



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

MKP C07d 99/24

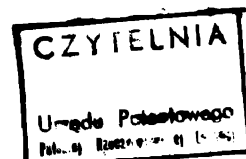
Zgłoszono: 29.05.73 (P. 162919)

Pierwszeństwo: 12.04.73 dla zastrz. nr 7—12  
Stany Zjednoczone Ameryki

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D  
501/10

Zgłoszenie ogłoszono: 02.12.74

Opis patentowy opublikowano: 31. 12. 1977



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis  
(Stany Zjednoczone Ameryki)

### Sposób wytwarzania dezacetoksycefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dezacetoksycefalosporyny.

Znana jest synteza antybiotyków 7-acylamido-dezacetoksycefalosporynowych z penicylin, jako surowca wyjściowego. Synteza ta ma duże znaczenie. Morin i Jackson w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 275 626 przedstawiają sposób transformacji estru sulfotlenku penicyliny w ester kwasu dezacetoksycefalosporynowego. Następnie badania prowadzone sposobem przedstawionym przez Morina i Jacksona. R.D.C. Cooper w brytyjskim opisie patentowym nr 1 204 972 zastosował jako rozpuszczalnik trzeciorzędowy amid kwasu karboksylowego, zaś w brytyjskim opisie patentowym nr 1 204 394 trzeciorzędowy amid kwasu sulfonowego i stwierdził, że transformacja estrów sulfotlenków w odpowiednie estry dezacetoksycefalosporyn zachodzi z większą wydajnością, oraz może być prowadzona w niższej temperaturze.

Natfield, w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 591 585, przedstawił sposób transformacji estru sulfotlenku penicyliny do estru dezacetoksycefalosporyny, analogiczny do sposobu przedstawionego przez Coopera, przy zastosowaniu trzeciorzędowego amidu kwasu karboksylowego jako rozpuszczalnika, w obecności kwasu sulfonowego i usuwaniu lub wiązaniu wody wydzielającej się z mieszaniny reakcyjnej.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych

2

Ameryki nr 3 275 626 przedstawiono mechanizm transformacji estru sulfotlenku penicyliny do estru kwasu dezacetoksycefalosporynowego. Reakcja transformacji zachodzi poprzez utworzenie kwasu sulfenowego i obejmuje zerwanie wiązania S-C<sub>2</sub>. Ten mechanizm jest przekonujący i wykazano (R. D. G. Cooper, J. A. C. S., 92, (1970) 5010—5011), że w warunkach reakcji ustala się równowaga cieplna pomiędzy wyjściowym sulfotlenkiem, a kwasem sulfenowym będącym związkiem pośrednim. Problemem jest zapewnienie odpowiedniej transformacji sulfotlenku penicyliny lub pochodnej w postaci estru do dezacetoksycefalosporyny w postaci kwasu lub estru. Osiąga się to przez przekształcenie przelotnego i nietrwałego pośredniego kwasu sulfenowego w trwały i dający się izolować związek pośredni. Związek pośredni można izolować i następnie przeprowadzić w odpowiednią dezacetoksycefalosporynę, lub stosować bez izolowania, w warunkach, które pozwalają na prowadzenie właściwej, bezpośredniej transformacji, do odpowiedniej dezacetoksycefalosporyny.

Sposób według wynalazku w odróżnieniu od znanych sposobów polega na zastosowaniu zawierających krzem pochodnych sulfotlenków penicyliny.

W sposobie według wynalazku sulfotlenek penicyliny o wzorze 1 ogrzewa się w temperaturze około 75—150°C w obojętnym, zasadniczo bezwodnym rozpuszczalniku, w obecności czynnika siliującego i jednocześnie, lub też w dalszej kolejności

na mieszaninę reakcyjną działa się środkiem zakwaszającym.

Sulfotlenek penicyliny określa wzór 1, w którym  $R_3$  oznacza atom wodoru,  $R_4$  oznacza atom wodoru, rodnik alkanoilowy o 1–8 atomach węgla, azydoacetylowy, cyanoacetylowy, chlorowcoacetylowy, rodnik o wzorze  $Ar-CH_2-CO-$ , w którym  $Ar$  oznacza rodnik fenyłowy, tienyłow, furyłowy, pirolilowy, fenyłowy, podstawiony 1–3 podstawnikami, takimi jak atom fluoru, chloru, bromu, jodu, rodnik trójfluorometylowy, acyloksyloowy o 1–3 atomach węgla, alkilowy o 1–3 atomach węgla, alkoksyloowy o 1–3 atomach węgla, grupa wodorotlenowa, cyjanowa lub nitrowa, rodnik o wzorze  $Ar'-Y-CH_2-CO-$ , w którym  $Ar'$  oznacza rodnik fenyłowy, pirydylowy, fenyłowy podstawiony takimi podstawnikami jak określono powyżej,  $Y$  oznacza atom tlenu lub siarki, rodnik o wzorze  $Ar-CHB-CO_2$ , w którym  $Ar$  posiada wyżej podane znaczenie,  $B$  oznacza rodnik acyloksyloowy o 1–3 atomach węgla, grupę wodorotlenową, karboksylową, zestryfikowaną grupę karboksylową, cyjanową, grupy o wzorach  $-N_3$ ,  $-NH_2$  lub  $-NHR$ , w której  $R$  oznacza rodnik benzyloksykarbonyłowy, alkoxykarbonyłowy o 2–4 atomach węgla, cykloalkoxykarbonyłowy, trójfenylometylowy, rodnik o wzorze  $-C/CH_3=CH-COOCH_3$ , 2,2,2-trójchlorotoksykarbonyłowy, /3-sydnono/alkanoilowy, w którym rodnik alkanoilowy posiada 2–3 atomów węgla, rodnik o wzorze 3, w którym  $R'$  oznacza atom wodoru lub rodnik metoksyloowy, 2-/1H-tetrazolilo-1/acetylowy, lub  $R_3$  i  $R_4$  łączenie z atomem azotu, z którym są związane, tworzą rodnik ftalimidowy, rodnik cyklicznego imidu kwasu dwukarboksylowego o 3–12 atomach węgla taki jak 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenylomidazolidynylo-1 lub 2,2-dwumetylo-3-nitrozo-5-keto-4-fenylomidazolidynylo-1,  $R_2$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-trójchlorowcoetylowy, 2-jodoetylowy, benzyłowy, nitrobenzyłowy, czterowodoropiranylo-9, 9-fluorenylo-9, bursztynomidometylowy, ftalimidometylowy, trójfenylometylowy, metoksybenzyłowy, dwumetoksybenzyłowy, cyjanometylowy, benzhydrylowy, nitrofenylo-2, dwu-2-nitrofenylo-2, 2,4,6-trójnitrofenylo-2, dwu-/p-metoksyfenylo-/metylowy, benzyloksymetylowy, alkanoiloksymetylowy o 2–6 atomach węgla, alkanoilowy o 2–4 atomach węgla, fenacylo-2, w którym każdy z podstawników  $R_1$  niezależnie oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenyłowy.

Jako czynniki sililujące stosuje się związki o wzorze 4, w którym  $R_1$  oznacza niezależnie rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenyłowy,  $R''$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, fenyłowy,  $X$  oznacza rodnik o wzorze  $-NIR^{III}$ , w którym  $J$  oznacza atom wodoru lub rodnik o wzorze 2, lub  $X$  oznacza rodnik o wzorze  $-CW_3$ , w którym  $W$  oznacza niezależnie atom wodoru, rodnik trójfluorometylowy lub alkilowy o 1–3 atomach węgla, związki o wzorze 5, w którym  $R_1$  i  $W$  mają znaczenie określone powyżej, związki o wzorze  $Z-SI/R_1/3$ , w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie,  $Z$  oznacza atom chlorowca, rodnik alkenyloksyloowy o 2–3 atomach węgla,

rodnik o wzorze  $Alk-SO_3-$ , w którym  $Alk$  oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, rodniki o wzorach  $-O-SI/R_1/3$ ,  $-S-SI/R_1/3$ , lub  $-NR_5R_6$ , w którym  $R_5$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla,  $R_6$  oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, lub rodnik  $-SI/R_1/3$ , lub  $R_5$  i  $R_6$  łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą pierścień heterocykliczny o 5–6 atomach, z których nie więcej niż 3 oprócz wymienionego powyżej atomu azotu oznaczają niezależnie atom azotu, tlenu lub siarki.

Morin i współpracownicy w Journal of the American Chemical Society 91, (1969) 1401–1407, szczegółowo opisali powiększenie pierścienia penicylin do cefalosporyn. Zachodzi ono poprzez zerwanie, podczas utleniania, wiązania  $C_2-S$ , utworzenie nietrwałego kwasu sulfenowego posiadającego wiązanie podwójne przy atomie węgla  $C_2$  i będącego produktem pośrednim. Następnie ten produkt pośredni poddaje się zamykaniu pierścienia i uzyskuje  $\Delta^3$ -cefalosporynę. Ustala się charakterystyczna równowaga reakcji, której ulega pośredni kwas sulfenowy, z jednej strony do  $\Delta^3$ -cefalosporyny, z drugiej do wyjściowej penicyliny. Dlatego jest bardzo korzystne przeprowadzenie pośredniego kwasu sulfenowego w związek trwały, który następnie przeprowadza się w pożądaną cefalosporynę. W Tetrahedron Letters 21 1779–82, 1970 Gutowski opisał epimeryzację estrów sulfotlenków penicylin poddanych działaniu czynników sililujących w temperaturze w ciągu szeregu dni.

W belgijskim opisie patentowym nr 763 104 przedstawiono reakcję sulfotlenku penicyliny zachodzącą podczas ogrzewania w temperaturze poniżej  $160^\circ C$ , w środowisku bezwodnym, w obecności związku zawierającego krzem i chlorowec, oraz w obecności przynajmniej jednej zasady zawierającej azot w ilości co najmniej 5 moli w stosunku do 1 mola sulfotlenku. Sposobem według wynalazku czynnik sililujący stosuje się do sililowania pośredniego produktu będącego kwasem sulfenowym, który powstaje przez rozkład termiczny sulfotlenku penicyliny. Każdy czynnik sililujący zawiera przynajmniej jeden rodnik o wzorze 2, w którym  $R_1$  posiada znaczenie określone powyżej, tak położony w cząsteczce czynnika sililującego, aby umożliwić utworzenie sililowego estru kwasu azetydynosulfenowego-2. Korzystnie stosuje się mieszaninę takich czynników sililujących, że każdy z nich daje takie same grupy blokujące grupę karboksylową.

Najkorzystniej jako czynniki sililujące stosuje się związki o wymienionych powyżej wzorach, w których  $R_1$  oznacza rodnik fenyłowy lub metylo-owy, zwłaszcza rodnik metylo-owy. Jako typowe czynniki sililujące w sposobie według wynalazku stosuje się  $N,O$ -dwu/trójmetylosililo/acetamid,  $N,O$ -dwu-/trójetylosililo-/acetamid,  $N,O$ -dwu/trójfenylosililo-/acetamid,  $N,O$ -dwu/trójmetylosililo/trójfluoroacetamid,  $N,O$ -dwu/trójpropylosililo/trójfluoroacetamid,  $N,O$ -dwu/trójfenylosililo/trójfluoroacetamid,  $N$ -trójmetylosililoacetamid,  $N$ -trójbutylosililoacetamid,  $N$ -trójfenylosililoacetamid,  $N$ -metylo- $N$ -trójmetylosililoacetamid,  $N$ -etylo- $N$ -trójetylosililoacetamid,  $N$ -metylo- $N$ -trójfenylosililoacetamid,  $N$ -trój-

metilosililo-N,N'-dwufenylomocznik, n-trójfenylosililo-N,N'-dwufenylomocznik, propenoksytrójmetylosilan, etenoksytrójmetylosilan, propenoksytrójfenylosilan, siarczan trójmetylosililometanu, siarczan trójp-propylosililoetanu, siarczan trójfenylosililopropanu, trójmetylochlorosilan, trójmetylochlorosilan, trójmetylochlorosilan, trójfenylochlorosilan, sześciometylodwusilazan, sześciometylodwusilazan, sześciofenyldwusilazan, N-trójmetylosililo-III-rz.butyloamina, N-trójfenylosililo-III-rz.butyloamina, N-trójp-propylosililo-III-rz.butyloamina, N-trójmetylosililodwuetyloamina, N-trójmetylosililodwumetyloamina, N-trójfenylosililometyloetyloamina, N-trójmetylosililoimidazol, N-trójmetylosililoimidazol, N-trójfenylosililodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan, sześciometylodwusiloksan i tym podobne.

Transformację sulfotlenku penicyliny sposobem według wynalazku prowadzi się przez ogrzewanie w temperaturze od około 75° do około 150°C z wybranym czynnikiem siliłującym, w odpowiednim, obojętnym całkowicie bezwodnym rozpuszczalniku. Rozpuszczalnik dobiera się tak aby był obojętny w stosunku zarówno do sulfotlenku penicyliny jak i do czynnika siliłującego, oraz posiada dostatecznie wysoką temperaturę wrzenia, by umożliwić osiągnięcie pożądanej temperatury reakcji. Jako rozpuszczalniki stosuje się benzen, toluen, acetonitryl, dioksan, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, i tym podobne. Można stosować także mieszaniny wymienionych rozpuszczalników. Mieszaninę reakcyjną zawierającą sulfotlenek penicyliny ogrzewa się w obecności czynnika siliłującego, w temperaturze określonej powyżej, w okresie czasu niezbędnym do osiągnięcia transformacji. Stosuje się czas reakcji bardzo krótki lub nieco dłuższy. Zwykle mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w czasie około 0,5—24 godzin dostarczone ciepło powoduje zerwanie wiązania C<sub>2</sub>-S i utworzenie pośredniego kwasu sulfenowego podatnego na działanie czynnika siliłującego. W wyniku działania czynnika siliłującego na produkt pośredni powstaje stabilny ester siliłowy. Na każdą cząsteczkę kwasu sulfenowego stosuje się jedną cząsteczkę związku krzemu. Dlatego czynnik siliłujący w stosunku do kwasu sulfenowego stosuje się w proporcji molarnej wynoszącej co najmniej 1:1.

Czynniki siliłujące mogą zawierać również w cząsteczce dwie lub więcej grupy siliłujące. Te czynniki siliłujące stosuje się w ilościach równoważnikowych. Zwykle na jeden równoważnik sulfotlenku penicyliny stosuje się 1,1—4 równoważników czynnika siliłującego. Sulfotlenki penicylin mogą posiadać dodatkowe grupy ulegające siliłowaniu i wtedy czynnik siliłujący stosuje się w ilości zdolnej do siliłowania wszystkich możliwych grup.

Ester siliłowy produktu pośredniego izoluje się z siliłującej mieszaniny reakcyjnej lub mieszaninę reakcyjną bez izolowania poddaje się działaniu kwasu i przeprowadza zamknięcie pierścienia. Na początku reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodaje się razem z sulfotlenkiem penicyliny kwas. Jeśli kwas dodaje się później, ester siliłowy produktu

pośredniego będzie produktem przejściowym i zamknięcie pierścienia połączone z rozkładem estru siliłowego będzie zachodziło zasadniczo równocześnie z formowaniem estru siliłowego.

W sposobie według wynalazku do zamykania pierścienia stosuje się kwasy, takie jak kwas mineralny, np. siarkowy, fosforowy i inne podobne kwasy sulfonowe, np. kwas metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, benzenosulfonowy, naftalenosulfonowy i inne, trójfluorek boru, chlorek żelazawy, chlorek glinowy i inne kwasy Lewisa, oraz inne zwykle stosowane reagenty kwasowe. Szczególnie korzystnie stosuje się kwasy sulfonowe, takie jak węglowodorosulfonowe o 1—12 atomach węgla, np. alkanosulfonowe o 1—12 atomach węgla, takie jak metanosulfonowy, etanosulfonowy, heksanosulfonowy, nonanosulfonowy, dodekanosulfonowy i tym podobne, cykloalkanosulfonowe o 4—7 atomach węgla, takie jak cyklobutanosulfonowy, cyklopentanosulfonowy, cykloheksanosulfonowy, cykloheptanosulfonowy, arylo- lub alkilo-arylosulfonowe o 6—12 atomach węgla, takie jak benzenosulfonowy, dodecylobenzenosulfonowy, α- i β-naftalenosulfonowy, dwufenylosulfonowy, p-toluenosulfonowy i tym podobne kwasy dwusulfonowe, takie jak metanodwusulfonowy, benzenodwusulfonowy i tym podobne, benzenotrójsulfonowy, mieszaninę kwasów sulfonowych, oraz kwasy podstawione grupami, które nie biorą udziału w reakcji zamykania pierścienia, takimi jak atom chloru i bromu, grupy nitrowa i cyjanowa i tym podobne, kwasy sulfonowe takie jak p-chlorobenzenosulfonowy, 3,5-dwuchlorobenzenosulfonowy, 4-nitro-α-naftalenosulfonowy, oraz 4-cyjanobenzenosulfonowy. Z ekonomicznego punktu widzenia, korzystnie stosuje się kwasy alkanosulfonowe o 1—6 atomach węgla, takie jak metanosulfonowy, etanosulfonowy, proste kwasy arylo- i alkiloarylosulfonowe takie jak benzenosulfonowe, p-toluenosulfonowe i tym podobne.

Substancje o charakterze kwasowym stosuje się w szerokim zakresie proporcji w stosunku do ilości estru siliłowego, stanowiącego produkt pośredni. Zwykle ester siliłowy stanowiący produkt pośredni stosuje się w ilości około 1—100 w stosunku molarnym do i części substancji kwasowej. Korzystnie stosuje się stosunek molarny estru siliłowego produktu pośredniego do kwasu od około 5,1 do około 15,1. Ester siliłowy produktu pośredniego stosuje się w większości rozpuszczalników w bardzo szerokim zakresie stężeń, ale korzystnie stosuje się w ilości 1—20% wagowych w stosunku do mieszaniny reakcyjnej.

Określone wzorem 1 podstawniki R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> stanowią tylko część grup i rodników dobrze znanych w chemii penicylin i cefalosporyn. Powiększenie pierścienia sposobem według wynalazku polega na stosowaniu sulfotlenków penicylin zawierających podstawniki wybrane spośród powyżej wymienionych.

Jak wspomniano w sposobie według wynalazku, jako związek wyjściowy stosuje się sulfotlenek kwasu 6-aminopenicylanowego (6-APA) o wzorze 6. Cząsteczka tego związku posiada trzy miejsca ulegające siliłowaniu. Sposobem według wynal-

lazu trwale siliłowe pochodne produktów pośrednich uzyskuje się po termicznym rozkładzie sulfotlenków penicylin otrzymując związki o grupach aminowych i karboksylowych zablokowanych przez rodniki siliłowe. W warunkach zamykania pierścienia i uzyskiwania dezacetoksycefalosporyny, obydwie siliłowe rodniki odrywają się i otrzymuje się bardzo pożądaną kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy (7-ADCA).

Sposób według wynalazku pozwala kierować transformacją sulfotlenku 6-APA do 7-ADCA. Oczywiście w warunkach tej specyficznej transformacji, niezbędnym jest zastosowanie czynnika siliłującego w ilości co najmniej trzykrotnie większej w stosunku molowym w porównaniu z ilością sulfotlenku 6-APA. Jako związek wyjściowy można stosować sulfotlenek penicyliny z wolną grupą aminową przy atomie węgla C-6 lub wolną grupę karboksylową przy atomie węgla C-3. W takich przypadkach czynnik siliłujący stosuje się w ilościach molowych przynajmniej dwukrotnie większych od ilości sulfotlenku. Jeśli  $R_3$  w wyjściowym sulfotlenku oznacza atom wodoru,  $R_4$  może oznaczać atom wodoru lub siliłowy rodnik blokujący taki jak trójmetrylosiliłowy, trójetylosiliłowy i tym podobne. Jeśli  $R_3$  i  $R_4$  są takie same i oznaczają atomy wodoru to podczas siliłowania jeden z tych atomów wodoru wymienia się na rodnik siliłowy. Jeśli  $R_4$  w wyjściowym sulfotlenku oznacza siliłowy rodnik blokujący, to po przeprowadzeniu siliłowania rodnik ten pozostaje w estrze siliłowym produktu pośredniego. Podczas zamykania pierścienia do dezacetoksycefalosporyny, pewne rodniki siliłowe, przyłączone do grupy aminowej przy atomie węgla C-7, zostają odłączone i uzyskuje się pochodną cefalosporyny, w której  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają atom wodoru.

We wzorach, uzyskiwanych sposobem według wynalazku, siliłowych estrów produktów pośrednich, jak również we wzorach wyjściowych sulfotlenków penicylin oraz uzyskiwanych sposobem według wynalazku dezacetoksycefalosporynach,  $R_2$  oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, IIrz.-butylowy, izobutylowy, IIIrz.-butylowy, amylowy, heksylowy, 2, 2,2-trójkloroetylowy, 2,2,2-trójbromoetylowy 2-jodoetylowy, benzylowy, p-nitrobenzylowy, czterowodoropiranyłowy, bursztynimidometylowy, ftalimidometylowy, p-metoksybenzylowy, cyjanometylowy, 3,4-dwumetoksybenzylowy, p-nitrofenylowy, 2,4-dwunitrofenylowy, 2,4,6-trójnunitrofenylowy, dwu-/p-metoksyfenylowy/-metylowy, trójfenylometylowy, benzhydrylowy, benzylksymetylowy, acetoksymetylowy, proponoksymetylowy, acetylowy, propionylowy, fenacylowy i tym podobne. W wyjściowym sulfotlenku  $R_2$  może oznaczać siliłową grupę blokującą, taką jak trójmetrylosiliłowa, trójetylosiliłowa, trójfenylosiliłowa i tym podobne. Jeśli stosuje się substrat tego typu to uzyskuje się ester siliłowy produktu pośredniego z odpowiednio zablokowaną grupą karboksylową. Jeśli zaś  $R_2$  oznacza atom wodoru to czynnik siliłujący wprowadza odpowiedni rodnik siliłowy także do grupy karboksylowej.

Podczas działania kwasem na ester siliłowy pro-

duktu pośredniego zachodzi zamykanie pierścienia oraz jednocześnie zachodzi odrywanie rodnika siliłowego, blokującego grupę karboksylową i powstaje odpowiednia cefalosporyna w postaci wolnego kwasu.

W przypadkach, gdy  $R_2$  oznacza atom wodoru lub siliłowy rodnik blokujący, dezacetoksycefalosporynę uzyskuje się w postaci wolnego kwasu. Jest to bardzo korzystne i ułatwia izolację dezacetoksycefalosporyny w postaci soli, szczególnie w postaci soli litowej. Jakkolwiek sposobem według wynalazku, korzystnie dezacetoksycefalosporynę wytwarza się w postaci wolnej, to jednak izoluje się ją z mieszaniny reakcyjnej z pewną trudnością i odpowiednio do tego z pewną stratą produktu. Wady te można częściowo zmniejszyć przez przeprowadzenie obecnego w mieszaninie reakcyjnej związku w postaci odpowiedniej soli, szczególnie soli litowej. Osiąga się to przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej zawierającej produkt w postaci wolnego kwasu, związku litu przynajmniej w takiej ilości, by wystarczyła do przeprowadzenia całej ilości produktu w odpowiednią sól. Zwykle stosuje się następujące związki litu: octan, wodorotlenek, mleczan, 2-etylokapronian i tym podobne. Związki te dodaje się do mieszaniny reakcyjnej w postaci suchej lub w postaci roztworu, lub w postaci roztworu do pozostałości po mieszaninie reakcyjnej, zawierającej cefalosporynę w postaci wolnego kwasu.

W sposobie według wynalazku stosuje się sulfotlenki penicylin, oraz uzyskuje dezacetoksycefalosporyny, w których  $R_3$  oznacza atom wodoru, zaś  $R_4$  rodniki takie jak formylowy, acetylowy, propionylowy, masłowy, azydoacetylowy, cyanoacetylowy, chloroacetylowy, bromoacetylowy, walerianowy, kaproilowy, fenyloacetylowy, 2-tienyloacetylowy, 3-tienyloacetylowy, 2-furyloacetylowy, 3-furyloacetylowy, 2-piroliloacetylowy, 3-piroliloacetylowy, 4-chlorofenyloacetylowy, 3-trójkfluorometylofenyloacetylowy, 4-hydroksyfenyloacetylowy, 3-toliloacetylowy, 4-kamylloacetylowy, 4-metoksyfenyloacetylowy, 3-cyjanofenyloacetylowy, 4-nitrofenyloacetylowy, fenoksyacetylowy, tiofenyloacetylowy, pirydyloksyacetylowy, p-nitrofenoksyacetylowy,  $\alpha$ -aminofenyloacetylowy,  $\alpha$ -benzyloksykarbamidofenyloacetylowy,  $\alpha$ -IIIrz.butoksykarbamidofenyloacetylowy,  $\alpha$ -farmyloksyfenyloacetylowy,  $\alpha$ -cyjanofenyloacetylowy,  $\alpha$ -azydofenyloacetylowy, 3-sydnonoacetylowy, 2-/1H-tetrazolilo-1/acetylowy, 2-nitrofenylotiolowy, 2-nitro-4-metoksyfenylotiolowy i tym podobne.

Jeśli  $R_3$  oznacza atom wodoru to  $R_4$  bardzo korzystnie oznacza rodnik fenylooctowy lub fenoksyacetylowy. Ester siliłowy produktu pośredniego może również zawierać wyżej wymienione podstawniki, tak jak i wiele innych, z wyjątkiem rodników oznaczonych symbolem  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , w których reaktywne grupy funkcyjne mogą ulec siliłowaniu podczas tworzenia produktu pośredniego. Podczas zamykania pierścienia, utworzony ester siliłowy produktu pośredniego przekształca się w dezacetoksycefalosporynę, dodatkowo rodniki siliłowe odrywają się, wytwarzając cefalosporynę o podstawnikach  $R_2$ ,  $R_3$  i  $R_4$  posiadających takie sa-

mo znaczenie jak we wzorze wyjściowego sulfotlenku penicyliny.

Opisana powyżej sytuacja ilustruje się na przykładzie wymienionych związków, w których wzorze  $R_3$  oznacza atom wodoru, zaś  $R_4$  rodnik  $\alpha$ -aminofeniloacetylowy. W tym przypadku, grupa  $\alpha$ -aminowa sililuje się podczas tworzenia estru sililowego produktu pośredniego. Następnie podczas zamykania pierścienia, rodnik sililowy odrywa się i powstaje cefalosporyna z przyłączonym do atomu azotu przy atomie węgla C-7 rodnikiem  $\alpha$ -aminofeniloacetylowym. Z tego powodu, określenie  $R_2$  i  $R_4$  odnośnie sulfotlenku penicyliny i estru sililowego produktu pośredniego, ogólnie biorąc zgadzają się, z wyjątkiem tych przypadków w których wyjściowy sulfotlenek penicyliny posiada grupy mogące ulec sililowaniu. Takie grupy  $R_2$  i  $R_4$  w sililowych estrach pośrednich są zmienione ze względu na uleganie środkom sililującym. Przykładami rodników w których  $R_3$  i  $R_4$  połączone są z atomem azotu są ftalimidowy, bursztynimidowy, 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenylimidazolidynylo-1 i tym podobne.

Wcześniej opisane tysiące penicylin, które sposobem według wynalazku można przeprowadzić w dezacetoksycefalosporyny. Pewne sulfotlenki penicylin, stosowane następnie jako surowce w sposobie według wynalazku, wytwarza się korzystnie znanymi sposobami. Na przykład penicylinę G /benzylpenicylinę/ lub penicylinę V /fenoksymetylopenicylinę/ przekształca się w odpowiednio ich sulfotlenki, które następnie stosuje się jako związki wyjściowe w sposobie według wynalazku. Obydwie penicyliny G i V wytwarza się biochemicznie lub syntetycznie i stosuje korzystnie i do otrzymywania 6-APA. 6-APA można utlenić i zastoso-  
wać następnie jako związek wyjściowy w sposobie według wynalazku. 6-APA można acylować w postaci C-6 i/lub estryfikować w pozycji C-3 zgodnie ze znanymi sposobami uzyskując zasadowe związki penicylinowe, które można utlenić zgodnie ze sposobami opisanymi poprzednio i wytwarzać sulfotlenki penicylin. Dezacetoksycefalosporyny wytwarzane sposobem według wynalazku z odpowiednich sulfotlenków penicylin po usunięciu rodników blokujących grupę karboksylową i/lub inne obecne grupy, stosuje się jako środki terapeutyczne przeciwko Gram-dodatnim i Gram-ujemnym drobnoustrojom. Kwas 7-aminodezacetoksycefalosporyny (7ADCA) wytwarzany z sulfotlenku 6-APA sposobem według wynalazku stosuje się jako produkt pośredni do wytwarzania innych dezacetoksycefalosporyn.

Ponadto pewne dezacetoksycefalosporyny rozkładają się i wytwarza się 7-ADCA. Otrzymany w ten sposób 7-ADCA acyluje się na przykład przy użyciu chlorku 2-tiofenacylowego i uzyskuje kwas 7/2-tienylo/acetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowy-4, który jest znanym antybiotykiem.

Typowe transformacje sulfotlenków penicylin w dezacetoksycefalosporyny, prowadzone sposobem według wynalazku podano poniżej. Z estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenonokarboksylowego-3 otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksy-

acetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru t-butyloвого sulfotlenku-1 kwasu 6-/2-tienylo/acetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester t-butyloвого kwasu 7-/2-tienylo/acetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru 2,2,2-trójkloroetyloвого sulfotlenku-1 kwasu 6- $\alpha$ -aminofeniloacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester 2,2,2-trójkloroetyloвого kwasu 7- $\alpha$ -aminofeniloacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-/2'-2'-dwumetylo-5-keto-4-fenylimidazolidynylo/2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-/2',2'-dwumetylo-5'-keto-4'-fenylimidazolidynylo-1'/-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru benzhydrylowego sulfotlenku-1 kwasu 6/ $\alpha$ -formyloksy/feniloacetamido-2,2-dwumetyloopenomokarboksylowego-3 otrzymuje się ester benzhydrylowy kwasu 7- $\alpha$ -formyloksy/feniloacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru benzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-/3-sydnone / acetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester benzylowy kwasu 7-/3-sydnono/acetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru 2-jodometyloвого sulfotlenku-1 kwasu 6-/2-/1H-tetrazolilo/acetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester 2-jodometyloвого kwasu 7-/2-/1H-tetrazolilo/acetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru trójfenylo-metyloвого sulfotlenku-1 kwasu 6-sukcynimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester trójfenylo-metyloвого kwasu 7-sukcynimido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z sulfotlenku kwasu 6-amino-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się kwas 7-amino-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowy-4. Z estru trójsililowego sulfotlenku-1 kwasu 6-tiofenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się kwas 7-tiofenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-/2-furylo/-acetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-/2-furylo/acetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-/N-trójmetylo-sililo/amino-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-amino-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Z estru benzyhydroloвого sulfotlenku-1 kwasu 6-feniloacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester benzhydrylowy kwasu 7-feniloacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru benzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-/2-nitrofenylo/sulfonamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester benzylowy kwasu 7-/2-nitrofenylo/sulfonamido-/3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Z estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-/2-nitro-4-metoksyfenylo/sulfenomido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-/2-nitro-4-metoksyfenylo/sulfenamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. W kolbie trójszynej umieszcza się 752 mg /2 milimole/ estru metylowego sulfo-

tlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 10 ml benzenu, a następnie dodaje się 0,26 ml /2 milimole/ trójmetylochlorosilanu i 0,21 ml /1 milimol/ sześciometylodwusilanu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez noc, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bardzo lepki syrop o jasnej barwie. Widmo IR potwierdza obecność pierścienia  $\beta$ -laktamowego. Widmo masowe charakteryzuje się następującymi wartościami  $m/e$ : 448, 433, 389, 327, 359, 299, 293, 262, 239, 204, 187, 172, 160, 152, 130, 120, 113, 104, 89, 73. Widmo NMR potwierdza strukturę otrzymanego estru trójmetylosililowego.

Otrzymany sposobem opisanym wyżej ester trójmetylosililowy traktuje się jednym równoważnikiem kwasu metanosulfonowego rozpuszczonego w mieszaninie benzenu i dwumetyloacetamidu w stosunku objętościowym 1:1. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na noc, a następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i w temperaturze około 55°C. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości benzenu i umieszcza się w kolumnie o wymiarach 1,5 X 21 cm, wypełnionej żelą krzemionkowym. Naładowaną próbkę eluuje się z kolumny stosując 100 ml porcji roztworu o następującym składzie: 5% octanu etylu w benzenie, 10% octanu etylu w benzenie, 15% octanu etylu w benzenie, zbiera się frakcje o objętości 20 ml. Z frakcji o numerach 7, 8, 9 i 10 otrzymuje się z wydajnością około 50% ester metylowy kwasu 7-ftalimido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4. Analiza: NMR/ $CDCl_3$ /  $\delta$  2,34 /s, 3H/, 3,30 /s, J = 16 i 47, 2H/, 3,85 /s, 3H/, 5,12 /d, J = 4,5, 1H/, 5,42 /d, J = 4,5, 1H/ i 7,82 /m 4H/. Widmo w podczerwieni  $CHCl_3$ / 3020, 2970, 1800, 1785, 1725, 1390, 1220, 1110 i 807  $cm^{-1}$ .

Przykład II. Mieszaninę 752 mg /2 milimole/ estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 393 mg /3 milimole/ N-trójmetylosililoacetamidu i 10 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia w temperaturze 78°C w czasie około 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i oddestylowuje rozpuszczalnik, pod zmniejszonym ciśnieniem, do chwili uzyskania szklistej stałej pozostałości. Widmo NMR potwierdza obecność estru trójmetylosililowego w produkcie reakcji. Szklistą pozostałość rozpuszcza się w 10 ml benzenu i dodaje się roztwór 20 mg /0,2 milimole/ kwasu metanosulfonowego w 2 ml mieszaniny benzenu i dwumetyloacetamidu w stosunku 60:40. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa mieszaniny reakcyjnej wykazuje obecność estru metylowego kwasu 7-ftalimido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4 w ilości większej niż 70%.

Przykład III. Do 40% roztworu acetonitrylu w toluenie dodaje się 1,25 g /2,5 milimoli/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 1,0 g /7,5 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu i 0,19 ml /1,5 milimoli/ trójmetylochlorosilanu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia /87°C/ i utrzy-

muje we wrzeniu w ciągu około 20 godzin, a następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i po dodaniu 0,17 ml kwasu metanosulfonowego miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu około 16 godzin. Niewielką ilość osadu, powstałego w mieszaninie, odsacza się a przesącza bada chromatograficznie. Chromatografia cienkowarstwowa /TLC/ wykazała obecność w przesączu dużych ilości estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Przykład IV. Do roztworu 25 ml benzenu w 18 ml dwumetyloacetamidu dodaje się 2,5 g /5 milimoli/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 2 g /około 15 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu i 0,19 ml /1,5 milimoli/ trójmetylochlorosilanu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia /91°C/ w ciągu około 20 godzin, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje 0,11 ml kwasu metanosulfonowego. Otrzymany w ten sposób roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, oddestylowuje następnie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość rozpuszcza w około 20 ml benzenu. Niewielkie ilości nierozpuszczonej substancji krystalicznej odsacza się, a przesącza nakłada na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelą krzemionkowym. Nałożoną substancję eluuje się z kolumny kolejno: 200 ml 5% roztworu octanu etylu w benzenie, 1000 ml 10% octanu etylu w benzenie i 400 ml 15% octanu etylu w benzenie, otrzymując ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Przykład V. W kolbie trójszyjnej na 250 ml umieszcza się 25 ml dwumetyloacetamidu, 62,5 ml suchego toluenu, 1,84 g /14 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu i 0,091 ml /1,4 milimoli/ kwasu metanosulfonowego, a następnie dodaje 5,0 g /10 milimoli/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia /115°C/ w ciągu około 1,5 godzin, z powstałego roztworu o barwie ciemnoczerwonej oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując około 10 g pozostałości, którą po schłodzeniu zaszczepia się niewielką ilością estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4, w celu całkowitej krystalizacji produktu, dodaje się powoli 50 ml etanolu, a otrzymane kryształy odsacza, przemywa etanolem, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2,6 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Przykład VI. Mieszaninę 25 ml dwumetyloacetamidu, 62 ml suchego toluenu, 1,31 g /10 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu i 5,0 g /10 milimoli/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, ogrzewa się w temperaturze 118°C w ciągu około 0,5 godzin, a otrzymany roztwór o barwie jasnobrazowej chłodzi do temperatury około 80°C i po dodaniu 0,065 ml /1 milimoli/ kwa-

su metanosulfonowego, utrzymuje we wrzeniu /118°C/ w ciągu 1 godziny. Z powstałego roztworu o barwie brązowej oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 10 g pozostałości, która krystalizuje po ochłodzeniu i zaszczepieniu. Po powolnym dodaniu 50 ml etanolu, osad odsąca się, przemywa etanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 2,0 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Przykład VII. Do mieszaniny 50 ml benzenu 37,5 ml dwumetyloacetamidu dodaje się 5,0 g /10 milimoli/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 1,26 ml /10 milimoli/ trójmetylochlorosilanu i 1,05 /5 milimoli/ sześciometylodwusilazanu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia /95°C/ w ciągu 14,5 godzin, a następnie mieszaninę o barwie ciemnoczerwonej chłodzi się do temperatury pokojowej i po dodaniu 0,058 ml /0,9 milimoli/ kwasu metanosulfonowego, miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 30°C, a następnie w ciągu 100 minut w temperaturze 55°C, po oddestylowaniu rozpuszczalnika, pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje się 10 ml etanolu. Krystalizacja rozpoczyna się po upływie 1 godziny, wtedy dodaje się 30 ml etanolu i mieszaninę utrzymuje się w niskiej temperaturze w ciągu 3 dni. Osad odsąca się, rozpuszcza w 5 ml dioksanu i dodaje 15 ml etanolu, wytworzone kryształy odsąca się, przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się 550 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Przykład VIII. Mieszaninę 5,0 g /10 milimoli/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 60 ml dioksanu ogrzewa się do temperatury 40°C i dodaje 1,26 ml /10 milimoli/ trójmetylochlorosilanu i 1,05 ml /5 milimoli/ sześciometylodwusilazanu, a następnie wolno ogrzewa do temperatury 100°C i pozostawia w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Barwa roztworu z jasnożółtej staje się jasnobrązową. Po ochłodzeniu do temperatury 40°C dodaje się 0,04 ml eteratu trójfluorku boru. Roztwór o barwie jasnoczerwonej miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu około 16 godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, w wyparce obrotowej. Pozostałość krystalizuje się z 20 ml mieszaniny dioksanu i etanolu w stosunku 1:3, z dodatkiem 1 ml dwumetyloacetamidu, otrzymując ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4.

Przykład IX. Mieszaninę o składzie: 25 ml benzenu, 19 ml dwumetyloacetamidu, 2,45 g /5 milimoli/ estru 2,2,2-trójkloroetylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 1,7 g /około 10 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu i 0,035 ml /0,5 milimoli/ kwasu metanosulfonowego, ogrzewa się w temperaturze 95–96°C w ciągu 15,5 godzin. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się trzy razy wodą, a fazę benzenową suszy siarczanem magnezu. Analiza NMR

i TLC potwierdza obecność w fazie benzenowej, estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4: NMR/CDCl<sub>3</sub>/  $\delta$ / 2,20 /s, 3H/, 3,20 i 3,57 /2d, 2H/, 4,55 /s, 2H/, 4,85 /d, 2H/, 5,03 /d, J = 4,5, 1H/, 5,83 /d, J = 4,5 i 8,0, 1H/, 6,80 = 7,40 /m, 5H/, 7,94 /d, J = 8,0, 1H/.

Przykład X. Do mieszaniny 1,41 g /3 milimole/ estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 30 ml dioksanu dodaje się 17 ml suchego benzenu, 730 mg /4,5 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu i 0,06 ml trójmetylochlorosilanu, ogrzewa w temperaturze 84°C w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną o barwie jasnożółtej ochładza się do temperatury około 50°C, dodaje 0,002 ml kwasu metanosulfonowego. Miesza się w temperaturze 50°C w ciągu dwóch godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt o konsystencji gumy, nie krystalizujący z etanolu, zawiera ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4, co stwierdzono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej /TLC/.

Przykład XI. Mieszaninę 700 mg /3 milimole/ sulfotlenku-1 kwasu 6-aminopenicylanowego w 20 ml dioksanu ogrzewa się do temperatury około 60°C, a następnie dodaje kroplę kwasu trójfluorooctowego i 1,3 g /około 10 milimoli/ N-trójmetylosililoacetamidu. Kwas trójfluorooctowy dodaje się w celu zubożenia trójetyloaminy zanieczyszczającej N-trójmetylosililoacetamid. W ten sposób otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu około 3 godzin, a następnie z klarownej mieszaniny o barwie brązowoczerwonej oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt w postaci gumy o barwie czerwonej, który rozpuszcza się w 20 ml suchego benzenu, dodaje 0,02 ml kwasu metanosulfonowego i miesza w temperaturze 50°C w ciągu 2,5 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, skrapla się 10 ml metanolu, 5 ml wody i zawieszinę utworzonego osadu miesza 20 minut. Osad odsąca się, a przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość zawieszają w wodzie, a pH roztworu doprowadza do wartości 8,0, za pomocą wodnego roztworu kwaśnego węgla sodu. Po rozpuszczeniu osadu, pH roztworu doprowadza się do wartości 3,5 za pomocą kwasu. Z roztworu wypada osad, który odsąca się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 40 mg kwasu 7-amino-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksylowego-4, co stwierdzono na podstawie chromatografii TLC, IR i UV. Widmo w podczerwieni /tabletki/ 2960, 2870, 1800, 1620, 1530, 1350, 795 i 786 cm<sup>-1</sup>, w nadfiolecie /pH 6,8 bufor/ 262 m / $\epsilon$  = 72,200/  
245 m / $\epsilon$  = 62,500/.

Przykład XII. Mieszaninę 100 ml toluenu z 3,82 g sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 4 g N-trójmetylosililoacetamidu i 0,07 ml kwasu metanosulfonowego, ogrzewa się do wrzenia w temperaturze 111°C w ciągu 16 godzin, a następnie do mieszaniny reakcyjnej o barwie ciemnobrązowej dodaje

pla się, uprzednio przygotowane, 100 ml roztworu N-trójmetylosililoacetamidu w ciągu około 90 minut, a następnie mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 105 minut. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej w kąpieli lodowej, dodaje się 100 ml metanolu, miesza się około 15 minut i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C.

Do otrzymanej, oleistej pozostałości dodaje się 30 g octanu litu w 100 ml metanolu i miesza około 1 godziny w temperaturze pokojowej. Wytworzony, krystaliczny produkt odsącza się, suszy na powietrzu, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, otrzymując 13,6 g /około 74% wydajności/ surowego produktu. Produkt ten zawiesza się w 25 ml acetonu, odsącza, przemywa eterem i otrzymuje się 12,1 g soli litowej kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- $\Delta^3$ -cefemokarboksyłowego-4, co stanowi 65,5% wydajności.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dezacetoksycefalosporyny, ewentualnie w postaci soli litowej, na drodze transformacji sulfotlenku penicyliny, **znamienny tym**, że sulfotlenek penicyliny o wzorze 1, w którym  $R_3$  oznacza atom wodoru,  $R_4$  oznacza atom wodoru, rodnik alkanoilowy o 1—8 atomach węgla, azydoacetylowy, cyjanoacetylowy, chlorowcoacetylowy, rodnik o wzorze  $Ar-CH_2-CO-$ , w którym  $Ar$  oznacza rodnik fenyłowy, tienyłowy, furyłowy, pirolilowy lub fenyłowy podstawiony 1—3 podstawnikami, takimi jak atom fluoru, chloru, bromu, jodu, grupą nitrową, wodorotlenową, cyjanową, rodnikiem trójfłuorometyłowym, acyloksylo-  
wym o 1—3 atomach węgla alkiłowym o 1—3 atomach węgla lub alkoksylo-  
wym o 1—3 atomach węgla, albo  $R_4$  oznacza rodnik o wzorze  $Ar'-Y-CH_2-CO-$ , w którym  $Ar'$  oznacza rodnik fenyłowy, pirydyłowy lub fenyłowy podstawiony wymienionymi podstawnikami, a  $Y$  oznacza atom tlenu lub siarki, albo też  $R_4$  oznacza rodnik o wzorze  $Ar-CHB-CO-$ , w którym  $Ar$  ma wyżej podane znaczenie,  $B$  oznacza rodnik acyloksylo-  
wy o 1—3 atomach węgla, grupę wodorotlenową, karboksylową, zestryfikowaną grupę karboksylową, grupę cyjanową, aminową, grupę o wzorze  $-N_3$  lub grupę o wzorze  $-NHR$ , w którym  $R$  oznacza rodnik benzyloksykarbonyłowy, alkoksykarbonyłowy o 1—4 atomach węgla, cykloalkoksykarbonyłowy, trójfenylo-  
metyłowy, rodnik o wzorze  $-C/CH_2/CH=COOCH_3$ , albo rodnik 2,2,2-trójkloroetoksykarbonyłowy, lub  $R_4$  oznacza rodnik 3-sydono/alkanoilowy o 2—3 atomach węgla w części alkanoilowej, rodnik o wzorze 3, w którym  $R'$  oznacza atom wodoru lub rodnik metoksylo-  
wy, albo rodnik 2-/1H-tetrazolilo-1-/acetylowy, lub  $R_3$  i  $R_4$  łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą rodnik ftalimidowy, cykliczny rodnik imidowy utworzony z kwasu dwukarboksylowego o 3—12 atomach węgla, 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenyloimidazolidynyłowy-1,  $R_2$  oznacza atom wodoru, rodnik

alkilowy o 1—6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetylowy, 2-jodoetylowy, benzylowy, nitrobenzy-  
lowy, czterowodoropirynyłowy, 9-fluoronyłowy, bursztynimidometyłowy, ftalimidometyłowy, metoksybenzyłowy, dwumetoksybenzyłowy, cyjanomety-  
lowy, nitrofenylo-  
wy, dwunitrofenylo-  
wy, 2,4,6-trójk-  
nitrofenylo-  
wy, bis-/p-metoksyfeno-  
ły/ metylo-  
wy, trójfenylo-  
metylo-  
wy, benzhydrylo-  
wy, benzyloksy-  
metylo-  
wy, alkanoiloksymetylo-  
wy o 2—6 atomach węgla w części alkanoilowej, alkanoilowy o 2—4 atomach węgla, fenacylo-  
wy lub rodnik o wzorze 2, w którym każdy z podstawników  $R_1$  oznacza niezależnie rodnik alkiłowy o 1—4 atomach węgla lub fenyłowy, ogrzewa się w obojętnym, praktycz-  
nie bezwodnym rozpuszczalniku, w temperaturze 75—150°C, w obecności czynnika siliującego o wzorze 4, w którym każdy z podstawników  $R_1$  oznacza niezależnie rodnik alkiłowy o 1—4 atomach węgla lub fenyłowy,  $R''$  oznacza atom wodoru, rodnik alkiłowy o 1—4 atomach węgla, lub fenyłowy, a  $X$  oznacza rodnik o wzorze  $-NR''J$ , w którym  $J$  oznacza atom wodoru lub rodnik o wzorze  $-Si/R_1/3$ , lub  $X$  oznacza rodnik o wzorze  $-CW_3$ , w którym każdy z podstawników  $W$  ozna-  
cza niezależnie atom wodoru, rodnik trójfłuorome-  
tyłowy, lub alkiłowy o 1—3 atomach węgla, albo o wzorze 5, w którym  $R_1$  i  $W$  mają wyżej podane znaczenie, albo o wzorze  $Z-Si/R_1/3$ , w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie,  $Z$  oznacza atom chlo-  
rowca, rodnik alkenyloksylo-  
wy o 2—3 atomach węgla, rodnik o wzorze  $Alk-SO_3-$ , w którym  $Alk$  oznacza rodnik alkiłowy o 1—3 atomach węgla, rodniki o wzorach  $-O-Si/R_1/3$ ,  $-S-Si/R_1/3$ , lub  $-NR_5R_6$ , w których  $R_5$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkiłowy o 1—3 atomach węgla,  $R_6$  oznacza rodnik alkiłowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik o wzorze  $-Si/R_1/3$ , lub też  $R_5$  i  $R_6$  łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą pierścień heterocykliczny o 5—6 atomach z których nie wię-  
cej niż trzy, oprócz wymienionego atomu azotu, oznaczają niezależnie atom azotu, siarki lub tlenu i jednocześnie lub następnie traktuje mieszaninę reakcyjną środkiem zakwaszającym oraz ewentualnie, dezacetoksyfalosporynę w postaci wolnego kwasu, poddaje się reakcji ze związkiem litu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik siliujący stosuje się N,O-dwu/trójmetylosililo/acetamid, N,O-dwu/trójmetylosililo/trójkfluoroacetamid, N-trójmetylosililoacetamid, N-metylo-N-trójmetylosililoacetamid, N-trójmetylosililo-N,N'-dwufenyłomocznik, propenoksytrójmetylosilan, ester trójmetylosililowy kwasu metanosulfonowego, trójmetylochlorosilan, dwumetylochlorosilan, sześciometyłodwusilazan, N-trójmetylosililo-IIIr. butyloaminę, N-trójmetylosililodwuetyloaminę, N-trójmetylosililoimidazol, sześciometyłodwusiloksan, sześciometyłodwusilitian lub mieszaninę wyżej wymienionych związków.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek zakwaszający stosuje się kwas sulfonowy.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że stosuje się kwas węglowodorosulfonowy o 1—12 atomach węgla.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się kwas metanosulfonowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek litu stosuje się octan litu.

7. Sposób wytwarzania dezacetoksycefalosporyny, ewentualnie w postaci soli litowej, na drodze transformacji sulfotlenku penicyliny, **znamienny tym**, że sulfotlenek penicyliny o wzorze 1, w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-tróchlorowcoetylową, 2-jodoetylową, benzylową, nitrobenzylową, czterowodoropiranylową, 9-fluorenylową, sukcydimidometylową, italamidometylową, metoksybenzylową, dwumetoksybenzylową, cyjanometylową, nitrofenylową, dwunitrofenylową, 2,4,6-trójnitrafenylową, bis-/p-metoksyfenylo/metylową, trójfenylo-metylową, benzhydrylową, benzyloksymetylową, alkanoloksymetylową o 2–6 atomach węgla w części alkanolowej, alkanolową i 2–4 atomach węgla, fenacylową lub grupę o wzorze 2, w którym każdy  $R_1$  niezależnie oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub fenylową, a  $R_3$  i  $R_4$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą grupę 2,2-dwumetylo-3-nitrozo-5-keto-4-fenylimidozolidynylo-1, ogrzewa się w obojętnym praktycznie bezwodnym rozpuszczalniku, w temperaturze 75–150°C, w obecności czynnika siliującego o wzorze 4, w którym każdy z podstawników  $R_1$  oznacza niezależnie rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenylowy,  $R''$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenylowy, a  $X$  oznacza rodnik o wzorze  $-NR''J$ , w którym  $J$  oznacza atom wodoru lub rodnik o wzorze  $-Si/R_1/3$ , lub  $X$  oznacza rodnik o wzorze  $-CW_3$ , w którym każdy z podstawników  $W$  oznacza niezależnie atom wodoru, rodnik trójfлуorometylowy lub alkilowy o 1–3 atomach węgla, albo o wzorze 5, w którym  $R_1$  i  $W$  mają wyżej podane znaczenie albo o wzorze  $Z/Si/R_1/3$ , w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie,  $Z$  oznacza atom chlorowca,

rodnik alkenyloksylowy o 2-3 atomach węgla, rodnik o wzorze  $Alk-SO_3-$ , w którym  $Alk$  oznacza rodnik alkilowy o 1-3 atomach węgla, rodniki o wzorach  $-O-Si/R_1/3$ ,  $-S-Si/R_1/3$ , lub  $-NR_2R_3$ , w których  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla,  $R_3$  oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub rodnik o wzorze  $-Si/R_1/3$  lub też  $R_2$  i  $R_3$  łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą pierścień heterocykliczny o 5–6 atomach, z których najwyżej 3, oprócz wymienionego atomu azotu, oznaczają także inny atom azotu, siarki lub tlenu i jednocześnie lub następnie traktuje mieszaninę reakcyjną środkiem zakwaszającym oraz ewentualnie dezacetoksycefalosporynę w postaci wolnego kwasu, podaje się reakcji ze związkiem litu.

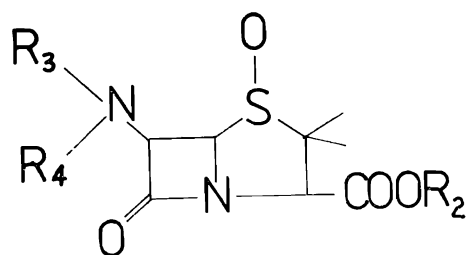
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako czynnik siliujący stosuje się N,O-bis/trójmetylosililo/acetamid, N,O-bis/trójmetylosililo/trójfлуoroacetamid, N-trójmetylosililoacetamid, N-metylo-N-trójmetylosililoacetamid, N-trójmetylosililo-N,N-dwufenylo-mocznik, propenoksytrójmetylosilan, ester trójmetylosililowy kwasu metanosulfonowego, trójmetylochłorosilan, dwumetylochłorosilan, sześciometyłodwusilazan, N-trójmetylosililo-IIIrzbutyloaminę, N-trójmetylosililodwuetyloaminę, N-trójmetylosililoimidazol, sześciometyłodwusiloksan, sześciometyłodwusilitian lub mieszaninę wyżej wymienionych związków.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako środek zakwaszający stosuje się kwas sulfonowy.

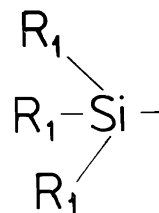
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako środek zakwaszający stosuje się kwas węglowodorosulfonowy o 1–12 atomach węgla.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako środek zakwaszający stosuje się kwas metanosulfonowy.

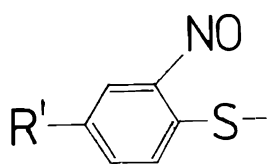
12. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako związek litu stosuje się octan litu.



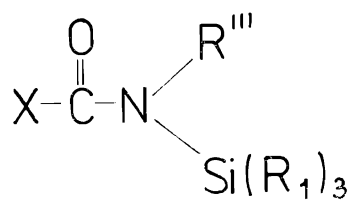
Wzór 1



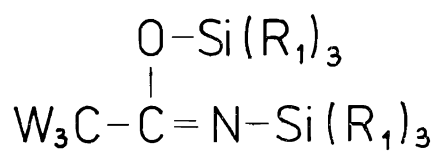
Wzór 2



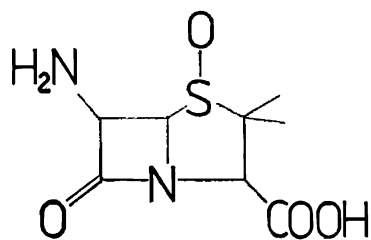
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6