



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 83 10 28 (P. 244352)

Pierwszeństwo: 82 11 01 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 02 27

Opis patentowy opublikowano: 1989 11 30

Int. Cl.⁴ C07D 499/42



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6- β -aminopenicylinianu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6- β -aminopenicylinianu o wzorze 1, o działaniu przeciwbakteryjnym.

1,1-dwutlenek kwasu penicylanowego (sulbactam), jak podano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 4 234 579 jest efektywnym inhibitorem β -laktamaz i związkiem o działaniu przeciwbakteryjnym.

Opisy patentowe Stanów Zjednoczonych nr 4 244 951 oraz nr 4 342 772 dotyczą dwustron o wzorze 4, w którym R^a oznacza atom wodoru lub pewne grupy acylowe znanych związków o działaniu przeciwbakteryjnym. Na przykład, R^a może oznaczać grupę 2-feniloacetylową, 2-fenoksyacetylową, D-2-amino-2-feniloacetylową lub D-2-amino-2-/p-hydroksyfenilo/-acetylową. Podano tam także sposoby wytwarzania wymienionych powyżej związków, w których R^a oznacza grupę acylową przez acylację 6-amino związku o wzorze 4, w którym R^a oznacza atom wodoru.

Ten ostatni związek otrzymywano przez sprzęganie odpowiednich pochodnych 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego oraz kwasu 6-aminopenicylanowego, w którym grupa aminowa jest osłonięta, a następnie usunięcie osłaniającej grupy z otrzymanego produktu o wzorze 4, w którym R^a oznacza grupę osłaniającą, np. benzyloksykarbonylową.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 3 896 110 opisano sposób wytwarzania kwasu 6-ami-

2

nopenicylanowego przez reakcję naturalnych penicylin, takich jak penicylina G lub penicylina V, z halogenkiem fosforu w celu zabezpieczenia grupy karboksylowej, reakcję z halogenkiem kwasowym celem otrzymania odpowiedniego iminohalogenku penicyliny, a następnie reakcję tego iminohalogenku z alkoholem celem otrzymania iminoeteru i następnie jego hydrolizę.

Według wynalazku nowy sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6 β -aminopenicylinianu o wzorze 1 obejmuje etapy kontaktowania związku o wzorze 2, w którym R¹ oznacza grupę C₆H₅CH₂ lub C₆H₅OCH₂, w warunkach bezwodnych z czynnikiem chlorowcującym w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego i równomolowej ilości trzeciorzędowej aminy w temperaturze od -70 do 20°C, celem otrzymania iminohalogenku o wzorze 3, w którym R¹ ma podane znaczenia, Z oznacza atom chloru; kontaktowania wymienionego iminohalogenku z pierwszorzędowym alkoholem o wzorze R²OH, w którym R² oznacza rodnik alkilowy zawierający 1-4 atomów węgla (np. metylowy, etylowy, n-butyłowy), w temperaturze od -70 do 0°C, dla otrzymania iminoeteru o wzorze 3, w którym Z oznacza grupę OR²; kontaktowania wymienionego iminoeteru z wodą w temperaturze -70 do 0°C dla otrzymania pożądanego produktu o wzorze 1.

Sposób według wynalazku posiada przewagę nad metodami stosowanymi poprzednio dla otrzy-

mania sprzężonej aminy o wzorze 1, gdyż naturalne penicyliny, penicylina G lub penicylina V, nie muszą być deacylowane i grupa aminowa osłaniana jest przed reakcją sprzęgania z odpowiednią pochodną 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego.

W sposobie obecnym naturalna penicylina musi być jedynie przekształcona w sól np. sodu, a ta sprzężona z np. 1,1-dwutlenkiem penicylinianu chlorometylu celem otrzymania substratu o wzorze 2, który jest następnie deacylowany sposobem według wynalazku. Określenie czynnik chlorowujący użyty w tym opisie oznacza związek, który łatwo przekształca wyjściowy amid o wzorze 2 w odpowiedni iminohalogenek w warunkach natychmiastowej reakcji bez poważnej degradacji substratu lub produktu. Przykładami takich chlorowujących związków są pięciochlorek fosforu, fosgen, tlenochlorek fosforu, tlenobromek fosforu i chlorek kwasu szczawiowego. Szczególnie korzystnym związkiem chlorującym jest pięciochlorek fosforu.

Szczególnie korzystnymi aminami trzeciorzędowymi w sposobie według wynalazku są pirydyna oraz N,N-dwumetyloanilina.

Cennym związkiem pośrednim w sposobie według wynalazku jest związek o wzorze 3, w którym R^1 ma znaczenie podane poprzednio, Z oznacza atom chloru lub grupę OR^2 , w której R^2 ma znaczenie podane poprzednio. Jest to związek nowy.

Szczególnie korzystną jako R^2 jest grupa metylowa.

Wynalazek dotyczy pochodnych kwasu penicylanowego, których strukturę przedstawia wzór 5. We wzorze tym linia przerywana (»») łącząca podstawnik ze związkiem dwupierścieniowym wskazuje, że podstawnik znajduje się poniżej płaszczyzny pierścienia. Podstawnik taki znajduje się w konfiguracji α . Odwrotnie, gruba linia (◄) łącząca podstawnik z podwójnym pierścieniem wskazuje, że podstawnik znajduje się nad płaszczyzną pierścienia. Tę ostatnią konfigurację oznacza się jako konfigurację β . Linia ciągła, użyta tutaj, dla oznaczenia połączenia podstawnika z podwójnym pierścieniem wskazuje, że podstawnik może występować w konfiguracji α lub β .

Reakcję wyjściowego związku o wzorze 2 z czynnikiem chlorującym, zdefiniowanym powyżej, prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika i trzeciorzędowej aminy.

Przykładami takich rozpuszczalników są chloroform, chlorek metylenu, dwuchlorometan i czterowodorofuran. Szczególnie korzystnymi rozpuszczalnikami są chloroform i chlorek metylenu.

Zadowalające wyniki można otrzymać stosując różnorodne alifatyczne, aromatyczne i aralkylotrzeciorzędowe aminy, na przykład pirydynę, trójetylaminę, etylo-dwuzopropylaminę, N,N-dwumetyloanilinę, N,N-dwuetyloanilinę, pirydynę, pikolinę, N-metylomorfolinę itd., ale szczególnie korzystnymi aminami trzeciorzędowymi są pirydyna i N,N-dwumetyloanilina.

Korzystny zakres temperatury dla pierwszego etapu procesu wytwarzania opisanego w wynalaz-

ku obejmuje temperaturę od około -70 do 20°C , a zwłaszcza od około -40 do -20°C .

Związek o wzorze 2, rozpuszczony w obojętnym rozpuszczalniku oziębia się do temperatury w korzystnym zakresie podanym wyżej. Do tego związku dodaje się trzeciorzędową aminę i czynnik chlorowujący. Związki te można dodawać w szerokim zakresie stosunków molarnych zależnie od ilości związku wyjściowego o wzorze 2, korzystnie od ilości równomolarnych do stosunku 1:5:10 (związek o wzorze 2 : czynnik chlorowujący : amina trzeciorzędowa), a szczególnie korzystny stosunek molarny tych związków wynosi 1:1—2:2.

Powstającego pośredniego iminohalogenku, zwykle, nie izoluje się ale roztwór zawierający go używa bezpośrednio w następnym etapie w celu otrzymania odpowiadającego iminoeteru o wzorze 3, w którym Z oznacza grupę OR^2 , w której R^2 określono powyżej. Reakcję przemiany iminohalogenku w iminoeter prowadzi się przez dodanie przynajmniej równomolowej ilości alkoholu pierwszorzędowego R^2OH w temperaturze od -70 do 0°C . Iminoeter powstaje w tych warunkach, w krótkim czasie, np. od około 10 minut do 6 godzin. Powstający roztwór pośredniego iminoeteru łączy się z wodą mieszając reakcyjną mieszaninę przez godzinę lub krócej w temperaturze od -70 do 0°C .

Powstający 1,1-dwutlenek penicylanoilksymetylo-6 β -aminopenicylinianu izoluje się następnie znany sposóbem. Na przykład mieszaninę reakcyjną zateża się, pozostałość przemiewa roztworem wodorowęglanu sodu aby zobojętnić pozostałe kwasy i ekstrahuje rozpuszczalnikiem niemieszącym się z wodą, otrzymując pożądaną 6-amino związek o wzorze 1 przez odparowanie ekstraktu.

Mieszaninę reakcyjną zawierającą 6-amino związek (wzór 1) można acylować przed izolowaniem i oczyszczaniem produktu. Na przykład, mieszaninę reakcyjną po etapie hydrolizy można acylować chlorowodorkiem chlorku D-/-2-fenyloglicylu lub chlorowodorkiem chlorku D-/-2-4-hydroksyfenilo/glicylu znanymi sposobami, aby otrzymać 6-acylo związki o wzorze 4, które są użytecznymi związkami o działaniu przeciwbakteryjnym.

Podane dalej przykłady wykonania wynalazku i preparatów pomocniczych przedstawiono dla lepszego zilustrowania opisu. Widmo jądrowego magnetycznego rezonansu (NMR) mierzono dla roztworów w deuterowanym chloroformie (CDCl_3) lub deuterowanym dwumetylosulfotlenku ($\text{DMSO}-d_6$), położenie pasm oznaczano w częściach na milion (ppm) stosując czterometylosilan jako wzorzec wewnętrzny. Dla określenia kształtu poszczególnych pasm stosowano następujące skróty: bs (szeroki singlet), s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kwartet), m (multiplet).

Przykład I. Otrzymywanie 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-/-2-fenylacetamido/penicylinianu

Do wysuszonej w płomieniu kolbki z miesza-
60 kiem magnetycznym, w atmosferze azotu, dodano 0,7 g 2,48 mmoli) 1,1-dwutlenku penicylinianu chlorometylu oraz 2 ml dwumetylosulfotlenku. Po wymieszaniu w celu rozpuszczenia mieszaniny dodano 972 mg (2,73 mmoli) 6-fenylacetamidopenicylinianu sodowego rozpuszczonego w 2,5 ml dwumetylo-
65

sulfotlenku, a następnie dodano 41 ml (0,25 mmoli) jodku potasu. Otrzymaną mieszaninę mieszano przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie dodano 30 ml zimnego octanu etylu. Mieszaninę przemyto zimną solanką (3×30 ml) i zimną wodą (1×30 ml). Połączone warstwy wodne ponownie przemyto zimnym octanem etylu. Połączone warstwy organiczne osuszono nad siarczanem sodu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 1,29 g produktu w postaci twardej piany o zabarwieniu brązowym. Jednogramową próbkę piany oczyszczano na drodze chromatografii kolumnowej na 10 g żelu krzemionkowego stosując do wymywania mieszaninę 1:1 octan etylu/heksan.

Frakcje zawierające produkt połączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 370 mg związku wymienionego w tytule. Widmo jądrowego rezonansu magnetycznego ($^1\text{H-NMR}$) w deuterowanym chloroformie (CDCl_3) ppm (δ) dawało absorpcje przy 1,4–1,48 (m), 1,62 (s), 3,45 (d), 3,65 (s), 4,45 (s), 4,65 (t), 5,3–5,8 (m), 5,9 (s), 6,3 (d) i 7,4 (s). Widmo w podczerwieni (KBr): 1783 cm^{-1} .

Przykład II. Otrzymywanie 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-/2-fenylacetamido/penicylinianu

A. 6-/2-fenylacetamido/penicylinian chlorometylu

Do 10 g (0,028 mola) 6-/2-fenylacetamido/penicylinianu sodu dodano 100 ml wody, 200 ml chlorku metylenu i 10,092 g (0,0309 mola) 85% chlorku czterobutyloamonowego, mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez pół godziny i przelano do rozdzielacza. Warstwy rozdzielano, wodną warstwę ekstrahowano dwukrotnie chlorkiem metylenu i połączone warstwy organiczne osuszono nad siarczanem sodu i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 16,6 g miękkiej substancji stałej o zabarwieniu brązowym. Do tej substancji dodawano 50 ml chlorojodometanu i mieszaninę mieszano w atmosferze azotu przez noc.

Otrzymany mętny roztwór zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleistą pozostałość. Olej ten rozpuszczono w 150 ml octanu etylu, przemyto kolejno wodą (5×80 ml), normalnym kwasem siarkowym (3×50 ml), 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego (3×50 ml), solanką (2×80 ml) i osuszono nad siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 11 g pozostałości w postaci twardej piany.

Pozostałość tę rozpuszczano w 7 ml octanu etylu, dodano 3 ml heksanu i roztwór umieszczono w kolumnie z żelą krzemionkowym przemyto mieszaniną octanu etylu : heksan 1:1. Zebrano 15 frakcji po 50 ml. Frakcje 8–12 połączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do oleistej pozostałości o zabarwieniu żółtym, która przy wysokiej próżni przechodziła w bezbarwną pianę, 5,3 g (49,5%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,50 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 5,50 do 5,92 (m, 4H), 6,45 (bs, 1H), 7,35 (s, 5H).

B. W atmosferze azotu, do 383 mg (1 mmola) 6-/2-fenylacetamido/penicylinianu chlorometylu w 4 ml acetonu dodano 33 mg (0,2 mmola) jodku po-

tasu. Do mieszaniny tej dodano roztwór zawierający 475 mg (1 mmol) 1,1-dwutlenku penicylinianu czterobutyloamonu w 4 ml acetonu. Mieszanina reakcyjna zmieniła zabarwienie — roztwór żółty przeszedł w roztwór mglisto różowy i stopniowo powróciło zabarwienie żółte. Po mieszanii przez około jedną godzinę, mieszaninę reakcyjną zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 0,82 g piany. Rozpuszczano ją w octanie etylu, dodano 2 g żelu krzemionkowego i mieszaninę odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Suchą pozostałość umieszczano na kolumnie z żelą krzemionkowym (8 g), eluowano mieszaniną 1:1 octan etylu heksan i frakcje 7–12 połączono. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 260 mg (45%) związku wymienionego w tytule. Widmo w podczerwieni (KBr) było identyczne z otrzymanym dla produktu z przykładu I.

Przykład III. Otrzymywanie 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-/2-fenoksyacetamido/penicylinianu

Mieszaninę 1,4 g 6-/2-fenoksyacetamido/penicylinianu potasu, 845 mg 1,1-dwutlenku penicylinianu chlorometylu, 20 ml dwumetylosulfotlenku i kilka miligramów jodku sodu mieszano w temperaturze około 25°C przez noc. Mieszaninę wlewano do 140 ml lodowatej wody i doprowadzano pH do wartości 8,5. Otrzymany wodny układ ekstrahowano octanem etylu, ekstrakt połączono, przemyto wodą, osuszono nad siarczanem sodu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymywano 660 mg surowego produktu, który chromatografowano na żelu krzemionkowym, używając do eluowania mieszaninę 1:1 octanu etylu i heksanu. Otrzymano 230 mg związku wymienionego w tytule (13% wydajności). Widmo w podczerwieni (Tabletka KBr) wykazało absorpcję przy 1786 cm^{-1} . Widmo jądrowego rezonansu magnetycznego (CDCl_3) wykazywało absorpcję przy 7,4 (s), 5,85 (s), 5,45 (s), 5,05 (s), 4,6 (t), 4,43 (s), 4,4 (s), 3,45 (d), 1,62 (s), 1,48 (s), 1,44 (s) i 1,4 (s) ppm.

Przykład IV. Otrzymywanie 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6 β -aminopenicylinianu

Do wysuszonej w płomieniu kolbki dodano 1,859 g (3,27 mmoli) 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-/2-fenylacetamido/penicylinianu i 10 ml chlorku metylenu. Otrzymany roztwór schłodzony do temperatury -30°C , dodano 0,529 ml (6,54 mmoli) pirydyny i 1,362 g (6,54 mmoli) pięciochloru fosforu i mieszaninę mieszano w temperaturze -30°C przez jedną godzinę, a następnie w łaźni lodowej przez 40 minut. Otrzymany klarowny roztwór o zabarwieniu żółtym oziębiono do temperatury -30°C , powoli dodano do niego metanol (16 ml), a powstającą mieszaninę mieszano w tej temperaturze przez 30 minut celem otrzymania roztworu iminoeteru (wzór 3, $\text{Z}=\text{OCH}_3$). Do roztworu iminoeteru dodano 9 ml wody i otrzymaną mieszaninę zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Zateżoną mieszaninę wlewo do zimnego 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne przemyto zimną solanką (5×25 ml), osuszono nad siarczanem magnezu i rozpuszczalnik odparowano otrzymując rzadki

olej. Olej ten dodano powoli do zimnego eteru metylowego (75 ml) i mieszano w zimnie, w atmosferze azotu, przez 20 minut. Otrzymany bezbarwny osad odsączono i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 552 mg związku wymienionego w tytule. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,33 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,4–3,7 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 5,16 (q, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,86 (s, 2H).

Kiedy opisane powyżej postępowanie powtórzone stosując jako materiał wyjściowy 1,1-dwutlenek penicylanoiloksymetylo-6-/2-fenoksyacetamido-/penicylinianu otrzymany w przykładzie III, w miejsce odpowiadającej 6-/2-feniloacetamido/ pochodnej penicylinianu, uzyskano zasadniczo takie same wyniki. Podobnie, użycie zamiast metanolu jednego z następujących bezwodnych alkoholi etanol, n-propanol, izopropanol, izobutanol, n-butanol w opisanym otrzymywaniu wymienionego w tytule związku daje podobne wyniki.

Użycie chloroformu, acetonu, chlorku metylenu lub mieszanin tych rozpuszczalników w opisanym powyżej metodzie pozwala na otrzymanie w podobny sposób związku wymienionego w tytule.

Przykład V. Chlorowodorek 1,1-dwutlenek penicylanoiloksymetylo-6-[D-/2-amino-2-feniloacetamido/]-penicylinianu

A. Do wysuszonej w płomieniu kolbki dodano 1,895 g (3,27 mmoli) 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-/2-feniloacetamido/penicylinianu i 10 ml chlorku metylenu. Mieszaninę mieszano w atmosferze azotu, oziębiono do temperatury -35°C (suchy lód/aceton), dodano 0,9 ml (7,03 mmoli) N,N-dwumetyloaniliny oraz 0,75 g (3,6 mmoli) pięciochlorku fosforu i mieszaninę mieszano w temperaturze -35 do -30°C aż do rozpuszczenia całego materiału (około 35 minut). Do otrzymanego klarownego roztworu o zabarwieniu żółtym dodano 1,14 ml (28,1 mmoli) metanolu, mieszaninę mieszano w temperaturze -22 do -20°C przez 15 minut otrzymując iminoeter (wzór 3/ $\text{Z}=\text{OCH}_3$). Następnie dodano 0,2 ml wody i mieszanie kontynuowano w tej samej temperaturze przez dodatkowo 15 minut.

B. Powstającą mieszaninę, zawierającą 1,1-dwutlenek penicylanoiloksymetylo-6- β -aminopenicylinianu oziębiono do temperatury -35°C i dodano 1,83 g (14,3 mmoli) N,N-dwumetyloaniliny, a następnie 0,75 g (3,46 mmoli) chlorowodoru chlorku D-/2-fenylglicylu. Otrzymaną gęstą zawiesinę mieszało w temperaturze -20°C przez 30 minut, a następnie przelano w temperaturze 20°C , do 0,240 g wodorowęglanu sodu w 10 ml wody. Po mieszanii przez 10 minut, mieszaninę przelano do rozdzielacza, rozdzielano warstwy i wodną warstwę ekstrahowano 3×20 ml chlorku metylenu. Organiczne warstwy połączono, przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym siarczanem sodu. Rozpuszczalnik odparowano i otrzymano ciągnący się olej o zabarwieniu żółtym. Olej ten rozpuszczano w chlorku metylenu (50 ml) i dodawano powoli heksan (około 100 ml) aby wytrącić kleisty osad. Rozpuszczalnik zdekantowano a osad osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 1,37 g (66%) pienistego osadu. Osad ten roztarto z eterem ety-

lowym (2×30 ml), rozpuszczalnik zdekantowano, a otrzymany osad rozpuszczono w 25 ml chlorku metylenu. Roztwór oziębiono w łaźni suchy lód/acetone, dodano powoli heksan (30 ml). Mieszaninę mieszano przez 10 minut odsączono w atmosferze azotu i osad osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 1,19 g (57%) związku wymienionego w tytule w postaci stałej, o zabarwieniu jasno-żółtym, temperaturze topnienia $164\text{--}170^\circ\text{C}$ (z rozkładem).

Widmo jądrowego rezonansu magnetycznego produktu (w dwumetylosulfotlenku- d_6) wykazało absorpcję przy 9,4 (d, 1H), 9,0 (szerokie s, 2H), 7,4 (m, 5H), 5,8 (s, 2H), 5,4 (m, 2H), 5,1 (szerokie s, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,4 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 1,4 (s, 3H) i 1,3 (s, 6H) ppm; wzorzec wewnętrzny — czterometylosilan.

Widmo produktu w podczerwieni (tabletki KBr) wykazało absorpcję przy 3400, 2950, 1790, 1690, 1320 i 990 cm^{-1} . Widmo ^{13}C NMR z rozprężonymi protonami (w dwumetylosulfotlenku- d_6) wykazało absorpcję przy 172, 406, 171, 931, 167, 563, 166, 131, 165, 749, 133, 622, 129, 649, 129, 015, 128, 546, 127, 873, 81,0634, 69,7087, 67,1798, 63,9624, 62,2723, 60,6689, 58,6824, 54,8879, 37,6945, 30,1372, 26,4151, 19,6717, 17,7702, przy użyciu — czterometylosilanu jako wzorca wewnętrznego.

C. Zastosowanie jako materiału wyjściowego 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-/2-fenoksoacetamido-/penicylinianu w postępowaniu opisanym powyżej, w części A, pozwoliło także na otrzymanie 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6- β -aminopenicylinianu. Acylacja tego ostatniego, jak opisano powyżej w części B, pozwoliła na otrzymanie związku wymienionego w tytule.

Przykład VI. Otrzymywanie chlorowodoru 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-[D-/2-amino-2-feniloacetamido/]-penicylinianu

Do 0,055 ml chloromrówczanu etylowego i 1 kropli N-metylomorfoliny w 5 ml acetonu w temperaturze -15°C dodano w jednej porcji 164 mg N-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinylo-/D-2-amino-2-fenilo-octanu potasu. Mieszanie kontynuowano przez 30 minut w temperaturze -20°C do -5°C a następnie mieszaninę ponownie oziębiono do temperatury -20°C . Do tej mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór zawierający 353 mg (0,76 mmoli) 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-aminopenicylinianu w 10 ml chloroformu. Otrzymaną mieszaninę mieszało w temperaturze -20°C przez 15 minut i pozostawiono, aby ogrzała się do temperatury pokojowej. Dodano nadmiar chloroformu i wody i rozdzielono warstwy. Organiczną warstwę przemyto wodą o pH 8,5, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym osuszono nad siarczanem sodu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszczano w mieszaninie 3 ml czterowodorofuranu i 2 ml wody i pH doprowadzano do 1,5 w temperaturze 0°C . Mieszaninę pozostawiono w temperaturze 0°C przez 30 minut, potem dodano nadmiar mieszaniny 1:1 octanu etylu i eteru etylowego oraz 5 ml wody. Warstwy rozdzielano, wodną warstwę przemyto dwukrotnie eterem etylowym. Wodny roztwór zlofilizowano

otrzymując 100 mg związku wymienionego w tytule.

Widmo jądrowego rezonansu magnetycznego produktu (dwumetylosulfotlenek- d_6/D_2O) wykazało absorpcje przy 7,48 (m, 5H), 5,9 (m, 2H), 5,47 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,45 (m, 6H) i 1,36 (m, 6H) części na milion (ppm); wzorec wewnętrzny — czterometylosilan. Widmo w podczerwieni (KBr) wykazało absorpcje przy 1800—1735 oraz 1685 cm^{-1} .

Przykład VII. Chlorowodorek 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6-[D-2-amino-2-hydroksy-fenylacetamido]-penicylinianu

Do roztworu zawierającego 341 mg (0,0629 mmoli) [D-2-(1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino)-2-p-hydroksyfenyl]octanu czterobutyloamonu w 5 ml acetonu, w atmosferze azotu, dodano jedną kroplę N-metylomorfoliny, mieszaninę oziębiono do temperatury $-20^{\circ}C$. Po 5 minutach mieszania, w tej temperaturze, dodano 0,060 ml (0,628 mmoli) chloromrówczanu etylu. Mieszanie kontynuowano przez 10 minut i dodano roztwór chlorku metylenu zawierający 276 mg (0,598 mmoli) 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6- β -aminopenicylinianu (otrzymanego w przykładzie IV) w temperaturze $-30^{\circ}C$.

Mieszaninę mieszano pozwalając jej ogrzać się do temperatury pokojowej. Następnie rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodano mieszaninę octanu etylu i wody (pH=6,8). Wodną warstwę ekstrahowano octanem etylu i połączone organiczne warstwy przemyto solanką i suszono nad siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 375 mg (96%) surowego produktu. Rozpuszczono go w 10 ml acetonu dodano 4 ml wody i doprowadzano pH mieszaniny do 1,6. Aceton odparowano, pozostałość przemyto dwukrotnie eterem etylowym, wodną warstwę zlofilizowano otrzymując 250 mg (64%) oczyszczonego produktu. Widmo jądrowego rezonansu magnetycznego (dwumetylosulfotlenek- d_6) produktu wykazało absorpcje: 1,38—1,50 (m, 12H), 3,47 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,5 (m, 2H), 5,92 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), części na milion (delta). Widmo w podczerwieni (KBr): pasmo β -laktamu przy 1780 cm^{-1} .

Przykład VIII. 1,1-Dwutlenek chlorometylo-penicylinianu

Mieszaninę 466 g 1,1-dwutlenku kwasu penicylinowego, 50 ml chlorku metylenu i 35 ml wody doprowadzano do pH 6,0 za pomocą 40% wodnego roztworu wodorotlenku czterobutyloamoniowego. Warstwę chlorku metylenu oddzielano, a wodną warstwę ekstrahowano świeżym chlorkiem metylenu (2x50 ml). Połączone warstwy organiczne osuszono nad siarczanem sodu i zateżono otrzymując 10,1 g soli czterobutyloamoniowej 1,1-dwutlenku kwasu penicylinowego.

Do 50 ml chlorojodometanu dodawano otrzymany powyżej 1,1-dwutlenek penicylinianu czterobutyloamoniowego i reakcyjną mieszaninę mieszano

przez noc w temperaturze otoczenia. Następnie reakcyjną mieszaninę zateżono do połowy objętości, pod zmniejszonym ciśnieniem i chromatografowano na 200 g żelu krzemionkowego używając do elucji mieszaninę octan etylu/heksan, zbierano 12 ml frakcje co 30 sekund. Frakcje 41—73 połączono i zateżono do sucha otrzymując 3,2 g związku wymienionego w tytule.

Widmo jądrowego rezonansu magnetycznego ($CDCl_3$) wykazało absorpcje przy 1,5 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,6 (t, 1H) i 5,7 (dd, 2H) części na milion.

Przykład IX. D-[2-(1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino)-2-4-hydroksyfenyl]octan czterobutyloamoniowy

Do 300 ml chlorku metylenu dodano 30 g 4-hydroksyfenyloglicyny i 50 ml wody. Następnie doprowadzano pH tej mieszaniny do 8,5 za pomocą 40% wodnego roztworu wodorotlenku czterobutyloamoniowego. Mieszaninę pozostawiono dla rozdzielania się warstw, po czym górną warstwę usunięto, nasycono siarczanem sodu, wyekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne osuszono nad siarczanem sodu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość — sól czterobutyloamoniową 4-hydroksyfenyloglicyny dodano do 150 ml acetylooctanu etylu i mieszaninę ogrzewano przez 10 minut w temperaturze około $65^{\circ}C$. Po oziębieniu otrzymano związek wymieniony w tytule. Odsączono go, przemyto osad eterem etylowym i osuszono na powietrzu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku penicylanoiloksymetylo-6 β -aminopenicylinianu o wzorze 1, **znamienny tym**, że kontaktuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza grupę $C_6H_5CH_2$ lub $C_6H_5OCH_2$, w warunkach bezwodnych z czynnikiem chlorowcującym w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego i trzeciorzędowej aminy, w temperaturze od $-70^{\circ}C$ do $20^{\circ}C$, utworzony iminohalogenek kontaktuje się z pierwszorzędowym alkoholem o wzorze R^2OH w którym R^2 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, w temperaturze $-70^{\circ}C$ do $0^{\circ}C$, po czym utworzony iminoeter kontaktuje się z wodą w temperaturze $-70^{\circ}C$ do $0^{\circ}C$.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku stosowania związku o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza grupę $C_6H_5CH_2$ jako czynnik chlorowcujący stosuje się pięćchlorerek fosforu a jako aminę trzeciorzędową pirydynę lub N,N-dimetyloanilinę.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze -40 do $-20^{\circ}C$.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się chlorek metylenu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się alkohol o wzorze R^2OH , w którym R^2 oznacza grupę metylową, etylową lub n-butyłową.

