



Patent dodatkowy
do patentu

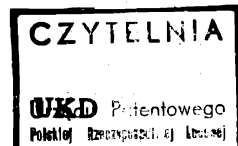
Zgłoszono: 31.VIII.1966 (P 116 296)

Pierwszeństwo: 10.IX.1965 dla zastrzeż. 10
09.XII.1965 dla zastrzeż. 1-7, 9
13.I.1966 dla zastrzeż. 8 Szwajcaria

Opublikowano: 25.VIII.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 91/18



Twórca wynalazku i właściciel patentu: Robert Woodward, Cambridge (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych tiazolidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych tiazolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub łatwo odszczepialną resztę acylową półestru kwasu węglowego, a każda z grup R_2 i R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

Związek według wynalazku stanowi cenny produkt wyjściowy do syntezy kwasu 7-amino-cefalosporanowego, a zwłaszcza jego N-acylopochodnych, oznaczonych nr XVI w schemacie 2, zawierających reszty acylowe występujące w aktywnym kwasie 7-aminocefalosporanowym, takie jak tienyloacetylowa, np. 2-tienyloacetylowa, cyjanoacetylowa, chloroetylokarbonylowa lub fenyloacetylowa albo łatwo odszczepialne reszty acylowe jak reszta półestru kwasu węglowego.

Ogólną nową zasadę wytwarzania związku o wzorze 1, przedstawia schemat 1, gdzie związek IX odpowiada związkowi o ogólnym wzorze 1, zaś dalszy bieg syntezy kwasu acetyloaminosporanowego ze związku IX ilustruje schemat 2 omówiony w opisie patentowym nr 67163, natomiast syntezę związku przejściowego X ilustruje schemat 3.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem polega na tym, że poddaje się reakcji kwas $3R_1$ -5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza łatwo odszczepialną grupę acylową, z karboduimidem, lub ester tego kwasu ze związkiem

2

magnezoorganicznym Grignard'a lub organicznym związkiem glinu, a następnie od wytworzonego produktu ewentualnie odszczepia się grupę acylową R_1 w znany sposób i wolną grupę aminową ewentualnie ponownie acyluje do uzyskania związku o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza łatwo odszczepialną resztę acylową półestru kwasu węglowego.

Jako łatwo odszczepialne reszty acylowe półestru kwasu węglowego szczególnie odpowiednia jest grupa III-rzęd. butyloksykarbonylowa, a jako niższe rodniki alkilowe oznaczone symbolami R_2 i R_3 rodniki takie jak etylowy, n-propylowy, izopropylowy zwłaszcza metylowy.

W sposobie według wynalazku jako karboduimid stosuje się dwucykloheksylokarboduimid, natomiast jako estry kwasu $3R_1$ -5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego jak i używanych jako produkty wyjściowe kwasów β -aminokarboksylowych odpowiednie są wszystkie estry, zwłaszcza estry alifatyczne lub aryloalifatyczne takie jak niższe estry alkilowe i halogenoalkilowe lub aromatyczne, jak fenyloalkilowe. Estry te przeprowadza się w związku o wzorze 1 przez traktowanie organicznymi związkami metalu jak związkami magnezoorganicznymi, przy czym korzystnie stosuje się halogenki magnezoorganiczne zwłaszcza III-rzęd-butylomagnezohalogenek lub mezytylomagnezohalogenek, zawierających jako chlorowec atom bromu lub chloru. Szczególnie odpowiednie są

związki glinu zawierające 1—3 grupy organiczne o charakterze alifatycznym, cykloalifatycznym, aromatycznym lub aryloalifatycznym, zwłaszcza niższe reszty alkilowe, np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, II-rzęd-butyl, n-pentyl lub n-heksyl, jak również reszty cykloalkilowe, jak reszty cykloheksylowe albo grupy hydroksylowe zestryfikowane alifatycznie lub cykloalifatycznie, a jako niższe grupy alkoksy, np. izopropoksy, n-butoksy lub izobutoksy.

Jako związki glinu, odpowiednie są związki glinu z niższymi rodnikami alkilowymi, takie jak trójalkiloglin, np. trójmetyloglin lub trójizobutyloglin, dwualkilowodorek glinu lub halogenek dwualkiloglinu, takie jak dwuizobutylo wodorek glinu, chlorek dwumetyloglinu, dwumetylowodorek glinu, chlorek dwuizobutyloglinu lub chlorek dwumetyloglinu albo związki trójcykloalkiloglinu, jak trójcykloheksyloglin lub dwucykloalkilowodorek glinu albo halogenki dwucykloalkiloglinu, jako chlorek dwucykloalkiloglinu, jak również trójalkiloksyglin, jak trójizopropyloglin. W przypadku halogenków dwucykloheksyloglinu związki te stosuje się korzystnie w obecności zasady.

W sposobie według wynalazku reakcje prowadzi się korzystnie w obecności rozcieńczalnika, w temperaturze pokojowej, przy chłodzeniu lub podgrzewaniu, ewentualnie w atmosferze obojętnego gazu i/lub w zamkniętym naczyniu.

Jako rozpuszczalniki stosowane zwłaszcza przy wyróżnionych związkach glinu odpowiednie są węglowodory alifatyczne lub aromatyczne, jak pentan, heksan, benzen, toluen lub ksyleny albo związki o charakterze eterów lub tioeterów, jak czterowodorofuran, eter dwumetylowy glikolu etylowego, eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, dioksan lub czterowodorotiofen.

W otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie można odszczepiać grupę acylową jak grupa III-rzęd-butyluksykarbonylowa w ten sposób, że związek traktuje się kwasem trójfluorooctowym i odszczepia grupę acylową.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza łatwo odszczepialną resztę acylową polestru kwasu węglowego, a R_2 i R_3 oznaczają grupy metylowe otrzymuje się dogodnie w ten sposób, że reakcji z karbodiimidem poddaje się kwas $3R_1$ -5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowy o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 i R_3 oznaczają grupy metylowe, albo ester kwasu o wzorze 2, odpowiadający wzorowi 2a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza resztę niższego alkoholu ewentualnie podstawioną rodnikiem fenylowym albo chlorowcem poddaje się kondensacji ze związkiem organicznym Grignard'a lub ze związkiem organicznym glinu zwłaszcza takim jak trójizobutyloglin.

Związki wyjściowe użyte w sposobie według wynalazku można wytworzyć np. według wyżej opisanych sposobów, przy czym szczególnie odpowiednimi związkami wyjściowymi są estry kwasów 2,2-dwupodstawionych 3-acylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowych, takie jak niskoalkilowe, np. metylowy-, etylowy, n-propylowy-, izopropylowy-

wy- lub III-rzęd.butylowy, lub podstawione niższe estry alkilowe, jak niższy ester alkilowy podstawiony rodnikiem fenylowym, taki jak ester benzylowy lub dwufenylometylowy albo halogenoniskoalkilowy, jak ester 2,2,2-trójchloroetylowy, jak również estry fenyłowe takie jak np. nitrofenylowe, wyjaśniają niżej podane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza, a podane proporcje dotyczą proporcji objętościowych.

Przykład I. Mieszaninę 3,832 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd.butyluksykarbonylo- 5- α -aminotiazolidyno- 4- karboksylowego w 160 ml bezwodnego toluenu chłodzi się lodem i mieszając, w atmosferze azotu, traktuje powoli 29 ml 0,96 M roztworem trójizobutyloglinu w toluenie, po czym miesza w ciągu 64 godzin w temperaturze 7°, a następnie chłodząc w kąpeli lodowej, miesza z lodem w ciągu 2 godzin i odsącza stosując pomocniczy środek filtrujący. Środek ten przemywa się toluenem, następnie chloroformem, a przesącz suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 75 ml cykloheksanu i 10 ml heksanu. Po ochłodzeniu do temperatury -18° powstaje krystaliczny osad, który odsącza się, przemywa heksanem i krystalizuje z cykloheksanem. Otrzymany w małej ilości produkt stanowi ester III-rzęd.butylowy kwasu N-(β -amino- α -formyloetynylo)-karbaminowego o wzorze 3. Produkt ten po przekrystalizowaniu z benzenu topnieje w temperaturze 145,5—147°C.

Przesącz odparowuje się w mieszaninie benzenu z estrem etylowym kwasu octowego w proporcji 142,3 : 7,5 i chromatografuje na 320 g żelu krzemionkowego, odbierając każdorazowo frakcje 150 ml. Eluując 450 ml mieszaniny benzenu i estru etylowego kwasu octowego w proporcji 127 : 23 — 125 : 25 otrzymuje się jeden z izomerów 2,2-dwumetylo- 3- III-rzęd.butyluksykarbonylo- 4- aminometiazolidynonu-5 o wzorze 4, topniejący w temperaturze 105°C. Eluując 300 ml mieszaniny benzenu i estru etylowego kwasu octowego w proporcji 124 : 26 — 123 : 27, otrzymuje się mieszaninę obu izomerów, a przy użyciu mieszaniny tych rozpuszczalników w proporcji 122 : 28 — 121 : 29 eluuje się drugi z izomerów. Ten ostatni po przekrystalizowaniu z heksanu topnieje w temperaturze 109,5—110°. W innej modyfikacji produkt topnieje w temperaturze 88,5—90°.

Jeżeli do eluowania zastosuje się 750 ml mieszaniny wymienionych powyżej rozpuszczalników, ale użytych odpowiednio w proporcji 120 : 30 — 116 : 34, wówczas jako główny produkt otrzymuje się III-rzęd.butyluksykarbonylo- 4,4- dwumetyloacetyldyno(3,2-d)tiazolidynon-2 oznaczony cyfrą IX na schemacie 1, odpowiadającą związkowi o ogólnym wzorze. Po przekrystalizowaniu z heksanu produkt topnieje w temperaturze 120,5° i wykazuje (n_D^{20} = 1,522 w chloroformie) i pasma absorpcyjne w podczerwieni (w chlorku metylenu) przy długości fal 2,95 μ , 5,62 μ , 5,90 μ , 7,25 μ , 7,35 μ , 7,75 μ , 8,65 μ , 9,36 μ , 10,60 μ , 11,65 μ , 12,30 μ .

Produkt ten odpowiada konfiguracji estru kwasu L-2,2-dwumetylo- 3- III-rzęd.butyluksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego.

Z chromatogramu, przez eluowanie mieszaniną benzenu i estru etylowego kwasu octowego użytych w proporcji 115 : 35 — 100 : 50 w ilości 600 ml, można odzyskać nie przereagowany materiał wyjściowy. Dalszą ilość pożądanego związku laktamowego można otrzymać przez ponowne chromatografowanie macierzystego ługu pokrystalicznego i frakcji ubocznych na żelu krzemionkowym.

Przykład II. Do 0,059 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego w 2 ml bezwodnego toluenu w atmosferze azotu i w temperaturze pokojowej dodaje się 0,4 ml 20% roztworu wodoru dwuizobutyloglinowego w toluenie, przy czym mieszanina reakcyjna ogrzewa się do temperatury około 35° i zabarwia na żółto. Po upływie 20 minut dodaje się lodu i wstrząsa, a następnie rozcieńcza cykloheksanem i odwirowuje pozostały glin, przy czym miesza się dwukrotnie z cykloheksanem i każdorazowo odwirowuje. Zdekantowane organiczne roztwory suszy się siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 8 g żelu krzemionkowego i za pomocą trzech frakcji po 25 ml mieszaniny benzenu i estru etylowego kwasu octowego użytych w proporcji 22 : 3 eluuje produkt, który ponownie chromatografuje się na 5 g żelu krzemionkowego. Przez eluowanie mieszaniną tych rozpuszczalników w stosunku 23,25 : 1,75 otrzymuje się żądany 3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetydyno(3,2-d)tiazolidynon-2, który w widmie podczerwieni wykazuje silne pasma przy długości fali 5,64 μ .

Przykład III. Mieszaninę 0,145 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego w 4 ml bezwodnego toluenu i 2 ml 0,975 M roztworu izopropylanu glinowego w bezwodnym toluenie, otrzymanego ze świeżo przdestylowanego izopropylanu glinowego, ogrzewa się w ciągu 15 minut w temperaturze 100°. Po dalszym ogrzewaniu w ciągu 15 minut w temperaturze 115° można w widmie absorpcyjnym w podczerwieni (chlorku metylenu) stwierdzić występowanie silnych pasm β -laktamowych przy 5,63 μ i tylko słabych pasm estrowych przy 5,73 μ . Pożądany 3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetydyno(3,2-d)tiazolidynon-2 można otrzymać w sposób opisany w wyżej podanych przykładach.

Przykład IV. Mieszaninę 1,162 g estru kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego i 1,4 ml etylodwuizopropyluaminy w 75 ml bezwodnego toluenu miesza się chłodząc w lodzie, odgazowuje za pomocą azotu i traktuje 5,76 ml 8 mM roztworu chlorku dwuetyloglinowego w toluenie. Po 32 godzinnym mieszanii w temperaturze 7° mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się chloroformem, miesza w ciągu 10 minut z lodem i nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego, a następnie przesącza. Wodną fazę ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem; połączone wyciągi organiczne przesącza przy użyciu pomocniczego środka filtrującego, który przepłukuje się chloroformem, połączone

przesącza suszy się siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 115 g żelu krzemionkowego.

Kolumnę przygotowuje się za pomocą mieszaniny benzenu i estru etylowego kwasu octowego 95 : 5 i każdorazowo odbiera frakcje po 100 ml. Przy użyciu 200 ml mieszaniny wymienionych rozpuszczalników w proporcji 87,5 : 12,5 do 87 : 13 eluuje się małą ilość izomeru 2,2-dwumetylo-3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-4-aminometylenotiazolidynonu-5 o temperaturze topnienia 105°, wykazującego w chlorku metylenu pasma absorpcyjne w podczerwieni przy 2,85 μ , 3,02 μ , 5,97 μ , 6,05 μ , 6,22 μ , 6,60 μ , 7,23 μ , 7,46 μ , 8,63 μ , 9,25 μ i 9,92 μ . Za pomocą 200 ml mieszaniny benzenu z octanem etylu użytych w proporcji 86 : 13,5 — 86 : 14 otrzymuje się mieszaninę obu izomerów, zaś za pomocą mieszanin o składzie 85,5 : 14,5 do 85 : 15 eluuje się drugi izomer, mający po przekrystalizowaniu z heksanu temperatury topnienia 109 : 110° i wykazujący w chlorku metylenu w podczerwieni pasma absorpcyjne przy 2,88 μ , 3,00 μ , 5,98 μ , 6,15 μ , 7,23 μ , 7,42 μ , 8,65 μ , 9,23 μ , 9,90 μ i 11,51 μ , przy czym to ostatnie zawiera już jako zanieczyszczenie 3-III-butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetydyno(3,2-d)tiazolidynon-2. Główną ilość żadanego produktu eluuje się za pomocą 400 ml mieszaniny benzenu i estru etylowego kwasu octowego w proporcji 83 : 17 3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetydyno(3,2-d)tiazolidynon-2 po przekrystalizowaniu z heksanu topnieje w temperaturze 120—121°. Ług macierzysty z produktem wyeulowanym za pomocą 200 ml mieszaniny benzenu z octanem etylu w proporcji 82,5 : 17,5 do 82 : 18 pozostawia się do odstania w heksanie w temperaturze —18° i otrzymuje się dalszą ilość żadanego produktu.

Przykład V. Do roztworu 0,132 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego w 0,5 ml estru traktuje się kroplami w atmosferze azotu w temperaturze —70°C 0,4 ml 1,35 N roztworu bromku mezytylomagnezowego w eterze. Po upływie 5 minut usuwa się kapiel chłodząca, mieszaninę miesza w ciągu 20 minut i wlewa do 2 ml 10% roztworu wodnego chlorku amonowego.

Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, suszy organiczny wyciąg i odparowuje. Lepką pozostałość chromatografuje się na 10 g oczyszczonego żelu krzemionkowego za pomocą mieszaniny benzenu i estru etylowego kwasu octowego w stosunku 9 : 1, oddzielając frakcje po 5 ml. Frakcje 8 i 9 zgodnie z chromatogramem cienkowarstwowym i widmem absorpcyjnym w podczerwieni (charakterystyczne pasma przy 5,60 μ w chlorku metylenu) zawierają żądany 3-III-rzęd.butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetydyno(3,2-d)tiazolidynon-2, który wyosabia się w sposób opisany w wyżej podanych przykładach.

Przykład VI. Mieszaninę 0,005 g 4,4-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonyloacetydyno(3,2-d)tiazolidynonu-2 i 1 ml kwasu trójfluorooctowego utrzymuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze

rze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowuje się pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompki wodnej i pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu i organiczny roztwór płucze roztworem kwaśnego węglanu sodowego aż do odczynu obojętnego, a następnie odparowuje. Otrzymuje się 4,4-dwumetyloacetyldyno(3,3-d) tiazolidynon-2 oznaczony cyfrą I na schemacie 1, odpowiadający związkowi o wzorze 1, który w chlorku metylenu wykazuje w widmie podczerwieni charakterystyczne pasma przy 2,92 μ , 5,66 μ .

Przykład VII. Mieszaninę 1,162 g estru metyloвого kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 5 α - aminotiazolidyno- 4- karboksylowego i 1,4 ml etylodwuzopropylaminy w 75 ml bezwodnego toluenu chłodzi się lodem, miesza i odgazowuje azotem, a następnie traktuje kroplami 5,76 ml roztworem chlorku dwuetyloglinowego w toluenie, podając roztwór za pomocą igły stosowanej do zastrzyków podskórnych.

Mieszaninę utrzymuje się w okresie 32 godzin w temperaturze 7°C, po czym rozcieńcza chloroformem, dodaje lodu i wstrząsa w ciągu 10 minut z nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, a następnie przesącza przez środek pomocniczy do filtrowania, przemywając go chloroformem. Otrzymaną mieszaninę suszy się siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się w 115 g żelu krzemionkowego, eluując kolumnę mieszaniną benzenu i estru etylowego kwasu octowego w stosunku 95 : 5 oraz pobierając frakcje po 100 ml. Stosując 200 ml mieszaniny tych rozpuszczalników w proporcji 87,5:12,5 — 87 : 13, otrzymuje się jeden z izomerów 2,2-dwumetylo- 3- III-rzęd. butyloksykarbonylo-4-aminometylenotiazolidynonu-5 o temperaturze topnienia 105°.

Stosując 200 ml mieszaniny wyżej wymienionych rozpuszczalników, ale użytych w proporcji 86,5:13,5 do 86:14 uzyskuje się mieszaninę obu izomerów, a stosując 200 ml tej mieszaniny w proporcji 85,5:14,5 do 85:15 otrzymuje się prawie czysty drugi izomer, zawierający tylko małą domieszkę 3- III-rzęd. butyloksykarbonylo- 4,4- dwumetyloacetyldyno- (3,2-d) tiazolidynonu-4. Związek ten po przekrystalizowaniu z heksanu topnieje w temperaturze 109—110°. Przy użyciu 400 ml mieszaniny benzenu i octanu etylu w proporcji 84,5:15,5 do 83 : 17 eluuje się 3- III-rzęd. butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetyldyno (3,2-d) tiazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z heksanu topnieje w temperaturze 120—121°.

Łączenie macierzyste łączy się z produktem wyeluowanym za pomocą 200 ml mieszaniny benzenu i octanu etylu w proporcji 82,5:17,5 do 82:18 i przekrystalizowuje z heksanu. W ten sposób uzyskuje się jeszcze pewną ilość żadanego produktu. Nieprzereagowany materiał wyjściowy można wyeluować dalszymi mieszaninami benzenu i octanu etylu.

Przykład VIII. Roztwór 5,805 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 5 α - aminotiazolidyno- 4- karboksylowego w 400 ml bezwodnego toluenu i 7,5 ml etylodwuzopropylaminy odgazowuje się azotanem,

chłodzi i silnie miesza w temperaturze —15°. Do mieszaniny dodaje się 20 ml około 1,75 M roztworu chlorku dwumetyloglinowego w toluenie. Dodawanie prowadzi się kroplami w ciągu 45 minut, przy czym roztwór zabarwia się na żółto, a temperatura wzrasta do —10°. Miesza się w ciągu 45 minut w temperaturze —10 do —15° i w ciągu 10 minut dodaje dalsze 15 ml, a po upływie 60 minut jeszcze 3—4 ml wspomnianego roztworu. Po 30 minutach mieszania, roztwór reakcyjny o temperaturze —5° wlewa się do 200 ml toluenu, 400 ml lodu i 50 ml nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i miesza w ciągu 10 minut, a następnie przesącza przez pomocniczy środek do filtrowania, który następnie przemywa się kilkukrotnie chlorkiem metylenu. Fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu i połączone roztwory organiczne suszy siarczanem sodowym, odparowuje, a pozostałość chromatografuje na 370 g żelu krzemionkowego. Kolumnę przygotowuje się za pomocą mieszaniny benzenu i octanu etylu użytych w stosunku jak 90:10. Stosując po 500 ml mieszaniny benzenu i octanu etylu użytych w proporcji 87,5:12,5, 85:15, 82,5:17,5 i 80:20 otrzymuje się 2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4-aminometylenotiazolidynon-5, których mieszaninę eluuje się za pomocą 200 ml mieszaniny benzenu i octanu etylu w proporcji 79:21. Przy użyciu 300 ml mieszaniny w proporcji 79:21, 500 ml mieszaniny w proporcji 78:22, 500 ml mieszaniny w proporcji 77:23 i 300 ml mieszaniny 76:24 wspomnianych rozpuszczalników eluuje się 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetyldyno (3,2-d) tiazolidynon-2, który krystalizuje samorzutnie i który przekrystalizowuje się z heksanu. Przez ponowne chromatografowanie ługów macierzystych otrzymuje się dalszą ilość żadanego produktu.

Z pierwszego chromatogramu za pomocą 200 ml mieszaniny benzenu i octanu w stosunku 76:24 i za pomocą 500 ml mieszaniny w proporcji 65:35 oraz za pomocą 500 ml mieszaniny w proporcji 50—50 eluuje się nieprzereagowany materiał wyjściowy. Ester metyloвого kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 5 α - aminotiazolidyno-4-karboksylowego krystalizuje samorzutnie i topnieje w temperaturze 55—58°.

Przykład IX. Roztwór 0,587 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 5 α - aminotiazolidyno- 4-karboksylowego w 40 ml bezwodnego dioksanu miesza się w atmosferze azotu, ogrzewa do temperatury 80°, po czym dodaje się szybko 3 ml 1,6 M roztworu trójetyleglinu w bezwodnym toluenie. Miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 80°, w atmosferze azotu i traktuje 5 ml III-rzęd. butanolu, a następnie wlewa do mieszaniny 20 ml 20% roztworu wodnego kwasu cytrynowego i 100 g lodu. Ekstrahuje się dwukrotnie 150 ml chlorku metylenu, wyciąg organiczny przemywa 50 ml wody, suszy i odparowuje.

Pozostałość w postaci klarownego oleju wykazuje w chlorku metylenu w widmie absorpcyjnym w podczerwieni charakterystyczne dla 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 4,4- dwumetyloacetyldyno (3,2-d) tiazolidynonu-2 pasma przy 2,85 μ , 5,60 μ i 9,35 μ .

oraz charakterystyczne dla obu izomerycznych 2,2-dwumetylo- 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 4-aminometylenotiazolidynonów-4 pasma przy $2,75\mu$, $6,0\mu$, $6,15\mu$ i $9,25\mu$. Jakościowa analiza widma rezonansu jądrowego daje następujący skład produktu: 10% estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 5 α -aminotiazolidyno-4- karboksylowego, 60% 3- III-rzęd. butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetyldyno(3,2-d) tiazolidynonu-2 i 30% izomerów 2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 4- aminometylenotiazolidynonu-5. Mieszaninę tę można rozdzielić np. w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład X. Roztwór 0,587 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 5 α - aminotiazolidyno-4- karboksylowego w 40 ml toluenu ogrzewa się do temperatury 80° i mieszając przepłukuje azotem. Po upływie 1 godziny dodaje się 0,093 g aniliny i zaraz po tym 4,8 mM trójetyloglinu w toluenie. Miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 80° i następnie dodaje 5 ml III-rzęd.-butanolu, po czym mieszaninę przerabia się dalej według sposobu opisanego w przykładzie IX. Uzyskuje się oleisty produkt, który w chlorku metylenu w widmie absorpcyjnym w podczerwieni wykazuje charakterystyczne dla 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4,4- dwumetyloacetyldyno(3,2-d)tiazolidynonu-2 pasma przy $2,85\mu$, $5,60\mu$, i $9,35\mu$, jak również charakterystyczne dla obu izomerów 2,2-dwumetylo- 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4-aminometylenotiazolidynonów-5 pasma $2,75\mu$, $6,0\mu$, $6,15\mu$ i $9,25\mu$.

Jakościowa analiza widma rezonansu jądrowego wykazuje następujący skład: 10% estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo- 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α - aminotiazolidyno-4- karboksylowego, 75% 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetyldyno-(3,2-d) tiazolidynonu-2 i 15% izomerycznych 2,2-dwumetylo- 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo- 4- aminometylenotiazolidynonów-5. Mieszaninę tę można rozdzielić np. w sposób opisany w przykładzie I.

Użyte w powyższych przykładach produkty wyjściowe można otrzymać w następujący sposób.

Zawiesinę 80 g chlorowodorku estru metylowego L-cysteiny w 1250 ml acetonu mieszając, utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną po czym miesza dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, wydzielony krystaliczny produkt odsąca i ostrożnie przemywa 500 ml acetonu. Po wysuszeniu i przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i metanolu w stosunku 5:1 otrzymuje się żądany chlorowodorek estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylotiazolidyno-4-karboksylowego, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 131,5–134,5° i wykazuje $(\alpha)_D = 70^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,97$ w metanolu) oraz pasma absorpcyjne w podczerwieni (bromek potasowy) przy $5,76\mu$, $7,50\mu$ i $8,02\mu$.

Do mieszaniny 69 g kwaśnego węgla sodowego, 500 g wody lodowej i 500 ml chlorku metylenu, mieszając dodaje się ostrożnie, małymi porcjami 173,8 g chlorowodorku estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylotiazolidyno-4-karboksylowego. Fa-

zę w chlorku metylenu oddziela się i roztwór wodny ekstrahuje dwukrotnie 200 ml chlorku metylenu. Połączone roztwory organiczne suszy się siarczanem magnezowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany olej przedystylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, uzyskując ester metylowy kwasu L-2,2-dwumetylotiazolidyno-4-karboksylowego o temperaturze wrzenia $52^\circ/0,4$ mm Hg $(\alpha)_D = -180^\circ$ ($c = 1,63$ w chloroformie), pasma absorpcyjne w podczerwieni przy $3,05\mu$, $5,75\mu$, $7,00\mu$ i $7,5\mu$.

Do roztworu 135 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylotiazolidyno-4-karboksylowego i 93,2 g dwumetyloaniliny w 100 ml chlorku metylenu wprowadza się w ciągu 1 godziny fosgen, utrzymując temperaturę reakcji 20°. Następnie usuwa się ostrożnie rozpuszczalnik i nadmiar fosgeny, a uzyskany lepki produkt traktuje się 500 ml mieszaniny benzenu i heksanu w stosunku 4:1 i pozostawia do odstania w ciągu 10 godzin w temperaturze 0°. Następnie mieszaninę sączy się, przesącz przemywa wodą i suszy siarczanem magnezowym, oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje ester metylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-chlorokarbonylotiazolidyno-4-karboksylowego w postaci lepkiego oleju, o temperaturze wrzenia $95^\circ/0,05$ mmHg, $(\alpha)_D = 69^\circ$ ($c = 1,20$ w chloroformie), charakterystyczne pasma absorpcyjne w podczerwieni przy $5,57\mu$.

Roztwór 0,898 g tego produktu w 18 ml III-rzęd.-butanolu, przedestylowany nad wodorkiem wapniowym pozostawia się w temperaturze 100° w zamkniętym naczyniu w ciągu 12 godzin. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się żółty, szklisty produkt, który rozpuszcza się w 20 ml chlorku metylenu. Roztwór ekstrahuje się 10 ml nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego, suszy siarczanem magnezowym i odparowuje. Otrzymany żółty olej chromatografuje się na 15 g bezwodnego żelu krzemionkowego. Kolumnę płucze się początkowo 50 ml benzenu, a następnie benzenem, zawierającym 5% octanu etylu. Pierwsze 25 ml mieszaniny rozpuszczalników nie zawiera żadnego produktu, dopiero następnymi 60 ml eluuje się bezbarwny olej. Uzyskany w ten sposób ester kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylotiazolidyno-4-karboksylowego oznaczony cyfrą III na schemacie 1 wrze w temperaturze $92-96^\circ$ przy 0,01 mm Hg $(\alpha)_D = -77^\circ$ ($c = 1,50$ w chloroformie), pasma absorpcyjne w podczerwieni przy $5,7\mu$ i $7,35\mu$. Produkt topnieje w temperaturze 18,5–21°C.

219,3 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylotiazolidyno- 4-karboksylowego i 1165 g estru dwumetylowego kwasu azodwukarboksylowego w suchym naczyniu szklanym, wyposażonym w mieszkadło i chłodnicę zwrotną, zabezpieczoną przed dostępem wilgoci i powietrza, ogrzewa się w temperaturze 102–108° w ciągu 45 minut. Następnie ochłodzoną do temperatury 45–50° ciecz umieszcza się w naczyniu do odwirowania, inicjuje proces krystalizacji przez zaszczenie i pozostawia na okres kilkunastu godzin. Nadmiar estru dwumetylowego kwasu azodwukarboksylowego usuwa się przez odwirowywanie w ciągu 5 minut przy 2800 obrotach na minutę i pozostały produkt krystaliczny miesza z 500—

600 ml benzenu. Mieszaninę odwirowuje się ponownie, dekantuje roztwór i krystaliczny materiał ponownie miesza z 500—600 ml mieszaniny heksanu z eterem i odwirowuje. Uzyskany krystaliczny produkt odsącza się, przemywa mieszaniną heksanu z eterem uzyskuje ester metylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β -N, N'-dwukarbometoksyhydrazyno-tiazolidyno-4-karboksylowego oznaczony cyfrą IV na schemacie 1. Produkt ten topnieje w temperaturze 136—137,5°, (α)_D = +68° ± 1° (c = 1,45 w chloroformie), pasma absorpcyjne w podczerwieni (w chlorku metylenu) przy 2,95 μ , 5,70—5,90 μ , 7,35 μ , 7,50 μ , 8,61 μ , 9,35 μ , 10,06 μ , 10,34 μ i 11,69 μ .

Uzyskiwane przesącze odparowuje się i otrzymany olej przedestylowuje pod silnie obniżonym ciśnieniem, przy czym nadmiar estru dwumetylowego kwasu azodwukarboksylowego odzyskuje się za pomocą destylacji w temperaturze około 90° przy 0,5 mm Hg. Pozostający czerwony, lepki olej rozpuszcza się w 4000 ml octanu etylu i czterokrotnie ekstrahuje 1500 ml ochłodzonego lodem roztworu 0,1 N wodorotlenku sodowego, a następnie trzykrotnie przemywa 2000 ml wody ochłodzonej lodem. Po wysuszeniu siarczanem magnezowym, organiczny roztwór odparowuje się, otrzymuje jasno-żółty, lepki olej, który krystalizuje po dodaniu heksanu i małej ilości eteru. Krystaliczny produkt przemywa się mieszaniną heksanu i eteru w proporcji 7:3, uzyskując dalszą ilość estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β - (N,N'- karbometoksyhydrazyno)-tiazolidyno-4-karboksylowego, przy czym dalszy materiał może być wyodrębniony z ługu macierzystego.

Do roztworu 364 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5-(N,N'-dwukarbometoksyhydrazyno)-tiazolidyno-4-karboksylowego dodaje się od razu 990 g czteroocztanu ołowiowego, przy czym mieszanina zabarwia się na kolor ciemno brązowy. Następnie roztwór ogrzewa się co powoduje zmianę zabarwienia mieszaniny na kolor złotożółty i wytrącenie białego osadu stanowiącego dwuocztan ołowiu. Mieszanie i ogrzewanie prowadzi się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje 0,5 ml glikolu etylenowego i mieszaninę przesącza przez szklany lejek, przemywając pozostałość 4000—5000 ml suchego benzenu. Połączone przesącze odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i żółta, oleista pozostałość traktuje trzykrotnie 500 ml bezwodnego benzenu, odparowując każdorazowo rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Krystalizując powoli pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, przesącza i odparowuje.

Pozostałość, składająca się głównie z mieszaniny estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -acetylooksy-tiazolidyno-4-karboksylowego i jego izomerów 5 β -acetylooksy, a zawierającą również ester kwasu 2-2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4-tiazolidyno-4-karboksylowego oraz ester metylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5-acetylooksy-5-karbometoksyazotiazolidyno-4-karboksylowego, oznaczony cyfrą V na schemacie 1, przerabia się dalej bez oczyszczania.

Roztwór 363 g tego produktu w 8000 ml bezwodnego metanolu traktuje się 150 g octanu sodowego i mieszaninę utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 24 godzin, a następnie odparowuje ostrożnie pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się dwukrotnie z 1500 ml benzenu i każdorazowo odparowuje do sucha, a następnie ekstrahuje w ciągu 6 godzin 5000 ml chlorku metylenu. Organiczny roztwór odparowuje się i uzyskany, ciemnobrązowy olej rozpuszcza w 1000 ml bezwodnego benzenu i chromatografuje na 1900 g żelu krzemionkowego, zawierającego 5% wody, przy czym oddziela się każdorazowo frakcje po 2000 ml. Przy użyciu 16000—18000 ml benzenu zawierającego 3% objętościowe octanu etylu wymywa się w pierwszym rzędzie niepolarne produkty uboczne, a za pomocą 40000 ml benzenu zawierającego 5% objętościowych octanu etylu oraz 8000 ml benzenu zawierającego 10% objętościowych octanu etylu uzyskuje się ester metylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5-hydroksytiazolidyno-4-karboksylowego oznaczony na schemacie 1 cyfrą VI.

Produkt ten otrzymany w postaci żółtego oleju krystalizuje z heksanu zawierającego ślady eteru. Otrzymuje się biały produkt, który po 3 godzinnym suszeniu w temperaturze 90° przy 0,01 mm Hg ma temperaturę topnienia 101—102°, (α)_D = +48° ± 1° (c = 1,14 w chloroformie). Produkt ten w chlorku metylenu wykazuje pasma absorpcyjne w podczerwieni przy 2,80 μ , 5,75 μ , 5,95 μ , 7,35 μ , 8,65 μ i 9,35 μ oraz w 95% metanolu końcowe widmo absorpcyjne w świetle pozafioletkowym. Odpadowy ług macierzysty chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując również pewną ilośćżądanego produktu.

Mieszaninę 58,2 g estru metylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -azydotiazolidyno-karboksylowego w 750 ml metanolu, 750 ml cykloheksanu i 350 ml heksanu mieszając chłodzi się do temperatury —18° i w naczyniu wyposażonym w mieszadło powodujące drgania traktuje amalgamatem glinowym, otrzymanym przez traktowanie 10 g opiłek glinowych 2 n roztworem wodorotlenku sodowego, następnie chlorkiem rtęciowym i przemywanie wodą. Dodaje się małą ilość metanolu dla popłukania i miesza w ciągu 40 godzin w temperaturze 15—18°, przy czym po upływie tego czasu stwierdza się jeszcze nie przereagowany materiał wyjściowy. Dodaje się 5 g świeżo przygotowanego amalgamatu glinowego i miesza nadal w ciągu 8 godzin w temperaturze 18°.

Po przesączeniu i przemyciu metanolem nieorganiczną pozostałość wygotowuje się przez krótki czas w metanolu i roztwór łączy z przesączem. Połączone roztwory organiczne odparowuje się i oleistą pozostałość ekstrahuje pentanem. Roztwór pentanowy odparowuje się do objętości 250—300 ml i pozostawia w spokoju w temperaturze —18°, po czym dekantuje się półkrystaliczny produkt. Produkt ten płucze się pentanem i przekrystalizowuje z pentanu. Otrzymany ester metylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego oznaczony cyfrą VIII na schemacie 1, odpowiadający związkowi o wzorze 2, rozpuszcza się ponownie w pentanie,

sący przez bezwodny siarczan magnezowy, stępa do objętości 150–200 ml i poddaje krystalizacji. Po dalszym przekrystalizowaniu z pentanu ester ten topnieje w temperaturze 64–65°, wykazuje $(\alpha)_D^{20} = -113^\circ + 1^\circ$ ($c = 0,81$ w chloroformie), a pasma absorpcyjne w podczerwieni w chlorku metylenu przy 2,93 μ , 3,00 μ , 5,75 μ , 5,90 μ , 6,20 μ , 7,25 μ , 7,45 μ , 8,35 μ , 8,60 μ , i 9,35 μ .

Przykład XI. Roztwór 0,28 g kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5- α -amino-*tiazolidyno*-4-karboksylowego w 20 ml chlorku metylenu i 0,5 ml pirydyny zadaje się w temperaturze 0°, przy zabezpieczeniu przed wilgocią 0,21 g dwucykloheksylokarbodiimidu w 4 ml chlorku metylenu i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C, a następnie kilka godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się do połowy objętości pod obniżonym ciśnieniem a wydzielony dwucykloheksylomocznik odsąca i przemywa 2 ml chlorku metylenu. Połączone przesącze przemywa się najpierw nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, a następnie lodowozimnym 0,5 n roztworem kwasu solnego, po czym ponownie roztworem kwaśnego węgla sodu. Po wysuszeniu roztworu chlorku metylenu bezwodnym siarczanem sodu i oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się pozostałość stanowiącą 3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4,4-dwumetyloacetyldyno (3,2-d)-*tiazolidynon*-2, o temperaturze topnienia 120,5° po krystalizacji z heksanu.

Produkt wyjściowy można wytworzyć w sposób następujący:

Roztwór 4,55 g kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylotiazolidyno-4-karboksylowego i 100 g 2,2,2-trójkloroetanolu w 10 ml chlorku metylenu i 6 kropli pirydyny zadaje się roztworem 3,62 g N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu w 10 ml chlorku metylenu i po upływie 10 godzin odsąca się wydzielony dwucykloheksylomocznik, przesącza odparowuje i pozostałość zadaje benzenem. Nierozpuszczalną pozostałość odsąca się, a przesącza odsonbuje na 240 g preparatu Florosil i zaadsorbowany ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylotiazolidyno-4-karboksylowego eluuje benzenem, z którego po pewnym czasie wykryszalizowuje produkt otrzymywany w postaci bezbarwnych sztabek po krystalizacji z wodnego roztworu metanolu.

Własności fizykochemicznego otrzymanego produktu: temperatura topnienia 69–71°, $(\alpha)_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 1$ w chloroformie), widmo w podczerwieni: pasma adsorpcyjne (w chlorku metylenu) przy 5,70 μ i 5,94 μ .

Mieszaninę 2,8 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylotiazolidyno-4-karboksylowego z 12 g estru dwumetylowego kwasu azodwukarboksylowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 100°C, po czym oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100°C przy 0,1 mm Hg, a pozostałość o konsystencji gumy chromatografuje na preparacie Florosil. Następnie stosując benzen zawierający 5% octanu etylu, eluuje się produkt uzyskując najpierw niewielką ilość produktu wyjściowego,

a następnie ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β (N,N'-dwukarbometoksyhydrazyno)-*tiazolidyno*-4-karboksylowego w postaci oleju o $(\alpha)_D^{20} = +63^\circ$ ($c = 1$ w chloroformie) i widmie w podczerwieni (o pasmach adsorpcyjnych) w chlorku metylenu przy 2,90 μ i 5,80 μ (szerokie).

Do mieszaniny 6,24 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5- (N,N'-dwukarbometoksyhydrazyno)-*tiazolidyno*-4-karboksylowego w 60 ml benzenu, dodaje się 10,33 czterooctanu ołowiu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po ostudzeniu mieszaninę poreakcyjną odsąca się, przesącza odparowuje, pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje żółtą oleistą pozostałość stanowiącą głównie mieszaninę estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -acetyloksytiazolidyno-4-karboksylowego z jego 5 β -acetyloksyizomerem i z esterem 2,2,2-trójklorometylowym kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5-acetyloksy-5-karbometoksyazotiazolidyno-4-karboksylowego, którą poddaje się dalszej przeróbce bez oczyszczania.

Z mieszaniny tej za pomocą chromatografii na 180 g preparatu Florosil przy eluowaniu 1000 ml mieszaniny 98,2 benzenu z octanu etylu jako główny produkt otrzymuje się ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β -acetoksytiazolidyno-4-karboksylowego, po czym przy dalszym eluowaniu tą samą mieszaninę rozpuszczalnikami uzyskuje się ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β -hydroksytiazolidyno-4-karboksylowego w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 115° przy 0,005 mm Hg którego widmo w podczerwieni wykazuje pasma adsorpcyjne (w chlorku metylenu) przy 2,75 μ , 5,65 μ , 5,72 μ , 5,85 μ , 7,35 μ , 8,60 μ , 9,16 μ , 9,32 μ , 9,78 μ i 11,6 μ .

Roztwór 0,435 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β -hydroksytiazolidyno-4-karboksylowego w 9 ml bezwodnego dwumetyloformamidu zadaje się 0,7 g N,N-dwuzopropylu-N-etyloaminy a następnie 0,36 g metanosulfochlorku w 2 ml dwumetyloformamidu i po mieszanii w ciągu 50 minut w temperaturze pokojowej do mieszaniny poreakcyjnej, zawierającej ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 β -metylosulfonyloksytiazolidyno-4-karboksylowego dodaje się 0,5 g azydku sodowego i miesza się w ciągu 2,5 godzin.

Następnie mieszaninę wlewa się do 20% roztworu wodnego kwasu cytrynowego, po czym ekstrahuje eterem, ekstrakty eterowe suszy i odparowuje. 0,08 g otrzymanego surowego produktu chromatografuje na 20 g preparatu Florosil. Produkt eluuje się benzenem i otrzymuje czysty ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -azydotiazolidyno-4-karboksylowego, który po krystalizacji z eteru topnieje w temperaturze 80–80,5°. Widmie w podczerwieni (w chlorku metylenu) wykazującym charakterystyczne pasma adsorpcyjne przy 4,71 μ , 5,65 μ , 5,75 μ , 5,87 μ , 7,25 μ , 7,35 μ , 8,65 μ , 8,83 μ , 9,15 μ i 9,33 μ .

Do roztworu 0,26 g estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -azydotiazolidyno-4-karboksylowego w 8 ml 90% roztworu wodnego kwasu octowego, mieszając dodaje się w ciągu 5 minut 2 g pyłu cynkowego i miesza dalej w ciągu 2,5 godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę poreakcyjną sączy, osad przemywa 2 ml lodowatego kwasu octowego i ml chlorku metylenu, a przesączę odparowuje. Otrzymaną pozostałość miesza się kilka razy z chlorkiem metylenu, po czym połączone organiczne ekstrakty myje 10 ml wody, suszy i odparowuje. Otrzymana pozostałość zawiera mieszaninę kwasu L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego i kwasu 2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-4-tiazolidyno-4-karboksylowego. Roztwór powyższej mieszaniny w chlorku metylenu ekstrahuje się trzykrotnie 20% roztworem wodnym kwasu cytrynowego i uzyskane ekstrakty doprowadza do odczynu o wartości pH 5, a następnie ekstrahuje 20 ml chlorku metylenu. Ekstrakty suszy się i odparowuje otrzymując bezpostaciowy kwas L-2,2-dwumetylo-3-III-rzęd. butyloksykarbonylo-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowy, którego widmo adsorpcyjne w podczerwieni (w chlorku metylenu) wykazuje pasma przy 2,84 μ , 2,93 μ , 5,76 μ , 5,90 μ , 7,37 μ i 8,36 μ .

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych tiazolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub łatwo odszczepialną resztę acylową półestru kwasu węglowego a każda z grup R₂ i R₃ oznacza niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 3R₁-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza łatwo odszczepialną grupę acylową, z karbodwuimidem lub ester tego kwasu ze związkiem magnezo-organicznym Grignard'a lub organicznym związkiem glinu, a następnie od wytworzonego produktu ewentualnie odszczepia się grupę acylową R₁ w znany sposób i wolną grupę aminową ewentualnie ponownie acyluje do uzyskania związku o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza łatwo odszczepialną resztę acylową półestru kwasu węglowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako karbodwuimid stosuje się dwucykloheksylokarbodwuimid.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu 3R₁-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowego stosuje się ester niskoalkilowy, halogenoniskoalkilowy lub fenyloniskoalkilowy.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że stosuje się związki magnezoorganiczne Grignard'a zwłaszcza takie jak III-rzęd-butylomagnezohalogenek lub mezytylomagnezohalogenek.

5. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że stosuje się organiczne związki glinu zawierające 1—3 grupy o charakterze alifatycznym, cykloalifatycznym, aromatycznym lub aryloalifatycznym.

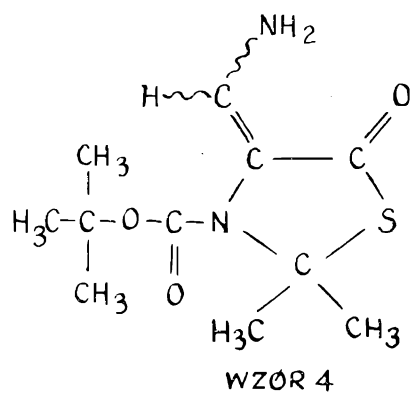
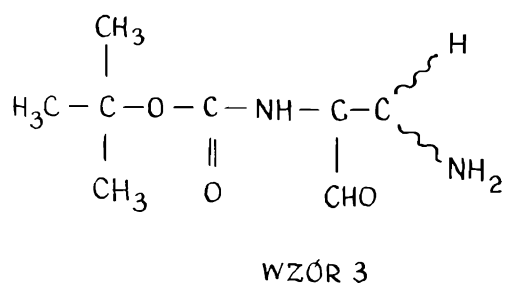
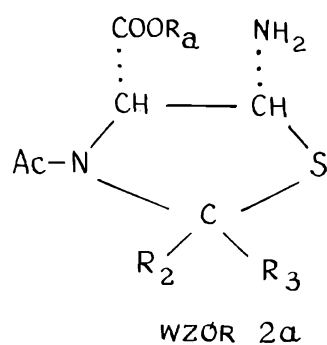
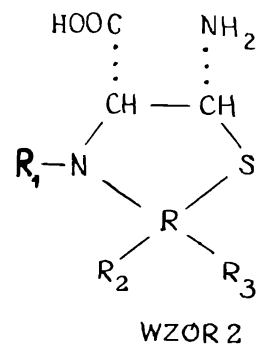
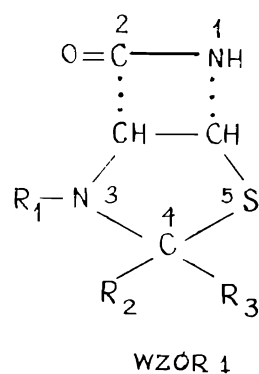
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako organiczne związki glinu stosuje się trójalkiloglin, halogenek dwualkiloglinu, halogenek trójcykloalkiloglinu lub trójalkoksyglinu, a o niższych rodnikach alkilowych.

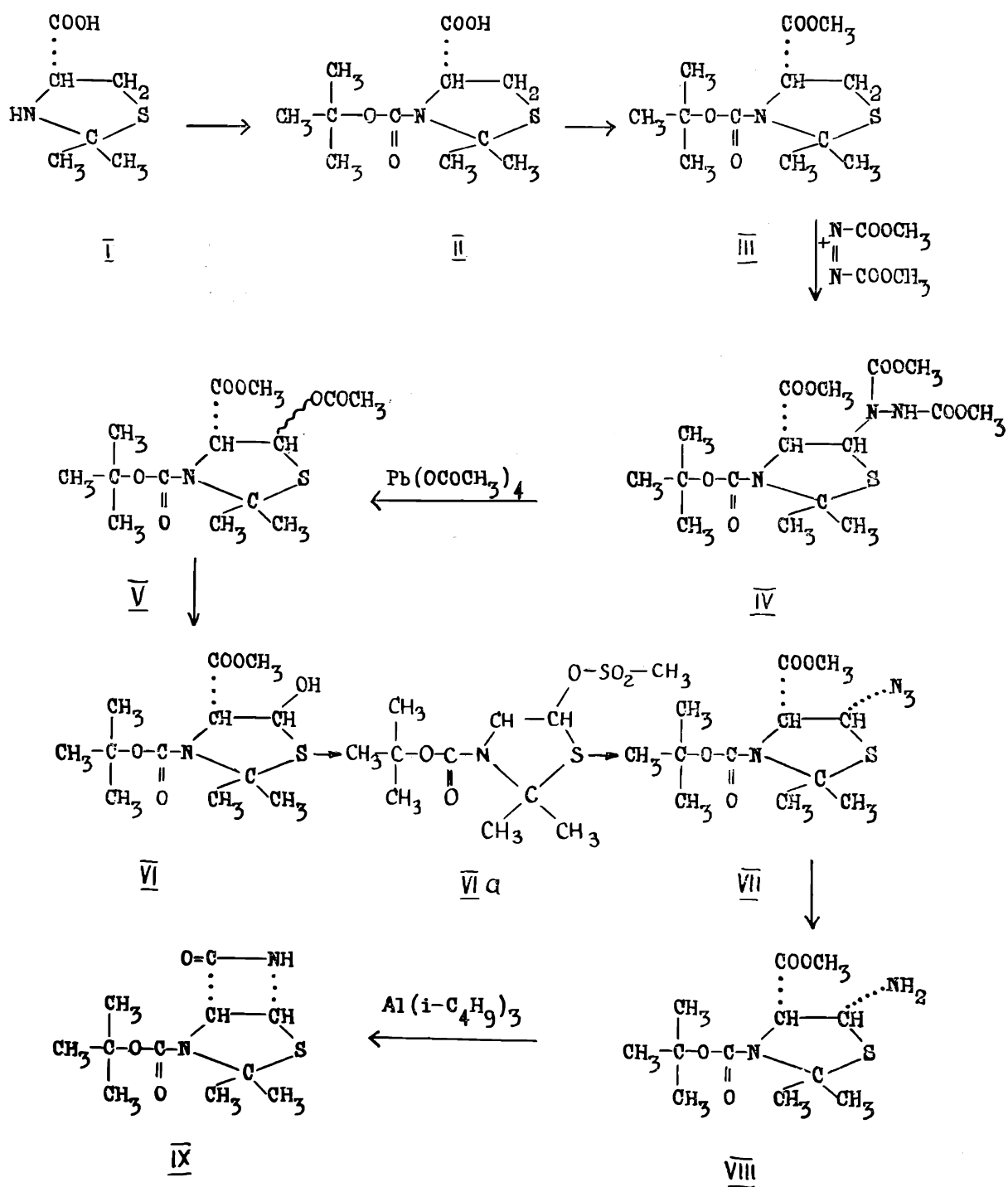
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że halogenkowe związki glinu stosuje się w obecności zasad.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza łatwo odszczepialną grupę acylową taką jak III-rzęd.-butyloksykarbonylowa, a R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, traktuje się z kwasem trójfluorooctowym i odszczepia grupę acylową.

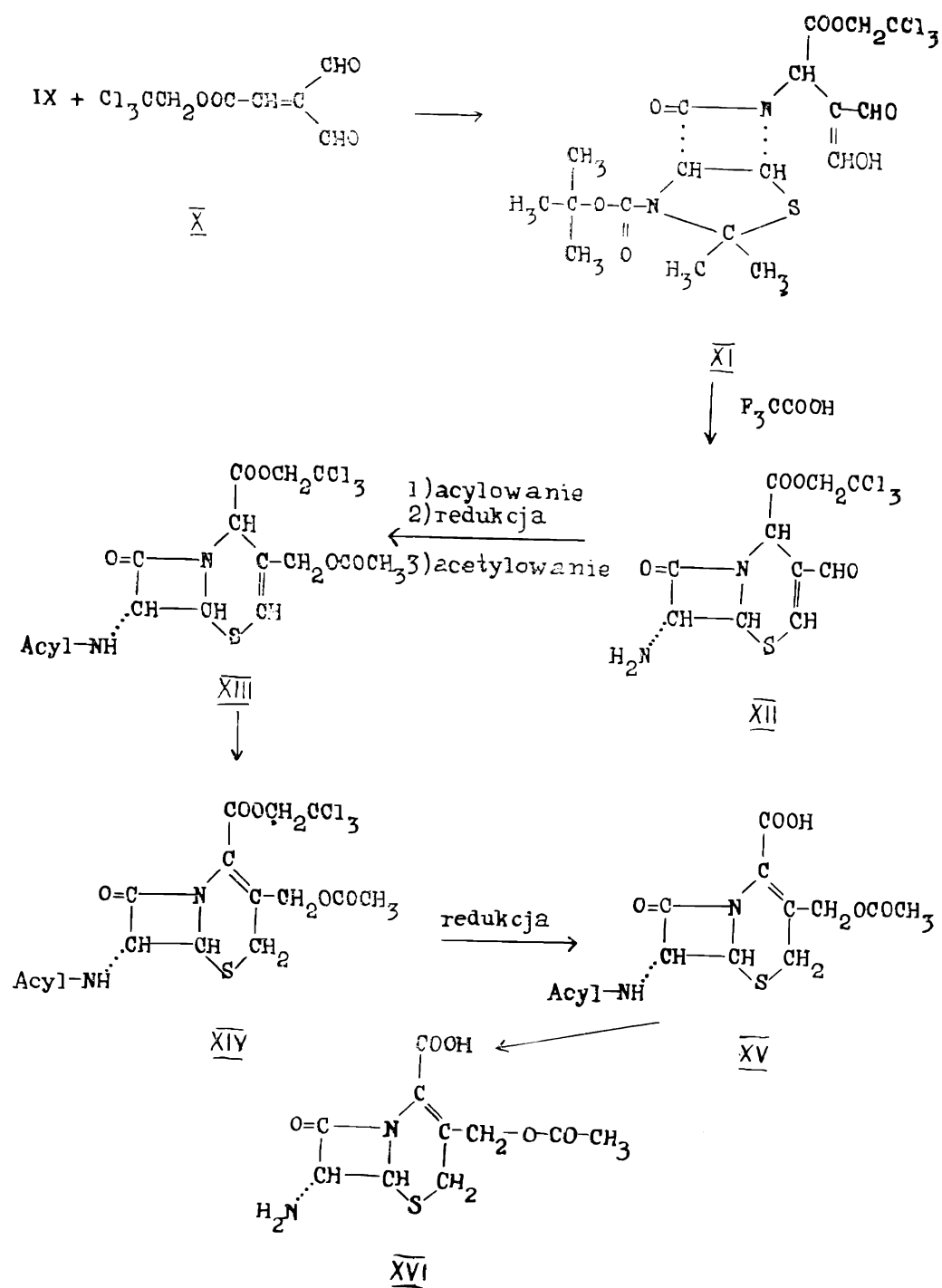
9. Sposób według zastrz. 1—8, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R₁ oznacza łatwo odszczepialną resztę acylową półestru kwasu węglowego, a R₂ i R₃ oznaczają grupy metylowe, poddaje ją reakcji z karbodwuimidem poddaje się kwas 3R₁-5 α -aminotiazolidyno-4-karboksylowy o wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a R₂ i R₃ oznaczają grupy metylowe, albo ester kwasu o wzorze 2, odpowiadający wzorowi 2a, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R_a oznacza resztę niższego alkanolu ewentualnie podstawioną rodnikiem fenylowym albo chlorowcem poddaje się kondensacji ze związkiem organicznym Grignard'a lub ze związkiem organicznym glinu.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako związek organiczny glinu stosuje się trójizobutyloglin.

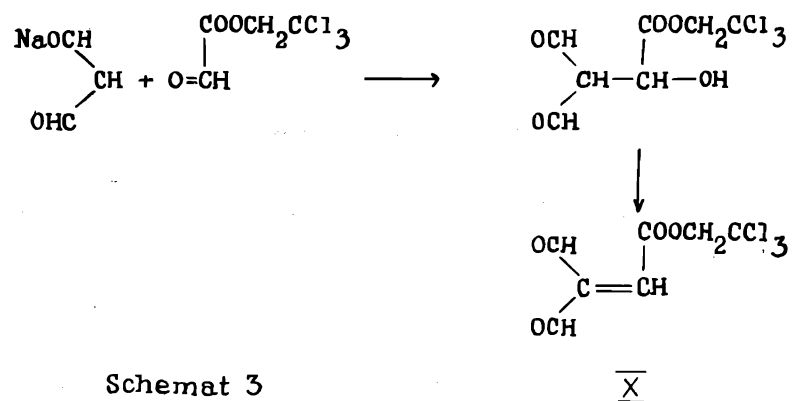




Schemat 4



Schemat 2



ERRATA

Na pierwszej stronie opisu patentowego

jest:

Twórca wynalazku i właściciel patentu: Robert Woodward

powinno być:

Twórca wynalazku i właściciel patentu: Robert Burns Woodward

W łamie 7 ostatni wiersz od dołu

jest:

azotanem

powinno być:

azotem