

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65 973

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.IX.1968 (P 129 253)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.IX.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 99/22

UKD

Współtwórcy wynalazku: Erling Knud Frederiksen, Wagn Ole Gotfredsen

Właściciel patentu: Løvens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab,
Ballerup (Dania)

Sposób wytwarzania nowych estrów α -aminobenzylopenicyliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów α -aminobenzylopenicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0—4, A oznacza niepodstawiony lub podstawiony rodnik alifatyczny, alicykliczny, aromatyczny lub heterocykliczny, a C* oznacza aromatyczny atom węgla. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli tych estrów z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami.

W szczególności, A we wzorze 1 oznacza alifatyczny rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, nasycony lub nienasycony, o 1—6 atomach węgla, taki jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, II-rzęd. i III-rzęd. butyl, pentyl, heksyl i tym podobne, alicykliczny, karbocykliczny rodnik o 3—10 atomach węgla w pierścieniu, którego pierścień lub pierścienie są nasycone, bądź zawierają jedno lub dwa wiązania podwójne, w zależności od liczby atomów węgla, taki jak cyklopentyl, cykloheksyl, 1-adamantyl, 1-dwucyklo-(2,2,2)-oktyl, cyklopentenyl, cykloheksenyl, w których wiązanie etylenowe może się znajdować w pozycji 2,3- lub 3,4-, rodnik aromatyczny, taki jak monocykliczny, karbocykliczny rodnik aryłowy, na przykład podstawiony lub niepodstawiony rodnik fenyłowy, dwupierścieniowy karbocykliczny rodnik aryłowy, na przykład podstawiony lub niepodstawiony rodnik 1- lub 2-naftyłowy, heterocykliczny rodnik aryłowy o 5—10 atomach węgla w pierścieniu, taki jak pirydył, pirazynyl, piramidyl, tienyl,

2

furył lub chinolil, w których heteroatom może się znajdować w którejkolwiek pozycji i które mogą być dalej podstawione w jednej lub kilku spośród pozostałych pozycji.

5 Rodnik A może być też podstawiony innymi podstawnikami, jak niższy alkil, na przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl i tym podobne, niższa grupa alkoksylowa, na przykład metoksy, etoksy i tym podobne, niższa grupa alkilotowa, na przykład metylomerkapto lub etylomerkapto, niższa grupa chlorowcoalkilowa, na przykład jedno-, dwu- lub trójfluorometyl, jedno-, dwu- lub trójchlorometyl lub homologi etylowe i odpowiednie pochodne bromowe, atomy chlorowca, na przykład 15 fluoru, bromu lub jodu oraz grupy nitrowe. Podstawniki te mogą zajmować wszystkie dostępne pozycje. Sole estrów wytwarzanych sposobem według wynalazku wytwarza się z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas jodowodorowy, kwas siarkowy i tym 20 podobne oraz z kwasami organicznymi, takimi jak kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas maleinowy i tym podobne.

25 Dzięki obecności asymetrycznego atomu węgla w bocznym łańcuchu związków o ogólnym wzorze 1, związki te występują w dwóch postaciach epimerycznych, przy czym zakres wynalazku obejmuje wytwarzanie obu tych postaci oraz ich mieszanin racemicznych. Postać otrzymanego produktu zależy od zastosowanych substancji wyjściowych 30

oraz od metody sprzęgania. Mieszaniny postaci epimerycznych rozdziela się drogą krystalizacji frakcyjnej lub innymi znanymi metodami.

Jak wiadomo, odporna na działanie kwasów α -aminobenzylpenicylina jest antybiotykiem o szerokim zastosowaniu. Wadą tego antybiotyku jest jego niedostateczna przyswajalność przez organizm w przypadku stosowania doustnego. Wynalazek ma na celu opracowanie sposobu wytwarzania nowych, antybiotycznie aktywnych pochodnych α -aminobenzylpenicyliny, przewyższających α -aminobenzylpenicylinę stopniem przyswajalności i innymi podobnymi cechami.

Acyloksymetylowe estry niektórych penicylin są znane na przykład z holenderskiego opisu patentowego nr 6405981, z którego wynika, że w przypadku stosowania doustnego, estry te są praktycznie nieprzyswajalne. Wyjątkiem jest ester acetoksymetylowy benzylopenicyliny, który jest w pewnym stopniu przyswajalny i daje niskie lecz długotrwałe stężenia antybiotyku we krwi. Jest więc zjawiskiem nieoczekiwanym fakt, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w przypadku stosowania doustnego dają wyjątkowo wysokie stężenie α -aminobenzylpenicyliny we krwi i tkankach, będące wynikiem dostatecznej absorpcji i szybkiej hydrolizy w organizmie.

Związki o wzorze 1 wytwarza się według wynalazku w ten sposób, że w pierwszym etapie procesu α -podstawioną pochodną benzylopenicyliny o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 według schematu 1. We wzorach występujących w tym schemacie n i A mają wyżej podane znaczenie, R oznacza grupę aminową, podstawioną grupę aminową lub grupę, która może być przekształcona w grupę aminową, zaś grupy $-\text{COOY}$ i $\text{X}-\text{CH}_2-$ oznaczają rodniki, które mogą reagować ze sobą tworząc grupę $-\text{COO}-\text{CH}_2-$. W rodnikach tych Y oznacza na przykład atom wodoru lub metalu alkalicznego albo III-rzędową grupę aminową, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, grupę acyloksylową o 1–16 atomach węgla, rodnik alkilosulfonyloksylową lub rodnik arylosulfonyloksylowy. W wyniku tej reakcji otrzymuje się estry α -R-podstawionych benzylopenicylin o wzorze 4, w którym R, A i n mają wyżej podane znaczenie.

Ogólnie biorąc, podstawnik R dobiera się z grupy rodników, które po przeprowadzeniu powyższej reakcji mogą być przekształcone w grupę aminową sposobem nie powodującym rozpadu cząsteczki przy grupie estrowej lub przy pierścieniu laktonowym. Podstawnik R oznacza na przykład takie grupy, jak grupa azydowa, grupa nitrowa lub atomy chlorowca, na przykład bromu. Szczególnie korzystne jest stosowanie substratu o wzorze 2, w którym R oznacza podstawioną grupę aminową o wzorze $\text{Z}-\text{NH}-$, w którym Z oznacza podstawnik benzylksykarbonylowy, β , β , β -trójchloroetyloksykarbonylowy lub aliloksykarbonylowy, podstawnik zawierający siarkę, na przykład rodnik trytylosulfonylowy, arylosulfonylowy, taki jak o-nitrofenylosulfonylowy, bądź podstawnik trójfenylometylowy (zwany również trytylem, III-rzęd. butoksykarbonylowy lub rodnik otrzymany przez

poddanie wolnej grupy aminowej reakcji ze związkiem β -dwukarbonylowym, takim jak acetyloacetone, estry kwasu acetylooctowego lub benzoiloacetone, w wyniku której powstają enaminy lub zasady Schiffa. Ogólnie biorąc, rodnikiem Z może być każda grupa, która daje się odszczepiać drogą redukcji, hydrolizy łagodnym kwasem lub drogą innych łagodnie przebiegających reakcji.

Związki wyjściowe o wzorze 2 występują w dwóch postaciach epimerycznych. W zależności od tego, czy stosuje się epimer D czy epimer L związku wyjściowego, otrzymuje się odpowiednią postać epimeryczną produktu. W przypadku stosowania mieszaniny racemicznej związku wyjściowego, otrzymuje się równie mieszaninę racemiczną, którą można rozdzielić na przykład drogą krystalizacji frakcyjnej.

Do wytwarzania związków wyjściowych o wzorze 2, stosuje się metody znane w chemii peptydów, na przykład konwersję kwasu fenylooctowego w R-podstawiony kwas fenylooctowy, gdzie R ma wyżej podane znaczenie, a następnie reakcję reaktywnej pochodnej tego związku z kwasem 6-aminopenicylanowym, w którym grupa aminowa może być grupą wolną lub podstawioną, na przykład rodnikiem trójmetylosililowym. Niektóre związki wyjściowe o wzorze 2 można również wytwarzać z α -aminobenzylpenicyliny lub jej soli.

Wytwarzanie związków wyjściowych o wzorze 3 jest znane z literatury fachowej. Spośród wspomnianych metod wymienić można reakcję halogenku kwasowego z paraformaldehydem, opisaną na przykład w J.A.C.S. 43 (1921), str. 660, lub chlorowanie estrów metylowych, opisaną na przykład w Acta Chem. Scand. 20 (1956), str. 1273 i w podanej tam bibliografii.

Reakcję związków o wzorze 2 ze związkami o wzorze 3 prowadzi się w temperaturze pokojowej lub niższej albo stosując łagodne podgrzewanie do temperatury nie przekraczającej temperatury wrzenia rozpuszczalnika, w zależności od rodzaju podstawników X i Y. Jako rozpuszczalniki stosuje się rozpuszczalniki organiczne, takie jak aceton, dioksan, czterowodorofuran, chlorek metylenu i dwumetyloformamid, lub mieszaniny tych rozpuszczalników z wodą. Produkty reakcji są substancjami krystalicznymi lub oleistymi i mogą być stosowane w następnym etapie procesu bez oczyszczania. Drogą kilkukrotnego wytrącania, produkty oleiste przekształca się w produkty krystaliczne lub bezpostaciowe.

Następny etap procesu, w którym grupa R zostaje przekształcona w grupę aminową, prowadzi się różnymi metodami znanymi z syntezy peptydów, przy czym dobór odpowiedniej metody zależy od znaczenia grupy R. Gdy R oznacza grupę o wzorze $\text{Z}-\text{NH}-$, w którym Z oznacza benzylksykarbonyl lub jego pochodne albo trityl, odpowiednią metodą jest uwodornianie katalityczne, które prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym lub nieco wyższym, w rozpuszczalniku organicznym nie ulegającym redukcji w mieszaninie takiego rozpuszczalnika z wodą. Jako katalizatory stosuje się korzystnie metale szlachetne, takie jak pallad lub pla-

tyna bądź nikiel Raney'a, przy czym można również stosować inne katalizatory.

W przypadku, gdy Z oznacza β , β , β -trójchloroetyloksykarbonyl, stosuje się korzystnie redukcję z zastosowaniem cynku w kwasie octowym. W przypadku, gdy Z oznacza rodnik siarkowy, enaminę lub zasadę Schiffa, korzystną metodą jest hydroliza z zastosowaniem łagodnego kwasu, na przykład przy pH około 2 w rozcieńczonym roztworze chlorowodoru w uwodnionym acetonie. Gdy Z oznacza III-rzęd. rodnik butoksykarbolowy, rodnik ten usuwa się najkorzystniej za pomocą kwasu mrówkowego w temperaturze pokojowej.

Znany z literatury jest również sposób usuwania rodnika o-nitrofenylosulfenylowego przez odszczepianie nukleofilowego atomu siarki w grupie sulfenamidowej, przy czym najlepsze rezultaty osiąga się stosując do tego celu jodek sodowy lub potasowy, tiosiarczan sodowy, wodorosiarczek sodowy, dwutlenin sodowy lub tiocyjanian potasowy. Inne grupy sulfonamidowe rozszczepia się w ten sam sposób. Gdy R oznacza grupę azydową lub grupę nitrową albo atom chlorowca, a zwłaszcza atom boru, grupy takie przekształca się w wolne grupy aminowe znanymi metodami, a mianowicie grupę azydową i grupę nitrową drogą katalitycznego uwodarniania z zastosowaniem metalu szlachetnego lub niklu Raney'a jako katalizatora albo drogą redukcji elektrolitycznej, a atom chlorowca — drogą aminowania, na przykład z zastosowaniem sześciometylenoczteroaminy.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że pochodną α -podstawionego kwasu fenyllooctowego o wzorze 5 poddaje się reakcji z estrem kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze 6 według schematu 2. Jeżeli R we wzorze 5 oznacza grupę aminową, wówczas w wyniku tej reakcji otrzymuje się związek o wzorze 1, a gdy R oznacza podstawioną grupę aminową lub grupę, która może być przekształcona w grupę aminową, wówczas otrzymuje się związek pośredni o wzorze 4, który następnie przekształca się w związek o wzorze 1 na drodze przekształcenia podstawnika R w grupę aminową. We wzorze 6 symbole n i A mają znaczenie podane dla wzoru 1, a rodnik $-\text{CO}-\text{Y}^1$ we wzorze 5 i rodnik $\text{X}^1-\text{NH}-$ we wzorze 6 oznaczają grupy, które reagując ze sobą tworzą mostek $-\text{CO}-\text{NH}-$.

Grupa $-\text{CO}-\text{Y}^1$ oznacza na przykład halogenek kwasowy, taki jak chlorek lub bromek, bezwodnik kwasowy, mieszany bezwodnik z kwasem alkilokarbonowym, na przykład kwasem izobutylokarbonowym, kwasem karboksylowym, kwasem nieorganicznym lub sulfonowym, albo rodnik otrzymany w wyniku reakcji α -podstawionego kwasu fenyllooctowego z karbodwuimidem, N,N^1 -karbonyldwuimidazolem lub innym związkiem o podobnej funkcji. Rodnik X^1 oznacza wodór lub grupę trójalkilosililową, przy czym alkil zawiera nie więcej niż 5 atomów węgla. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym lub jego mieszaninie z wodą, w niskiej lub nieco podwyższonej temperaturze.

Jako rozpuszczalnik stosuje się chlorek metylenu, chloroform, octan etylu, aceton, dwumetylo-

formamid lub dwumetyloacetamid, eter czterowodorofuran, dioksan i inne podobne rozpuszczalniki obojętne. Produkty reakcji wyosabnia się w sposób konwencjonalny, na przykład przez wytrącanie lub przez usuwanie rozpuszczalnika, a następnie ponowne przekrystalizowanie z rozpuszczalnika. Związki wyjściowe o wzorze 5 wytwarza się metodami znanymi z syntezy peptydów.

Związki o wzorze 6 są nowymi związkami pośrednimi w syntezie związków o wzorze 1. Związki te wytwarza się przez poddanie reakcji kwasu 6-aminopenicylanowego w postaci soli, na przykład soli z metalem alkalicznym lub soli trójetyloamoniowej, z estrem chlorowcometylowym o wzorze 7, w którym B_2 oznacza chlorowiec, korzystnie atom chloru lub bromu, albo rodnik sulfonyloksylowy, na przykład metanosulfonyloksylowy lub toluenosulfonyloksylowy, a n i A mają wyżej podane znaczenie. Kwas 6-aminopenicylanowy może być stosowany w zwykłej postaci, lub grupa 6-aminowa może być podczas procesu estryfikacji chroniona podstawnikiem, przy czym odpowiednimi podstawnikami są tylko te rodniki, które mogą być łatwo usunięte bez naruszenia pierścienia laktamowego, na przykład rodnik trójfenylometylowy lub trójmetylosililowy.

Reakcję acylacji prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak aceton, dwumetyloformamid lub chlorek metylenu, w temperaturze pokojowej lub w temperaturze niższej albo nieco podwyższonej. W przypadku obecności rodnika ochronnego, rodnik ten usuwa się przez hydrolizę lub hydrolizę w środowisku obojętnym lub kwasowym tak, by nie naruszać pierścienia β -laktamowego i grupy estrowej. Produkty o wzorze 6 wyosabnia się dogodnie w postaci kwasowych soli addycyjnych za pomocą kwasu p-toluenosulfonowego lub innego kwasu organicznego czy nieorganicznego, takiego jak kwas siarkowy, fosforowy, solny, octowy, maleinowy, winowy i tym podobne.

Związki o wzorze 6 wytwarza się również przez estryfikowanie jednej z dostępnych penicylin lub korzystnie soli takiej penicyliny za pomocą związku o wzorze 7 w opisanych wyżej warunkach, przy czym w wyniku tej estryfikacji boczny łańcuch w grupie aminowej o wzorze 6 otrzymanego estru penicyliny zostaje odszczepiony i otrzymuje się ester 6-aminopenicylanowy o wzorze 6 lub sól tego estru.

Rozszczepianie wiązania amidowego dokonuje się modyfikowaną metodą opisaną w belgijskim opisie patentowym nr 698596, przez poddanie estru kwasu 6-acyloaminopenicylanowego reakcji z halogenkiem kwasowym w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak chinolina lub pirydyna. Korzystnie stosuje się pięciochlorek fosforu ze względu na to, że reakcja może być wtedy prowadzona w niskiej temperaturze, co zwiększa trwałość wytwarzanego związku pośredniego, którym jest najprawdopodobniej iminohalogenek. Reakcję można prowadzić w wielu rozpuszczalnikach, przy czym korzystnie stosuje się chloroform lub chlorek metylenu.

Otrzymany związek pośredni poddaje się dzia-

łaniu pierwszorzędowego alkoholu, w wyniku czego wytwarza się iminoeter. Temperatura i czas trwania reakcji zależą od zastosowanego alkoholu, przy czym w większości przypadków stosuje się temperaturę -20° do $+20^{\circ}\text{C}$. Iminoeteru nie wyosabnia się, lecz poddaje go kwasowej alkoholizacji lub hydrolizie, w wyniku której następuje rozszczepienie wiązania C—N i powstanie odpowiedniego estru 6-aminopenicylanowego o wzorze 6. W warunkach opisanych wyżej, pierścień laktamowy i ester acyloksymetylowy są zadziwiająco trwałe. Wytworzone estry kwasu 6-aminopenicylanowego wyosabnia się z mieszaniny reakcyjnej jako takie lub w postaci soli z kwasem organicznym lub nieorganicznym, takiej jak chlorowodorek lub tozylan.

Stwierdzono, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują większą aktywność biologiczną niż pokrewne z nimi α -benzylpenicyliny. Wynika to z danych porównawczych przytoczonych niżej.

Tablica 1 wskazuje, że stężenie antybiotyku w rozmaitych organach, takich jak wątroba, płuca, nerki i śledziona, jest znacznie wyższe po zastosowaniu estru piwaloiloksymetylowego D/-/ α -aminobenzylpenicyliny niż po zastosowaniu odpowiedniej dawki D/-/ α -aminobenzylpenicyliny.

Tablica 1

Stężenia D/-/ α -aminobenzylpenicyliny we krwi i różnych organach szczurów po doustnym zastosowaniu

A. D/-/ α -aminobenzylpenicyliny (100 mg/kg)

B. D/-/ α -aminobenzylpenicylanu piwaloiksymetylu w postaci chlorowodoru (143 mg/kg) co odpowiada 10 mg D/-/ α -aminobenzylpenicyliny.

Organ	μg na 1 ml		lub 1 g mokrej tkanki			
	Po 0,5 godziny		Po 1 godz.		Po 2 godz.	
	A	B	A	B	A	B
Krew	4,1	21	4,6	14	1,4	2,7
Wątroba	20	105	50	135	16	37
Płuca	1,3	7,9	1,1	6,5	0,56	2,0
Nerki	21	84	25	67	9,6	25
Śledziona	0,65	2,4	0,69	2,6	0,34	0,93

W tablicy 2 podano różnice stężeń benzylpenicyliny i D/-/ α -aminobenzylpenicyliny we krwi psów, po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek acetoksymetylowych estrów tych penicylin w dawkach odpowiadających 20 mg α -aminobenzylpenicyliny na 1 kg wagi ciała.

Tablica 2

Stężenie w surowicy krwi w $\mu\text{g}/\text{ml}$

Po upływie godzin	1/2	1	2	4	6
Ester acetoksymetylowy benzylpenicyliny, znany z holenderskiego opisu patentow. nr 6405981		0,90	0,71	0,36	0,11
Ester acetoksymetylowy D/-/ α -aminobenzylpenicyliny	2,15	10,45	7,30	1,23	0,32

Podobne stężenia występują u ludzi.

Na wykresie podanym na rysunku, stężenie D/-/ α -aminobenzylpenicyliny wytworzone przez doustne podawanie ludziom 715 mg estru piwaloiloksymetylowego D/-/ α -aminobenzylpenicyliny (równoważnik 500 mg D/-/ α -aminobenzylpenicyliny) przedstawia krzywa A, w porównaniu z krzywą B, reprezentującą stężenie otrzymane po zastosowaniu 500 mg D/-/ α -aminobenzylpenicyliny (z Brit. Med. J. tom II — 1961, str. 198). Dane, które składają się na krzywą A, otrzymano przez obliczenie przeciętnych u 10 osób, a wartości krzywej B są przeciętnymi wielkościami u 7 osób.

W tablicy 3 podano stężenia we krwi dwóch estrów wytworzonych sposobem według wynalazku, po doustnym zastosowaniu jednej dawki odpowiadającej 250 mg α -aminobenzylpenicyliny, w porównaniu z wynikami osiąganymi przy zastosowaniu samej α -aminobenzylpenicyliny.

Tablica 3

Po upływie godzin	1/2	1	2	4
α -aminobenzylpenicylina	0,7	1,6	1,8	1,8
Ester acetoksymetylowy D/-/ α -aminobenzylpenicyliny	4,5	3,3	1,7	0,6
Ester piwaloiloksymetylowy D/-/ α -aminobenzylpenicyliny	5,0	5,9	2,2	0,5

Estry o wzorze 1, poddane działaniu enzymów zawartych w cieczach ustroju lub enzymów wytwarzanych przez drobnoustroje, na przykład przez drobnoustroje chorobotwórcze, ulegają łatwo hydrolizie do α -aminobenzylpenicyliny. Hydroliza taka jest ważną cechą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Przypuszcza się, że pierwszy etap przyswajania stanowi hydroliza enzymatyczna, w której biorą udział nieznane bliżej esterazy, przy czym powstają estry hydroksymetylowe α -aminobenzylpenicyliny, które rozkładają się samorzutnie na α -aminobenzylpenicylinę.

Związki o wzorze 1 stosuje się doustnie jako takie lub w postaci soli, przy czym mogą być zmieszane ze stałym nośnikiem i/lub środkami pomocniczymi. W preparatach takich stosunek ilości substancji terapeutycznie aktywnej do ilości nośnika i środka pomocniczego może się wahać w granicach 1%—95%. Preparaty mogą występować w postaci tabletek, pigulek, drażetek, kapsulek lub ciekłych mikstur. Odpowiednimi nośnikami farmaceutycznymi do stosowania doustnego, dojelitowego i miejscowego są żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezowy, talk, tłuszcze i oleje roślinne i zwierzęce, glikol polialkilenowy i inne. Jako sól estrów korzystnie jest stosować chlorowodorek lub sole innych kwasów nieorganicznych lub organicznych, ewentualnie kwasów działających antybiotycznie. Takimi solami są na przykład fosforany, octany, fenoksymetylofenicylina i tym podobne związki. Ponadto preparaty mogą zawierać inne składniki aktywne, na przykład inne antybiotyki, stosowane do zwalczania chorób zakaźnych.

Przykład I. A. Mieszaninę 2 g soli potasowej kwasu α -azydobenzylopenicylanowego, 0,5 g wodorowęglanu potasowego, 1,5 ml bromku acetoksymetylu i 20 ml acetonu (2% wody) utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, poczym chłodzi i odsąca. Przesącz odparowuje się pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i oleistą pozostałość płucze przez kilkakrotne dekantowanie z eteru naftowego. Otrzymuje się 2,5 g estru acetoksymetylowego kwasu α -azydobenzylopenicylanowego w postaci nie kryształizującej żywicy.

B. Do roztworu 2 g estru acetoksymetylowego kwasu α -azydobenzylopenicylanowego w 20 ml octanu etylu dodaje się roztwór 980 mg H_3PO_4 i 1360 mg KH_2PO_4 w 20 ml wody, po czym dodaje się 2 g 10% palladu na węglu jako katalizatora i wytrząsa otrzymaną mieszaninę w ciągu 2 godzin w atmosferze wodoru. Następnie odsąca się katalizator i rozdziela fazy mieszaniny. Fazę wodną płucze się eterem, zobojętnia wodnym wodorowęglanem sodowym do wartości pH 7,5 i ekstrahuje kilkakrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty płucze się wodą, suszy i odprowadza pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego.

Pozostałą oleistą substancję miesza się z 10 ml etanolu i mieszając traktuje 2,5 ml 2 n roztworu chlorowodoru w etanolu. Po dodaniu eteru do otrzymanego roztworu wytrąca się chlorowodorek estru acetoksymetylowego kwasu α -aminobenzylopenicylanowego, który odsąca się, płucze eterem i suszy. Otrzymany produkt jest bezbarwnym, bezpostaciowym proszkiem, łatwo rozpuszczającym się w wodzie, metanolu i etanolu, trudniej w eterze i eterze naftowym. Czystość produktu określona metodą jodometryczną wynosi 80%. Widmo substancji w podczerwieni (KBr) wykazuje silne pasma przy długości fali:

692 cm^{-1}	977 cm^{-1}
1020 cm^{-1}	1195 cm^{-1}
1300 cm^{-1}	1370 cm^{-1}
1460 cm^{-1}	1500 cm^{-1}
1550 cm^{-1}	1687 cm^{-1}
1765 cm^{-1}	

Wolną zasadę wytrąca się z wodnego roztworu chlorowodoru przez dodanie wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego, przy czym zasada ta ma postać bezbarwnego, bezpostaciowego proszku. Badanie widma ($CDCl_3$) tego produktu wykazuje charakterystyczne sygnały przy $\delta = 7,32$ (s), 5,76 (d), 5,53, 4,52, 4,43 2,08 (s), 1,62 (s) i 1,50 (s).

Przykład II. Do mieszaniny 3,5 g D/- α -aminobenzylopenicyliny, 1,42 ml trójetyloaminy i 70 ml acetonu zawierającego 1% wody dodaje się 1 g wodorowęglanu potasowego i 1,75 ml bromooctanu metylu, po czym miesza całość w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu stęża się przesącz do objętości około 15 ml pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a następnie dodaje 100 ml octanu etylu i płucze otrzymany roztwór uwodnionym wodorowęglanem sodowym, a po tym wodą. Do roztworu w octanie etylu dodaje się 30 ml wody, po czym szybko mieszając wkrapla się 1 n kwas solny aż do momentu osiągnięcia przez fazę wodną wartości pH 2,5.

Warstwę wodną oddziela się i płucze eterem, po czym dodaje się 150 ml n-butanolu i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego aż do usunięcia wody. Otrzymane 40 ml roztworu butanolowego wlewa się do 500 ml eteru, przy czym wytrąca się bezpostaciowy osad. Po odsączeniu, wypłukaniu produktu eterem i wysuszeniu go, otrzymuje się bezbarwny chlorowodorek estru acetoksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylopenicylanowego o czystości 83% (ustalonej metodą jodometryczną).

Widmo substancji w podczerwieni (KBr) wykazuje pasma:

692 cm^{-1}	976 cm^{-1}
1020 cm^{-1}	1195 cm^{-1}
1300 cm^{-1}	1370 cm^{-1}
1463 cm^{-1}	1500 cm^{-1}
1550 cm^{-1}	1690 cm^{-1}
1765 cm^{-1}	

Przykład III. A. Do roztworu 5,0 g α -(o-nitrofenylosulfenuloamino)-benzynopenicyliny i 1,4 ml trójetyloaminy w 45 ml chloru metylenu dodaje się mieszając 1,1 ml bromku acetoksymetylu i miesza otrzymaną mieszaninę przez noc. Następnie płucze się mieszaninę reakcyjną 25 ml wody, 10 ml uwodnionego wodorowęglanu sodowego i 10 ml wody. Po wysuszeniu fazy organicznej i odparowaniu jej pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się żywicę, którą dekantuje się z eteru naftowego, otrzymując ester acetoksymetylowy kwasu α -(o-nitrofenylosulfenuloamino)-benzylopenicylanowego.

B. Do roztworu surowego produktu z etapu A w 50 ml octanu etylu dodaje się roztwór 2,2 g tiosiarczianu sodowego w 50 ml wody szybko mieszając. Fazę wodną zakwasza się 4N kwasem solnym do wartości pH około 2 i utrzymuje tę wartość przez dodawanie dalszej ilości kwasu solnego podczas reakcji. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 minut, po czym oddziela fazę wodną, ekstrahuje ją eterem, zobojętnia uwodnionym wodorowęglanem sodowym do pH około 7,5, a następnie dwukrotnie ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną suszy się i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, po czym rozpuszcza się pozostałą oleistą substancję w 25 ml etanolu przez dodanie 3 ml 2N alkoholowego roztworu chlorowodoru, a następnie wytrąca produkt przez dodanie eteru. Po odsączeniu produktu i wypłukaniu go eterem, otrzymuje się chlorowodorek estru acetoksymetylowego kwasu α -aminobenzylopenicylanowego.

Przykład IV. Mieszaninę 2,6 g soli potasowej kwasu α -benzylloksykarbonyloaminobenzylopenicylanowego, 0,5 g wodorowęglanu potasowego, 1,5 ml bromku acetoksymetylu i 25 ml acetonu utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu, przesączeniu zawiesiny i odparowaniu przesącza pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, rozpuszcza się pozostałą substancję w octanie etylu i ekstrahuje wodą, uwodnionym wodorowęglanem sodowym i ponownie wodą. Fazę organiczną suszy się i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymując żywicę, którą dekantuje się eterem naftowym. Produkt ten

jest estrem acetoksymetylowym kwasu α -benzyloksykarbonyloaminobenzylpenicylanowego.

B. Do roztworu 0,98 g kwasu ortofosforowego i 1,36 g dwuwodoroortofosforanu potasowego w 25 ml wody dodaje się 6 g 10% palladu na siarczanie barowym jako katalizatora i otrzymaną zawiesinę wstrząsa w ciągu 1 godziny w atmosferze wodoru. Następnie dodaje się roztwór estru otrzymanego w etapie A w 25 ml octanu i wytrząsa otrzymaną mieszaninę w atmosferze wodoru w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. Po odsączeniu katalizatora oddziela się fazę wodną i płucze eterem, a następnie zobojętnia do wartości około pH około 7,5 uwodnionym wodorowęglanem sodowym i dwukrotnie ekstrahuje octanem etylu. Połączone ekstrakty płucze się wodą, suszy i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, po czym pozostałą oleistą substancję przekształca się w chlorowodorek estru acetoksymetylowego kwasu α -aminobenzylpenicylanowego, jak opisano w przykładzie III-B.

Przykład V. A. 8,26 g estru potasowego kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego, 1,0 g wodorowęglanu potasowego i 4,1 ml bromooctanu metylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w mieszaninie 50 ml acetonu z 1 ml wody. Po ochłodzeniu przesącza się zawiesinę, a przesącz odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Pozostałą substancję płucze się kilkakrotnie eterem naftowym w celu usunięcia nadmiaru bromooctanu. Następnie rozpuszcza się oleistą substancję w 50 ml octanu etylu i płucze otrzymany roztwór uwodnionym wodorowęglanem sodowym, a po tym wodą. Po wysuszeniu usuwa się rozpuszczalnik pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymując ester acetoksymetylowy kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego w postaci żywicy.

B. Do roztworu 10,0 g estru acetoksymetylowego kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego w 150 ml octanu etylu dodaje się 100 ml wody i 5 g 10% palladu na węglu jako katalizatora, w kolbie wyposażonej w wydajne mieszadło, rurkę doprowadzającą gaz i rurkę odprowadzającą gaz, elektrodę szklano-kalomelową i biuretkę z automatycznym przyrządem do miareczkowania. Po przepuszczeniu azotu przez ten system, mieszając barbotuje się strumień wodoru poprzez zawiesinę, przy czym wartość pH utrzymuje się na poziomie 3,0 przez dodawanie za pomocą przyrządu do miareczkowania 1 N kwasu solnego.

Po ustaniu wchłaniania kwasu, przez kolbę przepuszcza się strumień azotu do momentu całkowitego usunięcia wodoru, po czym odsącza się katalizator. Po rozdzieleniu faz przesącza, płucze się fazę wodną eterem i odprowadza ze stanu zamrożenia, otrzymując chlorowodorek estru acetoksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylpenicylanowego w postaci bezbarwnego, bezpostaciowego proszku.

Krystaliczny tosyłan estru acetoksy metylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylpenicylanowego otrzymuje się przez dodanie 0,5 N uwodnionego p-toluenosulfonianu sodowego do 20% wodnego roztworu

chlorowodoru. Utworzony krystaliczny produkt wyosabia się, płucze wodą i suszy, otrzymując bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 166°—167°C.

5 Dla $C_{26}H_{31}N_3O_9S_2$ wyliczono: C- 52,55; H-5,26; N-7,09; S-10,80;

stwierdzono: C- 52,80; H-5,42; N-6,88; S-10,64.

Przykład VI. Do zawiesiny 340 mg chlorowodoru chlorku α -aminofenyloacetyl i 690 mg p-toluenosulfonianu estru acetoksymetylowego kwasu 6-aminopenicylinowego w 8 ml chlorku metylenu, utrzymywanej w temperaturze 0°C, dodaje się mieszając roztwór 0,50 ml trójetiloaminy w 2 ml chlorku metylenu. Reakcję prowadzi się w ciągu 15 1 godziny w temperaturze 0°C i w ciągu 0,5 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje mieszaninę pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i dodaje 20 ml octanu etylu i 25 ml wody, zawierającej 0,35 ml 4N kwasu solnego. Po wstrząśnięciu rozdziela się fazy, octan etylu usuwa się i doprowadza wartość pH wodnego roztworu do 7,5 przez dodanie 3,5 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, po czym ekstrahuje się mieszaninę octanem etylu i suszy warstwę organiczną nad siarczanem magnezowym, a następnie odparowuje, otrzymując lepki, oleisty ester acetoksymetylowy kwasu α -aminobenzylpenicylanowego.

Widmo substancji w podczerwieni ($CHCl_3$) wykazuje pasma przy 3300 cm^{-1} (NH), 1875 cm^{-1} (β -laktam), 1760 cm^{-1} (karbonyl) i 1680 cm^{-1} (amid). Tożsamość produktu potwierdza się przez przekształcenie wolnej zasady w odpowiedni chlorowodorek i porównanie z próbką oryginalną. Widmo w podczerwieni (KBr):

1765 cm^{-1} 1687 cm^{-1}
1550 cm^{-1} 1500 cm^{-1}

$R_F = 0,51$ (butanol — etanol — H_2O , 8+2+2)

$R_F = 0,52$ (butanol — kwas octowy — H_2O , 8+2+2)

Wyjściowy p-toluenosulfonian estru acetoksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego wytwarza się w sposób niżej opisany.

A. Roztwór 11,5 g kwasu 6-trityloaminopenicylanowego w 65 ml acetonu chłodzi się do temperatury 0°C, dodaje 4,2 ml trójetiloaminy, a następnie 2,45 ml bromku acetoksymetylu i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 0°C, mieszając całość w ciągu 2 godzin i w ciągu dalszej 1 godziny w temperaturze pokojowej. Wytrącone 3,5 g bromku trójetiloamonowego usuwa się przez odsączenie, do odpowiedniego przesącza dodaje się 175 ml octanu etylu i po dwukrotnym wypłukaniu zimnym 2% wodnym roztworem $NaHCO_3$ i lodową wodą, suszy się fazę octanową nad siarczanem magnezowym i po odparowaniu otrzymuje czysty ester acetoksymetylowy kwasu 6-trityloaminopenicylanowego jako bezpostaciowy proszek.

Dla $C_{30}H_{31}N_2O_5S$ wyliczono: C-67,77; H-5,87; N-5,27; S-6,04%

60 Stwierdzono: C-67,73; H-5,91; N-5,22; S-6,00%

20
(α) $D : -109,8$ ($c=2$ $CHCl_3$)

Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym (Merck HF_{254}) wykazuje czysty produkt.

$R_F = 0,71$ (butanol — etanol — H_2O , 8+2+2)

$R_F = 0,78$ (butanol — kwas octowy — H_2O , 8+2+2)

B. Do 3,71 g estru acetoksymetylowego kwasu 6-trityloaminopenicylanowego w 120 ml acetonu o 0,2% zawartości wody, dodaje się 1,21 g bezwodnego kwasu p-toluenosulfonowego. Po 1,5 godzinnym odstaniu w temperaturze pokojowej dodaje się 0,14 ml wody i wytrąca p-toluenosulfonian przez dodanie 300 ml eteru naftowego. Po przesączeniu i kolejnym wypłukaniu mieszaninę acetonu z eterem naftowym, octanem etylu i eterem, otrzymuje się surową sól. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu tego produktu z mieszaniny acetonu z eterem otrzymuje się bezbarwny, krystaliczny p-toluenosulfonian estru acetoksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego o temperaturze topnienia 132,5—134°C (rozkład).

Dla $C_{18}H_{24}N_2O_8S_2$ wyliczono C-46,95; H-5,25; N-6,08; S-13,92%

stwierdzono: C-46,84; H-5,17; N-5,86; S-13,79%

(α) D^{24}_D : +127,5° (C = 1, etanol)

Czystość potwierdza chromatografia cienkowarstwowa:

$R_F = 0,51$ (butanol — etanol — H_2O , 8+2+2)

$R_F = 0,53$ (butanol — CH_3COOH — H_2O , 8+2+2)

Analiza jodometryczna wykazuje czystość 99% przy czym jako wzorzec stosuje się kwas 6-aminopenicylanowy.

Inny sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu estru acetoksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego polega na tym, że do 4,32 g kwasu 6-aminopenicylanowego, zdyspergowanego w 140 ml acetonu, dodaje się mieszając w temperaturze 0°C 6,3 ml trójetiloaminy, po czym wkrapla się do 3,92 ml bromku acetoksymetylu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Utworzone 3,5 g bromku trójetiloaminowego odsącza się, a przesącz odparowuje do sucha pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, po czym dodaje się 140 ml octanu etylu i 110 ml zimnego 2% wodorowęglanu sodowego. Po wstrząśnięciu i rozdzielaniu faz wstrząsa się roztwór octanowy dalej z lodowatą wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu otrzymuje się 5,2 g produktu. Do roztworu surowego estru w 200 ml acetonu dodaje się 3,5 g bezwodnego kwasu p-toluenosulfonowego i przez dodanie 750 ml estru wytrąca się p-toluenosulfonian, który wyosabia się przed odsączeniem i płucze octanem i eterem.

Tożsamość produktu potwierdza porównanie temperatury topnienia, widm substancji w podczerwieni i analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Widmo w podczerwieni wykazuje pasma przy długości fali:

1785 cm^{-1}	1758 cm^{-1}
1370 cm^{-1}	1325 cm^{-1}
1225 cm^{-1}	1170 cm^{-1}
1123 cm^{-1}	1030 cm^{-1}
1006 cm^{-1}	972 cm^{-1}
811 cm^{-1}	681 cm^{-1}

Przykład VII. Do mieszaniny 50 ml octanu etylu i 50 ml 2% wodnego wodorowęglanu sodowego dodaje się 580 mg p-toluenosulfonianu estru

acetoksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego, po czym szybko mieszając w temperaturze 0°C dodaje się roztwór 250 mg chlorku α -azydo- α -fenyloacetylu w 5 ml benzenu. Po upływie 0,5 godziny wstrząsa się fazą octanową z lodowatą wodą, a następnie suszy pod siarczanem magnezowym i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymując ester acetoksymetylowy kwasu α -azydobenzylopenicylanowego. Widmo produktu w podczerwieni (KBr):

2125 cm^{-1}	(grupa azydowa)
1780 cm^{-1}	(β -laktam)
1765 cm^{-1}	(karbonyl estrowy)
1690 cm^{-1}	(amid)

Otrzymany produkt przeprowadza się w ester acetoksymetylowy kwasu α -aminobenzylometyloopenicylanowego w sposób opisany w przykładzie I B.

Przykład VIII. 600 mg p-toluenosulfonianu 6-aminopenicylanianu acetoksymetylu wstrząsa się z mieszaniną 35 ml octanu etylu i 17 ml zimnego 2% wodorowęglanu sodowego, po czym oddziela się fazy i roztwór octanowy wstrząsa dalej z 20 ml lodowatej wody, a następnie suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje, otrzymując 360 mg wolnego estru acetoksymetylowego. Ester ten rozpuszcza się w 8 ml chlorku metylenu, dodaje 255 mg N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu i otrzymany roztwór wprowadza szybko mieszając do 220 mg kwasu α -azydofenylooctowego w 2,5 ml N,N-dwumetyloformamidu w temperaturze 0°C.

Mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym przesącza się mieszaninę przez ziemię okrzemkową. Przesącz stęża się pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, po czym dodaje się doń 25 ml octanu etylu i po wstrząśnięciu z 0,1N kwasu solnego i 2% wodorowęglanem sodowym, suszy się fazą octanową nad siarczanem magnezowym. Po usunięciu rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej otrzymuje się ester acetoksymetylowy kwasu α -azydobenzylopenicylanowego identyczny z produktem wytworzonym w przykładzie VII. Ester ten przeprowadza się w ester acetoksymetylowy kwasu α -aminobenzylopenicylanowego w sposób opisany w przykładzie I B.

Przykład IX. A. Do zawiesiny 4,14 g D(-)-azydobenzylopenicylinianu potasowego i 1,5 g wodorowęglanu potasowego w 100 ml acetonu i 2 ml 10% roztworu wodnego jodku potasowego dodaje się 2,7 ml piwalinianu chlorometylu i mieszaninę tę utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu przesącza się zawiesinę i odparowuje przesącz do stanu suchego pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego.

Pozostałą substancję dekantuje się kilkakrotnie eterem naftowym w celu usunięcia nieprzereagowanego piwalinianu, po czym rozpuszcza się oleistą pozostałość w 100 ml octanu etylu i płucze otrzymany roztwór uwodnionym wodorowęglanem sodowym i wodą, a następnie suszy i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymując ester piwaliloaksymetylowy kwasu D(-)- α -azydobenzylopenicylanowego w postaci żywicy, która krystalizuje z eteru. Temperatura topnienia produktu wynosi 114—115°C.

$$(\alpha) \frac{20}{D} : +42^\circ \quad (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

Widmo w podczerwieni (KBr) wykazuje silne pasma przy długości fali: 2130, 1786, 1760, 1700, 1530, 1225, 1110 i 973 cm^{-1} .

B. Do roztworu produktu, otrzymanego jak wyżej w punkcie A, rozpuszczonego w 75 ml octanu etylu, dodaje się 75 ml 0,2 N buforu fosforanowego o wartości pH 2,2 i 4 g 10% palladu na węglu jako katalizatora, po czym w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej wytrząsa się mieszaninę w atmosferze wodoru. Następnie odsącza się katalizator, przesącza płucze 25 ml octanu etylu i 25 ml buforu fosforanowego i rozdziela fazy przesącza. Fazę wodną płucze się eterem, zobojętnia do pH 6,5–7,0 uwodnionym wodorowęglanem sodowym i ekstrahuje dwa razy po 75 ml octanu etylu.

Do połączonych ekstraktów dodaje się 75 ml wody i doprowadza wartość pH do 2,5 przez dodanie 1N kwasu solnego. Fazę wodną wyosabia się, a fazę organiczną ekstrahuje 25 ml wody, po czym połączone ekstrakty płucze się eterem i odparowuje ze stanu zamrożenia. Otrzymany chlorowodorek estru piwaloiloksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylopenicylanowego jest bezbarwnym, bezpostaciowym proszkiem, rozpuszczalnym w wodzie, metanolu i etanolu.

Analiza widmowa w podczerwieni (KBr) wykazuje pasma przy długości fali: 1780, 1765–1755 i 1960 cm^{-1} .

Sygnały (D_2O): $\delta = 7,94$ (s), 6,20 (m), 5,94 (s), 5,78 (s), 4,96 (s), 1,79 (s) i 1,55 (s).

$$(\alpha) \frac{20}{D} : +196^\circ \quad (c = 1 \text{ w } \text{H}_2\text{O}).$$

Z chlorowodoru tego wytwarza się wolny ester w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład X. Do roztworu 5,6 g 6-trityloaminopenicylanianu trójetyloaminowego w 25 ml acetonu w temperaturze 0°C dodaje się mieszając 1,08 ml trójetyloaminy, a następnie 1,6 ml piwalinianu chlorometylowego i 2,3 g jodku trójetyloaminowego. Mieszanie w temperaturze 0°C kontynuuje się w ciągu 0,5 godziny, a w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 20 godzin. Wytrącony chlorek trójetyloamoniowy usuwa się przez odsączenie, a do odparowanego przesącza dodaje 75 ml octanu etylu.

Po wstrząśnięciu z zimnym 1% roztworem wodnym NaHCO_3 i lodową wodą, oddziela się fazę w octanie etylu, suszy ją nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymując bezpostaciowy ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-trityloaminopenicylanowego. Do roztworu tego estru w 40 ml octanu dodaje się roztwór 1,90 g wodnianu kwasu p-toluenosulfonowego w 20 ml octanu etylu w temperaturze 0°C . Po dalszym 2-godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej i odsączeniu, otrzymuje się żądany tosyłan, który płucze się octanem etylu i eterem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem, otrzymuje się czysty krystaliczny p-toluenosulfonian estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego o temperaturze topnienia $138\text{--}139^\circ\text{C}$ (rozkład).

Dla $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ wyliczono: C-50,18; H-6,01; N-5,57; S-12,76%

Stwierdzono: C-50,46; H-6,15; N-5,36; S-12,57%

$$(\alpha) \frac{24}{D} : +131 \quad (C = 1, \text{etanol}).$$

Widmo w podczerwieni (KBr) wykazuje silne pasma przy długości fali: 1795, 1768, 1750, 1545, 1485, 1465, 1375, 1365, 1315, 1210, 1160, 1115, 1030, 1010, 980, 815 i 680 cm^{-1} .

Próba jodometryczna z zastosowaniem jako wzorzec kwasu 6-aminopenicylanowego wykazuje czystość produktu wynoszącą 99%.

Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym (Merck HF_{254}) potwierdza tę czystość:

$R_F = 0,66$ (butanol — etanol — H_2O , 4+1+1)

$R_F = 0,12$ (cykloheksan — octan etylu 1 + 1).

Sól tę przeprowadza się w wolny ester w sposób opisany w przykładzie XIX.

Przykład XI. Do 4,32 g kwasu aminopenicylanowego, zdyspergowanego w 140 ml acetonu, dodaje się w temperaturze 0°C 6,4 ml trójetyloaminy. Kontynuując mieszanie w tej temperaturze dodaje się następnie 5,9 ml piwalinianu chlorometylowego i 4,6 g jodku trójetyloaminowego, po czym pozostawia się mieszaninę w temperaturze pokojowej na 20 godzin. Przez odsączenie usuwa się 2,9 g chlorku trójetyloaminowego, a z odparowanego przesącza, postępując jak opisano w przykładzie X, wytwarza się surowy ester piwaloiloksymetylowy. Ester ten rozpuszcza się w 45 ml octanu etylu, po czym dodaje 3,4 g bezwodnego kwasu p-toluenosulfonowego w 50 ml octanu etylu, wywołując natychmiastowe wytrącenie krystalicznego tosyłanu, który odsącza się i płucze octanem etylu i eterem, otrzymując czysty p-toluenosulfonian estru piwaloiloksy-metylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylopenicylanowego, identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie X. Sól tę przeprowadza się w wolny ester w sposób opisany w przykładzie XIX.

Przykład XII. Do 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego, zdyspergowanego w 70 ml acetonu dodaje się w temperaturze 0°C 3,22 ml trójetyloaminy, a następnie 3,92 g piwalinianu bromometylu o temperaturze wrzenia $50\text{--}51^\circ\text{C}$ przy 10 mm Hg, wytworzonego z broku piwaloilu i paraformaldehydu metodą analogiczną do metody otrzymywania piwalinianu chlorometylu, opisaną w J.A.C.S. 89, (1967), str. 5442. Po 20-godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej odsącza się 1,63 g bromku trójetyloaminowego, a z odparowanym przesączem postępuje się jak w przykładzie X. Surowy ester piwaloiloksymetylowy rozpuszcza się w 45 ml octanu etylu i wywołuje krystalizację przez dodanie 1,72 g bezwodnego kwasu p-toluenosulfonowego w 25 ml octanu etylu. Po odsączeniu i płukaniu octanem etylu oraz eterem, otrzymuje się p-toluenosulfonian estru piwaloiloksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylopenicylanowego identycznego z produktem otrzymanym w przykładzie X. Sól tę przeprowadza się w wolny ester w sposób opisany w przykładzie XIX.

Przykład XIII A. Postępując w sposób opisany w przykładzie IX A, lecz stosując zamiast piwalinianu chlorometylowego — propionian chlō-

rometylowy, otrzymuje się ester propionyloksymetylowy kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego.

B. Przez kataliczne uwodornienie estru propionyloksymetylowego kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX B, otrzymuje się chlorowoderek estru propionyloksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylpenicylanowego. Produkt jest bezpostaciowym proszkiem, którego czystość oznaczona jodometrycznie wynosi 90%.

Widmo produktu w podczerwieni (KBr): 1780, 1764 i 1690⁻¹.

Sygnały: (D₂O): δ = 7,94 (s), 6,25 (d 1 cps), 5,96 (s), 5,71 (s), 5,00 (s), 2,88 (m, 7 cps), 1,85 (s) i 1,53 (t, 7 cps)

$$(\alpha) \frac{20}{D} : +191^\circ \text{ (c = 1 w H}_2\text{O)}.$$

Przykład XIV. A. Ester butyryloksymetylowy kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego wytwarza się z soli potasowej D(-)- α -azydobenzylpenicyliny i maślanu chlorometylu w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX. A.

B. Chlorowoderek estru butyryloksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylpenicylanowego wytwarza się przez kataliczne uwodornienie D(-)- α -azydobenzylpenicylinianu butyryloksymetylu, jak opisano w przykładzie IX B. Produkt stanowi bezbarwny, bezpostaciowy proszek. Czystość produktu oznaczona metodą jodometryczną, wynosi 90,2%.

Widmo podczerwieni (KBr) 1780—1775, 1763 i 1688 cm⁻¹.

Sygnały: (D₂O): δ = 7,94 (s), 6,25 (d: 5 cps), 5,97 (s), 5,73 (s), 5,00 (s), 2,82 (t: 7,5 cps), 2,04 (m: 7,5 cps), 1,83 (s) i 1,34 (t: 7,5 cps).

$$(\alpha) \frac{20}{D} : +197^\circ \text{ (c = 1 w H}_2\text{O)}.$$

Sól tę przekształca się w wolny ester w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład XV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX, stosując sól potasową kwasu D(-)- α -azydobenzylpenicylanowego i ester chlorometylowy kwasu izomasłowego i uwodorniając katalitycznie otrzymany ester otrzymuje się chlorowoderek estru izobutyryloksymetylowego kwasu D(-)- α -aminobenzylpenicylanowego. Czystość produktu, wyznaczona metodą jodometryczną, wynosi 92,6%.

Widmo podczerwieni (KBr): 1780, 1760 — 1755 i 1690 cm⁻¹.

Sygnały: (D₂O): δ = 7,94 (s), 6,27 (d: 1,5 cps), 5,98 (s), 5,71 (s), 5,01 (s), 3,09 (m cps), 1,82 (s), 1,57 (d; 7 cps)

$$(\alpha) \frac{20}{D} : +196^\circ \text{ (c = 1 w H}_2\text{O)}.$$

Sól tę przeprowadza się w wolny ester w sposób podany w przykładzie I.

Przykład XVI. Do 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego, zdyspergowanego w 60 ml acetonu dodaje się w temperaturze 0°C 1,8 ml trójetyloaminy, a następnie roztwór 3,2 g p-toluenosulfonianu piwaloiloksymetylowego w 10 ml acetonu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 0°C i w ciągu dalszych 20 godzin w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego

postępuje się jak w przykładzie XIII. Do roztworu surowego estru w 75 ml octanu etylu dodaje się 1,7 g bezwodnego kwasu p-toluenosulfonowego w 25 ml octanu etylu. Po odsączeniu i wypłukaniu 5 przesączu octanem etylu otrzymuje się p-toluenosulfonian estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego, identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie X.

Wyjściowy p-toluenosulfonian piwaloiloksymetylowy wytwarza się przez poddanie reakcji soli 10 srebrnej kwasu p-toluenosulfonowego z piwalinianem chlorometylu w bezwodnym acetonitrylu, przy czym reakcję tę prowadzi się w ciągu 4 dni w temperaturze pokojowej. Temperatura topnienia 15 sulfonianu wynosi 44—44,5°C.

C₁₃H₁₈O₅S zawierają teoretycznie: C-54,54; H-6,33; S-11,20%

Stwierdzono: C-54,73; H-6,31; S-11,09%

Przykład XVII. Do 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego, zdyspergowanego wraz z 1,0 wodorowęglanu potasowego w 70 ml acetonu dodaje się 1,56 ml piwalinianu chlorometylu i 280 mg jodku 20 potasowego, po czym utrzymuje się tę mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po odsączeniu stałej substancji i odparowaniu roztworu pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, miareczkuje się pozostałość 80 ml octanu etylu, a po odsączeniu do chłodzonego roztworu octanowego dodaje się 1,72 g bezwodnego 30 kwasu p-toluenosulfonowego w 40 ml octanu etylu. Po odsączeniu strąconego tosyłanu i wypłukaniu go octanem etylu i eterem otrzymuje się bezbarwny, krystaliczny p-toluenosulfonian estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego, którego temperatura topnienia, analiza widmowa i chromatografia cienkowarstwowa wykazują 35 identyczność z produktem wytworzonym w poprzednich przykładach.

Przykład XVIII. Do roztworu 2,1 g PCl₅ 2 20 ml bezwodnego chloroformu, wolnego od alkoholu, dodaje się mieszając 2,26 ml bezwodnej cholinylu. Otrzymaną zawiesinę oziębia się do temperatury -30°C, po czym dodaje 4,0 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu benzylpenicylinowego. Po 30-minutowym mieszaniu w temperaturze 45 od -5 do -10°C oziębia się roztwór do temperatury -30°C i dodaje w jednej porcji 6,7 ml bezwodnego n-propanolu. Temperatura wzrasta do -10 — -15°C. W ciągu 15 minut podnosi się temperaturę reakcji do 0°C i utrzymuje tę temperaturę 50 w ciągu 30 minut, po czym mieszając wprowadza się roztwór do lodowato zimnej mieszaniny 25 ml wody i 40 ml heksanu. Następnie oddziela się fazę wodną, a fazę organiczną ekstrahuje trzykrotnie 25 ml lodowatego 1N HCl. Połączone fazy 55 wodne miesza się w temperaturze 0°C z 90 ml octanu etylu, przy czym wartość pH ustala się na 7,5 przez dodanie NaHCO₃.

Fazę organiczną wyosabia się, suszy i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, 60 otrzymując olej, który rozpuszcza się w 50 ml izopropanolu w temperaturze 0°C. Przez dodanie 1,75 ml 8N bezwodnego roztworu kwasu solnego w izopropanolu i mieszanie, wywołuje się strącanie 65 żądanego chlorowodoru. Produkt ten odsącza

się i płucze izopropanolem oraz eterem, otrzymując chlorowoderek estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego o temperaturze topnienia 156–160°C (rozkład).

Dla $C_{14}H_{23}ClN_2O_5S$ wyliczono: C-45,84; H-6,32; Cl-9,66; N-7,63; S-8,74%.

Stwierdzono: C-45,60; H-6,39; Cl-9,76; N-7,54; S-8,83%.

$(\alpha)_D^{20} : +183^\circ$ ($c = 1$, 0,1N HCl).

Widmo w podczerwieni (KBr) wykazuje charakterystyczne silne pasma karbonylowe: 1790, 1767 i 1756 cm^{-1} . Sól tę przeprowadza się w wolny ester w sposób opisany w przykładzie I.

Wyjściowy ester piwaloiloksymetylowy kwasu benzyloopenicylinowego wytwarza się w ten sposób, że do zawiesiny 19,0 g benzyloopenicylinianu potasowego w 200 ml acetonu dodaje się 8,3 ml piwalinianu chlorometylu, a następnie 1,25 g jodku sodowego w 5 ml wody. Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, a po ochłodzeniu odsącza chlorek potasowy. Przez dodanie wody do przesączu otrzymuje się żądany produkt w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 114–115°C.

Dla $C_{22}H_{28}N_2O_6S$ wyliczono: C-58,91; H-6,30; N-6,24%

Stwierdzono: C-58,82; H-6,33; N-6,28%

$(\alpha)_D^{20} : +236^\circ$ ($c = 1$, metanol)

Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzeminkowym wykazuje czystość produktu:

$R_F = 0,45$ (cykloheksan — octan etylu, 1+1)

$R_F = 0,86$ (butanol — etanol — H_2O , 4+1+1)

W podobny sposób wytwarza się ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-aminopenicylanowego, zastępując benzyloopenicylinę fenoksymetyloopenicyliną.

Przykład XIX. Zawiesinę 24,0 g p-toluenosulfonianu estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego w 1,1 ml octanu etylu miesza się szybko w 760 ml 2% roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego, po czym rozdziela się fazy i miesza roztwór octanowy z 600 ml lodowatej wody, a następnie dodaje 25 ml 2% wodorowęglanu sodowego. Następnie suszy się fazę octanową nad bezwodnym siarczanem magnezowym, odsącza i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Pozostałość traktuje się 200 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia poniżej 50°C i miesza w ciągu 2,5 godzin, podczas których następuje krystalizacja analitycznie czystego estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego o temperaturze topnienia 60–65°C.

Dla $C_{14}H_{22}N_2O_5S$ wyliczono: C-50,90; H-6,71; N-8,48; S-9,71%

Stwierdzono: C-51,15; H-6,77; N-8,36; S-9,63%

$(\alpha)_D^{20} : +194^\circ$ ($c = 1$, C_2H_5OH)

$(\alpha)_D^{20} : +184^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

Widmo podczerwieni (KBr) wykazuje charakterystyczne pasma przy długości fali 3400, 1780 i 1750 cm^{-1} .

Przykład XX. 7,4 g chlorowodoru estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylinowego miesza się w temperaturze 0°C z 100 ml bezwodnego chloroformu, wolnego od etanolu, po czym dodaje się 4,3 g wodorowęglanu sodowego i 5,0 g chlorowodoru chlorku D(-)- α -fenyloglicyloвого, wytworzonego jak podano w J. Org. Chem. 31, (1966), str. 897. Mieszanie w temperaturze 0°C kontynuuje się w ciągu 3 godzin, po czym przesącza się mieszaninę przez ziemię okrzemkową i odparowuje przesącz pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Bezbarwny osad krystalizuje się z mieszaniny izopropanolu z eterem i po odsączeniu oraz wypłukaniu izopropanolem, otrzymuje się chlorowoderek estru piwaloiloksymetylowego kwasu (D(-)- α -aminobenzyloopenicylinowego o wysokim stopniu czystości, identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie IX B.

Przykład XXI. Do roztworu 155,2 g (0,5 mola półwodzianu) N-(1-metylo-2-karbotoksywinylo)-D(-)- α -amino- α -fenylooctanu potasowego w 2 litrach octanu etylu dodaje się mieszając 2,5 ml N-metylomorfoliny i 70 ml chloromrówczanu izobutylowego w temperaturze -15°C, przy czym natychmiast wydziela się chlorek potasowy. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze -15°C w ciągu 6 minut, po czym dodaje się mieszając lodowaty roztwór (1 litr) 6-aminopenicylinianu piwaloiloksymetylowego w octanie etylu, wytworzony z 251,3 g kryształcznego p-toluenosulfonianu tego związku, przy czym podczas acylowania utrzymuje się temperaturę w granicach -14 do -12°C. Po dalszym 10-minutowym mieszanii usuwa się kąpiel oziębiającą i miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie ekstrahuje się mieszaninę 500 ml 0,5 M roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego i płucze dwukrotnie po 250 ml wody.

Fazę organiczną suszy się, a rozpuszczalnik odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Otrzymaną oleistą substancję rozpuszcza się w 1 litrze acetonu, po czym dodaje 0,9 litra wody, a następnie szybko mieszając wkrapla się 4N kwas solny. Przy pomocy automatycznego przyrządu do miareczkowania utrzymuje się podczas hydrolizy wartość pH 2,5. Reakcja kończy się wraz z ustaniem wchłaniania kwasu solnego, co następuje po dodaniu około 100–110 ml (80–88% ilości teoretycznej). Aceton usuwa się z mieszaniny przez odparowanie pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, w temperaturze kąpieli około 35°C, a pozostałą fazę wodną ekstrahuje się kilkakrotnie octanem etylu. Po wyosobnieniu fazy wodnej, połączone ekstrakty octanowe rozcieńcza się 800 ml eteru naftowego i ekstrahuje 200 ml wody (pH 3). Do około 1,2 litra połączonych faz wodnych dodaje się 240 g chlorku sodowego, po czym wstrząsa się mieszaninę energicznie, powodując wyosobnienie żółtawej fazy organicznej.

Fazę wodną ekstrahuje się 200 ml octanu etylu, połączone fazy organiczne suszy nad siarczanem magnezowym i odsącza, a do przesączu dodaje się 800 ml izopropanolu. Po stężeniu roztworu pod obniżonym ciśnieniem do około połowy objętości (temperatura kąpieli około 35°C), dodaje się dalsze 800 ml izopropanolu i stęża mieszaninę pod

ciśnieniem niższym od atmosferycznego do około 600–800 ml. Po 1-godzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej pozostawia się mieszaninę na noc w chłodni. Po odsączeniu krystalicznej substancji, przemyciu jej 100 ml lodowatego izopropanolu i 2×100 ml eteru oraz wysuszeniu w temperaturze pokojowej, otrzymuje się bezbarwne kryształy chlorowodoru estru piwaloiloksymetylowego kwasu D(-)-α-aminobenzylpenicylanowego o temperaturze topnienia 155–156°C (rozkład).

$$(\alpha) \text{ } ^{20}_D : +196^\circ \text{ (c = 1 w H}_2\text{O)}.$$

Przykłady XXII–XXVI. Zastępując piwalinian metylu odpowiednim acylanem bromometylu i postępując jak opisano w przykładzie XII, wytwarza się ester acetyloksymetylowy, propionyloksymetylowy, butyryloksymetylowy, izobutyryloksymetylowy i oktanoiloksymetylowy kwasu 6-aminopenicylanowego.

Przykład XXVII A. Ester butyryloksymetylowy kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego wytwarza się z estru potasowego kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego i 2-etylomaślanu chlorometylowego postępując jak w przykładzie IX A.

B. Chlorowodorek estru 2-etylobutyryloksymetylowego kwasu D(-)-α-aminobenzylpenicylinowego wytwarza się przez katalityczne uwodornianie estru 2-etylobutyryloksymetylowego kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego jak w przykładzie IX B, przy czym określona metodą jodometryczną czystość otrzymanego bezbarwnego, bezpostaciowego proszku wynosi 86,4%.

Widmo w podczerwieni (KBr): 1762 i 1690 cm⁻¹. Sygnały (D₂O): δ = 7,92 (s), 6,22 (m), 5,93 (s), 5,77 (s), 4,96 (s), 2,68 (m, 7 cps), 1,95 (m, 7 cps), 1,82 (s) i 1,25 (t, cps).

$$(\alpha) \text{ } ^{20}_D : +176^\circ \text{ (c = 1 w H}_2\text{O)}.$$

Przykład XXVIII A. Do zawiesiny 4,14 g soli potasowej kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego w mieszaninie 100 ml acetonu i 2 ml 10% roztworu wodnego jodku sodowego dodaje się 2,5 g benzoesanu chlorometylu i mieszaninę tę utrzymuje w wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu przesącza się zawiesinę, a przesącz odparowuje do suchości pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Pozostałą substancję płucze się eterem naftowym w celu usunięcia nadmiaru benzoesanu, a następnie rozpuszcza w 50 ml octanu etylu. Otrzymany roztwór płucze się kolejno uwodnionym wodorowęglanem sodowym i wodą, a po wysuszeniu i odparowaniu pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymuje się ester benzoiloksymetylowy kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylanowego.

B. Do roztworu 5,0 g estru benzoiloksymetylowego kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylanowego w 75 ml octanu etylu dodaje się 50 ml wody i 3 g 10% palladu na węglu jako katalizatora, w kolbie wyposażonej w wydajne mieszadło, rurkę doprowadzającą i rurkę odprowadzającą gaz, elektrodę szklano-kalomelową i biurekę z automatycznym przyrządem do miareczkowania. Po przedmuchaniu systemu strumieniem azotu, przez zawieszinę

przepuszcza się mieszając strumień wodoru, przy czym wartość pH fazy wodnej utrzymuje się na poziomie 3,0 przez dodawanie 1n kwasu solnego za pośrednictwem przyrządu do miareczkowania.

Po ustaniu wchłaniania kwasu przedmuchuje się kolbę azotem w celu usunięcia całej ilości wodoru, po czym odsącza się katalizator. Po rozdzieleniu faz przesącza, fazę wodną płucze się eterem i odparowuje ze stanu zamrożenia. Otrzymany chlorowodorek estru benzoiloksymetylowego kwasu D(-)-α-aminobenzylpenicylanowego jest bezbarwnym bezpostaciowym proszkiem, który łatwo rozpuszcza się w wodzie.

$$(\alpha) \text{ } ^{20}_D : +175^\circ \text{ (c = 1, H}_2\text{O)}.$$

W widmie stwierdza się sygnały (D₂O): = 7,93 (m) (10 H), 6,29 (m) (2H), około 5,84 (m) (3H), 4,90 (s) (1H), 1,66 (3H) i 1,54 (3H).

Określona jednometrycznie czystość produktu wynosi 92%.

Sól tą przeprowadza się w wolny ester w sposób podany w przykładzie I.

Przykład XXIX A. Ester 2-metylobenzoiloksymetylowy kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylanowego wytwarza się podobnie jak ester benzoiloksymetylowy kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego stosując 2-metylobenzoesan chlorometylu zamiast benzoesanu. 2-metylobenzoesan chlorometylowy wytwarza się z para formaldehydu i chloroku 2-metylobenzoilu, analogicznie jak benzoesan chlorometylu, którego wytwarzanie jest opisane w J.A.C.S., 43, (1921), str. 662.

B. Chlorowodorek estru 2-metylobenzoiloksymetylowego kwasu D(-)-α-aminobenzylpenicylinowego wytwarza się przez katalityczne uwodornienie estru 2-metylobenzoiloksymetylowego kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego, jak opisano w przykładzie XXVIII. B. Otrzymany produkt jest bezbarwnym, bezpostaciowym proszkiem, który łatwo rozpuszcza się w wodzie. Określona jodometrycznie czystość tego produktu wynosi 88%. Sól tę przeprowadza się w wolny ester w sposób podany w przykładzie I.

Przykład XXX. Ester 2,6-dwumetylobenzoiloksymetylowy kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego wytwarza się z soli potasowej kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego i 2,6-dwumetylobenzoesanu chlorometylu, jak opisano w przykładzie XXVIII-A. 2,6-dwumetylobenzoesan chlorometylu wytwarza się z paraformaldehydu i chloroku 2,6-dwumetylobenzoilu, analogicznie jak benzoesan chlorometylu, którego wytwarzanie jest opisane w J.A.C.S. 43, (1921), str. 662.

B. Chlorowodorek estru 2,6-dwumetylobenzoiloksymetylowego kwasu D(-)-α-aminobenzylpenicylinowego wytwarza się przez katalityczne uwodornienie estru 2,6-dwumetylobenzoiloksymetylowego kwasu D(-)-α-azydobenzylpenicylinowego, jak opisano w przykładzie XXVIII-B. Otrzymany produkt ma postać bezbarwnego, bezpostaciowego proszku, którego czystość wynosi 85%.

Przykłady XXXI–LIII. Postępując jak w przykładzie XXVIII A i B, lecz zastępując benzoesan chlorometylu podanym w tablicy IV związkiem o wzorze X-CH₂-OCO(CH₂)_n-A, otrzymuje

się odpowiednie estry D(-)- α -aminobenzylpenicyliny.

Znaczenie symboli X, n i A podano w tablicy IV.

Tablica IV

Przykład	X	n	A	Wynoszony jako
XXXI	Cl	0	2,6-dwumetoksyfenyl	chlorowodorek
XXXII	Cl	0	2-metylo-6-chlorofenyl	chlorowodorek
XXXIII	Br	0	3-trójtfluorometylofenyl	bromowodorek
XXXIV	Cl	0	2-nitrofenyl	chlorowodorek
XXXV	Cl	0	2-metylotiofenyl	cytrynian
XXXVI	Br	0	2-tienyl	bromowodorek
XXXVII	Br	0	2-furyl	bromowodorek
XXXVIII	Br	2	2-furyl	bromowodorek
XXXIX	Cl	0	2-chinolil	chlorowodorek
XL	Cl	1	2-tienyl	chlorowodorek
XLI	Br	1	fenyl	winian
XLII	Cl	3	p-tolil	maleinian
XLIII	Cl	0	3-pirydyl	jodowodorek
XLIV	Cl	0	4-pirydyl	chlorowodorek
XLV	Cl	0	1-naftyl	chlorowodorek
XLVI	Cl	0	2-naftyl	chlorowodorek
XLVII	Cl	0	piryzanyl	chlorowodorek
XLVIII	Cl	1	cykloheksyl	chlorowodorek
XLIX	Cl	1	2-metylocyklopentyl	chlorowodorek
L	Cl	4	2-metylocyklopentyl	chlorowodorek
LI	Cl	0	1-dwucyklo (2, 2, 2)-oktyl	siarczan
LII	Cl	0	1-adamantyl	chlorowodorek
LIII	Cl	0	cykloheksenyl	chlorowodorek

Niektóre z estrów chlorowcometylowych są nowymi związkami, które jak wspomniano wyżej, wytwarza się z paraformaldehydu i odpowiedniego halogenku kwasowego, analogicznie jak benzoesan chlorometylu, którego wytwarzanie jest opisane w J.A.C.S. 43, (1921), str. 660.

Sole wymienione w ostatniej kolumnie tablicy IV odpowiadają kwasom stosowanym w celu utrzymania kwasowości podczas uwodorniania. Na przykład w przypadku zastosowania kwasu solnego otrzymuje się chlorowodorek, podczas gdy stosując kwas cytrynowy otrzymuje się cytrynian.

Przykład LIV. 3,5 g D(-)- α -aminobenzylpenicyliny i 1,42 ml trójetiloaminy miesza się z 70 ml acetonu zawierającego 1% wody. Do otrzymanego roztworu dodaje się 1 g wodorowęglanu potasowego i 4,0 g benzoesanu bromometylowego, po czym miesza się całość w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Po przesączeniu stęża się przesącz pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego do objętości około 15 ml, dodaje 100 ml octanu etylu i płucze otrzymany roztwór uwodnionym wodorowęglanem sodowym, a następnie wodą. Do roztworu dodaje się 30 ml wody i szybko mieszając wkrapla się 1N kwasu solnego do uzyskania wartości

pH fazy wodnej na poziomie 2,5. Następnie wyosabnia się fazę wodną i po wypłukaniu eterem dodaje do niej 150 ml n-butanolu, po czym odparowuje się otrzymaną mieszaninę pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego w celu usunięcia wody. Otrzymane 40 ml roztworu butanolowego wlewa się do 300 ml eteru, wytrąconą, bezpostaciową substancję odsącza się, płucze eterem i suszy, otrzymując bezbarwny chlorowodorek kwasu D(-)- α -aminobenzylpenicylanowego identyczny z produktem z przykładu XXVIII-B.

Związki umieszczone w tablicy IV można również wytwarzać sposobem opisanym w przykładach XIX, XX i XXIV.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów α -aminobenzylpenicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0-4, A oznacza niepodstawiony lub podstawiony rodnik alifatyczny, alicykliczny, aromatyczny lub heterocykliczny, a C oznacza asymetryczny atom węgla, **znamienny tym**, że α -R-podstawioną benzylpenicylinę lub jej sól o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę aminową, podstawioną grupę aminową lub grupę, która może być przekształcona w grupę aminową, na przykład grupę nitrową, azydową lub atom chlorowca, a Y oznacza wodór lub kation, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca, rodnik acyloksyloxy, rodnik alkilosulfonyloksyloxy lub rodnik arylosulfonyloksyloxy, a n i A mają wyżej podane znaczenie, przy czym jeżeli R oznacza grupę aminową, to otrzymuje się związek o wzorze 1, a jeśli R oznacza podstawioną grupę aminową lub grupę, która może być przekształcona w grupę aminową, to otrzymuje się związek pośredni o wzorze 4, w którym R, n i A mają wyżej podane znaczenie, który następnie przeprowadza się w związek o wzorze 1 przez przekształcenie podstawnika R w grupę aminową, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z farmaceutycznie dopuszczalnym kwasem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną α -R-podstawionego kwasu fenyllooctowego o wzorze 5 poddaje się reakcji z estrem kwasu 6-aminobenzylpenicylanowego o wzorze 6 według schematu 2, przy czym R we wzorze 5 oznacza n i A, we wzorze 6 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a grupy CO—Y' i X'—NH— we wzorach 5 i 6 oznaczają rodniki, które reagując ze sobą tworzą wiązanie —CO—NH—, przy czym jeżeli R oznacza grupę aminową to otrzymuje się związek o wzorze 1, a jeśli R oznacza podstawioną grupę aminową lub grupę, która może być zastąpiona przez grupę aminową, to otrzymuje się związek pośredni o wzorze 4, w którym R, n i A mają wyżej podane znaczenie i związek ten przeprowadza się w związek o wzorze 1 przez przekształcenie podstawnika R w grupę aminową.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako reagent o wzorze 5 stosuje się chlorowodorek chlorku D(-)- α -fenyloglicylowego.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako reagent o wzorze 5 stosuje się mieszaną bezwodnik onaminy α -fenyloglicyny.

5. Sposób według zastrz. 1 i 2 **znamienny tym**, że podstawnik R w związku pośrednim o wzorze 4, oznaczający podstawioną grupę aminową lub grupę, która może być zastąpiona przez grupę aminową przekształca się w grupę aminową drogą redukcji.

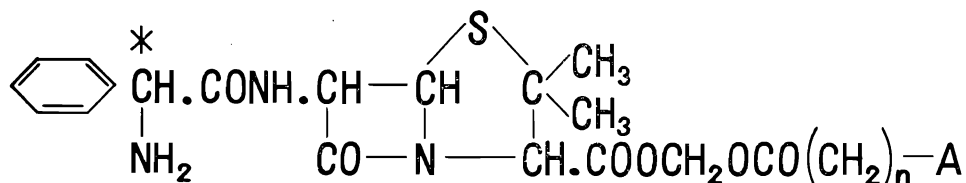
6. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że podstawnik R w związku pośrednim o wzorze 4, oznaczający podstawioną grupę aminową, lub

grupę która może być zastąpiona przez grupę aminową, przekształca się w grupę aminową drogą hydrolizy.

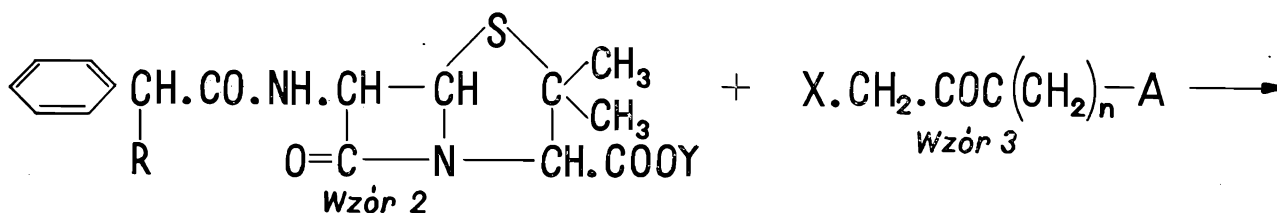
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że proces redukcji prowadzi się na drodze uwodorniania katalitycznego.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że proces redukcji prowadzi się na drodze redukcji elektrolitycznej.

9. Sposób według zastrz. 5 i 7, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się metal w postaci pyłu.

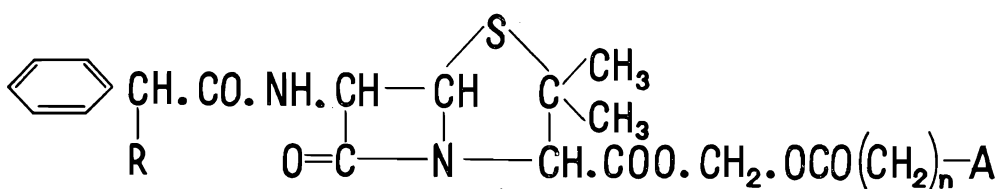


Wzór 1



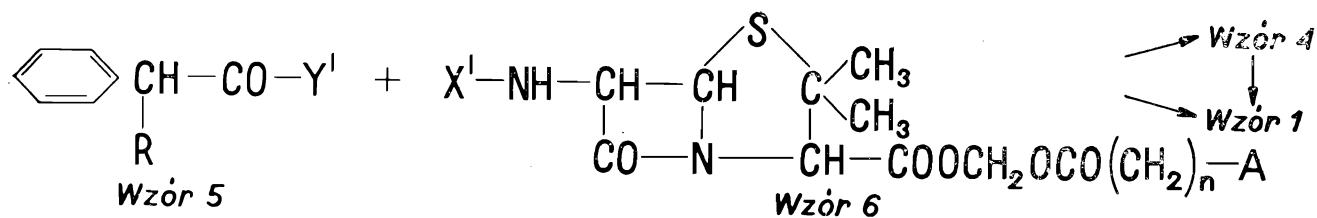
Wzór 2

Wzór 3



Wzór 4

Schemat 1



Schemat 2



Wzór 7

