



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1456/90

(51) Int.Cl.5

C 07 D 499/86

(22) Indleveringsdag: 14 jun 1990

(24) Løbedag: 04 mar 1980

(41) Alm. tilgængelig: 14 jun 1990

(44) Fremlagt: 13 apr 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 0926/80

(30) Prioritet: 05 mar 1979 US 17810 05 mar 1979 US 17808

(71) Ansøger: *Pfizer Inc.; 235 East 42nd Street; New York, N.Y. 10017, US

(72) Opfinder: Bernard Shields *Moore; US, Ronnie D. *Carroll; US, Robert Alfred *Volkman; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Penicillansyre-1,1-dioxid-derivater

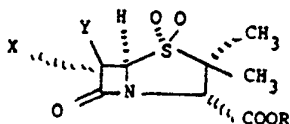
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: J. Chem. Soc. Perkin Trans I,
no 16, (1976), s. 1772-5

(57) Sammendrag:

1456-90

Penicillansyre-1,1-dioxid-derivater med formlen

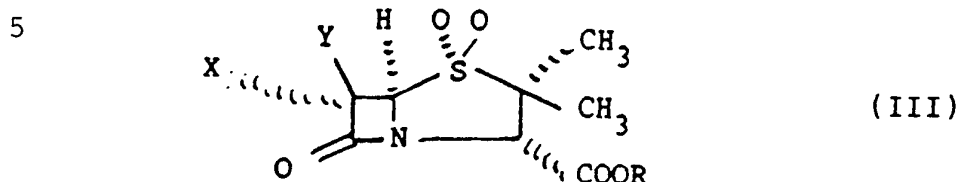


eller basesalte deraf, hvor R er hydrogen, en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe eller en sædvanlig penicillincarboxy-beskyttende gruppe, og X og Y hver er hydrogen, chlor, brom eller iod med den betingelse, at når X og Y er ens, skal de begge være brom.

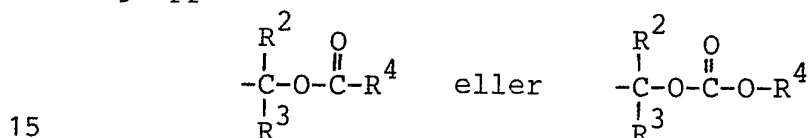
Forbindelserne kan fremstilles ved oxidation af tilsvarende sulfidforbindelser.

Forbindelserne er anvendelige som mellemproduktforbindelser, navnlig ved fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid eller in vivo let hydrolyserbare estre deraf.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte penicillansyre-1,1-dioxid-derivater, der er ejendomme-
lige ved, at de er derivater med den almene formel



eller basesalte deraf, hvor R er hydrogen, en in vivo
10 let hydrolyserbar esterdannende gruppe udvalgt blandt
3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, γ -butyrolactonyl eller
en gruppe med formelen:



hvor R^2 og R^3 hver er hydrogen eller alkyl med 1-2
C-atomer, og R^4 er alkyl med 1-5 C-atomer, eller en sæd-
vanlig penicillincarboxy-beskyttende gruppe udvalgt
blandt tetrahydropyranyl, trialkylsilyl med 1-3 C-ato-
20 mer i hver alkylgruppe, benzyl, 4-nitro-benzyl, benz-
hydryl, 2,2,2-trichlorethyl, t-butyl eller phenacyl,
og X og Y hver er hydrogen, chlor, brom eller iod med
den betingelse, at når X og Y er ens, skal de begge være brom.

Disse hidtil ukendte penicillansyre-1,1-dioxid-
25 derivater er anvendelige som mellemprodukter og kan som
sådanne navnlig indgå i en særlig og i henseende
til udbytte fordelagtig fremgangsmåde til fremstilling
af penicillansyre-1,1-dioxid og in vivo let hydrolyser-
bare estre deraf, som omhandlet i stamsagen DK fremlæg-
30 gelsesskrift nr. 159.852.

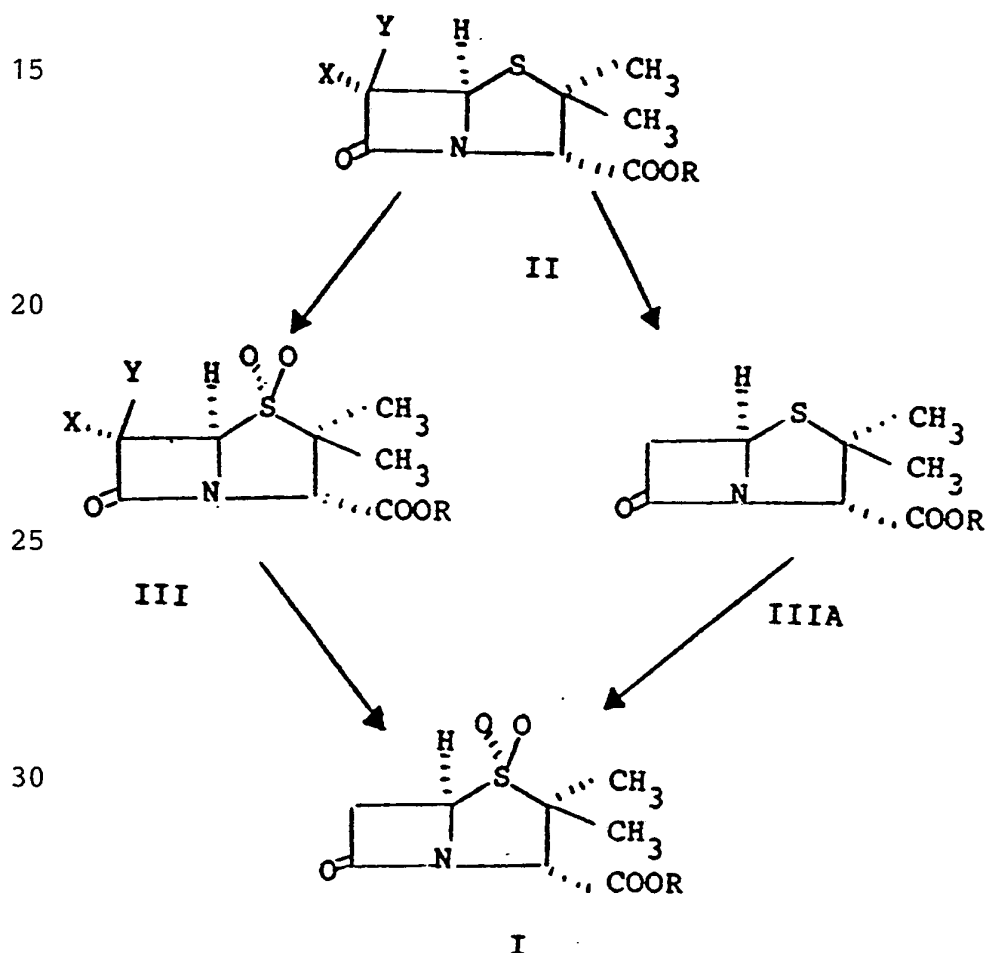
Penicillansyre-1,1-dioxid og in vivo let hydroly-
serbare estre deraf er anvendelige som beta-lactamasein-
hibitorer og som midler, der fremmer effektiviteten af
visse beta-lactam-antibiotica, når sidstnævnte anvendes
35 til behandling af bakterieinfektioner hos pattedyr,
navnlig mennesker.

Fra dansk fremlægelsesskrift nr. 155.740 er det
kendt at fremstille penicillansyre-1,1-dioxid og in vivo
let hydrolyserbare estre deraf ved oxidation af penicil-

lansyre eller estre deraf, hvorhos disse udgangsforbindelser kan fremstilles ved debromering af tilsvarende 6-brom-penicillansyrederivater. Sammenlignet med denne kendte proces fører den ovennævnte særlige frem-

5 stillingsmetode, som dokumenteret i stamsagen, til bedre udbytter af penicillansyre-1,1-dioxid og in vivo let hydrolyserbare estre deraf.

Forskellen mellem den nævnte særlige fremgangsmåde til fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid og in vivo
10 let hydrolyserbare estre deraf og den fra ovennævnte danske fremlæggelsesskrift nr. 155.740 kendte fremstillingsmetode for sådanne penicillansyrederivater kan illustreres ved følgende skema:



35 hvor R, X og Y er som ovenfor defineret.

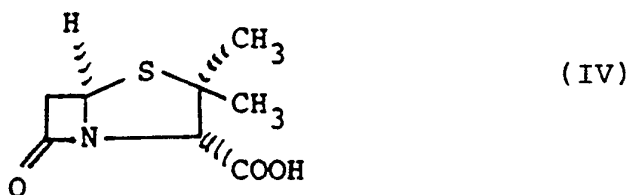
Som det fremgår bliver der ved den kendte proces først dehalogeneret og derefter oxideret, mens der ved den nævnte særlige fremgangsmåde først oxideres, hvorved

der som mellemprodukt dannes de her omhandlede hidtil ukendte penicillansyre-1,1-dioxid-derivater med formlen III, der derefter dehalogeneres.

Det samlede udbytte ved den kendte proces $II \rightarrow$
 5 $IIIA \rightarrow I$ er højst på ca. 27%, mens der ved den nævnte særlige fremgangsmåde kan forventes et totaludbytte $II \rightarrow III \rightarrow I$ på mindst 53%.

Foretrukne mellemprodukter er 6-brom- og 6,6-di-brompenicillansyre-1,1-dioxid, dvs. forbindelser med
 10 formlen III, hvor X er brom, og Y er hydrogen, henholdsvis X og Y er brom; og R er hydrogen.

De i den foreliggende beskrivelse omhandlede forbindelser med formlen III betegnes som derivater af penicillansyre, der er repræsenteret ved følgende strukturel-
 15 le formel:



20

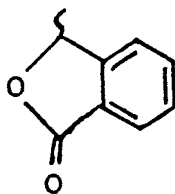
I derivater af penicillansyre angiver binding med brudt linie af en substituent til den bicycliske kerne, at substituenten ligger under kernens plan. En sådan substituent siges at være i α -konfiguration. Omvendt angiver binding med fuld linie af en substituent til den bicycliske kerne, at substituenten ligger over kernens plan. Sidstnævnte konfiguration omtales som β -konfiguration. Gruppen X har således α -konfiguration, og gruppen Y har
 25 β -konfiguration i formlen III.

De i hovedkravet opregnede in vivo let hydrolyserbare esterdannende grupper er velkendte på penicillinområdet. I de fleste tilfælde forbedrer de penicillinforbindelsernes absorptionsegenskaber. Se for eksempel
 35 tyske offentliggørelsesskrift nr. 2.517.316. Blandt sådanne grupper for R er imidlertid alkanoyloxymethyl med 3-7 C-atomer, 1-(alkanoyloxy)ethyl med 4-8 C-atomer, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl med 5-9 C-atomer, alkoxy-carbonyl-

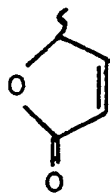
oxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl med 5-8 C-atomer, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl og γ -butyrolacton-4-yl foretrukket.

- 5 3-Phthalidyl, 4-crotonolactonyl og γ -butyrolacton-4-yl refererer til strukturer VII, VIII og IX. Bølge-
linierne skal angive hver af de to epimere eller en blanding deraf.

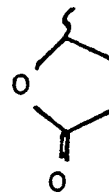
10



VII



VIII



IX

15

- De i hovedkravet nævnte sædvanlige penicillincarboxy-beskyttende gruppe er beskyttelsesgrupper, der er almindeligt benyttet på penicillin-området til at beskytte 3-carboxygruppen, idet sådanne beskyttelsesgrupper især kan bindes og fjernes under anvendelse af betingelser, hvorunder β -lactam-ringsystemet forbliver i det væsentlige intakt. Selv om alle beskyttelsesgrupper ikke er anvendelige i alle situationer, vil en særlig gruppe, der kan anvendes i en særlig situation, let kunne vælges af fagmanden. Se endvidere US-patentskrifter nr. 3.632.850 og nr. 3.197.466, britisk patentskrift nr. 1.041.985, Woodward et al., Journal of the American Chemical Society, 88, 852 (1966), Chauvette,

Journal of Organic Chemistry 36, 1259 (1971), Sheedan et al., Journal of Organic Chemistry, 29, 2006, (1964) og "Cephalosporin and Penicillins, Chemistry and Biology", udgivet af H.E. Flynn, Academic Press, Inc., 1972. Penicillincarboxy-beskyttelsesgruppen kan fjernes på sædvanlig måde, under hensyntagen til β -lactam-ringsystemets labilitet.

Forbindelserne med formlen III kan, som allerede nævnt, fremstilles ved oxidation af sulfidgruppen i en forbindelse med formlen II, hvor R, X og Y er som ovenfor defineret. Til denne reaktion kan der for eksempel anvendes alkalimetallpermanganater, såsom natrium- og kaliumpermanganat, jordalkalimetallpermanganater, såsom calcium- og bariumpermanganater, og organiske peroxy-carboxylsyrer, såsom pereddikesyre og 3-chlorperbenzoesyre.

Når der til oxidationen anvendes et metalpermanganat, gennemføres reaktionen sædvanligvis ved at behandle forbindelsen med formlen II med fra ca. 0,5 til ca. 10 molære ækvivalenter, fortrinsvis fra ca. 1 til ca. 4 molære ækvivalenter af permanganatet i et passende, over for reaktionen indifferent opløsningsmiddelssystem. Et passende, over for reaktionen indifferent opløsningsmiddelssystem er et sådant, der ikke på ugunstig måde samvirker hverken med udgangsmaterialerne eller med produktet, og vand er almindeligt benyttet. Om ønsket kan der tilsættes et co-opløsningsmiddel, der er blandbart med vand, men som ikke vil samvirke med permanganatet, såsom tetrahydrofuran. Reaktionen kan gennemføres ved en temperatur inden for området fra ca. -30°C til ca. 50°C , og den gennemføres fortrinsvis fra ca. -10° til ca. 10°C . Ved ca. 0°C er reaktionen i almindelighed fuldendt i løbet af kort tid, f.eks. i løbet af en time. Selvom reaktionen kan gennemføres under neutrale, basiske eller sure betingelser, foretrækkes det at anvende et pH inden for området fra ca. 4 til ca. 9, fortrinsvis 6-8. Det er imidlertid væsentligt at vælge betingelser, hvorunder dekomponering af β -lactamringsystemet af forbindelsen med

formlen II eller III undgås. Det er ofte fordelagtigt at pufre reaktionsmediets pH i nærheden af neutralitet. Produktet udvindes ved sædvanlig teknik. Ethvert overskud af permanganat bliver i almindelighed dekomponeret ved anvendelse af natriumbisulfit, og hvis produktet ikke be-
5 finder sig i opløsning, bliver det derefter indvundet ved filtrering. Det fraskilles fra mangandioxid ved at ekstrahere det over i et organisk opløsningsmiddel og fjerne opløsningsmidlet ved fordampning. Hvis produktet befinder sig i opløsning ved reaktionens afslutning, isoleres det
10 ved sædvanlig opløsningsmiddelekstraktion.

Når der til oxidationsreaktionen anvendes en peroxy-carboxylsyre, gennemføres reaktionen sædvanligvis ved at behandle forbindelsen med formlen II med fra ca. 1 til ca. 6 molære ækvivalenter, og fortrinsvis ca. 2,2 molære
15 ækvivalenter af oxidationsmidlet i et reaktions-indifferent organisk opløsningsmiddel. Typiske opløsningsmidler er chlorerede carbonhydrider, såsom dichlormethan, chloroform og 1,2-dichlorethan, og ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran og 1,2-dimethoxyethan. Reaktionen gennem-
20 føres normalt ved en temperatur på fra ca. -30° til ca. 50°C , fortrinsvis fra ca. 15° til ca. 30°C . Ved ca. 25°C anvendes almindeligvis reaktionstider fra ca. 2 til ca. 16 timer. Produktet isoleres normalt ved at fjerne opløsningsmidlet ved fordampning i vakuum. Reaktionsproduktet
25 kan renses ved sædvanlige, på området velkendte metoder.

En foretrukket anvendelse af forbindelserne med formlen III er som nævnt til fremstilling af farmakologisk aktive forbindelser med formlen I, hvor R, X og Y er som ovenfor defineret, ved en dehalogeneringsreaktion.
30 En hensigtsmæssig metode til gennemførelse af denne omdannelse er at omrøre eller ryste en opløsning af en forbindelse med formlen III under en hydrogenatmosfære, eller hydrogen blandet med et indifferent fortyndingsmiddel, såsom nitrogen eller argon, i nærværelse af en hydrogenolyse-katalysator. Egnede op-
35 løsningsmidler for denne hydrogenolyse-reaktion er de, der i det væsentlige opløser udgangsforbindelsen med

formlen III, men som ikke selv undergår hydrogenering eller hydrogenolyse. Eksempler på sådanne opløsningsmidler omfatter ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan og 1,2-dimethoxyethan, lavmolekylære estre, såsom 5 ethylacetat og butylacetat, tertiære amider, såsom N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid og N-methylpyrrolidon, vand og blandinger deraf. Yderligere er det almindeligt at pufre reaktionsblandingen, således at der opereres ved et pH inden for området fra ca. 4 til ca. 9, 10 fortrinsvis fra ca. 6 til ca. 8. Borat- og phosphat-puffer er almindeligt anvendt. Indføring af det luftformige hydrogen i reaktionsmediet foregår sædvanligvis ved at gennemføre reaktionen i en forsegleet beholder indeholdende forbindelsen med formlen III, opløsningsmidlet, katalysatoren og hydrogenet. Trykket inden i reaktionsbeholderen kan variere fra 1 til 100 kg/cm². Det foretrukne trykområde, når atmosfæren inden i reaktionsbeholderen er i det væsentlige rent hydrogen, ligger fra 2 til 5 kg/cm². Hydrogenolysen gennemføres ved en temperatur på fra 20 0°C til 60°C, fortrinsvis fra 25°C til 50°C. Når der anvendes de foretrukne temperatur- og tryk-værdier, forløber hydrogenolysen i almindelighed i løbet af nogle få timer, f.eks. fra 2 timer til 20 timer. De ved denne hydrogenolysereaktion anvendte katalysatorer er af den på 25 området for denne art omdannelser velkendte type, og typiske eksempler er de ædle metaller, såsom nikkel, palladium, platin og rhodium. Katalysatoren er til stede i en mængde på fra 0,01 til 2,5 vægtprocent, fortrinsvis fra 0,1 til 1,0 vægtprocent, baseret på forbindelsen med 30 formlen III. Det er ofte hensigtsmæssigt at suspendere katalysatoren på en indifferent bærer. En særligt hensigtsmæssig katalysator er palladium suspenderet på en indifferent bærer, såsom kul.

Andre fremgangsmåder kan anvendes ved reduktiv 35 fjernelse af halogenet fra en forbindelse med formlen III. For eksempel kan X og Y fjernes ved anvendelse af et reduktionssystem med opløsende metal, såsom zinkstøv i

eddikesyre, myresyre eller en phosphatpuffer, ifølge velkendte metoder. Alternativt kan der anvendes et tinhydrid, for eksempel et trialkyltinhydrid, såsom tri-n-butyltinhydrid.

- 5 De forbindelser med formlen III, hvor R er hydrogen, er sure og vil danne salte med basiske midler. Disse salte kan fremstilles ved standardteknik, såsom ved at bringe de sure og basiske komponenter i kontakt, sædvanligvis i et støkiometrisk forhold, i et vandigt, ikke-vandigt eller delvis vandigt medium, som eg-
- 10 net. De udvindes derefter ved filtrering, ved udfældning med et ikke-opløsningsmiddel efterfulgt af filtrering, ved afdampning af opløsningsmidlet eller, i tilfælde af vandige opløsninger, ved lyofilisering, som egnet. Basiske midler, der passende kan anvendes ved saltdannelse,
- 15 tilhører både den organiske og uorganiske type, og de omfatter ammoniak, organiske aminer, alkalimetahydroxider, -carbonater, -bicarbonater, -hydrider og -alkoxider, såvel som jordalkalimetahydroxider, -carbonater, -hydrider og -alkoxider. Repræsentative eksempler på sådanne
- 20 baser er primære aminer, såsom n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyclohexylamin, benzylamin og octylamin, sekundære aminer, såsom diethylamin, morpholin, pyrrolidin og piperidin, tertiære aminer, såsom triethylamin, N-ethyl-
- 25 piperidin, N-methylmorpholin og 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en, hydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniumhydroxid og bariumhydroxid, alkoxider, såsom natriummethoxid og kaliummethoxid, hydrider, såsom calciumhydrid og natriumhydrid, carbonater, såsom kaliumcarbo-
- 30 nat og natriumcarbonat, bicarbonater, såsom natriumbicarbonat og kaliumbicarbonat, og alkalimetalsalte af langkædede fede syrer, såsom natrium-2-ethylhexanoat. Foretrukne salte er natrium-, kalium- og triethylamin-saltene.

- Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende
- 35 eksempler, der illustrerer dels fremstilling af de omhandlede forbindelser med formlen III og dels omdannelse af forbindelserne med formlen III til farmakologisk aktive forbindelser med formlen I ved en dehalogenerings-

proces. Infrarøde (IR) spektre er målt som kaliumbromid-plader (KBr-plader), og diagnostiske absorptionsbånd er angivet i bølgetal (cm^{-1}). Kernemagnetiske resonansspektre (NMR) er målt ved 60 MHz for opløsninger i deuterio-
 5 chloroform (CDCl_3), perdeuteroacetone (CD_3COCD_3), perdeuterodimethylsulfoxid (DMSO-d_6) eller deuteriumoxid (D_2O), og spidspositioner er udtrykt i dele pr. million (ppm) nedad fra tetramethylsilan eller natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat. De følgende forkortelser for
 10 spidsformer er anvendt: s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, m: multiplet.

Eksempel 1

6- α -Brompenicillansyre-1,1-dioxid.

15 Til en omrørt blanding af 560 ml vand, 300 ml dichlormethan og 56,0 g 6- α -brompenicillansyre blev der sat 4N natriumhydroxidopløsning, indtil der var opnået et stabilt pH på 7,2. Dette krævede 55 ml natriumhydroxid. Blandingen blev omrørt ved pH 7,2 i 10 minutter og
 20 blev derefter filtreret. Lagene blev adskilt, og den organiske fase blev bortkastet. Den vandige fase blev derefter hurtigt under omrøring hældt i en oxiderende blanding, der var fremstillet som følger:

I en 3 liters beholder blev der blandet 63,2 g kaliumpermanganat, 1.000 ml vand og 48.0 g eddikesyre. Den-
 25 ne blanding blev omrørt i 15 minutter ved 20°C og blev derefter afkølet til 0°C .

Efter at 6- α -brompenicillansyreopløsningen var sat til den oxiderende blanding, holdtes et kølebad ved -15°C
 30 rundt om reaktionsblandingen. Den indre temperatur steg til 15°C og faldt derefter til 5°C over en periode på 20 minutter. På dette tidspunkt blev der i løbet af 10 minutter under omrøring ved ca. 10°C tilsat 30,0 g natriumbisulfit. Efter yderligere 15 minutter blev blandingen
 35 filtreret, og pH af filtratet blev sænket til 1,2 ved tilsætning af 170 ml 6N saltsyre. Den vandige fase blev ekstraheret med chloroform og derefter med ethylacetat. Både chloroformekstrakterne og ethylacetatekstrakterne

blev tørret under anvendelse af vandfrit magnesiumsulfat og blev derefter inddampet i vakuum. Chloroformopløsningen gav 10,0 g (16% udbytte) af titelforbindelsen. Ethylacetatopløsningen gav 57 g af en olie, der blev trituret under hexan. Der fremkom et hvidt fast stof. Det blev frafiltreret, hvorved vandtes 41,5 g (66% udbytte) af titelforbindelsen, smp. 134°C (dek.).

Analyse: beregnet for $C_8H_{10}BrNO_5S$:

C: 30,78, H: 3,23, Br: 25,60, N: 4,49, S: 10,27%
 fundet:
 C: 31,05, H: 3,24, Br: 25,54, N: 4,66, S: 10,21%

Eksempel 2

Oxidation af 6- α -chlorpenicillansyre og 6- α -iodpenicillansyre med kaliumpermanganat ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 1 gav henholdsvis 6- α -chlorpenicillansyre-1,1-dioxid og 6- α -iodpenicillansyre-1,1-dioxid.

Eksempel 3

6- β -Chlorpenicillansyre-1,1-dioxid.

En oxiderende opløsning blev fremstillet ud fra 185 mg kaliumpermanganat, 0,063 ml 85% phosphorsyre og 5 ml vand. Denne oxiderende opløsning blev dråbevis sat til en opløsning af 150 mg natrium-6- β -chlorpenicillanat i 5 ml vand ved 0-5°C, indtil purpurfarven af kaliumpermanganatet var vedrørende. Omtrent halvdelen af den oxiderende opløsning var nødvendig. På dette tidspunkt blev kaliumpermanganatfarven fjernet ved tilsætning af fast natriumbisulfit, og reaktionsblandingen blev derefter filtreret, og pH blev indstillet på 1,8. Lagene blev adskilt, og det vandige lag blev ekstraheret yderligere med ethylacetat. De samlede ethylacetatlag blev vasket med vand, tørret og inddampet i vakuum, hvorved vandtes 118 mg af titelforbindelsen. NMR-spektret (i CD_3COCD_3) viste absorption ved 5,82 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 1,62 (s, 3H) og 1,50 (s, 3H) ppm.

Det ovennævnte produkt blev opløst i tetrahydrofuran, og der blev tilsat et lige så stort volumen vand.

pH-Værdien blev indstillet på 6,8 med fortyndet natriumhydroxid, tetrahydrofuranen blev fjernet ved inddampning i vakuum, og den resterende vandige opløsning blev frysetørret. Herved vandtes natriumsaltet af titelforbindelsen.
5 sen.

Eksempel 4

6- β -Brompenicillansyre-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 255 mg natrium-6- β -brompenicillanat i 5 ml vand blev der ved 0-5°C sat en opløsning fremstillet ud fra 140 mg kaliumpermanganat, 0,11 ml 85% phosphorsyre og 5 ml vand ved 0-5°C. pH-Værdien blev bibeholdt mellem 6,0 og 6,4 under tilsætningen. Reaktionsblandingen blev omrørt ved pH 6,3 i 15 minutter, og derefter blev den purpurfarvede opløsning dækket med ethylacetat. pH-Værdien blev indstillet på 1,7, og 330 mg natriumbisulfit blev tilsat. Efter 5 minutter blev lagene adskilt, og det vandige lag blev ekstraheret yderligere med saltopløsning, tørret (MgSO₄) og inddampet i vakuum.
10 cillanat i 5 ml vand blev der ved 0-5°C sat en opløsning fremstillet ud fra 140 mg kaliumpermanganat, 0,11 ml 85% phosphorsyre og 5 ml vand ved 0-5°C. pH-Værdien blev bibeholdt mellem 6,0 og 6,4 under tilsætningen. Reaktionsblandingen blev omrørt ved pH 6,3 i 15 minutter, og derefter blev den purpurfarvede opløsning dækket med ethylacetat. pH-Værdien blev indstillet på 1,7, og 330 mg natriumbisulfit blev tilsat. Efter 5 minutter blev lagene adskilt, og det vandige lag blev ekstraheret yderligere med saltopløsning, tørret (MgSO₄) og inddampet i vakuum.
15 efter blev den purpurfarvede opløsning dækket med ethylacetat. pH-Værdien blev indstillet på 1,7, og 330 mg natriumbisulfit blev tilsat. Efter 5 minutter blev lagene adskilt, og det vandige lag blev ekstraheret yderligere med saltopløsning, tørret (MgSO₄) og inddampet i vakuum.
20 Herved vandtes 216 mg af titelforbindelsen som hvide krystaller. NMR-spektret (i D₂O) viste absorptioner ved 5,78 (d, 1H, J = 4Hz), 5,25 (d, 1H, J = 4Hz), 4,20 (s, 1H), 1,65 (s, 3H) og 1,46 (s, 3H) ppm.

25 Eksempel 5

6- β -Iodpenicillansyre-1,1-dioxid.

Oxidation af 6- β -iodpenicillansyre med kaliumpermanganat ved fremgagsmåden ifølge Eksempel 4 gav 6- β -iodpenicillansyre-1,1-dioxid.
30

Eksempel 6

Pivaloyloxymethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 394 mg pivaloyloxymethyl-6- α -brompenicillanat i 10 ml dichlormethan blev der sat 400 mg 3-chlorperbenzoesyre ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 0-5°C i 1 time og derefter ved 25°C i 24 timer. Den filtrerede reaktionsblanding blev inddampet til tørhed i vakuum, hvorved vandtes titelforbindelsen.
35 mg 3-chlorperbenzoesyre ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 0-5°C i 1 time og derefter ved 25°C i 24 timer. Den filtrerede reaktionsblanding blev inddampet til tørhed i vakuum, hvorved vandtes titelforbindelsen.

Eksempel 7

Fremgangsmåden fra Eksempel 6 blev gentaget, med den undtagelse at pivaloyloxymethyl-6- β -brompenicillanater blev erstattet med:

- 5 3-phthalidyl-6- α -chlorpenicillanat,
 4-crotonolactolyl-6- β -chlorpenicillanat,
 γ -butyrolacton-4-yl-6- α -brompenicillanat,
 acetoxymethyl-6- β -brompenicillanat,
 pivaloyloxymethyl-6- β -brompenicillanat,
- 10 hexanoyloxymethyl-6- α -iodpenicillanat,
 1-(acetoxyl)ethyl-6- β -iodpenicillanat,
 1-(isobutyryloxy)ethyl-6- α -chlorpenicillanat,
 1-methyl-1-(acetoxyl)ethyl-6- β -chlorpenicillanat,
 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl-6- α -brompenicillanat,
- 15 methoxycarbonyloxymethyl-6- α -brompenicillanat,
 propoxycarbonyloxymethyl-6- β -brompenicillanat,
 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-6- α -brompenicillanat,
 1-(butoxycarbonyloxy)ethyl-6- α -iodpenicillanat,
 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)ethyl-6- β -iodpenicillanat
- 20 og
 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl-6- α -chlorpenicillanat.

Herved vandtes:

- 3-phthalidyl-6- α -chlorpenicillanat-1,1-dioxid,
- 25 4-crotonolactonyl-6- β -chlorpenicillanat-1,1-dioxid,
 γ -butyrolacton-4-yl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid,
 acetoxymethyl-6- β -brompenicillanat-1,1-dioxid,
 pivaloyloxymethyl-6- β -brompenicillanat-1,1-dioxid,
 hexanoyloxymethyl-6- α -iodpenicillanat-1,1-dioxid,
- 30 1-(acetoxyl)ethyl-6- β -iodpenicillanat-1,1-dioxid,
 1-(isobutyryloxy)ethyl-6- α -chlorpenicillanat-1,1-dioxid,
 1-methyl-1-(acetoxyl)ethyl-6- β -chlorpenicillanat-1,1-dioxid,
 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-
- 35 dioxid,
 methoxycarbonyloxymethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid,
 propoxycarbonyloxymethyl-6- β -brompenicillanat-1,1-dioxid,

1- (ethoxycarbonyloxy) ethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dio-
 xid,
 1-butoxycarbonyloxy) ethyl-6- α -iodpenicillanat-1,1-dioxid,
 1-methyl-1- (metoxycarbonyloxy) ethyl-6- β -iodpenicillanat-
 5 1,1-dioxid og
 1-methyl-1- (isopropoxycarbonyloxy) ethyl-6- α -chlorpenicil-
 lanat-1,1-dioxid.

Eksempel 8

10 Penicillansyre-1,1-dioxid.

Til 100 ml vand blev der sat 9,4 g 6- α -brompenicil-
 lansyre-1,1-dioxid ved 22°C efterfulgt af tilstrækkelig
 4N natriumhydroxidopløsning til at nå et stabilt pH på
 7,3. Til den resulterende opløsning blev der sat 2,25 g
 15 5% palladium-på-kul efterfulgt af 6,9 g dikaliumposphat-
 trihydrat. Denne blanding blev derefter rystet under en
 atmosfære af hydrogen ved et tryk varierende fra 3,5 til
 1,8 kg/cm². Da hydrogenoptagningen ophørte, blev de fa-
 ste stoffer frafiltreret, og den vandige opløsning blev
 dækket med 100 ml ethylacetat. pH-Værdien blev langsomt
 20 sænket fra 5,0 til 1,5 med 6N saltsyre. Lagene blev ad-
 skilt, og den vandige fase blev ekstraheret med yderlige-
 re ethylacetat. De samlede ethylacetatlag blev vasket med
 saltopløsning, tørret under anvendelse af vandfrit magne-
 siumsulfat og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev
 25 tritureret under ether, og det faste materiale blev der-
 efter indsamlet ved filtrering. Herved vandtes 4,5 g (65%
 udbytte) af titelforbindelsen.

Analyse: beregnet for C₈H₁₁NO₅S:

C: 41,20, H: 4,75, N: 6,00, S: 13,75%

30 fundet:

C: 41,16, H: 4,81, N: 6,11, S: 13,51%.

Eksempel 9

Penicillansyre-1,1-dioxid.

35 Hydrogenolyse af hver af:

6- α -chlorpenicillansyre-1,1-dioxid,

6- α -iodpenicillansyre-1,1-dioxid,

6- β -chlorpenicillansyre-1,1-dioxid,
 6- β -brompenicillansyre-1,1-dioxid og
 6- β -iodpenicillansyre-1,1-dioxid
 ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 8 gav penicillansyre-
 5 1,1-dioxid.

Eksempel 10

Pivaloyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 1,0 g pivaloyloxymethyl-6- α -
 10 brompenicillanat-1,1-dioxid i 10 ml methanol blev der sat 3 ml
 1M natriumbicarbonat og 200 mg 10% palladium-på-kul. Reak-
 tionsblandingen blev rystet kraftigt under en atmosfære
 af hydrogen ved et tryk på ca. 5 kg/cm², indtil hydrogen-
 optagningen ophørte. Blandingen blev derefter filtreret,
 15 og hovedparten af methanol blev fjernet ved inddampning
 i vakuum. Vand og ethylacetat blev sat til inddampnings-
 resten, og pH blev indstillet til 8,5. Lagene blev ad-
 skilt, og det organiske lag blev vasket med vand, tørret
 (Na₂SO₄) og inddampet i vakuum. Herved vandtes titelfor-
 20 bindelsen.

Eksempel 11

Hydrogenolyse af det pågældende 6-halogenpenicil-
 lansyreester-1,1-dioxid fra Eksempel 7 ved fremgangsmåden
 25 ifølge Eksempel 10 gav de følgende forbindelser:
 3-phthalidyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 4-crotonolactonyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 γ -butyrolacton-4-yl-penicillanat-1,1-dioxid,
 acetoxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 30 pivaloyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 hexanoyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(acetoxyl)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(isobutyryloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-methyl-1-(acetoxyl)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 35 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 methoxycarbonyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 propoxycarbonyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,

1-(butoxycarbonyl)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-
dioxid og
1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-
5 dioxid.

Eksempel 12

Pivaloyloxymethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid.

En oxiderende opløsning blev fremstillet ved at
10 kombinere 4,26 g kaliumpermanganat, 2,65 g 85% phosphor-
syre og 40 ml vand. Blandingen blev omrørt i 1 time, og
den blev derefter langsomt i løbet af 20 minutter ved 5-
10°C sat til en omrørt opløsning af 5,32 g pivaloyloxy-
methyl-6- α -brompenicillanat i 70 ml acetone og 10 ml
15 vand. Blandingen blev omrørt ved 5°C i 30 minutter, og
100 ml ethylacetat blev tilsat. Efter yderligere 30 mi-
nutter blev en opløsning af 3,12 g natriumbisulfit i 30
ml vand tilsat i løbet af 15 minutter ved ca. 10°C. Omrø-
ring blev fortsat i yderligere 30 minutter ved 5°C, og
20 blandingen blev derefter filtreret. Den organiske fase
blev fraskilt og vasket med mættet natriumchloridopløs-
ning. Det tørrede organiske lag blev inddampet, hvorved
vandtes 5,4 g af titelforbindelsen som en olie, der lang-
somt krystalliserede. NMR-spektret (i CDCl₃) viste ab-
25 sorptioner ved 5,80 (q, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,75 (d, 1H),
4,50 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H) og 1,20 (s, 9H)
ppm.

Eksempel 13

30 Pivaloyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid.

En opløsning af 4,4 g pivaloyloxymethyl-6- α -brom-
penicillanat-1,1-dioxid i 60 ml tetrahydrofuran blev sat
til 0,84 g natriumbicarbonat i 12 ml vand. Opløsningen
blev rystet under en atmosfære af hydrogen i nærværelse
35 af 2,0 g 5% palladium-på-kul ved 47-51 psig. Reaktions-
blandingen blev derefter filtreret, og filterresten blev
vasket med 100 ml ethylacetat og 25 ml vand. Kombinati-
onen af filtrat og vaskevasker blev fraskilt. Det organi-

ske lag blev vasket med mættet natriumchlorid, tørret (MgSO_4) og inddampet, hvorved vandtes titelforbindelsen som en olie. Denne olie blev opløst i ethylacetat (20 ml). Til opløsningen blev der langsomt sat hexan (100 ml), og
5 bundfaldet blev frafiltreret. Udbytte: 2,4 g. NMR-spek-
tret (i DMSO-d_6) viste absorptioner ved 5,75 (q, 2H),
5,05 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,95 - 2,95 (m, 2H), 1,40 (s,
3H), 1,25 (s, 3H) og 1,10 (s, 9H) ppm.

10

Eksempel 14

2,2,2-Trichlorethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid.

2,2,2-Trichlorethyl-6- α -brompenicillanat blev oxi-
deret med kaliumpermanganat i det væsentlige ved frem-
gangsmåden ifølge Eksempel 12, hvorved vandtes titelfor-
15 bindelsen i et udbytte på 79%. NMR-spektret af produktet
(i CDCl_3) viste absorptioner ved 5,30 til 4,70 (m, 4H),
4,60 (s, 1H), 1,70 (s, 3H) og 1,50 (s, 3H) ppm.

Eksempel 15

Penicillansyre-1,1-dioxid.

Til en omrørt opslæmning af 6,5 g zinkpulver i 100 ml af en 70:30 iseddikesyre/tetrahydrofuran-blanding blev
5 der portionsvis i løbet af 5 minutter sat 4,0 g 2,2,2-trichlorethyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 timer og derefter filtreret. Filtratet blev koncentreret til et volumen på 10 ml, og den gulbrune opløsning blev blandet med 50 ml vand
10 og 100 ml ethylacetat. pH-Værdien blev indstillet på 1,3, og lagene blev adskilt. Den organiske fase blev vasket med mættet natriumchloridopløsning, tørret under anvendelse af magnesiumsulfat og derefter koncentreret til tørhed i vakuum. Inddampningsresten blev tritureret under
15 ether i 20 minutter. Herved vandtes 553 mg af titelforbindelsen som et fast stof. NMR-spektret (i $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) viste absorptioner ved 11,2 (bred s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 1,65 (s, 3H) og 1,50 (s, 3H) ppm.

Eksempel 16

20 Benzyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid.

Benzyl-6- α -brompenicillanat blev oxideret med kaliumpermanganat i det væsentlige som ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 12, hvorved vandtes titelforbindelsen i
25 94% udbytte. NMR-spektret (i CDCl_3) viste absorptioner ved 7,35 (s, 5H), 5,10 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 1,50 (s, 3H) og 1,25 (s, 3H) ppm.

Eksempel 17

Penicillansyre-1,1-dioxid.

30 En opløsning af 4,0 g benzyl-6- α -brompenicillanat-1,1-dioxid i 50 ml tetrahydrofuran blev kombineret med en opløsning af 1,06 g natriumbicarbonat i 50 ml vand. Til blandingen blev der sat 2,0 g af en 50% suspension af 5% palladium-på-kul i vand, hvorefter denne blanding blev
35 rystet under en atmosfære af hydrogen ved et tryk på 46,5

-50 psig. i 20 minutter. Katalysatoren blev frafiltreret, og derefter blev der tilsat 30 ml tetrahydrofuran og 3,0 g af en 50% suspension af 5% palladium-på-kul. Den resulterende blanding blev rystet under en atmosfære af hydrogen ved tryk fra 42 til 45 psig. i 65 minutter. Reaktionsblandingen blev derefter filtreret, og tetrahydrofuranen blev afdampet. Ethylacetat blev sat til den vandige indampningsrest, og pH blev indstillet på 7,1. Ethylacetatlaget blev fjernet, og frisk ethylacetat blev tilsat til den resterende vandige fase. pH-Værdien blev sænket til 1,5, og lagene blev adskilt. Den vandige fase blev ekstraheret yderligere med ethylacetat, og de samlede ethylacetatopløsninger blev vasket med mættet natriumchloridopløsning og tørret (MgSO_4). Inddampning i vakuum gav en gummi, der blev tritureret under ether. Herved vandtes 31 mg penicillansyre-1,1-dioxid som et gult fast stof. NMR-spektret (i $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) viste absorption ved 9,45 (bred s, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,40 (d, 2H), 1,65 (s, 3H) og 1,30 (s, 3H) ppm.

Eksempel 18

6,6-Dibrompenicillansyre-1,1-dioxid.

Til dichlormethanopløsningen af 6,6-dibrompenicillansyre fra Præparation K blev der sat 300 ml vand efterfulgt af dråbevis tilsætning over en periode på 30 minutter af 105 ml 3N natriumhydroxid. pH-Værdien stabiliserede ved 7,0. Det vandige lag blev fjernet, og det organiske lag blev ekstraheret med vand (2 x 100 ml). Til de samlede vandige opløsninger blev der ved -5°C sat en præblandet opløsning fremstillet ud fra 59,25 g kaliumpermanganat, 18 ml koncentreret phosphorsyre og 600 ml vand, indtil den lyserøde farve af permanganatet holdt sig. Tilsætningen tog 50 minutter, og 550 ml oxidationsmiddel var nødvendigt. På dette tidspunkt blev der tilsat 500 ml ethylacetat, og derefter blev pH sænket til 1,23 ved tilsætning af 105 ml 6N saltsyre. Derefter blev der i løbet af 10-15 minutter ved ca. 10°C tilsat 250 ml 1M natriumbisulfit. Under tilsætningen af natriumbisulfitopløsning

gen holdtes pH ved 1,25-1,35 ved anvendelse af 6N salt-
syre. Den vandige fase blev mættet med natriumchlorid,
og de to faser blev adskilt. Den vandige opløsning blev
ekstraheret med yderligere ethylacetat (2 x 150 ml), og
5 de samlede ethylacetatopløsninger blev vasket med salt-
opløsning og tørret (MgSO_4). Dette gav en ethylacetatop-
løsning af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid.

6,6-Dibrompenicillansyre-1,1-dioxidet kunne isole-
res ved at fjerne opløsningsmidlet i vakuum. En prøve
10 isoleret på denne måde ud fra et analogt præparat havde
smp. 201°C (dek.). NMR-spektret ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) viste
absorptioner ved 9,35 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,42 (s, 1H),
1,63 (s, 3H) og 1,50 (s, 3H) ppm. IR-spektret (KBr-plade)
viste absorptioner ved 3846-2500, 1818, 1754, 1342 og
15 1250-1110 cm^{-1} .

Eksempel 19

6-Chlor-6-iodpenicillansyre-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 4,9 g 6-chlor-6-iodpenicillan-
syre i 50 ml dichlormethan blev der sat 50 ml vand, og
20 derefter blev pH hævet til 7,2 ved anvendelse af 3N na-
triumhydroxid. Lagene blev adskilt, og det vandige lag
blev afkølet til 5°C . Til denne opløsning blev der der-
efter dråbevis over en periode på 20 minutter sat en præ-
blandet opløsning fremstillet ud fra 2,61 g kaliumperman-
25 ganat, 1,75 ml koncentreret phosphorsyre og 50 ml vand.
pH-Værdien holdtes ved 6, og temperaturen holdtes under
 10°C under tilsætningen. På dette tidspunkt blev der
tilsat 100 ml ethylacetat, og pH blev indstillet på 1,5.
Til blandingen blev der derefter sat 50 ml 10% natrium-
30 bisulfit, idet temperaturen holdtes under 10°C , og pH
ved ca. 1,5 ved tilsætning af 6N saltsyre. pH-Værdien
blev sænket til 1,25, og lagene blev adskilt. Det vandi-
ge lag blev mættet med natriumchlorid og ekstraheret med
ethylacetat. De samlede organiske opløsninger blev va-
35 sket med saltopløsning, tørret (MgSO_4) og inddampet i
vakuum, hvorved vandtes 4,2 g af titelforbindelsen, smp.
 $143-145^\circ\text{C}$. NMR-spektret (CDCl_3) viste absorptioner ved

4,86 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 1,60 (s, 3H) og 1,43 (s, 3H) ppm. IR-spektret (KBr-plade) viste absorptioner ved 1800, 1740 og 1250-1110 cm^{-1} .

Eksempel 20

5 6-Brom-6-iodpenicillansyre-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 6,0 g 6-brom-6-iodpenicillansyre i 50 ml dichlormethan blev der sat 50 ml vand. pH-Værdien blev hævet til 7,3 med 3N natriumhydroxid, og det vandige lag blev fjernet. Det organiske lag blev ekstraheret med 10 ml vand. De samlede vandige faser blev afkølet til 5°C, og en præblandet opløsning af 284 g kaliumpermanganat i 2 ml koncentreret phosphorsyre og 50 ml vand blev tilsat dråbevis mellem 5°C og 10°C. Tilsætningen tog 20 minutter. På dette tidspunkt blev der tilsat 50 ml ethylacetat, og pH af blandingen blev sænket til 1,5 med 6N saltsyre. Til dette tofase-system blev der dråbevis sat 50 ml 10% natriumbisulfit, idet pH holdtes ved ca. 1,5 ved tilsætning af 6N saltsyre. Yderligere 50 ml ethylacetat blev tilsat, og derefter blev pH sænket til 1,23. Lagene blev adskilt, og det vandige lag blev mættet med natriumchlorid. Den mættede opløsning blev ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml), og de samlede ethylacetatlag blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO_4) og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev tørret i højvakuum, hvilket gav 4,2 g af titelforbindelsen, smp. 145-147°C. NMR-spektret (CDCl_3) viste absorptioner ved 4,90 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,60 (s, 3H) og 1,42 (s, 3H) ppm. IR-spektret (KBr-plade) viste absorptioner ved 1800, 1740, 1330 og 1250-1110 cm^{-1} .

Eksempel 21

6-Chlor-6-brompenicillansyre-1,1-dioxid.

Oxidation af 6-chlor-6-brompenicillansyre med kaliumpermanganat ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 20 gav 6-chlor-6-brompenicillansyre-1,1-dioxid.

Eksempel 22

Penicillansyre-1,1-dioxid.

Ethylacetatopløsningen af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid fra Eksempel 18 blev kombineret med 705 ml
5 mættet natriumbicarbonatopløsning og 8,88 g 5% palladium-på-kul-katalysator. Blandingen blev rystet under en atmosfære af hydrogen ved et tryk på ca. 5 kg/cm² i ca. 1 time. Katalysatoren blev frafiltreret, og pH af den vandige fase af filtratet blev indstillet på 1,2 med 6N
10 saltsyre. Den vandige fase blev mættet med natriumchlorid. Lagene blev adskilt, og den vandige fase blev ekstraheret med yderligere ethylacetat (3 x 200 ml). De samlede ethylacetatopløsninger blev tørret (MgSO₄) og inddampet i vakuum, hvorved vandtes 33,5 g (58% udbytte
15 baseret på 6-aminopenicillansyre) af penicillansyre-1,1-dioxid. Dette produkt blev opløst i 600 ml ethylacetat, opløsningen blev affarvet med aktivt kul, og opløsningsmidlet blev afdampet i vakuum. Produktet blev vasket med hexan. Herved vandtes 31,0 g rent produkt.

20

Eksempel 23

Hydrogenolyse af hver af 6-chlor-6-iodpenicillansyre-1,1-dioxid, 6-brom-6-iodpenicillansyre og 6-chlor-6-brom-penicillansyre ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 22 gav i hvert enkelt tilfælde penicillansyre-1,1-dioxid.

25

Eksempel 24

Penicillansyre-1,1-dioxid.

Til en omrørt suspension af 786 mg 6-chlor-6-iodpenicillansyre-1,1-dioxid i 10 ml benzen blev der sat 0,3 ml triethylamin efterfulgt af 0,25 ml trimethylsilyl-
30 chlorid ved ca. 0°C. Omrøring blev fortsat i 5 minutter ved ca. 0°C og derefter ved tilbagesvalingstemperaturen for opløsningsmidlet i 30 minutter. Reaktionsblandingen blev afkølet til 25°C, og det udfældede materiale blev frafiltreret. Filtratet blev afkølet til ca. 0°C, og
35 1,16 g tri-n-butyltinhydrid og nogle få milligram azobis-

isobutyronitril blev tilsat. Reaktionsblandingen blev omrørt og bestrålet med ultraviolet lys i 1 time ved ca. 0°C og derefter i 3,5 timer ved tilbagesvalingstemperaturen for opløsningsmidlet. En yderligere mængde tri-n-butyltinhydrid (1,1 ml) og en katalytisk mængde af azobisisobutyronitril blev tilsat, og omrøring og bestråling ved tilbagesvalingstemperaturen blev fortsat i yderligere 1 time. Reaktionsblandingen blev derefter hældt i 50 ml kold 5% natriumbicarbonat, og tofasesystemet blev omrørt i 30 minutter. Ethylacetat (50 ml) blev tilsat, og pH blev indstillet på 1,5 med 6N saltsyre. Lagene blev adskilt, og det vandige lag blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede ethylacetatopløsninger blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO_4) og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev tritureret under hexan og derefter udvundet ved filtrering. Herved vandtes 0,075 mg af telforbindelsen.

Eksempel 25

Penicillansyre-1,1-dioxid.

Til en omrørt suspension af 0,874 g 6-brom-6-iodpenicillansyre-1,1-dioxid i 10 ml benzen blev der ved ca. 5°C sat 0,3 ml triethylamin efterfulgt af 0,25 ml trimethylsilylchlorid. Omrøring blev fortsat ved ca. 5°C i 5 minutter og derefter i 30 minutter ved tilbagesvalingstemperaturen for opløsningsmidlet. Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, og de faste stoffer blev frafiltreret. Filtratet blev afkølet til ca. 5°C, og 1,05 ml tri-n-butyltinhydrid og en katalytisk mængde af azobisisobutyronitril blev tilsat. Blandingen blev bestrålet med ultraviolet lys i 1 time ved ca. 5°C og blev derefter hældt i 30 ml kold 5% natriumbicarbonat. Blandingen blev omrørt i 30 minutter, og derefter blev der tilsat 50 ml ethylacetat. Blandingen blev syrnet til pH 1,5, og lagene blev adskilt. Det vandige lag blev ekstraheret med ethylacetat (2 x 25 ml), og de samlede ethylacetatlag blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO_4) og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev tørret i højvakuum, og 30

ml hexan blev tilsat. Det uopløselige materiale blev frafiltreret, hvorved der vandtes 0,035 g af titelforbindelsen.

Eksempel 26

5 Pivaloyloxymethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 4,73 g pivaloyloxymethyl-6,6-dibrompenicillanat i 15 ml dichlormethan blev der sat 3,80 g 3-chlorperbenzoesyre ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 0-5°C i 1 time og derefter ved 25°C
 10 i 24 timer. Den filtrerede reaktionsblanding blev indampet til tørhed i vakuum, og inddampningsresten blev fordelt mellem ethylacetat og vand. pH-Værdien af den vandige fase blev indstillet på 7,5, og lagene blev adskilt. Ethylacetatfasen blev tørret (Na₂SO₄) og inddam-
 15 pet i vakuum, hvorved vandtes titelforbindelsen.

Eksempel 27

Oxidation af hver af de tilsvarende 6,6-dihalogenpenicillansyreestre under anvendelse af 3-chlor-
 20 perbenzoesyre ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 26 gav de følgende forbindelser:
 3-phthalidyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid,
 4-crotonolactonyl-6-chlor-6-iodpenicillanat-1,1-dioxid,
 γ-butyrolactonyl-6-brom-6-iodpenicillanat-1,1-dioxid,
 25 acetoxymethyl-6-chlor-6-brompenicillanat-1,1-dioxid,
 pivaloyloxymethyl-6-chlor-6-iodpenicillanat-1,1-dioxid,
 hexanoyloxymethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid,
 1-(acetoxy)ethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid,
 1-(isobutyryloxy)ethyl-6-brom-6-iodpenicillanat-1,1-dio-
 30 xid,
 1-methyl-1-(acetoxy)ethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid,
 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl-6-chlor-6-brompenicillanat,
 methoxycarbonyloxymethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dio-
 35 xid,
 propoxycarbonyloxymethyl-6-chlor-6-iodpenicillanat-1,1-dioxid,

- 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid,
 1-(butoxycarbonyloxy)ethyl-6-brom-6-iodpenicillanat-1,1-dioxid,
 5 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)ethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid og
 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid.

Eksempel 28

- 10 Pivaloyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 1,0 g pivaloyloxymethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid i 10 ml methanol blev der sat 3 ml 1M natriumbicarbonat og 200 ml 10% palladium-på-kul. Reaktionsblandingen blev rystet kraftigt under en
 15 atmosfære af hydrogen ved et tryk på ca. 5 kg/cm², indtil hydrogenoptagningen ophørte. Blandingen blev derefter filtreret, og hovedparten af methanolen blev fjernet ved inddampning i vakuum. Vand og ethylacetat blev sat til inddampningsresten, og pH blev indstillet på 8,5. Lagene
 20 blev adskilt, og det organiske lag blev vasket med vand, tørret (Na₂SO₄) og inddampet i vakuum. Herved vandtes pivaloyloxymethylpenicillanat-1,1-dioxid.

Eksempel 29

- Hydrogenolyse af hver af 6,6-dihalogen-penicillan-
 25 syreester-1,1-dioxidene fra Eksempel 27 ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 28 gav de følgende forbindelser:

- 3-phthalidyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 4-crotonolactonyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 γ-butyrolacton-4-yl-penicillanat-1,1-dioxid,
 30 acetoxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 pivaloyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 hexanoyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(acetoxymethyl)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(isobutyryloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 35 1-methyl-(acetoxymethyl)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,

- methoxycarbonyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxider,
 propoxycarbonyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 1-(butoxycarbonyl)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid,
 5 1-methyl-1-(methoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-
 dioxid og
 1-methyl-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-
 1,1-dioxid.

Eksempel 30

- 10 Pivaloyloxymethyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid.

En omrørt opløsning af 3,92 g 6,6-dibrompenicillan-
 syre-1,1-dioxid i 20 ml N,N-dimethylformamid blev afkø-
 let til 0°C, og derefter blev der tilsat 1,29 g diisopro-
 pylethylamin. Herefter blev der tilsat 1,51 g chlorme-
 15 thylpivalat. Denne reaktionsblanding blev omrørt ved 0°C
 i 3 timer og derefter ved stuetemperatur i 16 timer. Re-
 aktionsblandingen blev derefter fortyndet med 25 ml ethyl-
 acetat og 25 ml vand. Lagene blev adskilt, og det vandi-
 ge lag blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede ethyl-
 20 acetatlag blev vasket med kold 5% natriumbicarbonatopløs-
 ning, vand og saltopløsning. Ethylacetatopløsningen blev
 derefter behandlet med Darco (et aktiveret trækul), tør-
 ret (MgSO₄) og inddampet i vakuum til en brun olie, der
 vejede 2,1 g. Denne olie blev chromatograferet på 200 g
 25 silicagel under anvendelse af dichlormethan som eluerings-
 middel. De fraktioner, der indeholdt det ønskede produkt,
 blev samlet og genchromatograferet på silicagel, hvorved
 vandtes 0,025 g af titelforbindelsen. NMR-spektret (CDCl₃)
 viste absorptioner ved 6,10 (q, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,55
 30 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) og 1,15 (s, 9H) ppm.

Eksempel 31

Pivaloyloxymethyl-penicillanat-1,1-dioxid.

- Til en omrørt opløsning af 60 mg pivaloyloxymethyl-
 6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid i 5 ml benzen blev der
 35 sat 52 µl tri-n-butylinhydrid efterfulgt af en kataly-
 tisk mængde af azobisisobutyronitril. Reaktionsblandin-

gen blev afkølet til ca. 5°C og blev derefter bestrålet med ultraviolet lys i 1 time. Reaktionsblandingen blev hældt i 20 ml kold 5% natriumbicarbonat og omrørt i 30 minutter. Ethylacetat blev tilsat, og pH af den vandige 5 fase blev indstillet på 7,0. Lagene blev adskilt, og den vandige fase blev ekstraheret yderligere med ethylacetat. De samlede ethylacetatopløsninger blev vasket med saltopløsning, tørret (MgSO_4) og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev tørret i højvakuum i 30 minutter. Herved 10 vandtes 70 mg af en gul olie, der ved NMR-spektroskopi viste sig at indeholde titelforbindelsen sammen med nogle urenheder indeholdende n-butyl-grupper.

Eksempel 32

6,6-Dibrompenicillansyre-1,1-dioxid.

15 Til en opløsning af 359 mg 6,6-dibrompenicillansyre i 30 ml dichlormethan blev der sat 380 mg 3-chlorperbenzoesyre ved 0-5°C. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 0-5°C i 30 minutter og derefter ved 25°C i 24 timer. Den filtrerede reaktionsblanding blev inddampet i vakuum, 20 hvorved vandtes titelforbindelsen.

Eksempel 33

Benzyl-6,6-dibrompenicillanat-1,1-dioxid.

En blanding af 10,0 g 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid, 2,15 g natriumbicarbonat, 3,06 ml benzylbromid 25 og 100 ml N,N-dimethylformamid blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Det meste af opløsningsmidlet blev fjernet ved indampning i vakuum, og indampningsresten blev fordelt mellem ethylacetat og vand. Det organiske lag blev fjernet, vasket med 1N saltsyre og med mættet 30 natriumchlorid og tørret (Na_2SO_4). Indampning i vakuum gav 11,55 g af titelforbindelsen. NMR-spektret (i CDCl_3) viste absorptioner ved 7,40 (s, 5H), 5,30 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 1,50 (s, 3H) og 1,20 (s, 3H) ppm.

Eksempel 34

Penicillansyre-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 2,0 g benzyl-6,6-dibrompenicillan-1,1-dioxid i 50 ml tetrahydrofuran blev der sat en opløsning af 0,699 g natriumbicarbonat i 50 ml vand efterfulgt af 2,0 g 5% palladium-på-kul. Denne blanding blev derefter rystet under en atmosfære af hydrogen ved ca. 50 psig. i 70 minutter. Tetrahydrofuranen blev fjernet ved fordampning, og inddampningsresten blev fordelt mellem ethylacetat og vand ved pH 7,37. Det vandige lag blev fjernet, og frisk ethylacetat blev tilsat. pH-Værdien blev sænket til 1,17, og ethylacetatet blev fjernet og vasket med mættet natriumchloridopløsning. Inddampning i vakuum gav 423 mg af titelforbindelsen.

15

Eksempel 35

Penicillansyre-1,1-dioxid.

2,2,2-Trichlorethyl-6,6-dibrompenicillan-1,1-dioxid blev reduceret med zinkstøv i en blanding af iseddikesyre og tetrahydrofuran, i det væsentlige ifølge Eksempel 15. Udbyttet var 27%.

Eksempel 36

1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl-6,6-dibrompenicillan-1,1-dioxid.

En blanding af 2,26 g 6,6-dibrompenicillan-1,1-dioxid, 1,02 ml 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylchlorid, 1,32 ml diisopropylethylamin og 10 ml N,N-dimethylformamid blev omrørt ved stuetemperatur i 28 timer. Reaktionsblandingen blev fortyndet med 100 ml ethylacetat og blev derefter vasket successivt med vand, fortyndet saltsyre, mættet natriumbicarbonat og mættet natriumchlorid. Den tørrede ethylacetatopløsning blev inddampet i vakuum, hvorved vandtes 1,50 g af en olie, der blev chromatograferet på silicagel. Herved vandtes 353 mg af titelforbindelsen forurenset med noget 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-6-brompenicillan.

Eksempel 37

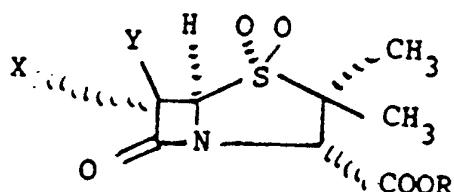
1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl-penicillanat-1,1-dioxid.

En portion (230 mg) af produktet fra Eksempel 36 blev opløst i 10 ml toluen. Hertil blev der sat 0,4 ml
5 tri-n-butyltinhydrid efterfulgt af 0,164 g azobisisobutyronitril, og blandingen blev opvarmet til 70-80°C i 3,5 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet ved indampning i vakuum, og indampningsresten blev opløst i 25 ml acetonitril. Acetonitrilopløsningen blev vasket med hexan
10 flere gange og blev derefter indampet i vakuum. Indampningsresten blev opløst i ether, og etheropløsningen blev vasket med 5% kaliumfluored efterfulgt af mættet natriumchlorid. Den tørrede (Na_2SO_4) etheropløsning blev indampet i vakuum, og indampningsresten blev chromatograferet
15 på silicagel, hvorved vandtes 0,043 g af titelforbindelsen. NMR-spektret (i CDCl_3) viste absorptioner ved 6,75 (m), 4,60 (m), 4,30 (m), 4,15 (s), 4,00 (s), 3,30 (d) og 1,75-1,00 (m) ppm.

P A T E N T K R A V

1. Penicillansyre-1,1-dioxid-derivater, k e n d e -
t e g n e t ved, at de er derivater med den almene
formel

5



(III)

10 eller basesalte deraf, hvor R er hydrogen, en in vivo
let hydrolyserbar esterdannende gruppe udvalgt blandt
3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, γ -butyrolactonyl eller
en gruppe med formlen:

15



hvor R^2 og R^3 hver er hydrogen eller alkyl med 1-2 C-
20 atomer, og R^4 er alkyl med 1-5 C-atomer, eller en sæd-
vanlig penicillincarboxy-beskyttende gruppe udvalgt
blandt tetrahydropyranyl, trialkylsilyl med 1-3 C-ato-
mer i hver alkylgruppe, benzyl, 4-nitro-benzyl, benz-
hydryl, 2,2,2-trichlorethyl, t-butyl eller phenacyl, og X
25 og Y hver er hydrogen, chlor, brom eller iod med den be-
tingelse, at når X og Y er ens, skal de begge være brom.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R er hydrogen.

3. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e t e g -
30 n e t ved, at X er brom, og Y er hydrogen.

4. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e t e g -
n e t ved, at X og Y begge er brom.