



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.03.72 (P. 154330)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1977

MKP C07d 99/16

Int. Cl.²
C07D 499/10

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Toyama Chemical Co., Ltd., Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania pochodnych penicyliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych penicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają, każdy z osobna, atom wodoru lub podstawioną albo niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aryloalkilową, aryloksylową, pierścień cykloalkanowy lub heterocykliczny lub R_1 i R_2 wspólnie tworzą pierścień, a R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową, aminową, zabezpieczoną grupę aminową, grupę alkiloaminową, azydową, cyjanową, alkiloksylową, tioalkilową, aryloksykarbonylową, aryloalkiloksykarbonylową lub alkoksykarbonylową, a n oznacza liczbę 0 lub 1.

Są to na przykład: α -fenoksyetylopenicylina, α -fenoksypropylopenicylina, metylofenyloizooksazolipenicylina, metylochlorofenyloizooksazolipenicylina, metyłodwuchlorofenyloizooksazolipenicylina, α -aminobenzylopenicylina, α -amino- α -(p-hydroksybenzylo)penicylina, α -karboksylobenzylopenicylina, 2,6-dwumetoksyfenylopenicylina, aminocykloheksylopenicylina itp. Związki te wykazują silne działanie antybakteryjne przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym i są najlepszymi lekami w przypadku zarażenia tymi bakteriami ludzi i zwierząt.

Znane są różne sposoby otrzymywania takich pochodnych penicyliny: na przykład metoda Schotten Beumanna polegająca na rozpuszczeniu w wodzie soli metali alkalicznych kwasu 6-aminopenicylinowego o ogólnym wzorze 2, w którym symbo-

2

le mają wyżej podane znaczenie i poddaniu ich reakcji z chlorkami kwasowymi — lub sposób polegający na rozpuszczaniu soli trójalkiloaminowej o ogólnym wzorze 2 w rozpuszczalniku organicznym i poddaniu jej reakcji z pochodnymi kwasu karboksylowego w obecności wiążącego kwas czynnika.

Jednakże w metodzie pierwszej, z uwagi na to, że reakcja przebiega w środowisku zasadowym, następuje rozerwanie nietrwałego pierścienia β -laktamowego w cząsteczce związku o ogólnym wzorze 2, co powoduje niską wydajność wytwarzanego związku (związek o wzorze 1) i jego duże zanieczyszczenie. W metodzie drugiej, pomimo, że reakcja przebiega w rozpuszczalniku bezwodnym i w fazie jednorodnej, jej wydajność jest również niska i również zachodzi rozerwanie pierścienia β -laktamowego. Powoduje to konieczność wykonania dodatkowych, skomplikowanych przejść w celu wydzielenia i oczyszczenia pożądanego produktu. Bardzo trudne jest więc, z przemysłowego punktu widzenia, zastosowanie tych metod w praktyce.

Sposób otrzymywania związku o ogólnym wzorze 1 polega na rozpuszczaniu związku o ogólnym wzorze 2 w bezwodnym rozpuszczalniku (bez użycia soli trójalkiloaminowej) i takim acylowaniu, które nie dopuści do rozerwania pierścienia β -laktamowego tego związku. Sposób ten opisany jest w kilku opublikowanych zgłoszeniach patento-

wych. W Ann. 673, 166—170 (1964), opisano sposób zabezpieczenia grupy karboksylowej kwasu 6-aminopenicylanowego grupą trójalkilosilanową. W opisach patentowych japońskich Nr 4064/65 i Nr 8353/65, w opisach patentowych belgijskich Nr 615344(1962) i Stanów Zjednoczonych Ameryki Nr 3,249,622(1966) podano sposób zabezpieczenia równocześnie grupy karboksylowej i aminowej kwasu 6-aminopenicylanowego grupą trójalkilosilanową.

Zgodnie z tymi sposobami, związek o ogólnym wzorze 2, po zabezpieczeniu grupą trójalkilosilanową, jest dobrze rozpuszczalny w różnych rozpuszczalnikach. Bardzo łatwe jest usunięcie, po acylowaniu, grupy zabezpieczającej. Uzyskuje się znakomitą wydajność pożądanego produktu.

Jednakże, omówione dotychczas sposoby wymagają, w celu wytworzenia pochodnych trójalkilosilanowych związku o ogólnym wzorze 2, poddania reakcji nadmiaru chlorku trójalkilosilanowego, N-trójetylosilanodwuetyloaminy, heksametylodwusilanoaminy itp. ze związkiem o ogólnym wzorze 2 w odpowiednim rozpuszczalniku, w temperaturze 60°C—90°C lub wyższej, w ciągu dość długiego czasu. Otrzymuje się produkt z niską wydajnością, gdyż w czasie reakcji, pod wpływem ogrzewania, następuje rozkład związku o ogólnym wzorze 2, co powoduje, że sposoby te z przemysłowego punktu widzenia są niebezpieczne.

Sposób zabezpieczenia grupy karboksylowej kwasu 6-aminopenicylanowego pochodnymi dwuchlorowcosilanowymi opublikowany został w zgłoszeniu patentowym RFN nr 1.923.642 (1969).

Sposób ten nie zawsze zapewnia odpowiednią wydajność, a stosowanie pochodnych dwuchlorowcosilanowych jest dość kłopotliwe ze względu na ich szkodliwe działanie na skórę. Sposób ten jest więc nieodpowiedni z przemysłowego punktu widzenia.

W wyniku przeprowadzonych licznych badań nad łatwymi do usunięcia grupami zabezpieczającymi, pozwalającymi rozpuszczać bez trudności w bezwodnym rozpuszczalniku, łatwą do wytworzenia i acylowania pochodną związku o ogólnym wzorze 2, stwierdzono, że najlepszymi grupami zabezpieczającymi są związki wytwarzane w reakcji związku o ogólnym wzorze 2 z pochodnymi fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, w którym R⁴ oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aryloalkilową, alkoksylową, chlorowcoalkoksylową, aryloksylową, aryloalkiloksylową lub dwualkiloaminową, R⁵ oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aryloalkilową, alkiloksylową, aryloksylową, chlorowcoalkiloksylową, aryloalkiloksylową, dwualkiloaminową lub atom chlorowca lub R⁴ i R⁵ mogą tworzyć pierścień, a X oznacza atom chlorowca.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest ulepszony sposób wytwarzania pochodnych penicyliny, oraz korzystny z przemysłowego punktu widzenia sposób acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego w celu wytwarzania pochodnych penicyliny, a także sposób wytwarzania odpowiednich pochodnych penicyliny obejmujący zabezpieczenie grupy karboksylowej kwasu 6-aminopenicylanowego na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 2 ze zwią-

kiem fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, a następnie acylowanie produktów reakcji i usunięcie grupy zabezpieczającej.

5 Zgodnie z wynalazkiem, pochodne penicyliny wytwarza się na drodze reakcji soli kwasu 6-aminopenicylanowego o ogólnym wzorze 2 ze związkami fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, a następnie reakcji otrzymanych produktów z reaktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 4, w którym symbole mają wy-

10 żej podane znaczenie i solwolizy produktu. Jako sól związku o ogólnym wzorze 2 stosuje się w sposobie według wynalazku korzystnie sól metali alkalicznych, takich jak sól, potas, itp., sól aminy drugorzędowej, takiej jak dwuetyloamina, piperidyna, morfolina, pirolidyna, itp. lub sól ami-

15 ny trzeciorzędowej, takiej jak trójalkiloamina, N-alkilopiperidyna-N-alkilomorfolina itp. Jako związki fosforu trójwartościowego (związki o ogólnym wzorze 3) stosuje się związki o wzorach: CH₃PCl₂, C₂H₅PCl₂, C₂H₅PBr₂, C₃H₇PCl₂, C₄H₉PCl₂, C₆H₅PCl₂, C₆H₅PBr₂, C₆H₅CH₂PCl₂, (CH₃)₂PCl, (CH₃)(C₂H₅)PCl, (C₂H₅/C₆H₅)PCl, (C₆H₅)₂PCl, CH₃OPCl₂, C₂H₅OPCl₂, C₃H₇OPCl₂, C₄H₉OPCl₂, ClCH₂CH₂OPCl₂, C₆H₅OPCl₂, C₆H₅CH₂OPCl₂, ClCH₂CH₂CH₂OPCl₂, CH₃OCH₂CH₂OPCl₂, C₂H₅CH₂CH₂OPCl₂, (CH₃O)₂PCl, (C₂H₅O)₂PCl, [(C₂H₅O)(C₂H₅)]PCl, [(C₂H₅O)(C₆H₅)]PCl, [(CH₃)₂N]PCl, ClCH₂CH₂O)₂PCl, C₆H₅O)₂PCl, (C₆H₅CH₂O)₂PCl, (CH₃)₂N—PCl₂, oraz związki o wzorach 5—15.

Jako kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 4 stosuje się w sposobie według wynalazku: kwas 35 fenylooctowy, α-fenoksyoctowy, α-fenoksypropionowy, α-fenoksybutylowy, dwufenoksyoctowy, dwufenylooctowy, naftylooctowy, naftyloksyoctowy, α-aminofenylooctowy, α-chlorofenylooctowy, α-bromofenylooctowy, α-azydofenylooctowy, migdałowy, α-tiometylofenylooctowy, α-etoksykarbonylofenylooctowy, tienylooctowy, tetrazoliloctowy, 1-amino-40 cykloheksynokarboksylowy, 2,6-dwumetoksybenzoesowy, α-benzylloksykarbonylofenylooctowy, α-amino-(4-hydroksyfenylo)-octowy, amino-(3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylo)-octowy, α-amino-(3-chloro-4-hydroksyfenylo)-octowy, α-amino-(4-nitrofenylo)-octowy, α-amino-(4-chlorofenylo)-octowy, α-amino-(4-metoksyfenylo)-octowy, α-amino-(4-tiometylofenylo)-octowy, α-amino-(4-acetamidofenylo)-octowy, α-aminocykloheksadienylooctowy, α-aminocykloheksylooctowy, α-amino-tienylooctowy, cyjanooctowy, 4-pirydylotiooctowy, 3-fenylo-5-metylo-4-izoksazolilokarboksylowy, 3-(2-chlorofenylo)-5-metylo-4-izooksazolilokarboksylowy, 2-(2,6-dwuchlorofenylo)-5-metylo-4-izooksazolilokarboksylowy, 3-(2-chloro-6-fluorofenylo)-5-metylo-4-izooksazolilokarboksylowy, 3-fenylo-5-metylo-4-izotiazolilokarboksylowy, α-amino-(podstawiona lub niepodstawiona grupa tiazolilowa) octowy, itp.

60 Wymienione wyżej pochodne obejmują grupę chlorków kwasowych, bezwodników kwasowych, mieszanych bezwodników kwasowych kwasów organicznych i nieorganicznych, azydów kwasowych, cyjanków kwasowych, grupę aktywnych estrów, aktywnych amidów kwasowych itp. Szczeg-

gólnie korzystne jest użycie chlorków kwasowych, mieszaných bezwodników kwasowych bezwodniki kwasowe z podstawionym octanem, węglanem alkilowym, węglanem arylowym lub węglanem aryloalkilowym) lub aktywnych amidów kwasowych. Grupa aktywnych estrów obejmuje, dla przykładu: ester cyjanometylowy, podstawiony ester fenyłowy, podstawiony ester benzylowy, podstawiony ester tiofenylowy, itp. Grupa aktywnych amidów kwasowych obejmuje, dla przykładu: N-acylosacharynę, N-acyloimidazol, amid N-acylobenzoidowy, N,N-dwucykloheksylo-N-acylomocznik, N-acylosulfamid, itp. Jeśli związkiem o ogólnym wzorze 4 jest kwas α -amisowy, pożądaný produkt można wytworzyć na drodze reakcji z cyklicznym bezwodnikiem takim jak oksazolidyna-2,5-dion, z mieszaniną bezwodnikami kwasowymi w których grupę aminową zabezpieczono grupę dwufenylo-metylową, trójfenylo-metylową, bis(-metoksyfenylo)-metylową, bis(p-metoksyfenylo)-fenylo-metylową, trójfenylometylową, salicylidenową, benzylidenową, p-nitrobenzylidenową lub enaminą z β -dwuketonami lub pochodnymi kwasu β -ketonowego, takimi jak: enamina z estrem kwasu octowego, acetoctoanoamidami, acetyloacetone, benzoiloacetone, estrem kwasu α -formylopropionowego, α -acetylocyklopentanone, α -acetylocykloheksanonem, itp., lub z chlorowodorciem chloru kwasowego.

W celu przeprowadzenia reakcji sól związku o ogólnym wzorze 2 rozpuszcza się lub dysperguje w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak: chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, chlorek etylenu, trójkloroetan, trójkloroetylen, acetonitryl, aceton, czterohydrofuran, dioksan, eter dwumetylowy, glikolu etylenowego, formamid, dwumetyloformamid, dwumetyloacetoamid lub podobnym i mieszaninę dodaje się do roztworu zawierającego związek o ogólnym wzorze 3. Można też odwrotnie, dodać związek o ogólnym wzorze 3 do soli związku o ogólnym wzorze 2. Substancje te poddaje się reakcji w temperaturze poniżej temperatury pokojowej, korzystnie w temperaturze od -50°C do 0°C . Korzystny stosunek molarowy związku o ogólnym wzorze 2 do związku o ogólnym wzorze 7 wynosi od 1:0,5 do 1:2. Korzystne jest, jeśli reakcja zachodzi w obecności czynnika wiążącego kwas. Niewielki ilościowy nadmiar czynnika wiążącego kwas w stosunku do związku o ogólnym wzorze 2, dodaje się do roztworu zawierającego związek o ogólnym wzorze 3.

Czynnikiem wiążącym kwas może być: trójkalkoamina, N,N-dwualkiloanilina, pirydyna i jej homologi, chinolina i jej homologi, N-alkilomorfolina, N-alkilopirydyna, itp., korzystnie pirydyna, pikoliny, lutydyny, kolidyny, N,N-dwumetyloanilina itp. Jako rozpuszczalnik związku o ogólnym wzorze 3 można użyć poprzednio wymienione rozpuszczalniki, oraz dodatkowo benzen, toluen, ksylene, octan etylu itp.

Reakcja przebiega gwałtownie, przy czym gdy roztwór staje się żółtozielony lub jasno żółty, do mieszaniny reakcyjnej utrzymywanej w temperaturze w granicach -50°C a 50°C , dodaje się związek o ogólnym wzorze 4. Reakcja przebiega do

końca w tej temperaturze w ciągu od 30 minut do 2 godzin. Korzystnie jest prowadzić tę reakcję w obecności czynnika wiążącego kwas, lecz zgodnie ze sposobem według wynalazku, czynnik ten dodaje się zwykle we wstępnym etapie reakcji, natomiast w etapie końcowym zwykle dodanie czynnika wiążącego kwas nie jest już potrzebne.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie wodę i/lub alkohol, taki jak: alkohol metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, itp. w celu solwolizy pochodnych fosforowych. Solwolizę tę przeprowadza się w temperaturze pokojowej, lub trochę niższej.

Sposób według wynalazku pozwala otrzymywać pochodne penicyliny na drodze acylowania związku o ogólnym wzorze 2, zabezpieczonego nowymi pochodnymi fosforu trójwartościowego, które można łatwo wytwarzać i łatwo usuwać po acylowaniu. Sposobem według wynalazku można wytwarzać w prosty sposób, z dużą wydajnością pożądaný produkt o wysokiej czystości.

Podane poniżej przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. W 7 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 0,46 g 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafosfolanu i dodaje się chłodząc mieszaninę w lodzie 0,8 g N,N-dwumetyloaniliny, a następnie w temperaturze 0°C roztwór 1 g soli trójetiloaminy kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,4 g N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu. Po 10 minutach przereagowanej mieszaniny wkrapla się roztwór 0,63 g chlorku α -fenoksypropionylu w 3 ml chlorku metylenu. W ciągu 30 minut temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta do temperatury pokojowej. Po dalszych 30 minutach mieszaninę wlewa się 10 ml wody i miesza w ciągu 20 minut. Następnie warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 3 ml octanu butylu, dodaje się stężonego wodnego roztworu 0,32 g octanu potasu i mieszaninę miesza się aż do wytrącenia białych kryształów. Następnie kryształy odsącza się i przemywa acetonem. Uzyskuje się 1,24 g (wydajność 98%) soli potasowej fenoksyetyloopenicyliny. Po przekrystalizowaniu z acetonu uzyskuje się 1,2 g (wydajność 95%) krystalicznego produktu, którego temperatura rozkładu wynosi 220°C .

Widmo w podczerwieni uzyskane dla wytworzonego produktu jest identyczne z widmem próbki standardowej.

Przykład II. Sposób postępowania opisany w przykładzie I powtarza się, przy tych samych warunkach reakcji, używając jako substratu zamiast 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafosfolanu 0,49 g 2-chloro-1,3,2-dioksafosfolanu. Uzyskuje się 1,24 g surowej krystalicznej soli potasowej fenoksyetyloopenicyliny. Wydajność 98%.

Przykład III. Do zawiesiny 1 g kwasu aminopenicylanowego w 7 ml chlorku metylenu dodaje się 0,94 g trójetiloaminy i mieszaninę utrzymuje się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, aż roztwór stanie się przezroczysty. Następnie dodaje się 0,5 g dwumetylochlorofosforynu i prowadzi się reakcję w ciągu 30 minut. Odsącza się

wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną po odparowaniu pozostałość rozpuszcza się w roztworze 1,1 g dwumetyloaniliny w 10 ml chlorku metylenu i do roztworu wkrapla się roztwór 1 g chlorku α -fenoksypropanokarbonylu w 3 ml chlorku metylenu. Po 1-godzinnej reakcji mieszaninę wylewa się do 10 ml wody i hydrolizuje w ciągu 15 minut przy pH = 1,0. Oddziela się warstwę organiczną, przemywa ją wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną pozostałość rozpuszcza się przez dodanie 3 ml octanu butylu i 1 ml acetonu. Po dodaniu do roztworu 0,45 g drobno sproszkowanego octanu potasu wytrąca się stopniowo biały, krystaliczny osad, który odsącza się i przemywa acetonem, uzyskując 1,65 g soli potasowej fenoksypropylofenicyliny z wydajnością 85,5%.

Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu acetonu uzyskuje się biały krystaliczny produkt o temperaturze rozkładu 215°C.

Widmo w podczerwieni uzyskano dla wytworzonego produktu jest identyczne z widmem próbki standartowej.

Przykład IV. Powtarza się, przy tych samych warunkach reakcji sposób opisany w przykładzie III, zastępując dwumetylochlorofosforyn-0,34 g chlorku dwumetylofosforynu. Uzyskuje się 1,6 g soli potasowej fenoksypropylofenicyliny z wydajnością 82,7%.

Przykład V. 0,46 g 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafofolanu rozpuszcza się w 7 ml chlorku metylenu i roztwór schładza w łaźni lodowej. Do ochłodzonego roztworu dodaje się 0,8 g N,N-dwumetyloaniliny, a następnie w temperaturze 0°C, mieszaninę 1 g soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,4 g N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu. Po 10 minutach, do przereagowanej mieszaniny reakcyjnej wkrapla się roztwór 0,77 g chlorku 3-fenilo-5-metylo-4-izooksazolilokarbonylu w 3 ml chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu około 30 minut do temperatury pokojowej i pozostawia w tej temperaturze w ciągu dalszych 30 minut. Po tym czasie, mieszaninę wylewa się do 10 ml wody i miesza w ciągu 15 minut. Oddziela się warstwę organiczną, przemywa ją wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną po odparowaniu pozostałość rozpuszcza się, dodając 3 ml octanu butylu, 1 acetonu i kroplę wody. Do roztworu dodaje się drobno sproszkowany octan sodu, który rozpuszczając się stopniowo powoduje wytrącanie się krystalicznego osadu. Wytrącony osad odsącza się i przemywa dokładnie acetonem uzyskując 1,15 g białej krystalicznej soli sodowej metylofenyloizooksazolilopenicyliny. Wydajność 87,5%.

Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu acetonu uzyskuje się biały, krystaliczny produkt o temperaturze rozkładu 188–190°C.

Widmo w podczerwieni uzyskane dla wytworzonego produktu jest identyczne z widmem próbki standartowej.

Przykład VI. 0,46 g 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafofolanu rozpuszcza się w 7 ml chlorku

metylenu i do roztworu dodaje 0,8 g N,N-dwumetyloaniliny. Następnie dodaje się w temperaturze 0°C mieszaninę 1 g soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,4 g N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu. Po 10 minutach do reagującej mieszaniny wkrapla się roztwór 1,0 g chlorku 3-(2,6-dwuchlorofenilo)-5-metylo-4-izooksazolilokarbonylu w 3 ml chlorku metylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu około 30 minut do temperatury pokojowej i po dalszych 30 minutach reakcji w tej temperaturze wylewa się ją do 10 ml wody. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut, a następnie oddziela warstwę organiczną, przemywa ją wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do uzyskanej po odparowaniu pozostałości wkrapla się 3 ml octanu butylu, 1 ml acetonu i jedną kroplę wody, a następnie dodaje się 0,27 g drobno sproszkowanego octanu sodu, który rozpuszczając się stopniowo powoduje wytrącanie się białego krystalicznego osadu. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się i przemywa acetonem, uzyskując 1,4 g soli sodowej dwuchlorometylofenyloizooksazolilopenicyliny z wydajnością 87,5%.

Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu acetonu uzyskuje się 1,25 g białego, krystalicznego produktu o temperaturze rozkładu 220–222°C.

Przykład VII. 0,4 g 2-chloro-1,3,2-dioksafofolanu rozpuszcza się w 5 ml dioksanu i do roztworu dodaje się 0,8 g N,N-dwumetyloaniliny. Następnie, w temperaturze 10°C dodaje się roztwór 1 g soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,4 g N,N-dwumetyloaniliny w 5 ml dioksanu. Po 10 minutach do reagującej mieszaniny wkrapla się roztwór 1,0 g chlorku 3-(2,6-dwuchlorofenilo)-5-metylo-4-izooksazolilokarbonylu w 2 ml dioksanu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej w czasie około 30 minut i po dalszych 30 minutach reakcji w tej temperaturze wlewa się ją do 20 ml wody. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut. Powstały osad galearetowatych kryształów rozpuszcza się w 3 ml octanu butylu i 1 ml acetonu. Do roztworu dodaje się 0,27 g drobno sproszkowanego octanu sodowego, który stopniowo się rozpuszczając powoduje wytrącenie się białego krystalicznego osadu. Wytrącony osad odsącza się i przemywa acetonem uzyskując 1,3 g soli sodowej dwuchlorometylofenyloizooksazolilopenicyliny z wydajnością 81,4%.

Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu acetonu uzyskuje się 1,2 g białego krystalicznego produktu o temperaturze rozkładu 220–222°C.

Przykład VIII. 0,92 g 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafofolanu rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i do roztworu dodaje się 1,6 g N,N-dwumetyloaniliny. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury –40°C, dodaje do niej roztwór 2 g soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,8 g N,N-dwumetyloaniliny w 10 ml chlorku metylenu i w tej temperaturze prowadzi się reakcję w czasie 1 godziny. Równocześnie przygotowuje się zawiesinę 1 g soli potasowej kwasu N-(N,N'-dwumetyloaminokarbonylo-propenilo-2)- α -aminofenylooctowego w 10 ml chlorku metylenu, ochładza się ją do temperatury –40°C,

dodaje dwie krople N-metylomorfoliny i wkrapla roztwór 0,84 g pochodnej chlorowej etanu w 2 ml chlorku metylenu.

Tak otrzymany roztwór miesza się w tej temperaturze w ciągu 90 minut, uzyskując w wyniku mieszaniny bezwodnik, który następnie poddaje się reakcji w temperaturze -40°C w ciągu 1 godziny z otrzymanym poprzednio roztworem. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu godziny do temperatury 0°C .

Uzyskaną mieszaninę poreakcyjną przesącza się i przesącza zateża w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 5 ml wody i 20 ml metyloizobutyloketonu, roztwór zakwasza się, mieszając, rozcieńczonym kwasem siarkowym do pH 2,5 i pozostawia na 15 minut. Oddziela się warstwę wodną i alkalizuje się ją trójetyloaminą do pH = 5,2. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się i przemywa dokładnie zimną wodą uzyskując biały, krystaliczny osad trójwodnej, D-(-)- α -aminobenzylpenicyliny.

Po przekrystalizowaniu, uzyskuje się 1,9 g białego, krystalicznego produktu. Wydajność 74%.

Przykład IX. 2 g soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego i 1,6 g N,N-dwuetyleloaminy miesza się z 15 ml chlorku metylenu i do mieszaniny, w temperaturze -20°C , wkrapla się 0,92 g 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafosolanu. Reakcja zachodzi w ciągu 30 minut w tej samej temperaturze. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1,3 g chlorowodoru D-(-)- α -aminofenylchloroacetyl i prowadzi się reakcję w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 20°C , po czym wylewa mieszaninę do 250 ml wody i miesza w ciągu 10 minut. Oddziela się warstwę wodną, a warstwę organiczną ekstrahuje się 10 ml wody. Do połączonych warstw dodaje się 10 ml octanu etylu i mieszaninę alkalizuje się 10% wodorotlenkiem sodu do pH 5,5. Ponownie oddziela się warstwę wodną, z której po dodaniu 12 g siarczuanu sodu, wytrąca się krystaliczny osad. Wytrącony osad odsącza się, uzyskując 2,5 g surowej, krystalicznej, trójwodnej D-(-)- α -aminobenzylpenicyliny.

Po przekrystalizowaniu, uzyskuje się 2,15 g pożądanego produktu z wydajnością równą 84,6%.

W podobny sposób przy użyciu innych pochodnych fosforu trójwartościowego uzyskano następujące wyniki:

Pochodne fosforu trójwartościowego	Stosunek molowy	Wydajność trójwodzienu D-(-)- α -aminobenzylpenicyliny (%)
wzór 7	1,05	82,6
CH_3OPCl_2	0,6	74,2
$(\text{CH}_3\text{C})_2\text{PCl}$	1,05	76,8
$(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	78,6
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	73,0
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{PCl}_2$	0,6	59
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	71
$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PCl}$	1,05	68

Przykład X. 2 g soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,6 g N,N-dwumetyloaminy miesza się z 10 ml chlorku metylenu; do mieszaniny używanej w temperaturze -40°C wkrapla się 0,92 g 2-chloro-4-metylo-1,3,2-dioksafosolan i w tej temperaturze prowadzi się reakcję w ciągu 30 minut. Równocześnie w 10 ml chlorku metylenu dysperguje się 1 g D-(-)-N(N,N-dwumetyloaminokarbonylopropenilo-2)- α -amino-(p-hydroksyfenilo)-octanu sodowego, do zawiesiny ochłodzonej do temperatury -40°C dodaje się dwie krople N-metylomorfoliny, a następnie wkrapla roztwór 0,84 g pochodnej chlorowej etanu w 2 ml chlorku metylenu i prowadzi reakcję w ciągu 90 minut w temperaturze -40°C uzyskując mieszaninę bezwodnik. Bezwodnik ten dodaje się jednorazowo do przygotowanego poprzednio roztworu i prowadzi reakcję w czasie 1 godziny w temperaturze -40°C .

W ciągu następnej godziny doprowadza się mieszaninę do temperatury 0°C , po czym mieszaninę przesącza i przesącza zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną w wyniku odparowania pozostałość rozpuszcza się w 10 ml wody i 20 ml metyloizobutyloketonu i roztwór, mieszając, zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym do pH 2,3, a następnie pozostawia na 15 minut. Oddziela się warstwę wodną, z której po alkalizacji 10% wodorotlenku sodu do pH = 5,2 wytrąca się krystaliczny osad. Wytrącony osad odsącza się i przemywa wodą uzyskując 2,94 g krystalicznego, trójwodnego kwasu 6-(D-(-)- α -amino-(p-hydroksyfenilo)-acetamidopenicylanowego.

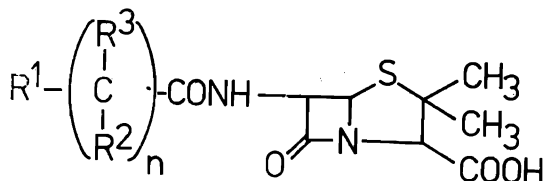
Uzyskane dla wytworzonego produktu widmo w podczerwieni i wyniki chromatografii cienkowarstwowej są identyczne z uzyskanymi dla próbki standardowej.

Zastrzeżenia patentowe

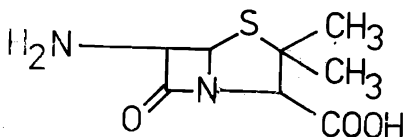
1. Sposób wytwarzania pochodnych penicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają, każdy z osobna, atom wodoru lub podstawioną albo niepodstawioną grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową, aryloksylową, pierścień cykloalkanowy lub heterocykliczny, lub R^1 i R^2 wspólnie tworzą pierścień, R^3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową, aminową, zabezpieczoną grupę aminową, grupę alkiloaminową, azydową, cyjanową, alkiloksyłową, tioalkilową, aryloksykarbonyłową, aryloalkiloksykarbonyłową lub alkoksykarbonyłową, a n oznacza liczbę 0 lub 1, znamienny tym, że prowadzi się reakcję soli kwasu 6-aminopenicylanowego o ogólnym wzorze 2, w którym symbole mają wyżej podane znaczenie, z pochodnymi fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, w którym R^4 oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aryloalkilową, alkiloksyłową, chlorowcoalkiloksyłową, aryloalkiloksyłową, aryloalkiloksyłową lub dwualkiloaminową, R^5 oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aryloalkilową, alkiloksyłową, aryloksylową, chlorowcoalkiloksyłową, aryloalkiloksyłową, dwualkiloaminową lub atom chlorowca lub R^4 i R^5 tworzą

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy stosuje się kwas α -fenoksypropionowy, kwas fenoksymastłowy, kwas α -aminofenylooctowy, kwas 3-fenilo-5-metylo-4-izooksazolilokarboksylowy, kwas 3-(2,6-dwuchlorofenyl)-5-metylo-4-izooksazolilokarboksylowy, kwas N-(N,N'-dwumetyloaminokarboksylopropenyl)-2-

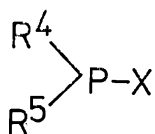
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że solwolizę prowadzi się w temperaturze pokojowej lub poniżej.



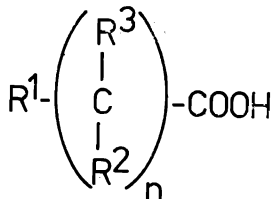
Wzór 1



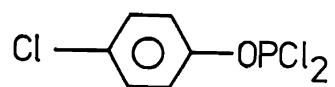
Wzór 2



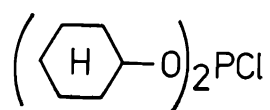
Wzór 3



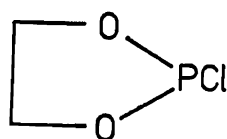
Wzór 4



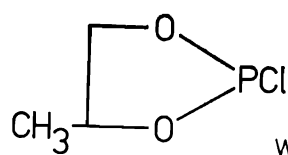
Wzór 5



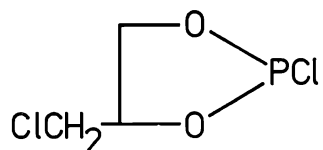
Wzór 6



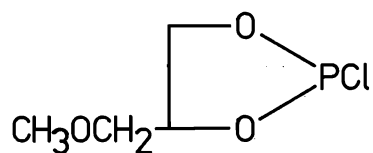
Wzór 7



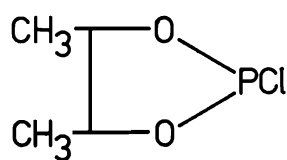
Wzór 8



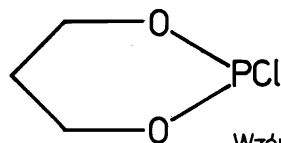
Wzór 9



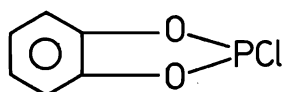
Wzór 10



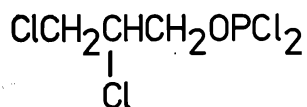
Wzór 11



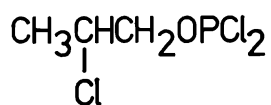
Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15

