



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.02.81 (P. 229788)

Pierwszeństwo: 20.02.80 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 13.11.81

Opis patentowy opublikowano: 05.11.1985

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07D 501/14

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania 3-jodometylocefalosporyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-jodometylocefalosporyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzyłową, grupę o wzorze 2, grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, R₀ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, a R₁' oznacza grupę C₁—C₄-alkilową, grupę benzyłową, grupę nitrobenzyłową lub grupę trójalkilosiłową o ogólnym wzorze 5, w którym R₃, R₃' i R₃'' są jednakowe lub różne i oznaczają grupę C₁—C₃-alkilową względnie R₁' oznacza atom sodu a linia przerywana oznacza wiązanie podwójne w pozycji 2 lub 3.

W powyższej definicji termin „C₁—C₄-alkil” oznacza metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, II-rz.butyl lub III-rz.butyl.

3-jodometylocefalosporyny wytwarzane sposobem według wynalazku są cennymi związkami pośrednimi, użytecznymi przy wytwarzaniu znanych antybiotyków typu 3-podstawionych metylocefalosporyn.

Związki typu cefalosporyn podstawione w pozycji 3 grupą jodometyłową są znane. Przykładowo, w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 658 799 podano sposób wytwarzania 3-jodometylosporyn przez poddanie 3-bromometylocefalosporyn lub chlorometylocefalosporyn reakcji z jodkiem metalu alkalicznego. W opisie tym podano, że poddając 3-chlorometylo-7-(2'-tienyloacetamido)cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylu reakcji z jodkiem sodu w acetonie, otrzymuje się odpowiedni związek 3-jodometylowy z wydajnością od-

2

powiadającą 60% wydajności teoretycznej. Jest to jedyna znana twórcom wynalazku publikacja, w której podano wydajność takiej reakcji. W reakcji tej stosuje się związek wyjściowy, który trzeba dopiero wytworzyć, co znacznie komplikuje cały proces, a ponadto uzyskana wydajność jest bardzo niska.

S. Karady i wsp. (Tetrahedron Letters, Nr 30, strony 2625—2628, 1974) opisują sposób wytwarzania związków 3-jodometylo-2-cefemowych przez poddanie 3-acetoksymetylo-2-cefemu lub 3-karbamoilo-oksymetylo-2-cefemu reakcji z kwasem jodowodorowym w rozpuszczalniku niepolarnym.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 042 585 ujawnia sposób wytwarzania 3-jodometylocefalosporyn przez poddanie 3-egzometylenocefamu lub jego sulfotlenku reakcji z korzystnym środkiem jodującym i solą metalu alkalicznego z alkoholem o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniową amidyną jako zasadą.

3-jodometylocefalosporyny znane są jako użyteczne związki pośrednie przy wytwarzaniu 3-podstawionych-metylocefalosporyn, np. jak podano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 658 799. Podczas gdy wytwarzanie 3-jodometylocefalosporyn jest łatwe to sposób wytwarzania jodometylowych związków pośrednich z wysoką wydajnością jest ciągle jeszcze nieznanym fachowcom zajmującym się chemią cefalosporyn, w związku z czym istnieje wielkie nań zapotrzebowanie.

Wiadomo, że jodek trójmetrylosilil dezalkiluje proste estry alkilowe kwasów karboksylowych [M. A. Jung i wsp., J. Amer. Chem. Soc., 99, 968 (1977), Ho i Olah, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75 (1978)]. Mieszanina jodu i fenylotrójmetrylosilanu skutecznie deestryfikuje, jak opisano, podobne estry [Ho i Olah, Synthesis, 417 (1977)].

Etery i acetale, jak również estry alkilowe dezalkiluje się za pomocą jodku trójmetrylosililu wytworzonego z chlorotrójmetrylosilanu i jodku sodowego [Morita i wsp., J. Chem. Soc. Chem. Comm., strony 874–875 (1978)]. Tego samego odczynnika używa się do redukcji sulfotlenków dwualkilowych, lub dwufenylowych [Olah i wsp., Synthesis, 583 (1977) i Olah i wsp., Synthesis, 61 (1979)].

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że 3-alkanoiloksymetylocefalosporynę lub 3-karbamoiloksymetylocefalosporynę o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 oznacza grupę C_1 – C_4 -alkanoiloksyloową lub grupę o ogólnym wzorze 7, w którym R_2' i R_2'' są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę C_1 – C_3 -alkilową, n oznacza zero lub 1, linia przerywana ma wyżej podane znaczenie, przy czym gdy n oznacza 1, to wówczas podwójne wiązanie przedstawione przerywaną linią znajduje się w pozycji 3, R_0 i R mają wyżej podane znaczenie, a R_1 ma takie znaczenie jak R_1' , przy czym gdy R_1 oznacza atom sodu, to wówczas R_1' oznacza grupę o wzorze 5, poddaje się w aprotonowym rozpuszczalniku, w zasadniczo bezwodnych warunkach, w temperaturze 0–35°C, reakcji z jodkiem trójalkilosililu o ogólnym wzorze 8, w którym R_3 , R_3' i R_3'' mają wyżej podane znaczenie, po czym ewentualnie powstały ester przeprowadza się w sól sodową.

Wytwarzanie związków typu 3-jodometylocefalosporyny o wzorze 1 prowadzi się korzystnie w temperaturze około 20–25°C.

Do aprotonowych rozpuszczalników, które można stosować w sposobie według wynalazku należą chlorowane rozpuszczalniki węglowodorowe, takie jak chloroform, chlorek metylenu, 1,2-dwuchloroetan, 1,1,2-trójchloroetan, czterochloroetan i podobne chlorowane rozpuszczalniki węglowodorowe, organiczne nityle, takie jak nityl kwasu octowego, nityl kwasu propionowego, oraz sulfony takie jak sulfolan. Rozpuszczalnikami stosowanymi w sposobie według wynalazku mogą być jakiegokolwiek dogodne rozpuszczalniki wyjściowego związku o wzorze 6, które nie reagują z jodkiem alkilosililu. Wyżej wspomniane rozpuszczalniki są rozpuszczalnikami zwykle używanymi w chemii cefalosporyn i można je stosować w sposobie według wynalazku.

Z powodu wysokiej reaktywności jodku trójalkilosililu z wodą, sposób według wynalazku realizuje się w zasadniczo bezwodnych warunkach. Zgodnie z tym, rozpuszczalniki korzystnie suszy się przed użyciem, a przed użyciem jodku trójalkilosililu chroni się go przed wilgocią.

Zgodnie ze stechiometrią reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku, jeden mol jodku trójalkilosililu reaguje z jednym molem związku o wzorze 6 z uzyskaniem 3-jodometylocefalosporyny o wzorze 1. Tym niemniej jodek trójalkilosililu może również zredukować cefalosporynę w postaci sulfotlenku do odpowiedniej cefalosporyny w postaci

siarczku, niezależnie od jego funkcji jako środka jodującego. Zgodnie z tym, jeśli związek wyjściowy o wzorze 6 ma postać sulfotlenku, trzeba zastosować dodatkowy równoważnik jodku trójalkilosililu.

Ponadto, pewne estry związków typu cefalosporyny są łatwo rozszczepiane przez jodek trójalkilosililu i w bezwodnych warunkach procesu tworzą odpowiednie estry trójalkilosililowe.

Zgodnie z tym, w procesie trzeba stosować jeden równoważnik jodku trójalkilosililu na każdy, niezależnie od ich ilości, z tych reaktywnych estrów, jeśli są obecne jako związki wyjściowe, oraz jeden równoważnik w celu przeprowadzenia reakcji jodowania z utworzeniem grupy 3-jodometylowej. Korzystnie, w celu uzyskania najlepszych wyników stosuje się molowy nadmiar jodku trójalkilosililowego.

Gdy związek wyjściowy o wzorze 6 występuje w postaci soli sodowej, należy rozumieć, że karboksylowy anion i sodowy kation tworzą sól. Sól ta reaguje w bezwodnych warunkach procesu z jodkiem trójalkilosililu z utworzeniem w pierwszym rzędzie estru trójalkilosililu i jodku sodowego. Drugi równoważnik molowy jodku trójalkilosililu reaguje z podstawnikiem 3-alkanoiloksymetylowym lub 3-karbamoiloksymetylowym z utworzeniem odpowiednich estrów trójalkilosililowych 3-jodometylo-.

Zgodnie z tym, tak jak w przypadku grup estrowych reagujących w pierwszym rzędzie z jodkiem sililu, używa się co najmniej dwóch moli jodku trójalkilosililu do przeprowadzania soli sodowej o wzorze 6 do estru trójalkilosililowego związku 3-jodometylowego. Np. sól sodową kwasu 7-fenoksyacetamid-3-acetometylo-3-cefemokarboksylowego-4-dysperguje się w suchym chlorku metylenu i zawieszając tę ogrzewa do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu. Do gorącej zawiesiny dodaje się propylen i dwa równoważniki jodku trójmetrylosililu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 8 godzin i następnie odparowuje do sucha. Surowego estru trójmetrylosililowego kwasu 7-fenoksyacetamid-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4 można użyć następnie do reakcji z zadanym heterocyklicznym tiolem w celu otrzymania 3-heterocyklotiometylo-podstawionej cefalosporyny.

Proces prowadzony sposobem według wynalazku, korzystnie prowadzi się w obecności akceptora jodowodoru. Korzystnymi akceptorami są związki takie jak alkeny, dieny i tlenki alkanów, a korzystnie alkeny o niskiej masie cząsteczkowej, które w reakcji z jodowodorem tworzą lotne jodki alkilu. Funkcją akceptora jest usuwanie jakiegokolwiek ilości jodowodoru obecnego w mieszaninie reakcyjnej, np. takiej, ilość która tworzy się z powodu lekkiego nadmiaru jodku trójmetrylosililu w środowisku reakcji, lub śladowych ilości w odczynniku. Usunięcie jodowodoru zapewnia uzyskanie czystego produktu reakcji, aczkolwiek reakcja zachodzi w nieobecności akceptora. Korzystnymi akceptorami są olefiny o niższej masie cząsteczkowej, takie jak etylen propylen, butylen, amylen i podobne olefiny, dieny, takie jak butadien, pentadien, cyklopentadien, cykloheksadien itp.

Korzystnymi tlenkami alkenów są tlenek propyleny i tlenek butyleny. Z powodu większej lotności niższych jodków alkilu, szczególnie korzystnymi olefinami do użycia w sposobie według wynalazku są etylen i propylen. Etylen jest akceptorem korzystnym w przypadku stosowania akceptora w urządzeniach przemysłowych na wielką skalę, w których możliwe jest łatwe zastosowanie ciśnienia w reaktorach. Alternatywnie, przez mieszaninę reakcyjną można przepuszczać strumień gazowego etyleny w celu zachowania wystarczającego poziomu akceptora w czasie procesu.

We wzorze 6n oznacza zero lub 1, co wskazuje na fakt, że wyjściowy związek typu cefalosporyny może mieć postać siarczku lub sulfotlenku. Gdy $n=1$, grupa sulfotlenku w związku wyjściowym zostaje zredukowana, zapewniając otrzymanie 3-jodometylocefalosporyny w postaci siarczku o wzorze 1 ($n=0$).

Przerwana linia łącząca wstępująca między 2, 3 i 4 pozycją pierścienia związku o wzorze 6 wskazuje, że podwójne wiązanie może znajdować się w pozycji 2 lub 3. Tym niemniej, jeśli jako związku wyjściowego używa się sulfotlenku cefalosporyny ($n=1$), podwójne wiązanie cefemowego układu pierścieniowego znajduje się w pozycji 3, 4. Jeśli związek wyjściowy jest w postaci siarczku ($n=0$), podwójne wiązanie może znajdować się w pozycji albo 2,3 albo 3,4. Zgodnie z tym, jeśli w sposobie według wynalazku stosuje się związek 2-cefemowy przedstawiony wzorem 6, tworzy się związek 3-jodometylo-2-cefemowy o wzorze 1. Jeśli jako związek wyjściowy stosuje się związek 3-cefemowy albo w postaci siarczku, albo w postaci sulfotlenku, produkt przedstawiony wzorem 1 jest 3-jodometylo-3-cefemem w postaci siarczku.

Jak wyżej wspomniano, pewne estry zazwyczaj używane w chemii cefalosporyny do zabezpieczenia funkcji kwasu karboksylowego w cząsteczce reagują z jodkiem trójmetylosililu i ulegają rozszczepianiu. Benzylowe grupy estrowe podstawione w pierścieniu fenylowym grupą nitrową, np. p-nitrobenzylowe grupy estrowe są odporne na rozszczepienie w warunkach procesu. Tak więc ester p-nitrobenzylowy w warunkach procesu prowadzonego sposobem według wynalazku jest zasadniczo niereaktywny.

Związek wyjściowy typu cefalosporyny przedstawiony wzorem 6 może być estrem sililowym, np. estrem trójalkilosililowym. Estry sililowe związków typu cefalosporyny są znane. Zwykle otrzymuje się je przez poddanie cefalosporyny w postaci kwasu, w warunkach bezwodnych, w rozpuszczalniku aprotowym, reakcji z czynnikiem sililującym, takim jak trójmetylosililoacetamid (MSA), bistrotrójmetylosililoacetamid, lub sześćoalkilodwusilan np. sześciometylo-dwusilan.

Alternatywnie, sól sodową cefalosporyny można poddać reakcji z chlorkiem trójalkilosililu z uzyskaniem estru trójalkilosililowego. Związki wyjściowe o wzorze 6, w którym R_1 oznacza grupę trój-(C_1-C_3 -alkilo)sililową otrzymuje się za pomocą środków sililujących znanymi sposobami, jak wyżej opisano.

Związek wyjściowy o wzorze 6, przeznaczony do użycia w procesie, można estryfikować z zastosowaniem zwykłych grup estrowych powszechnie uży-

wanych w tej dziedzinie techniki do zabezpieczenia grupy karboksylowej w pozycji 4 podczas reakcji, bez zwracania uwagi na jej stabilność względem jodku trójalkilosililu. Jeśli nastąpi odszczepienie grupy estrowej w konkurencji z alkenoiloksylową lub karbamiloiloksylową grupą R_2 w pozycji 3, rozszczepienie estru da ester trójalkilosililowy utworzony z udziałem jodku trójalkilosililu. Tak utworzony ester trójalkilosililowy pełni tę samą funkcję zabezpieczającą co grupa estrowa związku wyjściowego.

Symbol R_1 we wzorze 6 oznacza estrową grupę zabezpieczającą funkcję kwasu karboksylowego lub kation sodowy. W dziedzinie techniki dotyczącej cefalosporyn używa się zwykle licznych grup estrowych w celu zabezpieczenia funkcji kwasu karboksylowego przy C_4 , jak również innych funkcji kwasu karboksylowego, usytuowanych gdziekolwiek w cząsteczce cefalosporyny np. w łańcuchu bocznym w pozycji 7. Np. grupy karboksylowe mogą być połączone z grupami fenyłowymi fenyloacetylowego łańcucha bocznego lub w położeniu α fenyloacetylowego łańcucha bocznego.

Do grup estrowych używanych zwykle, także w sposobie według wynalazku, należą III-rz.butyl, benzyl, p-nitrobenzyl oraz grupy sililowe np. trójalkilosilil taki jak trójmetylosilil. Te grupy estrowe charakteryzuje podatność na hydrolizę w warunkach kwasowych lub zasadowych względnie na rozszczepienie w warunkach redukujących, np. w przypadku wodoru in statu nascendi lub w przypadku katalizycznej hydrogenolizy.

Symbol R_2 we wzorze 6 oznacza lub C_1-C_3 -alkanoiloksyl np. acetoksyl, propionyksyl lub butyryloksyl, karbamiloiloksyl, względnie podstawioną grupę karbamiloiloksylową, taką jak metylokarbamiloiloksyl, dwumetylokarbamiloiloksyl dwuetylokarbamiloiloksyl, metyloetylokarbamiloiloksyl, n-butylokarbamiloiloksyl i podobne jedno- lub dwupodstawione grupy karbamiloiloksylowe.

Korzystną grupą związków wyjściowych o wzorze 6 są ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4, ester benzylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenyloacetamido-3-karbamoiloksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4, ester III-rz.butylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4, ester metylowy kwasu 7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4, ester trójmetylosililowy kwasu 7-[syn-2-(trityloaminotiazol-4-ilo)-2-metoksyiminoacetamido]-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 i ester dwufenylo-metylowy kwasu 7-fenyloacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Przykładami jodków trójalkilosililu o wzorze 8 są jodek trójmetylosililu, jodek trójetylosililu, jodek trój-n-propylosililu, jodek metylo-dwuetylosililu, jodek dwumetyloetylosililu, jodek metyloetylo-n-propylosililu i podobne jodki C_1-C_3 -alkilowe. Jodki trójalkilosililu stosowane w sposobie według wynalazku, otrzymuje się zwykłymi metodami. Są one

substancjami bardzo reaktywnymi. Reagują łatwo ze związkami zawierającymi aktywny wodór z utworzeniem ich sililowych pochodnych. Korzystnym jodkiem trójalkilosililu jest w sposobie według wynalazku jodek trójmetylosililu (TMSI). Jodki trójalkilosililu, w skład których wchodzi wyższe grupy alkilowe, np. jodek trójetylosililu, są mniej reaktywne w sposobie według wynalazku, przez co wymagany jest dłuższy czas reakcji w celu otrzymania produktu z pożądaną wydajnością.

Związki wyjściowe o wzorze 6 i 3-jodometylocefalosporyny o wzorze 1 będące produktami mają zwykłą konfigurację cefalosporyn. Łańcuch boczny w pozycji 7 odpowiada konfiguracji β , a atom wodoru lub grupa metoksylova (R_o) w pozycji 7 znajdują się w konfiguracji α . W związkach, w których znajduje się grupa oksyiminowa w położeniu α w łańcuchu bocznym grupa ta może występować albo w konfiguracji syn, albo w konfiguracji anti, korzystnie w konfiguracji syn.

3-jodometylowe pochodne cefalosporyn o wzorze 1 są związkami pośrednimi przy wytwarzaniu 3-podstawionych metylocefalosporyn, takich jak cefalosporyny podstawione w pozycji 3 heterocykliczną grupą tiometylową. Trójalkilosililowe estry produktu podstawionego w pozycji 3 grupą jodometylową, jeśli zostały utworzone przez rozszczepienie estrów w procesie jodowania, poddaje się reakcji z heterocyklicznymi tiolami w celu utworzenia estru trójalkilo sililowego cefalosporyny podstawionej w pozycji 3 grupą heterocyklotiometylową.

Ester sililowy poddaje się następnie hydrolizie w celu utworzenia żadanego produktu w postaci wolnego kwasu. Np., ester dwufenylometylowy kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 poddaje się w chlorku metylenu reakcji z dwoma równoważnikami jodku trójmetylosililu w temperaturze 25°C z uzyskaniem estru trójmetylosililowego kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4 w roztworze wraz z produktami ubocznymi, jodkiem dwufenylometylu i octanem trójmetylosililu.

Do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się 1-metylo-1H-tetrazolo-5-tiol, dwumetyloformamid i akceptor jodowodoru np. alken lub tlenek alkenu, taki jak propylen lub tlenek propylenu i prowadzi się w temperaturze pokojowej nukleofilową reakcję podstawienia 3-jodometylocefalosporyny (produktu otrzymanego w procesie jodowania z zastosowaniem tiolu. Po hydrolitycznym odszczepieniu estrowej grupy trójmetylosililowej odzyskuje się produkt, kwas 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-(1-metylo-1H-tetrazol-5-ylotiometylo)-3-cefemokarboksylowy-4.

Przykłady zamieszczone w dalszej części opisu ilustrują sposób według wynalazku. Podane w przykładach widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) otrzymano za pomocą spektrometru Varian Associates T-60 przy użyciu czterometylosilanu jako standardu wewnętrznego. Przesunięcia chemiczne wyrażone są w wartościach δ w ppm, a stałe sprzężenia (J) wyrażone są w cyklach na sekundę (cps). Sygnały zidentyfikowane są jak następuje: s = singlet, d = dublet, q — kwartet i m = multiplet.

Widma w podczerwieni (IR) oznaczono za pomocą spektrometru Beckman Acculab 3.

Widma masowe oznaczono za pomocą spektrometru Varian MAT 731.

5 Wszystkie reakcje, w których zastosowano jodek trójmetylosililu (TMSI) prowadzono w atmosferze azotu w kolbie osuszanej płomieniem.

10 Przykład I. Otrzymywanie estru p-nitrobenzylowego kwasu 7 β -fenoksyacetamido-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Do roztworu 241 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 7 β -fenoksyacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 w 3 ml chlorku metylenu dodaje się szybko 0,14 ml jodku trójmetylosililu i mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 15 1 godziny w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Mieszaninę reakcyjną o barwie wyraźnie pomarańczowej przenosi się do rozdzielacza, rozcieńcza dodatkową ilością chlorku metylenu i przemywa kolejno 10% wodnym roztworem tiosiarczanu sodowego o temperaturze lodu, 10% roztworem wodoroweglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Mieszaninę reakcyjną osusza się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w 25 łożni z zimną wodą, w wyniku czego otrzymuje się 0,25 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7 β -fenoksyacetamido-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4 w postaci ciała stałego o barwie złotej. Wydajność 92%.

Widmo produktu w podczerwieni, badane w deuterowanym chloroformie (warstwa) wykonuj następujące maksima absorpcji: 1771, 1715 i 1678 cm^{-1} .

Widmo magnetyczne rezonansu jądrowego, badane w deuterowanym chloroformie, wykazuje następujące sygnały: 5,88 (q, J = 6 Hz i 10 Hz, C₇-H), 5,40 (s, CH₂ estru, 2H), 5,05 (a J = 6 Hz, C₆-H), 4,55 (s, CH₂ fenoksy 2H), 4,40 (s, CH₂J, 2H), 3,65 (ABq, J = 19 Hz, C₂-H).

Widmo masowe produktu otrzymane za pomocą desorpcji polem elektrycznym wykazuje następujące jony molekularne: (M+1)⁺ = 610, (M-127)⁺ = 482.

45 Przykład II. Otrzymywanie estru benzylowego kwasu 7 β -fenyloacetamido-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Przy powtórzeniu procesu w warunkach zastosowanych w powyższym przykładzie I, poddaje się 812 mg estru benzylowego kwasu 7 β -fenyloacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 w 10 ml chlorku metylenu, w temperaturze 20°C, reakcji z 0,53 ml jodku trójmetylosililu. Otrzymuje się 0,9 g estru benzylowego produktu podstawionego 55 grupą jodometylową w pozycji 3 w postaci ciała stałego o barwie bladopomarańczowej. Wydajność 96%.

Widmo w podczerwieni powyższego produktu, badane w deuterowanych chloroformie (warstwa) wykazuje następujące maksima absorpcji: 1775, 1715, 1670 cm^{-1} .

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego powyższego produktu badane w deuterowanym chloroformie wykazuje następujące sygnały: 7,2—7,4 65

(aromatyczny, 10H), 4,60 (d, $J = 9$ Hz, NH), 5,68 (q, $J = 5$ Hz i 9 Hz, C₇-H), 5,21 (s, CH₂ estru, 2H), 4,85 (d, $J = 5$ Hz, C₆-H), 4,32 (s, CH₂ J, 2H), 3,55 (s, CH₂ aminy, 2H) i 3,5 (ABq, $J = 19$ Hz, C₂-H, 2H).

Widmo masowe powyższego otrzymane za pomocą desorpcji polem elektrycznym produktu wykazuje następujące jony: $(M+1)^+ = 549$, $(M-127)^+ = 421$.

Przykład III. Otrzymywanie estru benzylowego kwasu 7 α -metoksy-7 β -fenoksyacetamid-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Przy powtórzeniu procesu w warunkach zastosowanych w powyższym przykładzie I, poddaje się 330 mg estru benzyloвого kwasu 7 α -metoksy-7 β -fenyloacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 rozpuszczonego w 4 ml chlorku metylenu, w temperaturze około 20°C, w ciągu jednej godziny, reakcji z 0,2 ml jodku trójmetrylosililu. Wyodrębnia się 0,36 g estru benzyloвого produktu podstawionego grupą jodometylową w pozycji 3 w postaci ciała stałego o barwie złotej. Wydajność 95%.

Widmo produktu w podczerwieni, badane w deuterowanym chloroformie (warstwa) wykazuje następujące maksima absorpcji: 1770, 1717, 1680 cm⁻¹.

Widmo NMR powyższego produktu badane w deuterowanym chloroformie wykazuje następujące sygnały: 7,1–7,4 (aromatyczny, 10H), 6,58 (s, NH, 1H), 5,27 s, CH₂ estru, 2H), 5,0 (s, C₆-H), 4,32 (s, CH₂ J, 2H), 3,66 (s, CH₂ amidowy, 2H), 3,39 (s, OCH₃), 3,4 (przesłonięty szeroki multiplet, C₂-H).

Widmo masowe powyższego produktu otrzymane za pomocą desorpcji polem elektrycznym wykazuje następujące jony molekularne: $M^+ = 578$, $(M - 127)^+ = 451$.

Przykład IV. Otrzymywanie estru III-rz-butylowego kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-jodometylo-2-cefemokarboksylowego-4.

Przez powtórzenie procesu w warunkach zastosowanych w powyższym przykładzie I, poddaje się 313 mg estru III-rz-butylowego kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-2-cefemokarboksylowego-4 w roztworze w 4 ml chlorku metylenu, w temperaturze 20°C, reakcji z 0,188 ml jodku trójmetrylosililu. Otrzymuje się 0,22 g estru 3-jodometylo-2-cefemu, stanowiącego produkt. Wydajność 61%.

Widmo absorpcyjne w podczerwieni powyższego produktu badane w deuterowym chloroformie (warstwa) wykazuje następujące maksima absorpcji: 1770, 1728 i 1665 cm⁻¹.

Widmo NMR powyższego produktu badane w deuterowym chloroformie wykazuje następujące sygnały: 6,9–7,2 (H tienylu, 3H), 6,47 (szeroki s, C₂H), 5,59 (q, $J = 4$ Hz i 9 Hz, C₇-H), 5,21 (d, $J = 4$ Hz, C₆-H), 5,17 (s, C₄-H), 4,19 (ABq, $J = 10$ Hz, CH₂ J), 3,81 (s, CH₂ amidu) i 1,5 (s, CH₃, 9H).

Widmo masowe powyższego produktu otrzymane za pomocą desorpcji polem elektrycznym wykazuje następujące jony molekularne: $(M+1)^+ = 521$, $(M-127)^+ = 393$.

Przykład V. Otrzymywanie estru metylowego kwasu 7 α -metoksy-7 β -(2-tienyloacetamido)-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Do roztworu 30 mg (0,068 mola) estru metylowego kwasu 7 α -metoksy-7 β -(2-tienyloacetamido)-3-karbamoiloksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 w 1 ml deutrochloroformu w probówce do badania NMR dodaje się szybko 0,01 ml (0,075 mola) jodku trójmetrylosililu. W ciągu 5 minut w temperaturze 20°C reakcja ulega zakończeniu, co wykazuje się przez badanie widma NMR mieszaniny reakcyjnej.

Zawartość próbki rozcieńcza się chloroformem i roztwór przenosi do rozdzielacza. Roztwór przemycia się kolejno 10% wodnym roztworem tiarszczanu sodowego o temperaturze lodu, 10% roztworem wodorowęglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór osusza się bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,033 g estru metylowego związku podstawionego grupą jodometylową w pozycji 3 w postaci ciała stałego o barwie bladżółtej. Widmo absorpcyjne powyższego produktu w podczerwieni badane w chloroformie (warstwa), wykazuje następujące maksima absorpcji: 1762, 1718 i 1685 cm⁻¹.

Widmo NMR powyższego produktu badane w deuterowym chloroformie wykazuje następujące sygnały: 6,9–7,3 (CH tienenu), 5,02 (s, C₆-H), 4,38 (szeroki s, CH₂J), 3,82 (s, CH₂ łańcucha bocznego), 3,80 (s, CH₂ estru) i 3,41 (szeroki s, (C₄-H i OCH₃)).

Przykład VI. Otrzymywanie kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-(1-metylo-1H-tetrazol-5-yl)iotio-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 z estrem trójmetrylosililowym kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-cefemokarboksylowego-4 jako związkiem pośrednim.

Do zawiesiny 0,836 g (2-milimole) soli sodowej kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 (sól sodowa cefalotyny) w 40 ml suchego chlorku metylenu utrzymywanej w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu dodaje się 0,7 ml (5,5 milimola) chlorotrójmetrylosilanu. Siliowanie grupy karboksylowej przy C₄ prowadzi się przez 18 godzin i otrzymaną zawiesinę o barwie żółtej chłodzi się do temperatury pokojowej. Objętość zawiesiny zmniejsza się do połowy przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i szybko dodaje 0,56 ml (4 milimole) jodku trójmetrylosililu. W czasie jednej godziny w temperaturze pokojowej barwa zawiesiny stopniowo zmienia się do wyraźnej pomarańczowej.

Po upływie 11/2 godziny dodaje się 3 ml suchego dwumetyloformamidu i 1 ml tlenu propylenu do zawiesiny o barwie pomarańczowej, a następnie dodaje się 0,4 g (3,4 milimola) 1-metylotetrazolo-5-tiolu. Reakcję 1-metylotetrazolo-5-tiolu z 3-jodometylową pochodną prowadzi się w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Następnie do mieszaniny reakcyjnej o barwie czarnej dodaje się 20 ml chlorku metylenu i 20 ml zimnego rozcieńczonego kwasu solnego (pH 2). Mieszaninę miesza się energicznie przez 20 minut, sączy i oddziela warstwę organiczną. Warstwę organiczną przemycia się wielokrotnie zimną solanką, osusza siarczanem sodowym i sączy. Zateża się warstwę organiczną, w wyniku czego otrzymuje się ester trójmetrylosililowy kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-(1-metylo-1H-tetrazol-5-yl)iotio-

metrylo-3-cefemokarboksylowego-4 zanieczyszczony pewną ilością DMF i 2-jodo-1-trójmetrylosililopropanolu.

Trójmetrylosililową grupę estrową produktu usuwa się w sposób następujący. Produkt rozpuszcza się w około 200 ml chloroformu i do roztworu dodaje się stopniowo, w ciągu 2 godzin, utrzymując pH na poziomie około 7,9–8,0, mieszaninę lodu i nasyczonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Fazę wodną oddziela się i ostrożnie zakwasza do pH 3,2 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego w obecności octanu etylu. Fazę wodną przemycia się kilkakrotnie octanem etylu i przemywki łączy z warstwą organiczną. Połączoną warstwę organiczną przemycia się solanką, osusza siarczanem sodowym, sączy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Odsącza się z zateżonego płynu produkt w postaci wolnego kwasu. Otrzymuje się 0,70 g kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-(1-metylo-1H-tetrazol-5-ilotio-metylo)-3-cefemokarboksylowego-4. Wydajność 77%. Produkt jest identyczny z wzorem.

Widmo NMR produktu badane w mieszaninie CDCl₃: d₆—DMSO, 4:1, obj./obj. wykazuje następujące sygnały: 7,2 i 6,96 (2m, 3H), 5,7 (ABq, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,96 (s, 3H) i 3,75 (m, 4H) δ .

Produkt badany chromatograficznie na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny octan etylu: kwas octowy, 4:1, obj./obj. wykazuje R_f = 0,45.

Przykład VII: Otrzymywanie estru metylowego kwasu 7 β -[syn-2-(2-trityloaminotiazol-4-ilo)-2-metoksyiminoacetamido]-3-jodometylo-3-cefemokarboksylowego-4.

0,75 ml deuterochloroformu i 0,071 g (0,1 milimola) estru metylowego kwasu 7 β -[syn-2-(2-trityloaminotiazol-4-ilo)-2-metoksyiminoacetamido]-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 wprowadza do próbki do badania NMR. Przez roztwór łagodnie przepuszcza się propen gazowy, a następnie dodaje 0,032 ml (0,22 milimola) jodku trójmetrylosililu. Postęp reakcji śledzi się badaniem NMR. Reakcja ulega zakończeniu w ciągu około 31/2 godziny.

Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się zimnym chlorkiem metylenu, przenosi do rozdzielacza i przemycia kolejno zimnym rozcieńczonym roztworem wodnym wodorosiarczyny sodowego, zimnym rozcieńczonym roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego i zimną solanką. Warstwę organiczną oddziela się, osusza siarczanem sodowym, po osuszeniu sączy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Z zateżonego płynu odsącza się 0,059 g produktu w zasadniczo czystej postaci. Wydajność 76%.

Widmo NMR (CDCl₃): 6,66 (d, 1H, NH amidu), 6,48 (s, 1H), 5,92 (ABq, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,35 (szeroki s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) i 3,60 (ABq, 2H) δ .

Widmo IR w chlorku metylenu (warstwa): 1780 cm⁻¹, 1739 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹, (szeroki) i 1672 cm⁻¹.

Widmo masowe otrzymane za pomocą desorpcji polem elektrycznym: M⁺ = 779, (M-1)⁺ = 778, (M-127)⁺ = 652 i (M-128)⁺ = 651.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-jodometylocefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę

benzylową, grupę o wzorze 2, grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, R₀ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, a R₁' oznacza grupę C₁-C₄-alkilową, grupę benzylową, grupę nitrobenzylową lub grupę trójalkilosililową o ogólnym wzorze 5, w którym R₃, R₃' i R₃'' są jednakowe lub różne i oznaczają grupę C₁-C₃-alkilową względnie R₁' oznacza atom sodu a linia przerywana oznacza wiązanie podwójne w pozycji 2 lub 3, **znamienny tym**, że 3-alkanoiloksymetylocefalosporynę lub 3-karbamoiloksymetylocefalosporynę o ogólnym wzorze 6, w którym R₂ oznacza grupę C₁-C₄-alkanoiloksylową lub grupę o ogólnym wzorze 7, w którym R₂¹ i R₂² są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę C₁-C₃-alkilową, n oznacza zero lub 1, linia przerywana ma wyżej podane znaczenie, przy czym gdy n oznacza 1, to wówczas podwójne wiązanie przedstawione przerywaną linią znajduje się w pozycji 3, R₀ i R mają wyżej podane znaczenie, a R₁ ma takie znaczenie jak R₁', przy czym gdy R₁ oznacza atom sodu, to wówczas R₁ oznacza grupę o wzorze 5, poddaje się w aprotanowym rozpuszczalniku, w zasadniczo bezwodnych warunkach, w temperaturze 0–35°C, reakcji z jodkiem trójalkilosililu o ogólnym wzorze 8, w którym R₃, R₃' i R₃'' mają wyżej podane znaczenie, po czym ewentualnie powstały ester przeprowadza się w sól sodową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako jodek trójalkilosililu stosuje się jodek trójmetrylosilu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności akceptora jodowodoru.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako akceptor jodowodoru stosuje się tlenek propylenu lub propen.

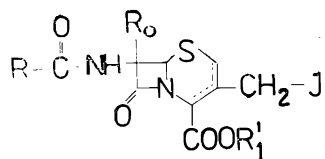
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji z jodkiem trójalkilosilanu poddaje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7 β -fenoksyacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 lub ester benzylowy kwasu 7 β -fenyloacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z jodkiem trójalkilosililu poddaje się ester III-rz. butylowy kwasu 7 β -(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4.

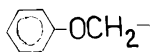
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z jodkiem trójalkilosililu poddaje się ester metylowy kwasu 7 β -[syn-2-(2-trityloaminotiazol-4-ilo)-2-metoksyiminoacetamido]-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z jodkiem trójalkilosililu poddaje się ester metylowy kwasu 7 α -metylowy-7 β -(2-tienyloacetamido)-3-karbamoiloksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4.

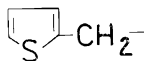
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru trójmetrylosililowego 3-jodometylocefalosporyny, poddaje się 3-alkanoiloksymetylocefalosporynę lub 3-karbamoiloksymetylocefalosporynę, w których wzorze R₁ oznacza dwufenylometyl, p-metoksybenzyl, atom sodu reakcji z co najmniej dwoma molami jodku trójmetrylosililu na 1 mol estru lub soli.



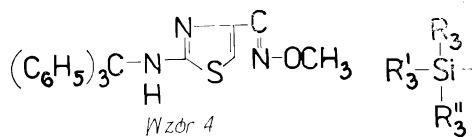
Wzór 1



Wzór 2

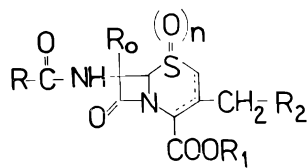


Wzór 3

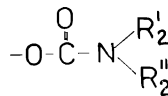


Wzór 4

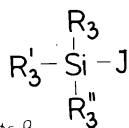
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8