



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.06.1969 (P. 134161)

Pierwszeństwo: 27.06.1968 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.12.1975

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 99/24



Twórcy wynalazku: Jacques Martel, René Heymes

Uprawniony z patentu: Roussel-UCLAF, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze ogólnym 1, zwłaszcza pochodnych cefalosporyny racemicznych lub optycznie czynnych w których R₁ oznacza atom wodoru, rodniki alkilowy lub aryłowy, ewentualnie podstawione.

Pochodne te mają zastosowanie jako związki pośrednie do wytwarzania pochodnych cefalosporyny racemicznych lub optycznie czynnych o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ oznacza rodnik acylowy ewentualnie podstawiony, a R₁ oznacza atom wodoru, lub rodniki alkilowy albo aryłowy, ewentualnie podstawione.

Sposób według wynalazku umożliwia drogą pełnej syntezy wytwarzanie pochodnych cefalosporyny o wzorze 1, to znaczy produktów zawierających w pozycji 7 szkieletu cefalosporynowego reaktywną pierwszorzędową grupę aminową, przy czym związki o wzorze ogólnym 1 mogą ulec przemianie przez acylowanie grupy aminowej, w pochodne cefalosporyny o wzorze 2.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze ogólnym 1, według wynalazku, jest przedstawiony na załączonym schemacie i charakteryzuje się tym, że aminokwas o wzorze R₁ HN—CH₂—CH₂—COOH, poddaje się reakcji z alkoholem benzylowym w środowisku kwasu o wzorze XH, w którym X oznacza anion chlorowca, kwasu siarkowego lub sulfonowego, w celu wy-

2

stępnie kondensuje się ze szczawianem alkilowym lub aralkilowym do wytworzenia estru benzylowego kwasu 2,3-dwuoksopirolidyno-4-karboksylowego w postaci enolowej o wzorze 4, z którego przez 5 hydrogenolizę otrzymuje się odpowiednią pochodną 4-karboksylową o wzorze 5, którą następnie poddaje się aminometylowaniu według reakcji Mannicha, otrzymując 2,3-dwuokso-4-(R',R'') — aminometylopirolidynę o wzorze 6, w którym R' 10 i R'' oznaczają rodniki alkilowe lub aralkilowe lub razem tworzą resztę heterocykliczną, a następnie w otrzymanym związku podstawioną grupę aminową NR'R'' zamienia się na grupę tioacylową, otrzymując 2,3-dwuokso-4-acylotiometylo-pirolidynę o 15 wzorze 7, w którym Ac oznacza rodnik acylowy, po czym funkcyjną grupę tiolową uwalnia się przez alkoholizę kwasową, otrzymując merkaptan o wzorze 8, który z kolei poddaje się kondensacji z enaminą o wzorze 9, w którym R oznacza niższy rodnik 20 alkilowy lub niższy rodnik aralkilowy, a Y oznacza grupę imidową lub grupę acyloaminową, w której acyl oznacza resztę niższego organicznego kwasu karboksylowego, otrzymując γ-laktam kwasu 2-(α-R-oksykarbonylo-α-Y-metylo)-5-aminome- 25 tylo-2,3-dwuowodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 10, w postaci izomerów treo i/lub erytro, a następnie grupę imidową lub grupę acyloaminową oznaczoną symbolem Y przegrupowuje się na grupę aminową za pomocą hydrazyny, przez kwasową hydrolizę lub hydrogenolizę, otrzymując od-

powiedni γ -laktam o wzorze 11, w postaci izomerów treo i/lub erytro, po czym uwalnia się grupę karboksylową przez działanie środkiem kwasowym, otrzymując γ -laktam kwasu 2-(α -karboksy- α -aminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 12 w postaci izomerów treo i/lub erytro, a następnie otrzymany związek poddaje się tritylowaniu, otrzymując γ -laktam kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloaminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 13, w postaci izomerów treo i/lub erytro, po czym przez działanie czynnikiem alkalicznym przekształca się izomer erytro w izomer treo, a następnie otrzymany izomer poddaje się cyklizacji przez działanie dwualkilo- lub dwucykloalkilokarbodwuimidu w obecności rozpuszczalnika polarnego i trzeciorzędowej aminy, otrzymując γ -laktam kwasu DL-6H, 7H-cis-7-trityloamino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego o wzorze 14, który poddaje się detritylowaniu przez działanie czynnikiem kwasowym, otrzymując γ -laktam kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-karboksylowego o wzorze 1, a otrzymany związek ewentualnie rozkłada się za pomocą organicznego kwasu karboksylowego lub sulfonowego optycznie czynnego, wyodrębniając żadaną pochodną optycznie czynną.

W sposobie według wynalazku związki o wzorach 10, 11, 12, 13 zawierają 2 atomy węgla asymetryczne, wskutek czego występują w postaci izomeru treo i izomeru erytro co zostało stwierdzone.

W zależności od warunków prowadzenia procesu można zmieniać proporcję treo/erytro, tak aby otrzymać w zwiększonej ilości lub nawet praktycznie wyłącznie jeden z tych izomerów, jak ma to miejsce w procesie wytwarzania związku o wzorze 10. Stosując określone warunki procesu wytwarzania można otrzymać związek ten prawie wyłącznie w postaci izomeru erytro. Stwierdzono również, że izomer erytro związku o wzorze 10 można przekształcić w mieszaninę izomerów treo i erytro związku o wzorze 11. Wyodrębnianie czystego izomeru w każdym stadium procesu nie zawsze jest korzystne, można stosować mieszaninę obu izomerów do przeprowadzenia następnego stadium. Jednakże tylko z izomeru treo związku o wzorze 13 drogą cyklizacji można otrzymać związek o wzorze 14 o konfiguracji 6H, 7H-cis, właściwej dla cefalosporyny pochodzenia naturalnego i jej pochodnych.

W tym celu należy wytworzyć związek o wzorze 13 i budowie conajmniej częściowo w postaci izomeru treo, co uzyskuje się bez względu na warunki prowadzenia procesu.

Stwierdzono również, że można izomeryzować postać erytro związku o wzorze 13 w odpowiadającą postać treo, co stanowi jedną z zasadniczych cech sposobu według wynalazku.

Sposób wytwarzania zgodnie z wynalazkiem pochodnych cefalosporyny o wzorze ogólnym 1, obejmuje zwłaszcza dwie istotne fazy procesu:

1). Hydrogenolizę estru benzyloвого kwasu 2,3-dwuoksopirolidyno-4-karboksylowego w postaci enolowej o wzorze 4, przez hydrogenację katalityczną, zachowując podwójne wiązanie w pozycjach

2 i 3, a następnie przez dekarboksylację w środowisku aminometylującym.

W przypadku gdy $R_1 = H$ wyeliminowanie samej grupy karboksylowej przez przetworzenie jej w aktywną grupę metylenową, a więc zdolną do alkirowania w pozycji 4, nie zostało dotychczas przeprowadzone bez rozerwania łańcucha heterocyklicznego [Southwick et Col. J. Org. 21, 1086 (1956)].

2). Izomeryzację postaci erytro γ -laktamu kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloaminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 13, w postać izomeryczną treo, pod wpływem działania czynnika alkalicznego, prowadzącą do otrzymania produktu pośredniego o strukturze cefalosporyny pochodzenia naturalnego.

W sposobie wyżej podanym jako produkt wyjściowy stosuje się β -alaninę lub w przypadku wytwarzania produktu końcowego stanowiącego związek, w którym azot pięciocłonowego pierścienia heterocyklicznego zawiera podstawnik, a R_1 nie jest atomem wodoru, stosuje się — β -alaninę zawierającą żądany podstawnik przy azocie. Podstawnik można również wprowadzać dopiero po zakończonym procesie syntezy, to znaczy w ostatniej fazie wytwarzania związku o wzorze 1.

Korzystny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, jest scharakteryzowany w następujących punktach:

— reakcję alkoholu benzyloвого z produktem wyjściowym o wzorze $R_1 \text{ HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ prowadzi się w obecności kwasu sulfonowego, takiego jak kwas p- toluenosulfonowy lub kwas metanosulfonowy, lub w obecności kwasu mineralnego, takiego jak kwas chlorowodorowy lub kwas siarkowy.

— kondensację soli estru o wzorze 3 ze szczawianem alkilowym lub aralkilowym prowadzi się w obecności czynnika alkalicznego, takiego jak alkohol metalu alkalicznego, np. III-rzęd. butylan potasu lub sodu, lub benzylian potasu lub sodu. Jako szczawian stosuje się korzystnie szczawian benzyli lub szczawian etyli.

— hydrogenolizę estru benzyloвого kwasu 2,3-dwuoksopirolidyno-4-karboksylowego w postaci enolowej o wzorze 4 prowadzi się przez katalityczne uwodornienie, przy udziale palladu lub platyny.

— aminometylowania produktu uwodornienia dokonuje się przez działanie formaldehydu i chlorowodoru odpowiedniej aminy w środowisku chlorowodoru. Jako aminę stosuje się morfolinę, pirolidynę, dwumetyloaminę, dwuetyloaminę i inne.

— przegrupowania grupy aminowej produktu powstałego w wyniku aminometylowania dokonuje się przez działanie kwasu tiokarboksylowego, takiego jak kwas tiooctowy lub kwas tiopropionowy w obecności tiokarboksylanu metalu alkalicznego, np. sodu lub potasu, otrzymując 2,3-dwuoks-4-acylotiometylopirolidynę o wzorze 7.

— grupę funkcyjną tiolową 2,3-dwuoks-4-acylotiometylopirolidyny o wzorze 7 uwalnia się przez metanolizę w obecności czynnika kwasowego, takiego jak kwas mineralny, np. kwas chlorowodorowy lub kwas siarkowy, lub kwas sulfonowy, np.

kwasy p-toluenosulfonowy lub kwas metanosulfonowy, otrzymując merkaptan o wzorze 8.

— metanolewowy roztwór merkaptanu o wzorze 8, neutralizuje się w niskiej temperaturze, a następnie dodaje enaminę o wzorze 9, taką jak enamina III-rzęd. butyloftalimidu aldehydu malonowego. Z roztworu metanolewowego odpędza się alkohol przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość poddaje się ekstrakcji bezwodnym benzenem. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, ewentualnie z azeotropowym usuwaniem tworzącej się wody, otrzymując tiazynę o wzorze 10, występującą w tych warunkach wyłącznie w postaci izomeru erytro.

— grupę ftalilową γ -laktamu kwasu 2-(α -R-oksykarbonylo- α -ftalimid)-metylo-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 10, w którym Y oznacza grupę ftalimidową, eliminuje się przez hydrazynolizę w obecności rozpuszczalnika organicznego, takiego jak amid dwupodstawiony, np. dwumetyloformamid lub eter cykliczny, np. dioksan.

— Uwolnienie grupy karboksylowej γ -laktamu kwasu 2-(α -R-oksykarbonylo- α -aminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 11 dokonuje się za pomocą czynnika kwasowego, takiego jak kwas mineralny lub organiczny, np. kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas p-toluenosulfonowy, mieszanina kwasów bromowodorowego i octowego lub kwas trójfluorooctowy, w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak benzen, toluen, eter, dioksan, nitrometan, lub polihalogenek węglowodoru, takiego jak chloroform lub chlorek metylenu.

— Tritylowanie γ -laktamu kwasu 2-(α -karboksy- α -aminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 12 prowadzi się przez działanie chlorkiem tritylu w obecności czynnika alkalicznego, takiego jak trójetyloamina.

— Przemianę postaci erytro γ -laktamu kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloaminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 13, w postaci treo przeprowadza się przez działanie czynnikiem alkalicznym, takim jak wodorotlenek metalu alkalicznego np. wodorotlenek sodu lub wodorotlenek litu, w środowisku alkanolu, takiego jak metanol lub etanol.

— Cyklizację γ -laktamu kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloaminometylo)-5aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego w postaci izomeru treo o wzorze 13 prowadzi się działaniem dwualkilo- lub dwucykloalkilokarbodwuimidu, takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid lub dwuizopropylkarbodwuimid, w obecności rozpuszczalnika polarnego, takiego jak nitroalkan, np. nitrometan, amid dwupodstawiony, sulfotlenek, aceton lub acetonitryl i w obecności aminy trzeciorzędowej, takiej jak pirydyna, kolidyna dwualkiloanilina, przy czym wyżej podane środowisko może zawierać dodatkowy rozpuszczalnik, taki jak chlorek metylenu lub chloroform.

— detritylowanie γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-trójetyloamino-3-aminometylo-3-cefemo-4-

-karboksylowego o wzorze 14 prowadzi się przez działanie czynnikiem kwasowym, takim jak kwas mineralny lub organiczny, np. kwas chlorowodorowy, kwas fluorowodorowy kwas octowy lub kwas trójfluorooctowy, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak nitrometan, chloroform, chlorek metylenu lub metanol.

— rozszczepienie γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego o wzorze 1, które dokonuje się za pomocą organicznego kwasu karboksylowego lub sulfonowego optycznie czynnego, takiego jak kwas winowy, dwubenzylowinowy, kamfosulfonowy lub glutaminowy, a rozkładu otrzymanej w ten sposób soli dokonuje się za pomocą zasady mineralnej, takiej jak wodorotlenek sodu lub potasu, lub zasady organicznej takiej jak trzeciorzędowa amina, np. trójetyloamina.

Podane niżej przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego (wzór 1, $R_1 = H$).

Stadium A: benzylan p-toluenosulfono- β -alanianu (wzór 3, $R_1 = HX =$ grupa p-toluenosulfonowa).

W aparacie z nasadką azeotropową ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, mieszaninę zawierającą: 89 g β -alaniny, 210 g jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego, 450 ml alkoholu benzylowego i 500 ml czterochlorku węgla odbierając azeotropowo wydzielającą się wodę.

Podczas reakcji odebrano około 45 ml wody. Masę poreakcyjną zatężono przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym po oziębieniu poddano krystalizacji z eteru. Po wymrożeniu, odciśnięciu i wysuszeniu otrzymano produkt krystaliczny o temperaturze topnienia $142^\circ C$, w ilości 350 g co stanowi wydajność ilościową.

Otrzymany produkt był identyczny do produktu opisanego przez Nobuo Yzumiya i współpracowników, (Nippon Kagaku Zasshi 78, G62, 1957).

Stadium B: ester benzylowy kwasu 2,3-dwuoksy-pirolidyno-4-karboksylowego (wzór 4, $R_1 = H$).

Do 900 ml bezwodnego benzenu wprowadzono 225 g III-rzęd. butylanu potasu i 500 ml alkoholu benzylowego, po czym po oziębieniu mieszaniny kąpielą metanolu z lodem, wprowadzono 351 g benzylanu p-toluenosulfono- β -alaninianu, nie przekraczając temperatury $30^\circ C$.

Oddzielnie rozpuszczono na gorąco w 600 ml benzenu 300 g szczawianu benzylu, po czym pozostawiono do osiągnięcia temperatury otoczenia i zneutralizowano lekki odczyn kwaśny przez dodanie 0,4 ml trójetyloaminy. Otrzymany roztwór dodano do mieszaniny otrzymanej poprzednio, utrzymywanej w kąpieli oziębiającej, następnie mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury otoczenia, po czym ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 5 godzin. Benzen usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie dodano kolejno 2 l wody z 15 ml kwasu octowego, 1,5 l eteru izopropylowego i 110 ml stężonego kwasu solnego, do osiągnięcia wartości $pH = 1$, po czym mieszano w ciągu 2,5 godzin chłodząc lodem. Pro-

dukt wydzielono, przemyto wodą, a następnie eterem izopropylowym, po czym rekrytalizowano z roztworu w dwumetyloformamidzie przez wytrącenie wodą. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia 186°C, rozpuszczalny w alkoholach, eterze i acetonie, nierozpuszczalny w benzenie i wodzie, w ilości 130,5 g, co odpowiada wydajności 56%.

Analiza: $C_{12}H_{11}O_4N = 233,24$

Obliczono: C% 61,8 H% 4,76 N% 6,01

Otrzymano: 62 5,1 6,3

Widmo w podczerwieni: dwa maxima dla grupy karbonylowej, 1729 cm^{-1} i 1693 cm^{-1} .

Absorpcja w paśmie w powiązaniu OH/NH.

Obecność związku aromatycznego jednopodstawionego.

O ile wiadomo, związek ten nie został opisany w literaturze.

Stadium C: Kwas 2,3-dwuoksypirolidyno-4-karboksylowy (wzór 5, $R_1 = H$),

a) Wytwarzanie katalizatora uwodorniania.

Do 4 ml 2% roztworu wodnego chlorku palladu dodano 0,8 g sproszkowany węgiel kostny mieszając i przepuszczając wodór do nasycenia, następnie wydzielono osad i przemyto go kilka razy bezwodnym dwumetyloformamidem, w środowisku beztlenowym.

b) Uwodornienie.

9,32 g estru benzylowego kwasu 2,3-dwuoksypirolidyno-4-karboksylowego rozpuszczono w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i dodano przygotowany katalizator, a następnie mieszając i chłodząc przepuszczano wodór do wysycenia, po czym przesączono. Do przesączu dodano 500 ml eteru izopropylowego, wytrącając stały produkt, który po przemyciu eterem izopropylowym wysuszono, otrzymując produkt w ilości 4,618 g, co odpowiada wydajności 96%, stosowany w tej postaci do następnej syntezy. W celu dokonania analizy rozpuszczono otrzymany produkt w 6-krotnej objętości dwumetylosulfotlenku i 4-krotnej objętości metanolu, po czym przefiltrowano i dodano 4-krotną objętość metanolu. Wytrącony biały osad wysuszono, otrzymując 60% produktu oczyszczonego, w postaci białych kryształów, nietrwałych wskutek dekarboksylacji. Produkt jest rozpuszczalny w dwumetylosulfotlenku i dwumetyloformamidzie, a nierozpuszczalny w eterze izopropylowym i wodzie.

Widmo w podczerwieni (nujol): Absorpcja w paśmie OH/NH w powiązaniu. Absorpcja całkowita i wyraźna w grupie karboksylowej, przesunięcie 1708 cm^{-1} max 1677 cm^{-1}

Analiza: $C_5H_5O_4N$

Obliczono: C% 41,96 H% 3,52 N% 9,79

Otrzymano: 41,7 3,8 9,9

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Stadium D: Chlorowodorek 2,3-dwuokso-4-morfolinometylopirolidyny (wzór 6, $R' + R'' = CH_2CH_2-O-CH_2-CH_2$, $R_1 = H$)

Do 10 ml roztworu chlorowodoru morfoliny, otrzymanej przez zneutralizowanie 8,71 g morfoliny kwasem solnym stężonym i dodanie 50 ml wody, dodano 2 krople 1 N kwasu solnego, następnie

2 ml 30% formaldehydu i 2,83 g kwasu 2,3-dwuoksypirolidyno-4-karboksylowego, po czym mieszając ogrzewano w temperaturze 60–65°C w ciągu 30 godzin. Po zakończeniu reakcji produkty lotne odparowano, a pozostałość wykrytalizowano z etanolu, otrzymując 2,986 g produktu stosowanego w tej postaci do dalszej syntezy.

W celu przeprowadzenia analizy otrzymany produkt rozpuszczono w gorącej wodzie w ilości objętościowo równej i dodano 3-krotną objętość etanolu. Po oziębieniu lodem wytrącony osad odsączono otrzymując produkt w postaci białych kryształów mało rozpuszczalnych w etanolu i eterze i rozpuszczalny w wodzie, z wydajnością 80%.

Analiza: $C_9H_{15}O_3N_2CL = 234,7$

Obliczono: C% 46,06 H% 6,44 N% 11,94 CL% 15,11

Otrzymano: 45,8 6,4 11,8 15,2

Widmo w podczerwieni (nujol)

Pasma absorpcji przy 3210 cm^{-1} i 3,6–4,1

Tryplet w grupie karbonylowej 1711 cm^{-1}

1691 cm^{-1}

1664 cm^{-1}

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Chlorowodorek 2,3-dwuokso-4-morfolinometylopirolidyny wytwarza się z estru benzylowego kwasu 2,3-dwuoksypirolidyno-4-karboksylowego bez wydzielania wolnego kwasu, w sposób następujący:

30,33 g estru benzylowego kwasu 2,3-dwuoksypirolidyno-4-karboksylowego wprowadzono do 300 ml dioksanu o 10% zawartości wody, ogrzano lekko w celu rozpuszczenia, a następnie dodano 3 g węgla kostnego i 1 ml wodnego 20% roztworu chlorku palladu, po czym wysycano wodorem energicznie mieszając. Po upływie 100 minut, 2700 ml wodoru zostało zaabsorbowanych (teoretyczna ilość 2912 ml).

Mieszaninę poreakcyjną oziębiono, przedmuchano azotem, po czym wprowadzano 130 ml mieszaniny o składzie: 43,5 g morfoliny, 100 ml wody, 40 ml stężonego kwasu solnego, 15 ml 1N kwasu solnego, 50 ml formaldehydu oraz wody w ilości uzupełniającej do 500 ml.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze około 50°C, odbierając w ciągu 1 godziny 2325 ml dwutlenku węgla. Teoretycznie dwutlenek węgla wydziela się w ilości równej ilości wodoru pierwotnie zaabsorbowanego w procesie reakcji, a więc teoretycznie należało spodziewać wydzielania się 2700 ml dwutlenku węgla. Po zakończeniu reakcji mieszaninę jeszcze kilka minut, a następnie mieszaninę przefiltrowano i przesączać odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość użyto w otrzymanej postaci do dalszej syntezy.

W celu przeprowadzenia analizy otrzymany produkt zmacerowano z etanolem, następnie przemyci eterem i wysuszono, otrzymując oczyszczony produkt z wydajnością 63,5%.

Stadium E: 2,3-dwuokso-4-acetylotiometylopirolidyna (wzór 7, Ac = acetyl, $R_1 = H$).

Do naczynia ochłodzonego w kąpeli lodu z metanolem wprowadzono 140 ml wody, 24 g fosforanu jednosodowego, 60 ml kwasu tiooctowego, 67,2 g

kwaśnego węglanu sodowego i mieszano w ciągu 5 minut, a następnie dodano 46,8 g chlorowodoru 2,3-dwuokso-4-morfolinometylopirolidyny i mieszano w temperaturze otoczenia w ciągu 3,5 godzin, przy czym po upływie 30 minut dodano małą ilość eteru w celu usunięcia piany. Mieszaninę poreakcyjną zakwaszono do wartości pH 1 przez dodanie 80 ml stężonego kwasu solnego i usunięto nadmiar kwasu tiocetowego przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przefiltrowaniu otrzymany przesącz zachowano. Osad przemyto wodą a następnie rozpuszczono w 150 ml gorącego chloroformu, po czym oddzielono warstwę wodną, którą przemyto nową porcją chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe wysuszono nad siarczanem sodu i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zmacerowano z eterem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 136°C, w ilości 25 g co stanowi wydajność 67%.

Upřednio pozostawiony przesącz wyekstrahowano chloroformem, ekstrakt wysuszono nad siarczanem sodu, przefiltrowano, wyparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 10 ml octanu etylowego i 10 ml eteru, pozostawiono w ciągu około 12 godzin w zamrażalniku. Wytrącony osad odsączano otrzymując 2,5 g produktu identycznego jak w pierwszym rzucie ekstrakcji. Ogólna wydajność wynosiła 72,5%.

Otrzymany produkt użyto w tej postaci do dalszej syntezy.

W celu przeprowadzenia analizy produkt rekrytalizowano z octanu etylu, przy czym temperatura topnienia pozostała bez zmian. Otrzymany produkt miał postać białych kryształków rozpuszczalnych w wodzie mało rozpuszczalnych w eterze i octanie etylowym.

Analiza: $C_7H_9O_3NS = 187,21$

Obliczono: C% 44,91 H% 4,85 N% 7,49 S% 18,13
Otrzymano: 44,7 4,9 7,6 17,1

Widmo w ultrafiolecie (0,1 N HCl w etanolu)

Max. 225 mμ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 666$

(0,1 N NaOH w etanolu)

Max. 251 mμ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 564$

Widmo w podczerwieni chloroform

Absorpcja grupy karbonylowej max. 1689 cm^{-1}

NH pasma wąskie 3460 cm^{-1}

OH max. około 3210 cm^{-1}

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Stadium F: γ -laktam kwasu 2-(α -III-rzęd. butoksykarbonylo- α -ftalimidometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuowodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego, [wzór 10, R = III-rzęd. butyl, $R_1 = H$, Y = ftalimid] 18,72 g 1,3-dwuokso-4-acetylotiometylopirolidyny rozpuszczono w 300 ml 5% roztworu kwasu p-toluenosulfonowego w metanolu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 150 minut, po czym pozostawiono do ochłodzenia do temperatury otoczenia, a następnie oziębiono do temperatury -50°C i wkroplono 39,5 ml roztworu 2N octanu amonowego w metanolu, po czym w atmosferze azotu dodano 30 g mieszaniny enaminy III-rzęd. butylo-

ftalimidu aldehydu malonowego i mieszano w ciągu kilku minut w temperaturze otoczenia. Rozpuszczalniki wyparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodano bezwodnego benzenu i ogrzano w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, usuwając jednocześnie azeotropowo powstającą podczas reakcji wodę. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pozostałość stanowiącą głównie izomer erytro przekrystalizowano z 200 ml metanolu. Produkt oczyszczono przez przemacerowanie kolejno wodą, metanolem i eterem i rozpuszczenie w dwumetyloformamidzie a następnie wytrącenie metanolem. Otrzymano 16,6 g, co stanowi 40% wydajności produktu w postaci izomera erytro o temperaturze topnienia 250°C , w postaci białych kryształów rozpuszczalnych w mieszaninie metanolu z chloroformem, mało rozpuszczalnych w metanolu czystym i nierozpuszczalnych w benzenie i eterze.

Analiza: $C_{20}H_{21}O_5N_3S = 415,47$

Obliczono: C% 57,8 H% 5,10 N% 10,11 S% 7,72

Otrzymano: 57,7 5,4 9,9 7,9

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Stadium G: γ -laktam kwasu 2-(α -III-rzęd. butoksykarbonylochlorowodorek- α -aminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuowodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego, [wzór 11 (chlorowodorek), R = III rząd. butyl, $R_1 = H$].

16,6 g γ -laktamu kwasu 2-(α -III-rzęd. butoksykarbonylo- α -ftalimidometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuowodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego wprowadzono do 32 ml dwumetyloformamidu, a następnie dodano powoli, mieszając, w atmosferze azotu, 22 ml roztworu 2M wodzianu hydrazyny w dwumetyloformamidzie i mieszano w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, po czym w ciągu 30 minut dodano 44 ml 1N kwasu solnego i mieszano jeszcze w ciągu 30 minut, a następnie oziębiono lodem i przefiltrowano. Przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszczono w 30 ml wody dodając węglę aktywowanego. Mieszaninę przefiltrowano, przesącz odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z metanolu. Po przemyciu osadu eterem otrzymano 12,5 g, co stanowi 97% wydajności produktu stanowiącego mieszaninę izomerów treo i erytro, użytego w tej postaci do dalszej syntezy.

Można wyodrębnić składniki mieszaniny przez frakcjonowaną krystalizację z metanolu z dodatkiem 20% wody, w którym izomer erytro jest trudniej rozpuszczalny. Oba chlorowodorki stereoisomeryczne treo i erytro nie wykazują różnic absorpcji widmowej w podczerwieni i w ultrafiolecie. W analizie chromatograficznej cienkowarstwowej postać erytro jest bardziej ruchliwa (nośnik krzemionka GF 254 3/10 mm eluent mieszanina: octan etylu 60%, etanol 20% i wody 20%).

Każdy z czystych chlorowodorów stereoisomerycznych lub ich mieszaninę można przez rozpuszczenie w minimalnej ilości wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodu wydzielić w postaci wolnej zasady lub mieszaniny wolnych zasad i wyekstrahować octanem etylowym.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Stadium H: γ -laktam kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloamino)-metylo-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego.

1). γ -laktam kwasu 2-(α -karboksy- α -aminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego, [wzór 12 $R_1 = H$.]

12,88 g mieszaniny izomerów treo i erytro odpowiedniego γ -laktamu kwasu 2-(α -III-rzęd. butoksykarbonyloaminometylochlorowodoru)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego, wprowadzono do 320 ml nitrometanu nasyconego chlorowodorem, ochłodzonego mieszaniną lodu i metanolu. Przez otrzymaną zawiesinę przepuszczano chlorowódor w ciągu 50 min, a następnie jego nadmiar usunięto przez odgazowanie pod zmniejszonym ciśnieniem.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

2). γ -laktam kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloaminometylo-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego, [wzór 13, $R^1 = H$].

Do otrzymanej mieszaniny izomerów, chłodząc wodą z lodem, wprowadzono w atmosferze azotu 28 ml trójetylaminy oraz roztwór 24 g chlorku tritylu w 80 ml chlorku metylenu i pozostawiono w temperaturze otoczenia oraz w atmosferze azotu w ciągu około 12 godzin, po czym odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad rozpuszczono w mieszaninie 200 ml metanolu i 200 ml chlorku metylenu, po czym dodano 16 ml kwasu octowego. Mieszaninę zatężono do połowy objętości, następnie mieszano jeszcze w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny w temperaturze otoczenia, po czym wydzielono osad i wysuszono, otrzymując 7,161 g, produktu tritylowanego w postaci izomeru treo, praktycznie czystego, co stanowi 38% wydajności.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

3). Wydzielenie izomeru erytro. Ługi pokrystaliczne niezatężone otrzymane po wydzieleniu izomeru treo sposobem wyżej opisanym, zadano węglem aktywowanym, przefiltrowano i przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni wodnej. Pozostałość w postaci oleju rozpuszczono w 200 ml eteru, po czym wkröpfono do otrzymanego roztworu 20 ml wody i mieszano w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin w temperaturze otoczenia. Wytrącony osad przemyto eterem a następnie wodą otrzymując 8,368 g produktu tritylowanego w postaci izomeru erytro zawierającego małą ilość izomeru treo.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

4). Przekształcenie izomeru erytro w postaci treo. 8,368 g pochodnej tritylowej w postaci erytro zawieszono w 170 ml metanolu, oziębionego do temperatury 10°C, dodano 11,8 ml 3,4 N wodnego roztworu wodorotlenku litu i pozostawiono w ciągu 3 minut w temperaturze otoczenia, po czym dodano około 2,5 ml kwasu octowego aż do osiągnięcia odczynu lekko kwaśnego, po czym ogrzewano w kąpieli wodnej o temperaturze 60°C w ciągu 10 min. Wydzielony osad przemyto metanolem, otrzymu-

jąc 4,728 g pochodnej tritylowej w postaci izomeru treo.

Ługi pokrystaliczne zadano węglem aktywowanym, przefiltrowano, osad przemyto metanolem, i połączone roztwory odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany osad rozpuszczono w 10 ml eteru, dodano 1 ml kwasu octowego oraz 1 ml wody i pozostawiono w ciągu 2 godzin w temperaturze otoczenia. Wytrącony osad wydzielono otrzymując 1,673 g pochodnej tritylowej izomerycznej postaci erytro, którą poddano izomerizacji w sposób wyżej opisany, otrzymując 0,887 g pochodnej tritylowej izomerycznej postaci treo.

5). Oczyszczanie izomeru treo. Do połączonych produktów w postaci izomeru treo otrzymanych w sposób wyżej opisany, w ilości 12,77 g, dodano 10 ml metanolu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, a następnie przefiltrowano, osad przemyto eterem i wysuszono, otrzymując 12,13 g, co stanowi 95% wydajności produktu, który użyto do następnej syntezy.

Otrzymany produkt w izomerycznej postaci treo przedstawia bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia około 240°C (rozkład), podczas gdy izomer erytro ma temperaturę topnienia około 220°C (rozkład). Izomer treo jest rozpuszczalny w uwodnionym alkoholu, mało rozpuszczalny w dwumetyloformamidzie i dwumetylosulfotlenku, nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, hydrofobowych.

Analiza: $C_{27}H_{25}N_3SO_3 = 471,55$

Obliczono: C% 68,77 N% 8,91 S% 6,80 H% 5,35

Otrzymano: 69 8,6 7,1 5,3

Stadium I. γ -laktam kwasu DL 6H, 7H-cis 7-trityloamino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, wzór 14, $R_1 = H$.

14,15 g γ -laktamu kwasu 2-(α -karboksy- α -trityloamino)-metylo-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego w postaci izomeru treo zawieszono w 140 ml bezwodnej pirydyny w atmosferze azotu, następnie dodano 10,2 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym mieszano w ciągu 5 minut i wprowadzono 300 ml bezwodnego chlorku metylenu oraz 300 ml bezwodnego nitrometanu. Otrzymaną białą zawiesinę pozostawiono bez dostępu światła w temperaturze otoczenia w ciągu 65 godzin, następnie wytrącony osad krystaliczny dwucykloheksylomocznika przemyto chlorkiem metylenu, przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do $\frac{1}{4}$ jego pierwotnej objętości, dodano węgla aktywowanego, przefiltrowano i odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zmacerowano eterem, otrzymując drugi rzut kryształów ługi pokrystaliczne zachowano do dalszego przerobu.

Otrzymany krystaliczny produkt rozpuszczono w 30 ml octanu etylu, po czym wytrącono osad przez dodanie 2 ml wody i rozcieńczenie 35 ml eteru. Otrzymując 9,3 g półwodzianu, w postaci bezbarwnego produktu krystalicznego, o temperaturze topnienia około 200°C (rozkład).

Przez dodanie wody do eterowych ługów pokrystalicznych otrzymano jeszcze 0,18 g produktu drugiego rzutu.

Otrzymany produkt użyto do następnej syntezy. W celu przeprowadzenia analizy produkt poddano krystalizacji z octanu metylu, otrzymując produkt bezwodny o temperaturze topnienia około 240° (rozkład).

Analiza produktu solwatowanego, półwodnego.

$C_{17}H_{23}O_2N_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O = 462,5$

Obliczono: C% 70,16 H% 5,23 N% 9,08 S% 6,93

Otrzymano: 69,9 5,5 9,1 6,8

Widmo w podczerwieni (chloroform):

wolna grupa NH z grupą NA związaną 3440 cm^{-1}

β — laktam 1777 cm^{-1}

γ — laktam 1698 cm^{-1}

C = C 1663 cm^{-1}

związki aromatyczne.

Widmo w ultrafiolecie:

1). W etanolu:

około 226 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 424$

254 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 125$

259—260 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 121$

2). W etanolu + 0,1 N HCl.

Przebieg w kierunku 225—6 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 425$

253—4 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 127$

259—60 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 123$

3). W etanolu + 0,1 N NaOH

λ max. 260 m μ E $\frac{1\%}{1cm} = 78$

Jądrowy rezonans magnetyczny 60 MHz w $CDCl_3$. Stała wiązania między dwoma protonami cyklu β -laktamu wynosi 5 Hz, potwierdzając konfigurację cis obu wodorów.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Stadium J: γ -laktam kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, wzór 1, $R_1 = H$.

6 g γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-trans-7-tritylo-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego wprowadzono do 42 ml nitrometanu nasyconego chlorowodorem w temperaturze 20°C, mieszano w temperaturze otoczenia w ciągu 10 minut, a następnie usunięto chlorowódor pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym dodano 60 ml eteru, wytrącony osad przemyto eterem i wysuszono. Otrzymany chlorowódek wprowadzono do 30 ml etanolu w atmosferze azotu i szybko mieszając dodano 2,3 ml trójetiloaminy, po czym kontynuowano mieszanie w ciągu 10 minut. Po oziębieniu osad przemyto etanolem, a następnie eterem, otrzymując 2,6 g, co stanowi 93% wydajności, produktu stosowanego bez dodatkowego oczyszczenia, do wytwarzania pochodnych acylowych lub do rozdziału izomerów.

W celu przeprowadzenia analizy otrzymany produkt w postaci chlorowodorku krystalizuje się z wody i wydziela wolną zasadę działając trójetiloaminą.

Chlorowódek rozpuszcza się w wodzie, dwumetylosulfotlenku i dwumetyloformamidzie, jest trudno rozpuszczalny w etanolu i nierozpuszczalny w eterze.

5 Analiza: $C_{21}H_{27}O_2N_2S = 411,5$

Obliczono: C% 45,49 H% 4,30 N% 19,90 S% 15,18

Otrzymano: 45,7 4,5 20,0 14,9

Widmo w podczerwieni (nuol) β -laktam 1754 cm^{-1} γ -laktam 1684 cm^{-1} , podwójne wiązanie C = C 1647 cm^{-1} i kilka absorpcji w grupach OH i NH.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

15 Przykład II. Rozdział γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego — 3 g kwasu D(-)-winowego czystego rozpuszczono w 15 ml wody, wprowadzono 3,17 g γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego i dodano

20 15 ml metanolu. Po wykryszalowaniu winianu, dodano jeszcze 15 ml metanolu, mieszano w ciągu 5 minut. Wytrącony osad przemyto etanolem, a następnie eterem, otrzymując 2,16 g, co stanowi

25 80% wydajności, soli diastereoizomerycznej $[\alpha]_D^{20} + 77^\circ \pm 1,50$ (C = 1%, woda).

Otrzymany winian przemacerowano w 17 ml etanolu w ciągu 5 minut, po czym wdroplono 1,9 ml trójetiloaminy i mieszano w ciągu 15 minut w temperaturze otoczenia. Wydzielony osad przemyto etanolem, a następnie eterem, otrzymując 1,2 g [γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, $[\alpha]_D^{20} + 226^\circ \pm 3^\circ$ (C = 1%, woda).

35 O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Z ługów pokrystalicznych otrzymanego winianu można otrzymać drugi izomer.

40 W tym celu do ługów pokrystalicznych dodaje się trójetiloaminę do osiągnięcia odczynu lekko alkalicznego, następnie zależa się w kąpieli wodnej w temperaturze 35°C pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pozostałość wprowadza się do 20 ml etanolu. Wytrącony osad przemywa się etanolem, a następnie eterem, otrzymując 1,48 g γ -laktamu kwasu D(-)-6H, 7H-cis 7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

50 Przykłady acylowania związków o ogólnym wzorze 1.

Wytwarzanie związków o wzorze 2.

Przykład III. Wytwarzanie γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-o-karboksylofenyloacetamido-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

55 106 mg γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego wprowadzono do 1 ml dwumetyloformamidu, dodano 125 mg bezwodnika homoftalowego i mieszano w temperaturze otoczenia w ciągu około 12 godzin, po czym dodano 10 ml wody, mieszano 5 minut. Wytrącony osad przemyto wodą, wysuszono i oczyszczono przez rozpuszczenie 1 ml dwumetylosulfotlenku. Po odsączeniu zanieczyszczeń do przesączu dodano 60 1 ml metanolu a następnie 1 ml wody. Wytrącony

osad przemyto wodnym metanolem oraz eterem, otrzymując 120 mg, co stanowi 70% wydajności, produktu o temperaturze topnienia powyżej 260°C w postaci bezbarwnych kryształów, rozpuszczalnych w dwumetyloformamidzie i dwumetylosulfotlenku oraz w wodnych roztworach alkalicznych, mało rozpuszczalnych w zwykłych rozpuszczalnikach organicznych.

Analiza: $C_{17}H_{15}O_5N_3S = 373,37$

Obliczono: C% 54,68 H% 4,05 N% 11,26 S% 8,58

Otrzymano: 54,9 4,2 11,0 8,7

Widmo w podczerwieni (nujol). Pasma 1767 cm^{-1} β -laktamu, 1678 cm^{-1} , 1704-1, 1658 cm^{-1} γ -laktamu + amid + kwas, 1532 cm^{-1} drugi amid, absorpcja w grupach OH/NH w powiązaniu i OH kwasów aromatycznych.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Przykład IV. Wytwarzanie γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-p-sulfonylofenyloacetoamido-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

106 mg γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego zawieszono w 1 ml dwumetyloformamidu, dodano 277 mg soli sodowej kwasu p-sulfonylofenylooctowego i 115 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, następnie wytrącony dwucykloheksylomocznik wyciśnięto, dodano 3 ml dwuoksanu i ponownie wyciśnięto. Otrzymany produkt przekształcono z mieszaniny wody z dioksanem, otrzymując 162 mg, co stanowi 70% wydajności produktu, solwatowanego z 2 cząsteczkami dioksanu.

Otrzymany produkt w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem traci 18,6% swojej masy. Niżej podane wyniki mikroanalizy obliczono dla produktu solwatowanego z 1/2 cząsteczką dioksanu.

Analiza: $C_{18}H_{18}O_7N_3S_2Na = 475,46$

Obliczono: C% 45,44 H% 3,82 N% 8,84 S% 13,48

Otrzymano: 45,1 4,1 8,8 13,2

Widmo w podczerwieni (nujol) pasma 1781 cm^{-1} β -laktamu, 1698 i 1655 cm^{-1} wiązanie C=O amidu, 1560 cm^{-1} drugi amid, absorpcja w grupach OH/NH w powiązaniu.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Przykład V. Wytwarzanie γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-p-aminofenyloacetoamido-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

Przygotowano najpierw bezwodnik kwasu p-aminofenylooctowego zabezpieczając uprzednio grupę aminową przez tritylowanie.

Do 13,5 ml 1N roztworu wodnego dwuetyloaminy wprowadzono 755 mg kwasu p-aminofenylooctowego, dodano 2,25 g chlorku tritylu i mieszano w ciągu 30 min. Otrzymaną mieszaninę zdekantowano z nad warstwy wodnej, dodano 10 ml octanu etylu i 5 ml 1N kwasu solnego, po czym wyekstrahowano eterem.

Ekstrakt eterowy odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, wysuszono i pozostałość rozpuszczono w octanie etylu. Do otrzymanego roztworu dodano dwuetyloaminę i zaszczipiono krystalizację, następnie dodano eter, wytrącony osad

wyciśnięto i wprowadzono do mieszaniny eteru z wodą, po czym dodano kwas octowy aż do rozpuszczenia produktu. Roztwór przemyto wodą, oddzieloną warstwę wysuszono, przefiltrowano i odpędzono rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt wykrystalizowano z eteru naftowego, otrzymując 1,15 g, co stanowi 60% wydajności kwasu p-trityloaminomenylooctowego.

786 mg kwasu p-trityloaminofenylooctowego wprowadzono w atmosferze azotu do 8 ml bezwodnego chlorku metylenu, dodano 250 mg karbodwuimidu i mieszano utrzymując temperaturę 10°C w ciągu 1 godziny. Mocznik oddzielono przez odfiltrowanie, przesącz zateżono do suchości i pozostałość stanowiącą bezwodnik kwasu p-trityloaminofenylooctowego rozpuszczono w 4 ml dwumetyloformamidu.

Do otrzymanego roztworu dodano 106 mg γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego i mieszano w temperaturze otoczenia w ciągu około 12 godzin, a następnie dodano chlorek metylenu, przemyto wodą, a wody z przemycia wyekstrahowano eterem. Warstwę organiczną zateżono do małej objętości pod zmniejszonym ciśnieniem, bez ogrzewania. Wytrącony osad eterowy wyciśnięto, przemyto eterem otrzymując 233 mg γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-p-trityloaminofenyloacetamido-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

10 ml nitrometanu nasycono chlorowodorem, oziębiono lodem i wprowadzono 1,045 g wyżej opisanej pochodnej tritylowej i następnie mieszano w ciągu 5 minut w temperaturze otoczenia, po czym usunięto nadmiar chlorowodoru. Wytrącony osad wyciśnięto, otrzymując 570 mg produktu o temperaturze topnienia powyżej 250°C. 210 mg tego produktu oczyszczono w następujący sposób.

Do roztworu wodnego rozcieńczonego kwasu solnego wprowadzono produkt, zneutralizowano przez dodanie trójetyloaminy, wytrącony osad wyciśnięto, przemyto metanolem a następnie eterem, otrzymując 150 mg γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-p-aminofenyloacetamido-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, o temperaturze topnienia powyżej 250°C. W postaci kryształków o barwie jasnożółtej.

Analiza: $C_{16}H_{16}O_8N_4S = 344,39$

Obliczono: C% 55,8 H% 4,7 N% 16,26 S% 9,3

Otrzymano: 55,5 4,9 16,1 9,1

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Przykład VI. Wytwarzanie γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(2'-tienyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

50 mg γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego zawieszono w 4 ml wody z lodem, dodano 0,5 ml 10% roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu, a następnie 5 kropli chlorku tienylooctowego i mieszano w ciągu 5 minut w temperaturze otoczenia, po czym dodano 0,5 ml roztworu wodnego kwaśnego węglanu i kontynuowano mieszanie jeszcze w ciągu 15 min.

Otrzymany produkt wyciśnięto, przemyto wodą,

zmacerowano metanolem, a następnie eterem. Otrzymując 57 mg, co stanowi 75% wydajności produktu identycznego z produktem otrzymanym półsyntetycznie, co zostało potwierdzone analizą chromatograficzną cienkowarstwową. Otrzymany produkt miał temperaturę topnienia powyżej 260°C, $[\alpha]_D^{20} + 145,5^\circ \pm 2,5^\circ$ ($C = 1\%$, dwumetyloformamid).

Widmo w podczerwieni (nujol) pokrywa się z widmem produktu otrzymanego półsyntetycznie.

W analogiczny sposób, prowadząc proces jak w przykładzie V, otrzymuje się γ -laktam kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(p-aminofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ \pm 3,5^\circ$ ($C = 0,7\%$, dwumetyloformamid).

O ile wiadomo, związek ten nie został opisany w literaturze.

Przykład VII. Wytwarzanie γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(p-nitrofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego.

30 ml nitrometanu, 3,65 g kwasu p-nitrofenyloacetooctowego i 2,25 g dwucykloheksylokarbodiimidu zmieszano w atmosferze azotu i mieszano jeszcze w ciągu 1 godziny, a następnie dodano 1,055 g γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego i 2 krople pirydyny, po czym kontynuowano mieszanie w ciągu 15 minut, w temperaturze otoczenia. Produkt reakcji wyciśnięto i otrzymano 1,75 g związku surowego. 0,67 g otrzymanego produktu zadano do 4 ml dwumetylosulfotlenku, po czym wyciśnięto i przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 0,43 g γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(p-nitrofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, w postaci bezbarwnych kryształków rozpuszczalnych w dwumetyloformamidzie, nierozpuszczalnych w wodzie i etanolu, o temperaturze topnienia powyżej 250°C.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze. Związek ten można przetworzyć w chlorowodorek laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(p-aminofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, działając w sposób następujący.

900 mg węgla aktywowanego, 0,75 ml 20% roztworu wodnego chlorku palladu i 10 ml wody miesza się, przepuszczając przez mieszaninę wodór, aż do całkowitej redukcji palladu, następnie węgiel wyciska się i przemywa wodą do odczynu obojętnego. Otrzymany pallad osadzony na węglu zawieszają się w mieszaninie 10 ml dwumetyloformamidu z 980 mg γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7-cis-7-(p-nitrofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego i 3 ml 1N kwasu solnego, a następnie mieszając przepuszcza się wodór w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin, po czym odsąca się katalizator, wyciska przemywa osad 50% roztworem wodnym etanolu zawierającego 1 kroplę kwasu solnego i połączone roztwory poddaje destylacji pod silnie zmniejszonym ciśnieniem, a bezwodną pozostałość zadaje się etanolem, filtruje, przemywa etanolem, następnie eterem i suszy. Otrzymuje się 875 ml chlorowodoru γ -laktamu kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(p-aminofenyloacetamido)-

-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego w postaci produktu stałego o temperaturze topnienia powyżej 250°C, rozpuszczalnego w wodzie, nierozpuszczalnego w alkoholu. Wydajność reakcji 88%. $[\alpha]_D^{20} + 147^\circ \pm 3^\circ$ ($C = 0,7\%$, dwumetyloformamid).

O ile wiadomo, związek ten nie został opisany w literaturze.

Zadając otrzymany chlorowodorek zasadą mineralną lub organiczną otrzymuje się γ -laktam kwasu L(+)-6H, 7H-cis-7-(p-aminofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, opisanego w przykładzie VI.

Działając w ten sam sposób, lecz stosując jako materiał wyjściowy γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, otrzymuje się chlorowodorek γ -laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-(p-aminofenyloacetamido)-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego, o temperaturze topnienia powyżej 250°C.

O ile wiadomo związek ten nie został opisany w literaturze.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny racemicznych lub optycznie czynnych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodniki alkilowy lub aryłowy, ewentualnie podstawione, **znamienny tym**, że aminokwas o ogólnym wzorze $R_1HN-CH_2-CH_2COOH$ poddaje się reakcji z alkoholem benzylovym w obecności czynnika kwasowego o wzorze XH , w którym X oznacza anion chlorowca, lub kwasu siarkowego albo kwasu sulfonowego, po czym tak otrzymaną sól estru o wzorze 3, poddaje się kondensacji ze szczawianem alkilowym lub aralkilowym dla otrzymania estru benzylovego kwasu 2,3-dwuoksopirolidyno-4-karboksylowego w postaci enolowej o ogólnym wzorze 4, a następnie poddaje się hydrogenolizie, dla wytworzenia odpowiedniej pochodnej 4-karboksylowej o wzorze 5, po czym otrzymany związek poddaje się aminometylowaniu metodą Mannicha dla wytworzenia 2,3-dwuokso-4-(R',R'')-aminometylopirolidyny o wzorze 6, w którym R' i R'' oznaczają rodniki alkilowe lub aralkilowe lub razem tworzą część pierścienia heterocyklicznego, a następnie w otrzymanym związku grupę aminową o wzorze $-NR'R''$ wymienia się na grupę tioacylową z wytworzeniem 2,3-dwuokso-4-acylotiometylopirolidyny o wzorze 7, w którym Ac oznacza rodnik acylowy, po czym w otrzymanym związku uwalnia się funkcyjną grupę tiolową przez alkoholizację kwasową otrzymując merkaptan o wzorze 8, który poddaje się kondensacji z enaminą o wzorze 9, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik aralkilowy, a Y oznacza grupę imidową lub grupę acyloaminową, w której określenie acyl oznacza resztę niższego organicznego kwasu karboksylowego, otrzymując γ -laktam kwasu 2-(α - R -oksykarbonylo- α - Y -metylo)-5-aminometylo-2,3-dwuowodoro-1,3-tiazyno-4-karboksylowego o wzorze 10, w postaci mieszaniny izomeru treo i/lub erytro, po czym w otrzymanym związku wymienia się grupę imidową lub acyloaminową przez podsta-

wienie za pomocą hydrazyny lub kwasową hydro-
lizę lub hydrogenolizę, otrzymując odpowiedni
γ-laktam o wzorze 11, w postaci izomerów treo
i erytro, w którym grupę karboksylową uwalnia
się za pomocą czynnika kwasowego, otrzymując
γ-laktam kwasu 2-(α-karboksy-α-aminometylo)-5-
aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karbo-
ksylowego o wzorze 12 w postaci izomerów treo
i erytro, po czym związek ten poddaje się tritylo-
waniu dla otrzymania γ-laktamu kwasu 2-(α-kar-
boksy-α-trityloaminometylo)-5-aminometylo-2,3-
dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-karboksyowego o wzo-
rze 13, w postaci izomerów treo i erytro, a następ-
nie izomer erytro przetwarza się w izomer treo
działając czynnikiem alkalicznym, po czym otrzy-
many izomer treo poddaje się cyklizacji przez dzia-
łanie dwualkilo- lub dwucykloalkilokarbodwuimi-
dem w obecności rozpuszczalnika polarnego i ami-
ny trzeciorzędowej, dla wytworzenia γ-laktamu
kwasu DL-6H, 7H-cis-7-trityloamino-3-aminomety-
lo-3-cefemo-4-karboksyowego o wzorze 14, po
czym otrzymany związek poddaje się detritylowa-
niu działając czynnikiem kwasowym dla otrzyma-
nia γ-laktamu kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-
aminometylo-3-cefemo-4-karboksyowego o ogól-
nym wzorze 1 i ewentualnie poddaje się rozszcze-
pieniu za pomocą organicznego kwasu karboksylo-
wego lub sulfonowego optycznie czynnego na izo-
mery optycznie czynne i wydziela żadaną pochod-
ną optycznie czynną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
γ-laktam kwasu 6H, 7H-cis-7-amino-3-aminome-
tylo-3-cefemo-4-karboksyowego racemiczny lub
optycznie czynny, wytwarza się przez poddanie re-
akcji β-alaniny poddaje się reakcji z alkoholem
benzylowym w obecności czynnika kwasowego, po
czym otrzymaną odpowiednią sól β-alaninianu ben-
zylowego poddaje się kondensacji ze szczawianem
benzylu, następnie otrzymany ester benzylowy kwa-
su 2,3-dwuokspiroolidyno-4-karboksyowego, podda-
je się hydrogenolizie, po czym otrzymany kwas
2,3-dwuokspiroolidyno-4-karboksyowego poddaje
się działaniu formaldehydu i chlorowodoru mor-
foliny w obecności kwasu solnego, a następnie
otrzymany chlorowodorek 2,3-dwuokso-4-morfolino-
metylopirolidyny, poddaje się działaniu kwasu tio-
octowego w obecności tiocyanu sodu, w otrzyma-
nym związku 2,3-dwuokso-4-acetylotiometylopiroli-
dyny uwalnia się funkcyjną grupę tiolową przez
alkoholizę kwasową a otrzymaną 2,3-dwuokso-4-
-tiometylopirolidynę poddaje się kondensacji z ena-
miną III-rzęd. butyloftalimidu aldehydu malono-
wego, a następnie z otrzymanego γ-laktamu kwa-
su 2-(α-III-rzęd.-butoksykarbonylo-α-ftalimidome-
tylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-
-karboksyowego w postaci izomerów treo i/lub
erytro, usuwa się grupę ftalilową przez hydrazyno-
lizę, po czym otrzymany związek zadaje się kwa-
sem solnym i w otrzymanym chlorowodoru γ-lak-
tamu kwasu 2-(α-III-rzęd.-butoksykarbonylo-α-ami-
nometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tia-
zyno-4-karboksyowego w postaci izomerów treo
i/lub erytro, uwalnia się grupę karboksylową przez
działanie czynnikiem kwasowym, następnie otrzy-

many γ-laktam kwasu 2-(α-karboksy-α-aminomety-
lo(5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-
-karboksyowego w postaci izomeru treo i/lub ery-
tro poddaje się tritylowaniu do wytworzenia γ-lak-
tamu kwasu 2-(α-karboksy-α-trityloaminometylo)-
5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-kar-
boksyowego w postaci izomerów treo i/lub ery-
tro, w którym izomer erytro przekształca się w
izomer treo, przez działanie czynnikiem alkalicz-
nym, po czym izomer treo poddaje się cyklizacji
przez działanie dwualkilo- lub dwucykloalkilokar-
bodwuimidem w obecności rozpuszczalnika polar-
nego i aminy III-rzędowej i otrzymany γ-laktam
kwasu DL-6H, 7H-cis-7-trityloamino-3-aminomety-
lo-3-cefemo-4-karboksyowego poddaje się detrityl-
owaniu przez działanie czynnikiem kwasowym
i otrzymany γ-laktam kwasu DL-6H, 7H-cis-7-ami-
no-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksyowego,
ewentualnie rozszczepia się na izomery optycznie
czynne za pomocą organicznych kwasów karboksy-
lowych lub sulfonowego i wydziela żadaną pochod-
ną optycznie czynną.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
hydrogenolizę estru benzylowego kwasu 2,3-dwu-
oksopirolidyno-4-karboksyowego prowadzi się w
obecności katalizatora uwodornienia zawierającego
pallad lub platynę.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
aminometylowanie prowadzi się za pomocą formal-
dehydu lub chlorowodoru aminy, takiej jak mor-
folina, pirolidyna, dwumetyloamina lub dwuetylo-
amina.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
tioacylowanie prowadzi się za pomocą kwasu tio-
karboksylowego, takiego jak kwas tiooctowy lub
tiopropionowy, w obecności odpowiedniego tiokar-
boksylanu metalu alkalicznego, takiego jak tiokar-
boksylan sodu lub potasu.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
alkoholizę kwasową 2,3-dwuokso-4-acylotiometylo-
pirolidyny prowadzi się przez metanolizę w obec-
ności czynnika kwasowego, takiego jak kwas mine-
ralny zwłaszcza kwas solny, lub siarkowy lub
czynnika kwasowego takiego jak kwas sulfonowy
zwłaszcza kwas p-toluenosulfonowy lub kwas me-
tanosulfonowy.

7. Sposób według zastrz. 1 i 6, **znamienny tym**,
że wytworzony merkaptan w wyniku metanolizy,
po neutralizacji poddaje się kondensacji z enami-
ną, taką jak enamina III-rzęd. butyloftalimidu al-
dehydu malonowego.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
przekształcenie γ-laktamu kwasu 2-(α-karboksy-α-
trityloaminometylo)-5-aminometylo-2,3-dwuodo-
ro-1,3-tiazyno-4-karboksyowego z postaci erytro
w postać izomeryczną treo dokonuje się przez dzia-
łanie czynnikiem alkalicznym, takim jak w wodo-
rotlenek metalu alkalicznego, zwłaszcza wodorotle-
nek sodu lub litu, w środowisku alkanolu, takiego
jak metanol lub etanol.

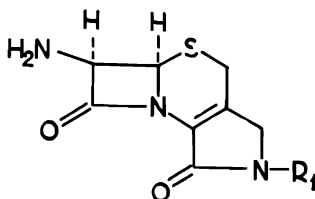
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
γ-laktam kwasu 2-(α-karboksy-α-trityloaminomety-
lo)-5-aminometylo-2,3-dwuwodoro-1,3-tiazyno-4-
-karboksyowego w postaci izomeru treo poddaje
się cyklizacji przez działanie dwualkilo- lub dwu-

cykloalkilokarbodwuimidu, takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid lub dwuizopropylkarbodwuimid, w obecności rozpuszczalnika polarnego, takiego jak nitroalkan, zwłaszcza nitrometan, dwupodstawiony amid, sulfotlenek aceton lub acetonitryl oraz w obecności aminy trzeciorzędowej takiej jak pirydyna, kolidyna lub dwualkiloanilina, przy czym środowisko to może zawierać dodatkowy rozpuszczalnik, taki jak chlorek metylenu lub chloroform.

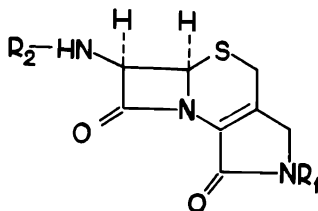
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że γ -laktam kwasu DL-6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometylo-3-cefemo-4-karboksylowego rozszczepia się na izomery optycznie czynne za pomocą organicznego kwasu karboksylowego lub sulfonowego optycznie czynnego, takiego jak kwas winowy, dwubenzylowinowy, kamfosulfonowy lub glutaminowy,

przy czym otrzymane sole w wyniku rozszczepienia rozkłada się za pomocą zasady mineralnej, takiej jak wodorotlenek sodu lub potasu, lub zasady organicznej, takiej jak amina trzeciorzędowa zwłaszcza trójetyloamina, na wolne zasady, optycznie czynne.

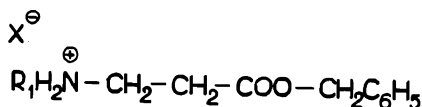
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2,3-dwuoksy-4-(R', R'')-aminometylopirolidynę w postaci enolowej o wzorze 6, w którym R₁, R' i R'' mają znaczenie jak w zastrz. 1, wytwarza się w postaci enolowej przez katalityczną hydrogenizację postaci enolowej estru benzylowego kwasu 2,3-dwuoksypirolidyno-4-karboksylowego i otrzymaną odpowiednią pochodną 4-karboksylową o wzorze 5 poddaje się aminometylowaniu metodą Mannicha i wydziela odpowiednią aminometylopirolidynę.



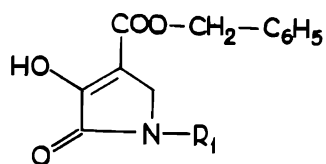
WZÓR 1



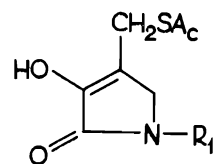
WZÓR 2



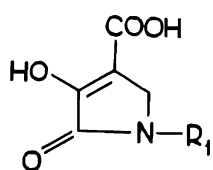
WZÓR 3



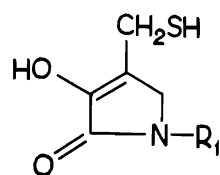
WZÓR 4



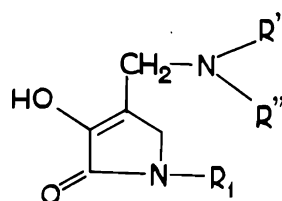
WZÓR 7



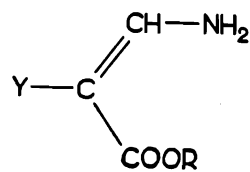
WZÓR 5



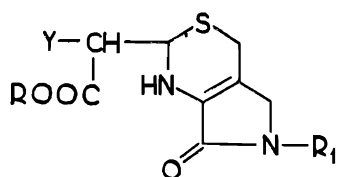
WZÓR 8



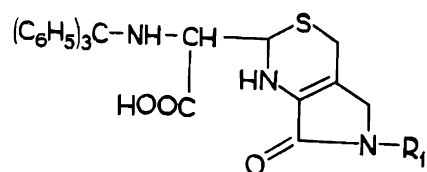
WZÓR 6



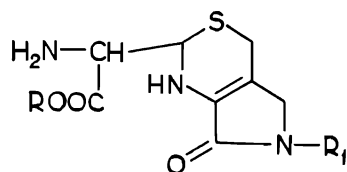
WZÓR 9



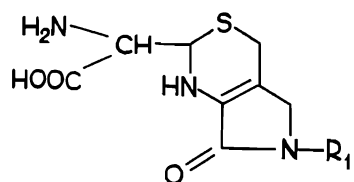
WZÓR 10



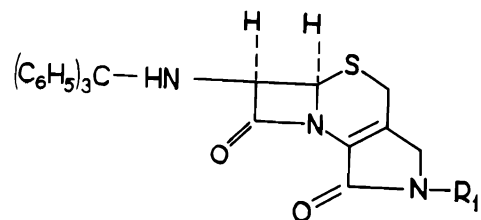
WZÓR 13



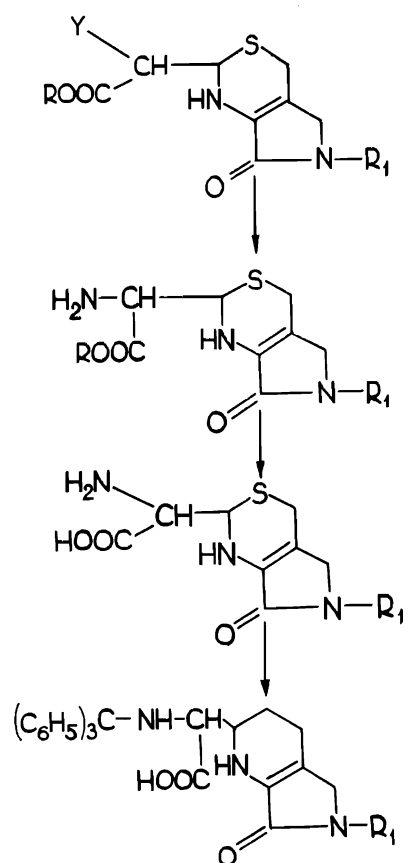
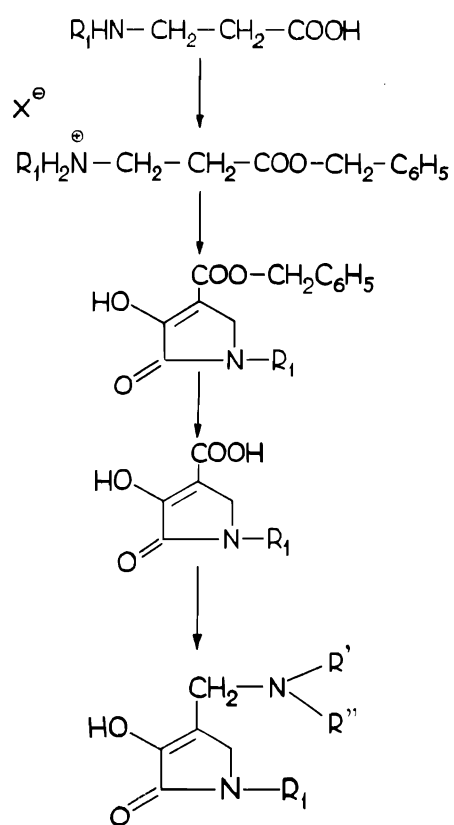
WZÓR 11

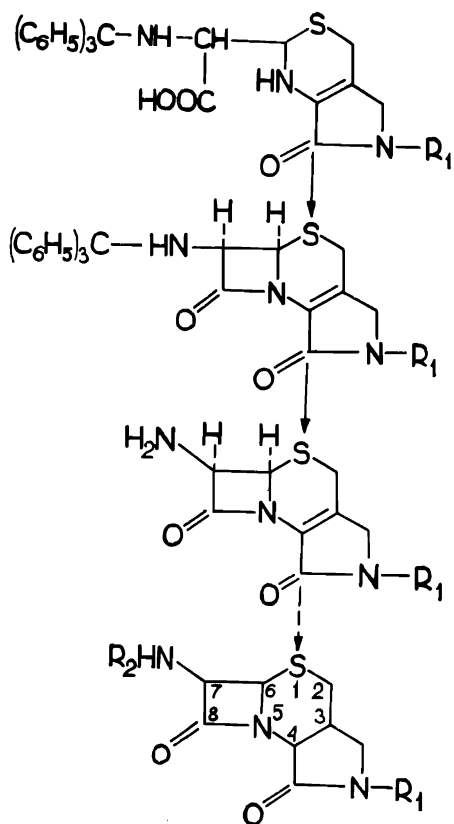
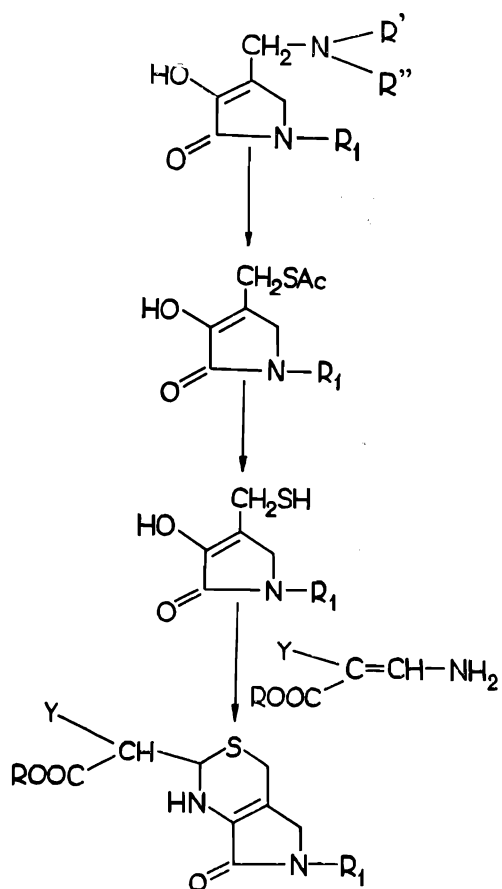


WZÓR 12



WZÓR 14





SCHEMAT

