

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 083

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29.05.73 (P. 187791)

Pierwszeństwo: 12.04.73 dla zastrz. nr 2
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07d 25/00

Int. Cl².

C07D 205/08

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych estrów siliłowych kwasu azetydynosulfenowego-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów siliłowych kwasu azetydynosulfenowego-2 stanowiących związki przejściowe w procesie otrzymywania dezacetoksycefalosporyn z sulfotlenku penicyliny.

Znana jest synteza antybiotyków 7-acylamidodezacetoksycefalosporynowych z penicylin, jako surowca wyjściowego. Synteza ta ma duże znaczenie. Morin i Jackson w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3275626 przedstawiają sposób transformacji estru sulfotlenku penicyliny w ester kwasu dezacetoksycefalosporynowego. Następnie badania prowadzono sposobem przedstawionym przez Morina i Jacksona R.D.C. Cooper w brytyjskim opisie patentowym nr 1204972 zastosował jako rozpuszczalnik trzeciorzędowy amid kwasu karboksylowego, zaś w brytyjskim opisie patentowym nr 1204394 trzeciorzędowy amid kwasu sulfonowego i stwierdził, że transformacja estrów sulfotlenków w odpowiednie estry dezacetoksycefalosporyn zachodzi z większą wydajnością, oraz może być prowadzona w niższej temperaturze. Natfield, w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3591585, przedstawił sposób transformacji estru sulfotlenku penicyliny do estru dezacetoksycefalosporyny, analogiczny do sposobu przedstawionego przez Coopera, przy zastosowaniu trzeciorzędowego amidu kwasu karboksylowego jako rozpuszczalnika, w obecności kwasu sulfonowego i usuwaniu lub wiązaniu wody wydzielającej się z mieszaniny reakcyjnej.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3275626 przedstawiono mechanizm transformacji estru sulfotlenku penicyliny do estru kwasu dezacetoksycefalosporynowego. Reakcja transformacji zachodzi poprzez utworzenie kwasu sulfonowego i obejmuje rozerwanie wiązania S—C₂. Ten mechanizm jest przekonywujący i wykazano (R.D.G. Cooper, J.A.C.S., 92, (1970) 5010—5011), że w warunkach reakcji ustala się równowaga ciepła pomiędzy wyjściowym sulfotlenkiem a kwasem sulfenowym będącym związkiem pośrednim.

Problemem jest zapewnienie odpowiedniej transformacji sulfotlenku penicyliny lub pochodnej w postaci estru do dezacetoksycefalosporyny w postaci kwasu lub estru, przez przekształcenie przelotnego i nietrwałego pośredniego kwasu sulfenowego w pośredni trwały i dający się izolować związek. Ten związek pośredni można izolować i następnie przeprowadzić w odpowiednią dezacetoksycefalosporynę, lub stosować bez izolowania,

w warunkach, które pozwalają na prowadzenie właściwej, bezpośredniej transformacji, do odpowiedniej dezacyloksycefalosporyny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że sulfotlenek penicyliny poddaje się reakcji z czynnikiem siliującym w środowisku pozbawionym kwasu. Wytwarzanie sposobem według wynalazku nowe estry siliłowe kwasu azetydynosulfenowego-2 określa wzór 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, lub fenyłowy, R_2 oznacza rodnik o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetyłowy, 2-jodoetyłowy, benzyłowy, nitrobenzyłowy, czterowodoropirynyłowy, 9-fluorenyłowy, bursztynoimidometyłowy, ftalimidometyłowy, metoksybenzyłowy, dwumetoksybenzyłowy, cyjanometyłowy, nitrofenyłowy, dwunitrofenyłowy, 2,4,6-trójnitrofenyłowy, dwu/p-metoksyfenylo/-metyłowy, trójfenylometyłowy, benzyhydrołowy, benzyloksymetyłowy, alkanoiloksymetyłowy, w którym rodnik alkilowy zawiera 2–6 atomów węgla, rodnik alkanoilowy o 2–4 atomach węgla, fenacyłowy, lub rodnik $-Si/R_1/3$, w którym każdy z podstawników R_1 ma wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza rodnik alkanoilowy o 1–8 atomach węgla, azydoacetyłowy, cyjanoacetyłowy, chlorowcoacetyłowy, rodnik o wzorze $Ar-CH_2-CO-$, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, tienyłowy, furyłowy, pirolilowy lub fenyłowy podstawiony 1–3 podstawnikami, takimi jak atomy fluoru, chloru, bromu, jodu, rodnik trójfluorometyłowy, alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $-OSi/R_1/3$, alkilowy o 1–3 atomach węgla, acyloksy o 1–3 atomach węgla, grupą nitrową i cyjanową, lub grupę o wzorze $Ar'-Y-CH_2-CO-$, w którym Ar' oznacza rodnik fenyłowy, pirydyłowy, rodnik fenyłowy podstawiony wyżej wymienionymi podstawnikami, Y oznacza atom tlenu lub siarki, rodnik o wzorze $Ar-CHB-CO-$, w którym Ar posiada znaczenie określone powyżej, B oznacza rodnik acyloksylowy o 1–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $-CO-OSi/R_1/3$, zestryfikowaną grupę karboksylową, grupę cyjanową lub grupy o wzorach $-N_3$, NHR , w których R oznacza rodnik benzyloksykarbonyłowy, alkoksykarbonyłowy o 2–4 atomach węgla, cykloalkoksykarbonyłowy, trójfenylometyłowy rodnik o wzorze $-C/CH_3/CH-COOCH_3$, rodnik 2,2,2-trójkloroetoksykarbonyłowy lub rodnik o wzorze $-Si/R_1/3$, w którym R_1 posiada znaczenie określone powyżej, R_4 oznacza także grupę 3-sydnono-alkanoilową, w której rodnik alkilowy zawiera 2–3 atomów węgla, rodnik o wzorze 3, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metoksyłowy; rodnik 2/1H-tetrazolilo-1/-acetyłowy, lub R_3 i R_4 łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą razem rodnik ftalimidowy, rodnik utworzony z cząsteczki cyklicznego imidu kwasu dwukarboksylowego o 3–12 atomach węgla, rodnik 2,2-dwumetylo-5-ke- to-4-fenylimidazolidynyłowy-1.

Estry siliłowe wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują wystarczający stopień stabilności, by mogły być izolowane i poddawane badaniom w celu opracowania ich właściwości. W związkach o wzorach 1 i 2 do atomu krzemu przyłączone są trzy rodniki R_1 , z których każdy oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenyłowy. Typowymi rodnikami siliłowymi stosowanymi sposobem według wynalazku jest rodnik trójmetylosililowy, trójfenylosililowy, metyłodwuetylosililowy, propylodwumetylosililowy i inne. Ogólnie estry te nazywa się siliłowymi estrami kwasu azetydynosulfenowego-2.

We wzorze 1, R_2 oznacza rodnik blokujący grupę karboksylową. Takie rodniki jak i sposoby ich używania są dobrze znane w chemii penicylin i cefalosporyn, dlatego nie wymagają szczegółowych przykładów. Specjaliści w tej dziedzinie znają dużą ilość odpowiednich rodników. Korzystnymi rodnikami blokującymi grupę karboksylową są rodniki, takie jak rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetyłowy, 2-jodoetyłowy, ftalimidometyłowy, benzyłowy, nitrobenzyłowy, czterowodoropiranyłowy, 9-fluorenyłowy, bursztynoimidometyłowy, metoksybenzyłowy, dwumetoksybenzyłowy, cyjanometyłowy, nitrofenyłowy, dwunitrofenyłowy, 2,4,6-trójnitrofenyłowy, bis/p-metoksyfenylo/-metyłowy, trójfenylometyłowy, benzyhydrołowy, benzyloksymetyłowy, alkanoiloksymetyłowy o 2–6 atomach węgla, alkanoilowy o 2–4 atomach węgla, fenacyłowy lub rodnik o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie oraz inne podobne rodniki.

We wzorze 1, R_3 i R_4 oznaczają rodniki i grupy blokujące grupę aminową. Te rodniki i grupy oraz sposób ich użycia są dobrze znane w chemii penicylin i cefalosporyn i nie wymagają szczegółowych przykładów. Jeśli R_3 oznacza atom wodoru to R_4 korzystnie oznacza rodnik alkanoilowy o 1–8 atomach węgla, azydoacetyłowy, cyjanoacetyłowy, chlorowcoacetyłowy, rodnik o wzorze $Ar-CH_2-CO-$, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, tienyłowy, furyłowy, pirolilowy, fenyłowy podstawiony od 1 do 3 podstawnikami, takimi jak atom fluoru, chloru, bromu, jodu, rodnik trójfluorometyłowy, alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, alkilowy o 1–3 atomach węgla, acyloksylowy o 1–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $-OSi/R_1/3$ lub grupa nitrowa lub cyjanowa, rodnik o wzorze $Ar'-Y-CH_2-CO-$, w którym Ar' oznacza rodnik fenyłowy, pirydyłowy, rodnik fenyłowy podstawiony wymienionym powyżej podstawnikiem, zaś Y oznacza atom siarki lub tlenu, albo rodnik o wzorze $Ar-CHB-CO-$, w którym Ar ma znaczenie podane powyżej, B oznacza rodnik acyloksylowy o 1–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $-COOSi/R_1/3$, zestryfikowaną grupę o wzorze $-CN$, $-N_3$ lub $-NHR$, w którym R oznacza rodnik benzyloksykarbonyłowy, trójfenylometyłowy, alkoksykarbonyłowy o 1–4 atomach węgla,

2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowy, rodnik o wzorze $-C/CH_3/=CH-COOCH_3$ rodnik cykloalkoksykarbonylowy, lub $-Si/R_1/3$, w którym R_1 ma znaczenie podane powyżej, rodnik /3-sydnono/alkanoilowy, w którym rodnik alkanolowy zawiera 2–3 atomów węgla, rodnik o wzorze 3, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metoksyłowy, rodnik 2-/1H-tetrazolilo/acetylowy lub inne.

Dodatkowo korzystnie R_3 i R_4 łącznie z atomem azotu, z którym są związane i oznaczają na przykład rodnik ftalimidowy lub rodnik utworzony z cząsteczki cyklicznego imidu kwasu dwukarboksylowego o 3–12 atomach węgla, takie jak 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenylimidazolidynylo-1, 2,2-dwumetylo-3-nitrozo-5-keto-4-fenylimidazolidynylo-1 lub inne.

Nowe estry siliłowe opisane powyżej służą jako produkty pośrednie w transformacji sulfotlenków penicylin do dezacetoksycefalosporyny. Morin i współpracownicy w *Journal of the American Chemical Society* 91, (1969) 1401-1407, szczegółowo opisali powiększenie pierścienia penicylin do cefalosporyn. Zachodzi ono poprzez zerwanie, podczas utleniania, wiązania C_2-S , utworzenie nietrwałego kwasu sulfenowego posiadającego wiązanie podwójne przy atomie węgla C_2 i będącego produktem pośrednim. Następnie ten produkt pośredni poddaje się zamykaniu pierścienia i uzyskuje związek Δ^3 -cefemowy. Ustala się charakterystyczna równowaga, reakcji, której ulega pośredni kwas sulfenowy, z jednej strony do cefalosporyny, z drugiej do wyjściowej penicyliny. Dlatego jest bardzo korzystne przeprowadzenie pośredniego kwasu sulfenowego w związek trwały, który następnie przeprowadza się w pożądaną cefalosporynę.

W *Tetrahedron Letters* 21 1779-82, 1970 Gutowski opisał epimeryzację estrów sulfotlenków penicylin poddanych działaniu czynników siliłujących w temperaturze pokojowej w ciągu szeregu dni. W belgijskim opisie patentowym nr 763104 przedstawiono reakcję sulfotlenku penicyliny zachodzącą podczas ogrzewania w temperaturze poniżej $160^\circ C$, w środowisku bezwodnym, w obecności związku zawierającego krzem i chlorowec, oraz w obecności przynajmniej jednej zasady zawierającej azot w ilości co najmniej 5 moli w stosunku do 1 mola sulfotlenku.

W sposobie według wynalazku czynnik siliłujący stosuje się do siliłowania pośredniego produktu będącego kwasem sulfenowym, który powstaje przez rozkład termiczny sulfotlenku penicyliny. Każdy czynnik siliłujący zawiera przynajmniej jeden rodnik o wzorze $-Si/R_1/3$, w którym R_1 posiada znaczenie określone powyżej, tak położony w cząsteczce czynnika siliłującego, aby umożliwić utworzenie siliłowego estru azetydno-2-sulfenowego.

Korzystnie stosuje się mieszaninę takich czynników siliłujących, że każdy z nich daje takie same grupy blokujące grupę karboksylową. Korzystnie jako czynnik siliłujący stosuje się związki o wzorze 4, w którym R_1 oznacza niezależnie rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenyłowy, R'' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, fenyłowy, X oznacza rodnik o wzorze $-NJR'''$, w którym J oznacza atom wodoru lub rodnik o wzorze 2, lub X oznacza rodnik o wzorze $-CW_3$, w którym W oznacza niezależnie atom wodoru, rodnik trójfluorometyłowy lub alkilowy o 1–3 atomach węgla, związki o wzorze 5, w którym R_1 i W mają znaczenie określone powyżej, związki o wzorze $Z-Si/R_1/3$, w którym R_1 ma znaczenie określone powyżej, Z oznacza atom chlorowca, rodnik alkenyloksylo- o 2–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $Alk-SO_2-$, w którym Alk oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, rodniki o wzorach $-O-Si/R_1/3$, $S-Si/R_1/3$, $-NR_5 R_6$, w którym R_5 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, R_6 oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, lub rodnik $-Si/R_1/3$, lub R_5 i R_6 łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą pierścień heterocykliczny o 5–6 atomach, ale powyżej 3 atomów i może zawierać oprócz wymienionego powyżej atomu azotu także atom azotu, tlenu lub siarki.

Najkorzystniej jako czynniki siliłujące stosuje się związki o wymienionych powyżej wzorach, w którym R_1 oznacza rodnik fenyłowy lub metylowy, zwłaszcza rodnik metylowy. Jako typowe czynniki siliłujące w sposobie według wynalazku stosuje się N,O-dwu/trójmetylosililo/acetamid, N,O-dwu/trójetylosililo/acetamid, N,O-dwu/trójfenylosililo/acetamid, N,O-dwu/trójmetylosililo/trójfluoroacetamid, N,O-dwu/trójpropylosililo/trójfluoroacetamid, N,O-dwu/trójfenylosililo/trójfluoroacetamid, N-trójmetylosililoacetamid, N-trójbutylosililoacetamid, N-trójfenylosililoacetamid, N-metylo-N-trójmetylosililoacetamid, N-etylo-N-trójetylosililoacetamid, N-metylo-N-trójfenylosililoacetamid, N-trójmetylosililo-N, N'-dwufenylomocznik, N-trójfenylosililo-N, N'-dwufenylomocznik, propenoksytrójmetylosilan, etanoksytrójetylosilan, propenoksyfenylosilan, siarczan trójmetylosilimetanu, siarczan trójpropylosililoetanu, siarczan trójfenylosililopropanu, trójmetylochloorsilan, trójetylochloorsilan, trójfenylochloorsilan, sześciometylodwusilazan, sześcietylodwusilazan, sześciofenyłodwusilazan, N-trójmetylosililo-IIIrz.-butyloamina, N-trójfenylosililo-IIIrz.butyloamina, N-trójpropylosililo-IIIrz.butyloamina, N-trójpropylosililo-IIIrz.butylamina, N-trójmetylosililodwumetyloamina, N-trójetylosililodwumetyloamina, N-trójfenylosililometyloetyloamina, N-trójmetylosililoimidazol, N-trójetylosililoimidazol, N-trójfenylosililoimidazol, sześciometylodwusiliksan, sześciopropyldwusiloksan, sześciofenyldwusiloksan, sześciometylodwusiltian, sześcietylodwusiltian, sześciofenyldwusiltian i tym podobne.

Transformację sulfotlenku penicyliny sposobem według wynalazku prowadzi się przez ogrzewanie w temperaturze od około 75° do około 150°C z wybranym czynnikiem siliłującym, w odpowiednim obojętnym całkowicie bezwodnym rozpuszczalniku. Wybiera się rozpuszczalnik będący obojętnym w stosunku zarówno do sulfotlenku penicyliny jak i do czynnika siliłującego, oraz posiadającego ostatecznie wysoką temperaturę wrzenia, by umożliwić osiągnięcie pożądanej temperatury reakcji. Jako rozpuszczalniki stosuje się benzen, toluen, acetonitryl, dioksan, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid i tym podobne. Można stosować także mieszaniny wymienionych rozpuszczalników.

Mieszaninę reakcyjną zawierającą sulfotlenek penicyliny ogrzewa się w obecności czynnika siliłującego, w temperaturze określonej powyżej, w okresie czasu niezbędnym do osiągnięcia transformacji. Stosuje się czas reakcji bardzo krótki lub nieco dłuższy. Zwykle mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w czasie około 0,5–24 godzin. dostarczone ciepło powoduje zerwanie wiązania C₂–S i utworzenie pośredniego kwasu sulfenowego podatnego na działanie czynnika siliłującego. W wyniku działania czynnika siliłującego na produkt pośredni powstaje stabilny ester siliłowy o budowie odpowiadającej nowym związkom wytwarzanym sposobem według wynalazku. Na każdą cząsteczkę kwasu sulfenowego stosuje się jedną cząsteczkę związku krzemu. Dlatego czynnik siliłujący w stosunku do kwasu sulfenowego stosuje się w proporcji molowej wynoszącej co najmniej 1:1.

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

Sposobem według wynalazku, estry siliłowe produktów pośrednich wytwarza się, stosując któryś z czynników siliłujących wymienionych powyżej. Jednak unika się prowadzenia reakcji w silnych warunkach zasadowych, aby zapobiec rozerwaniu pierścienia β-laktamowego. Dlatego w przypadku stosowania silazanu, jako czynnika siliłującego, muszą być podjęte szczególne środki ostrożności. Ponieważ podczas działania silazanu wytwarza się amoniak, należy zobojętniać go równocześnie z przebiegiem reakcji siliłowania. Osiąga się to poprzez wprowadzenie do mieszaniny reakcyjnej, małej ilości kwasu, który zobojętnia amoniak podczas jego powstawania. Podobne wyniki uzyskuje się przez zastosowanie mieszaniny silazanu i chlorowcosilanu jako czynnika siliłującego. Powstający w reakcji chlorowcosilanu z kwasem sulfonowym chlorowcowodór reaguje z amoniakiem otrzymanym z silazanu. Odwrotnie, zastosowanie chlorowcosilanu jako czynnika siliłującego, powoduje wydzielenie chlorowcowodoru. W środowisku kwaśnym zachodzić może natychmiastowe zamknięcie pierścienia. Aby temu zapobiec stosuje się mieszaninę siliłującą, do której wprowadza się odpowiednie ilości silazanu, tak aby wywiązujący się amoniak zobojętniał powstający chlorowcowodór.

Ester siliłowy produktu pośredniego można izolować z siliłującej mieszaniny reakcyjnej lub można mieszaninę reakcyjną bez izolowania poddać działaniu kwasu i przeprowadzić zamknięcie pierścienia.

W sposobie wynalazku korzystnie stosuje się sulfotlenek penicyliny o wzorze 2, w którym R₃ oznacza atom wodoru, R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkanoilowy o 1–8 atomach węgla, azydoacetylowy, cyjanoacetylowy, chlorowcoacetylowy, rodnik o wzorze Ar-CH₂-CO-, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, tienylowy, furyłowy, pirolilowy, fenyłowy podstawiony 1–3 podstawnikami, takimi jak atom fluoru, chloru, bromu, jodu, rodnik trójfłorometyłowy, acyloksylowy o 1–3 atomach węgla, alkilowy o 1–3 atomach węgla, alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, grupa wodorotlenowa, cyjanowa lub nitrowa, rodnik o wzorze Ar'-Y-CH₂-CO-, w którym Ar' oznacza rodnik fenyłowy, pirydylowy, fenyłowy podstawiony takimi podstawnikami jak określono powyżej, Y oznacza atom tlenu lub siarki, rodnik o wzorze Ar-CHB-CO, w którym Ar posiada znaczenie określone powyżej, B oznacza rodnik acyloksylowy o 1–3 atomach węgla, grupę wodorotlenową, karboksylową, zestryfikowaną grupę karboksylową, cyjanową, grupy o wzorach -N₃, NH₂ lub NHR, w której R oznacza rodnik benzyloksykarbonyłowy, alkoksykarbonyłowy o 2–4 atomach węgla, cykloalkoksykarbonyłowy, trójfenyłometyłowy rodnik o wzorze -C/CH₃/=CH-COOCH₃, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonyłowy, /3-sydnono/alkanoilowy, w którym rodnik alkanoilowy posiada 2–3 atomów węgla, rodnik o wzorze 3, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metoksylowy, 2-/1H-tetrazolilo-1/acetyłowy, lub R₃ i R₄ łącznie z atomem azotu, z którym są związane, tworzą rodnik ftalimidowy, rodnik cyklicznego imidu kwasu dwukarboksylowego o 3–12 atomach węgla taki jak 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenyloimidazolidynilowy-1 lub 2,2-dwumetylo-3-nitrozo-5-keto-4-fenyloimidazolidynilowy-1, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetyłowy, 2-jodoetyłowy, benzyłowy, nitrobenzyłowy, eterowodoropiranyłowy, 9-fluorenyłowy, bursztynimidometyłowy, ftalimidometyłowy, trójfenyłometyłowy, metoksybenzyłowy, dwumetoksybenzyłowy, cyjanometyłowy, cyjanometyłowy, benzhydryłowy, nitrofenyłowy, dwunitrofenyłowy, 2,4,6-trójnifenyłowy, dwu/p-metoksyfenylo/-metyłowy, benzyloksymetyłowy, alkanoiloksymetyłowy o 2–6 atomach węgla, alkanoilowy o 2–4 atomach węgla, fenacyłowy lub rodnik o wzorze -Si/R₁/3, w którym każdy z podstawników R₁ niezależnie oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub fenyłowy.

Określone powyżej podstawniki R_2 , R_3 , R_4 stanowią tylko część grup i rodników dobrze znanych w chemii penicylin i cefalosporyn. Jak wspomniano powyżej, w sposobie według wynalazku, jako związek wyjściowy stosuje się sulfotlenek kwasu 6-aminopenicylanowego (6-APA) o wzorze 6. Częsteczka tego związku posiada trzy miejsca ulegające siliłowaniu. Sposobem według wynalazku trwałe siliłowe pochodne o wzorze 7 uzyskuje się po termicznym rozkładzie sulfotlenków penicylin i uzyskuje związki o grupach aminowych i karboksylowych zablokowanych przez rodniki siliłowe.

Oczywiście w warunkach tej specyficznej transformacji, niezbędnym jest zastosowanie czynnika siliłującego w ilości co najmniej trzykrotnie większej w stosunku molowym w porównaniu z ilością sulfotlenku 6-APA. Jako związek wyjściowy można stosować sulfotlenek penicyliny z wolną grupą aminową przy atomie węgla C-6 lub wolną grupę karboksylową przy atomie węgla C-3. W takich przypadkach czynnik siliłujący stosuje się w ilościach molowych przynajmniej dwukrotnie większych od ilości sulfotlenku.

Jeśli R_3 w wyjściowym sulfotlenku oznacza atom wodoru, R_4 może oznaczać atom wodoru lub siliłowy rodnik blokujący taki jak trójmetylosiliłowy, trójetylosiliłowy i tym podobne. Jeśli R_3 i R_4 są takie same i oznaczają atomy wodoru to podczas siliłowania jeden z tych atomów wodoru wymienia się na rodnik siliłowy. Jeśli R_4 w wyjściowym sulfotlenku oznacza siliłowy rodnik blokujący, to po przeprowadzeniu siliłowania rodnik ten pozostaje w estrze siliłowym produktu pośredniego.

We wzorach, uzyskiwanych sposobem według wynalazku, siliłowych estrów o wzorze 1, jak również we wzorach wyjściowych sulfotlenków penicylin, R_2 oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, IIrz.-butylowy, izobutyłowy, izobutyłowy, IIIrz.-butylowy, amylowy, heksylowy, 2,2,2-trójkloroetyłowy, 2,2,2-trójbromoetyłowy, 2-jodoetyłowy, benzylowy, p-nitrobenzylowy, czterowodoropiranyłowy, bursztynimidometyłowy, ftamidometyłowy, p-metoksybenzylowy, cyjanometyłowy, 3,4-dwumetoksybenzylowy, p-nitrofenylowy, 2,4-dwunitrofenylowy, 2,4,6-trójnunitrofenylowy, dwu-/p-metoksyfenilo-/metyłowy, trójfenyłometyłowy, benzhydryłowy, benzyloksymetyłowy, acetoksymetyłowy, propionoksymetyłowy, acetyłowy, propionylowy, fenacyłowy i, tym podobne.

W wyjściowym sulfotlenku R_2 może oznaczać siliłową grupę blokującą, taką jak trójmetylosiliłowa, trójetylosiliłowa, trójfenylosiliłowa i tym podobne. Jeśli stosuje się substrat tego typu to uzyskuje się ester siliłowy produktu pośredniego z odpowiednio zablokowaną grupą karboksylową. Jeśli zaś R_2 oznacza atom wodoru to czynnik siliłujący wprowadza odpowiedni rodnik siliłowy także do grupy karboksylowej.

W sposobie według wynalazku stosuje się sulfotlenki penicylin, w których R_3 oznacza atom wodoru, zaś R_4 rodniki takie jak formylowy, acetyłowy, propionylowy, masłowy, azydoacetyłowy, cyjanoacetyłowy, chloroacetyłowy, bromoacetyłowy, walerianowy, kaproilowy, fenyloacetyłowy, 2-tienyloacetyłowy, 3-tienyloacetyłowy, 2-furyloacetyłowy, 3-furyloacetyłowy, 2-piroliloacetyłowy, 3-piroliloacetyłowy, 5-chlorofenyloacetyłowy, 3-trójklorofenyloacetyłowy, 4-hydroksyfenyloacetyłowy, 3-toliloacetyłowy, 4-kamylloacetyłowy, 4-metoksyfenyloacetyłowy, 3-cyjanofenyloacetyłowy, 4-nitrofenyloacetyłowy, fenoksyacetyłowy, tiofenyloacetyłowy, pirydylloksyacetyłowy, p-nitrofenoksyacetyłowy, α -aminofenyloacetyłowy, α -benzyloksykarbamidofenyloacetyłowy, α -IIIrz.-butoksykarbamidofenyloacetyłowy, α -formylksofenyloacetyłowy, α -cyjanofenyloacetyłowy, α -azydofenyloacetyłowy, 3-sydononoacetyłowy, 2-1H-tetrazolilo-1/acetyłowy, 2-nitrofenylotiolowy, 2-nitro-4-metoksyfenylotiolowy i tym podobne.

Jeśli R_3 oznacza atom wodoru to R_4 bardzo korzystnie oznacza rodnik fenylooctowy lub fenoksyacetyłowy. Ester siliłowy można również zawierać wyżej wymienionymi podstawnikami, tak jak i wiele innych, z wyjątkiem rodników oznaczonych symbolem R_2 , R_3 lub R_4 , w którym reaktywne grupy funkcjonalne mogą ulec siliłowaniu podczas tworzenia estru.

Opisaną powyżej sytuację ilustruje się na przykładzie wymienionych związków, w których wzorze R_3 oznacza atom wodoru, zaś R_4 rodnik α -aminofenyloacetyłowy. W tym przypadku, grupa α -aminowa siliłuje się podczas tworzenia estru siliłowego. Z tego powodu, określenie R_2 i R_4 we wzorze sulfotlenku penicyliny i estru siliłowego, ogólnie biorąc zgadzają się, z wyjątkiem tych przypadków, w których wyjściowy sulfotlenek penicyliny posiada grupy mogące ulec siliłowaniu. Takie grupy R_2 i R_4 w estrze siliłowym są inne ponieważ ulegają siliłowaniu.

Przykładami rodników, w których R_3 i R_4 są połączone z azotem są ftalimidowy, bursztynimidowy, 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenyloimidazolidynyłowy-1 i tym podobne. Pewne sulfotlenki penicylin, stosowane następnie jako surowiec w sposobie według wynalazku, wytwarza się korzystnie znanymi sposobami. Na przykład penicylinę G (benzylpenicylinę) lub penicylinę V (fenoksymetylofenyloacetylo-*penicylinę*) przekształca się w odpowiednie ich sulfotlenki, które następnie stosuje się jako związki wyjściowe w sposobie według wynalazku. Obydwie penicyliny G i V stosuje się korzystnie i obydwie można przekształcić w 6-APA. 6-APA można utlenić i zastosować następnie jako związek wyjściowy. 6-APA można acylować w pozycji C-6 i/lub estyfikować w pozycji

C-3 zgodnie ze znanymi sposobami uzyskując zasadowe związki penicylinowe, które można utleniać zgodnie ze sposobami opisanymi poprzednio i wytwarzać sulfotlenki penicylin. Otrzymane sposobem według wynalazku estry sililowe stosuje się jako związki pośrednie w procesie wytwarzania dezacetoksycefalosporyn, które stanowią środki terapeutyczne przeciwko Gram-dodatnim i Gram-ujemnym drobnoustrojom. Ponadto pewne dezacetoksycefalosporyny rozkłada się i wytwarza się 7-ADCA. Otrzymany w ten sposób 7-ADCA acyluje się na przykład przy użyciu chlorku 2-tiofenacylowego i uzyskuje wtedy kwas 7/2-tienylo/acetamido-3-metylocefemo-3-karboksylo-4, który jest znanym antybiotykiem.

Sposobem według wynalazku wytwarza się sililowe estry takie jak ester trójmetylosililowy kwasu 3-ftalimido-4-keto-1-/1'-metoksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2, ester trójmetylosililowy kwasu 3-ftalimido-4-keto-1-/1'- trójmetylosililooksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2.

estry trójmetylosililowy kwasu 3-fenoksyacetamido-4-keto-1-/1'-p-nitrobenzyloksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-fenylacetamido-4-keto-1-/1'-2,2,2-trójkloroetoksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-trójmetylosililoamino-4-keto-1-/1'-trójmetylosililooksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3- α -trójmetylosililoaminofenylacetamido-/4-keto-1-/1' -nitrobenzyloksykarbonylo-2' -metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójbutylosililowy kwasu 3-/4'-hydroksyfenylo/acetamido-4-keto-1-/1'-benzyloksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójfenylosililowy kwasu 3-/2'-tienylo/acetamido-4-keto-1-/1'-benzyldryloksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójfenylosililowy kwasu 3-sukcynimido-4-keto-1-/1'-/2-jodo/etyloksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy 3-/3'-sydnone/acetamido-4-keto-1-/1'-III rz.-butoksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3- α -trójmetylosililoksyfenylacetamido-/4-keto-1-/1'-p- hydroksybenzyloksykarbonylo-2' -metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/2',2'-dwumetylo-3'-trójmetylosililo-5'-keto-4'-fenylimidazolidynolo-1'/-4-keto-1-/1' -trójfenylosililooksykarbonylo-2-metylo-2' -propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/2'-furylo/acetamido-4-keto-1-/1'-/9-fluorofenylloksykarbonylo-2'- metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/4'-chlorofenylacetamido-4-keto-1-/1'-p-metoksybenzyloksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-formamido-4-keto-1-/1'-ftalimidometoksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójpropylosililowy kwasu 3- α -benzyloksykarbamido/fenylacetamido-4-keto-1-/1'-p- metoksybenzyloksykarbonylo-2' -metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/3'-tolilo/acetamido-4-keto-1-/1'-czterohydropirynyloksykarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-tiofenoksyacetamido-4-keto-1-/1'-benzhydryloksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/2'-pirolilo/acetamido-4-keto-1-/1'-etoksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/3'-tienylo/acetamido-4-keto-1-/1'-benzyloksykarbonylo-2'-metylo-2'- propenylo/azetydynosulfenowego-2,

ester trójmetylosililowy kwasu 3-/2'-/1H-tetrazolilo/acetamido-/4-keto-1-/1'-p- nitrobenzyloksykarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. W kolbie trójszyjnej o pojemności 50 ml umieszcza się 752 mg (2 milimole) estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetylo-penamokarboksylo-3, następnie dodaje się 10 ml benzeno, 0,26 ml (2 milimole) trójmetylochlorosilanu i 0,21 ml (milimol) sześciometylodwusilazanu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu około 16 godzin w temperaturze 78–80°C, po czym odparowuje się

rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując prawie z ilościową wydajnością ester trójmetylosililowy kwasu 3-ftalimido-4-keto-1'-metoksykarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2, wykonano analizę elementarną otrzymanego produktu i uzyskano wyniki:

obliczono dla $C_{20}H_{24}N_2O_6Si$ C – 53,57%; H – 5,39%, N – 6,25%;
znaleziono: C – 53,76, H – 5,55, N – 6,42.

Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{27} = 164,4^\circ$ (benzen), wyniki analizy spektroskopowej w nadfiolecie UV_{max} 220 m (= 47,200) 291 m (= 10,500), w podczerwieni 2990, 2930, 1770, 1760, 1735, 1715, 1390, 1245, 874, 845 i 705 cm^{-1} NMR 0,0 (s,9H), 2,04 (s,3H), 5,07 (dwa nakładające się s) 5,20 (6s, 1H), 5,84 (s,AB,2H), 7,86 (m,4H).

HS m/e 448, 435, 359, 327, 299, 262, 239, 262, 239, 204, 187, 172, 160, 113, 104, 89, 73.

Przykład II. 376 mg estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 10 ml benzenu dodaje się do 0,25 ml N,O-dwu/trójmetylosililo/acetamidu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w temperaturze około $78^\circ C$ w ciągu 22 godzin, a następnie po ochłodzeniu do temperatury pokojowej oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci gumy o barwie brązowej. Widmo NMR potwierdza strukturę otrzymanego związku pośredniego, estru trójmetylosililowego.

Przykład III. W kolbie trójszyjnej umieszcza się 752 mg (2 milimole) estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 10 ml benzenu, a następnie dodaje się 0,26 ml (2 milimole) trójmetylochlorosilanu i 0,21 ml (1 milimol) sześciometylodwusilazanu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez noc, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bardzo lepki syrop o jasnej barwie. Widmo IR potwierdza obecność pierścienia β -laktanowego.

Widmo masowe charakteryzuje się następującymi wartościami m/e: 448, 433, 389, 327, 359, 299, 293, 262, 239, 204, 187, 172, 160, 152, 130, 120, 113, 104, 89, 73.

Widmo NMR potwierdza strukturę otrzymanego estru trójmetylosililowego.

Przykład IV. W kolbie trójszyjnej o pojemności 50 ml umieszcza się 994 ml (2 milimole) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 10 ml benzenu, 0,26 ml (2 milimole) trójmetylochlorosilanu i 0,21 ml (1 milimol) sześciometylodwusilazanu. Mieszaninę ogrzewa się, mieszając do wrzenia w temperaturze od $78^\circ C$ do $80^\circ C$ w ciągu 16 godzin. Utworzoną w czasie reakcji małą ilość osadu odsącza się, a przesącz odparowuje do sucha, pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci gumy o barwie żółtej.

Analiza widm IR i NMR potwierdza obecność estru trójmetylosililowego kwasu 3-ftalimido-4-keto-1'-p-nitrobenzylotlenkarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2 NMR ($CDCl_3$) (δ) 0,05 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 5,33 (dwa nakładające się s, 2H) 5,37 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 7,86 (s, 4H), 7,91 (s, 4H, J=90 i 40).

Widmo w podczerwieni ($CHCl_3$) 3050, 2960, 1840, 1785, 1725, 1640, 1500, 1100 i 846 cm^{-1} .

Przykład V. Mieszaninę 50 ml benzenu, 1,75 g (5 milimoli) sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 1,3 ml (10 milimoli) trójmetylochlorosilanu i 1,05 ml (5 milimoli) sześciometylodwusilazanu, ogrzewa się do wrzenia w temperaturze $78-80^\circ C$ w ciągu około 4,5 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując, z prawie ilościową wydajnością, ester trójmetylosililowy kwasu 3-ftalimido-4-keto-1'-trójmetylosililotlenkarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2.

Analiza elementarna:

obliczono dla wzoru $C_{22}H_{30}N_2O_6Si_2$ C = 52,15%, H = 5,97%, N = 5,53%, S = 6,32%;
znaleziono: C = 51,98%, H = 5,85%, N = 5,58%, S = 6,18%.

$(\delta)_D^{27} = 45,5^\circ$ (benzen)

IR ($CHCl_3$) 3010, 2960, 1795, 1775, 1740, 1725, 1382, 1250, 1063, 844 i 707 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) (δ) 0,05 (s, 9H), 0,37 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 5,01 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,85 (s, AB wzór 2H) i 7,84 (m, 4H)

MS m/e 506, 491, 416, 401, 388, 300, 299, 232, 230, 204, 187, 160, 147, 132, 114, 104, 73.

Przykład VI. W kolbie trójszyjnej o pojemności 250 ml umieszcza się 50 ml benzenu, 2,6 g (około 20 milimoli) N-trójmetylosililoacetamidu i 1,75 g (5 milimoli) sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3. Mieszaninę doprowadza się wolno do temperatury wrzenia ($80^\circ C$) i pozostawia we wrzeniu w czasie 5 godzin. W trakcie chłodzenia mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej wydzielają się niewielkie ilości substancji krystalicznej, którą odsącza się, a z przesączu oddestylowuje, pod zmniejszonym

ciśnieniem, rozpuszczalnik, otrzymując pozostałość zidentyfikowaną na podstawie widma NMR, jako ester trójmetrylosililowy kwasu 3-ftalimido-4-keto-1/1'-trójmetrylosililoksykarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2.

Przykład VII. Mieszaninę 752 mg (2 milimole) estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 393 mg (3 milimole) N-trójmetrylosililoacetamidu i 10 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia w temperaturze 78°C w czasie około 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i oddestylowuje rozpuszczalnik, pod zmniejszonym ciśnieniem, do chwili uzyskania szklistej stałej pozostałości. Widmo NMR potwierdza obecność w produkcie reakcji estru trójmetrylosililowego.

Przykład VIII. Do roztworu 380 mg (1 milimol) estru metylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 15 ml suchego toluenu, w temperaturze 40°C dodaje się 330 mg (około 2 milimole) N-trójmetrylosililoacetamidu i 0,023 ml (około 0,2 milimola) trójmetrylochlorosilanu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, w temperaturze około 111°C w ciągu około 5 godzin, następnie chłodzi się ją do temperatury pokojowej i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pozostałość o barwie brązowej. Analizując widmo NMR produktu reakcji stwierdzono obecność estru trójmetrylosililowego kwasu 3-fenoksyacetamido-4-keto-1/1'-metoksykarbonylo-2'-metylo-2'-propenylo/azetydynosulfenowego-2.

NMR (CDCl₃) 0,05 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,67 (g, J=4,5 i 8,0, 1H), 6,17 (d, J=4,5, 1H), 7,85 (d, J=8,0, 1H).

Przykład IX. Do 40% roztworu acetonitrylu w toluenie dodaje się 1,25 g (2,5 milimola) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 1,0 (7,5 milimola) N-trójmetrylosililoacetamidu i 0,19 ml (1,5 milimoli) trójmetrylochlorosilanu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia (87°C) i utrzymuje we wrzeniu w ciągu około 20 godzin. Otrzymuje się ester trójmetrylosililowy.

Przykład X. Do roztworu 25 ml benzenu w 18 ml dwumetyloacetamidu dodaje się 2,5 g (5 milimoli) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 2 g (około 15 milimoli) N-trójmetrylosililoacetamidu, i 0,19 ml (1,5 milimoli) trójmetrylochlorosilanu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia (91°C) w ciągu około 20 godzin, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej. Otrzymuje się ester trójmetrylosililowy.

Przykład XI. Mieszaninę, 25 ml dwumetyloacetamidu, 62 ml suchego toluenu, 1,31 g (10 milimoli) N-trójmetrylosililoacetamidu i 5,0 g (10 milimoli) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, ogrzewa się w temperaturze 118°C w ciągu około 0,5 godzin, uzyskując roztwór o barwie jasnobrązowej, który chłodzi do temperatury około 80°C. Otrzymuje się w ten sposób ester trójmetrylosililowy.

Przykład XII. Do mieszaniny 50 ml benzenu, 37,5 ml dwumetyloacetamidu dodaje się 5,0 g (10 milimoli) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3, 1,26 ml (10 milimoli) trójmetrylochlorosilanu i 1,05 (5 milimoli) sześciometyłodwusilazanu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia (95°C) w ciągu 14,5 godzin, a następnie mieszaninę o barwie ciemnoczerwonej chłodzi się do temperatury pokojowej. Otrzymuje się w ten sposób ester trójmetrylosililowy.

Przykład XIII. Mieszaninę 5,0 g (10 milimoli) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenoksyacetamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 60 ml dioksanu ogrzewa się do temperatury 40°C i dodaje 1,26 ml (10 milimoli) trójmetrylochlorosilanu i 1,05 ml (5 milimoli) sześciometyłodwusilazanu, a następnie wolno ogrzewa do temperatury 100°C i pozostawia w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Barwa roztworu z jasnożółtej zmienia się na jasnobrązową. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 40°C otrzymując ester trójmetrylosililowy.

Przykład XIV. Do mieszaniny 1,41 g (3 milimole) estru p-nitrobenzylowego sulfotlenku-1 kwasu 6-fenylacetoamido-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 w 30 ml dioksanu dodaje się 17 ml suchego benzenu, 730 mg (4,5 milimoli) N-trójmetrylosililoacetamidu i 0,06 ml trójmetrylochlorosilanu, ogrzewa się w temperaturze 84°C w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną w postaci jasnożółtego, klarownego roztworu chłodzi się otrzymując ester trójmetrylosililowy.

Przykład XV. Mieszaninę 700 mg (3 milimole) sulfotlenku-1 kwasu 6-aminopenicylanowego w 20 ml dioksanu ogrzewa się do temperatury około 60°C, a następnie dodaje kroplę kwasu trójfluorooctowego i 1,3 g (około 10 milimoli) N-trójmetrylosililoacetamidu. Kwas trójfluorooctowy dodaje się w celu zobojętnienia trójetyloaminy zanieczyszczającej N-trójmetrylosililoacetamid. W ten sposób otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 3 godzin, a następnie z klarownej mieszaniny o barwie brązowo-czerwonej oddestylowuje rozpuszczalnik, pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt w postaci gumy o barwie czerwonej.

Przykład XVI. Mieszaninę 3,5 g (10 milimoli) sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetylopenamokarboksylowego-3 i 5 g destylowanego N-trójmetylosililoacetamidu w 90 ml suchego benzenu miesza się w temperaturze pokojowej 15 minut, a następnie mieszając ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin (80–82°C). Mieszaninę chłodzi się otrzymując ester trójmetylosililowy.

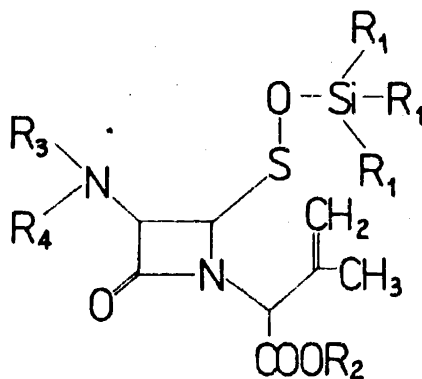
Przykład XVII. W czasie mieszania dodaje się do roztworu 1,75 g (5 milimoli) sulfotlenku-1 kwasu 6-ftalimido-2,2-dwumetylopenamokarboksylowego-3 w 45 ml benzenu, 1,3 ml (10 milimoli) trójmetylochloresilanu i 1,05 ml (5 milimoli) sześciometylodwusilazanu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu około 5 godzin, otrzymując ester trójmetylosililowy, który wykorzystuje się do otrzymywania żądanych antybiotyków.

Zastrzeżenia patentowe

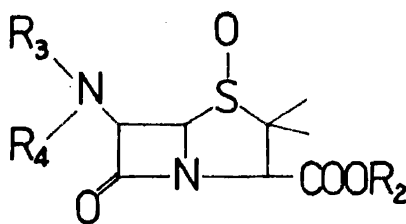
1. Sposób wytwarzania nowych estrów sililowych kwasu azetydynosulfenowego-2 o wzorze 1, w którym każdy R_1 oznacza niezależnie grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub fenyłową, R_2 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetylową, 2-jodoetylową, benzyłową, nitrobenzyłową, czterowodoropiranyłową, 9-fluorenyłową, bursztynimidometylową, ftalimidometylową, metoksybenzyłową, dwumetoksybenzyłową, cyjanometylową, nitrofenyłową, dwunitrofenyłową, 2,4,6-trójnifrofenyłową, bis/p-metoksyfenylo/metylową, trójfenyłometylową, benzhydryłową, benzyloksymetylową, alkanoiloksymetylową o 2–6 atomach węgla, alkanoilową o 2–4 atomach węgla, fenacyłową lub grupę o wzorze $-Si/R_1/3$, w którym każdy R_1 ma wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza grupę alkanoilową o 1–8 atomach węgla, azydoacetylową, cyanoacetylową, chlorowcoacetylową, grupę o wzorze $Ar-CH_2-CO-$, w której Ar oznacza grupę fenyłową, tienyłową, furyłową, pirolilową, lub fenyłową podstawioną 1–3 podstawnikami, takimi jak atom fluoru, chloru, bromu, jodu, grupa trójfluorometylową, acyloksylową o 1–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $OSi/R_1/3$, alkilowy o 1–3 atomach węgla, alkoksylowy o 1–3 atomach węgla, grupa cyjanowa i nitrowa, albo R_4 oznacza grupę o wzorze $Ar'-Y-CH_2-CO-$, w którym Ar' oznacza grupę fenyłową, pirydyłową, lub fenyłową podstawioną jak określono powyżej a Y oznacza atom tlenu lub siarki, albo R_4 oznacza grupę o wzorze $Ar-CHB-CO-$, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie a B oznacza grupę acyloksylową o 1–3 atomach węgla, rodnik o wzorze $-C/O/-OSi/R_1/3$ zestryfikowaną grupę karboksylową, grupę o wzorze $-CN$, $-N_3$ lub $-NHR$ w której R oznacza grupę benzyloksykarbonyłową, alkoksykarbonyłową o 1–4 atomach węgla, cykloalkoksykarbonyłową, trójfenyłometylową, grupę o wzorze $-C/CH_3/CH=CO_2CH_3$, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonyłową lub grupę o wzorze $-Si/R_1/3$, w której R_1 ma wyżej podane znaczenie, albo R_4 oznacza grupę (3-sydnono/alkanoilową o 2–3 atomach węgla w części alkanoilowej, albo R_4 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R' oznacza atom wodoru, lub grupę metoksyłową, a także grupę 2-/1H-tetrazolilo-1/acetylową, lub R_3 i R_4 łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą grupę ftalimidową, cykliczną grupę imidową utworzoną z kwasem dwukarboksylowego o 3–12 atomach węgla lub 2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenylimidazolidynyłową-1, z n a m i e n n y t y m, że w temperaturze 75–150°C i w środowisku pozbawionym kwasu poddaje się reakcji sulfotlenek penicyliny o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie z czynnikiem sililującym o wzorze 4, w którym każdy R_1 oznacza niezależnie grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyłową R''' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyłową a X oznacza grupę o wzorze $-N/R'''/J$, w którym J oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze $-Si/R_1/3$ lub X oznacza grupę o wzorze $-CW_3$, w którym każdy podstawnik W oznacza niezależnie atom wodoru, grupę trójfluorometylową lub alkilową o 1–3 atomach węgla albo o wzorze 5, w którym R_1 i W mają wyżej podane znaczenie lub też o wzorze $Z-Si/R_1/3$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenia a Z oznacza atom chlorowca, grupę alkenyloksylową o 2–3 atomach węgla, grupę o wzorze $Alk-SO_3$, w którym Alk oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, grupy o wzorach $-O-Si/R_1/3$, $-S-Si/R_1/3$ lub o wzorze $N-/R_5/R_6$, w którym R_5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_6 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę o wzorze $-Si/R_1/3$ albo też R_5 i R_6 razem z atomem azotu do którego są przyłączone tworzą pierścień heterocykliczny o 5 lub 6 atomach, z których nie więcej niż 3 oprócz wymienionego atomu azotu oznaczają niezależnie atom azotu, siarki lub tlenu.

2. Sposób wytwarzania nowych estrów sililowych kwasu azetydynosulfenowego-2 o wzorze 1, w którym każdy R_1 oznacza niezależnie grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub fenyłową, R_2 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetylową, 2-jodoetylową, benzyłową, nitrobenzyłową, czterowodoropiranyłową, 9-fluorenyłową, bursztynimidometylową, ftalimidometylową, metoksybenzyłową, dwumetoksybenzyłową, cyjanometylową, nitrofenyłową, dwunitrofenyłową, 2,4,6-trójnifrofenyłową, bis/p-metoksyfenylo/metylową, trójfenyłometylową, benzhydryłową, benzyloksymetylową, alkanoiloksymetylową o 2–6 atomach węgla, alkanoilową o 2–4 atomach węgla, fenacyłową lub grupę o wzorze $-Si/R_1/3$, w którym każdy R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_3 i R_4 razem z atomem azotu do którego są przyłączone tworzą grupę 2,2-dwumetylo-3-ni-

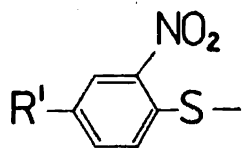
trozo-5-keto-4-fenylimidazolidynyłow-1, z n a m i e n n y t y m, że w temperaturze 75° – 150°C i w środowisku pozbawionym kwasu poddaje się reakcji sulfotlenek penicyliny o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie z czynnikiem sililującym o wzorze 4, w którym każdy R_1 oznacza niezależnie grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyłową, R''' oznacza atom wodoru grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyłową a X oznacza grupę o wzorze $-\text{N}/\text{R}'''/\text{J}$, w którym J oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze $-\text{Si}/\text{R}_1/3$ lub X oznacza grupę o wzorze $-\text{CW}_3$, w którym każdy podstawnik W oznacza niezależnie atom wodoru, grupę trójtfluorometylową lub alkilową o 1–3 atomach węgla albo o wzorze 5, w którym R_1 i W mają wyżej podane znaczenie lub też o wzorze $\text{Z}-\text{Si}/\text{R}_1/3$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Z oznacza atom chlorowca, grupę alkenyloksyloową o 2–3 atomach węgla, grupę o wzorze $\text{Alk}-\text{SO}_3-$, w którym Alk oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, grupy o wzorach $-\text{O}-\text{Si}/\text{R}_1/3$, $-\text{S}-\text{Si}/\text{R}_1/3$ lub o wzorze $\text{N}-/\text{R}_5/\text{R}_6$, w którym R_5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_6 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę o wzorze $-\text{Si}/\text{R}_1/3$ albo też R_5 i R_6 razem z atomem azotu do którego są przyłączone tworzą pierścień heterocykliczny o 5 lub 6 atomach, z których nie więcej niż 3 oprócz wymienionego atomu azotu oznaczają niezależnie atom azotu, siarki lub tlenu.



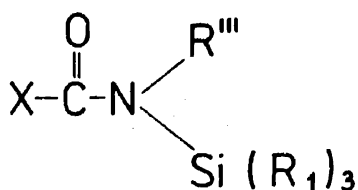
Wzór 1



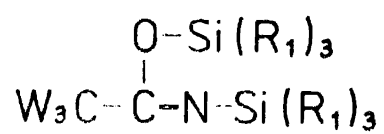
Wzór 2



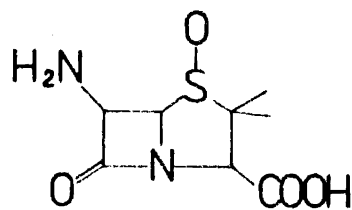
Wzór 3



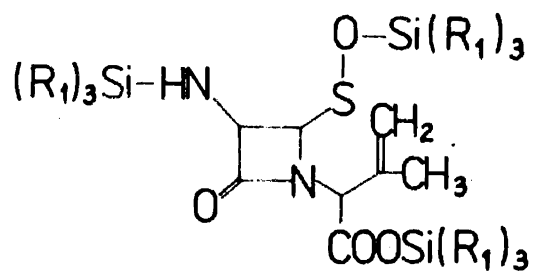
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7