

①9



Octrooiraad
Nederland

①1 194081

①2 C OCTROOI

②1 Aanvraag om octrooi: 8302286

②2 Ingediend: 28.06.1983

⑤1 Int.Cl.⁷
C07D499/32, C07D499/64,
C07D499/68, C07D499/08, A61K31/43

③0 Voorrang:
29.06.1982 IT 0002214182
20.09.1982 GB 0008226751
06.10.1982 GB 0008228622
16.11.1982 GB 0008232629
07.01.1983 GB 0008300331

④3 Ter inzage gelegd:
16.01.1984 I.E. 1984/02

④4 Openbaargemaakt:
01.02.2001 I.E. 2001/02

④7 Dagtekening:
05.06.2001

④5 Uitgegeven:
01.08.2001 I.E. 2001/08

⑦3 Octrooihouder(s):
Astra Läkemedel Aktiebolag te Södertälje,
Zweden (SE).

⑦4 Gemachtigde:
Dr. R. Jorritsma c.s. te 2517 KZ Den Haag.

⑤4 Werkwijze ter bereiding van bacampicilline.

Werkwijze ter bereiding van bacampicilline

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van de 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylaceetamido)penicillaanzuur (bacampicilline) met formule 1 van het formuleblad.

- 5 Bacampicilline met formule 1 is een therapeutisch belangrijke ester van ampicilline (6-(D-(-)- α -amino- α -fenylaceetamido)penicillaanzuur), aangezien de verbinding bij orale toediening goed geabsorbeerd wordt en veel hogere bloedspiegels van ampicilline geeft dan ampicilline zelf.

- Uit de Duitse octrooiaanvraag 2.345.236 zijn tetralkylammoniumbromide-zouten van 6-aminopenicillaanzuren bekend, die geschikt zijn als intermediair voor de bereiding van esters van die
10 penicillaanzuren. Als voorbeeld van penicillaanzuurester die aldus kunnen worden bereid, worden de α -ethoxycarbonylethylesters beschreven, waarbij het tetraalkylammonium-penicillanaat in aceton wordt behandeld met α -chloordiethylcarbonaat.

- Anderzijds is uit de Duitse octrooiaanvraag 2.656.062 bekend dat men 6-aminopenicillaanzuren kan veresteren, onder andere met de α -chloordiethylcarbonaat, in water en een niet met water mengbaar
15 organisch oplosmiddel met behulp van een kwaternair ammoniumbromide als faseoverdrachtskatalysator.

Deze en andere bekende werkwijzen hebben als nadeel dat deze niet rechtstreeks toepasbaar zijn op ampicilline, maar dat de α -amino- α -fenylaceetamidogroep daarvan achteraf moet worden ingevoerd. Daarmee zijn deze werkwijzen gecompliceerd en zijn de totale opbrengsten onvoldoende.

- Gevonden is nu een werkwijze voor de bereiding van bacampicilline die uitgaat van ampicilline, en die in
20 één reactiesysteem kan worden uitgevoerd. Daardoor vormt deze werkwijze een aanzienlijke vereenvoudiging en levert deze een product met een hoge zuiverheid.

De werkwijze volgens de uitvinding ter bereiding van de 1-(ethoxycarbonyloxy)-ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylaceetamido)-penicillaanzuur met formule 1 van het formuleblad wordt gekenmerkt, doordat men

- 25 a. ampicilline of een zout daarvan in een aprotisch, polair oplosmiddel met een reactief derivaat van acetoazijnzuur omzet in het enamine met formule 2 van het formuleblad, waarin:

R¹ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een al of niet gesubstitueerde arylgroep of een aralkylgroep voorstelt,

- R² een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een al of niet gesubstitueerde arylgroep of
30 een aralkylgroep voorstelt,

R³ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, een al of niet gesubstitueerde arylgroep, een aralkylgroep, een aryloxygroep of een aminogroep voorstelt, en X een alkalimetaal- of aardalkalimetaal- of een kation van een organische base voorstelt;

- b. aan het in stap a) verkregen reactiemengsel een kwaternair ammoniumzout als veresteringskatalysator
35 en een α -chloor- of 8:1 -broom-diethylcarbonaat met formule 3 respectievelijk 5 toevoegt en het enamine met formule 2 omzet in de overeenkomstige ester met formule 4 van het formuleblad, waarin R¹, R² en R³ de hiervoor vermelde betekenissen hebben, en

c. de ester met formule 4 voorzichtig in zuur milieu hydrolyseert tot de verbinding met formule 1.

- De toevoeging van een katalysator in trap b) verkort aanzienlijk de reactietijden en verschaft hogere
40 opbrengsten van het product met een grotere mate van zuiverheid.

De katalysator kan in een hoeveelheid gebruikt worden, die varieert van 0,005 tot 0,10 mol per mol verbinding 3 resp. 5 tot hoeveelheden, die equimolair zijn met verbinding 3 resp. 5. Bij een voorkeurs-uitvoeringsvorm wordt tetrabutylammoniumbromide gebruikt in een hoeveelheid van 0,01 tot 0,10 mol per mol verbinding 3 resp. 5.

- 45 Voorbeelden van de groepen R¹, R² en R³ zijn:

alkyl: CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, n-C₄H₉

alkoxy (R³ alleen): OCH₂CH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, O(CH₂)₃CH₃

aryl: -C₆H₅

gesubstitueerd aryl: fenyl gesubstitueerd met halogeen zoals Cl en Br

- 50 aryloxy: -O-C₆H₅

aralkyl: -CH₂-C₆H₅

De groep X wordt gekozen uit groepen, die in de techniek bekend zijn, bijvoorbeeld

alkalimetaal: Na, K

aardalkalimetaal: Ca, Mg

- 55 organische base: organische basen, die voor de synthese en penicillinen bekend zijn, bijvoorbeeld tertiaire ammoniumgroepen, triethylamine, ethylpiperidine en methylmorpholine.

Bij de voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding is de groep, die de aminogroep van ampicilline

beschermt, een 1-methoxycarbonylpropeen-2-ylgroep of een 1-ethoxycarbonylpropeen-2-ylgroep, waarvoor het voorkeurstussenproduct het natrium- of kaliumzout van het N-(1-methoxycarbonylpropeen-2-yl)penicillaanzuur respectievelijk N-(1-ethoxycarbonylpropeenmethyl; R^3 = methoxy of ethoxy en X = Na of K) is.

- 5 Het tussenproduct 4 is in een neutraal of alkalisch milieu stabiel, terwijl het in een zuur milieu mogelijk is de groep die de aminogroep beschermt eenvoudig, snel en selectief te verwijderen.

De groep, die de aminogroep van het ampicilline beschermt, kan bijvoorbeeld gekozen worden uit de groepen die in het Britse octrooischrift 991.586 zijn vermeld en uit andere groepen die in de techniek bekend zijn.

- 10 Het α -halogeendiethylcarbonaat kan de α -chloor of de α -broomverbinding zijn.

Het α -broomdiethylcarbonaat, verbinding 3, kan bereid worden door reactie van het overeenkomstige α -chloordiethylcarbonaat met natriumbromide (zie figuur 1 van het formuleblad), zoals in Bereiding A verderop is toegelicht, of met lithiumchloride, zoals in Bereiding D en Bereiding E verderop toegelicht. Verder kan het worden bereid door reactie van aceetaldehyd met carbonylbromide tot α -broomethyl-

- 15 broomformiaat met formule 6, gevolgd door reactie met ethanol (zie figuur 2 van het formuleblad), zoals toegelicht in Bereiding B en Bereiding C verderop.

In het bijzonder omvat de werkwijze volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding de volgende trappen:

- omzetting van ampicillinetrihydraat in een polair oplosmiddel, bijvoorbeeld N,N-dimethylformamide, tot een
- 20 zout daarvan, bijvoorbeeld kalium, en daaropvolgende vorming van het overeenkomstige enamine met formule 2 door reactie met een derivaat van acetoazijnzuur, bijvoorbeeld methylacetoacetaat,
- toevoeging van een veresteringskatalysator, bij voorkeur tributylammoniumbromide,
- toevoeging van α -chloor- of α -broomdiethylcarbonaat aan het reactiemengsel onder vorming van de 1-ethoxycarbonyloxyethylester van het ampicilline in de vorm van het enamine met formule 4,
- 25 - hydrolyse van de beschermende groep met verdund HCl in een organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld n-butylacetaat/water,
- winning van het bacampicillinehydrochloride door verzadiging van de waterhoudende fase, bijvoorbeeld met natriumchloride en extractie met een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld n-butylacetaat,
- concentratie van de oplossing bij lage druk in n-butylacetaat om het product te kristalliseren tot een hoog
- 30 zuiverheidsniveau, waarna het product door filtratie geïsoleerd wordt.

Onder de voornaamste voordelen van de werkwijze volgens de uitvinding is het principiële voordeel dat volgens deze werkwijze het mogelijk is bacampicillinehydrochloride nagenoeg in één bewerking en met een grote mate van zuiverheid te verkrijgen. In feite zijn de verontreinigingen, die in het volgens de werkwijze van de onderhavige uitvinding verkregen product aanwezig zijn, verwaarloosbaar in vergelijking met de

- 35 bekende werkwijzen van de stand der techniek.

Een ander even belangrijk voordeel is, dat ampicillinetrihydraat als uitgangsmateriaal gebruikt wordt, wat een bekend antibioticum is, dat gemakkelijk in zuivere vorm en tegen lage kosten verkrijgbaar is.

- Het tussenproduct met formule 2 kan gemakkelijk bereid worden, zoals bijvoorbeeld beschreven in het Britse octrooischrift 991.586 met een opbrengst van meer dan 95% door reactie van ampicillinetrihydraat
- 40 met methyl- of ethyl-acetoacetaat, 10 tot 50% meer dan de stoechiometrische verhouding, bij aanwezigheid van een organische base of een alkalimetalaalcarbonaat, bijvoorbeeld kaliumcarbonaat.

Het tussenproduct met formule 2 kan geïsoleerd worden en in vaste vorm aan de veresteringsreactie worden toegevoegd. Ook kan zonder isolering van het tussenproduct met formule 2 de veresteringsreactie in hetzelfde oplosmiddel worden uitgevoerd, waarin de reactie voor de vorming van het enamine met

- 45 formule 2 plaats vond.

De reactie voor de vorming van ampicilline-enamine met formule 2 wordt in een aprotisch polair oplosmiddel, zoals N,N-dimethylaceetamide, N,N-dimethylformamide, dimethoxyethaan, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran of dioxaan uitgevoerd.

- Om de reactie te voltooien is het voldoende de componenten van het mengsel in contact te laten bij een
- 50 temperatuur tussen 0°C en 60°C, bij voorkeur tussen 20°C en 30°C, gedurende 2 tot 8 uur, bij voorkeur 3 uur.

De verbinding met formule 2 kan bereid worden via acylering van 6-aminopenicillaanzuur met een overeenkomstig enaminederivaat van fenyglycine, die daarna direct veresterd kan worden en zonder isolering van de verbinding met formule 2 in bacampicilline kan worden omgezet.

- 55 De veresteringsreactie na de toevoeging van het α -halogeendiethylcarbonaat aan het mengsel, heeft plaats bij een temperatuur tussen 15°C en 80°C, bij voorkeur tussen 45°C en 55°C, gedurende 1 uur tot 24 uur, bij voorkeur van 5 tot 10 uur.

De veresteringsreactie wordt op geschikte wijze uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals dichloormethaan of aceton, dimethylaceetamide, dimethylformamide of dimethylsulfoxide, of in een mengsel van organische oplosmiddelen. Het is mogelijk ook een water bevattende organisch oplosmiddel te gebruiken. Het gebruik van een veresteringskatalysator is gewenst, wanneer aceton als oplosmiddel voor de

5 veresteringsreactie wordt gebruikt.

Bij de gemakkelijkste en meest geschikte omstandigheden voor industriële doeleinden wordt het veresterde enamine met formule 4 geïsoleerd door verdunning van het reactiemengsel met water en daarop volgende extractie met een geschikt oplosmiddel, dat met water mengbaar is, bijvoorbeeld n-butylacetaat.

De acetaatfase wordt met een verdunde oplossing (0,2–0,3 N) HCl geroerd tot de beschermende groep

10 volledig gehydrolyseerd is, hetgeen een contacttijd van 2 tot 8 uren, bij voorkeur 4–5 uren, bij gewone temperaturen vereist.

Door toevoeging van natriumchloride wordt de uitvinding met formule 1 uit de waterhoudende fase in de vorm van het hydrochloride afgescheiden, dat met een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld n-butylacetaat, geëxtraheerd wordt.

15 Door concentratie van de organische fase bij lage druk bij een temperatuur van 40°C tot een klein volume overblijft, heeft kristallisatie van het product met formule 1 plaats.

Het kristallijne product wordt door filtratie, wassen en drogen onder verminderde druk geïsoleerd.

Bereiding A – Bereiding van α -broomdiethylcarbonaat

102,9 g natriumbromide opgelost in 600 ml aceton werden gedurende 2–3 uren bij omgevings-

20 temperatuur (20–25°C) met 152,6 g α -chloordiethylcarbonaat opgelost in 100 ml aceton omgezet. Vervolgens werd het mengsel onder verminderde druk bij lage temperatuur, maximaal 35°C, geconcentreerd tot een ten dele vaste massa werd verkregen. Een reactiemengsel werd vervolgens met H₂O/diethylether verdeeld. De water bevattende fase werd afgescheiden en vervolgens tweemaal met 400 ml diethylether geëxtraheerd.

25 De gecombineerde organische fasen, die het α -broomdiethylcarbonaat bevatten, werden gewassen met 800 ml H₂O

1000 ml van een 1%’s oplossing van natriummetabisulfaat in water

1000 ml van een verzadigde NaCl-oplossing

De organische fase werd boven magnesiumsulfaat gedroogd en vervolgens bij lage temperatuur,

30 maximaal 35°C, onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van het titelproduct (60%) in de vorm van een vloeistof, die aanvankelijk kleurloos of enigszins lichtbruin was.

Het product werd direct bij de veresteringstrap volgens voorbeeld I gebruikt.

Voorbeeld I

35 25,08 g (0,181 mol) fijngemalen watervrij kaliumcarbonaat werd in 200 ml N,N-dimethylaceetamide gesuspenderd en 32,4 ml (0,3 mol) methylacetoacetaat en 60,4 g (0,15 mol) ampicillinetrihydraat werden toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 5 uur bij 20°C–25°C snel geroerd; na deze tijd werden 46,1 g (0,234 mol) α -broomdiethylcarbonaat, 6 g (0,02 mol) tetrabutylammoniumbromide en 100 ml N,N-dimethylaceetamide toegevoegd.

40 Het mengsel werd onder roeren gedurende 10 uur op 40°C–42°C verwarmd; de reactiemassa werd in een mengsel van 1200 ml water en 400 ml n-butylacetaat gegoten.

De waterhoudende fase werd verzameld en met nog eens 100 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De verenigde organische fasen werden twee maal met telkens 100 ml water gewassen. 150 ml HCl en 370 ml water werden aan de organische fase toegevoegd, die aan een roerbehandeling werd onderworpen;

45 het mengsel werd gedurende 4 uur bij 22°C–23°C geroerd.

De waterige fase werd verzameld en de organische fase met 100 ml water geëxtraheerd.

De verenigde organische fasen werden met een 10%’s oplossing van Na₂CO₃ in water op een pH van 4 gebracht, vervolgens werd daaraan ontkleurende kool toegevoegd en werd er gefiltreerd.

300 ml n-butylacetaat en 80 g natriumchloride werden aan het waterige filtraat toegevoegd. De

50 organische fase werd afgescheiden en de waterige fase werd met 200 ml n-butylacetaat geëxtraheerd. De in n-butylacetaat opnieuw verenigde fasen werden bij lage druk bij 40°C tot een volume van ongeveer 300 ml geconcentreerd. Het product werd gedurende 15 uur bij +5°C gekristalliseerd. Het product werd afgefiltreerd en met 100 ml n-butylacetaat en 100 ml ethylacetaat gewassen. Vervolgens werd gedurende 24 uur bij 40°C onder verminderde druk gedroogd.

55 Opbrengst: 54,2 g (72%) 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylaceetamido)penicillaanzuur met smeltpunt 160–162°C (ontl.) en eigenschappen volgens het authentieke hydrochloridemonster.

Voorbeeld II

36,4 g (0,075 mol) kalium-N-(1-methoxycarbonylpropeen-2-yl)-6-(D-(-)- α -amino- α -fenylacetamido)penicillaat werd aan een oplossing van 17,8 g (0,116 mol) α -chloordiethylcarbonaat en 3 g (0,01 mol) tetrabutylammoniumbromide in 150 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd. De temperatuur werd onder roeren tot 45°C

5 verhoogd en gedurende 5 uur op 45°C–50°C gehouden.

Wanneer de verwarming beëindigd is, werd het reactiemengsel in een mengsel van 300 ml van een 14%’s oplossing van natriumchloride in water en 600 ml n-butylacetaat gegoten. Het mengsel werd gedurende 10 min. geroerd, vervolgens werd de organische fase afgescheiden en de water bevattende fase

10 met 100 ml n-butylacetaat geëxtraheerd. De verenigde organische fasen werden, na twee wasbehandelingen met 75 ml van een 14%’s oplossing van natriumchloride in water, bij lage druk geconcentreerd tot een olie verkregen werd.

De olie werd met 200 ml tetrahydrofuran en 100 ml water gemengd en de verkregen oplossing (pH 4,8) werd onder roeren op een pH van 1,5 gebracht door in totaal 12 ml 6 N HCl in 1 uur toe te voeren.

Nadat de oplossing nog 1 uur bij gewone temperatuur was bewaard, werd het tetrahydrofuran bij lage
15 druk bij 40°C verwijderd, werd 150 ml n-butylacetaat aan de achterblijvende water bevattende fase (150 ml) toegevoegd en werd vervolgens 15 g natriumchloride toegevoegd.

De organische fase werd afgescheiden en de water bevattende fase met 100 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De verenigde organische fasen werden onder een verminderde druk bij 40°C tot een volume van 120 ml
20 geconcentreerd.

Het product liet men gedurende 15 uren bij 5°C kristalliseren.

Vervolgens werd het product gefiltreerd en met 50 ml n-butylacetaat en 50 ml ethylacetaat gewassen.

Vervolgens werd onder verminderde druk bij 40°C gedroogd.

Verkregen werden: 25,2 g (66,9%) 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -
25 fenylacetamido)penicillaanzuur-hydrochloride met smeltpunt 160–162°C.

Analytische bepalingen:

gehalte: 97,82%

draaiingsvermogen: + 166,3° (c=1, EtOH95°)

pH: 4,05 (2% oplossing in water)

30 vochtgehalte: 0,82%

restoplosmiddelen: ethylacetaat 0,45; n-butylacetaat 0,98%

IR en NMR spectra zijn standaard

rest ampicilline: 0,06%

35 *Voorbeeld III*

16,2 ml (0,15 mol) methylacetoacetaat en 30,2 g (0,075 mol) ampicillinetrihydraat werden aan een suspensie van 12,54 g (0,0907 mol) fijn verpoederd watervrij kaliumcarbonaat in 100 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd.

Het mengsel werd gedurende 3 uur bij 22°C–23°C geroerd en hierna kon een aanzienlijke fluïdisering
40 van de massa worden waargenomen.

Nu werden achtereenvolgens 17,8 g (0,117 mol) α -chloordiethylcarbonaat, 3 g (0,01 mol) tetrabutylammoniumbromide en 50 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd.

Het mengsel werd onder roeren gedurende 5 uur tot 45°C–50°C verwarmd en vervolgens gedurende
15 uur bij +5°C bewaard.

45 De reactiemassa werd in een mengsel van 600 ml water en 200 ml n-butylacetaat gegoten en er werd geroerd tot volledige oplossing is verkregen. De waterige fase werd verzameld en nog eens met 50 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De verenigde organische fasen werden tweemaal met telkens 50 ml water gewassen. 75 ml HCl en 185 ml water werden aan de geroerde organische fase toegevoegd. Er werd gedurende 4 uur bij 22°C–

50 23°C geroerd.

De waterige fase werd verzameld en de organische fase werd met 50 ml water geëxtraheerd. De verenigde waterige fasen werden met een 10%’s oplossing van Na₂CO₃ op een pH van 4 gebracht, vervolgens werd daaraan ontkleurende kool toegevoegd en werd er gefiltreerd.

150 ml n-butylacetaat en 40 g natriumchloride werden aan het waterige filtraat toegevoegd.

55 De organische fase werd afgescheiden en de waterige fase werd met 100 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De in butylacetaat verenigde fasen werden bij lage druk bij 40°C tot een volume van ongeveer 150 ml

geconcentreerd.

Men liet het product 15 uren bij +5°C kristalliseren.

Het product werd afgefiltreerd en met 50 ml n-butylacetaat en 50 ml ethylacetaat gewassen.

Er werd onder een verminderde druk van 1,3 kPa bij aanwezigheid van vocht bij 25°C gedurende 24 uur

5 gedroogd.

Opbrengst: 20,8 g (55%) 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylacetamido)penicillaanzuur-hydrochloride met een smeltpunt van 159–161°C en eigenschappen volgens een authentiek monster.

10 Voorbeeld IV

Een mengsel van 100 ml aceton, 22,6 g (0,075 mol) van het kaliumzout van D-(-)-N-methoxycarbonylpropeen-2-yl-aminofenylazijnzuur, 6,9 ml 0,088 mol) ethylchloroformiaat en 3 druppels N-methylmorpholine werd gedurende 15 min. bij een temperatuur van -20 tot -30°C geroerd. Aan dit reactiemengsel werd in één keer een oplossing van 16,2 g 6-amino-penicillaanzuur, opgelost in 35 ml water

15 door voorzichtige toevoeging van 7,6 g (0,075 mol) triëthylamine onder roeren, toegevoegd, waarna het mengsel met 90 ml aceton werd verdund en tot -20°C werd gekoeld.

Na 45 min. roeren, zonder eventuele extra koeling, werden achtereenvolgens 23,4 g (0,117 mol) α -broomdiëthylcarbonaat, 3 g (0,01 mol) tetrabutylammoniumbromide en 250 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd. Het mengsel werd 18 uur bij 25°C geroerd. Vervolgens werd de reactiemassa in een mengsel,

20 bestaande uit 600 ml water en 200 ml n-butylacetaat, gegoten en er werd geroerd tot volledige oplossing was verkregen. De waterige fase werd verzameld en met 50 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De verenigde organische fasen werden tweemaal met telkens 50 ml water gewassen. 185 ml water werd aan de organische fase toegevoegd en 1 N HCl werd druppelsgewijze onder roeren tot een pH van 1,9 toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 4 uur bij 22–23°C geroerd.

25 De waterige fase werd verzameld en de organische fase werd met 50 ml water geëxtraheerd. De verenigde waterige fasen werden met 10%’s oplossing van Na₂CO₃ in water op een pH van 4 gebracht, actieve kool werd daaraan toegevoegd en er werd gefiltreerd. 150 ml n-butylacetaat en 40 g natriumchloride werden aan het waterige filtraat toegevoegd.

De organische fase werd afgescheiden en de waterige fase werd met 100 ml n-butylacetaat geëxtra-

30 heerd. De verenigde fasen in butylacetaat werden bij lage druk bij 40°C tot een volume van ongeveer 150 ml geconcentreerd. Men liet het product gedurende 15 uur bij +5°C kristalliseren.

Het product werd afgefiltreerd en met 25 ml n-butylacetaat en 25 ml ethylacetaat gewassen. Er werd onder een verminderde druk van 1,3 kPa gedurende 24 uur bij 25°C gedroogd.

Opbrengst: 1,17 g 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylacetamido)penicillaanzuur-hydrochloride met een smeltpunt van 159–161°C en eigenschappen (NMR, DLC) volgens een authentiek monster.

Voorbeeld IVa

De methode van voorbeeld IV werd herhaald met het verschil, dat het 6-aminopenicillaanzuur in 20 ml water

40 in plaats van in 35 ml was opgelost.

Opbrengst: 1,05 g 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylacetamido)penicillaanzuur-hydrochloride als een wit kristallijn poeder met een smeltpunt van 148–151°C onder ontleding en eigenschappen (DLC, IR) volgens een authentiek monster.

45 Voorbeeld V

6,25 g (0,045 mol) fijn gemalen watervrij kaliumcarbonaat werd in 50 ml dimethylsulfoxide gesuspenseerd en 8,1 ml (0,075 mol) methylacetoacetaat en 15,1 g (0,0375 mol) ampicillinetrihydraat werden toegevoegd.

Het mengsel werd gedurende 5 uur bij 20°C–25°C snel geroerd; na deze tijd werden 11,5 g (0,059 mol) broomdiëthylcarbonaat en 25 ml dimethylsulfoxide toegevoegd.

50 Het mengsel werd gedurende 17 uur onder roeren tot 35°C–37°C verwarmd; de reactiemassa werd in een mengsel, bestaande uit 300 ml water en 100 ml n-butylacetaat gegoten.

De waterige fase werd verzameld en met nog eens 100 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De verenigde organische fasen werden twee maal met telkens 25 ml water gewassen.

92,5 ml water en 7,0 ml 1N HCl werden tot een pH van 1,9 aan de geroerde organische fase toege-

55 voegd. Het mengsel werd gedurende 2,5 uren bij 22°C–23°C geroerd.

De waterige fase werd verzameld en de organische fase werd met 25 ml water geëxtraheerd.

De verenigde waterige fasen werden met een 10%’s oplossing van Na₂CO₃ in water op een pH van 4

gebracht. Vervolgens werd actieve kool toegevoegd en werd er gefiltreerd.

75 ml n-butylacetaat en 37 g natriumchloride werden aan het waterige filtraat toegevoegd.

De organische fase werd afgescheiden en de waterige fase werd met 50 ml n-butylacetaat geëxtraheerd.

De verenigde fasen in n-butylacetaat werden bij lage druk bij 40°C tot een volume van ongeveer 75 ml

- 5 geconcentreerd. Men liet het product gedurende 15 uur bij +5°C kristalliseren.

Het product werd afgefilterd en met 25 ml n-butylacetaat en 25 ml ethylacetaat gewassen. Er werd gedurende 3 uur bij 40°C onder verminderde druk gedroogd.

Opbrengst: 1,9 g 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylester van 6-(D-(-)- α -amino- α -fenylaceetamido)penicillaanzuur met een smeltpunt van 160–162°C en eigenschappen volgens een authentiek monster van het hydrochloride (bijvoorbeeld IR : ν 1790 cm^{-1} , β -lactamcarbonyl).

- 10

Bereiding B – Bereiding van ethyl- α -broomethylcarbonaat

Een mengsel van 44 g (1 mol) acetaldehyd, 300 ml koolstoftetrachloride en 235 g (1,25 mol) pas gedestilleerd carbonylbromide werd tot 0°C gekoeld en door uitwendige koeling gedurende toevoeging in 1 uur van 11,9 g (0,15 mol) pyridine op deze temperatuur gehouden.

- 15 Het mengsel liet men op omgevingstemperatuur komen en vervolgens werd 3 uur op 50°C verwarmd, gedurende welke periode een neerslag ontstond.

De verdamping van het reactiemengsel onder verminderde druk bij 50°C gaf een ten dele vaste olieachtige massa, die gemakkelijk bij verwarming en verhitting onder terugvloeiing in 92 g (2 mol) ethanol oploste. Na nog 2 uur verhitting onder terugvloeiing werd de overmaat ethanol onder verminderde druk

- 20 verwijderd en werd het residu met 100 ml water en 200 ml dichloormethaan fijngezeven.

Afscheiding van de organische laag en gefractioneerde destillatie leverde 130 g (opbrengst 66%) zuiver ethyl- α -broomethylcarbonaat met een kookpunt van 90–92°C bij 6,0 kPa en in alle opzichten identiek met een authentiek monster.

Bereiding C – Bereiding van ethyl- α -broomethylcarbonaat

- 25 Een mengsel van 44 g (1 mol) acetaldehyd, 300 ml dichloormethaan en 17,9 g (0,1 mol) hexamethylfosforzuurtriamide werd tot -10°C gekoeld en 207 g (1,1 mol) pas gedestilleerd carbonylbromide werd geleidelijk in een periode van 4 uur toegevoegd, gedurende welke tijd de temperatuur tot 10°C kon stijgen.

Vervolgens werd het mengsel onder voorzichtige terugvloeiing (ongeveer 40°C) gedurende 4 uur verwarmd. Nog steeds onder terugvloeiing werd voorzichtig 69 g (1,0 mol) ethanol gedurende een periode

- 30 van 1 uur toegevoegd en het verwarmen onder terugvloeiing werd nog 1 uur voortgezet.

Gefractioneerde destillatie van het verkregen mengsel leverde direct 114 g (opbrengst 58%) zuiver ethyl- α -broomethylcarbonaat werd bevestigd door analyse en onafhankelijke synthese op de volgende wijze.

118 g (1,0 mol) diëthylcarbonaat werd geroerd en tot tussen 110°C en 120°C verhit en belicht met een wolframdraadlamp van 150 Watt. 96 g (0,6 mol) broom werden druppelsgewijze in 3 tot 4 uur toegevoegd

- 35 met een zodanige snelheid dat het mengsel niet verder dan een lichtoranje kleur verkleurde.

Nadat de toevoeging van broom voltooid was, werd het mengsel tot omgevingstemperatuur gekoeld en werden 20 g natriumwaterstofcarbonaat toegevoegd.

Destillatie en fractionering van het verkregen mengsel gaf 84,2 g (opbrengst 70%) authentiek ethyl- α -broomethylcarbonaat met een kookpunt van 87–88°C bij 5,3 kPa.

- 40 Bereiding D – Bereiding van ethyl- α -broomethylcarbonaat

Een mengsel van 43 g (0,5 mol) lithiumbromide, 15,3 g (0,1 mol) ethyl- α -chloorethylcarbonaat, 100 ml water, 100 ml dichloormethaan en 1,5 g cetyltrimethylammoniumbromide werd gedurende 24 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. De waterige laag werd verwijderd en vervangen door een verse oplossing van 26 g (0,3 mol) lithiumbromide in 40 ml water, die 1 g cetyltrimethylammoniumbromide bevatte. Na nog

- 45 eens 24 uur roeren, gedurende welke tijd de temperatuur tot 35°C steeg, werd de organische laag afgescheiden, gedroogd en onder verminderde druk gedestilleerd onder vorming, na herhaalde fractionering, van de verbinding ethyl- α -broomethylcarbonaat (15,0 g, opbrengst 76%) met een kookpunt van 90–92°C bij 4,65 kPa.

Gevonden: C 30,7 H 4,8 Br 40,1%

- 50 Berekend: C 30,5 H 4,6 Br 40,6%

Het NMR spectrum vertoonde de volgende pieken:

1,2 – 1,6 (3H, triplet) -CH₂.CH₃

2,0 – 2,2 (3H, doublet) -CH.CH₃

4,1 – 4,5 (2H, kwartet) -CH₂.CH₃

- 55 6,5 – 6,8 (1H, kwartet) -CH.CH₃

Bereiding E – Bereiding van α -broomdiëthylcarbonaat

17,4 g (0,2 mol) lithiumbromide werd in 150 ml dimethylformamide opgelost en het mengsel werd tot

omgevingstemperatuur gekoeld. 30,5 g (0,2 mol) ethyl- α -chloorethylcarbonaat werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 24 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. Het neergeslagen lithiumchloride werd afgefiltreerd en het filtraat werd onder verminderde druk gedestilleerd, waarbij na zorgvuldige fractionering ethyl- α -broomethylcarbonaat verkregen werd in een opbrengst van 76%, betrokken op gewonnen ethyl- α -chloorethylcarbonaat.

5 **Bereiding F – Bereiding van ethyl- α -broomethylcarbonaat**

De authenticiteit van de voorafgaande verbinding ethyl- α -broomethylcarbonaat werd bevestigd door de volgende onafhankelijke synthese:

- Een mengsel van 35 g (0,3 mol) diëthylcarbonaat in 50 ml koolstoftetrachloride en 0,1 g
 10 α -azoisobutyronitril (AIBN) werd onder voorzichtige terugvloeiing verhit en 28,6 g (0,1 mol) dibroomdimethylhydantoïne werd in kleine fracties gedurende 8 uur tezamen met een verdere hoeveelheid van 8 x 0,05 g AIBN verhit: Er diende voor gezorgd te worden, dat vrij broom niet in het reactiemengsel accumuleerde. Aan het einde van de reactie werd het mengsel aan een gefractioneerde destillatie onder verminderde druk onderworpen, waarbij zuiver 32,3 g (opbrengst 82%) ethyl- α -broomethylcarbonaat verkregen werd, dat in
 15 alle opzichten identiek was met het product van de Bereiding D en E.

Voorbeeld VI

Proeven voor de verestering van ampicilline "dane" zout met ethylacetoacetaat volgens voorbeeld III.

20 **Resultaten:**

verkregen	16,1 g van een wit kristallijn product
smeltpunt	144–148°C (Tottoli apparaat)
IR/DLC	conform
k.f.	0,35%
25 pH	3,55 (2% oplossing in water)
gehalte	95,2%
totaal achtergebleven oplosmiddel	3,5%

30 **Modificaties:**

de toevoeging van chloordiëthylcarbonaat werd in twee fasen uitgevoerd:
 eerste fase 9 g onmiddellijk; tweede fase andere 9 g na 2 uur.
 3 uren laten verwarmen tot 45°C.

Resultaten:

- 35 verkregen 13,7 g kristallijn beige product
 smeltpunt 143–146°C (Tottoli apparaat)
 IR/DLC conform
 k.f. 0,2%
 pH 3,43 (2% oplossing in water)
 40 gehalte 94,8%
 achtergebleven oplosmiddelen 2,6%

Conclusie

- 45 **Werkwijze ter bereiding van bacampicilline met formule 1 van het formuleblad, met het kenmerk, dat men**
 a. ampicilline of een zout daarvan in een aprotisch, polair oplosmiddel met een reactief derivaat van acetoazijnzuur omzet in het enamine met formule 2 van het formuleblad, waarin:
 R^1 een alkylgroep met 1–4 koolstofatomen, een al of niet gesubstitueerde arylgroep of een aralkylgroep voorstelt,
 50 R^2 een waterstofaatom, een alkylgroep met 1–4 koolstofatomen, een al of niet gesubstitueerde arylgroep of een aralkylgroep voorstelt,
 R^3 een alkylgroep met 1–4 koolstofatomen, een alkoxygroep met 1–4 koolstofatomen, een al of niet gesubstitueerde arylgroep, een aralkylgroep, een aryloxygroep of een aminogroep voorstelt, en
 X een alkalimetaal- of een aardalkalimetaal- of een kation van een organische base voorstelt;
 55 b. aan het in stap 1) verkregen reactiemengsel een kwaternair ammoniumzout als veresteringskatalysator en een α -chloor- of α -broom-diëthylcarbonaat met formule 3 resp. 5 toevoegt en het enamine met

formule 2 omzet in de overeenkomstige ester met formule 4 van het formuleblad, waarin R^1 , R^2 en R^3 de hiervoor vermelde betekenissen hebben, en

c. de ester met formule 4 voorzichtig in zuur milieu hydrolyseert tot de verbinding met formule 1.

Hierbij 2 bladen tekening

fig. 1

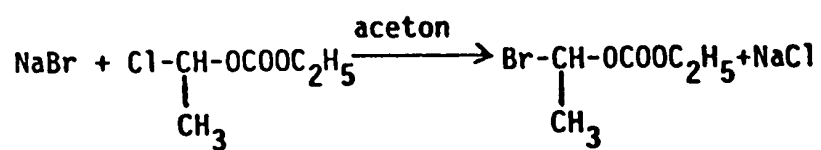


fig. 2

