

CH 635 845 A5



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 499/72  
C 07 D 501/22  
C 07 D 501/26

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5



635 845

⑪ Gesuchsnummer: 7598/78

⑬ Inhaber:  
Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek  
Gyara RT, Budapest IV (HU)

⑫ Anmeldungsdatum: 12.07.1978

⑭ Erfinder:  
Dr. Magda Huhn, Budapest (HU)  
Dr. Gabor Szabo, Budapest (HU)  
Dr. Eva Somfai, Budapest (HU)  
Dr. Péter Dvortsak, Budapest (HU)  
Marianna Karpati, Szeged (HU)

⑯ Patent erteilt: 29.04.1983

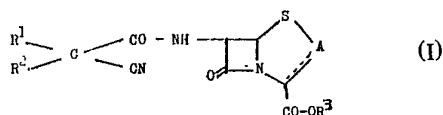
⑮ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.04.1983

⑯ Vertreter:  
Kirker & Cie SA, Genève

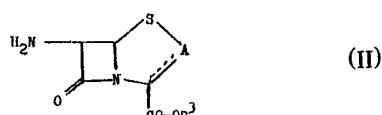
⑭ Verfahren zur Herstellung von Cyanacetamid-Derivaten von Antibiotika.

⑮ Zur Herstellung von Säureamid-Derivaten der allgemeinen Formel

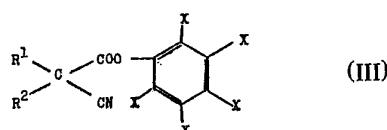
um Nebenreaktionen zu vermeiden.  
Cyanacetamid-Derivate der Formel (I) sind wertvolle Antibiotika.



durch Acylierung der entsprechenden Amine der Formel

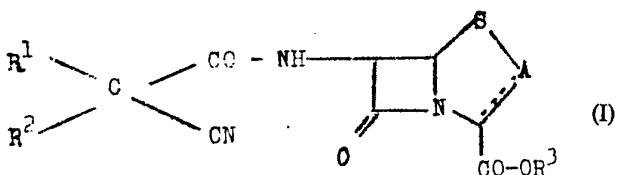


verwendet man als Acylierungsmittel die Ester der Formel



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Säureamid-Derivaten der allgemeinen Formel



worin

R¹ Wasserstoff,

R² Wasserstoff oder eine Phenylgruppe bedeutet, oder

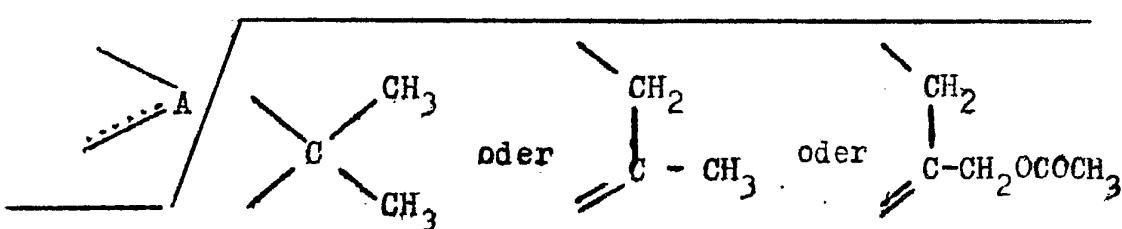
R¹ und R² zusammen eine Benzylidengruppe bilden,

R³ Wasserstoff oder einen esterifizierenden Rest bedeutet,

5

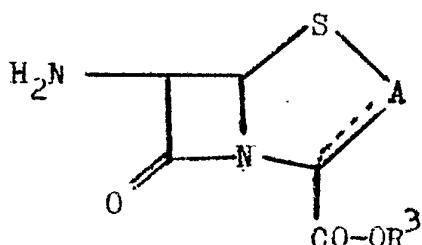
15

10



bedeutet

und deren Salzen durch die Acylierung von Aminen der allgemeinen Formel

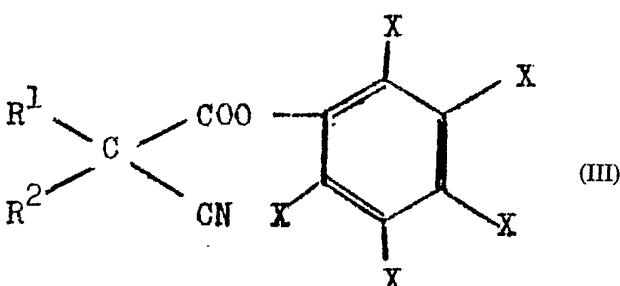


worin R³ und A wie oben angegeben definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man Amine der allgemeinen Formel II oder deren Salze — worin R³ und A wie oben angegeben definiert sind — mit einem Ester der allgemeinen Formel

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart einer tertiären Base durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels, vorzugsweise von Tetrachlor-kohlenstoff, Dichlormethan, Chloroform, Dichloräthan, oder eines dipolaren Lösungsmittels, vorzugsweise von Acetonitril, durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart von Trialkylaminen, vorzugsweise von Triäthylamin, Pyridin oder N-Methyl-morpholin, durchgeführt wird.



worin R¹, R² und R³ wie oben angegeben definiert sind und X ein Chloratom oder Fluoratom bedeutet — umsetzt und gegebenenfalls das Produkt aus dessen Salz freisetzt oder in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel II oder ein Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Trialkylaminsalz, vorzugsweise das Triäthylamin-Salz, derselben mit α-Cyano-β-phenyl-acrylsäure-pentachlorphenylester, α-Cyano-phenylsäurepentachlorphenylester oder Cyanessigsäure-pentachlorphenylester umsetzt.

Es ist bekannt, dass die mit Cyanoessigsäure-Derivaten acylierte Penam-3-carbonsäure, die 3-Methyl-ceph-3-em-4-carbonsäure und die 3-Acetoxyethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-Derivate wertvolle Antibiotika sind, die in der Therapie verwendet werden. Nach den bekannten Verfahren wird das zu acylierende Amin mit einem Säurehalogenid 45 von in α-Stellung mit Cyanogruppe substituierten Carbonsäuren oder mit gemischten Anhydriden der Carbonsäuren acyliert. Nach einem anderen bekannten Verfahren wird die in α-Stellung mit Cyanogruppe substituierte Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels z.B. Dicyclohexylcarbodiimids mit einem Amin umgesetzt (Schweizerische Patentschriften Nr. 480 365, 542 236 und 507 292). Die bekannten Verfahren haben den Nachteil, dass das reine Endprodukt nur durch chromatographische Methoden erhalten werden kann und auch andere von technologischem Standpunkt aus ungünstige Probleme sind hervorgerufen. Die Verwendung des Säurechlorids ist schwierig, weil das reine Säurechlorid nur durch mit Verlust verbundene Destillation hergestellt werden kann, und es muss gleich weiter verarbeitet werden um die Gefahr der Polymerisation zu vermeiden. Bei der Verwendung des rohen Säurechlorids können solche Moleküle nicht acyliert werden, worin auch andere für nukleophile Reagente erfindliche Gruppen anwesend sind — nicht einmal im Falle des Cephem und

Penam Derivates — da viele Nebenreaktionen auftreten. Bei den literaturbekannten gemischten Anhydriden entstehen während der Acylierung auch viele Nebenprodukte, so muss die Reaktion bei niedriger Temperatur durchgeführt werden. Auch unter solchen Umständen kann das reine Endprodukt nur durch chromatographische Methoden gewonnen werden. Die wasserentziehende Mittel verwendenden Verfahren sind aus industriellem Grunde schwierig, auch die Ausbeuten sind nur 65%ig. Als Nebenprodukte entstehen N-Acyl-Harnstoffe, die schwer zu entfernen sind.

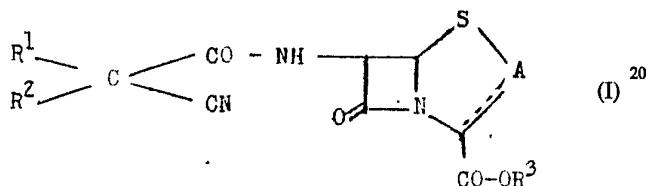
Dank unserer Erfindung können die obigen Nachteile eliminiert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Säureamiden der allgemeinen Formel

5

10

15



25

worin

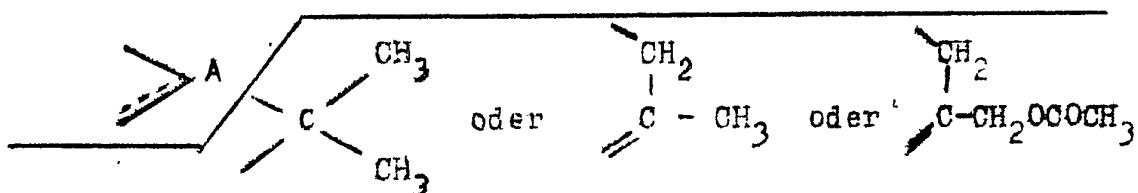
R¹ Wasserstoff,

R² Wasserstoff oder eine Phenylgruppe bedeutet oder

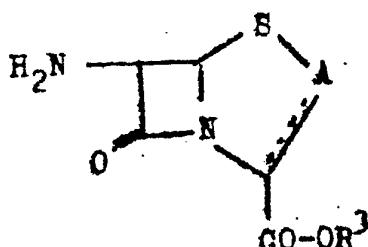
R¹ und R² zusammen eine Benzylidengruppe bilden,

R³ Wasserstoff oder einen esterifizierenden Rest, vorzugsweise Trialkylsilyl oder Trichloräthyl bedeutet,

30



bedeutet,  
und deren Salzen durch die Acylierung von Aminen der allgemeinen Formel

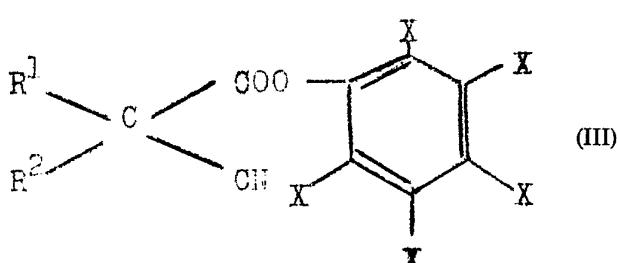


worin R¹, R² und R³ wie oben angegeben definiert sind und X ein Chloratom oder Fluoratom bedeutet — umsetzt und gegebenenfalls das Produkt aus dessen Salz freisetzt oder in ein Salz überführt.

Die Estergruppe R³ kann jede in der Chemie der Penicillin und Cephalosporin-Derivate bekannte leicht abspaltbare esterifizierende Gruppe sein (z.B. tri-(niederes) Alkylsilyl, oder Trichloräthyl). Als Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen Alkali-Metallsalze (Natrium oder Kaliumsalze) oder mit organischen Aminen gebildete Salze z.B. tri(niederes) Alkylamin (z.B. Triäthylamin) in Frage.

Als Ausgangsstoffe können die eine engere Gruppe der Acylierungsmittel der allgemeinen Formel III bildenden Cyanoessigsäure-pentachlor-phenylester,  $\alpha$ -Cyano-phenyl-essigsäure-pentachlorphenylester oder  $\alpha$ -Cyano- $\beta$ -phenyl-acrylsäure-pentachlorphenylester oder die entsprechenden Pentafluorphenylester eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden zweckmäßig in Form von Carbonsäure-Salzen — vorzugsweise eines Natrium, Kalium, Lithium-Salzes oder eines mit einem Trialkylamin z.B. Triäthylamin gebildeten Salzes eingesetzt. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels durchgeführt. Zu diesem Zweck können halogenierte Kohlenwasserstoffe so wie Tetrachlor-kohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan verwendet werden. Auch dipolare Lösungsmittel z.B. Acetonitril u.a. sind geeignet.



Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären Base durchgeführt werden. Triäthylamin, wie Triäthylamin oder ein heterocyclisches Amin wie z.B. Pyridin oder N-Methyl-morpholin können verwendet werden.

Die nach der Erfindung verwendeten Aktivester werden zweckmäßig aus dem entsprechenden Cyanoessigsäurechlorid und Pentahalogenphenol oder Salzen derselben hergestellt. Die Acylierungsreaktion spielt sich in der Regel unter milden Reaktionsbedingungen bei 0-200°C ab. Das Produkt erhält man in guter Ausbeute, eine chromatographische Reinigung ist nicht nötig.

Die Einzelheiten der Erfindung sind den folgenden Beispielen zu entnehmen.

### Beispiele

Die chromatographische Analyse wurde auf Dünnsschicht durchgeführt, und Kieselgel Merck F-254 wurde verwendet. Laufmittel:

1. Benzol-Äthylacetat = 2:1
2. Butanol-Essigsäure-Wasser = 3:1:1
3. Butanol-Essigsäure-Wasser-Pyridin = 30:3:12:10

Entwickler: Chlor/Toluidin/KJ.

### Beispiel 1

#### 6-β-(α-Cyano)-acetylarnido-penam-carbonsäure

2,1 g (0,01 Mol) 6-Amino-penicillansäure (6-APS) werden durch die Zugabe von 2,8 ml (0,02 Mol) von Triäthylamin in 30 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C werden zur Lösung 3,3 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure-pentachlor-phenylester gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0°C gerührt und mit einem Phosphat-Puffer von pH = 7 zersetzt. Das Gemisch wird danach mit einer 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt. Die zurückgebliebenen Kristalle werden mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 2 g (77%), Schmp.: 2 g (77%).

Analyse:

berechnet: C 46,64 H 4,62 N 14,83  
gefunden: C 46,72 H 4,58 N 14,72

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,64

Laktam C=O Gruppe: =783 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 2

#### 7-β-(α-Cyano)-acetylarnido-3-acetoxymethyl-3-cephem-carbonsäure

2,7 g 7-Amino-3-acetoxymethyl-3-cephem-carbonsäure (7-ACA) werden in 50 ml Dichlormethan suspendiert, und 3,5 ml Triäthylamin werden zugetropft. Die erhaltene reine Lösung wird auf 0°C abgekühlt, und man gibt 3,3 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure-pentachlorphenylester zu. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und mit einem Puffer von pH = 7 zersetzt. Die wässrige Phase wird mit Äthylacetat gewaschen und die alkalische Lösung mit 2n HCl auf pH = 2 in Äthylacetat gesäuert. Das Äthylacetat wird getrocknet, und eingeengt. Das Produkt wird mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 1,9 g (88%), Schmp.: 168-170°C.

Analyse:

berechnet: C 46,02 H 3,86 N 12,38  
gefunden: C 46,08 H 3,93 N 12,25

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,637

Laktam C=O Gruppe: 1792 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 3

#### 7-β-(α-Cyano)-acetylarnido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure

2,2 g (0,01 Mol) 7-ADCA werden in 25 ml Acetonitril unter Zugabe von 1-2 Tropfen Wasser und 4,2 ml (0,03 Mol) Triäthylamin gelöst. Die reine Lösung wird auf 0°C gekühlt und 3,3 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure pentachlorphenylester werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden gemischt und das Acetonitril wird abdestilliert. Der Rückstand wird 10 in 20 ml Äthylacetat aufgenommen, und mit 20 ml gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen.

Aus der wässrigen Phase wird das Produkt mit 10%iger Salzsäure in 25 ml Äthylacetat angesäuert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der ausgeschiedene Stoff mit Petroläther trituriert. Ausbeute: 2,0 g (71%), Schmp.: 182-184°C.

Analyse:

berechnet: C 46,96 H 3,94 N 14,94  
gefunden: C 46,71 H 3,90 N 14,77

20 Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,667

Laktam C=O Gruppe: 1785 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 4

#### 7-β-(α-Cyano)-acetylarnido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure-trichloräthylester

3,8 g (0,01 Mol) 7-ADCA-trichloräthyl-hydrochlorid werden in 1,6 ml (0,02 Mol) Pyridin und 20 ml Wasser in 50 ml Dichlormethan gelöst. Die Phasen werden getrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. 0,8 ml (0,01 Mol) Pyridin und 3,3 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure-pentachlorphenylester werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach der Beendigung der Reaktion mit 2n HCl (20 ml) und mit 15 ml gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Dichlormethan getrocknet und das erhaltene Produkt mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 4,12 g (90%), Schmp.: 158-160°C.

Analyse:

berechnet: C 37,83 H 2,93 N 10,18 Cl 25,77  
gefunden: C 37,63 H 2,76 N 9,95 Cl 25,75

Laufmittel: 1, R<sub>f</sub> = 0,587

Laktam C=O Gruppe: 1795 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 5

#### 7-β-(α-Cyano)-acetamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure

3,0 g (0,007 Mol) 7β-(α-Cyano)acetamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure-trichloräthylester werden in 25 ml Ameisensäure gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und 1 g Zink zugegeben, der vorher mit 2n Salzsäure aktiviert wurde. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Zink wird filtriert und die Ameisensäure abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird in Wasser aufgenommen und in Äthylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das ausgeschiedene Produkt wird mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 2,0 g (98%), Schmp.: 180-182°C.

Analyse:

berechnet: C 46,96 H 3,94 N 14,94  
gefunden: C 46,52 H 3,44 N 14,63

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub>: 0,667

Laktamgruppe C=O: 1785 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 6

#### 7-β-(α-Cyano)-acetylarnido-3-acetoxymethyl-cephem-carbonsäure-Triäthylaminsalz

1,7 g (0,005 Mol) 7-β-(α-Cyano)-acetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-carbonsäure werden in 10 ml Aceton auf-

genommen und 0,7 ml (0,005 Mol) Triäthylamin werden zugetropft. Eine reine Lösung wird erhalten. Die Lösung wird noch 1 Stunde gerührt, und die Kristalle werden filtriert. Ausbeute: 2,1 g (89 %), Schmp.: 166-167°C.

Analyse:

berechnet: C 51,80 H 6,64 N 12,72  
gefunden: C 51,72 H 6,46 N 12,42

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,694

Laktam C=O Gruppe: 1790 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 7

7-β(α-Cyano)-acetylamido-3-acetoxymethyl-3 cephem-carbonsäure-Natriumsalz

1,6 g (0,0035 Mol) 7-β(α-Cyano)-acetylamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-carbonsäure-triäthylaminsalz werden in 20 ml wasserfreiem Äthanol mild erwärmt und damit wird der Stoff gelöst. 0,5 g (0,0035 Mol) Diäthylessigsäure Natriumsalz in 6 ml wasserfreiem Äthanol werden zugetropft. Nach der Zugabe wird das Natriumsalz gleich ausgeschieden. Das Gemisch wird noch eine halbe Stunde gerührt und das Produkt filtriert und noch auf dem Filter mit 10 ml kaltem Alkohol gewaschen. Ausbeute: 1,2 g (95 %).

Analyse:

berechnet: C 43,22 H 3,98 N 11,63  
gefunden: C 43,12 H 3,52 N 11,47

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,695

Laktam C=O Gruppe: 1792 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 8

6-β(α-Cyano)-acetylamido-penam-carbonsäure-Triäthylaminsalz

2,2 g 6-APS (0,01 Mol) werden unter der Zugabe von 2,8 ml (0,02 Mol) Triäthylamin in 50 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird filtriert bis eine klare Lösung erhalten wird. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt, 3,4 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure-pentachlorphenylester werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang gerührt, eingengt und mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 3,4 g (88 %), Schmp.: 85-90°C (unter Zersetzung).

Analyse:

berechnet: C 53,13 H 7,34 N 14,58  
gefunden: C 53,33 H 7,28 N 14,22

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,645

Laktam C=O Gruppe: 1785 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 9

7-β(α-Cyano)-acetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-carbonsäure

2,7 g (0,01 Mol) 7-ACA werden in Dichlormethan suspendiert und mit 2,8 ml (0,02 Mol) Triäthylamin gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, 2,51 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure-pentafluorphenylester werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung zersetzt. Das Produkt wird mit 2n HCl in Äthylacetat gesäuert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 2,9 g (85 %), Schmp.: 168-170°C.

Analyse:

berechnet: C 46,02 H 3,86 N 12,38  
gefunden: C 46,09 H 3,85 N 11,98

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,637

Laktam C=O Gruppe: 1792 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 10

7-β(α-Cyano)-acetamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure

2,2 g (0,01 Mol) 7-ADCA werden in 25 ml Acetonitril unter Zugabe von 1-2 Tropfen von Wasser und 4,2 ml (0,03 Mol) Triäthylamin in 25 ml Acetonitril gelöst. Die reine Lösung wird auf 0°C abgekühlt und 2,51 g (0,01 Mol) Cyanoessigsäure-pentafluorphenylester werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0°C gerührt und das Acetonitril abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 ml Äthylacetat aufgenommen und mit 20 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen. Aus der wässrigen Phase wird das Produkt mit 20% HCl in 25 ml Äthylacetat gesäuert. Die organische Phase wird getrocknet und das ausgeschiedene Produkt mit Petroläther trituriert. Ausbeute: 2,3 g (81,5 %), Schmp.: 183-185°C.

Analyse:

berechnet: C 46,96 H 3,94 N 14,94  
gefunden: C 46,95 H 4,12 N 15,08

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,667

Laktam C=O Gruppe: 1785 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 11

6 β(α-Cyano)-β-phenylacrylamido-penam-carbonsäure

1,1 g (0,005 Mol) 6-APS werden in 30 ml Dichlormethan unter der Zugabe von 1,4 ml (0,01 Mol) Triäthylamin in 30 ml Dichlormethan gelöst. Nach der Lösung werden bei 0°C 2,1 g (0,005 Mol) α-Cyano-β-phenyl-acrylsäure-pentachlorphenylester zugegeben. Das Gemisch wird noch 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Das Äthylacetat wird getrocknet und der ausgeschiedene Stoff mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 1,35 g (72,5 %), Schmp.: 147-150°C.

Analyse:

berechnet: C 58,20 H 4,61 N 11,32  
gefunden: C 58,17 H 5,03 N 11,14

Laufmittel: 2, R<sub>f</sub> = 0,685

Laktam C=O Gruppe: 1795 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 12

7-β(α-Cyano)β-phenylacrylamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-carbonsäure

1,4 g (0,005 Mol) 7-ACA werden in 30 ml Dichlormethan unter Zugabe von 1,4 ml (0,01 Mol) von Triäthylamin gelöst. Die Lösung wird filtriert und auf 0°C abgekühlt und 2,2 g (0,05 Mol) α-Cyano-β-phenylacrylsäure-pentachlorphenylester werden zugegeben. Nach 1ständigem Rühren wird die Lösung mit einem Phosphat von pH = 7 zersetzt und die wässrige Phase mit 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Das Äthylacetat wird getrocknet, eingengt, und der ausgeschiedene Stoff mit Diisopropyläther trituriert. Ausbeute: 1,6 g (72,5 %).

Analyse:

berechnet: C 56,20 H 4,01 N 9,83  
gefunden: C 56,44 H 4,20 N 10,03

Laufmittel: 3, R<sub>f</sub> = 0,578

Laktam C=O Gruppe: 1785 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 13

7-β(α-Cyano) β-phenylacrylamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure

2,2 g (0,01 Mol) 7-ADCA werden in 25 ml Acetonitril bei Zugabe von 2 Tropfen Wasser und 4,2 ml Triäthylamin gelöst. 4,1 g (0,01 Mol) α-Cyano-β-phenyl-acrylsäure-penta-

chlor- oder fluor-phenylester werden bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Das Produkt wird aus der wässrigen Phase in Äthylacetat gesäuert. Die organische Phase wird getrocknet und der ausgeschiedene Stoff mit Äther trituriert. Ausbeute: 3,0 g (80%), Schmp.: 178-180°C.

Analyse:

berechnet: C 58,52 H 4,09 N 11,39  
gefunden: C 58,76 H 4,43 N 11,27

Laufmittel: 2,  $R_f$  = 0,687

Laktam C=O Gruppe: 1790 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 14

7-β(α-Cyano)-β-phenylacetamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure

2,2 g (0,01 Mol) 7-ADCA werden in 25 ml Acetonitril gelöst und 2 Tropfen Wasser und 4,2 ml (0,03 Mol) Triäthylamin werden zugegeben. Bei Raumtemperatur gibt man noch 3,4 g (0,01 Mol) α-Cyano-β-phenyl-acrylsäure-pentafluorophenylester zu. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Das Produkt wird aus der basischen Phase in Äthylacetat gesäuert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der ausgeschiedene Stoff mit Äther trituriert. Ausbeute: 3,5 g (86%), Schmp. 179-180°C.

Analyse:

berechnet: C 58,52 H 4,09 N 11,38  
gefunden: C 58,67 H 4,25 N 11,56

Laufmittel: 2,  $R_f$  = 0,687

Laktam C=O Gruppe: 1790 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 15

7-β(α-Cyano)-β-phenylacrylamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure-Trichloräthylester

1,7 g (0,005 Mol) 7-ADCA-Trichloräthylester-hydrochlorid werden mit Zugabe von 1,4 ml (0,01 Mol) Triäthylamin in 30 ml Dichlormethan gelöst. 2,1 g (0,005 Mol) α-Cyano-β-phenyl-acrylsäure-pentafluorophenylester werden zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gemischt und das Dichlormethan abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, mit 2 n HCl und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird getrocknet und eingeengt. Der ausgeschiedene Stoff wird mit wasserfreiem Äthanol trituriert. Ausbeute: 2,0 g (80%), Schmp.: 125-130°C.

Analyse:

berechnet: C 47,95 H 3,22 N 8,39 Cl 21,24  
gefunden: C 48,12 H 3,30 N 8,50 Cl 21,26

Laufmittel: 1,  $R_f$  = 0,710

Laktam C=O Gruppe: 1785 cm<sup>-1</sup>

#### Beispiel 16

6-β(α-Cyano)-phenylacetamido penam-carbonsäure

2,1 g (0,01 Mol) 6-APS werden in 50 ml Dichlormethan unter Zugabe von 4,2 ml (0,03 Mol) Triäthylamin gelöst.

Nach der Lösung werden 4,0 g (0,01 Mol) α-Cyano-phenyl-essigsäure-pentachlorphenylester zugegeben. Die Lösung wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt mit Natriumbicarbonat zersetzt und mit 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Äther trituriert. Ausbeute: 3,1 g (85%).

Analyse:

berechnet: C 56,81 H 4,76 N 11,69

gefunden: C 56,70 H 4,65 N 11,60

Laufmittel: 2,  $R_f$  = 0,580

Laktam C=O Gruppe: 1788 cm<sup>-1</sup>.

15

#### Beispiel 17

7-β(α-Cyano)-phenylacetamido-3-methyl-3-cephem-carbonsäure

20 2,2 g (0,01 Mol) 7-ADCA werden mit 2 Tropfen Wasser und 4,2 ml (0,3 Mol) Triäthylamin in 40 ml Acetonitril aufgenommen. 4,0 g (0,01 Mol) α-Cyano-phenyl-essigsäure-pentachlorphenylester werden bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0°C gerührt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und der Stoff wird aus der basischen Phase (Natriumbicarbonat) mit 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Der Stoff wird getrocknet, eingeengt und der ausgeschiedene Stoff mit Äther trituriert. Ausbeute: 2,9 g (85%), Schmp.: 178-180°C.

Analyse:

berechnet: C 57,14 H 4,23 N 11,76

gefunden: C 56,91 H 4,27 N 11,41

Laufmittel: 2,  $R_f$  = 0,678

35 Laktam C=O Gruppe: 1790 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 18

7-β(α-Cyano)-phenylacetamido-3-methyl-cephem-carbonsäure

2,2 g (0,01 Mol) 7-ADCA werden mit 2 Tropfen von Wasser und 4,2 ml (0,03 Mol) Triäthylamin in 40 ml Acetonitril aufgenommen. Bei 0°C werden 3,3 g (0,01 Mol) α-Cyano-phenyl-essigsäure-pentafluorophenylester zugegeben. Das Gemisch wird eine Stunde gerührt, eingeengt und in Äthylacetat aufgenommen. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Die Lösung wird getrocknet, eingeengt und die ausgeschiedenen Kristalle mit Äthylacetat aufgenommen. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit 1:3 Phosphorsäure in Äthylacetat gesäuert. Die Lösung wird getrocknet, eingeengt und die ausgeschiedenen Kristalle mit Äther trituriert. Ausbeute: 3,2 g (92%), Schmp.: 178-180°C.

Analyse:

berechnet: C 57,14 H 4,23 N 11,76

gefunden: C 57,20 H 4,45 N 11,92

Laufmittel: 2,  $R_f$  = 0,678

60 Laktam C=O Gruppe: 1790 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 19

7-β(α-Cyano)-acetylamido-3-acetoxy-methyl-3-cephem-carbonsäure-Triäthylaminsalz

65 5,4 g (0,02 Mol) 7-ACA werden in 50 ml, 5,6 ml (0,04 Mol) Triäthylamin enthaltendem Dichlormethan gelöst. Die

Lösung wird auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur werden 6,6 g (0,002 Mol) Cyanoessigsäure-pentachlorphenylester zugegeben, das Gemisch wird 30 Minuten gerührt und das Lösungsmittel in Vakuum durch Destillation entfernt und der Rückstand aus 25 ml Aceton umkristallisiert, ge-

kühlt und filtriert. Ausbeute: 7,5 g (85%), Schmp.: 128 bis 130°C.

Analyse:

berechnet: C 51,80 H 6,46 N 12,72  
5 gefunden: C 51,40 H 6,23 N 12,50