruppe, eller R^9 betegner en phenacylgruppe eller en saltdannende kation, eller R^3 betegner gruppen $OR^{9'}$, hvor $R^{9'}$ betegner en silylgruppe med en af følgende formler:



IVA

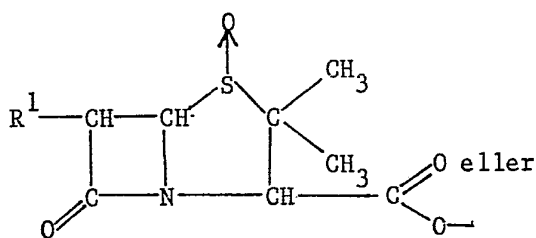


IVB

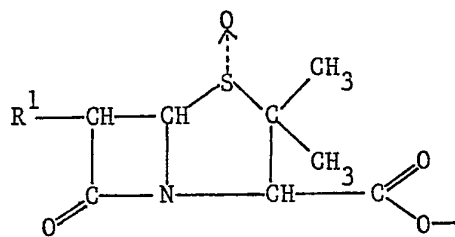


IVC

hvor symbolerne R^{10} er ens eller forskellige og hver betegner en C_1 - C_4 -alkyl- eller -alkoxygruppe, eventuelt substitueret med 1-3 halogenatomer eller en phenylgruppe, X betegner et halogenatom, og R^{11} betegner en penicillansulfoxidacylgruppe med den almene formel

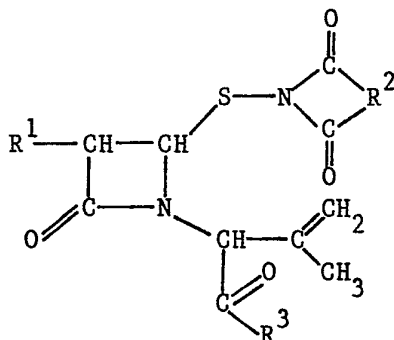


IIIC



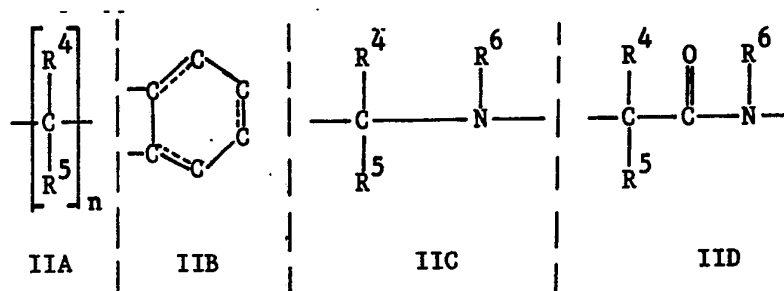
IIID

hvor R^1 har den ovennævnte betydning, hvilke azetidinderivater er ejendommelige ved, at de har den almene formel



I

hvor R^1 og R^3 har de ovennævnte betydninger, og R^2 betegner en gruppe med én af følgende formler



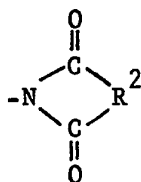
hvor R^4 , R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_4 -alkyl- eller -alkenylgruppe, n er 2 eller 3, og - i tilfælde af at formel IIB betegner en phenylgruppe - denne gruppe kan bære 1-4 yderligere substituerter valgt blandt halogenatomer og C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkenyl- og phenylgrupper, og tilsvarende azetidinderivater med formlen I, hvori dobbeltbindingen i propenylsidekæden er flyttet fra 2- til 1-stillingen. I nærværende beskrivelse vil de sidstnævnte azetidinderivater blive betegnet med udtrykket "iso-azetidinderivater".

Med udtrykket "acylamido" menes enhver af fagmanden kendt acylamidogruppe i både naturlige og syntetiske penicilliner og cephalosporiner.

Med udtrykkene " C_1 - C_4 -alkyl" og " C_1 - C_4 -alkenyl" som anvendt i nærværende beskrivelse, alene eller sammen med andre angivne grupper, menes lige eller forgrenede alkyl- og alkenylgrupper indeholdende fra 1 til 4 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, allyl, isopropyl, butyl og t-butyl. Tilsvarende betyder udtrykket " C_1 - C_4 -alkoxy" som anvendt i nærværende beskrivelse, alene eller sammen med andre angivne grupper, lige eller forgrenede alkoxygrupper indeholdende fra 1 til 4 carbonatomer. De nævnte halogener kan være chlor, brom, iod eller fluor.

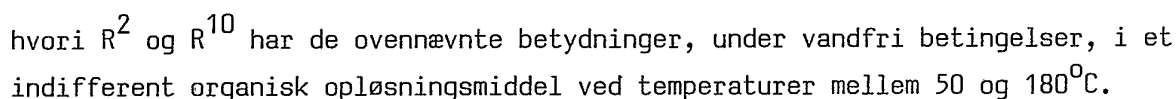
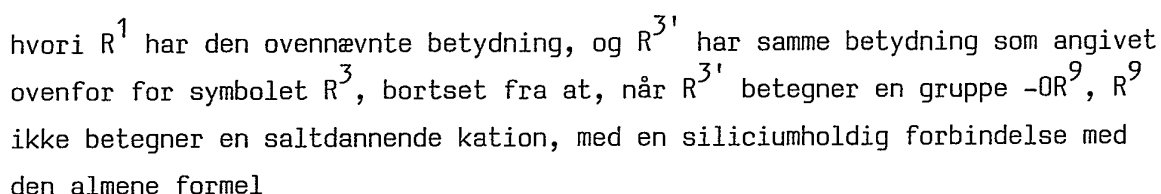
Med udtrykket "saltdannende kation" som anvendt for symbolet R^9 menes alkalimetall- og jordalkalimetallioner, f.eks. natrium-, kalium- og calciumioner.

Symbolerne R^4 , R^5 og R^6 i formlerne IIA til IID betegner fortrinsvis et hydrogenatom eller en methyl- eller ethylgruppe. Passende grupper gengivet ved formlen:



er f.eks. succinimido, phthalimido, hexahydrophthalimido, 1,5,5-trimethylhydantoin-3-yl, 3,3-dimethylglutarimido, 3-ethyl-3-methylglutarimido og 5-ethyl-1-methyl-5-phenyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-3-yl. R^3 betegner fortrinsvis gruppen $-OR^9$, hvori R^9 betegner et hydrogenatom, en methyl- eller benzylgruppe eller

Opfindelsen angår også en særlig fremgangsmåde til fremstilling af azetidinderivater med den almene formel I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter et penicillansyresulfoxidderivat med den almene formel



Som det fremgår af formlerne III kan oxygenatomet i sulfoxidgruppen være i β - eller α -stilling i forhold til penicillinkernen. I nærværende beskrivelse betegnes disse isomere som henholdsvis S- og R-sulfoxider.

Symbolet $R^{3'}$ i udgangsmaterialerne med formlerne IIIA og IIIB er fortrinsvis en gruppe $-OR^9$ eller $-OR^{9'}$, hvori R^9 betegner et hydrogenatom, en methyl- eller benzylgruppe, og $R^{9'}$ betegner en silylgruppe som defineret ovenfor. Egnede silylgrupper er f.eks.:

triethoxysilyl, tributoxysilyl, dimethoxymethylsilyl, diethoxymethylsilyl, dimethylmethoxysilyl, dimethylethoxysilyl, butoxydimethylsilyl, tri(2-chlorethoxy)silyl, tri(2-chlorpropoxy)silyl, trimethylsilyl eller diphenylmethylsilyl.

Der kan benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 3-9.

Omsætningen udføres fordelagtigt ved en temperatur på mellem 70 og 120°C, afhængig af tilbagesvalingstemperaturen af det anvendte opløsningsmiddel. Reaktions-tider på 15 minutter til 1 dag viste sig at være nødvendige til opnåelse af

af gode udbytter (f.eks. på op til 70% af det teoretiske udbytte) i det anførte temperaturområde.

Eksempler på siliciumholdige forbindelser med formlen V, der kan anvendes ved den ovennævnte fremgangsmåde, er succinimider, phthalimider, hexahydrophthalimider, hydantoiner, glutarimider og barbiturater, der er substitueret ved nitrogenatomet med gruppen $(R^{10})_3Si-$, hvori R^{10} har den ovennævnte betydning og fortrinsvis er en methylgruppe. Specielle eksempler på sådanne reaktanter er N-trimethylsilylsuccinimid, 3-trimethylsilyl-1,5,5-trimethylhydantoin, N-trimethylsilylphthalimid, N-trimethylsilylhexahydrophthalimid, N-trimethylsilyl-3,3-dimethylglutarimid, N-trimethylsilyl-3-ethyl-3-methylglutarimid og 3-trimethylsilyl-5-ethyl-1-methyl-5-phenyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin(3-trimethylsilyl-5-ethyl-1-methyl-5-phenyl-malonylurinstof).

Den molære mængde af den siliciumholdige forbindelse med formlen V, som skal anvendes, afhænger af betydningen af symbolet $R^{3'}$ i formlen IIIA eller B. Når det nævnte symbol betegner en hydroxygruppe, må der anvendes en tilstrækkelig mængde siliciumholdig forbindelse til at silylere carboxygruppen i penicillansulfoxidet, før den svovlholdige ring åbnes. Når $R^{3'}$ betegner en hydroxygruppe, anvendes der mindst 3 mol af siliciumreaktanten med formlen V pr. mol penicillansulfoxid. Der anvendes fordelagtigt endnu større molære mængder af siliciumreaktanten (op til 50 mol pr. mol sulfoxid). Den siliciumholdige forbindelse kan da også virke som det opløsningsmiddel, hvori reaktionen udføres.

Sædvanligvis sættes der imidlertid et yderligere opløsningsmiddel til reaktionsblandingen. De ved fremgangsmåden anvendte indifferente organiske opløsningsmidler er sådanne, som ikke kan påvirke reaktionen, dvs. at de består af molekyler, som ikke silyleres under de anvendte reaktionsbetingelser. Der anvendes fordelagtigt aprotiske polære opløsningsmidler. Eksempler på egnede opløsningsmidler er hexamethylphosphotriamid, dimethoxyethan, N,N-diethylmethylsulfonamid og methylisobutylketon. Foretrukne opløsningsmidler er benzen, toluen, acetonitril, benzonitril, nitrobenzen, N,N,N',N'-tetramethylurinstof, N-acetylsuccinimid, N-acetylphthalimid, 3-acetyl-1,5,5-trimethylhydantoin, dimethylacetamid og dimethylformamid. Særlig foretrukne er de sidstnævnte seks opløsningsmidler eller blandinger af disse. Undertiden kan udbyttet ved fremgangsmåden forbedres ved tilsætning af eddikesyre eller trimethylsilylacetat til reaktionsblandingen.

Når der anvendes udgangsmaterialer med formlen IIIA eller B i den frie syreform, dvs. når $R^{3'}$ betegner en hydroxygruppe, vil penicillansyresulfoxidet først silyleres ved reaktion med de siliciumholdige forbindelser med formlen V, hvorefter disse silylerede penicillansyresulfoxidderivater vil omdannes med yderligere mængder af de siliciumholdige forbindelser med formlen V til azetidinderivater med den almene formel I, hvori syregruppen også er silyleret.

Under de videre isolerings- og/eller rensningstrin fjernes silylgruppen igen fra azetidinformbindelsen, således at der opnås et azetidinderivat med den almene formel I i den frie syreform eller et salt heraf, dvs. hvori R^3 betegner en hydroxygruppe, eller R^3 er en gruppe $-OR^9$, hvori R^9 betegner en saltdannende kation som defineret ovenfor.

Hvorvidt azetidinderivatet med formel I opnås i form af en fri syre eller et salt heraf afhænger af de anvendte isolerings- og rensningsmetoder.

Når der anvendes udgangsmaterialer med formel IIIA eller B, hvori $R^{3'}$ er en gruppe $-OR^{9'}$, og $R^{9'}$ betegner en silylgruppe med formlerne IVA til C, vil fremgangsmåden selvsagt forløbe på samme måde og vil også give azetidinderivater med formel I i den frie syreform eller et salt heraf, opnået over tilsvarende, som mellemprodukter dannede silylerede azetidinderivater. Når på den anden side $R^{3'}$ i de som udgangsmateriale benyttede penicillansyresulfoxidderivater med formel IIIA eller B betegner en aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{smallmatrix}$, hvori R^7 og R^8 har de ovennævnte betydninger, eller betegner en N,N'-disubstitueret hydrazinogruppe som defineret ovenfor eller en gruppe $-OR^9$, hvori R^9 har den ovenfor for formel IIIA eller B

anførte betydning, men ikke betegner et hydrogenatom, vil reaktionen med en siliciumholdig forbindelse med formel V ikke påvirke gruppen $R^{3'}$, og følgelig er gruppen R^3 i det således opnåede azetidinderivat med den almene formel I identisk med gruppen $R^{3'}$ i penicillansulfoxid-udgangsmaterialet.

Azetidinderivater med formel I, hvori R^3 er en gruppe $-OR^9$, hvori R^9 betegner en (eventuelt substitueret) C_1-C_4 -alkylgruppe som defineret ovenfor for formel I, kan også fremstilles ved omdannelse af et azetidinderivat med formel I, hvori R^3 betegner en hydroxygruppe, og som er opnået ved en af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder, til en tilsvarende ester ved i og for sig kendte fremgangsmåder.

F.eks. kan azetidinmethylestere med formel I fremstilles ved omsætning af et tilsvarende azetidinderivat med formel I i den frie syreform med diazomethan i et indifferent organisk opløsningsmiddel, såsom diethylether. Azetidinformbindelsen i fri syreform kan ved denne reaktion anvendes som sådan eller opløst eller suspenderet i et passende organisk medium, såsom tetrahydrofuran.

De ved en af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder fremstillede azetidinderivater har sædvanligvis den i formel I angivne struktur, dvs. de har en (substitueret) prop-2-enyl-sidekæde i molekylet. Undertiden kan der dog opnås de tilsvarende prop-1-enyl-isomere (sædvanligvis angivet som propenyl-isomere). I nogle tilfælde resulterer omsætningen mellem et penicillansyresulfoxidderivat med formel IIIA eller B og en siliciumholdig forbindelse med formel V direkte i et såkaldt isoazetidinderivat (dvs. propenylderivat). I andre tilfælde opnås der en

Som allerede beskrevet ovenfor kan et penicillansulfoxid med formlen IIIA eller B i den frie syreform silyleres under fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved

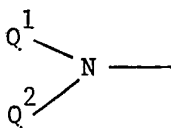
omsætning med den siliciumholdige forbindelse med formelen V.

Et penicillansulfoxid med formelen IIIA eller B, hvori $R^{3'}$ betegner en hydroxygruppe, kan imidlertid også omdannes til et tilsvarende derivat med en silyleret carboxygruppe i et særskilt reaktionstrin, før fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres, ved omsætning af den frie syre med et silyleringsmiddel, såsom N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid, i et indifferent organisk opløsningsmiddel.

Når der ved denne fremgangsmåde anvendes silyleringsmidler, hvori to halogenatomer er knyttet direkte til siliciumatomet (såsom dichlormethylsilan), kan to molekyler af penicillansyrederivatet selvsagt reagere med ét molekyle af silyleringsmidlet, hvorved der opnås en silylforbindelse, hvori to penicillansulfoxid-acylgrupper med formelen IIIC eller D er knyttet til siliciumatomet (jfr. formel IVC). Afhængig af de anvendte reaktanter og/eller reaktionsbetingelser er det også muligt, at kun ét molekyle af penicillansyrederivatet reagerer med ét af dihalogen-silyleringsmidlet, hvorved der opnås et silyleret penicillansyresulfoxidderivat, hvori ét halogenatom stadig er knyttet til siliciumatomet (jfr. formel IVB).

Alle disse typer af silylerede penicillansyresulfoxidderivater kan anvendes som sådanne ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

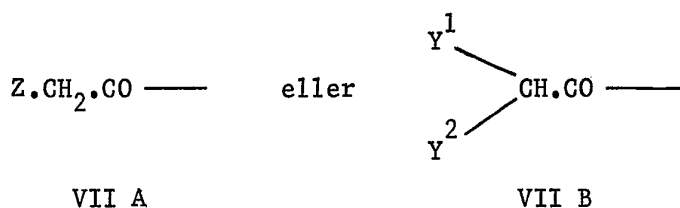
6 β -acylamidogruppen R^1 i de penicillansyrer med formelen VI, der anvendes som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden til fremstilling af penicillansulfoxiderne med formelen IIIA eller B, kan være en vilkårlig gruppe, som kendes af de sagkyndige inden for både naturlige og syntetiske penicilliner og cephalosporiner. Gruppen af egnede 6 β -acylamido-sidekæder R^1 indbefatter f.eks. sådanne med den almene formel:



VII

hvor Q^1 betegner et hydrogenatom eller en gruppe, der er knyttet til nitrogenatomet ved hjælp af et carbon- eller svovlatom, og Q^2 betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_4 -alkyl-, hydroxy-, amino- eller phenyl(C_1 - C_4)alkyl-gruppe, eller Q^1 og Q^2 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, danner en heterocyclisk gruppe, f.eks. en eventuelt substitueret succinimido-, phthalimido-, oxazolidinyl- eller imidazolidinylgruppe, eller Q^1 og Q^2 sammen danner en aralkyliden- eller alkylidengruppe, f.eks. en benzyliden-, isopropyliden- eller salicyliden- eller alkyliden- eller alkylidengruppe, f.eks. en benzyliden-, isopropyliden- eller salicyliden- eller alkyliden- eller alkylidengruppe.

Q^2 betegner fortrinsvis et hydrogenatom, og Q^1 er fortrinsvis en gruppe med én af følgende formler:



hvor Z betegner:

- en alifatisk carbonhydridgruppe med højst 6 carbonatomer, og som kan have en dobbeltbinding,
 - en phenyl- eller phenoxygruppe, hvilke grupper kan være substitueret med halogenatomer eller hydroxy-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxy-, nitro- eller amino-grupper,
 - en $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylthiogruppe,
 - en 3-amino-3-carboxy-propylgruppe,
- og Y^2 betegner et hydrogenatom eller en hydroxy- eller aminogruppe, og Y^1 betegner en 5-leddet heterocyclisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer eller en phenylgruppe, og, når Y^2 betegner et hydrogenatom, Y^1 også kan betegne en cyano- eller pyridylthiogruppe. Særligt foretrukne er de grupper med formlen VIIA, hvori Z betegner en butyl- eller hexylgruppe, hvilke grupper kan indeholde en dobbeltbinding, en phenyl- eller phenoxygruppe, hvilke grupper kan være substitueret med en hydroxygruppe, eller Z er en 3-amino-3-carboxypropylgruppe, og grupper med formlen VII B, hvori Y^1 betegner en 2-(3-sydnon)-, en 2- eller 3-thienyl-, en phenyl- eller en 1-tetrazolylgruppe, og, når Y^2 er et hydrogenatom, Y^1 også kan være en cyanogruppe.

I almindelighed er alle penicillansyrederivater med formlen VI, der kan opnås ved fermentative processer, særligt egnede udgangsmaterialer til fremstilling af penicillansyresulfoxidderivater med formlen III. Disse er f.eks. penicillansyrederivater med formlen VI, hvori R^1 betegner én af følgende grupper:

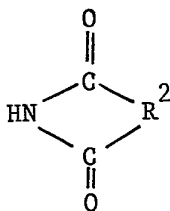
phenylacetamido, phenoxyacetamido, 2- eller 3-pentenylcarbonamido, α -amino-adipoyl- δ -carbonamido, p-hydroxyphenylacetamido, n-amylcarbonamido, n-heptylcarbonamido, p-Cl-, p-Br- og p-I-phenylacetamido, ($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl)-mercaptoacetamido, o-F-, m-F- og p-F-phenylacetamido, 2-ethoxy-1-naphthamido og p-amino-phenylacetamido. Endvidere betegner R^1 fortrinsvis en acylamido-sidekæde afledt fra kendte terapeutisk aktive cephalosporiner, f.eks.:

2-(3-sydnon)-acetamido, cyanoacetamido, 4-pyridylthioacetamido, 1-tetrazolylacetamido, phthalimido, α -aminophenylacetamido, α -hydroxyphenylacetamido, 2- eller 3-thienylacetamido og α -(1,4-cyclohexadienyl)- α -aminoacetamido.

Før oxidationen af penicillansyrederivater med formlen VI til de tilsvarende sulfoxider med formlen IIIA eller B, og også før disse sulfoxider omsættes med en siliciumholdig forbindelse med formlen V, samt ved de andre, nedenfor beskrevne fremgangsmåder, skal alle grupper i sidekæden R^1 , som kan på-

virkes under disse reaktioner, såsom frie amino- eller hydroxygrupper, beskyttes, før disse reaktioner udføres. Beskyttelsen kan foretages ved velkendte fremgangsmåder inden for penicillin- og cephalosporinkemien, og der indføres fortrinsvis beskyttelsesgrupper, som let kan fjernes igen.

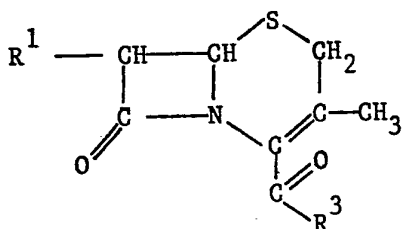
De siliciumholdige forbindelser med den almene formel VI, hvorefter nogle er kendte, kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder. F.eks. omsættes et silyleringsmiddel indeholdende gruppen $(R^{10})_3Si-$ (hvori R^{10} har den ovennævnte betydning) og et tilsvarende imid med den almene formel



hvori R^2 har ovennævnte betydning, under vandfrie betingelser, fortrinsvis i et indifferent organisk opløsningsmiddel (f.eks. et af de ovenfor anførte opløsningsmidler vedrørende fremgangsmåden ifølge opfindelsen), eller et overskud af silyleringsmidlet selv.

Azetidinderivaterne med den almene formel I kan anvendes til opnåelse af Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater. Det er blevet fastslået, at der allerede under fremgangsmåden til fremstilling af azetidinderivaterne in situ dannes visse mængder af tilsvarende Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater, der er blevet isoleret i nogle tilfælde. Azetidinderivaterne med formlen I omdannes imidlertid fortrinsvis til Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater i et særskilt reaktionstrin.

Dette foregår ved en særlig fremgangsmåde til fremstilling af Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater med den almene formel VIII:



VIII

hvori R^1 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, hvilken fremgangsmåde består i, at man cycliserer et azetidinderivat med den almene formel I (hvori de forskellige symboler har de for denne formel anførte betydninger, hvorunder R^3 kan betegne en gruppe $-OR^{9'}$, hvor $R^{9'}$ betegner en silylgruppe med formlerne IVA til C, hvori de forskellige symboler har de for disse formler anførte betydninger) i et tørt organisk opløsningsmiddel, i nærværelse af et protonleverende middel.

Med udtrykket "protonleverende middel" menes en forbindelse, som er i stand til at levere de katalyserende H^+ -ioner, som er nødvendige under cycliseringsreaktionen. Egnede forbindelser, som kan anvendes til dette formål, er hydrogenbromid, hydrogenchlorid, toluen-p-sulfonsyre og koncentreret svovlsyre, hydrogeniodid, perchlorsyre, periodsyre, salpetersyre, chlorsyre, iodsyre, selensyre, substituerede eddikesyrer, såsom bromeddikesyre, trichloreddikesyre og trifluoreddikesyre, substituerede sulfonsyrer, såsom trichlormethylsulfonsyre og trifluormethylsulfonsyre, naphthalensulfonsyre, oxalsyre, picrinsyre og C-H syrer, såsom tris-(ethylsulfonyl)methan, pentacyanopropen, tetracyanopropen, pentacyanocyclopentadien, tetracyanocyclopentadien, tricyanocyclopentadien og dinitroacetonitril, eller et syreadditionssaltkompleks afledt af disse syrer ved kombineret med en nitrogenholdig base, eller phosphoniumsalte afledt af disse syrer ved addition til ylid-forbindelser. Egnede baser er alifatiske, cycloalifatiske, aromatiske eller heterocycliske aminer, f.eks. hexamethylentetramin, anilin, diphenylamin, N-methylanilin, dimethylanilin, pyridin og quinolin, og pyridin eller quinolin substitueret med f.eks. én eller flere lavere alkyl-, aryl(lavere alkyl)-aryl- eller mono- eller di(lavere alkyl)aminogrupper, såsom picolinerne, 2-ethylpyridin, 2-propylpyridin, 2,3-dimethylpyridin, 2,5-dimethylpyridin, 2,6-dimethylpyridin, collidiner og 2-dimethylaminopyridin, quinolin, isoquinolin, 3-methylisoquinolin, og desuden pyrazol, imidazol eller N-methylimidazol. Foretrukne baser er pyridin, substituerede pyridiner, quinolin, substituerede quinoliner, imidazol og substituerede imidazoler. En foretrukken syre er hydrogenbromid eller hydrogenchlorid. I princippet er alle baser, med undtagelse af baser der indeholder en hydroxygruppe, egnede til kombineret med den nævnte syre, men der anvendes dog fortrinsvis nitrogenholdige baser, som er opløselige i det nævnte organiske opløsningsmiddel, og som har en pKa mellem 4 og 10.

Cycliseringen af azetidinderivaterne med den almene formel I til Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivaterne med formlen VIII udføres fortrinsvis ved temperaturer mellem 40 og 120°C.

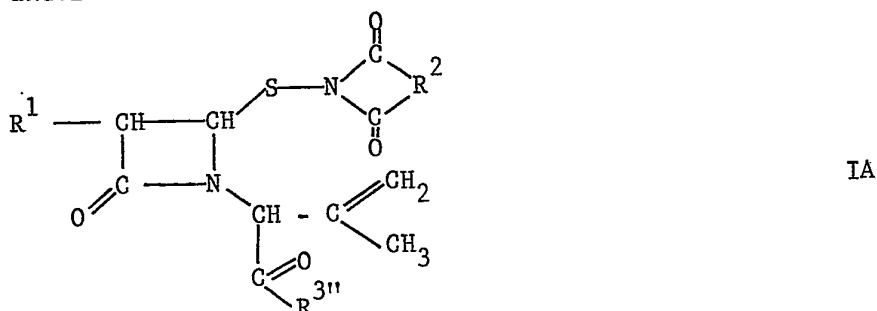
Det anvendte indifferente organiske opløsningsmiddel kan være et vilkårligt af de ovenfor nævnte vedrørende omsætningen af forbindelser med formlen IIIA eller B med de siliciumholdige forbindelser med formlen V. Andre egnede opløsningsmidler er f.eks. chlorbenzen, N,N-dimethylacetamid, dioxan, tetrahydrofuran, triethylenglycol, diethylether, butylacetat, isoamylacetat, diethyloxalat, anisol, carbon-tetrachlorid, dimethylsulfoxid, methylethylketon og halogenalkaner, såsom 1,2-dichlorethan, 1,1-dichlorethan, 1-brom-1-chlorethan, 1,2,3-trichlorpropan, methylenchlorid og chloroform.

De som produkter opnåede Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater med formlen VIII kan isoleres fra reaktionsblandingen ved anvendelse af kendte metoder.

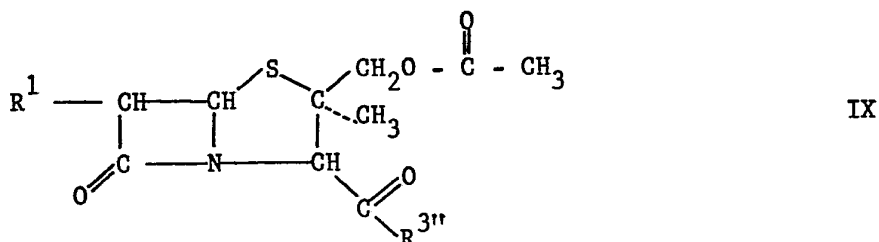
Når R^3 er en amino-, hydrazino- eller estergruppe, kan en sådan gruppe om ønsket omdannes til en carboxygruppe ved i og for sig kendte fremgangsmåder.

Δ^3 -Desacetoxycephalosporansyrederivaterne med formlen VIII har antibiotiske egenskaber, der gør dem potentielt nyttige som lægemidler til mennesker og dyr, alene eller i blanding med andre, kendte medicinsk aktive bestanddele. De anvendes fortrinsvis til terapeutiske formål i form af den frie syre eller et ikke-toxisk salt, såsom natrium-, kalium- eller calciumsaltet.

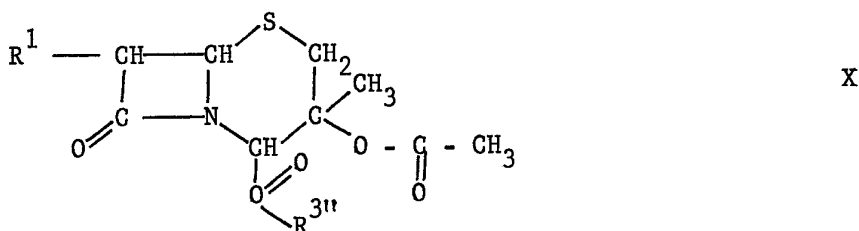
Endvidere kan et Azetidinderivat med den almene formel IA:



hvor R^1 og R^2 har de ovennævnte betydninger, og $R^{3''}$ betegner en amino-, hydrazino- eller estergruppe som defineret for formel I, omdannes til et 2 β -acetoxy-methyl-2 α -methyl-penam-derivat med den almene formel:



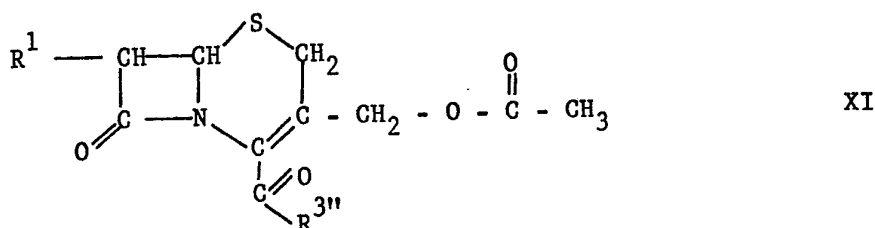
hvor R^1 og $R^{3''}$ har de ovennævnte betydninger. Omsætningen kan udføres ved opvarmning af et azetidinderivat med formlen IA med thallium(III)acetat, palladium(II)acetat, kviksølv(II)acetat eller mangan(III)acetat i et indifferent organisk opløsningsmiddel, f.eks. 1,1,2-trichlorethan, t-butanol eller benzen, ved en temperatur mellem 40 og 120°C. Under denne omsætning opnås der sædvanligvis også et Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivat med formlen VIII, hvor R^1 har den ovennævnte betydning, og R^3 har samme betydning som angivet ovenfor for $R^{3''}$, samt et 3-acetoxy-cephalosporansyrederivat med den almene formel:



hvor R^1 og $R^{3''}$ har de ovennævnte betydninger.

2- β -Acetoxymethyl-penam-derivaterne med formlen IX, hvoraf nogle er kendte, viste sig at være aktive mod gram-positive bakterier. Disse derivater kan også omdannes til terapeutisk værdifulde cephalosporiner på i og for sig kendt måde.

Et 2- β -acetoxymethyl-penam-derivat med formlen IX kan først oxideres på kendt måde til et tilsvarende sulfoxid, som derefter kan omdannes ved en kendt ringudvidelsesproces til et cephalosporansyrederivat med den almene formel:



hvor R^1 og $R^{3''}$ har de ovennævnte betydninger. Det er kendt, at forskellige cephalosporinderivater med formlen XI har terapeutisk nyttige egenskaber.

Forbindelserne med formlen VIII til XI kan selvsagt også omdannes på i og for sig kendt måde til forskellige andre nyttige derivater, som kendes på området vedrørende penicilliner og cephalosporiner.

De efterfølgende eksempler 1-15 og 19-23 belyser fremstillingen af azetidinderivaterne med den almene formel I, i det væsentlige ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og eksempel 16-18 belyser omdannelsen af azetidinderivaterne I til Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater med formlen VIII. Med mindre angivet er angivet, blev PMR-spektrene optaget på et Varian A 60 instrument for opløsninger i deuteriochloroform indeholdende tetramethylsilan som intern reference. δ -Værdierne er angivet i ppm.

Eksempel 1

A. Til 400 g (4 mol) succinimid og 900 ml triethylamin i 2700 ml toluen sættes 780 ml trimethylchlorsilan på to timer under kraftig omrøring. Efter tilbagesvaling og omrøring i yderligere 1 time lod man blandingen afkøle til stuetemperatur. Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes med 1 liter toluen og 1 liter

let benzin (kogeområde 40-60°C), og den samlede mængde af filtrat og vaskevæsker koncentreredes til ca. 700 ml. N-trimethylsilylsuccinimid isoleredes ved destillation ved formindsket tryk.

Udbyttet var 573 g (3,35 mol) eller 83,5%, kp. 62°C/0,3 mm Hg.

PMR (CCl₄) δ: 0,38 (s, 9); 2,62 (s, 4).

IR (CCl₄) : 1770, ca. 1705, 1326, 1253, ca. 847 cm⁻¹.

- B. En blanding af 5,3 g benzylpenicillin-S-sulfoxid, 50 g N-acetylsuccinimid, 12,5 ml N-trimethylsilylsuccinimid og 35 ml benzen tilbagesvales i 16 timer. Reaktionsblandingen (indeholdende 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on) lod man derefter afkøle til stuetemperatur, fortyndede den med benzen (200 ml), behandlede den med affarvende trækul og indampede til tørhed. Remanensen rensedes ved søjlechromatografi på silicagel under anvendelse af 5% eddikesyre i ethylacetat som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholdt hovedkomponenten i den oprindelige remanens, hældtes sammen og indampedes til tørhed, og remanensen triteredes med diethylether. Bundfaldet chromatograferedes endnu en gang til opnåelse af 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on i ren tilstand. Strukturen bekræftedes ved PMR- og IR-spektroskopi.

PMR δ: 1,85 (s, 3); 2,7 (udvidet s, 4); 3,65 (s, 2); 4,71 (s, 1); ca. 5,1 (overlejrede signaler, 3); ca. 5,3 (q, J=5 Hz, J'=8 Hz, 1); 7,25 (5); 7,75 (d, J'=8 Hz, ca. 0,8);

IR (KBr): 3330, 3090, 3062, 3030, 1770, 1718, 1680-1650, 1525, 1495 cm⁻¹.

- C. En blanding af 25 g (71 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 250 ml dimethylacetamid og 75 ml (78,9 g, 460 mmol) N-trimethylsilylsuccinimid omrørtes i 4 timer ved 105°C. Efter indampning i vakuum opløstes remanensen i 250 ml ethylacetat og vaskedes hurtigt to gange med 125 ml af en eddikesyrepuffer med pH 1,8. Opløsningen tørredes over magnesiumsulfat, behandledes med trækul og koncentreredes efter tilsætning af 500 ml toluen til et lille rumfang. Triturering med diethylether og n-hexan gav 15 g 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on med en renhed på 70% som anslået ved hjælp af PMR under anvendelse af 2,6-dichloracetophenon som intern standard. Udbyttet af ren azetidinon var således 10,5 g (24,3 mmol) eller 34%.
- D. 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on, fremstillet som beskrevet i eksempel IB behandlede med en diazomethanopløsning i diethylether. Efter afdampning af reaktionsblandingen til tørhed rensedes remanensen ved søjlechromatografi på silicagel under anvendelse af en 5:3 (vol/vol)-blanding af toluen og ethylacetat og til sidst kun ethylacetat som elueringsmiddel.

Strukturen af det således opnåede 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on bekræftedes ved massespektrometri og PMR- og IR-spektroskopi.

PMR δ : 1,87 (s, 3); 2,81 (s, 4); 3,69 (s); 3,76 (s) tilsammen 5; 4,67 (svagt udvidet s, 1); 5,08 (center af AB_q, $\delta\gamma = 0,09$, $J_{AB} = 1$ Hz) ca. 5,15 (d, $J = 4,4$ Hz) tilsammen 3; ca. 5,35 (d, $J = 4,4$ Hz og $J' = 8,8$ Hz, 1); 7,3 og ca. 7,35 (d) tilsammen ca. 6;

IR (KBr): 3300, 3085, 3065, 3032, 1775, 1720, 1670-1650, 1520 cm⁻¹.

Eksempel 2

En blanding af 25,5 g (70 mmol) af methylesteren af benzylpenicillin-S-sulfoxid, 410 ml dimethylacetamid, 56 ml (340 mmol) N-trimethylsilylsuccinimid og 1,8 ml eddikesyre omrørtes i 3,5 timer ved 105°C. Efter afkøling til stuetemperatur hældtes reaktionsblandingen ud i en kold blanding af 500 ml ethylacetat og 1500 ml vand. Det organiske lag fraskiltes, og det vandige lag ekstraheredes to gange med 250 ml portioner af ethylacetat. De samlede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes over magnesiumsulfat og behandledes med trækul. Opløsningen indampedes til tørhed og tritureredes med carbontetrachlorid. Remanensen frafiltreredes, vaskedes med diethylether og tørredes. Der opnåedes 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on.

Udbytte: 19 g (42,7 mmol) eller 61%.

Eksempel 3

En blanding af 2,25 g (5 mmol) 1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-prop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 2) og 1,4 ml (10 mmol) triethylamin i 100 ml tetrahydrofuran omrørtes ved 65°C i 25 minutter. Reaktionsblandingen indampedes, behandledes med 25 ml ethylacetat og indampedes endnu en gang. Det tilbageblevne skum opløstes i 50 ml ethylacetat, behandledes med trækul og koncentreredes til et lille rumfang. Det ønskede produkt krystalliserede ved afkøling. Der opnåedes 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-succinimido-thio-azetidin-2-on.

Udbytte: 1,25 g (2,9 mmol) eller 58%.

PMR δ : 2,11 (s, 3); 2,25 (s, 3); 2,71 (s, 4); 3,69 (s, 2); 3,70 (s, 3); 5,00 (dd, 1; $J = 8$ og $= 5$ Hz); 5,25 (d, 1; $J = 5$ Hz); 6,76 (d, 1; $J = 8$ Hz); 7,3 (s, 5).

IR (KBr): ca. 3300, ca. 3065 og ca. 3030, ca. 1775, ca. 1725, 1665, 1385, 1365 og 1140 cm⁻¹.

Eksempel 4

A. En blanding af 500 mg (1,5 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 1,5 ml N-trimethylsilylsuccinimid, 500 mg N-acetylsuccinimid og 5 ml dimethylformamid om-

rørtes ved 105°C i 3,5 timer. Reaktionsblandingen inddampedes i vakuum, og remanensen tritureredes med acetone/toluen, og det rå produkt isoleredes ved filtrering.

Udbytte: 590 mg af en blanding, som hovedsagelig bestod af succinimid og 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on.

- B. En blanding af 1 g benzylpenicillin-S-sulfoxid, 3 ml N-trimethylsilylsuccinimid og 10 ml dimethylacetamid opvarmedes under omrøring ved 105°C i 3,5 timer.

Efter inddampning under formindsket tryk behandledes remanensen fra reaktionsblandingen med 50 ml ethylacetat, og opløsningen vaskedes med to 50 ml portioner af en eddikesyre/saltsyre-puffer med pH 1,8. Ethylacetatopløsningen tørredes over magnesiumsulfat, behandledes med trækul og koncentreredes efter tilsætning af 100 ml toluen til ca. 10 ml. De dannede krystaller isoleredes ved filtrering, vaskedes med toluen og diethylether og tørredes.

Udbytte af det således opnåede 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on var 660 mg.

- C. Den i eksempel 4B beskrevne fremgangsmåde blev gentaget, men desuden sættes der 1 g N-acetylsuccinimid til reaktionsblandingen.

Udbyttet af det således opnåede 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimido-azetidin-2-on var 750 mg.

- D. Den i eksempel 4B beskrevne fremgangsmåde blev gentaget, bortset fra at der som opløsningsmiddel anvendtes 10 ml N,N,N',N'-tetramethylurinstof i stedet for dimethylacetamid.

Udbyttet af det således opnåede 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on var 590 mg.

- E. Den i eksempel 4D beskrevne fremgangsmåde blev gentaget, men desuden sættes der 1 g N-acetylsuccinimid til reaktionsblandingen. Udbyttet af det således opnåede 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on var 390 mg.

Eksempel 5

- A. 250 g (1,7 mol) phthalimid suspenderedes i 2,75 l acetonitril, der tilsattes 250 ml (1,8 mol) triethylamin, og blandingen opvarmedes til svag tilbagesvaling. Der tilsattes 250 ml (1,97 mol) trimethylchlorsilan i løbet af 10 minutter, og reaktionsblandingen koncentreredes derefter til en tyk pasta. Der tilsattes 2,5 l let benzin (kogeområde 80-110°C), og triethylammoniumhydrochloridet frafiltreredes og vaskedes med 500 ml let benzin. Filtratet og vaskevæskerne hældtes sammen og koncentreredes, indtil der indtrådte krystallisation. Efter afkøling i køleskab i flere timer isoleredes N-trimethylsilylphthalimid ved filtrering, vaskedes med en lille portion let benzin (kogeområde 40-60°C) og tørredes i vakuum.

Udbytte: 299 g (1,36 mol) eller 80%.

PMR: δ 0,51 (s, 9); 7,73 (center af overlejrede signaler, 4).

- B. En blanding af 35 g (0,10 mol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 125 g (0,57 mol) N-trimethylsilylphthalimid, 260 ml ren dimethylacetamid og 15 ml (0,1 mol) trimethylsilylacetat opvarmedes under omrøring i 3,5 timer ved 105°C. Reaktionsblandingen (indeholdende 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl)-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothioazetidin-2-on) afkøledes til stuetemperatur og koncentreredes i vakuum (40°C, 1 mm Hg). Remanensen behandledes med 100 ml toluen og indampedes til tørhed. Til remanensen sættes en blanding af 250 ml ethylacetat, 200 ml vand og 50 g knust is. pH-værdien indstilledes på 1,8 ved tilsætning af 4 N saltsyre, og efter kraftig omrøring i 15 minutter ved 0°C filtreredes blandingen til fjernelse af phthalimid. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med kold 0,02 N saltsyre og behandledes med aktivt kul. Opløsningen tørredes med magnesiumsulfat, indampedes til tørhed og tritureredes med ethylacetat. Det ønskede produkt bundfældede og fjernedes ved filtrering og vaskedes med et lille rumfang ethylacetat. Der opnåedes 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on.

Udbytte: 45 g med en renhed på 70% ifølge PMR under anvendelse af 2,6-dichloracetophenon som intern standard. Udbyttet af rent azetidinon var således 32 g (67 mmol) eller 67%.

PMR δ : 1,89 (s, 3); 3,72 (s, 2); 4,87 (s, 1); 5,08 (bred s, 2); 5,10 (d, 1; J=4,5 Hz, 5,30 (dd, 1, J=4,5 Hz og 8,5 Hz); ca. 7,25 (overlejrede signaler, 7); 7,46 (d, 1; J=8,5 Hz); ca. 7,74 (bred s, 2).

IR (KBr): 3300, 3085, 3060, 3030, 1770, 1740, 1712, 1665, 1600, 1530 cm⁻¹.

- C. Til en suspension af 14 g (29 mmol) 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 5B) i 100 ml tetrahydrofuran sættes en opløsning af 35 mmol diazomethan i diethylether. Den klare opløsning behandledes med eddikesyre til fjernelse af overskud af diazomethan og indampedes til tørhed. Efter tilsætning af 100 ml benzen blev opløsningen filtreret, koncentreret og chromatograferet på en søjle indeholdende 500 g silicagel under anvendelse af en 4:1 (vol/vol)-blanding af toluen og ethylacetat som elueringsmiddel. Der opnåedes 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on.

Udbytte: 6,2 g (12,6 mmol) eller 43%.

Strukturen bekræftedes ved massespektrometri og PMR- og IR-spektroskopi.

PMR δ : 1,91 (s, 3); 3,51 (s, 3); 3,77 (s, 2); 4,77 (s, 1); 5,05 (bred s, 1); 5,14 (bred s, 1); 5,13 (d, 1; J=4,5 Hz); 5,40 (dd, 1, J=4,5 Hz og J=8,5 Hz); 7,30 og 7,83 (bred singletter, 4); 7,34 (s, 5) og 7,38 (d, 1; J=8,5 Hz).

IR (KBr): ca. 3310, 3090, 3067, 3038, ca. 1780, 1740, 1718, ca. 1665, 1610, ca. 1530, 1055 cm^{-1} .

Eksempel 6

- A. En blanding af 3,5 g (10 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 13 g (60 mmol) N-trimethylsilylphthalimid, 5 g (25 mmol) N-acetylphthalimid og 50 ml dimethylformamid omrørtes i 24 timer ved 100°C. Efter inddampning af reaktionsblandingen i vakuum ekstraheredes remanensen med chloroform, og den opnåede chloroformopløsning koncentreredes og chromatograferedes på en søjle. De fraktioner, som indeholdt det ønskede slutprodukt, opsamledes og inddampedes til tørhed. Efter triturering med n-heptan filtreredes remanensen og tørredes. Udbyttet af det således opnåede 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothioazetidin-2-on var 1,7 g (3,5 mmol) eller 35 %. Strukturen bekræftedes ved IR- og PMR-spektroskopi.
- B. En blanding af 2,1 g (6 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 26 g N-acetylphthalimid, 7,9 g N-trimethylsilylphthalimid og 30 ml toluen omrørtes i 3,5 timer ved 105°C. Efter afkøling filtreredes blandingen, og filtratet koncentreredes og chromatograferedes på en søjle med silicagel, som var syrnnet med 1 % eddikesyre. Søjlen elueredes først med en 4:1 (vol/vol)-blanding af toluen og acetone til fjernelse af ththalimid og derefter med en 3:1 (vol/vol)-blanding af toluen og acetone indeholdende 0,5 % eddikesyre. De fraktioner, der indeholdt det ønskede slutprodukt, opsamledes og inddampedes til tørhed. Der opnåedes 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothioazetidin-2-on.
- Udbytte: 400 mg.

Eksempel 7

Til en suspension af 14 g (29 mmol) 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothioazetidin-2-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 5 B) i 100 ml tetrahydrofuran sættes en opløsning af 35 mmol diazomethan i diethylether i løbet af 1 minut. Overskuddet af diazomethan fjernes ved tilsætning af eddikesyre til den klare opløsning, hvorefter reaktionsblandingen inddampedes til tørhed. Remanensen opløstes i en blanding af 100 ml tetrahydrofuran og 7 ml triethylamin, og opløsningen opvarmedes til 67°C i 15 minutter. Reaktionsblandingen koncentreredes i vakuum, og remanensen opløstes i ethylacetat, behandledes med aktivt kul og koncentreredes igen til et lille rumfang. Koncentratet blev taget op i carbontetrachlorid (ca. 50 ml) og filtreredes, og filtratet inddampedes til tørhed. Remanensen chromatograferedes på en søjle indeholdende 500 g silicagel under anvendelse af en 3:1 (vol/vol)-blanding af toluen og ethylacetat som elueringsmiddel.

Det første fra søjlen isolerede produkt var 7-phenylacetamido- Δ^3 -desacetoxycephalosporansyre, der udgjorde 66 mg.

Det andet produkt, som kunne isoleres, var: 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on.

Udbytte: 6,4 g (13 mmol) eller 45 %.

PMR (CDCl₃, 60 MHz, δ -værdier i ppm, TMS som intern reference): δ 2,18 (s, 3); 2,29 (s, 3); 3,59 (s, 3); 3,73 (s, 2); 4,99 (dd, 1; J=5,0 og 7,5 Hz); 5,29 (d, 1; J=5,0 Hz); 7,01 (d, 1; J=7,5 Hz), 7,26 (bred s, 2); 7,32 (s, 5); 7,76 (bred s, 2).

IR (KBr): ca. 3330, 3090, 3068, 3035, 1778, 1742, 1715, 1670, ca. 1530, 1498, 1052 cm⁻¹.

En fra søjlen opnået tredje fraktion indeholdt 4,4'-dithio-bis-[1-(1-methoxycarbonyl-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-azetidin-2-on].

Udbytte: 365 mg (5,2 mmol) eller 18 %.

PMR δ : 1,98 (s, 3); 2,23 (s, 3); 3,62 (s, 2); 3,76 (s, 3); 4,74 (dd, 1; J=4,5 Hz og 7,5 Hz); 4,97 (d, 1; J=4,5 Hz); 6,81 (d, 1; J=7,5 Hz); 7,31 (s, 5).

IR (KBr): ca. 3315, 3090, 3065, 3035, 1775, 1728, 1675, ca. 1525, 1498, 1225, 1075 cm⁻¹.

Eksempel 8

A. En blanding af 30,2 g (198 mmol) hexahydrophthalimid, 60 ml (246 mmol) N,O-bis-(trimethylsilyl)acetamid og 240 ml tørt acetonitril omrørtes i 16 timer ved stuetemperatur og indampedes derefter til tørhed. Remanensen omkrystalliseredes af tørt n-heptan. Udbytte: 20,7 g (92 mmol) N-trimethylsilylhexahydrophthalimid (46 %).

Strukturen bekræftedes ved PMR- og IR-spektroskopi.

PMR δ : 0,40 (s, 9); 1,30-1,90 (m, 8); 2,80 (t, 2; J=4 Hz).

B. En blanding af 2,3 g (6,6 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 9 g (40 mmol) N-trimethylsilylhexahydrophthalimid og 30 ml dimethylformamid opvarmedes i 2 timer til 100°C. Efter indampning af reaktionsblandingen til tørhed blev remanensen (som praktisk taget kun gav én plet på tyndtlagschromatogram) rensat ved søjlechromatografi på silicagel behandlet med 1 % eddikesyre, idet der anvendtes 3 % eddikesyre i acetone som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholdt hovedkomponenten i den oprindelige remanens, hældtes sammen og indampedes til tørhed. Remanensen chromatograferedes endnu engang på silicagel behandlet med 1 % eddikesyre, idet der anvendtes en 8:2:1 (vol/vol/vol)-blanding af toluen, acetone og eddikesyre som elueringsmiddel. Der opnåedes 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-hexahydrophthalimidothio-azetidin-2-on.

Udbytte: 480 mg.

PMR δ : 1,25-2,00 (m, 8); 1,91 (s, 3); 2,95 (s, 2); 3,72 (s, 2); 4,82 (s, 1); 5,09 (s, 2); ca. 5,16 (d, 1; J=5 Hz); 5,38 (q, 4; J=5 Hz og J=7 Hz); ca. 7,20 (d, 1); 7,30 (s, 5); 9,25 (s, 1).

IR (CHCl₃): 3380, 2940, 1775, 1720, 1665, 1340, 1160 cm⁻¹.

Eksempel 9

- A. En blanding af 28,4 g (20 mmol) 1,5,5-trimethylhydantoin, 48 ml (14 mmol) N,0-bis(trimethylsilyl)acetamid og 240 ml acetonitril omrørtes i 27 timer ved stuetemperatur. Efter inddampning af reaktionsblandingen til tørhed tritureredes remanensen med n-heptan, hvorved der opnåedes 19,1 g (8,9 mmol) 3-trimethylsilyl-1,5,5-trimethylhydantoin (31 %).

PMR δ : 0,42 (s, 9); 1,34 (s, 6); 2,84 (s, 2);

IR (CHCl₃): 2950, 1755, 1690, 1595 cm⁻¹.

- B. En blanding af 5,3 g (15 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 18 g (90 mmol) 3-trimethylsilyl-1,5,5-trimethylhydantoin, 5,5 g (30 mmol) 3-acetyl-1,5,5-trimethylhydantoin og 75 ml dimethylformamid omrørtes i 3 timer ved 100°C. Efter inddampning i vakuum af reaktionsblandingen (der indeholdt 1-(1-trimethylsilyloxy-carbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-(1,5,5-trimethylhydantoin-3-yl)thio-azetidin-2-on), opløstes remanensen i chloroform og chromatograferedes 2 gange på en silicagelsøjle. De fraktioner, som indeholdt det ønskede slutprodukt, opsamledes og inddampedes til tørhed. Efter triturering med n-heptan filtreredes remanensen og tørredes. Udbyttet var 1,3 g (2,8 mmol) 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-(1,5,5-trimethylhydantoin-3-yl)thio-azetidin-2-on.

Strukturen bekræftedes ved IR- og PMR-spektroskopi.

PMR δ : 1,36 (s, 6); 1,87 (s, 3); 2,85 (s, 3); 3,69 (s, 2); 4,86 (s, 1); 4,99

(1, d; J=4,5 Hz); 5,09 (s, 2); 5,38 (1, q; J=4,5, J'=8,5 Hz); 7,29 (s, 5);

7,77 (1, d; J=8,5 Hz); 8,28 (s, 1).

- C. En blanding af 350 mg (1 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 3,9 g (23 mmol) 3-acetyl-1,5,5-trimethylhydantoin, 1,2 g (6 mmol) 3-trimethylsilyl-1,5,5-trimethylhydantoin og 5 ml toluen omrørtes i 2 timer ved 100°C. Efter inddampning af reaktionsblandingen til tørhed rensedes remanensen på samme måde som beskrevet i eksempel 8. Der opnåedes 240 mg 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-(1,5,5-trimethylhydantoin-3-yl)thio-azetidin-2-on. Udbytte 51 %.

Eksempel 10

- A. En blanding af 14,1 g (0,1 mol) 3,3-dimethylglutarimid, 26 ml (0,1 mol) N,0-bis(trimethylsilyl)acetamid og 120 ml acetonitril omrørtes i 16 timer ved stuetemperatur. Efter inddampning af opløsningen i vakuum til tørhed opløstes remanensen i 200 ml n-heptan, og denne opløsning henstilledes i 16 timer ved 0°C. Efter frafiltrering af det krystallinske bundfald koncentreredes filtratet til 50 ml og henstilledes igen i 16 timer ved 0°C. Der opsamledes endnu en produktmængde af krystaller. På denne måde opnåedes der en totalmængde på 15,6 g (0,073 mol) N-trimethylsilyl-3,3-dimethylglutarimid. Udbytte: 73 %.

Strukturen bekræftedes ved PMR- og IR-spektroskopi.

PMR δ : 0,38 (s, 9); 1,07 (s, 6); 2,40 (s, 4).

- B. En blanding af 2,3 g (6,5 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 8,5 g (40 mmol) N-trimethylsilyl-3,3-dimethylglutarimid og 30 ml dimethylformamid omrørtes i 3,5 timer ved 100°C. Efter koncentrerings til tørhed af reaktionsblandingen (der indeholdt 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-(3,3-dimethylglutarimido)thio-azetidin-2-on) opløstes remanensen i en blanding af 50 ml eddikesyre og 50 ml vand indeholdende 2 % eddikesyre. Efter indstilling af pH-værdien på 1,8 med 4N saltsyre adskiltes lagene, og det organiske lag behandledes med affarvende kul og koncentreredes. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum opløstes remanensen i en lille mængde chloroform og chromatograferedes på en silicagelsøjle behandlet med 1 % eddikesyre. Der anvendtes en 5:2:1 (vol/vol/vol)-blanding af toluen, acetone og eddikesyre som elueringsmiddel. Hovedfraktionen indampedes til tørhed, og remanensen vaskedes med en vis mængde methylisobutylketon. Der opnåedes 430 mg 1-(1-carboxy-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-(3,3-dimethylglutarimido)thio-azetidin-2-on.

PMR (CDCl₃ + DMSO-d₆ + CD₃COCD₃)

δ : 1,02 (s, 6); 2,14 (s, 3); 2,27 (s, 3); 2,57 (s, 4); 3,67 (s, 2); 5,05 og 5,15 (dd, 1; J= 5Hz og J=7,5 Hz); 5,37 (d, 1; J=5 Hz); 7,33 (s, 5); 7,94 (d, 1; J=7,5 Hz); 8,93 (s, 1).

IR (KBr): 3320, 2960, 1775, 1700, 1500, 1220, 1120 cm⁻¹.

Eksempel 11

- A. En blanding af 15,5 g (0,1 mol) 3-ethyl-3-methylglutarimid, 25 ml (0,1 mol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid og 120 ml acetonitril omrørtes i 16 timer ved stuetemperatur og koncentreredes. Efter opløsning af remanensen i 50 ml heptan henstilledes denne opløsning ved 0°C i 24 timer. Derefter frafiltreredes det krystallinske materiale såvel som en anden produktmængde opnået fra moderluden. Udbytte: 3,5 g N-trimethylsilyl-3-ethyl-3-methylglutarimid.
- PMR δ : 0,39 (s, 9); ca. 1,00 (m, 8); 2,39 (s,
- B. Efter tilsætning af 9,1 g (40 mmol) N-trimethylsilyl-3-ethyl-3-methylglutarimid til en opløsning af 2,3 g (6,5 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid i 30 ml dimethylformamid omrørtes reaktionsblandingen i 3,5 timer ved 100°C og koncentreredes derefter i vakuum. Efter opløsning af remanensen (der indeholdt 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-(3-ethyl-3-methylglutarimido)thio-azetidin-2-on) i en blanding af 50 ml eddikesyre og 50 ml vand indeholdende 2 % eddikesyre, indstilledes pH-værdien på 1,8 med 4N saltsyre, og lagene adskiltes. Ethylacetatlaget behandledes med affarvende kul og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i en lille mængde chloroform og chromatograferedes på en silicagelsøjle imprægneret med 1 % eddikesyre, idet der

anvendtes en 8:2:1 (vol/vol/vol)-blanding af toluen, acetone og eddikesyre som elueringsmiddel. Hovedfraktionen inddampedes til tørhed, og der opnåedes 120 mg 1-(1-carboxy-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-(3-ethyl-3-methylglutarimido)-thio-azetidin-2-on.

PMR (CDCl_3 og et spor af $\text{DMSO}-d_6$).

δ : 0,86, 0,95 og 0,96 (hovedsignaler, 8); 2,15 (s, 4); 2,29 (s, 3); 2,29 s, 3); 2,55 (s, 4); 3,68 (s, 2); 5,07 og 5,16 (dd, 1; $J=5$ Hz og $J=7,5$ Hz); 5,37 (d, 1; $J=5$ Hz); 7,33 (s, 5); 7,54 (s, 5); ca. 9,00 (s, bred 1).

IR (KBr): 3350, 2975, 1780, 1700, 1550, 1220 cm^{-1} .

Eksempel 12

- A. Til en opløsning af 20 g (57 mmol) phenoxymethylpenicillin-S-sulfoxid i 200 ml dimethylacetamid sættes 60 ml (350 mmol) trimethylsilylsuccinimid. Efter omrøring af reaktionsblandingen i 3 timer ved 100°C fjernes opløsningsmidlet under formindsket tryk, og remanensen (der indeholdt 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenoxyacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on) opløstes i en blanding af 200 ml ethylacetat og 200 ml vand indeholdende 2 % eddikesyre. Efter indstilling af pH-værdien på 1,7 behandledes ethylacetatlaget med affarvende kul, fortyndedes med 500 ml toluen og koncentreredes. Det således opnåede amorfefaste stof frafiltreredes, vaskedes med diethylether, opløstes i det mindst mulige rumfang chloroform og chromatograferedes på en silica-gelsøjle imprægneret med 1 % eddikesyre, idet der anvendtes en 6:2:1 (vol/vol/vol)-blanding af toluen, acetone og eddikesyre som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholdt det ønskede produkt, hældtes sammen og indampedes i vakuum. Der opnåedes 2,6 g 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenoxyacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on.

PMR δ : 1,91 (s, 3); 2,79 (s, 4); 4,64 (s, 2); 4,83 (s, 1); 5,16 (s, 2); 5,17 (d, 1; $J=4,5$ Hz); 5,45 og 5,58 (dd, 1; $J=4,5$ Hz og $J=8$ Hz); 6,80-7,40 (m, 5); 8,61 (d, 1; $J=8$ Hz).

IR (KBr): 3300, 2950, 1775, 1725, 1250, 1150 cm^{-1} .

- B. En blanding af 550 ml (1,5 mmol) phenoxymethylpenicillin-R-sulfoxid, 1,5 ml (8,8 mmol) N-trimethylsilylsuccinimid og 5 ml dimethylacetamid omrørtes i 2 timer ved 80°C og koncentreredes derefter. Den således opnåede olie chromatograferedes på en silica-gelsøjle imprægneret med 1 % eddikesyre, idet der anvendtes en 6:2:1 (vol/vol/vol)-blanding af toluen, acetone og eddikesyre som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholdt det ønskede produkt, hældtes sammen og indampedes i vakuum. Der opnåedes 120 mg hvidt 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenoxyacetamido-4-succinimido-thio-azetidin-2-on.

Strukturen bekræftedes ved PMR- og IR-spektroskopi.

Eksempel 13

En blanding af 12,9 g (30 mmol) β -ethoxy- α -naphthylpenicillin-S-sulfoxid, 30 ml (175 mmol) N-trimethylsilylsuccinimid og 100 ml dimethylacetamid omrørtes i 4,5 timer ved 100°C. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under formindsket tryk og tilsætning af 100 ml toluen til den olieagtige remanens udkrystalliserede succinimid. Efter filtrering inddampedes filtratet (indeholdende 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3- β -ethoxy- α -naphthoylamino-4-succinimidothio-azetidin-2-on) i vakuum. Remanensen opløstes i 150 ml ethylacetat, og denne opløsning afkøledes til 4°C og vaskedes 3 gange med 500 ml af en vandig eddikesyreopløsning pufret med 4N saltsyre til pH 2,6. Efter tørring og behandling af ethylacetatopløsningen med affarvende kul fjernedes opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen rensedes ved chromatografi på en silicagelsøjle, idet der anvendtes en 1:2:8 (vol/vol/vol)-blanding af eddikesyre, acetone og toluen som elueringsmiddel. Der opnåedes 1,0 g 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3- β -ethoxy- α -naphthoylamino-4-succinimidothio-azetidin-2-on.

PMR δ : 1,31 (t, 3; J=6,5 Hz); 1,80 (s, 1); 2,57 (s, 4); 4,05 (q, 2; J=6,5 Hz); 4,84 (s, 1) 5,00 (s, 2); 5,10 (d, 1; J=4,5 Hz); 5,41 og 5,53 (dd, 1; J=4,5 Hz og J=7,5 Hz); ca. 6,85-7,80 (m, 6); 8,06 (d, 1; J=7,5 Hz).

IR (KBr): 3300, 3000, 1790, 1780, 1735, 1520, 1310, 1260, 1160 cm⁻¹.

Eksempel 14

En blanding af 1,8 g (5 mmol) phenoxymethylpenicillin-S-sulfoxid og 6,6 g (30 mmol) N-trimethylsilylphthalimid i 35 ml dimethylacetamid opvarmedes til 100°C i 2 timer. Reaktionsblandingen (indeholdende 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenoxyacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on) inddampedes til tørhed, behandlede med 30 ml dichlormethan og filtreredes. Filtratet koncentreredes og rensedes ved chromatografi på en silicagelsøjle imprægneret med 1 % eddikesyre, idet der anvendtes en 4:1 (vol/vol)-blanding af toluen og acetone med 0,5 % eddikesyre som elueringsmiddel. Der opnåedes 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenoxyacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on.

Udbytte: 1,11 g (2,24 mmol) eller 45 %.

PMR δ : 1,97 (s, 3); 4,66 (s, 2); 4,85 (s, 1); 5,12 (bred s, 2); 5,24 (d, 1; J=5,0 Hz); 5,50 (dd, 1; J=5,0 Hz og J=8,5 Hz); 6,9-7,9 (overlejlrede signaler, 9); 8,39 (d, 1; J=8,5 Hz).

IR (KBr): 3300, 1780, 1740, 1710, 1660, 1590, 1520, 1490, 1360, 1290, 1220, 1170, 1090, 1060 cm⁻¹.

Eksempel 15

A. En blanding af 200 g (0,57 mol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 600 ml (3,68 mol) N-trimethylsilylsuccinimid og 2000 ml dimethylacetamid omrørtes under nitrogen i 5 timer ved 100°C. Efter koncentrerings fortyndedes reaktionsblandingen med 2000 ml ethylacetat og vaskedes 3 gange med en total mængde på 1750 ml af en kold pufret opløsning af 2 % eddikesyre, indstillet med 2 N saltsyre til pH 1,8. Derefter filtreredes det organiske lag, og filtratet tørredes over magnesiumsulfat, behandlede med affarvende kul, koncentreredes til en tyk olie og opløstes i en vis mængde chloroform. Blandingen chromatograferedes på en silica-gelsøjle under anvendelse af en 1:4 (vol/vol)-blanding af chloroform og toluen, en 5:1 (vol/vol)-blanding af toluen og acetone og en 5:1 (vol/vol)-blanding af toluen og acetone med 1 % eddikesyre som elueringsmidler. Efter gentagelse af denne behandling for de rette fraktioner kunne der isoleres to produkter, nemlig 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on, der udgjorde 19 g, og 7-phenylacetamido- Δ^3 -des-acetoxycephalosporansyre, der udgjorde 10 g.

Strukturerne bekræftedes ved PMR- og IR-spektroskopi.

B. En opløsning af 1,1 g (3 mmol) 6-phthalimidopenicillansyre-R-sulfoxid i 20 ml dimethylacetamid behandlede med 4 g (18 mmol) N-trimethylsilylphthalimid ved 100°C. Efter 4 timers forløb koncentreredes blandingen (der indeholdt 1-(1-trimethylsilyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phthalimido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on), remanensen opløstes i 30 ml dichlormethan, og opløsningen filtreredes. Filtratet rensedes ved chromatografi på en silicagelsøjle imprægneret med 1 % eddikesyre, idet der anvendtes en 4:1 (vol/vol)-blanding af toluen og acetone indeholdende 0,5 % eddikesyre som elueringsmiddel. Der opnåedes 100 mg 7-phthalimido- Δ^3 -desacetoxycephalosporansyre og 210 mg 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phthalimido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on forurennet med dimethylacetamid.

PMR δ : 2,14 (s, 3); 5,13 (s, 1); 5,32 (s, 2); 5,44 (d, 1, J=5,0 Hz); 5,75 (d, 1; J=5,50 Hz); 7,7-8,1 (overlejrede signaler, 8).

IR (KBr): 1780, 1770, 1740, 1710, 1600, 1390, 1280, 1050 cm⁻¹.

Eksempel 16

En blanding af 430 mg 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 1B), 0,8 ml N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid, 0,2 ml af en 5,8 molær opløsning af α -picolinhydrobromid i dichlorethan, 0,2 ml α -picolin og 7 ml benzen opvarmedes i 3 timer til 80°C. Reaktionsblandingen hældtes derefter ud i isvand og ethylacetat. Efter vaskning med ethylacetat ved pH 7 ekstraheredes det vandige lag med ethylacetat ved pH 3,2. Det organiske opløsningsmiddel inddampedes derefter til tørhed, og

remanensen tritureredes med diethylether. Det opnåede produkt var identisk med en autentisk prøve af 7-phenylacetamido- Δ^3 -desacetoxycephalosporansyre ifølge tyndtlagschromatografi. Udbytte: 100 mg eller 30 %. Forbindelsen underkastedes IR-spektriskopi og en mikrobiologisk prøve under anvendelse af Escherichia coli som prøvemikroorganisme.

Eksempel 17

En blanding af 45 mg 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 1D), 0,05 ml N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid, 0,02 ml af en 5,8 molær opløsning af α -picolin-hydrobromid i dichlorethan, 0,02 ml α -picolin og 0,7 ml benzen opvarmedes i 3 timer til 80°C. Reaktionsblandingen fortyndedes derefter med 3 ml ethylacetat, vaskedes med en saltsyreopløsning og vand, tørredes på molekylsigter og indampedes til tørhed. Remanensen opløstes derefter i chloroform og behandledes med tetrachlormethan og ligroin. Bundfaldet frafiltreredes, vaskedes med ligroin og tørredes. Produktet var identisk med en autentisk prøve af methylesteren af 7-phenylacetamido- Δ^3 -desacetoxycephalosporansyre ifølge tyndtlagschromatografi. Udbytte: 10 mg eller 29 %.

Strukturen bekræftedes ved IR- og PMR-spektroskopi.

PMR (CDCl₃ og DMSO-d₆, 60 MHz) δ : 2,09 (s, 3); 3,10 (d, 1; J=18 Hz); 3,47 (d, 1; J=18 Hz); 3,58 (s, 2); 3,78 (s, 3); 4,87 (d, 1; J=4,5 Hz); 5,56 og 5,71 (dd, 1; J=4,5 Hz og J=8 Hz); 7,2 (s, 5); 8,01 (d, 1; J=8 Hz).
IR (KBr): 3275, 1770, 1720, 1640, 1530 cm⁻¹.

Eksempel 18

En blanding af 3,8 g (8,5 mmol) 1-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 1 D), 3,4 g (8,3 mmol) thallium(III)acetat, 1,5 H₂O og 175 ml 1,1,2-trichlorethan omrørtes under nitrogen i 4 timer ved 80°C. Opløsningsmidlet fjernedes i vakuum, og remanensen ekstraheredes med methylenchlorid og ethylacetat. Efter koncentration af ekstrakten opløstes remanensen i en lille mængde chloroform og adskiltes ved chromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 1:1 (vol/vol)-blanding af toluen og ethylacetat som elueringsmiddel. Der opnåedes to fraktioner, som beskrives i den rækkefølge, hvori de elueredes.

Den første fraktion indampedes til tørhed, og remanensen opløstes i et lille rumfang methylenchlorid. Efter fældning med diethylether opnåedes der 120 mg af methylesteren af 7-phenylacetamido- Δ^3 -desacetoxycephalosporansyre.

Fra moderluden af denne fraktion kunne der opnås 360 mg af en anden forbindelse: methyl-2 β -acetoxymethyl-2 α -methyl-6 β -phenylacetamidopenam-3 α -carboxylat i form af en olieagtig remanens.

PMR δ : 1,45 (s, 3); 2,02 (s, 3); 3,63 (s, 2); 3,77 (s, 3); 3,64 og 4,31 (ABq, 2; J=12 Hz); 4,64 (s, 1); 5,53 (d, 1; J=4 Hz); 5,65 (dd, 1; J=4 Hz og J=9 Hz); 6,81 (d, 1; J=9 Hz); 7,29 (s, 5).

IR (CHCl₃): 3370, 1780, 1750, 1680, 1500 cm⁻¹.

Den anden fraktion koncentreredes i vakuum og chromatograferedes endnu en gang. Der opnåedes 360 mg methyl-3-acetoxy-3-methyl-7-phenylacetamidocepham-4-carboxylat.

PMR δ : 1,52 (s, 3); 1,80 (s, 3); 3,24 og 3,69 (ABq, 2; J=14 Hz); 3,64 (s, 2); 3,75 (s, 3); 4,70 (s, 1); 5,24 (d, 1; J=4,5 Hz); 5,47 og 5,61 (dd, 1; J=4,5 Hz og J=9 Hz); 6,28 (d, 1; J=9 Hz); 7,29 (s, 5).

IR (CHCl₃): 3430, 1770, 1750, 1680, 1500 cm⁻¹.

Eksempel 19

En blanding af 4,4 g (10 mmol) af benzylesteren af benzylpenicillin-S-sulfoxid, 12,5 g (57 mmol) N-trimethylsilylphthalimid, 0,2 ml (4 mmol) eddikesyre og 26 ml dimethylacetamid omrørtes i 3 timer ved 105°C. Dimethylacetamidet afdampedes, medens der tilsattes toluen, hvorefter der frafiltreredes phthalimid. Til filtratet sættes 50 ml ethylacetat og vand, indstillet med saltsyre på pH 2. Efter omrøring i 5 minutter frafiltreredes endnu en produktmængde af phthalimid, de to lag adskiltes, og det organiske lag vaskedes med vand, behandledes med affarvende kul, tørredes med magnesiumsulfat og koncentreredes til tørhed. Remanensen ekstraheredes med en lille mængde toluen (10-25 ml), og denne ekstrakt chromatograferedes på en silicagelsøjle under anvendelse af toluen-ethylacetat-blandinger (fra 5:1 til 3:2, vol/vol) som elueringsmidler. Der opnåedes 300 mg 1-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on.

PMR δ : 1,92 (s, 3); 3,73 (s, 2); 4,89 (s, 1); 5,08 (s, 3); 5,12 (s, 1); 5,18 (d, 1; J=4,5 Hz); 5,36 (dd, 1; J=4,5 Hz og J=8 Hz); 7,26 (d, 1; J=8 Hz); ca. 7,20-7,60 (m, 10); 7,77 (s, 4).

IR (KBr): 3300, 1775, 1735, 1705, 1660, 1280, 1050 cm⁻¹.

Der opnåedes endnu en produktmængde på 3,4 g af det samme produkt, der stadig var forurennet med en vis mængde udgangsmateriale.

Eksempel 20

En blanding af 4,8 g (10 mmol) af p-nitrobenzylesteren af benzylpenicillin-S-sulfoxid, 12,5 g (57 mmol) N-trimethylsilylphthalimid, 0,1 ml (2 mmol) eddikesyre og 26 ml dimethylacetamid omrørtes i 4 timer ved 105°C. Opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, og til den olieagtige remanens sættes 50 ml ethylacetat og 100 ml vand. Blandingen syrnedes med saltsyre til pH 2. Blandingen, der indeholdt et bundfald, behandledes med affarvende kul og filtreredes. Det organiske lag vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. Remanensen ekstraheredes

med en lille mængde toluen (25 ml), og denne ekstrakt chromatograferedes på silicagel under anvendelse af en 4:1 (vol/vol)-blanding af toluen og ethylacetat som elueringsmiddel. Herved opnåedes et skum, som behandledes med affarvende kul i ethylacetat. Efter filtrering og inddampning til tørhed opnåedes der 140 mg 1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on.

PMR δ : 1,91 (s, 3); 3,76 (s, 2); 4,97 (s, 1); 5,07 (d, 1; J=4,5 Hz); 5,07 (s, 1); 5,15 (s, 1); 5,18 (s, 1); 5,32 (dd, 1; J=4,5 Hz og J=8 Hz); 7,27 (d, 1; J=8 Hz); 7,36 (s, 5); 7,44 (d, 2; J=8,5 Hz); 7,78 (s, 4); 8,11 (d, 2; J=8,5 Hz).
IR (KBr): 3400, 1780, 1740, 1710, 1510, 1350, 1290, 1060 cm^{-1} .

Den anden eluerede komponent var isomeren 1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-methylpropenyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on (511 mg), der isoleredes som et krystallinsk materiale fra ethylacetat.

PMR δ : 2,25 (s, 3); 2,35 (s, 3); 3,75 (s, 2); 4,91 (dd, 1; J=5,5 Hz og J=7,5 Hz); 5,07 og 5,32 (q, 2; J=14 Hz); 5,18 (d, 1; J=5,5 Hz); 6,67 (d, 1; J=7,5 Hz); 7,38 (s, 5); 7,42 (d, 2; J=8,5 Hz); 7,83 (s, 4); 8,07 (d, 2; J=8,5 Hz).
IR (KBr): 3350, 1785, 1740, 1720, 1520, 1355, 1300, 1230, 1070, 1080 cm^{-1} .

Eksempel 21

En blanding af 5 g (10 mmol) af trimethylsilylesteren af benzylpenicillin-S-sulfoxid, 12,5 g (57 mmol) af N-trimethylsilylphthalimid, 0,6 ml (10 mmol) eddikesyre og 26 ml dimethylacetamid omrørtes i 3,5 timer ved 105°C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur og koncentreredes i vakuum. Til remanensen sættes 100 ml koldt ethylacetat og 50 ml koldt vand, syret med saltsyre (pH 1,5). Blandingen filtreredes, og det organiske lag vaskedes med vand, behandledes med affarvende kul, tørredes og inddampedes. Remanensen ekstraheredes med en lille mængde toluen. Denne ekstrakt behandledes med affarvende kul, og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum. Der opnåedes 3,8 g 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on. Udbytte 79 %. Strukturen bekræftedes ved PMR- og IR-spektroskopi.

Eksempel 22

En blanding af 2,8 g (7 mmol) af t-butylamidet af benzylpenicillin-S-sulfoxid, 8,8 g (40 mmol) N-trimethylsilylphthalimid, 0,2 ml (4 mmol) eddikesyre og 18 ml dimethylacetamid omrørtes i 3,5 timer ved 105°C. Efter afkøling hældtes reaktionsblandingen ud i 150 ml vand og 50 ml ethylacetat. Lagene adskiltes, og det vandige lag ekstraheredes 3 gange med ethylacetat. De samlede organiske lag tørredes og koncentreredes. Efter frafiltrering af det udfældede phthalimid sættes der n-hexan til filtratet. Der opnåedes 3,5 g af et fast materiale, som praktisk taget kun gav én plet på tyndtlagschromatogrammet. Efter chromatografering på sili-

cagel under anvendelse af blandinger af toluen og ethylacetat (fra 4:1 til 2:1, vol/vol) som elueringsmidler opnåedes der 900 mg 1-(1-t-butylamidocarbonyl-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-phthalimidothio-azetidin-2-on. Udbytte 24 %.

PMR (DMSO- d_6 ; 60 MHz)

δ : 1,26 (s, 9); 1,80 (s, 3); 3,69 (s, 2); 4,90 (bred s, 3); 4,97 (dd, 1; J=5 Hz og J=7 Hz), 5,35 (d, 1; J=5 Hz); 7,36 (s, 5); 7,96 (s, 4); 9,37 (d, 1; J=7 Hz).

IR (KBr): 3350, 2970, 1780, 1730, 1710, 1650, 1530, 1290, 1060 cm^{-1} .

Eksempel 23

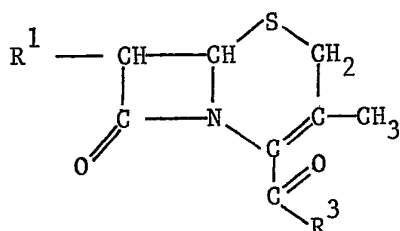
En blanding af 7 g (20 mmol) benzylpenicillin-S-sulfoxid, 21 ml (336 mmol) N-trimethylsilylsuccinimid og 70 ml dimethylacetamid omrørtes i 3,5 timer ved 105°C. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum, tilsætning af en vis mængde toluen og fjernelse af toluenet i vakuum omrørtes remanensen i en blanding af ethylacetat og vand (pH = 1,5) ved 0°C. Det organiske lag behandlede derefter med affarvende kul, tørredes og koncentrerredes. Efter frafiltrering af bundfaldet fortyndedes filtratet med ethylacetat til et rumfang på 200 ml. Til denne opløsning sættes 16 ml af en 0,46 molær opløsning af kalium-2-ethylcaproat i n-propanol og nogle få dråber diethylether. Bundfaldet, kaliumsaltet af 1-(1-carboxy-2-methylprop-2-enyl)-3-phenylacetamido-4-succinimidothio-azetidin-2-on, frafiltreredes, vaskedes med diethylether og tørredes. Udbytte: 2,24 g.

PMR (DMSO- d_6): δ : 1,85 (s, 3); 2,72 (s, 4); 3,62 (s, 2); 4,56 (s, 1); 4,95 (s, bred, 1); 5,14 (dd, 1; J=5 Hz og J=8 Hz); 5,50 (d, 1; J=5 Hz); 7,35 (s, 5); 9,18 (d, 1; J=8 Hz).

IR (KBr): 3350, 1760, 1720, 1660, 1610, 1315, 1160 cm^{-1} .

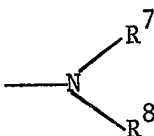
P A T E N T K R A V

1. Azetidinderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af Δ^3 -desacetoxycephalosporansyrederivater med den almene formel

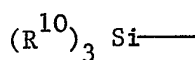


VIII

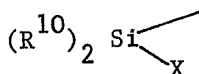
hvor R^1 betegner en acylamidogruppe, og R^3 betegner en aminogruppe med formlen



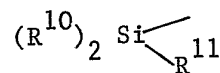
hvor R^7 betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_4 -alkylgruppe, og R^8 betegner en C_1 - C_4 -alkylgruppe, eller R^3 betegner en N,N' -disubstitueret hydrazinogruppe, hvori substituenterne er C_1 - C_4 -alkylgrupper, eller R^3 betegner gruppen $-OR^9$, hvori R^9 betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_4 -alkylgruppe, hvilken gruppe kan være substitueret med 1-3 halogenatomer eller med 1 eller 2 phenylgrupper, hvori phenylgrupperne kan være substitueret med en methoxy- eller en nitrogruppe, eller R^9 betegner en phenacylgruppe eller en saltdannende kation eller R^3 betegner gruppen $OR^{9'}$, hvor $R^{9'}$ betegner en silylgruppe med en af følgende formler:



IVA

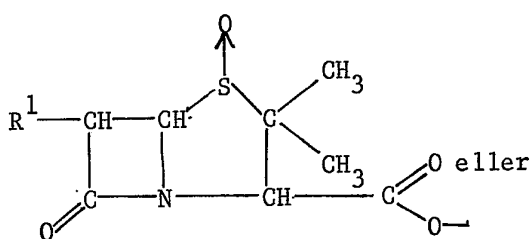


IVB

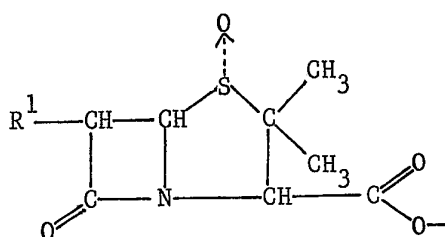


IVC

hvor symbolerne R^{10} er ens eller forskellige og hver betegner en C_1 - C_4 -alkyl- eller -alkoxygruppe, eventuelt substitueret med 1-3 halogenatomer, eller en phenylgruppe, X betegner et halogenatom, og R^{11} betegner en penicillansulfoxid-acylgruppe med den almene formel

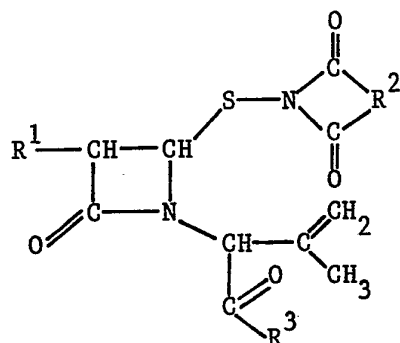


IIIC



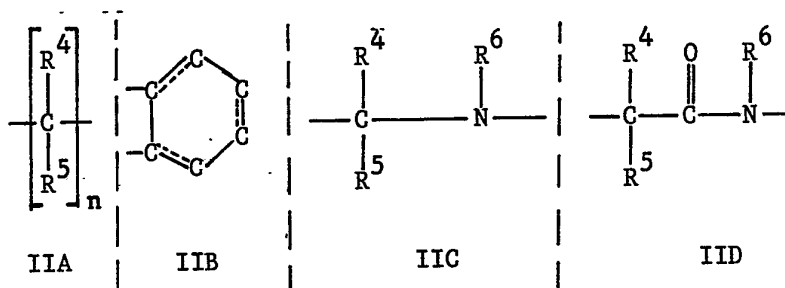
IIID

hvor R^1 har den ovennævnte betydning, kendetegnet ved, at de har den almene formel



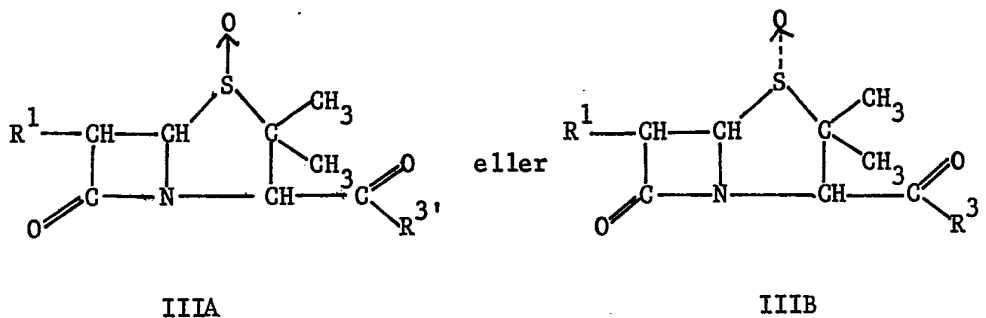
I

hvor R^1 og R^3 har de ovennævnte betydninger, og R^2 betegner en gruppe med én af følgende formler



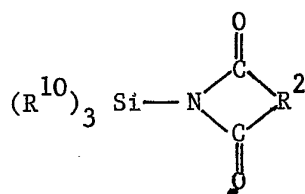
hvor R^4 , R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_4 -alkyl- eller -alkenylgruppe, n er 2 eller 3, og - i tilfælde af at formel IIB betegner en phenylgruppe - denne gruppe kan bære 1-4 yderligere substituentter valgt blandt halogenatomer og C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkenyl- og phenylgrupper, og tilsvarende azetidinderivater med formlen I, hvor dobbeltbindingen i propenylsidekæden er flyttet fra 2- til 1-stillingen.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af azetidinderivaterne ifølge krav 1, kendetegnet ved, at man omsætter et penicillansyresulfoxidderivat med den almene formel



hvor R^1 har den i krav 1 anførte betydning, og $R^{3'}$ har samme betydning som defineret for symbolet R^3 i krav 1, bortset fra at, når $R^{3'}$ betegner en gruppe $-OR^9$,

R^9 ikke betegner en saltdannende kation, med en siliciumholdig forbindelse med den almene formel



V

hvor R^2 og R^{10} har de i krav 1 anførte betydninger, under vandfri betingelser, i et indifferent organisk opløsningsmiddel ved temperaturer mellem 50 og 180°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen udføres ved en temperatur på mellem 70 og 120°C.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den siliciumholdige forbindelse med formlen V anvendes i et molært overskud i forhold til penicillansyresulfoxidderivatet med formlen III A eller B.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det molære overskud er 2 til 50 mol siliciumholdig forbindelse pr. mol penicillansyresulfoxidderivat.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det indifferente organiske opløsningsmiddel er et aprotisk polært opløsningsmiddel.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det indifferente organiske opløsningsmiddel er valgt blandt benzen, toluen, acetonitril, benzonitril, nitrobenzen, N,N,N',N'-tetramethylurinstof, N-acetylsuccinimid, N-acetylphthalimid, 3-acetyl-1,5,5-trimethylhydantoin, dimethylacetamid og dimethylformamid og blandinger heraf.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det indifferente organiske opløsningsmiddel er valgt blandt N,N,N',N'-tetramethylurinstof, N-acetylsuccinimid, N-acetylphthalimid, 3-acetyl-1,5,5-trimethylhydantoin, dimethylacetamid og dimethylformamid og blandinger heraf.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at der sættes eddikesyre eller trimethylsilylacetat til reaktionsblandingen.