



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 78298

C (45) Patentti myönnetty
Patent rekisteröity 10 07 1989
(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 499/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	831301
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.04.83
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	18.04.83
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.10.83
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.89
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	19.04.82
	Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	8211301
	Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Gist-Brocades N.V., Wateringseweg 1, P.O. Box 1, Delft, Alankomaat-Nederländerna(NL)

(72) Peter Wolfgang Henniger, Leiden, Johannes Karel Van der Drift, Delft, Jagdish Chander Kapur, Delft, Herman Pieter Fasel, Delft, Alankomaat-Nederländerna(NL)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin ja sen johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av penicillansyra-1,1-dioxid och dess derivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee penisillaanihappo-1,1-dioksidin ja sen johdannaisten valmistusta debromaamalla 6- α -bromi- ja/tai 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksideja. Tämä debromaus toteutetaan vesipitoisessa väliaineessa pelkistämällä sinkin avulla yhdessä sellaisen hapon kanssa, jonka pKa-arvo mitattuna vedessä on pienempi kuin 3,5.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställningen av penicillansyra-1,1-dioxid och derivat därav genom att avlägsna brom från 6- α -brom- och/eller 6,6-dibrompenicillansyra-1,1-dioxider. Bromavlägsnandet utföres i ett vattenhaltigt medium genom att reducera med zink tillsammans med en syra vars pKa-värde mätt i vatten är lägre än 3,5.

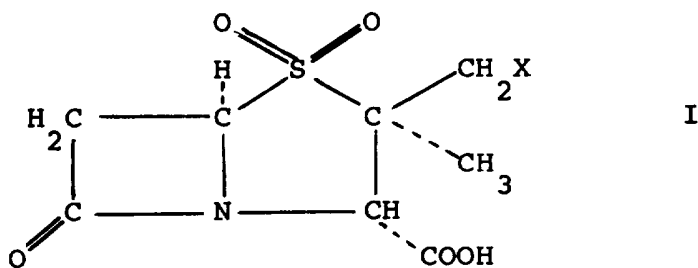
Menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin ja sen johdannais-
ten valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää penisillaanihappo-
1,1-dioksidin ja sen johdannaisien valmistamiseksi.

Oletettu yhteys, joka esiintyy määrättyjen bakteerien resis-
tanssin välillä β -laktaamiantibiootteihin nähden, on johtanut
voimakkaaseen β -laktamaasi-inhibiittorien tutkintaan.

On hyvin tunnettua, että penisillaanihappo-1,1-dioksidilla ja
sen johdannaisilla, joissa on substituentteja β -laktaamimety-
leenihiiiliatomissa, ja näiden suoloilla ja estereillä, on
käyttökelpoisia farmakologisia ominaisuuksia, esimerkiksi mo-
nenlaatuisten erilaisissa bakteereissa esiintyvien β -laktamaa-
sien inhibiittoreina. Niitä voidaan annostella oraalisesti
tai parenteraalisesti.

Esillä oleva keksintö koskee sellaista penisillaanihappoyh-
disteiden valmistusta, joilla on yleinen kaava



jossa kaavassa X on vety tai substituentti, kuten halogeeni-
atomi (edullisesti kloori) tai asetoksiradikaali, ja näiden
happojen farmaseuttisesti sopivien suolojen ja esterien val-
mistusta. Sellainen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa X
on vety, on penisillaanihappo-1,1-dioksidi (nimitetään seu-
raavassa lyhennyksellä PAS).

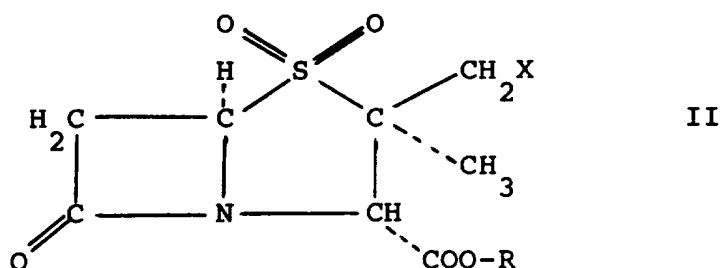
Kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on kloori, ja sen valmis-
tus on kuvattu FI-patenttijulkaisussa 67553 (vastaa NL-patent-
tihakemusta 81 00 209 ja GB-hakemusjulkaisua 2 070 592A).

Edellä mainittuihin farmaseuttisesti sopiviin suoloihin sisältyvät myrkyttömät metallisuolat, kuten natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuola, ammoniumsuola ja substituoidut ammoniumsuolat, esimerkiksi sellaisten myrkyttömien amiinien, kuten trialkyyliamiinien (esim. trietyyliamiini), prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, 1-efenamidin, N,N'-dibentsyyli-etyleenidiamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bis(dehydroabietyyli)etyleenidiamiinin, N-(alempi)alkyyli-piperidiinin (esim. N-etyyli-piperidiinin) ja muiden amiinien suolat, joita on käytetty penisilliinin ja kefalosporiinin farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseen. Kaikkein edullisimmat suolat ovat alkalimetallisuolat, so. natrium- ja kaliumsuolat ja ammoniumsuolat.

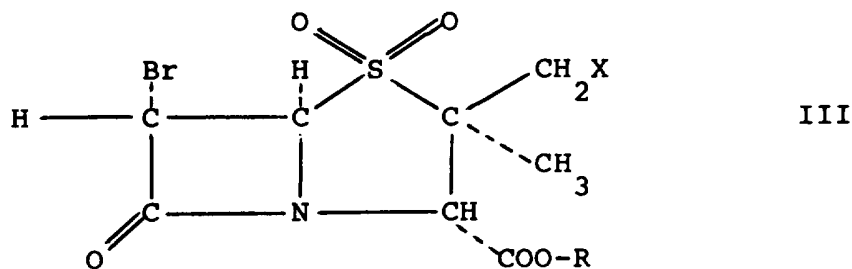
Näiden happojen esterit ovat edullisesti sellaisia, jotka ovat farmaseuttisesti sopivia ja joiden tiedetään hydrolysoituvan vapaaksi hapoksi in vivo. Edullisimpia estereitä ovat sellaiset, joissa on alkyylikarboxyloksimetyleenijäännös, jossa vetyatomi tai vetyatomit ovat metyleeniyksikössä mahdollisesti korvatut yhdellä tai kahdella metyyli- tai etyyli-ryhmällä, ja alkyyli-ryhmässä on 1-5 hiiliatomia, erikoisesti pivaloyyloksimetyyli-ryhmä tai ftalid-3-yyliesteri.

Keksinnön päätarkoituksena on aikaansaada taloudellisesti edullinen (mahdollisesti "yhdessä astiassa" toteutettu), teollisesti käyttökelpoinen menetelmä yleisen kaavan I mukaisten penisillaanihappo-1,1-dioksidien ja niiden suolojen ja estereiden valmistamiseksi. Tällaiset yhdisteet ovat jo ennestään tunnettuja esimerkiksi NL-patenttihakemuksesta 78 06 126 (vastaa GB-patenttihakemusjulkaisua 2 000 138A), US-patenttijulkaisusta 4 276 285 ja NL-patenttihakemuksesta 8 001 285 (vastaa GB-patenttihakemusjulkaisua 2 045 755A).

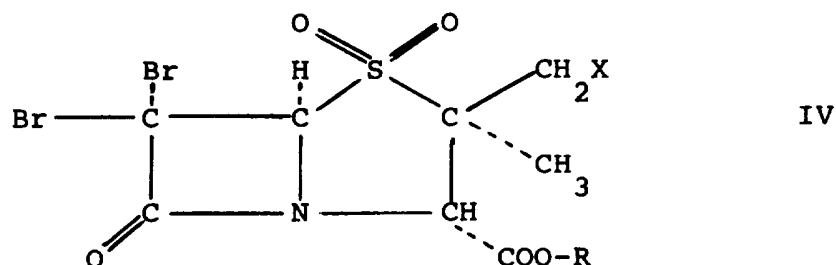
Esillä oleva keksintö koskee menetelmää sellaisten penisillaanihappo-1,1-dioksidien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa kaavassa X on määritelty edellä ja R on vety tai farmaseuttisesti sopiva metalliradikaali tai esteriradikaali, joka on penisilliinin valmistuksesta yleisesti tunnettu (esim. jokin edellä mainittu) pelkistämällä 6- α -bromi- ja/tai 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidgeja, joilla on yleiset kaavat



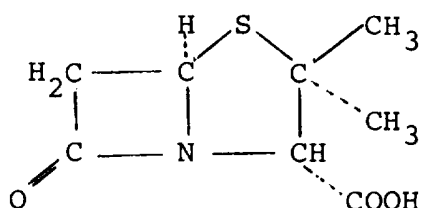
ja/tai



joissa kaavoissa X ja R on määritelty edellä, sinkkimetallin ja hapon avulla. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että pelkistys toteutetaan vesipitoisessa väliaineessa, jonka pH-arvo on 2,5-6, ja käyttäen happoa, jonka pKa-arvo mitattuna vedessä on pienempi kuin 3,5, ja mahdollisesti, jos R on H, muutetaan tämä happo farmaseuttisesti sopivaksi suolaksi tai esteriksi.

Eräs edullinen menetelmä tällaisten bromiyhdisteiden valmistamiseksi on esitetty FI-patenttihakemuksessa 831 300, johon hakemukseen tässä yhteydessä viitataan.

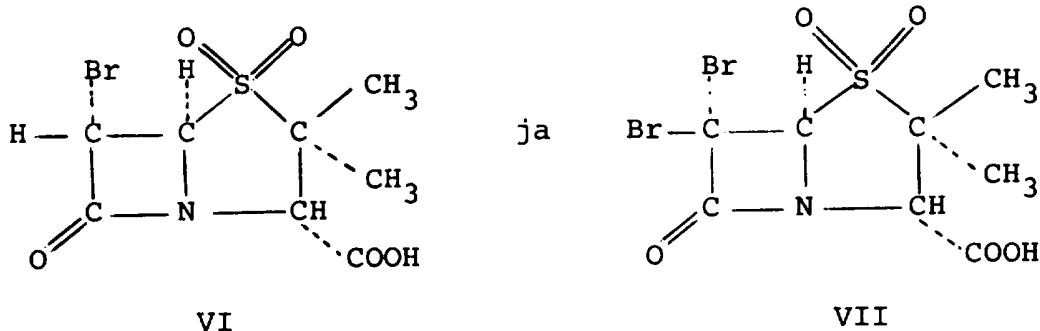
Kuten tässä yllä mainitussa patenttihakemuksessa on mainittu, on hollantilaisesta patenttihakemuksesta n:o 78 06126 (vastaava U.K.-patenttihakemus 2000138A) tunnettua, että 6- α -bromi-penisillaanihappo saadaan käsittelemällä diatso-toimisbromauksen avulla 6- β -amino-penisillaanihappoa. Mainitussa hollantilaisessa patenttihakemuksessa n:o 78 06126 on esitetty edelleen bromiyhdisteen pelkistysvaihe (tai debromausvaihe) käyttäen palladiumkatalyyttiä ja vetyä, jolloin saadaan sellainen penisillaanihappo, jolla on kaava:



ja lopuksi yhdisteen PAS valmistus hapettamalla tämä penisillaanihappo esimerkiksi 3-klooribentsoehapolla tai permanganaatilla, kuten kaliumpermanganaatilla.

Se pelkistysvaihe (tai debromausvaihe), joka on esitetty hollantilaisessa patenttihakemuksessa n:o 78 06126, palladiumkatalyytin ja vedyn avulla, on tunnettu brittiläisestä patentista n:o 1072108. Kuten tästä patentista, samoin kuin vastaavista esimerkeistä hollantilaisessa patenttihakemuksessa n:o 78 06126 ilmenee, niin tämä pelkistysmenetelmä ei ole taloudellinen ja on erittäin epäkäytännöllinen, koska muiden haittojen ohella pelkän tioetterisidoksen esiintyminen 6- α -bromi- ja 6,6-dibromipenisillaanihapon viisijäsenisissä renkaissa tekee välttämättömäksi käyttää suuria katalyyttimääriä, aiheuttaa pelkistyssarjan usein tapahtuvan uusimisen käyttäen tuoreita katalyyttimääriä, samoin kuin pitkät reaktioajat ja työskentelyn vetypaineessa, joka on suurempi kuin ilmakehän paine. Tämän johdosta ei ole yllättävää, että senkään jälkeen, kun on saavutettu huomattava kokemus tämänkaltaisen reaktion toteuttamisessa, ei ole ollut mahdollista aikaansaada keskimäärin kuin noin 10 %:n saanto (parhaimmillaan ei parempaa kuin 15 %) niissä useissa yrityksissä, jotka on suoritettu seuraamalla 0,3

Toisessa patenttihakemussarjassa, esimerkiksi hollantilaisessa patenttihakemuksessa n:o 80 01285 (vastaa U.K.-patenttihakemusta n:o 2045755A), on esitetty, että saantoa voidaan parantaa vaihtamalla keskenään kaksi viimeistä vaihetta. Näin on siis huomattu, että pelkistys voidaan suorittaa käyttäen sellaista yhdisteiden seosta, joilla on kaava:



Käyttäen viimeisessä vaiheessa ainoastaan noin yhtä viidesosaa aikaisemmasta katalyyttimäärästä ja työskentelemällä ilmakehän ylittävässä paineessa mutta huomattavasti alhaisemmassa paineessa kuin aikaisemmin ja käyttäen harvempaa pelkistyssarjojen toistoa. Vaikka tällöin on käytetty perusteellisesti kehitettyä hapetusmenetelmää 6- α -bromi-penisillaanihapon hapettamiseksi permanganaatin avulla kaavan VI mukaisiksi yhdisteiksi, ja vaikka tällä menetelmällä saadaan noin 80 %:n tai paremmat saannot, ja käyttökelpoisen, ja tavallisesti sangen pienen 6,6-dibromi-penisillaanihapposivutuotteen määrän hapettuminen tapahtuu vähemmän hyvällä saannolla, ei yhdisteen PAS (kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on vety) saantoa voitu kuitenkaan nostaa yli 20 %:n. Laajan tutkimus- ja koetoiminnan tuloksena voitiin todeta, että huono saanto ei aiheutunut ainoastaan sopimattomasta tunnetusta diatsotoimis-bromausmenetelmästä vaan myös riittämättömästä tuloksesta palladiumin avulla katalysoi-

dussa pelkistysvaiheessa, ja tämä voi johtua siitä, että NL-patenttihakemuksessa 8 001 285 (vastaava GB-patenttihakemus-julkaisu 2 045 755A) mainitaan muita pelkistysmenetelmiä, kuten pelkistys käyttäen trialkyyliitinahydridiä (esim. tributyyliitinahydridiä) ja myös, vaikkakin erittäin ohimennen, sinkkiä etikkahapossa, muurahaishapossa tai fosfaattipuskurissa.

Jos halutaan kehittää taloudellinen ja teollisuudessa käyttökelpoinen yhdisteen PAS synteesi, on ilmeistä, että tributyyliitinahydridi on liian kallis reagenssi, joka lisäksi soveltuu huonosti happo-välituotteiden pelkistämiseen, kun taas pelkistys sinkillä fosfaattipuskurissa ei aikaansaa, kuten on todettu, parempia saantoja kuin ne, jotka aikaansaadaan pelkistämällä palladiumkatalyytin avulla, ja pelkistys käyttäen sinkkiä etikkahapossa, vaikkakin aikaansaa jonkin verran parempia saantoja, ei ole tyydyttävä sekään.

Seurauksena laajasta tutkimustoiminnasta on nyt yllättäen todettu, että erittäin helposti toteutettava pelkistysmenetelmä kaavojen III ja IV mukaisia yhdisteitä varten, jossa menetelmässä voidaan saada melkein kvantitatiivisia saantoja (esim. 90 %) yhdistettä PAS, aikaansaadaan pelkistämällä sinkin ja hapon avulla, jonka pKa-arvo mitattuna vedessä on pienempi kuin 3,5, edullisesti käyttäen kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa, sitruunahappoa tai rikkihappoa säädetyssä pH-arvossa 2,5-6 ja edullisesti 3-5. Kaikkein edullisimmin käytetään kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa tai rikkihappoa.

Alan asiantuntijalle on selvää, että tämän pelkistysmenetelmän edut ilmenevät selvästi siitä, että saanto laskettuna lähtöaineena käytetystä 6- β -aminopenisillaanihappo-1,1-dioksidista, josta bromiyhdisteet on valmistettu käyttäen menetelmää, joka on esitetty edellä mainitussa FI-patenttihakemuksessa 831 300, on 60-70 % (on huomattava, että Cignarella-diatsotoimis-bromausmenetelmällä, joka on esitetty NL-patenttihakemuksessa 8 001 285, ja vastaavalla menetelmällä suoritettaessa hapetus permanganaatin avulla, saanto on 33-38 %, mahdollisen maksimin ollessa 40 %).

Keksinnön mukainen pelkistysmenetelmä kuvataan jäljempänä. Eräs päättavoitteista niissä tutkimuksissa, jotka johtivat esillä olevaan keksintöön, oli aikaansaada erittäin hyväsaantoinen, käytännöllinen, yksinkertainen ja taloudellinen menetelmä kaavan III ja IV mukaisten bromidien pelkistämiseksi kaavan II mukaisiksi lopputuotteiksi. Keksinnön mukaisella menetelmällä aikaansaatu erittäin korkea saanto on yllättävää ottaen huomioon edellä esitetty aikaisemmin tunnettu tekniikka, esimerkiksi NL-patenttihakemukset 8 001 285 ja 7 806 126 ja FI-patenttijulkaisu 67 553, joka viimeksimainittu koskee samankaltaisen yhdisteen, so. yhdisteen PAS valmistusta, joka on substituoitu β -metyyliryhmässä klooriatomilla käyttäen eräässä edullisessa toteuttamismuodossa samanaikaisesti tapahtuvaa bromiatomin ja suojaavan 2,2,2-trikloorietyyliryhmän substituutiota vedyllä sinkkijauheen avulla etikkahapon ja dimetyyliformamidin seoksessa, jolloin saantona saadaan ainoastaan 37 % haluttua 2- β -kloorimetyyli-2-metyyli-penam-3-karboksylihappo-1,1-dioksidia lähdetessä 2,2,2-trikloorietyyli-6- α -bromi-2- β -kloorimetyyli-2-metyyli-penam-3-karboksylaatti-1,1-dioksidista, kuten voidaan havaita esimerkin 19 vaiheesta 4, sivu 37. Mainitun esimerkin 19 reaktiovaiheessa 4 käytetään dimetyyliformamidia, jonka vakavana epäkohtana on, että se on vaarallinen, myrkyllinen yhdiste, jota on käsiteltävä varovasti.

Keksinnön mukaisesti aikaansaadulle todella tyydyttävälle pelkistysmenetelmälle bromiatomien korvaamiseksi kaavojen III ja IV mukaisissa yhdisteissä, on luonteenomaista erittäin suppeasti määritellyt olosuhteet. Saatu odottamattomasti ja yllättävästi tehokas menetelmä pelkistyksen suorittamiseksi sinkkimetallin, esimerkiksi hienojakoisen sinkkijauheen, avulla liittyy kuitenkin suppeasti määriteltävissä oleviin reaktio-olosuhteisiin. Niinpä, kun R on vety, reaktio suoritetaan:

- vedessä, joka mahdollisesti on laimennettu inertillä orgaanisella liuottimella, kuten asetonitriilillä, metyyliasetaa-

tilla tai etyyliasetaatilla, joka viimeainituissa tapauksissa käsittää pelkistuksen kaksikerrosjärjestelmässä ja tällöin käytetään edullisesti vähintään 5 % vettä;

- pH-alueella 2,5-6, edullisesti pH-alueella 3,5-5;
- samalla lisäten, edullisesti jatkuvasti, sellaista happoa, jonka pKa-arvo vedessä on pienempi kuin 3,5 edullisimmin laimeata kloorivety- tai bromivetyhappoa tai rikkihappoa, taroituksella pitää pH alueella 2,5-6, edullisesti 3,5-5;
- lämpötilassa, joka voi vaihdella välillä 0-20^oC, ja joka edullisesti on alle 15^oC kysymyksen ollessa monobromidista, ja edullisesti alle 10^oC kysymyksen ollessa kaavan IV mukaisesta dibromidista;
- käyttäen sinkkimetallia, edullisesti hienojakoista sinkkijauhetta;
- lisättyjen bromiatomien määrän suhteen noin 1,2-2 moolia sinkkiä 1 moolin kaavan III mukaisen monobromidin pelkistämiseksi, ja noin 2,4-4 moolia sinkkiä moolia kohden kaavan IV mukaista dibromidia, jolloin noin 20 %:n minimiylimäärä aikaansaa ihanteellisen tilaisuuden, jossa (melkein) puhtaat kaavan III ja/tai IV mukaiset yhdisteet pelkistetään suhteellisen väkevässä liuoksessa, kun taas oleellisesti suurempaa ylimäärää käytetään suurempaa laimennusta käytettäessä tai niissä tapauksissa, joissa käsittelyjen määrä diatsotoimisbromausreaktion jälkeen on pienennetty huomattavasti.

Sellaisia happoja, joiden pKa-arvo vedessä on pienempi kuin 3,5, lukuunottamatta laimeata kloorivety-, bromivety- ja rikkihappoa, joita voidaan käyttää yhdessä sinkin kanssa pelkistysvaiheessa, ovat esimerkiksi perkloorihappo, aryylisulfonihapot (esim. p-tolyylisulfonihappo) ja riittävän happamat alkaanihapot, alkaanidihapot (esim. malonihappo) ja sitruunahappo.

Lähdettäessä kaavan IV mukaisesta dibromidista (R on vety), on reaktiossaanto, samoin kuin todellinen käytännöllisesti puhtaan kaavan I mukaisen yhdisteen erotussaanto, vähintään

85 % ja tavallisesti noin 90 %. Lähdetettäessä kaavan III mukaisesta monobromidista (R on vety), on reaktiosaanto lähellä 100 % mikä mahdollistaa oleellisesti puhtaan tuotteen 95 %:n tai vielä suuremman saannon.

Jos R on jokin muu kuin vetyryhmä, ovat reaktio-olosuhteet oleellisesti samat lukuunottamatta sitä, että vaikkakin muita veteen sekoittuvia tai osittain veteen sekoittuvia liuottimia, kuten metyyli- ja etyyliasetaattia, voidaan käyttää, on edullisin pääasiallisin liuotin asetonitriili, joka sisältää riittävän mutta pienen määrän vettä, so. noin 10 paino-% tarkoituksella aikaansaada riittävä kosketus heterogeenisessä reaktiossa sinkin, hapon ja liuotettujen bromattujen substraattien välillä. Kun R on jokin muu ryhmä, on epäoleellista onko substraatti monobromidi tai dibromidi, sillä kummassakin tapauksessa reaktiosaannot, samoin kuin lopullisesti erotetut oleellisesti puhtaan tuotteen saannot, ovat selvästi yli 85 %.

Sen lisäksi, että menetelmästä saadaan hyvä saanto ja se on taloudellinen ja helppo toteuttaa, liittyy tähän yllättävän tehokkaaseen pelkistysmenetelmään myös yksinkertainen erotusmenetelmä sekä se edullinen seikka, että pelkistyksen aikana sivutuotteet muuttuvat suuressa määrin pääasiallisesti ei-uutettaviksi yhdisteiksi. Tämän johdosta, vaikka lähdettäisiin oleellisen epäpuhtaista bromijohdannaisista, aikaansaa yksinkertainen uuttamismenetelmä oleellisesti puhtaampia lopputuotteita, erikoisesti siinä tapauksessa kun R on vety.

Edellä kuvattu menetelmä 6-bromi- ja 6,6-dibromipenisillaanihappojohdannaisten, joilla on yleinen kaava III ja IV, debromaamiseksi on ainutlaatuinen ja aikaansaa parempia saantoja kuin aikaisemmin tunnetut menetelmät, esimerkiksi aikaisemmin kuvatut menetelmät joidenkin 6-bromi- ja/tai 6,6-dibromipenisillaanihappoyhdisteiden debromaamiseksi, erikoisesti silloin, kun pelkistysreagenssi on sinkki

yhdessä halvan ja yleisesti saatavissa olevan kloorivety-, bromivety- tai rikkihapon kanssa.

Keksintöä kuvataan seuraavassa esimerkkien ja valmistusmenetelmien avulla, jotka kuitenkin eivät rajoita keksinnön piiriä.

Esimerkki I

6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin ja 6- α -bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin raakaseoksen pelkistäminen penisillaanihappo-1,1-dioksidiksi

a. 2,5 g sellaisten bromiyhdisteiden seosta, jotka valmistettiin edellä mainitun suomalaisen patentin n:o (pat.hak. n:o 831300) esimerkin I mukaisesti, suspendoitiin samalla sekoittaen jääkylmään seokseen, jossa oli 20 ml vettä ja 10 ml asetonitriiliä. Lisättäessä 4N natriumhydroksidia saatiin kirkas liuos, pH 5,2. Tämän jälkeen lisättiin 2 g sinkkijauhetta samalla voimakasti sekoittaen. Lämpötilassa 0-10°C lisättiin vähitellen 4N kloorivetyhappoa, jolloin pH aleni nopeasti arvoon 3,5-4,0. Noin 20 minuutin kuluttua reaktio oli ilmeisesti päättynyt, mikä voitiin todeta ohutkerroskromatografian avulla. Ylimääräinen sinkki poistettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Yhdistettyjä suodoksia väkevöitiin jonkin verran tyhjässä tarkoituksella poistaa asetonitriili. Jäljelle jäänyt vesiliuos uutettiin toistuvasti etyyliasetaatilla pH-arvossa 2. Yhdistetyt uutteen pestiin pienellä tilavuusmäärällä kylästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin, haihdutettiin tyhjässä ja kuivattiin perusteellisesti tyhjässä. Saanto 1,1 g hieman värillistä kiinteätä ainetta.

Tuotteen analyysi ohutkerroskromatografian avulla määrätynä osoitti hyvää puhtautta. Erotetun tuotteen PMR-spektrin avulla määrätynä sen muodosti penisillaanihappo-1,1-dioksidi, yksi tuntematon sivutuote ja etyyliasetaatti moolisuhteessa 13:0,7:0,8. Tämä merkitsee vähintään 90 paino-%:n

puhtautta eli noin 1,0 g:n määrää haluttua tuotetta lähdettäessä 2,0 g:sta lähtöainetta ja saannon ollessa noin 55 %.

Identifioiminen PMR-spektrin avulla (d_6 -DMSO, δ -arvot yksikössä ppm. TMS, 60 Mc): $C(CH_3)_2$: 1,36 (s, 3H) ja 1,48 (s, 3H), C_6-H_2 : välillä 3,08 ja 3,9 (oktetti, J_{AB} 16,2 cP, 2H, J_{5-6} 1,9 cP, näkyvä kentän suurjakso-puolikkaassa ja J_{5-6} 4,2 cP, näkyvä kentän hajoavan kuvion alemmassa puolikkaassa) C_3-H : 4,27 (s 1H) ja C_5-H : noin 5,15 (kapea kvartetti J_{5-6} -arvot arvossa noin 1,9 ja 4,2 cP, 1H).

b. Bromiyhdisteiden raakaseos (kuitenkin puhdistettu jonkin verran enemmän kuin kohdassa a) mainittu seos, joka oli valmistettu edellä mainitun suomalaisen patentin n:o (pat.hak. n:o 831300) esimerkin lb mukaisesti pelkistettiin samalla tavoin sinkin avulla käyttäen olosuhteita, jotka soveltuivat jonkin verran paremmin ottaen huomioon läsnä oleva dibromidiylimäärä, so. pelkistys lämpötilassa $0-5^{\circ}C$ ja pH-arvossa 4,2-4,7. Erotettu raaka penisillaanihappo-1,1-dioksidi oli puhtaampaa kuin edellä saatu. Todellinen saanti oli vähintään 60 %.

Esimerkki II

Bromiyhdisteiden raakaseoksen pelkistys

Lähtöaine käsitti bromiyhdisteitä, jotka oli saatu edellä mainitun suomalaisen patentin n:o (pat.hak. n:o 831300) esimerkin XI mukaisen 6- β -aminopensillaanihappo-1,1-dioksidin diatsotoimis-bromauksen avulla. Tämän diatsotoimis-bromausvaiheen jälkeen poistettiin asetonitriili tyhjössä ja tämän jälkeen uutettiin dikloorimetaanilla ja etyyliasetaatilla. Yhdistetty etyyliasetaattiuute pestiin kahdesti pienellä tilavuusmäärällä kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja sekoitettiin tämän jälkeen 150 ml:n kanssa kylmää vettä, jonka jälkeen pH saatettiin arvoon 3,5 lisäämällä 4N natriumhydroksidia.

Seosta sekoitettiin voimakkaasti lämpötilassa $10^{\circ}C$ ja lisättiin 5 g sinkkijauhoa neljässä erässä 15 minuutin kulu-

sa samalla kun 4N kloorivetyhappoa lisättiin tipottain sellaisella nopeudella, että pH pysyi arvossa välillä 3,5 ja 4,0. Tämän jälkeen lisättiin 3 g sinkkijauhetta ja sekoittamista jatkettiin noin 20 min siksi, kunnes pH-arvon korjaaminen ei enää ollut välttämätöntä. Sinkki poistettiin suodattamalla lasisuodattimen lävitse, joka oli varustettu suodatusapuaaineella, ja pestiin vedellä ja etyyliasetaatilla. Yhdistetty suodos saatettiin pH-arvoon 2,0 4N kloorivetyhapolla, jonka jälkeen kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin neljästi 150 ml:n erillä etyyliasetaatia, jonka jälkeen yhdistetty uute pestiin kahdesti pienellä tilavuusmäärällä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin, haihdutettiin tyhjössä ja kuivattiin perusteellisesti paineessa 0,5 mm Hg. Saatiin 10,0 g hieman värillistä, erittäin kiteistä tuotetta. TLC- ja PMR-spektreissä ilmeni erinomainen laatu verrattuna tuntemattomien hajoamistuotteiden laatuun.

Esimerkki III

6,6-dibromi- ja 6 α -bromi-penisillaanihappo-1,1-dioksidien pelkistys sinkin ja kloorivetyhapon avulla verrattuna sinkin pelkistämiseen fosfaatti-sitraatti-puskurissa

Kummassakin kokeessa käytettiin samaa määrää samaa, ei täydellisesti puhdasta seosta, jossa oli 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia ja pienempi määrä 6 α -bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia. Reaktio-olosuhteet ja erotusmenetelmä pidettiin mahdollisimman suuressa määrin samanlaisina.

(a) Valmistettiin pH 3,6 fosfaatti/sitraatti-puskuri McIlvain mukaisesti lähtien 68 ml:sta 0,1-molaarista (21 g per litra) sitruunahapon vesiliuosta ja 32 ml:sta 0,2-molaarista (35,6 g per litra) Na₂HPO₄·2H₂O vesiliuosta. Todellinen pH-arvo oli lähellä 3,6.

Suspensio, jossa oli 3,0 g bromidien raakaseosta, joka oli peräisin useiden diatsotoimis-bromaus-kokeiden tuotteista

muodostetusta homogenoidusta seoksesta 10 ml:ssa etyyliasettaattia, sekoitettiin voimakkaasti lämpötilassa 6°C 100 ml:n kanssa edellä mainittua puskuria, jolloin pH-arvoksi saatiin 3,0. Sinkkijauheen punnistusta määrästä (6 g) lisättiin pieni määrä välittömästi, jolloin pH-arvon oletettiin nopeasti kasvavan. Koska tätä ei tapahtunut, nostettiin pH arvoon 3,5 lisäämällä muutamia tippoja 4N natriumhydroksidia ja välittömästi tämän jälkeen lisättiin lisää sinkkiä. Kun oli lisätty noin 3 g sinkkiä, nousi pH arvoon 4,0, jolloin työskenneltiin jatkuvasti lämpötilassa 6°C. Tämän jälkeen jäljellä oleva sinkkimäärä lisättiin yhdessä erässä. Pelkistyksen aikana ei ilmennyt lämpötilan nousua. Ohutkerroskromatogrammi, joka oli valmistettu 30 minuuttia aloittamisen jälkeen, osoitti lähtöaineen täydellisen muuttumisen, mutta ei selvällä tavalla. Levyssä ilmeni paljon hajoamista. Seos suodatettiin lasin lävitse ja reagoimaton sinkki pestiin vedellä. Yhdistetyt suodokset, joiden pH-arvo oli 4,0, saatettiin pH-arvoon 2,0 lisäämällä 4N kloorivetyhappoa ja uutettiin tämän jälkeen neljäksi 50 ml:n tilavuusmäärällä etyyliasettaattia, jolloin TLC-analyysi osoitti penisillaanihappo-1,1-dioksidin täydellisen poistumisen vedestä. Yhden pesemisen jälkeen 10 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta sekoitettiin yhdistettyjä uutetta jääkylvyssä vedettömän magnesiumsulfaatin kanssa ja 0,5 g:n kanssa aktivoitua hiiltä. Suodattamisen ja suodoskunkun pesemisen jälkeen etyyliasetaatilla haihdutettiin yhdistetty, vielä värillinen suodos tyhjössä ja tämän jälkeen perusteellinen kuivaus tapahtui tyhjössä. Saanto 0,820 g värillistä tuotetta. Jos tuote olisi ollut puhdasta, olisi saanto ollut 50 % ottaen huomioon seoksen koostumisen ja lähtöaineen puhtauden. Tuotteen PMR-spektrin perusteella se sisälsi 5 mooli-% sitruunahappoa ja 10 mooli-% etyyliasettaattia. Koska myös muita epäpuhtauksia oli läsnä, ei todellinen penisillaanihappo-1,1-dioksidin saanto ollut suurempi kuin 40 %.

(b) Suspensioon, jossa oli 3,0 g samaa lähtöainetta 10 ml:ssa etyyliasettaattia, jota jäähdytettiin jään avulla,

lisättiin samalla sekoittaen 45 ml jäävettä ja tämän jälkeen varovasti 4N natriumhydroksidiliuosta siksi, kunnes täydellinen liukeneminen oli tapahtunut pH-arvossa 4,0. 6 g:n suuruisesta punnitusta sinkkijauhemäärästä lisättiin pieni erä voimakkaasti sekoittaen ja välittömästi tämän jälkeen lisättiin 4N kloorivetyhappoa pH-arvoon 3,5. Samalla kun reaktiolämpötila pidettiin arvossa lähellä 6°C, lisättiin noin puolet sinkkimäärästä 15 minuutin kuluessa, samalla kun pH pidettiin arvossa 4,0 lisäämällä 4N kloorivetyhappoa. 15 minuutin pituisen reaktion jälkeen lisättiin jäljellä oleva sinkki yhdessä erässä. Samalla tavoin kuin edellä kohdassa (a) keskeytettiin sekoittaminen 30 minuutin kuluessa aloittamisesta ja reaktio oli päättynyt 20 minuutin kuluttua. TLC-analyysissä ilmeni, että bromidit olivat täydellisesti hävinneet, mutta myös, että penisillaanihappo-1,1-dioksidia oli muodostunut paljon selektiivisemmin kuin kokeessa (a). Se kohta levyn alkuosassa, joka ilmaisi erittäin polaarisia hajoamistuotteita, oli suhteellisesti paljon pienempi, ja toisin kuin kokeessa (a) saadussa tuotteessa, vähemmän polaarista epäpuhtautta kuin haluttu tuote, jolla oli suurempi R_f -arvo, ei esiintynyt. Reaktioseosta käsiteltiin edellä kuvatulla tavalla. Lopullinen suodos oli vähemmän värillinen, samoin kuin kiteinen lopputuote. Saanto 1,48 g oli huomattavasti suurempi kuin edellä saatu. Jos tuote olisi ollut puhdasta, olisi saanto ollut 90,2 %. Verrattuna kokeessa (a) saatuun tuotteeseen mahdollisesti tuotteen (b) huomattavasti parempi laatu penisillaanihappo-1,1-dioksidin pitoisuuden määrittämisen PMR-spektrin avulla. Tämä määräys antoi puhtaudeksi 91 paino-%. Tämä merkitsee 82,1 %:n saantoa, mikä on vähintään kaksi kertaa niin paljon kuin kokeessa (a).

Monimutkaisemman uuttamiskäsittelyn avulla olisi ollut mahdollista saada puhtaampi tuote kokeesta (a) ja todella puhdas tuote kokeesta (b), mutta tällainen käsittely olisi voinut aiheuttaa jonkin verran häviöitä ja mahdollisesti johtanut vielä suurempaan eroavaisuuteen erotettujen tuot-

teiden määrien välillä. Lähtöaine sisälsi dibromidia ja monobromidia suhteessa noin 9:1.

Esimerkki IV

6,6-dibromi- ja 6 α -bromi-penisillaanihappo-1,1-dioksidien pelkistyksen edelleen vertailu käytettäessä sinkkiä ja halogeenivetyhappoa sekä pelkistettäessä sinkin avulla fosfaattipuskurissa

Lähtöaine valmistettiin seuraavalla tavalla: joukko tuotteita, jotka oli saatu pienessä mittakaavassa suoritetuista eri kokeista, jotka olivat samanlaisia kuin ne, jotka on kuvattu edellä mainitun suomalaisen patentin n:o (pat.hak. n:o 831300) esimerkeissä VIII ja IX, yhdistettiin keskenään ja suspendoitiin tämän jälkeen etyyliasetaatin ja veden seokseen. Laimeata natriumhydroksidiliuosta lisättiin siksi, kunnes lähtöaine oli liuennut täydellisesti, ja tämän jälkeen kerrokset erotettiin pH-arvossa 6,5. Orgaaninen kerros heitettiin pois ja vesipitoinen kerros uutettiin pH-arvossa 2,5 etyyliasetaatilla. Nämä uutteen yhdistettiin, pestiin kahdesti pienellä tilavuusmäärällä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin, haihdutettiin tyhjiössä ja kuivatettiin tyhjiössä. Tämä homogeeninen ja suhteellisen puhdas bromidiseos, jossa dibromidia oli huomattava ylimäärä monobromidiin verrattuna, analysoitiin PMR-menetelmällä, johon sisältyi sisäisen vertailuaineen punnitun määrän lisääminen. Tästä lähtöaineesta määrättiin täten seuraavia pelkistyskokeita varten tarkka pitoisuus ja dibromidi/monobromidimoolisuhde.

(a) 5 g edellä mainittua bromidiseosta suspendoitiin samalla sekoittaen ja jäähdyttään jään avulla seokseen, jossa oli 20 ml etyyliasetaattia ja 40 ml fosfaattipuskuria, joka oli valmistettu lisäämällä 10 %:sta fosforihappoa sellaiseen liuokseen, jossa oli 35,6 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1 litrassa tislattua vettä siksi, kunnes pH-arvo oli 6,5. Lähtöaine liukeni, jolloin saatiin kirkas seos, pH 4,0. Sitten li-

sättiin laimeata fosforihappoa siksi, kunnes seoksen pH-arvo oli 3,5. Tämän jälkeen lisättiin 5 g sinkkiä 5 minuutin kuluessa lämpötilassa 4°C. Tällöin ei tapahtunut pH-arvon tai lämpötilan muutosta. Kun oli jälleen lisätty 5 g sinkkiä nostettiin lämpötila vielä kerran arvoon 6°C. Reaktio voitiin nyt todeta pH-arvon vähäisen alenemisen ja lämpötilan vähäisen nousun perusteella. Reaktio keskeytettiin kun oli vielä sekoitettu noin 15 min lämpötilassa 6-8°C. TLC-analyysissä ilmeni lähtöaineen täydellinen reaktio. Levy oli samanlainen kuin esimerkin III kokeessa (a) valmistettu, mutta osoitti hieman selektiivisemmän pelkistymisen. Reaktioseosta käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä III on kuvattu. Saahto oli 1,48 g kellertävää tuotetta, jonka ulkonäkö oli parempi kuin esimerkin III kokeessa (a) saadun tuotteen. PMR-spektrin avulla, joka määrättiin erotetun tuotteen ja vertailutuotteen punnittujen määrien seoksesta, voitiin laskea, että erotetun tuotteen puhtaus oli 93,3 paino-%. Pääasiallinen epäpuhtaus oli etyyliasetaatti (3,4 paino-%). Tämä tarkoittaa, että todellinen saanto oli 1,381 g eli 47,0 %.

Saanto, vaikka olikin vielä suhteellisen alhainen, samoin kuin tuotteen laatu, olivat huomattavasti paremmat kuin ne, jotka saatiin esimerkin XVII kokeessa (a). Koska lähtöaineen käytetty väkevyys ei ollut identtinen kummassakin kokeessa on oikeutettua päätellä, että sitraattianionit ovat vielä haitallisempia kuin fosfaattianionit.

(b) Tämä koe oli mahdollisimman tarkka kokeen (a) toisto lukuunottamatta yhtä seikkaa. 1 g natriumbromidia lisättiin fosfaattipuskuriin tarkoituksella todeta onko halogeenianioneilla katalysoiva vaikutus ja/tai kykenevätkö ne pienentämään fosfaattianionien ilmeisiä haitallisia vaikutuksia. Tämä ei kuitenkaan ollut ilmeistä pelkistyksen aikana, ei TLC-analyysin perusteella eikä erotetun tuotteen saannon ja laadun perusteella. Saanto 1,40 g. Puhtaus määrättyinä PMR-analyysillä oli ainoastaan 71,8 paino-%. Tämä tarkoittaa, että todellinen saanto oli ainoastaan 0,997 g eli 33,9 %.

Esimerkkien III ja IV kokeiden perusteella on aivan selvää, että fosfaattipuskureita ei tule käyttää toisin kuin aikaisemmin on suositeltu. Puhtaasti tieteelliseltä näkökannalta voidaan väittää, että ionipitoisuuden kasvu, mikä on ilmeinen verrattaessa toisiinsa tämän esimerkin kokeita (a) ja (b), voi lisätä haitallisten sivureaktioiden määrää tavalla tai toisella yhdistyneeseen nukleofiiliseen substituentitapahtumaan. Osittain näin voi olla, mutta ilmeisesti vain osaksi. Suoritettaessa kokeita esillä olevan keksinnön kehittämiseksi todettiin, että pelkistys tapahtui välittömästi bromiyhdisteiden valmistuksen jälkeen täten ilman välillä tapahtuvaa bromidien uuttamista etyyliasetaatilla, jota seurasi sekoittaminen veden kanssa jne., jolloin voitiin saada maksimaalisesti noin 20 % alempia saantoja, so. käytettäessä samaa apuainetta 45-50 %:n saantoja 55-60 %:n sijasta, samoin kuin oli välttämätöntä käyttää suhteellisesti enemmän sinkkiä verrattuna sellaiseen käsittelyyn, joka sisälsi välillä tapahtuvan uuttamisen. Tällaisissa olosuhteissa ioniväkevyys on kuitenkin vielä suurempi kuin se, jota käytettiin esimerkkien III ja IV mukaisissa fosfaattipuskuri-kokeissa, vaikkakin voi esiintyä muita syitä satunnaisesti alempiin saantoihin suoria pelkistysmenetelmiä käytettäessä, kuten oleellisesti suurempi hajoamistuotteiden esiintyminen.

(c) 5 g samaa lähtöainetta suspendoitiin samalla jäähdyttämällä jään avulla seokseen, jossa oli 20 ml etyyliasetaatia ja 50 ml kylmää vettä. Sitten lisättiin 4N natriumhydroksidia siksi, kunnes täydellinen liukeneminen oli tapahtunut pH-arvossa 5. Noin 4N bromivetyhappoa lisättiin tipottain siksi, kunnes voimakkaasti sekoitetun seoksen pH-arvo oli 3,8 lämpötilassa 4°C. 4 g sinkkijauhetta lisättiin vähitellen neljässä erässä 15 minuutin kuluessa samalla kun laimeata bromivetyhappoa lisättiin tipottain pH:n pitämiseksi arvossa 3,5-4. Alussa lämpötila nousi arvoon 10°C, mutta laski arvoon 6-8°C myöhemmin. Sinkin viimeisen osan lisäämisen jälkeen pH-arvo säilyi nopeasti

vakiona, mikä osoitti täydellisen reaktion tapahtuneen. Ei ollut syytä lisätä lisää sinkkiä, mutta tarkoituksella aikaansaada kokeiden (a) ja (b) olosuhteet, sekoitettiin seosta vielä 15 min lämpötilassa $8-10^{\circ}\text{C}$. Erottaminen suoritettiin tavanomaisella tavalla. Saanto 2,46 g. Puhtaana tuotteena tämä paino vastaa 90,1 %:n saantoa. PMR-analyysillä todettiin, että puhtaus oli erittäin lähellä 100 %. Todellinen saanto oli tämän johdosta vähintään 89 %.

(d) Tämä koe suoritettiin jossain määrin alemmassa väkyydessä verrattuna kokeeseen (a) ja se käsitti natriumkloridin lisäämisen fosfaattipuskuriin. Aineosat olivat 3 g samaa seosta, joka sisälsi bromideja, 20 ml etyyliasetaattia, 40 ml fosfaattipuskuria, 200 mg natriumkloridia ja laimeata fosforihappoa seoksen hapottamiseksi pH-arvoon 3,7. Reaktion aikana lämpötila nostettiin suoraan arvoon $6-8^{\circ}\text{C}$. Lisättiin 3 g sinkkijauhetta neljässä erässä 15 minuutin kuluessa. Tämän jälkeen lisättiin 2 g sinkkijauhetta yhdessä erässä ja sitten sekoitettiin 15 min lämpötilassa $6-10^{\circ}\text{C}$. TLC-analyysi osoitti täydellisen reaktion, mutta myös paljon hajoamistuotteita. Saanto 0,820 g puolikiinteätä tuotetta eli 46,5 % 100 %:sesti puhtaana laskettuna. TLC-analyysi osoitti jonkin verran alempaa puhtautta verrattuna kokeesta (a) saatuun tuotteeseen. Todellisen saannon arvioitiin olevan 40-42 %.

Esimerkki V

6,6-dibromi- ja 6 α -bromi-penisillaanihappo-1,1-dioksidien pelkistyksen vertailu käytettäessä sinkkiä ja rikkihappoa ja sinkkiä fosforihapossa

Koska huonot pelkistystulokset edellä olevissa kahdessa esimerkissä, käytettäessä sinkkijauhoa fosfaattipuskureissa, saattoivat jossain määrin aiheutua puskureiden suhteellisen suuresta ioniväkevyydestä, käytettiin tässä esimerkissä laimeata fosforihappoa rikkihappoon verrattuna. Lähtöaine valmistettiin suuressa mittakaavassa suoritettussa kokeessa ja sitä käytettiin enempää puhdistamatta. Se sisälsi 84,5 paino-% dibromidia ja 6,0 % monobromidia. 5 g:ssa tätä

tuotetta oli tämän johdosta läsnä 11,77 mmoolia käyttökel-poista yhdistettä.

(a) Suspensioon, jossa oli 5 g bromidien raakaseosta 20 ml:ssa etyyliasetaattia ja 50 ml:ssa jäävettä, lisättiin tipottain samalla sekoittaen 4N NaOH siksi, kunnes pH-arvossa 5,0 saatiin kirkas liuos. 10 %:sta fosforihappoa lisättiin sitten tipottain lämpötilassa 8°C siksi, kunnes pH-arvo oli 3,8. Tämän jälkeen lisättiin 4 g sinkkijauhetta neljänä yhtä suurena annoksena 15 minuutin kuluessa lämpötilassa 8-10°C. Samoin kuin edellä olevissa esimerkeissä voitiin jälleen todeta, että fosfaattianionit aiheuttivat pH-arvon alustavan alenemisen, jota ei voitu milloinkaan todeta suoritettaessa pelkistys halogeenianionien tai sulfaattianionien läsnäollessa. Lisättäessä vähitellen 10 %:sta fosforihappoa pysyi pH-arvo välillä 3,5 ja 4,0. Sinkin lisäämisen jälkeen sekoitettiin seosta vielä 30 min lämpötilassa 8-10°C. Tavallisen käsittelyn jälkeen saatiin 1,88 g erittäin värillistä tuotetta. Samalla tavoin kuin lähtöaine tämä määrätyn hajun omaava tuote saatettiin kvantitatiiviseen analyysiin PMR-menetelmää käyttäen ja käyttäen punnittuja määriä tuotteita ja 3,4,5-trimetoksifenyylietikkahappoa. Puhtaan tuotteen saanto olisi ollut 1,88/233/0,01177 kertaa 100 % = 68,55 %. PMR-spektri osoitti kuitenkin, että puhtaus oli korkeintaan 58 % seurauksena useiden hajoamistuotteiden läsnäolosta. Todellinen saanto ei tämän johdosta ollut parempi kuin parhaimmillaan 40 %.

(b) Tarkalleen sama koe suoritettiin käyttäen 4N rikkihappoa. Saanto 2,62 g eli 95,54 % puhtaassa tilassa. Kvantitatiivinen PMR-analyysi osoitti puhtauden olevan vähintään 91 paino-%. Todellinen saanto oli tämän johdosta vähintään 87 %.

Esimerkki VI

Pivaloyylioksimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidin valmistus

Liuos, jossa oli 2,50 g seosta, jossa oli 6,6-dibromi- ja

6 α -bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin pivaloyylioksime-
tyyliestereiden seosta, joka oli valmistettu mainitun suo-
malaisen patentin n:o (pat.hak. n:o 831300) esi-
merkin XXI mukaisesti 50 ml:ssa asetonitriiliä, jäähdytet-
tiin lämpötilaan 2°C. Sitten lisättiin 5 ml kylmää vettä
ja 1,0 g sinkkijauhetta. Tämän jälkeen lisättiin tipottain
5-10 minuutin kuluessa noin 10 ml 1N kloorivetyhappoa, jol-
loin lisäämisnopeus säädettiin siten, että pH-arvo ei las-
kenut alle 2,5 eikä lämpötila noussut yli arvon 8°C. Lisää-
misen päättymisen jälkeen pH nousi vähitellen arvoon 6.
Ohutkerroskromatogrammi, joka oli valmistettu tällä välin,
osoitti, että oli tapahtunut puhdas ja täydellinen muuttu-
minen halutuksi yhdisteeksi. Reaktioseos suodatettiin lasi-
suodattimen lävitse, joka oli varustettu suodatusapuaaineella,
ja pestiin asetonitriilillä. Yhdistettyjen, melkein värit-
tömien suodosten tilavuus saatettiin 30 ml:ksi kylmän veden
avulla, jonka jälkeen asetonitriili poistettiin aseotrooppi-
sesti tyhjässä, jolloin saatiin sakka öljyn muodossa. Väke-
vöiminen tyhjässä lopetettiin sitten tarkoituksella lisätä
siemenkide. Uudistetun väkevöimisen jälkeen muuttui öljy
kiteiseksi tuotteeksi, joka otettiin talteen suodattamalla,
pestiin kylmällä vedellä ja kuivattiin tyhjässä fosfori-
pentoksidin läsnäollessa. Saatiin 1,59 g TLC- ja PMR-spekt-
rien perusteella käytännöllisesti katsoen puhdasta tuotet-
ta. Saanto oli vähintään 88 % ja lopullinen tuote oli sel-
västi puhtaampaa kuin lähtöaine. Vaiheista (b) ja (c) saa-
tu saanto oli 48,5 %.

IR (KBr-levy, arvot yksikössä cm^{-1}): 2990 (m), 1802 (vs),
1778 (vs), 1755 (vs), 1325 (vs), 1280 (m), 1200 (s), 1165
(s), 1110 (vs), 1000 (s), 982 (s).

PMR (CDCl_3 , 60 Mc, δ -arvot yksikössä ppm, TMS): 1,22 (s, 9H),
1,43 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 3,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 4,39
(s, 1H), 4,62 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,65 - 6,00 (AB-q, $J_{AB} =$
5,4 Hz, 2H).

Esimerkki VII

Vertailu eri happojen välillä suoritettaessa pelkistys sinkkijauheen avulla

Kaikissa kokeissa käytettiin samaa lähtöainetta, so. 3,6 g raakaseosta, joka sisälsi sellaisia bromideja, jotka oli saatu suoraan suuressa mittakaavassa suoritetusta kokeesta ja joissa oli kaprolaktaamia apuaineena. Lähtöaine sisälsi vielä huomattavan jätemäärän kaprolaktaamia, koska sitä ei ollut täydellisesti poistettu. Lopputuotteet sisälsivät myös kaprolaktaamia vaihtelevissa määrin. Bromidien todellinen pitoisuus lähtöaineessa oli 3,2 g ja dibromidin ja monobromidin välinen moolisuhde oli 4:3 eli 5,12 mmoolia dibromidia ja 3,84 mmoolia monobromidia. Kaikkiaan käytettiin 8,96 mmoolia käyttökelpoisia yhdisteitä. 100 %:sesti puhtaan tuotteen teoreettinen saanto oli tällöin 2,088 g. Kaikki kokeet käsittivät pelkistämisen lämpötilassa 8-10°C lähdettäessä seoksesta, jossa oli 50 ml vettä ja 20 ml etyyliasetaatia, 2 g sinkkiä lisättiin 15 minuutin kuluessa 4 eränä ja 1 g sinkkiä lisättiin yhtenä eränä, jonka jälkeen sekoitettiin vielä 30 min lukuunottamatta kahdessa viimeisessä kokeessa, jossa sekoittamista jatkettiin noin 2 tuntia huomattavasti korkeammassa pH-arvossa kuin pH 3,5, jota ylläpidettiin kuuden ensimmäisen kokeen aikana. Viimeistä koetta lukuunottamatta, jossa hapan seos saatettiin pH-arvoon 3,5 lisäämällä kiinteätä booraksia, saatettiin kaikissa muissa kokeissa seoksen pH arvoon 5 lisäämällä 4N NaOH ennen sinkin ja hapon lisäämistä. Kokeissa 2-6 lisättiin happo noin 10 %:sena vesiliuoksena. Kokeissa 7 ja 8 happo lisättiin kiinteässä muodossa johtuen pienentyneestä liukoisuudesta veteen.

Koe n:o	Happo	pH- alue	Erotettu painomäärä	Suhteellinen PAS-pitoisuus	Todelli- nen saanto
1.	4N HCl	3,5-4,0	2,24 g	84,3 %	90,1 %
2.	oksaali- happo	"	2,00 g	79,4 %	76,1 %
3.	maloni- happo	"	2,40 g*	61,6 %	70,8 %
4.	sitruuna- happo	"	2,01 g	90,2 %	86,8 %
5.	p-tolyyli- sulfoni- happo	"	2,06 g	73,3 %	72,3 %
6.	perkloori- happo	"	2,09 g	76,7 %	76,8 %
7.	4-kloori- bentsoe- happo	4-5,5	1,80 g	57,5	49,6 %
8.	Boori- happo	3,5-6,0	1,67 g	52,7 %	42,2 %

*Tuotteessa oli epäpuhtautena myös malonihappoa (noin 14 paino-%)

"PAS" on penisillaanihappo-1,1-dioksidin lyhennys.

Esimerkki VIII

6-β-aminopenisillaanihappo-1,1-dioksidi (10 g; puhtaus 90 %; 36,3 mmoolia) muutettiin seokseksi, jossa oli 6-α-bromi- ja 6,6-dibromiyhdisteitä, jota seurasi tämän seoksen pelkistäminen samalla tavoin kuin esimerkissä 1 on kuvattu. Tämä koe toistettiin kahdesti käyttäen erilaisia pH-arvoja pelkistyksen aikana.

Tulokset:

pH PAS-saanto

2,0 27 % (läsnä vielä 52 % lähtöainetta)

3,5-4,0 62 %

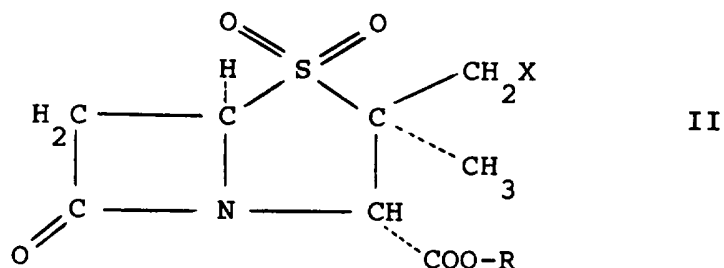
6,5 5 prosenttia (läsnä vielä 37 % lähtöainetta).

Tulosten tarkastelu:

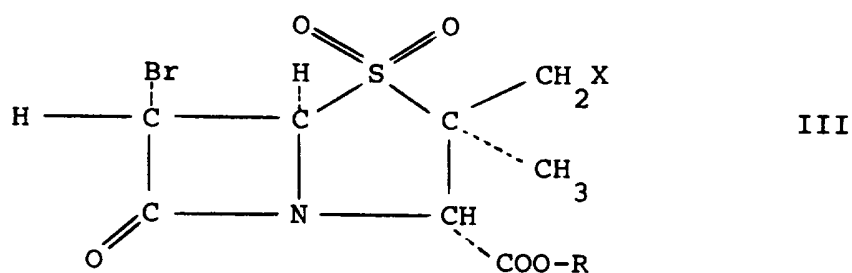
Fosforihappo, boorihappo ja bentsoehapot aikaansaavat huonon saannon, kaksi viimeksimainittua aiheuttavat myös käytännön vaikeuksia. Perkloorihappoa, aryyliisulfonihappoja ja riittävästi happamia alkaanihappoja, alkaanidihappoja ja sitruunahappoa voidaan käyttää periaatteessa, mutta sitruunahappoa lukuunottamatta saadaan suhteellisen huono saanto verrattuna kloorivetyhappoon, bromivetyhappoon /katso esimerkki IV (a)7 ja rikkihappoon /katso esimerkki V (b)7.

Patenttivaatimukset

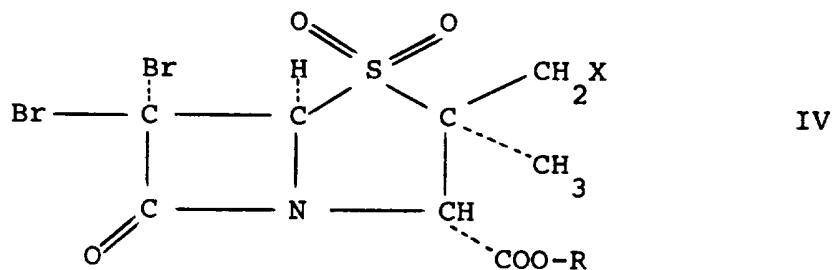
1. Menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava:



jossa X on vety tai substituentti, kuten halogeeniatomi tai asetoksiradikaali, ja R on vety tai farmaseuttisesti sopiva metalli- tai esteriradikaali, pelkistämällä 6- α -bromi- ja/tai 6,6-dibromi-penisillaanihappo-1,1-dioksideja, joilla on yleiset kaavat



ja/tai



joissa kaavoissa X ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, sinkkimetallin ja hapon avulla, tunnettu siitä, että pelkistys toteutetaan vesipitoisessa väliaineessa, jonka pH-

arvo on 2,5-6, ja käyttäen happoa, jonka pKa-arvo mitattuna vedessä on pienempi kuin 3,5, ja mahdollisesti, jos R on H, muutetaan tämä happo farmaseuttisesti sopivaksi suolaksi tai esteriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vesipitoinen väliaine sisältää inerttiä orgaanista liuotinta.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että inertti orgaaninen liuotin on asetonitriili, metyyliasetaatte tai etyyliasetaatte.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että pH-arvo on 3-5.

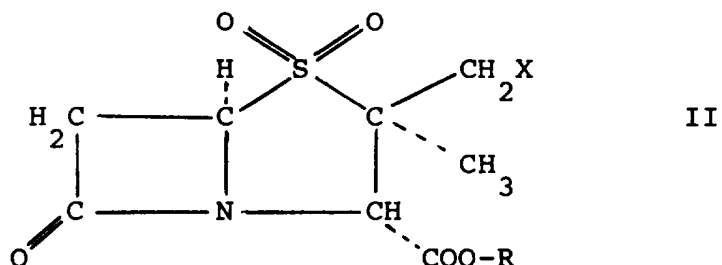
5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että pelkistys sinkkimetallin avulla toteutetaan käyttäen laimennettua kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa tai rikkihappoa.

6. Patenttivaatimusten 1-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktio toteutetaan lämpötilassa välillä 0 ja 20 °C, edullisesti välillä 0 ja 10 °C.

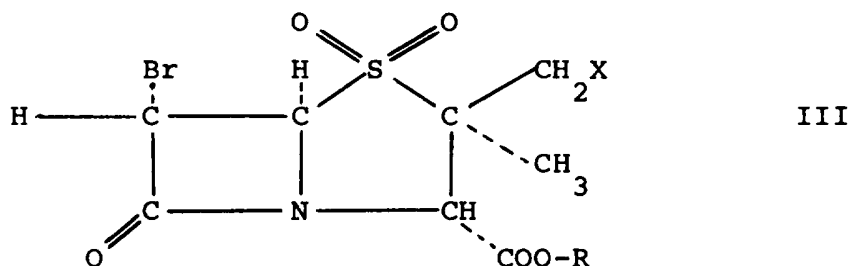
7. Patenttivaatimusten 1-6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään 1,2-2 moolia sinkkimetallia kutakin lähtöaineyhdisteissä esiintyvää bromiatomia kohden.

Patentkrav

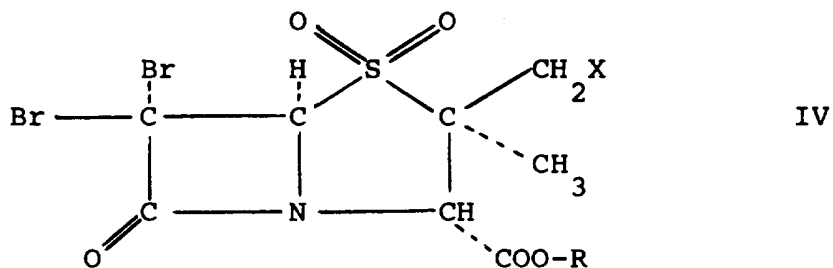
1. Förfarande för framställning av penicillansyra-1,1-dioxider med den allmänna formeln:



vari X är väte eller en substituent, såsom en halogenatom eller acetoxiradikal, och R är väte eller en farmaceutiskt acceptabel metall- eller esterradikal, genom reduktion av 6- α -brom- och/eller 6,6-dibrom-penicillansyra-1,1-dioxider med de allmänna formlerna



och/eller



i vilka formler X och R har ovan angiven betydelse, med zinkmetall och en syra, kännetecknat av att reduktionen utföres i ett vattenhaltigt medium, vars pH-värde är 2,5-6, och med

användning av en syra, vars pKa-värde mätt i vatten är lägre än 3,5, och möjligen, om R är H, överföres denna syra till ett farmaceutiskt acceptabelt salt eller ester.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att det vattenhaltiga mediet innehåller ett inert organiskt lösningsmedel.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, kännetecknat av att det inerta organiska lösningsmedlet utgöres av acetonitril, metylacetat eller etylacetat.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att pH-värdet är 3-5.

5. Förfarande enligt patentkraven 1-4, kännetecknat av att reduktionen med zinkmetallen utföres med användning av utspädd klorvätesyra, bromvätesyra eller svavelsyra.

6. Förfarande enligt patentkraven 1-5, kännetecknat av att reaktionen utföres vid en temperatur mellan 0 och 20 °C, företrädesvis mellan 0 och 10 °C.

7. Förfarande enligt patentkraven 1-6, kännetecknat av att man använder 1,2-2 moler zinkmetall för varje bromatom närvarande i utgångsföreningarna.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 67 553 (C 07 D 499/00).