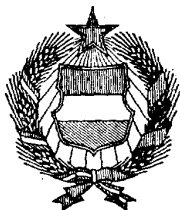


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

180745

Bejelentés napja: 1979. X. 12.

(EI—883)

Elsőbbsége: 1978. XI. 13. (960 346)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. IX. 28.

Megjelent: 1984. XI. 30.

Nemzetközi osztályozás:
NSZO₃

C 07 D 501/22



Feltaláló:

Chou Ta-Sen tudományos kutató,
Indianapolis, Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás 3-exometiléncefem-szulfoxidok előállítására

1

A találmány tárgya tökéletesített eljárás 3-exometiléncefem-szulfoxid-észterek előállítására. Részletebben, a találmány tárgya tökéletesített eljárás egy 3-exometiléncefem-szulfoxid-észternek valamely 2-klórszulfínilazetidin-4-on vegyületből történő előállítására.

A jelen találmány szerinti eljárásnál valamely 2-klórszulfínilazetidinont egy inert szerves oldószerben, egy komplexképző vegyület jelenlétében, ön(IV)-kloriddal reagáltatunk és ily módon a klórszulfínilazetidinonnak, ön(IV)-kloridnak és a komplexképző vegyületeknek egy oldhatatlan komplexét nyerjük. A 2-klórszulfínilazetidinon ciklizációja heterogén körülmények között végbe megy és a termék normál hőmérsékleten szilárd állapotban állítható elő. A komplexnek egy hidroxil-tartalmú vegyülettel történő felbomlásakor a komplexből a 3-exometiléncefem-szulfoxid-észter, jó kitermelésben, elkülönül. A találmány szerinti tökéletesített eljárás magába foglalja bizonyos komplexképző vegyületeknek így étereknek és ketonoknak, egy 2-klórszulfínilazetidinonnak a Friedel—Crafts katalizátorral, az ön(IV)-kloriddal való ciklizációjakor történő felhasználását. A komplexképző vegyületek az ön(IV)-kloriddal és a 2-klórszulfínilazetidinonnal nagyobb stabilitású komplexet képeznek.

A találmány szerinti tökéletesített eljárás kivitelezése előnyösen valamely 2-klórszulfínilazetidinonnak egy penicillin-szulfoxid-észterből való előállításával együtt történik és anélkül, hogy a 2-klórszulfínilazetidinont izolálnánk, közvetlenül hozzáadjuk az ön(IV)-klorid komplexhez miáltal a ciklizációs reakció során egy 3-exometiléncefem-szulfoxid-észter képződik.

2

A 2-klórszulfínilazetidinonok ciklizációját egy Lewis sav-típusú Friedel—Crafts katalizátorral, egy Bronsted proton sav-típusú Friedel—Crafts katalizátorral, vagy egy metathetikus kationformáló szerrel végezzük ezt. Kukolja a 4 052 387 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismerteteti. A ciklizáció valamely 3-exometiléncefem-szulfoxid-észter kialakulását eredményezi. Az eljárás egy általános kétlépcsős folyamat, melyben a penicillin-szulfoxid-észterek átalakulnak 3-exometiléncefem-észter-szulfoxidokká és a reakció folyamán intermediereként 2-klórszulfínilazetidinonok keletkeznek. Ezt a két műveletből álló eljárást az I reakcióvázlat szemlélteti. A jelen találmány szerint eljárva, az oxo-vegyületek alkalmazásával lényegesen magasabb kitermelési értékeket kapunk.

A 2-klórszulfínilazetidinonok előállítását és felhasználását a kétlépcsős eljárásnál Chou ismerteteti a 4 075 203 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

A 2-klórszulfínilazetidinont a 3-exometiléncefem-szulfoxid előállítását célzó Friedel—Crafts katalizált ciklizáció során intermediereként használjuk, mint azt a fentiek is mutatják.

Tehát a fent leírt kétlépcsős eljárás során egy penicillin-típusú vegyületből egy cefalosporin-típusú vegyületet állíthatunk elő. Ez különbözik attól az eljárástól, melyet Morin és Jackson a 3 275 626 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertet, ahol valamely penicillin-szulfoxid-észter sav-katalizált hő-

180745

hatású átrendeződése megy végbe és egy dezacetoxi-cefalosporin-észter keletkezik.

A jelen találmány szerinti eljárás során valamely 1 általános képletű 2-klórszulfínilazetidin-4-ont, ahol R jelentése fenoximetil- vagy benzilcsoport és R₁ jelentése egy karbonsav-védőcsoport, egy inert szerves oldószerben, egy komplexképző vegyület jelenlétében, lényegileg vízmentes körülmények között, ön(IV)-kloriddal reagáltatunk és ily módon a 2-klórszulfínilazetidinonnak, az ön(IV)-kloridnak és a komplexképző vegyületnek egy oldhatatlan komplexét nyerjük. A komplexet körülbelül 3–24 órán át kevertethetjük, így a 2-klórszulfínilazetidinon ciklizálódik és a szilárd formájú 3-exometilénecfem-szulfoxid-észter kialakul. A komplexet ezután a szerves oldószertől például szűrőssel, centrifugálással, dekantálással vagy más szokásos módon elkülönítjük, majd egy hidroxil-tartalmú vegyülettel mint például egy rövidszénláncú alkohollal kezeljük a komplex elbontása céljából és így a 2 általános képletű 3-exometilénecfem-szulfoxid-észtert nyerjük.

A jelen találmány szerinti eljárás lényege a komplexképző vegyület alkalmazása az ön(IV)-klorid -2-klórszulfínilazetidinon komplex előállításának ideje alatt. A komplexképző vegyület elektronpár donorként működve az ónatommal egy koordinatív kovalens kötést alakít ki, és így a komplex részét képezi. A jelen találmány szerinti eljárásnál felhasználható komplexképző vegyületek lehetnek rövidszénláncú alkil-éterek, cikloalkil-éterek, rövidszénláncú alkil-ketonok, cikloalkil-ketonok, tri-(rövidszénláncú)-alkilfoszfin-oxidok, tri-cikloalkilfoszfin-oxidok és triarilfoszfin-oxidok. A találmánynál felhasználható oxo-vegyületek az alábbi szerkezeti képletekkel ábrázolhatók:

rövidszénláncú alkil-éterek



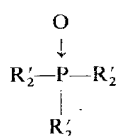
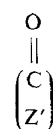
cikloalkil-éterek



rövidszénláncú alkil-ketonok



cikloalkil-ketonok



ahol a fenti képletekben

R₂ jelentése valamely egyenes vagy elágazó 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R'₂ jelentése fenil-csoport;

Z jelentése $-(\text{CH}_2)_m-$, ahol m 4 vagy 5; és

Z' jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ csoport, ahol n egy 3 és 6 közötti egész szám.

Az a általános képletű rövidszénláncú alkil-éter lehet például dimetil-éter, dietil-éter, di-n-propil-éter, diizo-propil-éter, di-n-butil-éter, metiletil-éter, metil-n-propil-éter, metil-szek-butil-éter és hasonló. Az a' általános képletű cikloalkil-éter lehet például tetrahidrofuran vagy tetrahidropirán. A b általános képletű rövidszénláncú alkil-keton például az aceton, metiletil-keton, dietil-keton, di-n-propil-keton, diizo-propil-keton, metilizo-propil-keton, di-n-butil-keton, di-szek-butil-keton, metil-izobutil-keton és hasonló rövidszénláncú alkil-ketonok. A b' általános képletű cikloalkil-keton lehet például a ciklobutanon, ciklohexanon vagy cikloheptanon. A c általános képletű fenilfoszfin-oxid jelentése trifenil-foszfin-oxid.

A fent leírt oxo-vegyületeknek a jelen találmány szerinti eljárásnál két funkciójuk van. Először, az oxigénatomon levő elektronpár segítségével koordinációs kötést létesítenek az ön(IV)-klorid ónatomjával és így csökkentik az önhalogénidnek a 2-klórszulfínilazetidinonhoz való reaktivitását, és másodsor, az ön(IV)-klorid-2-klórszulfínilazetidinon-komplexet stabilabbá teszik azáltal, hogy a komplexszel egy ligandumot képeznek. Az oxo-ligand a komplex centrális ónatomjához egy koordinációs kovalens kötést kapcsolódik, és így megelőzhető a reakcióközegben levő nyomnyi mennyiségű nedvesség káros hatása, vagyis az, hogy a jelenlevő kis mennyiségű nedvesség már a ciklizáció előtt a komplex felbomlását okozná. A komplexképző vegyület jelenléte tehát lehetővé teszi egy stabilabb komplex forma kialakulását, melynél a 2-klórszulfínilazetidinonnak a 3-exometilénecfem-szulfoxidá történő ciklizációja végben egy.

A találmány szerinti eljárás kivitelezésénél az oxo-vegyületet hozzáadjuk a 2-klórazetidinon oldatához, mielőtt ahhoz az ön(IV)-kloridot hozzáadnánk, vagy a komplexképző vegyületet és az ön(IV)-kloridot egy inert szerves oldószerben elegyítjük és így együtt hozzáadjuk a 2-klórazetidinon oldatához. A gyakorlatban előnyösen a 2-klórszulfínilazetidinon oldatához először hozzáadjuk a komplexképző vegyületet, azután pedig az ön(IV)-kloridot.

A jelen találmány szerinti eljárásnál a komplexképző vegyületeként előnyösen dietilétert, acetont és dietilketont használunk.

Az ön(IV)-klorid-2-klórszulfínilazetidinon-oxo-komplex szerkezete még nincs meghatározva, azonban úgy tűnik, hogy az ön(IV)-klorid és az azetidinon szulfínilcsoportjának oxigénatomja közötti koordinatív kovalens kötés van és hogy az 1-oxo-vegyület egy egyedüli koordinációs kötést alkot a centrális ónatommal. Azonban másféle kötés is lehetséges, például az azetidinon 3-helyén levő acilamido-csoport oxigénatomja az ónatommal szintén képezhet egy koordinációs kovalens kötést. Hasonlóképpen, az észtercsoport oxigénatomja egy koordinációs kovalens kötést kapcsolódhat az ónatomhoz.

A jelen találmány szerinti ciklizációs reakciónál olyan inert szerves oldószereket alkalmazhatunk, melyekben a 2-klórszulfínilazetidinon és az oxo-vegyület oldódik és amelyekben az ön(IV)-klorid legalább részlegesen oldódik. Az inert szerves oldószerek alapján véve nem poláros és előnyösen aromás oldószerek, mint például a benzol, klórbenzol, anizol, toluol, klórtoluol, a xilének és a tetralin; a cikloalkil szénhidrogén oldószerek mint például a ciklopentán, ciklohexán és hasonló szénhid-

rogének. A találmány szerinti eljárásnál felhasználás előtt az oldószert bármely szokásos módon szárítjuk például azeotrópos desztillációval (biner-desztilláció) vagy molekuláris szűrő segítségével, vagy valamely szokásos szárítószerrel, mint káliumkloriddal, kalcium-szulfáttal, nátriumszulfáttal és hasonlókkal. Előnyösen reagens minőségű oldószereket használunk.

A szóban forgó komplex vegyület előállítása körülbelül -15°C és 45°C közötti hőmérsékleten végezhető. A komplexet körülbelül 0°C és 20°C közötti hőmérsékleten állítjuk elő.

A szóban forgó eljárás egyik változata szerint a 2-klórszulfonilazetidinnak egy inert szerves oldószert mint például benzollal vagy toluollal készített oldatához kevertetés mellett hozzáadunk 1 mól szulfonilkloridra számítva körülbelül 1–1,5 mól oxo-vegyületet. Ezután egy mól szulfonilkloridra számított körülbelül 2–3 mól ón(IV)-kloridot adunk az elegyhez. A komplex vegyület szokásosan gyorsan kialakul. Általában a találmány szerinti eljárásnál kialakult komplex színes, a szín világos narancstól vöröses narancsig, barnáig terjedhet. A kivált komplexet ezután a reakcióedényben körülbelül 3–24 órán át kevertetjük, mely idő alatt a ciklizációs reakció végbemegy. Bár a ciklizáció már körülbelül 3 óra alatt is majdnem teljesen végbemegy, a komplexet hosszabb ideig kevertetjük azért, hogy a terméket jó kitermelésben nyerjük. Mialatt a ciklizációs reakció folyik, a komplexben észrevehető változás nem történik. A kevertetés után a komplexet az oldószertől elkülöníthetjük például szűréssel, centrifugálással vagy úgy, hogy az oldószert a komplexről dekantálhatjuk, és a komplexet ezután előnyösen egy megfelelő oldószertel mosuk, például petroléterrel, ciklohexánnal, toluollal, dietiléttel vagy acetonnal. A mosott komplexet egy alkalmas konténerben tárolhatjuk vagy előnyösen, elbontjuk és így a 3-exometiléncefem észter szulfoxidot nyerjük.

A komplex vegyület elbontása a találmány szerinti eljárásnál úgy történik, hogy a komplexhez hozzáadunk egy hidroxil-tartalmú vegyületet, például egy rövidszénláncú alkoholt, mint metilalkoholt vagy etilalkoholt. A komplex elbontható még vízzel vagy egy savval is, mint ecetsavval vagy híg sósavval; azonban ezekkel a szerekkel való bontás hidrogénklorid formájú vegyületet eredményez, mely a termékkel nemkívánt reakciókhoz vezethet. Előnyösen a komplexet egy rövidszénláncú alkoholhoz, például metilalkoholhoz adjuk hozzá. A komplex gyorsan elbomlik és így a 3-exometiléncefem észter szulfoxidnak sűrű (zagyszerű) iszapját, vagy szuszpenzióját nyerjük, mely általában fehér vagy majdnem fehér színű.

A fenti képletű 2-klórszulfonilazetidin-4-on vegyületeket az irodalomban már ismertették és az alábbi szabadalmi leírások szerint előállíthatók: Kukolja 4 081 440 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás, (1978. március 28.) és Chou 4 075 203 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás (1978. február 21.).

Az 1 általános képletű vegyületeket eddig az egyszerűség kedvéért mint 2-klórszulfonilazetidin-4-on vegyületeként említettük, azonban ezeket formálisan 1-azetidin-szubsztituált-butánsav-észtereként nevezzük. Például az az 1 általános képletű vegyület, ahol R egy benzil-csoport és R₁ terc-butilcsoport, azt terc-butil-3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenil-acetamido-1-azetidinil)-3-butenótnak nevezzük.

Előnyös kiindulási anyagok a 3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxi-acetamido-1-azetidinil)-3-butánsav észterei. Ezek előnyösen alkalmazható kiindulási anyagok, mert olyan 3-exo-metiléncefem-szulfoxid-észtereket képeznek, amelyek antibiotikumok előállításában különösen értékes intermedierek.

Előnyösen a jelen találmány szerinti tökéletesített eljárás kivitelezése úgy történik, mint annak a két műveletből álló reakciónak a második lépése, amellyel egy penicillin-szulfoxid-észtert először átalakítunk 2-klórszulfonilazetidinná, amelyet anélkül, hogy izolálnánk, felhasználunk a találmány szerinti eljárásnál, mint azt már leírtuk és így egy 3-exometiléncefem-szulfoxid észtert nyerünk. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárás egy előnyös változata magába foglalja a nem izolált 2-klórszulfonilazetidinon ciklizációját, melyet egy penicillin-szulfoxid észterrel és egy N-klórozószertel, egy keresztkötésű polivinilpiridin jelenlétében, a fentiekben ismertetett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítunk elő.

Az eljárás egy előnyös változatánál, p-nitro-benzil-6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot reagáltatunk körülbelül 1,1 mól ekvivalens N-klórfálmiddal, vízmentes toluolban, 1 g penicillin-szulfoxidra számított körülbelül 1–3 g körülbelül 2–5% keresztkötéssel rendelkező poli(4-vinilpiridin)divinilbenzol jelenlétében. A reakció kivitelezése a következőképpen történik: visszafolyatódó hűtővel ellátott edényben körülbelül 100 percen át tartó forralás után a szuszpenziót szűrjük azért, hogy az oldhatatlan kopolimert és ftalimidet eltávolítsuk, és a szűrletet, mely a p-nitrobenzil-3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-azetidinil)-3-butenótot tartalmazza, körülbelül 0 és 10°C közötti hőmérsékletre lehűtjük. A hideg szűrletet körülbelül 1 mól ekvivalens dietiléttel, majd körülbelül 2–2,5 mól ekvivalens ón(IV)-kloridot adunk. Az ón(IV)-klorid hozzáadása után a szulfonilklorid—ón(IV)-klorid—oxo-komplex a hideg szűrletből kicsapódik; a reakcióelegyet azonban még 3–24 órán át kevertetjük azért, hogy biztosítsuk a komplex teljes kialakulását. Ezután a komplex vegyületet szűrjük, a szűrőn egy alkalmas oldószertel, így szénhidrogén oldószertel, mint például pentánnal vagy hexánnal mosuk, majd lassan hozzáadjuk metilalkoholhoz, és ez a komplex bomlását és a p-nitrobenzil 7-fenoxi-acetamido-3-exometiléncefem-3-karboxilát-1-oxid kialakulását eredményezi. A termék szuszpenzióját körülbelül 2–4 órán át kevertetjük, szűrjük, a szűrőn levő terméket alkalmas módon mosuk és szárítjuk.

A jelen találmány szerinti eljárással nyert termék általában olyan minőségű, mely további tisztítást nem igényel, mielőtt ezt az antibiotikum előállítására felhasználnánk. Azonban, ha szükséges, a terméket egy megfelelő oldószertől átkristályosíthatjuk azért, hogy fokozzuk annak tisztaságát.

A találmány szerinti eljárás fenti említett előnyös változatát a II reakcióvázlat szemlélteti, ahol 1/ poli(4-vinilpiridin)-divinilbenzol körülbelül 2% keresztkötéssel.

Az I. táblázatban 3-exometiléncefem-szulfoxidok ki-termelését tüntettük fel, melyeket egy megfelelő 2-klórszulfonilazetidinnak ón(IV)-klorid katalizált ciklizációs reakciója során, jellegzetes oxo-vegyület jelenlétében nyertünk. Minden példánál 50 g nitrobenzil-6-

-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot alakítottunk át a megfelelő 2-klórszulfonilazetidionon-p-nitrobenzil-észterre N-klórtálímiddel, toluolban, refluxálási hőmérsékleten, körülbelül 2% keresztkötést tartalmazó poli(4-vinilpiridin)-divinilbenzol jelenlétében. A reakció terméke a 3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidil)-3-butenóat. Az oldhatatlan polimert és a ftalimidet a reakcióközezből kiszűrtük, és a 2-klórszulfonilazetidionon észtert (45,4 g)

ón(IV)-kloriddal, 1 mól 2-klórszulfonil-vegyületre számított körülbelül 1 mól oxo-vegyület jelenlétében ciklizáltuk. Minden példánál a komplex vegyületet elkülönítettük, mostuk és metilalkohollal elbontottuk. A 3. oszlopban az egyes kísérleteknél nyert komplex vegyület minőségét tüntettük fel. A 4. oszlop az egyes kísérleteknél nyert termék, a p-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid olvadáspontját tartalmazza.

I. táblázat
Oxo vegyületek a ciklizációs reakcióban

Oxo vegyület	Kitermelés ¹ , %	Kitermelés (%) HPLC ²	A komplex állapota	Olvadáspont, °C
Dietiléter	71,7	97,3	laza por	196,5
Di-n-butil-éter	65,8	—	ragacsos szilárd	196,5—197
Tetrahidrofuran	61,9	96,2	laza por	193,5—194
Tetrahidropirán	60,9	—	enyhén gumiszerűen szilárd	196—197
Ketonok				
Aceton	68,9	96,3	laza por	192—193
Metiletil-ke-ton	66,0	96,6	laza por	196—197
Dietil-ke-ton	68,0	96,1	laza por	195—196
Metil-n-propil-ke-ton	63,7	96,8	enyhén gumiszerűen szilárd	196,5—197
Metil-izo-propil-ke-ton	64,6	96,2	laza por	194,5—196
Metil-izobutil-ke-ton	63,0	95,1	laza por	195—196
Ciklohexanon	61,9	—	laza por	196—197
Foszfin oxidok				
Trifenilfoszfin-oxid	99,0	58,8	laza por	192—197

¹ (p-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid a penam-szulfidból)-ra számítva a kitermelés súly%-ban;

² a ciklizált terméknek nagy teljesítményű folyadék kromatográfiás vizsgálata

Oszlop: 25 cm × 4 mm belső átmérőjű Merk RP18.

Oszlop oldószer: 530 ml H₂O, 300 ml THF, 150 ml metanol és 20 ml ecetsav, mely literenként 1,1 g oktánszulfon-sav nátrium.

Mennyiség: 2 ml/perc.

Mintaméret: 8 mg/25 ml vízmentes ecetsav vagy hangyasav.

A szóban forgó eljárással előállított 3-exometilén-cefem-szulfoxid-észterek hasznos intermedierek a cefalosporin antibiotikumok előállításánál. Például a terméket reagáltathatjuk ózonnal miáltal egy 3-hidroxi-3-cefem-szulfoxid-észtert nyerünk, mely utóbbi valamely szokásos módon szulfoxiddá redukálható, az így előállított 3-hidroxi-3-cefem-észtert reagáltathatjuk diazometánnal vagy foszfortrikloriddal dimetilformamid jelenlétében és így egy 3-metoxi-3-cefem-észtert vagy egy 3-klór-3-cefem-észtert nyerünk. Az észterek dezészterezésével a 3-metoxi-3-cefem antibiotikumot kapjuk, ahogyan azt Chauvette a 3 917 587 számú és a 3 917 588 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásában ismerteti, vagy a 3-klór-3-cefem antibiotikumot nyerjük, melyet Chauvette a 3 925 372 és a 3 962 227 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásában ismertet.

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárás további szemléltetésére szolgálnak.

Az alábbiakban egy 2-klórszulfonilazetidion-4-on-észter előállítására leírunk egy példát, mely reakciót ke-

resztkötésű poli(4-vinilpiridin)-divinilbenzol jelenlétében és ennek ciklizációját ón(IV)-kloriddal a leírásban ismertetett valamely komplexképző vegyület hozzáadása nélkül végezzük.

1. példa

Két liter gradiens minőségű toluolt Dean—Stark vízscapdával ellátott edényben visszafolyatás mellett forralunk, amíg 200 ml folyadék gyűlik össze, és ezt elöntjük. A melegítést megszüntetjük és hozzáadunk 250 g poli(4-vinilpiridin)-divinilbenzolt, mely körülbelül 2% keresztkötésű, 50,2 g p-nitrobenzil-6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot és 20 g N-klór-ftalimidet. A szuszpenziót gyorsan újból felfelelgetjük forrásig és a forralást visszafolyatás mellett kevertetéssel körülbelül 100 percen át folytatjuk, majd a reakcióelegyet körülbelül 10 °C-ra lehűtjük és még 10 percig kevertetjük. A szuszpenziót ezután a kopolimer

és a ftálimid eltávolítása céljából szűrjük és a hideg szűrletet, mely a 3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidil)-3-butenóatot (39 g) tartalmazza, hozzáadjuk 25 ml ón(IV)-klorid és 25 ml toluol hideg oldatához. A kialakult gyengén vörösesnarancs színű komplexet jégfürdő hőmérsékletén 1 órán át, majd szobahőmérsékleten körülbelül 16 órán át kevertetjük.* A komplex vegyületet szűrjük, 200 ml pentánnal mossuk és szárítjuk, ezután lassan hozzáadjuk 300 ml metilalkoholhoz, és így a termék a p-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-on szuszpenziója kialakul. A szuszpenziót jégfürdőben 7 órán át kevertetjük és szűrjük, 50 ml metilalkohollal 50 ml dietiléttel val-mosás és vákuumban történő szárítás után 29,7 g (59,5%-os kitermelés) terméket nyerünk, melynek olvadáspontja körülbelül 187–188,5 °C. A következő példa az előző példa ismétlése azzal a különbséggel, hogy a penicillin szulfoxidot kétszeres koncentrációban alkalmazzuk.

2. példa

Két liter reagens minőségű toluolt Dean–Stark vízgőzcsapdával ellátott edényben refluxálva szárítjuk, míg 200 ml folyadék gyűlik össze és ezt elöntjük. A melegítést megszüntetjük és a forró toluolhoz hozzáadunk 50 g poli(4-vinilpiridin)-divinilbenzol kopolimert (körülbelül 2% keresztkötésű), 38,4 g N-klórtálmidet és 100,3 g p-nitrobenzil-6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot. A szuszpenziót a refluxálási hőmérsékletre melegítjük, 100 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 10 °C-ra lehűtjük. A szuszpenziót [mely 69 g 3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidil)-3-butenóatot tartalmaz] 10 percig tartó kevertetés után 50 ml ón(IV)-klorid és 50 ml toluol oldatába szűrjük. A világos narancsszínű komplex, jégfürdő hőmérsékletén egy órán át tartó és szobahőmérsékleten körülbelül 16 órán át tartó kevertetés után alakul ki. Ezután a komplex vegyületet szűrjük, pentánnal mossuk és a szűrőn részben megszáritjuk. A komplexet lassan hozzáadjuk 600 ml metilalkoholhoz és így kialakul a termék, a p-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid szuszpenziója. A szuszpenziót jégfürdő hőmérsékletén 7 órán át kevertetjük, szűrjük, egyesítjük és így módon 54,0 g (54,1%-os kitermelés) terméket nyerünk, melynek olvadáspontja körülbelül 193,5–194 °C.

3. példa

Ez a példa a találmány szerinti eljárás egy változata, melynél a kiindulási anyag koncentrációja ugyanaz, mint a 2. példában (1 g/18 ml toluol) és a ciklizációs művelet során oxo-vegyületként dietiléttel használunk.

1800 ml reagens minőségű toluolhoz, melyet az előző példában leírtak szerint szárítottunk, amíg forró, hozzáadunk 100,3 g p-nitrobenzil-6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot, 50 g poli(4-poli-vinilpiridin)-divinilbenzol kopolimert (körülbelül 2% keresztkötésű), és 38,4 g N-klórtálmidet. A szuszpenziót refluxálási hőmérsékletre felmelegítjük és 100 percig refluxáljuk, majd 10 °C-ra lehűtjük és 10 percig kevertetjük. A reakció előrehaladását NMR-spektrumon kö-

* A komplex vegyület színe világosbarnára változik.

vetjük nyomon, mely ekkor a szulfonilklorid kialakulását körülbelül 90%-os kitermelésben mutatja. A szuszpenziót szűrjük és a szulfonilklorid tartalmú szűrletet jégfürdőben lehűtjük.

- 5 A szulfonilklorid kialakulását, a p-nitrobenzil-3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidil)-3-butenóat jelenlétét az alábbi NMR-adatok igazolják:

NMR (CDCl₃):

- 10 δ 1,93 (s, 3H, vinil metil),
 δ 4,33 (s, 2H, oldallánc —CH₂—),
 δ 5,03–5,13 (m, 3H CH=C—CH—)
 δ 5,30 (s, 2H, észter metilén),
 15 δ 5,57 (d, 1H, J=4,5 cps, C—2H β -laktám-on)
 δ 6,30 (q, 1H, J=4,5 cps és 9,0 cps, C—3H β -laktám-on),
 δ 6,8–7,0 (m, 5H, oldallánc aromás),
 δ 7,20–8,23 (2d, 4H, J=9,0 cps, észter aromás)
 20 δ 7,82 (bs, 1H, NH).

A hideg szuszpenziót a kopolimer és a ftálimid eltávolítása céljából szűrjük, a szűrletet, mely a 2-klórszulfonil-azetidil-4-on-észtert tartalmazza, jégfürdőben lehűtjük. Először 18,28 ml dietiléttel, majd 50 ml ón(IV)-kloridot adunk a hideg szűrlethez. A kialakult világos narancsvörös komplexet jégfürdő hőmérsékleten 30 percig, ezután szobahőmérsékleten körülbelül 16 órán át kevertetjük. A komplex kismértékű színváltozása figyelhető meg.

- 30 A komplexet szűrjük, a szűrőn 400 ml hexánnal mossuk és levegőn szárítjuk, majd lassan kevertetés közben 600 ml metilalkoholhoz hozzáadjuk és így a p-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid szuszpenziója keletkezik.

- 35 A szuszpenziót 0 °C-on 4 órán át kevertetjük, majd szűréssel a terméket egyesítjük, melyet 100 ml metilalkohollal mosunk és vákuumban szárítunk. A kitermelés 76,15 g (76,2%-os kitermelés), az olvadáspont körülbelül 194,5–195 °C.

4. példa

- 45 Ennél a példánál ugyanazt a penicillin szulfoxid észtert, klórozószert és kopolimert, ugyanolyan mennyiségben alkalmazzuk, valamint ugyanolyan mennyiségű toluolt használunk fel, mint az előző példában, és az előző példa szerinti dietiléttel itt 12,9 ml acetonnal helyettesítjük. Így módon 72,63 g (72,7%-os kitermelés) p-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxidot nyerünk, melynek olvadáspontja körülbelül 195 °C.

5. példa

p-Nitrobenzil-7-fenilacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid

- 60 300 ml reagens minőségű toluolt Dean–Stark vízgőzcsapdával ellátott edényben desztillálunk, 30 ml folyadéknak a vízgőzcsapdából való eltávolítása után a fűtést megszüntetjük és 2,5 g poli(4-vinilpiridin)-divinilbenzolt (körülbelül 2% keresztkötésű) adunk hozzá.

A szuszpenziót néhány percig visszafolytatás mellett forraljuk a víz, mely a polimerrel együtt a reakcióelegybe kerülhetett, eltávolítása céljából. Ezután a melegítést újból megszüntetjük és amíg a szuszpenzió forró, hozzáadunk 7,28 g p-nitrobenzil-6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot és 2,88 g N-klór-ftálimidet. Az elegyet forrásig melegítjük, 100 percig refluxáljuk, majd a sötét színű szuszpenziót 10 °C-ra lehűtjük és az oldhatatlan polimer és a ftálimid eltávolítása céljából szűrjük. A reakcióterméket, a p-nitrobenzil-3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidín)-3-butenóatot körülbelül 78%-os kitermelésben kapjuk. A szulfonilklorid azonosságát az NMR-adatok igazolják:

NMR (CDCl₃):

δ 1,80 (2, 3H, vinil metil),

δ 3,57 (s, 2H, oldallánc CH₂),

δ 5,0–5,13 (m, 3H, CH₂=C–CH–),

δ 5,20 (s, 2H, észter CH₂),

δ 5,43 (d, 1H, J=4,5 cps, C–2H β-laktám-on),

δ 6,42 (q, 1H, J=4,5 és 9 cps, C–3H β-laktám-on),

δ 7,13 (s, 5H, oldallánc aromás),

δ 7,4 és 8,18 (2d, 4H, J=8 cps, észter aromás).

A reakcióelegyhez 1,37 ml (0,013 mól) dietilétert és 3,75 ml (0,032 mól) ón(IV)-kloridot adva barna színű oldhatatlan komplexet nyerünk, melyet jégfürdő hőmérsékletén 30 percig és szobahőmérsékleten körülbelül 16 órán át kevertetünk. A csokoládébarna komplexet szűrjük, 60 ml hexánnal mossuk, majd lassan 45 ml metilalkoholhoz hozzáadjuk és így kialakul a termék, a p-nitrobenzil-7-fenilacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid szuszpenziója. A termék szuszpenzióját jégfürdő hőmérsékletén 4 órán át kevertetjük, szűrjük, 15 ml metilalkohollal mossuk és vákuumban szárítjuk. Így módon 4,3 g (59,3%-os kitermelés) száraz terméket nyerünk, melynek olvadáspontja acetontól történő átkristályosítás után körülbelül 208–208,5 °C.

6. példa

2,2,2-Triklóretil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxid

800 ml toluóllal Dean–Stark vízcspadával ellátott edényben, bimer desztillációt végzünk és a vízcspadából 80 ml folyadékot eltávolítunk. A melegítést megszakítjuk és 6,68 g poli(4-vinilpiridin)divinilbenzolt (mely körülbelül 2% keresztkötést tartalmaz), 20 g 2,2,2-triklóretil-6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-karboxilát-1-oxidot és 7,74 g N-klórftálimidet adunk a forró toluolhoz. A szuszpenziót felfelemelegítjük a refluxálási hőmérsékletre, 100 percig refluxáljuk, majd jégfürdőben körülbelül 20 percig hűtjük. A hideg szuszpenziót szűrjük a kopolimer és a ftálimid eltávolítása céljából és ezután a szűrletet jégfürdőben lehűtjük. A termék a szulfonilklorid 2,2,2-triklóretil-3-metil-2-(2-klórszulfonil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidín)-3-butenóat körülbelül 83%-os kitermelésben nyerhető. Az NMR-adatok a következők:

NMR (CDCl₃):

δ 1,95 (s, 3H, vinil metil),

δ 4,52 (s, 2H, OCH₂–),

δ 4,66 (d, 2H, J=2 cps, –CH₂CCl₃),

δ 5,07–5,33 (m, 3H, CH₂=C–CH–),

δ 5,33 (d, 1H, J=4,5 cps, C–2H β-laktám-on),

δ 6,28 (q, 1H, J=4,5 és 10 cps, C–3H β-laktám-on),

δ 6,83–7,47 (m, 5H, C₆H₅–O–),

δ 8,06 (1H, d, J=10 cps NH).

A hideg szűrlethez 3,66 ml dietilétert, majd kevertetés közben 10 ml ón(IV)-kloridot adunk. Körülbelül 1 órán át tartó kevertetés után a komplex kezd kiválni. A sötét színű komplex szuszpenzióját szobahőmérsékleten egy éjszaka át kevertetjük, ezután szűrjük és 80 ml hexánnal mossuk. Az így nyert, csereszínű homokhoz hasonló komplexet hozzáadjuk 120 ml metilalkoholhoz és az elegyet jégfürdőben lehűtjük. Ha 4 órán át tartó kevertetés után a termék nem válik ki a reakcióelegyből, akkor a metilalkohol térfogatát párologtatással az eredeti térfogat 1/3-ára csökkentjük. A koncentrátumot etilacetátban feloldjuk és az oldatot kétszer 5%-os vizes nátriumkarbonáttal és vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A megszáritott oldatot szárazra bepároljuk és így módon barna habként 15,62 g nyers terméket a 2,2,2-triklóretil-7-fenoxiacetamido-3-exometiléncefem-4-karboxilát-1-oxidot állítjuk elő.

A terméket 60 ml metilalkoholban szuszpendáljuk és a szuszpenziót körülbelül 50 °C hőmérsékletre felfelemelegítjük, miáltal egy oldatot nyerünk. Szobahőmérsékletre történő lehűtésekor a termék kikristályosodik. A kristályos csapadékot szűrjük és szárítjuk és így módon 1,9 g terméket nyerünk, melynek olvadáspontja 143,5–144 °C.

NMR (CDCl₃):

3,75 (q, 2H, J=4 és 18 cps, C₂H),

4,58 (s, 2H, oldallánc CH₂),

4,83 (d, 2H, J=1,5 cps, triklóretil észter CH₂),

4,95 (d, 1H, J=4,5 cps, C₆H),

6,06 (q, 1H, J=4,5 és 11 cps, C₇H),

5,53 (s, 1H, C₄H),

5,42 és 5,87 (2s, =CH₂),

8,16 (d, 1H, J=11 cps, NH) és

6,83–7,50 (m, 5H, aromás H) delta.

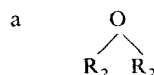
Szabadalmi igénypontok

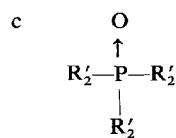
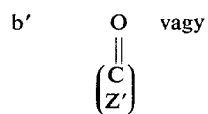
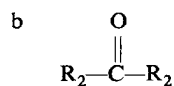
1. Eljárás 2 általános képletű 3-exometiléncefem-szulfonid-észter előállítására, ahol a képletben

R jelentése fenoximetil- vagy benzilcsoport és

R₁ jelentése egy karbonsav-védőcsoport, azaz adott esetben szubsztituált fenil-csoporttal vagy halogén-atomokkal szubsztituált rövidszénláncú alkil-csoport, előnyösen p-nitro-benzil- vagy 2,2,2-triklóretil-csoport,

vízmentes körülmények között, egy inert szerves oldószerben valamely 1 általános képletű 2-klórszulfonil-azetidín-4-ont ón(IV)-kloriddal elegyítünk, komplexképző vegyület jelenlétében, a kapott komplexet elválasztjuk és a 2 általános képletű vegyületét bontjuk, azzal jellemezzük, hogy a komplexképzést valamely





általános képletű komplexképző vegyület jelenlétében végezzük, ahol a fenti képletekben
 R_2 jelentése valamely 1—4 szénatomos alkilcsoport;
 R'_2 jelentése fenilcsoport;
 Z jelentése $-(\text{CH}_2)_m-$ csoport;

m jelentése 4 vagy 5; és
 Z' jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ csoport, ahol
 n jelentése 3 és 6 közötti egész szám.

5 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy komplexképző vegyület-

ként valamely $\text{R}_2-\text{O}-\text{R}_2$ vagy $\text{R}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2$ általános képletű vegyületet használunk, ahol R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

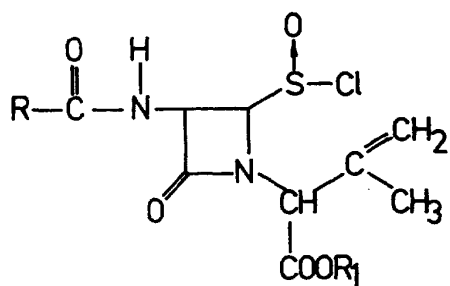
3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy komplexképző vegyületként dietil-étert használunk.

15 4. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy komplexképző vegyületként acetont vagy dietil-ketont használunk.

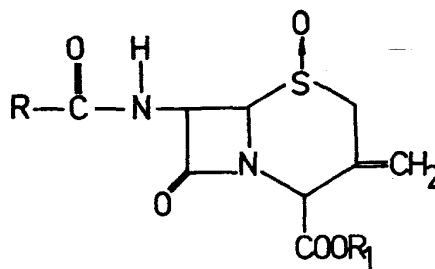
5. Az 1—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy inert szerves oldószerként toluolt használunk.

20

(2 db rajz 8 képlettel)

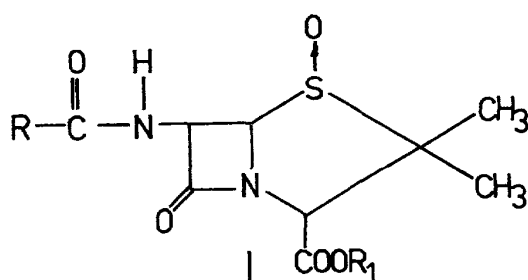


(1)

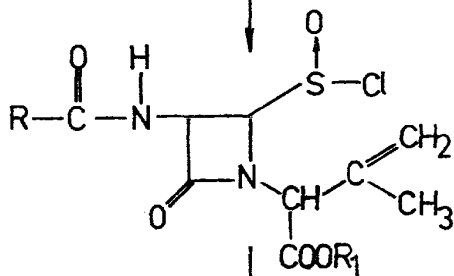


(2)

I. Reakció vázlat

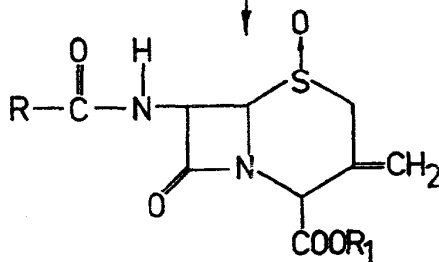


N-klórhalogénező szer



180745
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 501/22

Friedel-Crafts katalizátor



II. Reakció vázlat

