



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 02 06 (P. 229569)

Pierwszeństwo: 80 02 07 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.05.82

Opis patentowy opublikowano: 1986 02 28

Int. Cl.³ C07D 205/08

Twórcy wynalazku: Richard Brook Sykes, William Lawrence Parker,
Christopher Michael Cimarusti, William Henry Ko-
ster, William Allen Slusarchyk, Alan William Fritz,
David Mack Floyd

Uprawniony z patentu: E.R. Squibb and Sons, Inc., Princeton (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych β -laktamów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych β -laktamów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową albo grupę R_1-NH - stanowi zabezpieczoną grupę aminową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, fenyłowe lub podstawione rodniki fenyłowe, albo jeden z podstawników R_3 i R_4 stanowi atom wodoru, a drugi stanowi grupę alkoksykarbonylową, rodnik alken-1-ylowy, alkin-1-ylowy, 2-fenylotenyłowy lub 2-fenylotenyłowy i M^+ oznacza atom wodoru albo kation.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w tym również związki o wzorze 1 mające postać soli wewnętrznych, mają właściwości antybiotyków, a szczególnie cenne właściwości mają te związki, w których R_1 oznacza grupę acylową.

Stosowane tu określenia „rodnik alkilowy” i „rodnik alkoksylowy” oznaczają rodniki o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, korzystnie zawierające 1—10 atomów węgla. Określenia „rodnik cykloalkilowy” i „rodnik cykloalkenyłowy” oznaczają rodniki o 3, 4, 5, 6 lub 7 atomach węgla. Określenie „rodnik alkenyłowy” oznacza rodniki proste lub rozgałęzione, korzystnie o 2—10 atomach węgla. Określenie „atom chlorowca” oznacza atom fluoru, chloru, bromu i jodu. Określenie „zabez-

2

pieczona grupa karboksylowa” oznacza grupę karboksylową zestryfikowaną w znany sposób. Grupy takie są znane np. z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4144333. Korzystnymi zabezpieczonymi grupami karboksylowymi są grupy estrów benzylowych, benzhydrylowych i III-rzęd. butylowych. Określenie „podstawiony rodnik fenyłowy” oznacza rodnik fenyłowy zawierający 1, 2 lub 3 atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, trójfluorometyłowe lub niższe grupy alkilowe albo alkoksylowe.

Określenie „grupa acylowa” oznacza wszystkie grupy pochodzące z kwasów organicznych (to jest z kwasów karboksylowych), z których usunięto grupę hydroksylową. Zgodnie z wynalazkiem korzystniej jest stosować pewne grupy acylowe, ale wynalazek nie jest ograniczony do stosowania takich grup. Przykładami takich grup są znane grupy acylowe stosowane w znanych procesach do acylowania antybiotyków β -laktamowych, w tym także kwasu 6-aminopenicylanowego i jego pochodnych oraz kwasu 7-aminocefalosporanowego i jego pochodnych.

Informacje na ten temat znajdują się np. w dziele Cephalosporins and Penicillins, wyd. Flynn, Academic Press (1972), w opisie patentowym RFN nr 2716677, w belgijskim opisie patentowym nr 867994, w opisach patentowych St. Zjedn. Am. nr nr 4152432, 3971778 i 4172199. Poniżej podano przykłady grup acylowych stosowanych zgodnie z

wynalazkiem, ale przykłady te nie stanowią ograniczenia. Te przykładowe grupy acylowe są następujące.

(a) Grupy alifatyczne o wzorze 4, w którym R_5 oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, alkoksylową, alkenylową, cykloalkenylową, cykloheksadienylową i grupę alkilową lub alkenylową zawierającą jeden lub większą liczbę podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy cyjanowe, nitrowe, aminowe, merkaptto, alkilotio lub cyjanometylotio.

(b). Karbocykliczne grupy aromatyczne o wzorach 5, 6, 7, 8, 9 lub 10, w których to wzorach R_6 , R_7 i R_8 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, nitrowe, aminowe, cyjanowe, trójfluorometylowe, alkilowe o 1–4 atomach węgla lub grupy aminometylowe, n we wzorze 5 oznacza liczbę zero, 1, 2 lub 3, a R_9 we wzorze 6 oznacza grupę aminową, hydroksylową, grupę soli kwasu karboksylowego, zabezpieczoną grupę karboksylową, grupę formyloksylową, grupę soli kwasu sulfonowego, grupę azydkową, atom chlorowca, grupę hydrazynową, alkilohydrazynową, fenylohydrazynową lub grupę [alkilotio/-tioketometylo]-tio.

Korzystnie zwłaszcza stosuje się grupy o wzorze 5, w którym n oznacza liczbę 1, dwa z podstawników R_6 , R_7 i R_8 oznaczają atomy wodoru, a trzeci oznacza grupę hydroksylową w pozycji 4, grupy o wzorze 5, w którym n oznacza liczbę 1, dwa z podstawników R_6 , R_7 i R_8 oznaczają atomy wodoru, a trzeci oznacza grupę aminometylową w pozycji 6, grupy o wzorze 6, w którym R_9 oznacza grupę soli kwasu karboksylowego lub grupę soli kwasu sulfonowego i 2 z podstawników R_6 , R_7 i R_8 oznaczają atomy wodoru, a trzeci oznacza grupę hydroksylową w pozycji 4, jak również grupy o wzorze 6, w którym R_6 , R_7 i R_8 oznaczają atomy wodoru i R_9 oznacza grupę soli kwasu karboksylowego lub grupę soli kwasu sulfonowego.

(c). Heteroaromatyczne grupy acylowe o wzorach 11, 12, 13, 14 i 15, w których R_{10} oznacza podstawiony lub nie podstawiony heterocykliczny pierścień aromatyczny o 5,6 lub 6 członach, zawierający 1, 2, 3 lub 4, korzystnie 1 lub 2 atomy azotu, tlenu i siarki, n we wzorze 11 ma wyżej podane znaczenie i R_9 we wzorze 12 ma również wyżej podane znaczenie. Przykładami heterocyklicznych pierścieni R_{10} są pierścienie takie jak tienylowy, furylowy, pirolilowy, pirydynylowy, pirazynylowy, tiazolilowy, morfolinylowy, pirymidynylowy i tetrazolilowy.

Przykładami podstawników w tych pierścieniach są atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, nitrowe, aminowe, cyjanowe, trójfluorometylowe, alkilowe o 1–4 atomach węgla i alkoksylowe o 1–4 atomach węgla. Korzystne są zwłaszcza grupy, w których podstawnik R_{10} oznacza grupę 2-amino-4-tiazolilową, 2-amino-5-chlorowco-4-tiazolilową, 4-aminopirymidynylową-2, 5-amino-1,2,4-tiadiazolilową-5 i 2-tienylową lub 2-furanylową.

(d) Grupy {[4-podstawione-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino}-aryloacetylowe o wzo-

rze 16, w którym R_{11} oznacza grupę aromatyczną, w tym również karbocykliczne grupy aromatyczne o wzorze 17, w którym R_6 , R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, a także grupy heteroaromatyczne opisane wyżej przy omawianiu podstawnika R_{10} , a R_{12} oznacza grupę alkilową, grupę alkilową zawierającą jeden lub większą liczbę podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy cyjanowe, nitrowe, aminowe lub merkaptto, albo R_{12} oznacza grupę arylometrylenoaminową o wzorze $-N=CH-R_{11}$, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, lub też grupę arylokarbonyloaminową o wzorze $-NH-C(=O)-R_{11}$, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, albo też R_{12} oznacza grupę alkilokarbonyloaminową.

Korzystnymi grupami o wzorze 16 są zwłaszcza te, w których R_{12} oznacza rodnik etylowy, rodnik fenylometrylenoaminowy lub 2-furylometrylenoaminowy.

(e). Grupy oksyminoaryloacetylowe podstawione w grupie oksyiminowej, o wzorze 18, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, a R_{13} oznacza atom wodoru, grupę alkilową, cykloalkilową, alkilokarbonyloaminową, grupę aryloaminokarbonylową o wzorze $-C(=O)-NH-R_{11}$, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, grupę alkilową zawierającą jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy cyjanowe, aminowe, nitrowe, merkaptto, alkilotio, aromatyczne grupy R_{11} opisane wyżej, grupy karboksylowe, grupy karboksylowe w postaci soli, grupy amidowe, alkoksylkarbonylowe, fenylometoksykarbonylowe, dwufenylometoksykarbonylowe, hydroksyalkoksyfosfitylowe, dwuhydroksyfosfitylowe, hydroksy-/fenylometoksy-/fosfitylowe lub dwualkoksyfosfitylowe. Korzystnymi grupami o wzorze 18 są te, w których R_{11} oznacza grupę 2-amino-4-tiazolilową oraz te, w których R_{13} oznacza rodnik metylowy, etylowy, karboksymetylowy lub 2-karboksyzopropylowy.

(f). Grupy /acyloamino/aryloacetylowe o wzorze 19, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, a R_{14} oznacza grupę o wzorze 20, w którym R_6 , R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, albo R_{14} oznacza grupę aminową, alkiloaminową, cyanoalkiloaminową, amidową, alkiloamidową, cyanoalkiloamidową lub grupę o wzorze 21, 22, 23, 24, 25 albo 26. Korzystnymi grupami o wzorze 19 są te, w których R_{14} oznacza grupę aminową lub amidową, a także te, w których R_{11} oznacza rodnik fenyloowy lub 2-tienylowy.

(g) Grupy {[3-podstawione-2-keto-1-imidazolidynylo/-karbonylo]-amino}-aryloacetylowe o wzorze 27, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, a R_{15} oznacza atom wodoru, grupę alkilosulfonylową, grupę arylometrylenoaminową o wzorze $-N=CH-R_{11}$, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, grupę o wzorze $-C(=O)-R_{16}$, w którym R_{16} oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub rodnik chlorowcoalkilowy, albo R_{15} oznacza aromatyczną grupę R_{11} opisaną wyżej, rodnik alkilowy lub rodnik alkilowy zawierający jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy nitrowe, cyjanowe, aminowe lub merkaptto. Korzystnymi grupami o wzorze 27 są te, w któ-

rych R_{11} oznacza rodnik fenylowy lub 2-tienylo-
wory, a także te, w których R_{15} oznacza atom wo-
doru, grupę metylosulfonylową, fenylometylenoami-
nową lub 2-furylometylenoaminową.

Stosowane w opisie i zastrzeżeniach określenie
„kation” oznacza jakikolwiek atom lub grupę ato-
mów o ładunku dodatnim. Podstawnik o wzorze
 $-SO_3-M^+$ przy atomie azotu w β -laktamach wy-
twarzanych zgodnie z wynalazkiem oznacza wszy-
stkie sole kwasów sulfonowych. Korzystnie wy-
tworza się sole farmakologicznie dopuszczalne, ale
można też wytwarzać i inne sole i wykorzystywać
je przy oczyszczaniu produktów lub jako produkty
przejściowe przy wytwarzaniu soli dopuszczalnych
farmakologicznie.

Część kationowa w solach wytwarzanych sposo-
bem według wynalazku może pochodzić z zasad
organicznych albo nieorganicznych. Przykładami
takich części kationowych są jony amoniowe, pod-
stawione jony amoniowe, takie jak alkiloamoniowe,
np. cztero-n-butyloamoniowe (zwane dalej w skró-
ceniu jonami czterobutyloamoniowymi), jony me-
tali alkalicznych, np. litu, sodu i potasu, jony me-
tali ziem alkalicznych, np. wapnia lub magnezu,
jony, pirydyniowe, dwucykloheksyloamoniowe, hy-
drabaminiowe, benzatiniowe i N-metylo-D-gluka-
miniowe. Jak podano wyżej, M^+ może też ozna-
czać atom wodoru.

Związki o wzorze 1 mają co najmniej jedno
centrum chiralności, a mianowicie ten atom wę-
gla w pozycji 3 pierścienia laktamowego, z któ-
rym związany jest podstawnik aminowy lub acylo-
aminowy. Stereoizomeria powodowana środkiem
chiralnym w pozycji 3 tego pierścienia laktamo-
wego odpowiada stereoizomerii wywoływanej przez
asymetryczny atom węgla w pozycji 6 penicylin
pochodzenia naturalnego, np. w penicylinie G oraz
stereoizomerii powodowanej przez asymetryczny a-
tom węgla w pozycji 7 cefamycyn pochodzenia
naturalnego, np. w cefamycynie C.

Ze względu na przyjęte zasady nazewnictwa u-
waża się, że związki o wzorze 1, w którym R_2 o-
znacza atom wodoru, mają konfigurację S, zaś te,
w których R_2 oznacza grupę alkoksylową, mają
konfigurację R. Zgodnie z wynalazkiem można ró-
wnież wytwarzać racemiczne mieszaniny związków
o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze
1 wytwarza się przez sulfonowanie związków o
wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej po-
dane znaczenie, a R_1 oznacza grupę acylową lub
grupa R_1-NH- stanowi zabezpieczoną grupę amino-
wą. W otrzymanym produkcie ewentualnie od-
szczępia się grupę zabezpieczającą grupę aminową
i/ albo atom wodoru w grupie sulfonowej przepro-
wadza w inny kation, lub związek otrzymany w
postaci soli przeprowadza znanymi sposobami w
inną sól.

Reakcję sulfonowania prowadzi się łatwo, trak-
tując związek o wzorze 2 związkiem komplekso-
wym trójtlenku siarki lub innym środkiem sulfo-
nującym, takim jak chlorosulfonian. Jako związek
kompleksowy trójtlenku siarki najczęściej stosuje
się kompleks pirydyny, lutydyny, dwumetylofor-

mamidu lub pikoliny z trójtlenkiem siarki. Zamiast
stosowania uprzednio wytworzonego związku kom-
pleksowego można wytwarzać taki związek in situ,
np. stosując jako składniki reakcji ester chlorosul-
fonylotrójmetilosililowy i pirydynę. Można też pro-
wadzić sulfonowanie wytwarzając najpierw pro-
dukt przejściowy, np. najpierw sililuje się atom
azotu w pierścieniu β -laktamu i następnie poddaje
związek sililowany reakcji wymiany, to jest wy-
miany grupy sililowej z chlorosulfonianem trójme-
tylosililowym lub podobnym związkiem. Przykła-
dami związków sililujących są związki takie jak
jednosililotrójfluoroacetamid, chlorek trójmetylosi-
lilowy/ trójetyloamina i bis-trójmetylosililotrójflu-
oroacetamid.

Zazwyczaj reakcję sulfonowania prowadzi się w
obecności organicznego rozpuszczalnika, takiego
jak pirydyna, albo mieszaniny organicznych rozpu-
szczalników, korzystnie mieszaniny rozpuszczalni-
ka polarnego, takiego jak dwumetyloformamid, z
chlorowcowanym węglowodorem, takim jak dwu-
chlorometan.

W wyniku reakcji sulfonowania otrzymuje się
początkowo sól sulfonowanego β -laktamu. Jeżeli
stosuje się związek kompleksowy pirydyny z trójt-
lenkiem siarki, to najpierw otrzymuje się sól
pirydyniową sulfonowanego β -laktamu o wzorze 1,
w którym M^+ oznacza jon pirydyniowy. Takie
związki kompleksowe można przekształcać w in-
ne sole kwasów sulfonowych znanymi sposobami,
np. za pomocą żywicznych wymienniczy jonów,
przez krystalizację lub ekstrakcyjną wymianę jo-
nów. Przemiany takie można też wykorzystać do
oczyszczania produktów. Sól z pirydyną przeksz-
tałca się w sól potasową działając fosforanem po-
tasowym lub solą etylopotasową kwasu pentano-
karboksylowego, a przemianę w sól czterobutylo-
amoniową prowadzi się za pomocą wodorosiarcz-
anu czterobutyloamoniowego. Z soli pirydyniowej
można wytwarzać związek, w którym M^+ ozna-
cza atom wodoru, korzystnie działając kwasem
mrówkowym. Jeżeli związek poddawany sulfono-
waniu zawiera grupę aminową, to korzystnie jest
zabezpieczyć ją przed sulfonowaniem. Na przykład,
sulfonowaniu poddaje się związek o wzorze 28, w
którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znacze-
nie, to jest związek o wzorze 2, w którym grupa
aminowa jest zabezpieczona grupą benzyloksykar-
bonylową i po reakcji sulfonowania odszczępia
się znanymi metodami grupę zabezpieczającą, o-
trzymując związek o wzorze 1a, w którym R_2 , R_3 ,
 R_4 i M^+ mają wyżej podane znaczenie, to jest
związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom
wodoru.

Można oczywiście stosować i inne grupy zabez-
pieczające grupę aminową, np. grupę III-rzęd.
butyloksykarbonylową, zwykłą grupę acylową, ta-
ką jak grupa acetylowa, benzoilowa, fenylacety-
lowa, trójfenylometylowa, albo można przekształ-
cać grupę aminową w grupę azydkową. Żadana
grupę acylową R_1 wprowadza się do β -laktamu
znanymi metodami acylowania. Na przykład, w
celu przekształcenia związku o wzorze 1a, w zwią-
zek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę acy-

lową, działa się kwasem karboksylowym o wzorze R_1OH , w którym R_1 oznacza grupę acylową, albo halogenkiem lub bezwodnikiem takiego kwasu. Gdy R_2 oznacza grupę alkoksylową, wówczas korzystnie acyluje się za pomocą chlorku lub bromku kwasowego. Reakcja acylowania kwasem karboksylowym przebiega najkorzystniej w obecności karbodwuimidu, takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid, a także substancji zdolnej do wytwarzania in situ estru zdolnego do reakcji, takiego jak N-hydroksybenzotriazol. Gdy grupa acylowa R_1 zawiera grupę funkcyjną zdolną do reakcji, np. grupę aminową lub grupę karboksylową, może zajść konieczność uprzedniego zabezpieczenia takiej grupy i wówczas po reakcji acylowania usuwa się grupę zabezpieczającą.

Gdy R_2 oznacza niższą grupę alkoksylową, można postępować w ten sposób, że grupę tę wprowadza się w znany sposób dopiero po reakcji sulfonowania lub przed tą reakcją. W tym celu chloruje się acylowany atom azotu w pozycji 3 i następnie na wytworzony związek o wzorze 29, w którym R_3 , R_4 i M^+ mają wyżej podane znaczenie, działa niższym alkanolanem, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_3 , R_4 i M^+ mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza niższą grupę alkoksylową. W procesie tym można też stosować grupy acylowe będące grupami zabezpieczającymi grupę aminową. Grupy te można następnie odszczepić, wytwarzając związki o wzorze 1a.

Związki o wzorze 2, będące w procesie według wynalazku produktami wyjściowymi, można wytwarzać przez zamykanie pierścienia w związkach o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a V oznacza grupę dającą się łatwo odszczepiać.

Związki o wzorze 2 można też wytwarzać z takich znanych związków jak kwasy 6-aminopenicylanowe i kwasy 7-aminocefalosporanowe, ewentualnie zawierające w pozycji 6 lub 7 grupę alkoksylową, to jest związki o wzorze 30 lub 31, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową. Ze związków tych, dostosowując odpowiednie sposoby podane np. w Chem. Soc. Special Publication nr 28, str. 288 (1977) i The Chemistry of Penicillins, Princeton Univ. Press. str. 257 oraz Synthesis, str. 494 (1977), można wytwarzać 3-amino-2-azetydynony.

W pierwszej fazie tego procesu kwas 6-aminopenicylanowy lub kwas 7-aminocefalosporanowy odsiarcza się redukując wodorem w obecności niklu Raneya. Reakcję tę prowadzi się w środowisku wodnym, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, otrzymując związek o wzorze 32. Przez zastąpienie grupy karboksylowej w tym związku grupą octanową i następnie hydrolizę otrzymuje się 3-amino-3-alkoksy-2-azetydynon o wzorze 32, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową i R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkoksylową. Traktując związek o wzorze 32 octanem miedziowym i cztero-octanem ołowiu w organicznym rozpuszczalniku, np. w acetonitrylu, zastępuje się grupę karboksylową grupą octanową. Związek ten można hydrolizować

węglanem potasowym w obecności wodoru borosodowego. Grupę sulfonową można wprowadzać w pozycję 1 związku o wzorze 32 działając kompleksowym związkiem dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki.

3-azydo-2-azetydynon będący produktem wyjściowym można wytwarzać przez reakcję pochodnej olefiny o wzorze 33, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, z izocyjanianem chlorowcosulfonylu, korzystnie z izocyjanianem chlorosulfonylu o wzorze $O=C=N-SO_2$ -chlorowec i następnie redukcijną hydrolizę otrzymanego azetydynonu o wzorze 34, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca. W ten sposób otrzymuje się nie podstawiony przy atomie azotu β -laktam o wzorze 35, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Szczegółowy opis kolejnych faz tego procesu podano np. w Chem. Soc. Rev. 5, 181 (1976) i J. Org. Chem., 35, 2043 (1970).

Grupa azydkową można wprowadzać w pozycję 3 związku o wzorze 35 działając azydkiem arylosulfonowym np. azydkiem toluenosulfonowym, przy czym otrzymuje się wyjściowy azetydynon o wzorze 36, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Korzystnie jest najpierw zabezpieczyć azetydynowy atom azotu grupą silylową, np. III-rzęd.butylodwumetylosilylową lub III-rzęd.butylodwufenylosilylową, a następnie powodować powstawanie anionu w pozycji 3 pierścienia przez działanie mocną zasadą organiczną, np. dwuizopropylaminolitem, w niskiej temperaturze i przez traktowanie anionu azydkiem toluenosulfonylu. Otrzymany produkt pośredni traktuje się chlorkiem trójmetylosilylowym i następnie poddaje kwaśnej hydrolizie lub fluorkowej solwolizie grupę zabezpieczającą atom azotu i otrzymuje się związek o wzorze 36.

Związki o wzorze 36 można też wytwarzać w ten sposób, że aminę o wzorze 37 lub 38 najpierw poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze $R_3CH=O$, wytwarzając odpowiednią zasadę Schiffa, do której przyłącza się następnie i cyklizuje wraz ze zdolnym do reakcji kwasem azydooctowym, otrzymując 3-azydo-2-azetydynon o wzorze 39, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę o wzorze 40 a lub 40b. Przez usuwanie grupy Q w środowisku utleniającym otrzymuje się związek o wzorze 36.

3-acyloamino-2-azetydynony można wytwarzać redukując najpierw związek o wzorze 36, przeprowadzając go w 3-amino-2-azetydynon, który następnie acyluje się.

Jak wspomniano wyżej, związki, w których R_2 oznacza niższą grupę alkoksylową, można wytwarzać z odpowiadających im związków, w których R_2 oznacza atom wodoru. Przez chlorowanie amidowego atomu azotu w związku nie zawierającym grupy alkoksylowej R_2 wytwarza się produkt pośredni o wzorze 29, w którym R_3 , R_4 i M^+ mają wyżej podane znaczenie. Taka reakcja chlorowania jest znana i prowadzi się ją np. przy użyciu podchlorynu III-rzęd.butylu, podchlorynu sodowego lub chloru, w środowisku rozpuszczalnika organi-

cznego, np. niższego alkanolu, takiego jak metanol, albo w układzie rozpuszczalników o 2 fazach, np. woda z chlorkiem metylenu w obecności zasady, takiej jak dziesięciowodny czteroboran sodowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w obniżonej temperaturze.

Przez reakcję produktu pośredniego o wzorze 36 z środkiem alkoksylującym, np. alkanolanem metalu alkalicznego, wytwarza się związek o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę alkoksylową, przy czym równocześnie otrzymuje się enancjomer tego związku. Reakcję tę można prowadzić w rozpuszczalniku organicznym, np. polarnym, takim jak dwumetyloformamid, w obniżonej temperaturze.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę alkoksylową, polega na tym, że alkoksyluje się związek o wzorze 2, w którym grupa R_1-NH oznacza grupę karbaminową (to jest R_1 oznacza grupę benzyloksykarbonylową) i R_2 oznacza atom wodoru, a R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są aktywne przeciw licznyim organizmom Gram-ujemnym i Gram-dodatnim. Szczególnie aktywne są związki o wzorze 1, w którym R_3 i/lub R_4 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe, zwłaszcza rodniki metylowe. Związki o wzorze 1 można stosować jako środki do zwalczania zakażeń bakteryjnych, w tym zakażeń przewodu moczowego i układu oddechowego u ssaków, a mianowicie u ludzi i zwierząt, np. zwierząt domowych i hodowanych. Dzienna dawka tych związków wynosi około 1,4–350 mg/kg, korzystnie 14–100 mg/kg. Do podawania tych związków można stosować wszystkie metody stosowane przy podawaniu penicylin i cefalosporyn, a więc można podawać je doustnie, dożylnie, domięśniowo lub w postaci czopków.

Wynalazek jest zilustrowany w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Sól potasowa /S/-N-/2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-feniloacetamidu.

Sposób 1

A. 1-[1R/-karboksy-2-metylopropylo/-2-keto-/3S/-{fenylo[acetylo/amino/]}-azetydyny.

Nikiel Raneya przemycia się w ciągu kilku godzin wodą aż do uzyskania odpływającej wody o wartości pH 7,6. Stosuje się objętość wody 5–6 razy większą od objętości niklu i oddziela przez dekantację. Do roztworu 9,0 g penicyliny G (Na^+) w 500 ml wody dodaje się 54 g (90 ml) niklu Raneya i kolbę zawierającą tę mieszaninę wyposaża się w chłodnicę zwrotną, zanurza w kąpeli o temperaturze 155°C i utrzymuje w stanie wrzenia mieszaniny w ciągu 15 minut. Następnie chłodzi się niezwłocznie kolbę w lodowatej wodzie, odsącza nikiel Raneya przez celit, doprowadza wartość pH przesączu do 3 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego, zateża roztwór do objętości około 150 ml i chłodzi. Oleista warstwa krystalizuje przy pocieraniu ścianek precikiem. Otrzymany osad odsącza się, przemycia wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C w ciągu 3 godzin, otrzymując 3,83 g związku podanego w tytule tego ustępu.

B. 1-[acetyloksy-2-metylopropylo/-2-keto-/3S/-{fenylo[acetylo/amino/]}-azetydyna.

Do zawiesiny 608 mg (2 mmole) związku wytworzonego w sposób podany w ustępie A w 20 ml bezwodnego acetonitrylu wprowadza się przez bełkotkę w ciągu 15 minut azot i miesza zawiesinę. W celu rozpuszczenia składnika reakcji w całości, kolbę z mieszaniną utrzymuje się w ciągu kilku minut w łaźni wodnej o temperaturze 40–45°C. Następnie usuwa się kąpiel, dodaje do mieszaniny 182 mg (1 mmol) sproszkowanego jednowodnianu octanu miedziowego, miesza w ciągu 1 minuty i dodaje 886 mg (2 mmole) czteroctanu ołowiu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut. Roztwór w acetonitrylu dekantuje się od osadu, przemycia osad octanem etylu, łączy przesącz z popłuczynami i odparowuje do sucha.

Pozostałość miesza się z octanem etylu i wodą, odziera warstwę organiczną, przemycia kolejno wodą (3 razy), wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego o wartości pH 7 i wodą, a następnie suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 5151 mg produktu, który bez oczyszczania stosuje się w dalszej fazie procesu.

C. 2-keto-/3S/-{fenylo[acetylo/amino/]}-azetydyna.

911 mg (2,86 mmola) produktu otrzymanego w sposób opisany w ustępie B rozpuszcza się w 21 ml metanolu, dodaje 3,5 ml wody i 383 mg (2,86 mmola) węglanu potasowego, miesza się w atmosferze azotu w ciągu 1 minuty i dodaje 169 mg (4,30 mmola) wodoru borosodowego. Następnie miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza się z octanem etylu i z małą ilością wody, doprowadza wartość pH do 2,5 i rozdziela warstwy.

Warstwę organiczną przemycia się przy wartości pH 7,0 wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i małą ilością wody i następnie suszy i odparowuje, otrzymując 493 mg surowego produktu. Po przekrystalizowaniu z małej ilości octanu etylu otrzymuje się 250 mg (43% wydajności teoretycznej) żądanego produktu krystalicznego.

D. Sól potasowa /S/-N-/2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-feniloacetamidu.

215 mg (1,35 mmola) kompleksu pirydyna. SO_2 dodaje się mieszając do roztworu 251 mg (1,23 mmola) produktu wytworzonego w sposób opisany w ustępie C w 2 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i 2 ml bezwodnego chlorku metylenu w atmosferze azotu i w temperaturze pokojowej, po czym miesza się w ciągu 3 godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość miesza się z chlorkiem metylenu i wodą, dodaje 2n roztworu wodorotlenku potasowego aż do uzyskania wartości pH 6,5 i rozdziela warstwy. Warstwę wodną przemycia się 3 razy chlorkiem metylenu, przesącza i odparowuje do sucha. Pozostałość miesza się z 20 ml metanolu, odsącza siarczan potasowy i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość miesza się z 10–15 ml metanolu, odsącza substancję stałą i suszy, otrzymu-

jąc 49 mg związku podanego w tytule przykładu. Sól ta topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 189°C. Widmo produktu wykazuje takie same cechy jak widmo produktu otrzymanego niżej opisanym sposobem 2.

Analiza. Wzór $C_{11}H_{11}N_2O_5SK$.

%C %H %N %S

obliczono: 40,99 3,44 8,69 3,93

znaleziono: 45,96 3,83 9,86 3,99.

Sposób 2

Roztwór 660 mg soli potasowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylo-metoksy/karbonylo]amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład III) w 13 ml wody miesza się w atmosferze wodoru w ciągu 2 godzin z 200 mg 10% palladu na węglu drzewnym, po czym odsąca się katalizator, przesącza rozcieńcza taką samą objętością acetonu i chłodzi w kąpieli lodowej. Po upływie 30 minut dodaje się chlorku fenyloacetylu (8 porcji po 40 μ l) i tyle 10% roztworu wodorowęglanu potasowego, aby uzyskać wartość pH 5,2–5,8. Po upływie 40 minut roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając aceton i podaje na kolumnę 200 ml HP-20. Eluuje się wodą i następnie wodą z acetonem (9:1), łączy frakcje, które w badaniu metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazują zawartość produktu (metoda Rydona) i odparowuje, otrzymując 160 mg surowego produktu. Po przekrystalizowaniu z metanolu z eterem otrzymuje się 101 mg związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 210°C.

Analiza. Wzór $C_{11}H_{11}N_2O_5SK \cdot \frac{1}{2} H_2O$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 39,86 3,65 8,45 9,68 11,80

znaleziono: 40,01 3,37 8,59 9,59 11,98.

NMR (D_{2O}) 3,66 (s, 3), 3,67 (dd, J = 6,4), 3,90 (t, J = 4,90 (dd, J = 6,4), 7,36 ppm (m, 5).

Sposób 3

Do roztworu 121 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) w 3 ml bezwodnego chlorku metylenu dodaje się 40 mg kwasu fenylooctowego i 61 mg dwucykloheksylokarbodiimidu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin i przesącza w celu usunięcia dwucykloheksylomocznika.

Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i wytrąca związek podany w tytule przykładu przez dodanie 5 ml acetonu nasyconego jodkiem potasowym. Po oddzieleniu osad przemywa się 3 razy acetonem i suszy, otrzymując 48 mg produktu, którego widmo wykazuje takie same cechy jak widmo produktów otrzymanych sposobami 1 i 2.

Sposób 4

Roztwór 2,83 g soli pirydyny z kwasem /S/-2-keto-3-{[fenylo-metoksy/karbonylo]amino}-1-azetydynosulfonowym (patrz przykład II) w 36 ml wody miesza się w atmosferze wodoru z 707,5 mg 10% palladu na węglu drzewnym aż do pochłonięcia 175 ml wodoru, to jest w ciągu 2 godzin.

Następnie odsąca się katalizator, przesącza chłodzi do temperatury 0°C i rozcieńcza 46 ml aceto-

nu, a dodając zimny 10% roztwór wodorowęglanu potasowego doprowadza się wartość pH mieszaniny od 4,25 do 6,7. Następnie wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 2,4 ml chlorku fenyloacetylowego w 10 ml acetonu i równocześnie dodaje się zimny 10% roztwór wodorowęglanu potasowego tak, aby utrzymać wartość pH mieszaniny 5,2–5,8.

Po upływie 45 minut mieszaninę rozcieńcza się 93 ml 0,5 M roztworu fosforanu potasowego (wartość pH=4,2) i odparowuje aceton, przesącza, przemycza sączek wodą, łączy przesącza z popłuczynami i podaje na kolumnę z 450 ml HP-20. Eluuje 1 litrem 0,5 M roztworu fosforanu potasowego (wartość pH=4,2), 1 litrem wody i następnie 2,5 litrami mieszaniny wody z acetonem 9:1 otrzymuje się z frakcji 14–19 (frakcje 1–15 miały objętość 200 ml, a frakcje 16–21 100 ml) 1,285 g związku podanego w tytule przykładu. Widmo produktu ma cechy takie same jak widma produktów otrzymanych sposobami 1, 2 i 3.

Przykład II. Sól kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylo-metoksy/karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego z pirydyną (1:1).

Sposób 1

A. 1-[1R/-karboksy-2-metylopropylo]-2-keto-3S/-{[fenylo-metoksy/karbonylo]-amino}-azetydyna.

Zawiesinę 12,98 g (0,06 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego w 140 ml wody zawierającej 5,18 g wodorowęglanu sodowego miesza się z wodą w ciągu około 10 minut, w celu uzyskania roztworu, dodaje się przy silnym mieszaniu, jako jedną porcję, do zawiesiny niklu Raneya w wodzie w kąpieli olejowej o temperaturze 70°C. Nikiel Raneya wilgotności 130 g przemywa się uprzednio wodą do uzyskania wartości pH 8,0. Objętość zawiesiny niklu wynosi 260 ml. Po upływie 15 minut mieszaninę chłodzi się, przesącza, do przesącza dodaje 5,18 g wodorowęglanu sodowego i roztwór 11,94 g (0,07 mola) chloromrówczanu benzylu w 12 ml acetonu. Po upływie 30 minut roztwór zakwasza się do wartości pH 2,5 i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg organiczny odparowuje się, pozostałość rozciera z eterem i heksanem, otrzymując 6,83 g związku podanego w tytule tego ustępu.

B. 1-[/acetyloksy/-2-metylopropylo]-2-keto-3S/-{[fenylo-metoksy/karbonylo]-amino}-azetydyna.

Roztwór 6,83 g (0,0213 mola) kwasu otrzymanego w sposób opisany w ustępie A w 213 ml acetonitrylu traktuje się 1,95 g (0,0107 mola) jednowodzianu octanu miedziowego i 9,5 g (0,0213 mola) czteroocetanu ołowiu. Otrzymaną zawiesinę miesza się w kąpieli olejowej o temperaturze 65°C i wprowadza strumień azotu aż do zakończenia reakcji, po czym przesącza się, osad przemywa octanem etylu, przesącza z popłuczynami odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość miesza z 100 ml octanu etylu i 100 ml wody. Po doprowadzeniu wartości pH mieszaniny do 7 oddziela się warstwę organiczną, suszy i odparowuje otrzymując 6,235 g związku podanego, w tytule tego ustępu.

C. Ester fenylometyloowy kwasu /S/-2-keto-3-azetydynylo/-karbaminowego.

3,12 g (0,0093 mola) produktu otrzymanego w sposób podany w ustępie B rozpuszcza się w 70 ml metanolu i 7 ml wody, chłodzi do temperatury -15°C, dodaje 1,33 g węgla potasowego i 349 mg wodoru borosodowego i miesza w temperaturze od -15°C do 0°C. Po zakończeniu reakcji (około 2 godzin) mieszaninę zobojętnia się 2n HCl do wartości pH 7 i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym doprowadza wartość pH koncentratu do 5,8 nasycia chlorkiem sodowym i ekstrahuje 3 razy octanem etylowym. Organiczny wyciąg odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z pozostałością otrzymaną w drugiej, analogicznej próbie i rozciera z eterem, otrzymując 3,30 g estru podanego w tytule tego ustępu.

D. Sól kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynylosulfonowego z pirydyną.

Sposób 1

440 mg (0,002 mola) produktu otrzymanego w sposób opisany w ustępie C rozpuszcza się w 2 ml bezwodnego chlorku metylenu i 12 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i miesza w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu z 350 mg (0,0022 mola) kompleksu pirydyna-SO₂. Następnie odprowadza się główną część rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera się z octanem etylu, otrzymując 758 mg stałego produktu, będącego głównie związkiem podanym w tytule tego ustępu.

NMR (D₂O-CD₃OD) 3,63 (1H, dd, J=6,4), 3,90 (1H, t, J=6), 4,85 (1H, dd, J=6,4), 5,10 (2H, S), 7,27 (5H, S), 8-0-9,0 ppm (m's 5H).

Sposób 2

18,87 g estru chlorosulfonylotrójmetilosililowego wkrapla się w temperaturze -20°C do 7,9 g bezwodnej pirydyny i miesza w atmosferze azotu. Po zakończeniu wkraplania miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje trójmetylochlorosilan pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się roztwór 20 g produktu wytworzonego w sposób podany w ustępie C sposobu 1 w 120 ml dwumetyloformamidu i 120 ml chlorku metylenu i miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3,5 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość krystalizuje przez dodanie octanu etylowego. Otrzymuje się 31 g produktu identycznego z produktem wytworzonym sposobem 1.

Przykład III. Sól potasowa kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

135 mg soli kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego z pirydyną (patrz przykład II) rozpuszcza się 2 ml 0,5 M roztworu KH₂P0₄, którego wartość pH doprowadzono za pomocą 2n KOH do 5,5 i mieszaninę podaje na kolumnę z 25 ml HP-20AG. Eluuje się 100 ml roztworu buforowego, 200 ml wo-

dy i 100 ml acetonu z wodą 1:1 i zbiera frakcje 14-15 (po 25 ml), które badane metodą Rydona okazują wysoką aktywność. Po odparowaniu tych frakcji otrzymuje się 80 mg soli podanej w tytule przykładu, której dane charakterystyczne z danymi produktu wytworzonego w opisany niżej sposób 2.

Sposób 2

600 mg soli kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego z pirydyną (patrz przykład II) rozpuszcza się w 2 ml wody i miesza z 15 ml roztworu buforowego jednozasadowego fosforanu potasowego o wartości pH 5,5. Wytwarza się zawiesina, którą chłodzi się do temperatury 0°C, odsącza osad, przemywa go zimnym roztworem buforowym, zimnym 50% etanolem z eterem, otrzymując sól podaną w tytule przykładu.

Analiza wykazuje, że sól ta zawiera nadmiar jonu potasowego. 280 mg tej soli rozpuszcza się w 10 ml wody i podaje na kolumnę z 100 ml HP-20. Eluuje się 200 ml wody i następnie wodą z acetonem (9:1). Zbiera się frakcje po 50 ml i po odparowaniu frakcji otrzymuje się stały produkt, z którego po roztarciu z acetonem, odsączeniu i wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 164 mg związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 193-196 °C.

Analiza Wzór C₁₁H₁₁N₂O₆SK . 1/2 H₂O.

%C %H %N %S %K

obliczono: 38,02 3,48 8,06 9,23 11,25

znaleziono: 38,19 3,24 8,15 9,12 11,53.

NMR (D₂O) 3,69 (1H, dd, J=6,4), 3,91 (1H, t, J=6), 4,76 (1H, m), 5,16 (2H, S), 7,43 ppm (5H, S).

Sposób 3

20,0 g estru fenylometyloowego kwasu /S/-2-keto-3-azetydynylo/-karbaminowego (patrz przykład IIC) miesza się z 200 ml acetonitrylu i do otrzymanej zawiesiny dodaje 21,6 ml (25,3 g) monotrójmetylosililotrójfluoroacetamidu i ogrzewa mieszaninę mieszając w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny.

Następnie chłodzi się w kąpieli lodowej do temperatury 0°C, wkrapla 17,2 g chlorosulfonianu trójmetylosililowego i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin, po czym dodaje się 24,2 g pentanokarboksylanu potasowoetylowego w 100 ml butanolu i miesza dalej w ciągu 1 godziny. Otrzymaną zawiesinę wlewa się do 1 litra bezwodnego eteru dwuetylowego, odsącza osad, suszy go pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza w 500 ml wody, dodaje węgla potasowego aż do uzyskania wartości pH 5,0 i przesącza. Przesącz liofilizuje się otrzymując 19,4 g surowego produktu, który zawiera małe ilości chlorku potasowego, dające się usunąć chromatograficznie. Widmo produktu jest identyczne z widmem produktu wytworzonego sposobem 2.

Przykład IV. Sól czterobutyloaminowa kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (1:1).

Sposób 1

34,3 g soli kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego z pirydyną (1:1) rozpuszcza się w 800 ml wody, klaruje

roztwór węglańu aktywowanym, dodaje roztwór 30,7 g wodorosiarczanu czterobutyloamoniowego w 80 ml wody i za pomocą 1n KOH doprowadza wartość pH roztworu do 5,5.

Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania objętości około 200 ml, odsącza osad soli czterobutyloamoniowej i suszy go pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu z wody, albo po rozpuszczeniu w chlorku metylenu, przesączeniu i wytrąceniu eterem otrzymuje się 34,3 g produktu topniejącego w temperaturze 108–110°C.

Sposób 2

20,2 g soli potasowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylo-metoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego, (patrz przykład III) rozpuszcza się w 500 ml wody, przesącza, dodaje 20,3 g wodorosiarczanu czterobutyloamoniowego w 100 ml wody i tyle 1n KOH, aby uzyskać wartość pH 5,5. Następnie zdejmuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 100 ml i odsącza wytrąconą sól czterobutyloamoniową. Produkt rozpuszcza się w 30 ml chlorku metylenu, przesącza i wytrąca przez dodanie eteru.

Otrzymuje się 21 g produktu o temperaturze topnienia 109–111°C.

Przykład V. Ester fenylo-metylowy i sól potasowa (1:1) kwasu /3S/- α -{[2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/amino]karbonylo}-benzenooctowego.

A. /S/-3-amino-2-azetydynon.

3 g estru fenylo-metylowego kwasu /S/-2-keto-3-azetydynylo/-karbaminowego (patrz przykład IIC) uwodornia się w 100 ml metanolu w obecności 1 g palladu na węglu drzewnym i po pochłonięciu teoretycznie obliczonej ilości wodoru odsącza się katalizator i przesącz odparowuje do sucha. Po odstaniu pozostałości krystalizuje i otrzymuje się 1,1 g produktu.

B. Ester fenylo-metylowy kwasu /3S/- α -{[2-keto-azetydynylo/-amino]karbonylo}-benzenooctowego.

3,0 g azetydynonu otrzymanego w sposób opisany w ustępie A rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury 0°C, dodaje 4,5 g N-metylomorfoliny i następnie wkrapla mieszając 10,8 g estru fenylo-metylowego kwasu α -chlorokarbonylo/benzenooctowego w 50 ml acetonitrylu.

Następnie miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 16 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 100 ml wody. Wodną zawiesinę ekstrahuje się 2 porcjami po 100 ml chlorku metylenu, wyciąg przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego, 2n kwasem fosforowym i wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu z eterem naftowym, otrzymując 8,7 g żądanego estru o temperaturze topnienia 164–166°C.

C. Ester fenylo-metylowy i sól potasowa (1:1) kwasu /3S/- α -{[2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-amino]karbonylo}-benzenooctowego.

6,9 g estru otrzymanego w sposób opisany w ustę-

pie B miesza się z 150 ml acetonitrylu, dodaje 5,7 g monotrójmetylosililotrójfluoroacetamidu i miesza roztwór w temperaturze 50°C w ciągu 30 minut, po czym chłodzi do temperatury 0°C i wkrapla 3,9 g chlorosulfonianu trójmetylosililowego. Następnie utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 50°C w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi do temperatury 20°C, dodaje 7,6 g pentanokarboksylanu potasowo-etylowego w 10 ml butanolu i miesza w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 300 ml eteru, odsącza wytrącony produkt, miesza go z 100 ml bezwodnego acetonitrylu w ciągu 30 minut i odsącza, otrzymując 4,5 g produktu podanego w tytule przykładu. Produkt ten topnieje w temperaturze 118–120°C. Oczyszcza się go dalej chromatografując na HP 20 i następnie liofilizując właściwe frakcje. Czysty produkt topnieje w temperaturze 188–190°C.

Przykład VI. Sól potasowa kwasu /S/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

2 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylo-metoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład IV) rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i uwodornia w ciągu około 30 minut w obecności 1 g 10% palladu na węglu drzewnym, po czym odsącza się katalizator i odparowuje dwumetyloformamid, otrzymując produkt podany w tytule tego ustępu. Produkt ten ma konsystencję oleistą.

NMR (CDCl₃) 3,82 (1H, t, J=5,5), 4,05 (d, 1H, dd, J=5,5) 2,5 cps.

B. Sól potasowa kwasu /S/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

2 g soli otrzymanej w sposób opisany w ustępie A, 0,5 g kwasu aminotiazolooctowego i 0,14 g hydroksybenzotriazolu miesza się w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i wkrapla 0,7 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml dwumetyloformamidu. Po zakończeniu wkraplania miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze 20°C, następnie odsącza mocznik i z przesącza odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość traktuje się roztworem nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu w temperaturze pokojowej i po upływie 15 minut dodaje się 200 ml eteru dwumetylowego. Wytrącony osad odsącza się, suszy i oczyszcza chromatograficznie na kolumnie z 300 ml HP-20, eluując wodą. Otrzymuje się 850 mg produktu podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze > 300°C.

Przykład VII. Sól potasowa kwasu /3S/±/[2-3-{[formyloksy/-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) w 100 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 2 ml tlenu propylenu chłodzi się do temperatury 0°C i mieszając wkrapla się roztwór chlorku kwasu O-formylo-migdałowego w 100 ml acetonitrylu.

Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość traktuje się roztworem 2 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 15 ml acetonu. Po dodaniu 200 ml eteru krystalizuje sól podana w tytule przykładu. Otrzymuje się 1,5 g produktu, który po oczyszczeniu chromatograficznym na HP 20 topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 180–185°C.

Przykład VIII. Sól potasowa kwasu [3S/+/-]-3-{[formyloksyfenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie VII, ale stosując chlorek kwasu D-O-formylomigdałowego zamiast chloru kwasu O-formylomigdałowego. Produkt topnieje w temperaturze 120–125°C.

Przykład IX. Sól potasowa kwasu [3S/-/-]-3-{[formyloksy/-fenyloacetylo]-amino}-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VII, ale stosując chlorek kwasu L-O-formylomigdałowego zamiast chloru kwasu O-formylomigdałowego. Produkt zawiera 1 mol wody krystalizacyjnej i topnieje w temperaturze 204–205°C, a po ostrożnym wysuszeniu topnieje w temperaturze 228–230°C.

Przykład X. Sól potasowa kwasu /S/-2-keto-3-[1-keto-oktylo/-amino]-azetydynosulfonowego.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) w 100 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 2 ml tlenu propylenu chłodzi się do temperatury 0°C i mieszając wkrapla roztwór 0,8 g chlorku kwasu kaprylowego w 20 ml bezwodnego acetonu, po czym miesza się w ciągu 30 minut, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość traktuje 2 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 15 ml acetonu. Następnie odparowuje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 5 ml wody i chromatografuje na 300 ml żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Po liofilizacji właściwej frakcji otrzymuje się 0,9 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 173–180°C.

Przykład XI. Sól potasowa kwasu [3S/Z/-]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[hydroksy/fenylometoksy/-fosfinylo]-metoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

0,8 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) w 30 ml dwumetyloformamidu, 0,9 g kwasu /Z/-2-amino- α -{[hydroksy/fenylometoksy/-fosfinylo]-metoksy]-imino}-4-tiazolooctowego, 0,3 g hydroksybenzotriazolu i 0,7 g dwucykloheksylokarboduimidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, po czym odsąca się wytrącony mocznik i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość traktuje się równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 10 ml acetonu i odsąca sól podaną w tytule przykładu. Produkt oczyszcza się na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą.

Otrzymuje się 500 mg czystego produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 210–215°C.

Przykład XII. Sól potasowa kwasu [3S/Z/-]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-etoksyimino/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml dwumetyloformamidu, 0,6 g hydroksybenzotriazolu, 1 g dwucykloheksylokarboduimidu i 0,8 g kwasu /Z/-2-amino- α -etoksyimino/-4-tiazolooctowego miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 24 godzin, po czym odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w acetonie, odsąca mocznik i do przesączu dodaje 2 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu. Następnie dodaje się 200 ml eteru, odsąca wytrącony osad i oczyszcza otrzymany produkt chromatograficznie na kolumnie HP-20, eluując wodą. Otrzymuje się 1,1 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 180–185°C.

Przykład XIII. Sól potasowa kwasu [3S/E/-]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-etoksyimino/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się sposobem analogicznym do podanego w przykładzie XII, ale stosując kwas /E/-2-amino- α -etoksyimino/-4-tiazolooctowego zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -etoksyimino/-4-tiazolooctowego. Po liofilizacji otrzymuje się produkt topniejący w temperaturze 160–170°C.

Przykład XIV. Sól potasowa kwasu [3S/Z/-]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-2,2,2-trójlfluoroetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do podanego w przykładzie XII, ale stosując kwas /Z/-2-amino- α -[2,2,2-trójlfluoroetoksy/-imino]-4-tiazolooctowy zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -etoksyimino/-4-tiazolooctowego. Po liofilizacji otrzymuje się produkt topniejący w temperaturze 160–170°C.

Przykład XV. Sól potasowa kwasu /S/-2-keto-3-[1-keto-propylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i 4 ml tlenu propylenu chłodzi się mieszając do temperatury 0°C i w tej temperaturze wkrapla się 0,5 g chlorku kwasu propionowego w 10 ml acetonitrylu, po czym miesza się w ciągu 2 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 5 ml acetonu. Po dodaniu eteru krystalizuje osad, który odsąca się, otrzymując po wysuszeniu 0,8 g produktu o temperaturze topnienia 135–140°C.

Sposób 2

4 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład IV) uwodornia się w 100 ml eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego w obecności 1 g palladu na węglu drzewnym. Uwodornianie trwa 2,5 godziny, po czym

odsącza się katalizator, dodaje 2 ml tlenku propylenu, chłodzi do temperatury 0°C i mieszając dodaje 0,5 g chlorku kwasu propionowego w 10 ml bezwodnego eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego. Po upływie 30 minut odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu. Następnie dodaje się eteru, odsącza wykrystalizowany osad i przekrystalizowuje go z wody z acetonem, otrzymując 0,9 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 156–160°C.

Przykład XVI. Sól potasowa kwasu [3S/+/-]-3-[[hydroksyfenyloacetylo/-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego. 1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 16 godzin z 1,5 dwucykloheksylokarbodwuimidu, 0,5 g hydroksybenzotriazolu i 0,6 g kwasu migdałowego, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w acetonie.

Roztwór przesącza się w celu oddzielenia mocznika i przesącz traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego, a następnie przez dodanie eteru wytrąca się produkt podany w tytule przykładu. Otrzymuje się 1,4 g surowego produktu, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 138–140°C.

Przykład XVII. Sól potasowa kwasu /S/-3-[[cyjanometylo/-tio]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) i 0,72 g kwasu /cyjanometylo/-tio]-octowego rozpuszcza się w 70 ml acetonitrylu i wkrapla roztwór 1,04 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w acetonitrylu, po czym miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 16 godzin, odsącza wytrącony dwucykloheksylokarbodwuimidek i przesącz odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie i dodając nasycony roztwór jodku potasowego w acetonie wytrąca się produkt podany w tytule przykładu. Otrzymuje się 1,1 g produktu o temperaturze topnienia 150–155°C.

Przykład XVIII. Sól potasowa kwasu /S/-2-keto-3-[[1H-tetrazolilo-1-acetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 0,005 mola soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) w 70 ml dwumetyloformamidu dodaje się 0,77 g kwasu 1H-tetrazolo-1-octowego i roztwór 1,13 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 5 ml dwumetyloformamidu, po czym miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml acetonu i dodaje 0,006 mola nadfluorobutanosulfonianu sodowego w acetonie. Otrzymuje się 1,5 g związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 170–175°C.

Przykład XIX. Sól potasowa kwasu /S/-2-ke-

to-3-[[2H-tetrazolilo-2-acetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVIII, stosując zamiast kwasu 1H-tetrazolo-1-octowego kwas 2H-tetrazolo-2-octowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 175–177°C.

Przykład XX. Sól potasowa kwasu /S/-2-keto-3-[[2-tienyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób podany w przykładzie XVIII, stosując zamiast kwasu 1H-tetrazolo-1-octowego kwas 2-tienooctowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 180–190°C.

Przykład XXI. Sól potasowa kwasu [3S/Z/-]-3-[[2-amino-4-tiazolilo/-metoksyimino/-acetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól czterobutyloamonioową kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego, wytworzoną z 7,9 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego w sposób podany w przykładzie VI A, chłodzi się do temperatury 0°C, dodaje 3,53 g kwasu /Z/-2-amino- α -metoksyimino/-4-tiazolooctowego i następnie roztwór 3,27 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml dwumetyloformamidu i miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 16 godzin.

Następnie przesącza się, z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w acetonie i przesącza. Do przesączu dodaje się 60 ml 10% roztworu nadfluorobutanosulfonianu potasowego i odsącza osad. Otrzymuje się 4,7 g surowego produktu podanego w tytule przykładu. Po oczyszczeniu na kolumnie z żywicy HP-20 o rozdrobnieniu 100–200 mesh otrzymuje się 3,0 g produktu o temperaturze topnienia 235°C.

Przykład XXII. Sól dwupotasowa kwasu /3S/- α -[[2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-amino]karbonylo]-benzooctowego. 100 mg soli potasowej estru fenylometyowego kwasu /3S/- α -[[2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-amino]-karbonylo]-benzenooctowego (patrz przykład V) rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego metanolu, dodaje 10 mg 10% palladu na węglu drzewnym i mieszaninę traktuje wodorem w ciągu 15 minut.

Następnie odsącza się katalizator, odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza pozostałość w 5 ml wody, dodając 1n wodorotlenku potasowego aż do uzyskania wartości pH 6. Po liofilizacji otrzymuje się surowy produkt podany w tytule przykładu. Produkt ten oczyszcza się chromatografując na żywicy HP-20, stosując jako eluent wodę. Otrzymuje się 60 mg czystego produktu o temperaturze topnienia 80–85°C.

Przykład XXIII. Sól potasowa kwasu /S/-3-acetyloamino/-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1.

A. Sól potasowa kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego. 169 mg soli potasowej kwasu /S/-3-benzylloksykarbonyloamino/-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład III) roz-

puszcza się w 4,0 ml wody i uwodornia wobec 37 mg 10% palladu na węglu w ciągu 100 minut, po czym odsąca się katalizator i przemywa go 50% roztworem wodnym acetonu.

B. Sól potasowa kwasu /S/-3-acetyloamino/-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór produktu wytworzonego w sposób opisany w ustępie A rozcieńcza się 3,5 ml acetonu, miesza w kąpieli lodowej, dodaje małymi porcjami w ciągu około 15 minut 320 μ l chlorku acetylu na przemian z porcjami stałego wodorowęglanu potasowego, w celu utrzymania wartości pH 6,5–7,2 i po upływie 30 minut badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w mieszaninie acetonu z kwasem octowym (19:1) oraz próba metodą Rydona wykazują, że reakcja dobiegła końca. Wówczas dodaje się 6 ml 0,5 M roztworu buforowego KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i zakwasza 2n kwasem solnym do wartości pH 4,8, po czym odparowuje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały wodny roztwór podaje na kolumnę z 50 ml HP-20 AG, otrzymując 2,197 g stałego produktu.

Produkt ten ekstrahuje się metanolem, otrzymując w wyciągu 282 mg produktu, który nadal zawiera pewną ilość soli. Produkt ten oczyszcza się przepuszczając przez kolumnę IRC-50, zakwaszenie do wartości pH 3,8 i odparowanie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z acetonem, otrzymując 64 mgżądanego produktu, zawierającego około 0,5 równoważnika nieorganicznego soli potasowych. Ostatecznie produkt wprowadza się na kolumnę z 200 ml HP-20 AG i liofilizuje z roztworu w 0,5 ml wody, otrzymując 22 mg soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt ten wysuszony pod zmniejszonym ciśnieniem stanowi bezpostaciowy proszek, który mięknie w temperaturze 100°C i topnieje w temperaturze 170–180°C.

Analiza Wzór $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_2\text{SK}$.

	%C	%H	%N	%K
obliczono:	24,38	2,87	11,37	15,9
znaleziono:	26,06	3,14	9,96	18,04

Sposób 2

Roztwór 2,0 g soli pirydyny z kwasem /S/-2-keto-3-[[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład II) w 25 ml wody uwodornia się wobec 500 mg 10% palladu na węglu drzewnym i po upływie 2 godzin przesącza, chłodzi do temperatury 0°C i dodaje 40 ml acetonu. Wartość pH roztworu utrzymuje się 5,2–5,8 przez równoczesne dodawanie chorku acetylu i zimnego 10% roztworu wodnego wodorowęglanu potasowego.

Wartość pH mieszaniny doprowadza się następnie do 4,2 za pomocą chlorku acetylu i zateża roztwór w obrotowej wyparce, usuwając aceton. Otrzymany roztwór chromatografuje się na kolumnie z 300 ml HP-20 AG, eluując wodą i zbierając frakcje po 25 ml. Otrzymuje się 900 mg produktu podanego w tytule przykładu, zawierającego pewną ilość octanu potasowego. Po ponownej chromatografii na żywicy HP-20 AG otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 205–210°C.

Analiza Wzór $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_5\text{SK}$.

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	24,83	2,86	11,38	13,02	15,88
znaleziono:	24,23	2,81	11,25	12,86	15,74

Przykład XXIV. Sól potasowa kwasu /S/-2-keto-3-[[[fenoksyacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu chłodzi się do temperatury 0°C i mieszając wkrapla 2 ml tlenu propylenu i 1 g chlorku fenoksyacetylu. Po upływie 1 godziny odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu. Po dodaniu eteru wytwarza się osad, który odsąca się i suszy, otrzymując 1 g związku podanego w tytule przykładu. Produkt ten po przekrystalizowaniu z wrzącej wody topnieje w temperaturze 176–180°C.

Przykład XXV. Sól potasowa kwasu [3S/R*]/-3-[[[3-[[2-furanylo-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

3 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-[[[3-[[2-furanylo-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład IV) w 100 ml dwumetyloformamidu uwodornia się w obecności 1,5 g palladu na węglu i po upływie 5 godzin odsąca się katalizator i do przesącza dodaje 2 g kwasu /R/- α -[[[3-[[2-furanylo-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-benzenoocetowego oraz 0,9 g hydroksybenzotriazolu.

Po upływie 3 godzin mieszaninę odparowuje się do sucha, rozpuszcza pozostałość w 50 ml bezwodnego acetonu i odsąca wytrącony mocznik.

Do przesącza dodaje się równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu i wytrąca związek podany w tytule przykładu, przy czym w celu całkowitego wytrącenia produktu dodaje się 200 ml eteru. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu z wody otrzymuje 2 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 220–225°C.

Przykład XXVI. Sól potasowa kwasu [3S/R*]/-2-keto-3-[[[3-[[2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

3 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-[[[3-[[2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład IV) w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu uwodornia się w obecności 1,5 g palladu na węglu drzewnym i po upływie 30 minut odsąca katalizator. Do przesącza dodaje się 1,8 g kwasu /R/- α -[[[2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-benzenoocetowego, 1,3 g dwucykloheksylokarbodwuimidu i 0,9 g hydroksybenzotriazolu, po czym miesza się w ciągu 2,5 godzin.

Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 50 ml acetonu i odsąca wytrącony mocznik. Do przesącza dodaje się równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu, po

czym dodaje się 200 ml eteru i odsącza krystaliczny produkt podany w tytule przykładu. Otrzymuje się 1,8 g produktu, który po przekrystalizowaniu z wody z acetonem topnieje w temperaturze 210–215°C.

Przykład XXVII. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[metoksyimino/-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. [3S/Z]-3-{[metoksyimino/-fenyloacetylo]-amino}-2-azetydynon.

3,58 g kwasu /Z/- α -metoksyimino/-benzenooctowego rozpuszcza się w chlorku metylenu, chłodzi do temperatury 5°C i traktuje roztworem 4,53 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 50 ml chlorku metylenu, po czym miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 5°C i dodaje roztwór 1,72 g 3-amino-2-azetydynonu (patrz przykład VA) w 100 ml chlorku metylenu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 5°C i w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odsącza się wydzielony dwucykloheksyloamocznik i przesącz odparowuje, otrzymując 6,6 g surowego produktu podanego w tytule przykładu. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na 750 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną chlorku metylenu z octanem etylu (7:3). Otrzymuje się 2,9 g produktu czystego.

B. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[metoksyimino/-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

0,5 ml pirydyny rozpuszcza się w 5 ml bezwodnego chlorku metylenu, chłodzi do temperatury -30°C, dodaje roztwór 0,93 ml chlorosulfonianu trójmetylosililowego w 5 ml chlorku metylenu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml dwumetyloformamidu i w temperaturze pokojowej dodaje roztwór 1,28 g azetydynonu wytworzonego w sposób opisany w ustępie A w 10 ml dwumetyloformamidu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin i następnie odparowuje do sucha, otrzymując 2,1 g surowej soli kwasu [3S/Z]-3-{[metoksyimino/-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego z pirydyną.

Sól tę traktuje się wodorosiarczanem czterobutyloamoniowym, otrzymując sól czterobutyloamoniową, którą ekstrahuje się z roztworu chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika sól ta ma konsystencję oleistą. Sól tę traktuje się równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie, zateżając roztwór i traktuje go eterem, otrzymując 1,6 g soli potasowej podanej w tytule przykładu. Produkt oczyszcza się chromatograficznie na żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (90:10) i otrzymuje się produkt topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 220°C.

Przykład XXVIII. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-2-dwufenylometoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (1:1). Roztwór 0,005 mola soli czterobutyloamoniowej kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-dwufenylometoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego w 60 ml dwu-

metyloformamidu traktuje się 0,7 g hydroksybenzotriazolu i 1,13 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym miesza się w ciągu około 16 godzin w temperaturze pokojowej, przesącza i odparowuje przesącz.

Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml acetonu, przesącza i do przesączu dodaje 20 ml 10% roztworu nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie. Z mieszaniny wytrąca się eterem naftowym sól podaną w tytule przykładu. Po odsączeniu otrzymuje się 3,8 g produktu topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 190°C.

Przykład XXIX. Sól dwupotasowa kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-1-karboksy-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

2 g soli potasowej kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-2-dwufenylometoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XXVIII) miesza się z 5 ml anizolu i do otrzymanej zawiesiny dodaje się w temperaturze -10°C 25 ml kwasu trójfluorooctowego, po czym miesza się w tej temperaturze w ciągu 10 minut.

Następnie, również w temperaturze -10°C, dodaje się powoli 100 ml eteru dwuetylowego i następnie 50 ml eteru naftowego, po czym odsącza się osad, otrzymując 1,6 g soli kwasu trójfluorooctowego. Produkt ten miesza się z 20 ml wody w temperaturze 0°C, dodaje rozcieńczony wodorotlenku potasowego aż do uzyskania wartości pH 5,5 i oczyszcza chromatograficznie na kolumnie z żywicy HP-20. Sól podaną w tytule przykładu eluuje się wodą, otrzymując produkt topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 225°C.

Przykład XXX. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-2-dwufenylometoksy/-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób analogiczny do podanego w przykładzie XXVIII, stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-dwufenylometoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego kwas /Z/-2-amino- α -{[2-dwufenylometoksy/-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 180°C.

Przykład XXXI. Sól potasowa kwasu [3S/ $\pm$]/-3-[azydofenyloacetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

A. $\pm$, S/- α -azydo-6/-2-keto-3-azetydynilo/-benzenoacetamid.

2,15 g /S/-3-amino-2-azetydynonu (patrz przykład VA) i 2,1 g wodorowęglanu sodowego rozpuszcza się w mieszaninie acetonu z wodą (2:1) i do otrzymanego roztworu, utrzymując temperaturę 0°C do 5°C, wkrapla się roztwór 5 g chlorku $\pm$ / α -azydobenzenoacetylu w 10 ml acetonu, przy czym równocześnie dodaje się wodorowęglanu sodowego tak, aby utrzymać wartość pH 6,8.

Następnie miesza się w ciągu 1 godziny, po czym oddestylowuje aceton i do pozostałego roztworu wodnego dodaje węglan potasowy w takiej ilości, aby uzyskać wartość pH 8. Roztwór ten ekstrahuje się

3 porcjami po 50 ml chlorku metylenu, po czym wyciąg suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 3,6 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt ma konsystencję oleju, który krystalizuje przy rozcieraniu z eterem. Po przekrystalizowaniu z chlorku metylenu z eterem otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 97–100°C.

B. Sól potasowa kwasu [3S/+/-]-3-[azydofenyloacetylo-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

2,45 g azetydynonu otrzymanego w sposób podany w ustępie A i 3 g monosililotrójfluoroacetamidu rozpuszcza się w 20 ml acetonitrylu i utrzymuje w temperaturze 40°C w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi do temperatury 0°C, dodaje 1,88 g chlorosulfonianu trójmetylosililowego i miesza w atmosferze argonu w ciągu 5 godzin. Następnie dodaje się 6,12 ml 2n roztworu soli potasowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 w n-butanolu i miesza w ciągu 45 minut, po czym wlewa się do 300 ml eteru i odsącza osad w ilości 1,2 g.

Osad ten rozpuszcza się w fosforonowanym roztworze buforowym o wartości pH 5,5 i przesącza, a następnie chromatografuje na kolumnie ze 100 ml żywicy HP-20. Eluuje się kolejno 20 ml wspomnianego wyżej roztworu buforowego, 200 ml wody, 200 ml wody z acetonem (9:1) i 200 ml wody z acetonem (3:1), kontrolując proces eluowania metodą chromatografii cienkowarstwowej (próba Rydona na SiO₂). Zbiera się frakcje po 25 ml i z frakcji 15 i 16 uzyskuje się 280 g produktu podanego w tytule przykładu. Po powtórnym chromatografowaniu otrzymuje się 120 mg produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 148°C.

Sposób 2

2,03 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) i 0,9 g kwasu /+/-α-azydobenzenoctowego rozpuszcza się w 30 ml acetonitrylu i w temperaturze 0°C dodaje roztwór 1,03 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml acetonitrylu, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny i w temperaturze pokojowej w ciągu 10 godzin. Następnie przesącza się mieszaninę, z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość rozpuszcza w 20 ml acetonu, po czym dodaje 1,70 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 10 ml eteru i odsącza krystaliczny produkt podany w tytule przykładu. Produkt ten topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 149°C.

Sposób 3

2,5 g chlorku α-azydofenyloacetylu dodaje się do roztworu 4,06 g soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) i 5 g tlenku propylenu w 30 ml acetonitrylu, po czym miesza się w ciągu 2 godzin i następnie oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość traktuje się równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie i następnie dodaje eteru, powodując krystalizację produktu podanego w tytule

przykładu. Produkt ten topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 148–149°C.

Przykład XXXII. Sól potasowa kwasu [3S/D/-]-3-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 2,03 g soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego patrz przykład VI A) i 1,53 g kwasu D-α{[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino}-benzoctowego w 50 ml acetonitrylu wkrapla się w temperaturze 5°C roztwór 1,03 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml acetonitrylu, po czym mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 5°C w ciągu 1 godziny i w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin. Z mieszaniny tej odsącza się dwucykloheksylomocznik i z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w acetonie i traktuje nadfluorobutanosulfonianem potasowym, a następnie eterem. Otrzymuje się 2,4 g związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 108–111°C.

Przykłady XXXIII–XXXVII.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXXII, lecz stosując zamiast kwasu /D/-α-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-benzenoctowego, kwasy podane w przykładach XXX–XXXVII, wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład XXXIII.

Stosując kwas /D/-α-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-2-tiofenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/D/-]-3-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-2-tienyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 114–146°C.

Przykład XXXIV.

Stosując kwas /±/-2-amino-α-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-4-tiazoloctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/±/-]-3-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego o temperaturze topnienia 232–234°C.

Przykład XXXV.

Stosując kwas /±/-α-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-2-furanoctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/±/-]-3-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 124–126°C.

Przykład XXXVI.

Stosując kwas /L/-α-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-benzenoctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/L/-]-3-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 172–175°C.

Przykład XXXVII.

Stosując kwas /L/-α-[[[4-metoksyfenylo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-2-tiofenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/L/-]-3-[[[4-metoksyfenylo/-

-metoksy]-karbonylo]-amino]-2-tienyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego o temperaturze topnienia 146–148°C.

Przykład XXXVIII. Sól czterobutyloamoniowa kwasu /3S/-3- $\{[[[$ /metylotio/-tioketometylo]-tio]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 1,03 g kwasu $\pm/\alpha$ - $\{[[[$ /metylotio/-tioketometylo]-tio]-benzenoocetowego i 1,63 g soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) w 30 ml acetonitrylu traktuje się w temperaturze -5°C roztworem 0,8 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml acetonitrylu i miesza w ciągu 16 godzin, po czym odsąca dwucykloheksylomocznik i przesącz odparowuje. Oleistą pozostałość chromatografuje się na kolumnie z 400 g krzemionki, eluując mieszaniną octanu etylu, metanolu i wody (8,5:1:0,5). Otrzymuje się 1,3 g związku podanego w tytule przykładu.

Przykład XXXIX. Sól potasowa kwasu /3S/-3- $\{[[[$ /metylotio/-tioketometylo]-tio]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

1,3 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /3S/-3- $\{[[[$ /metylotio/-tioketometylo]-tio]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XXXVIII) rozpuszcza się w acetonie i traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego, po czym dodaje się eteru i odsąca produkt podany w tytule przykładu. Otrzymuje się 0,18 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 157°C .

Przykład XL. Sól potasowa kwasu [3S/D]/-3- $\{[[[$ /4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino]-2-tienyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

3,25 g kwasu /D/- α - $\{[[[$ /4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino}-2-tiofenooctowego, 4,20 g soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) i 1,3 g N-hydroksybenzotriazolu rozpuszcza się w 25 ml acetonitrylu i w temperaturze -10°C wkrapla się roztwór 2,06 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml acetonitrylu. Wkraplanie trwa 20 minut, po czym miesza się dalej w ciągu 16 godzin, następnie odsąca mocznik i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu, dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego i oddziela wytworzony związek podany w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 185 – 187°C .

Przykład XLI. Sól potasowa kwasu [3S/ $\pm$]/-3- $\{[[[$ /bromofenyloacetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 1,4 g chlorku α -bromofenyloacetylu w 10 ml acetonitrylu wkrapla się w temperaturze 0°C do roztworu 5 mmoli soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego i 3 g tlenu propylenu w acetonitrylu, po czym miesza się w ciągu 3 godzin i następnie oddestylowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 30 ml acetonu, dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego i następnie eteru.

Krystalizuje sól podana w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 135 – 137°C .

Przykład XLII. Sól potasowa kwasu [3S/ $\pm$]/-3- $\{[[[$ /aminokarbonylo/-amino]-2-tienyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

Do roztworu 2 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego i 1,5 g tlenu propylenu w acetonitrylu dodaje się w temperaturze 0°C 1,1 g chlorowodorku $\pm/$ -2-amino-4- $\{[[[$ /2-tienylo/-5/4H/-oksazolonu i miesza w tej temperaturze w ciągu 3 godzin i w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml acetonu, dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie i odsąca wydzieloną sól podaną w tytule przykładu. Po chromatograficznym oczyszczeniu na kolumnie z żywicy HP-20, przy użyciu wody jako eluent, otrzymuje się produkt, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 218 – 222°C .

Sposób 2

Do zawiesiny 2 g kwasu $\pm/\alpha$ - $\{[[[$ /aminokarbonylo/-amino]-2-tiofenooctowego, 100 mmoli soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego i 10 mmoli N-hydroksybenzotriazolu w 50 ml acetonitrylu dodaje się w temperaturze 0°C , mieszając roztwór 10 mmoli dwucykloheksylokarbodwuimidu w 15 ml acetonitrylu i miesza się w temperaturze -15°C w ciągu 1 godziny i w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin.

Następnie przesącza się, z przesączu odparowuje rozpuszczalnik i oleistą pozostałość rozpuszcza w 50 ml acetonu. Po dodaniu równoważnej ilości nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie krystalizuje osad, który odsąca się i oczyszcza na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą. Otrzymuje się sól podaną w tytule przykładu, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 220 – 223°C .

Przykład XLIII. Sól potasowa kwasu [3S/ $\pm$]/-3- $\{[[[$ /metyloamino/-karbonylo]-amino]-2-tienyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

0,54 g kwasu $\pm/\alpha$ - $\{[[[$ /metyloamino/-karbonylo]-amino]-2-tiofenooctowego i 1,00 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) rozpuszcza się w 20 ml acetonitrylu i w temperaturze 0°C dodaje 0,5 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym miesza się w ciągu 8 godzin, odsąca dwucykloheksylomocznik i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu, dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego i odsąca krystaliczny produkt, będący solą podaną w tytule przykładu. Produkt ten oczyszcza się na żywicy HP-20, eluując wodą i otrzymuje się produkt topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 205°C .

Przykład XLIV. Sól potasowa kwasu [3S/ $\pm$]/-3- $\{[[[$ /aminoketoacetylo/-amino]-2-tienyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się sposobem podanym w przykładzie XLII, ale stosując kwas $\pm/\alpha$ - $\{[[[$ /aminoketoacetylo/-amino]-2-tiofenooctowy zamiast kwasu $\pm/\alpha$ -

- α -[aminokarbonylo/-amino]-2-tiofenylooctowego. Produkt topnieje w temperaturze 218–222°C.

Przykład XLV. Sól potasowa kwasu [3S/R*]/-3-{[[[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazyńlo/-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób podany w przykładzie XL, ale stosując zamiast kwasu /D/- α -{[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazyńlo/-karbonylo]-amino}-2-tiofenooctowego kwasu /R/- α -{[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazyńlo/-karbonylo]-amino}-benzenooctowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 155–157°C.

Przykład XLVI. Sól potasowa kwasu 3-acetyloamino/-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

A. Mieszana sól sodowopotasowa kwasu 3-[N-acetylo-N-chloro/-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 172 mg soli potasowej kwasu 3-acetyloamino/-2-keto-1-azetydynosulfonowego (przykład XXIII) w 17 ml metanolu z dodatkiem 4% dziesięciowodnego czteroboranu sodowego dodaje się w temperaturze –15°C do –10°C 110 μ l podchlorynu III-rzęd. butylu i miesza w tej temperaturze w ciągu 1 h godziny, po czym wlewa do 50 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i doprowadza wartość pH mieszaniny do 5,5. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w możliwie małej ilości wody i chromatografuje na 140 ml żywicy HP-20AG (100–200 mesz), eluując wodą. Otrzymuje się 63 mg oleistego produktu, który z biegiem czasu krystalizuje.

Produkt ten rozciera się z metanolem i eterem, otrzymując 53 mg soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt topnieje z objawami powolnego rozkładu w temperaturze 124°C.

B. Sól potasowa kwasu 3-acetyloamino/-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

37 mg mieszanej soli otrzymanej w sposób opisany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 1,5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i dodaje do 1 ml roztworu 50 mg metanolu sodowego w metanolu, utrzymując mieszaninę w temperaturze –78°C. Miesza się w tej temperaturze w ciągu 15 minut, po czym dodaje się 10 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i zakwasza 1n kwasem solnym do wartości pH 4.

Do otrzymanego roztworu dodaje się 70 mg wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego i ekstrahuje czterokrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość (55 mg) chromatografuje na 5,5 g żelu krzemionkowego, eluując metanolem z chlorkiem metylenu (8:92). Otrzymuje się 41 mg soli czterobutyloamoniowej, 31 mg tej soli rozpuszcza się w wodzie i przepuszcza przez kolumnę z 5 ml żywicy AG 50W-X2 w postaci K^+ o rozdrobnieniu 200–400 mesz. Z frakcji zawierających produkt odparowuje się wodę i oleistą pozostałość przekrystalizowuje z metanolem z eterem. Po dwukrotnym rozcieraniu z eterem otrzymuje się 11 mg soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt ma postać bezbar-

wnego proszku, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 182–183°C.

Sposób 2

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

100 μ l 4% roztworu dziesięciowodnego czteroboranu sodowego w metanolu dodaje się do zawiesiny 30 mg 10% palladu na węglu drzewnym w 2 ml metanolu i miesza w atmosferze wodoru w ciągu 15 minut, po czym dodaje się roztwór 60 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-metoksy-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (przykład XLIX) w 2 ml metanolu i miesza energicznie w atmosferze wodoru w ciągu 15 minut.

Następnie odsąca się katalizator przez celit na sączku o otworach 0,5 μ m i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się chlorkiem metylenu, z wyciągu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 35 mg oleistego produktu, będącego solą podaną w tytule tego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu 3-acetyloamino/-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

35 mg soli otrzymanej w sposób podany w ustępie A rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i w temperaturze 0°C dodaje 2 ml tlenu propylenu i 74 μ l chlorku acetylu, po czym miesza się w ciągu 2 godzin, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość chromatografuje na 4 g żelu krzemionkowego, eluując 6–8% metanolem w chlorku metylenu. Otrzymuje się 18 mg oleistej pozostałości, którą rozpuszcza się w wodzie i przepuszcza przez kolumnę z 3 ml żywicy AG 50W-X2 w postaci K^+ , eluując wodą. Po usunięciu wody pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 10 mg soli podanej w tytule przykładu.

Przykład XLVII. Sól czterobutyloamoniowa N-/3-metoksy-2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-fenyloacetamid.

A. Sól potasowa N-chloro-N-/2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-fenyloacetamid.

Do roztworu 50 mg soli potasowej /S/-N-/2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-fenyloacetamid (patrz przykład I) w 5 ml metanolu zawierającego 4% dziesięciowodnego czteroboranu sodowego dodaje się w temperaturze –5°C 20 μ l podchlorynu III-rzęd. butylu i miesza w ciągu 32 minut, po czym wlewa do ochłodzonego do temperatury 0°C buforowego roztworu fosforanu potasowego o stężeniu 0,5 M i wartości pH 5,5. Wartość pH mieszaniny, wynosząca 5,9, doprowadza się do 4,5 i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje metanol. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z 100 ml żywicy HP-20AG, 100–200 mesz, płuczając, najpierw kolumnę 100 ml wspomnianego wyżej roztworu buforowego i następnie eluując produkt wodą z acetonem 9:1. Po odparowaniu właściwych frakcji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 50 mg soli podanej w tytule tego ustępu.

B. Sól czterobutyloamoniowa N-/3-metoksy-2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-fenyloacetamid.

Do ochłodzonego do temperatury –78°C roztworu 160 mg metanolanu litowego w 5 ml metanolu

dodaje się mieszając roztwór 149 mg soli otrzymanej w sposób podany w poprzednim ustępie w 10 ml bezwodnego dwumetylenoformamidu, po czym miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 15 minut, wlewa do 100 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i trzykrotnie przemywa chlorkiem metylenu. Do roztworu wodnego dodaje się 213 mg wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego i ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 271 mg olejistej pozostałości.

Produkt ten chromatografuje się na 25 g żelu krzemionkowego, eluując 4% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 149 mg produktu podanego w tytule przykładu. Produkt ten ma konsystencję oleistą.

Przykład XLVIII. Sól potasowa N-3-metoksy-2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-feniloacetamidu. 91 mg soli czterobutyloamoniowej N-3-metoksy-2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-feniloacetamidu. (patrz przykład XLVII) rozpuszcza się w wodzie i przepuszcza przez kolumnę z 10 ml żywicy jonowymiennej AG 50W-X2 w postaci K^+ . Eluat odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i oleista pozostałość krystalizuje przy pocieraniu ścian naczynia. Produkt ten rozciera się dwukrotnie z eterem, otrzymując 53 mg soli podanej w tytule przykładu. λ_{max} , 1762, 1665, cm^{-1} ; NMR (CDOD) δ : 3,41 (S, 3H, OCH_3), 3,59 (S, 2H, CH_2), 3,84 (ABq, $J=6,3$ Hz, 2H, H_4), 7,30 (m, 5H, aromatyczny).

Analiza. Wzór $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$.

%C %H %N

obliczono: 39,88 3,62 7,75

znaleziono: 39,62 3,65 7,60

Przykład XLIX. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 2-keto-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 0,9 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład IV) w 80 ml chlorku metylenu dodaje się do ochłodzonej do temperatury 0–5°C mieszaniny 3,17 g dziesięciowodnego czteroboranu sodowego i 11,8 ml 5,25% roztworu podchlorynu sodowego w 70 ml wody, po czym miesza się energicznie w ciągu 55 minut, chłodząc w kąpeli lodowej.

Następnie rozcieńcza się mieszaninę 0,5 M roztworem buforowym KH_2PO_4 i ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml chlorku metylenu. Połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,94 g olejistej pozostałości, będącej solą podaną w tytule tego ustępu.

B. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego. Do ochłodzonego do temperatury –78°C roztworu 667 mg metanolu litowego w 10 ml bezwodnego metanolu dodaje się mieszać roztwór 0,94 g soli czterobutyloamoniowej

wek kwasu 2-keto-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego w 10 ml bezwodnego dwumetylenoformamidu i miesza w tej samej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym wlewa do 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml chlorku metylenu.

Połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość chromatografuje na 100 g żelu krzemionkowego, eluując 4–5% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 513 mg olejistej pozostałości, będącej solą podaną w tytule przykładu. λ_{maks} (czysty) 1767, 1720 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ : 3,40 (S, OCH_3), 3,03 (ABq, $J=6,5$ Hz, H_4), 5,08 (S, CH_2), 6,00 (S, NH), 7,27 (S, aromatyczny).

Sposób 2

Do wodnego roztworu 400 mg soli potasowej kwasu 3-benzylloksykarbonyloamino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego dodaje się 10,9 ml 0,1 M roztworu wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego, którego wartość pH doprowadzono uprzednio do 4,3 za pomocą KOH. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu, połączone wyciągi suszy siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 625 mg pienistego produktu, którego widmo wykazuje cechy zbliżone do cech widma produktu wytworzonego sposobem 1.

Przykład L. Sól potasowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Sposób 1

A. Sól potasowa kwasu 2-keto-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 1,00 g soli potasowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład III) w 90 ml metanolu, zawierającego 4% dziesięciowodzianu czteroboranu sodowego, chłodzi się do temperatury –10°C, dodaje 420 μl podchlorynu III-rzęd. butylu i miesza w temperaturze –10°C w ciągu 2 godzin, po czym dodaje się 100 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i zakwasza 1 M kwasem solnym do wartości pH 6. Następnie odparowuje się mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 30 ml i otrzymaną wodną pozostałość chromatografuje na 200 ml żywicy HP-20AG o rozdrobnieniu 100–200 mesh.

Najpierw wprowadza się roztwór 50 g KH_2PO_4 w 1000 ml wody, następnie 2000 ml wody i wreszcie eluuje produkt 10% roztworem wodnym acetonu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość krystalizuje się z wody, otrzymując 530 mg soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 173–175°C.

B. Sól potasowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Do ochłodzonego do temperatury –78°C roztworu 874 mg metanolu litowego w 10 ml metanolu dodaje się roztwór 857 mg soli potasowej kwasu 2-keto-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego w 13 ml bezwo-

dnego dwumetyloformamidu i miesza w tej samej temperaturze w ciągu 15 minut, po czym mieszaninę wlewa się do 200 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i zakwasza za pomocą 1n kwasu solnego do wartości pH 5,5. Otrzymaną mieszaninę przemywa się 3 porcjami po 100 ml chlorku metylenu, dodaje 1,169 g wodorosiarczany czterobutyloamoniowego i ekstrahuje wodny roztwór 3 porcjami po 200 ml chlorku metylenu.

Połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość chromatografuje się na 150 g żelu krzemionkowego, elując 2—4% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 701 mg soli czterobutyloamoniowej o konsystencji oleistej. 51 mg tego produktu rozpuszcza się w wodzie i podaje na kolumnę z 3 ml wymienniczą jonowego AG 50 W-X2 w postaci K^+ , o rozdrobieniu 200—400 mesh, 0,6 m^2/ml . Eluat odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 30 mg oleistej pozostałości, która krystalizuje przy rozcieraniu z acetonem.

$\lambda_{\text{maks.}}$ (KBr) 1760, 1725 $^{-1}$; NMR (D_2O) δ : 3,48 (S,3H, OCH_3); 3,92 (S,2H, H_α); 5,20 (S,2H, CH_2); 7,42 (S,5H, aromatyczny); temperatura topnienia 196—198°C.

Sposób 2

A. 1-chloro-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-2-azetydynon.

Roztwór 440 mg 3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-2-azetydynonu (patrz przykład II C) w 40 ml 4% roztworu boraksu w metanolu chłodzi się do temperatury 0°C, dodaje 0,5 ml podchlorynu III-rzęd.butyli i utrzymuje w temperaturze 0°C w ciągu 30 minut, po czym wlewa do 200 ml zimnej wody i ekstrahuje 2 porcjami po 100 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 546 mg związku podanego w tytule tego ustępu. Produkt ma konsystencję oleistą.

B. 3-metoksy-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-2-azetydynon.

Do ochłodzonego do temperatury -78°C roztworu 730 mg (0,0025 mola) 1-chloro-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-2-azetydynonu w 5 ml czterowodorofuranu dodaje się roztwór 285 mg metanolanu litowego w 4 ml metanolu, utrzymuje mieszaninę w temperaturze -78°C w ciągu 20 minut i dodaje 0,6 ml kwasu octowego i 0,6 ml fosforynu trójmetylowego. Roztwór miesza się w ciągu 5 minut w temperaturze -78°C, pozostawia do ogrzania do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 30 minut, po czym rozcieńcza octanem etylu, płucze 5% roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą, 5% roztworem wodosiarczany potasowego, wodą, nasycionym roztworem wodnym chlorku sodowego i suszy, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość podaje się na 4 płytki z żelu krzemionkowego mające wymiary 20×20×1 cm, rozwija mieszaniną benzenu z octanem etylu (1:1) i wyosobnia produkt na podstawie najaktywniejszych pasm w świetle ultrafioletowym dla wartości $R_f = 0,25$. Otrzymuje się 91 mg oleistego produktu, który krystalizuje z eteru. Po ponownym przekrystalizowaniu z eteru otrzymuje się

podany w tytule tego ustępu produkt, mający temperaturę topnienia 112—114°C.

C. Sól potasowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 25 mg 3-metoksy-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-2-azetydynonu w 0,175 ml dwuchlorometanu i 0,175 ml dwumetyloformamidu dodaje się 55,4 mg kompleksowego związku pirydyny z trójtlenkiem siarki i miesza się w ciągu 24 godzin, po czym rozcieńcza zawiesinę 5 ml zimnego 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH doprowadzonej do 4,5 i następnie ekstrahuje octanem etylu. Wodny roztwór podaje się na kolumnę z 40 ml żywicy HP-20AG i eluuje wspomnianym wyżej roztworem buforowym fosforanu, wodą i mieszaniną wody z acetonem. Otrzymuje się 32 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt ma konsystencję oleju powoli krystalizującego. Po przekrystalizowaniu z acetonu produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 196—198°C.

Przykład LI. Sól potasowa kwasu 3-{[1,3-dwuketo-2-fenilo-3-/fenylometoksy/-propylo]-amino}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-{[1,3-dwuketo-2-fenilo-3-/fenylometoksy/-propylo]-amino}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

431 mg surowej soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład LXXIV) zawierającej boraks rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego acetonitrylu, dodaje 317 μl bezwodnej pirydyny i miesza energicznie w atmosferze wysuszonego azotu, w temperaturze -10°C. Następnie wkrapla się roztwór 568 mg chlorku α -benzyloksykarbonylo/-fenyloacetylu w 3 ml bezwodnego acetonitrylu. Próba metodą chromatografii cienkowarstwowej wskazuje że reakcja dobiega końca w ciągu 15 minut. Wówczas dodaje się 17 ml 0,5 M roztworu buforowego KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje główną część acetonitrylu.

Pozostałość rozcieńcza się wodą i trzykrotnie ekstrahuje taką samą objętością chlorku metylenu. Wyciągi suszy się siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,032 g surowego produktu, podanego w tytule tego ustępu. Produkt rozpuszcza się w 3 ml chlorku metylenu i chromatografuje na kolumnie z krzemionki, elując chlorkiem metylenu z metanolem. Otrzymuje się 470 mg produktu.

B. Sól potasowa kwasu 3-{[1,3-dwuketo-2-fenilo-3-/fenylometoksy/-propylo]-amino}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

470 mg soli otrzymanej w sposób podany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 15 ml 30% roztworu acetonu w wodzie i podaje na kolumnę z żywicy Dowex 50WX2 w postaci K^+ . Eluuje się takim samym roztworem wodnym acetonu i eluat w całości odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 345 mg bezpostaciowego ciała stałego, które po liofilizacji przechodzi w bezpostaciowy proszek o temperaturze topnienia 100—120°C. Produktem tym jest sól podana w tytule przykładu.

Analiza Wzór $C_{20}H_{19}O_8N_2SK$.

%C %H %N %S

obliczono: 49,37 3,94 5,76 6,59

znaleziono: 49,08 4,00 5,58 6,29.

Przykład LII. Sól potasowa kwasu $\pm/3$ - $\{[[(\text{cyjanometylo-tio})\text{-acetylo}]\text{-amino}]\text{-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Do ochłodzonego do temperatury -20°C roztworu 414 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład LXXIV) w 50 ml bezwodnego acetonitrylu dodaje się 210 μl dwuetyloaniliny i 169 mg chloru cyjanometylotioacetylu i po upływie 10 minut odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie dodaje 22,8 ml 0,1 M roztworu siarczanu czterobutyloamoniowego, którego wartość pH uprzednio doprowadzona do 4,3 za pomocą wodorotlenku potasowego.

Mieszaninę ekstrahuje się 3 porcjami po 50 ml chloru metylenu, wyciągi suszy, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość oczyszcza na 60 g żelu krzemionkowego, eluując 40% roztworem metanolu w chloru metylenu. Oczyszczony produkt prowadzi się przez 16 ml żywicznego wymiennika jonowego AG 50W-X2 w postaci K^+ , o rozdrobnieniu 200–400 mesh. Po usunięciu wody otrzymuje się produkt, który oczyszcza się dalej za pomocą 100 ml żywicy Diaion AG HP-20, przy użyciu wody jako eluentu. Po odparowaniu otrzymuje się 126 mg produktu, z którego po roztarciu z eterem otrzymuje się 76 g czystego produktu podanego w tytule przykładu.

Produkt ten topnieje w temperaturze $110\text{--}125^\circ\text{C}$.

Analiza Wzór $C_8H_{10}N_4S_2O_6K$.

%C %H %N %S

obliczono: 27,66 2,88 12,10 18,44

znaleziono: 27,25 3,00 10,84 17,53.

Przykłady LIII-LVI.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XLII, sposób 2, lecz stosując zamiast kwasu $\pm/\alpha$ -[aminokarbonylo/-amino]-2-tiofenooctowego kwasy podane w przykładach LIII-LVI, wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład LIII.

Stosując kwas $\pm/\alpha$ -[aminoketoacetylo/-amino]-2-furanooctowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/\pm/3-\{[[(\text{aminoketoacetylo/-amino})\text{-2-furanoloacetylo}]\text{-amino}]\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $212\text{--}215^\circ\text{C}$.

Przykład LIV.

Stosując kwas $\pm/\alpha$ -[[(cyjanometylo/-amino)-ketoacetylo]-amino]-2-tiofenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/\pm/3-\{[[(\text{cyjanometylo/-amino})\text{-ketoacetylo}]\text{-amino}]\text{-2-tienoacetylo}]\text{-amino}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $195\text{--}197^\circ\text{C}$.

Przykład LV.

Stosując kwas R/α -[aminoketoacetylo/-amino]-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*/3-\{[[(\text{aminoketoacetylo/-amino})\text{-fenyloacetylo}]\text{-amino}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje w temperaturze $207\text{--}209^\circ\text{C}$.

Przykład LVI.

Stosując kwas R/α -[aminokarbonylo/-amino]-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*/3-\{[[(\text{aminokarbonylo/-amino})\text{-fenyloacetylo}]\text{-amino}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 225°C .

Przykład LVII. Sól potasowa kwasu $[3S/\pm/3-\{[2\text{-metylotio/-1-ketopropilo}]\text{-amino}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Sól tę wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XXXI, sposób 2, stosując zamiast kwasu $\pm/\alpha$ -azetobenzonooctowego kwasu $\pm/2$ -metylotio/-propionowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 173°C .

Przykład LVIII. Sól potasowa kwasu $[3S/R^*/3-\{[[(2,3\text{-dwuketo-4-fenylometyleno/-amino})\text{-1-piperazylo}]\text{-karbonylo}]\text{-amino}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

0,7 g kwasu R/α -[[(2,3-dwuketo-4-fenylometyleno/-amino)-1-piperazylo]-karbonylo]-amino]-benzenooctowego i 0,8 g soli czterobutyloamoniowej kwasu $/S/3$ -amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) rozpuszcza się w 20 ml acetonitrylu i mieszając w temperaturze 0°C wkrapla 0,4 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym miesza się dalej w ciągu 18 godzin, a następnie przesącza i z przesącza oddestylowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie i traktuje nadfluorobutanosulfonianem potasowym, powodując wytrącanie osadu, będącego produktem podanym w tytule przykładu. Po oczyszczeniu na kolumnie z żywicy HP-20, przy użyciu wody jako eluentu, otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia $193\text{--}194^\circ\text{C}$.

Przykład LIX. Sól potasowa kwasu $[3S/Z/3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo}]\text{-2-metoksy-2-ketoksy}]\text{-imino}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Do roztworu 1,3 g kwasu $/Z/2$ -amino- α -[2-metoksy-2-ketoetoksy/-imino]-4-tiazolooctowego i 2,03 g soli czterobutyloamoniowej kwasu $/S/3$ -amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) w 50 ml acetonitrylu wkrapla się w temperaturze 0°C roztwór 1,03 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 5 ml acetonitrylu, po czym miesza się w ciągu 15 godzin, odsącza dwucykloheksylo-mocznik i odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie, dodaje równoważną ilość nadfluorosulfonianu potasowego i odsącza osad, będący solą podaną w tytule przykładu. Produkt oczyszcza się na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze $195\text{--}198^\circ\text{C}$.

Przykład LX. Sól potasowa kwasu $[3S/R^*/3-\{[[(3\text{-[4-chlorofenilo-metyleno}]\text{-amino})\text{-2-keto-1-imidazolidynylo}]\text{-karbonylo}]\text{-amino}\text{-fenyloacetylo}]\text{-amino}\text{-1-azetydynosulfonowego}$.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu $/S/3$ -amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego, dodaje 1,5 g kwasu R/α -[[(3-[4-chlorofenilo-metyleno]-amino)-2-keto-1-imidazolinilo]-karbonylo]-amino]-benzenooctowego i równoważną ilość dwucyklo-

heksylokarbodwuimidu oraz 0,5 g hydroksybenzotriazolu i miesza w ciągu 12 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu, przesącza, oddestylowuje aceton, rozpuszcza pozostałość w 200 ml chlorku metylenu i płucze roztwór wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, a następnie wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje do sucha i przekrystalizowuje pozostałość z eteru i powtórnie z mieszaniny acetonu z eterem. Otrzymany produkt krystaliczny rozpuszcza się w acetonie, traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego i odsącza wydzielony osad, otrzymując 1,4 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 217–222°C.

Przykład LXI. Sól potasowa kwasu [3S/R*/]-3-{[[[2-keto-3-[fenylometryleno/-amino]-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

2,25 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, równoważną ilość dwucykloheksylokarbodwuimidu, 2,5 g kwasu /R/-a-{[[2-keto-3-[fenylometryleno/-amino]-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenoocetowego i 0,85 g hydroksybenzotriazolu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 12 godzin, po czym odparowuje dwumetyloformamid pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 50 ml acetonu.

Odsącza się wydzielony mocznik i do przesącza dodaje roztwór równoważnej ilości nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu, a następnie 100 ml eteru, po czym odsącza się wydzielony produkt podany w tytule przykładu. Produkt ten oczyszcza się przez rozpuszczenie w mieszaninie dwumetyloformamidu z acetonem i wytrącenie wodą. Otrzymuje się 1-5 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 224–226°C.

Przykład LXII. Sól potasowa kwasu [3S/R*/]-3-{[[[3/-metrylosulfonylo/-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

2,25 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) rozpuszcza się w 60 ml dwumetyloformamidu i miesza w ciągu 12 godzin z 1,9 g kwasu /R/-a-{[[3/-metrylosulfonylo/-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenoocetowego, 0,75 g hydroksybenzotriazolu i 2,3 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml acetonu, przesącza i do przesącza dodaje 1,87 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu, a następnie wytrąca eterem związek podany w tytule przykładu. Po odsączeniu otrzymuje się 2,0 g produktu, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z wody, otrzymując produkt, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 240–245°C.

Przykład LXIII. Sól potasowa kwasu [3S

/R*/]-3-[hydroksyfenyloacetylo/-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 16 godzin z 1,5 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, 0,5 g hydroksybenzotriazolu i 0,6 g kwasu R-a-hydroksybenzenoocetowego, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml acetonu, odsącza wydzielony mocznik i do przesącza dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego, po czym wytrąca się eterem sól podaną w tytule przykładu. Otrzymuje się 1,3 g surowego produktu, który oczyszcza się na żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Oczyszczony produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 145–150°C.

Przykład LXIV. Sól potasowa kwasu [3S/S*/]-3-[hydroksyfenyloacetylo/-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób opisany w przykładzie LXIII, stosując zamiast kwasu /R/-a-hydroksybenzenoocetowego kwas /S/-a-hydroksybenzenoocetowy. Produkt topnieje w temperaturze 195–197°C.

Przykład LXV. Sól potasowa kwasu [3S/±]/-2-keto-3-[fenylosulfoacetylo/-amino]-1-azetydynoocetowego.

2,25 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml bezwodnego eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego miesza się w temperaturze 0°C z 0,3 g 2,4 g trójetyloaminy i 0,3 g dwumetyloaminopirydyny, po czym wkrapla się roztwór 1,8 g kwasu /R/-a-chlorokarbonylo/-benzenometanosulfonowego w 20 ml eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 0°C w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w acetonie, przesącza i do przesącza dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego, po czym wytrąca eterem sól podaną w tytule przykładu. Otrzymuje się 1,4 g surowego produktu, który po przekrystalizowaniu z wody z acetonem topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 240–245°C.

Przykład LXVI. Sól potasowa kwasu [3S/Z]/-3-{[[2-amino-4-tiazolilo/-[[dwuetoksyfosfinylo/-metoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 2,25 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się 1,87 g kwasu /Z/-2-amino-a-{[[dwuetoksyfosfinylo/-metoksy]-imino}-4-tiazoloocetowego, 0,75 g hydroksybenzotriazolu i 2,29 g dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w ciągu 12 godzin, po czym odsącza się mocznik i z przesącza odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość traktuje się równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 20 ml acetonu, po czym wytrąca eterem sól podaną w tytule przykładu. Otrzymuje się 2,77 g surowego pro-

duktu, który oczyszcza się na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Oczyszczony produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 155–160°C.

Przykład LXVII. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-/1,1-dwumetyloetoksy/-2-keto-1-fenyloetoksy]-amino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 2,25 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 60 ml dwumetyloformamidu miesza się w pokojowej temperaturze z 2,4 g kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-/1,1-dwumetyloetoksy/-2-keto-1-fenyloetoksy]-imino}-4-dwumetyloetoksy/-2-keto-1-fenyloetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego, 1 g hydroksybenzotriazolu i 1,5 g

Po upływie 12 godzin odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu, przesącza i traktuje równoważną ilością nadfluorobutanosulfonianu potasowego, po czym przez dodanie eteru wytrąca się sól podaną w tytule przykładu. Surowy produkt oczyszcza się na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (7:3). Otrzymuje się 1 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze powyżej 250°C.

Przykład LXVIII. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[1H-tetrazolilo-5-metoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 1,9 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 60 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 24 godzin z 1,4 g kwasu /Z/-2-amino- α -[1H-tetrazolilo-5-metoksy]-imino]-4-tiazolooctowego, 0,7 g hydroksybenzotriazolu i 1,4 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w acetonie, odsącza wydzielony mocznik i do przesącza dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 10 ml acetonu.

Następnie przez dodanie 200 ml eteru wytrąca się sól podaną w tytule przykładu, odsącza ją i oczyszcza na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą. Otrzymuje się 1,05 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze powyżej 250°C.

Przykład LXIX. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[fenyloetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

1,5 g soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego, 1,23 g kwasu /Z/-2-amino- α -[fenylo-etoksy]-imino]-4-tiazolooctowego, 0,57 g hydroksybenzotriazolu i 1,14 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 60 ml dwumetyloformamidu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 24 godzin, odsącza wytrącony mocznik, odparowuje rozpuszczalnik i do pozostałości dodaje równoważną ilość nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 10 ml i następnie 200 ml eteru. Wytrącony osad odsącza się i chromatografuje na kolumnie z żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Otrzymuje się 1 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 200°C.

Przykład LXX. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-

-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[karbometoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (1:1). 1,3 g soli potasowej kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-/dwufenyloetoksy/-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XXX) miesza się z 5 ml anizolu i w temperaturze -15°C dodaje 25 ml kwasu trójfluorooctowego i miesza w ciągu 10 minut, po czym w temperaturze -10°C dodaje się powoli 100 ml eteru i następnie 50 ml eteru naftowego. Otrzymany osad miesza się z 20 ml wody, stosując chłodzenie i dodaje rozcieńczonego wodorotlenku potasowego aż do uzyskania wartości pH 5,0. Osad oczyszcza się chromatografując na kolumnie z żywicy HP-20, otrzymując 3,0 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 230–235°C.

Przykład LXXI. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-keto-fenyloetoksy]-etoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie XXVIII, stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-/dwufenyloetoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-keto-2-fenyloetoksy/-etoksy]-imino}-4-tiazolooctowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze około 170°C.

Przykład LXXII. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-2-ketoetoksy]-imino]-2-amino-4-tiazolilo/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób podany w przykładzie XXVIII, ale stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-/dwufenyloetoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego kwasu /Z/-2-amino- α -[2-amino-2-ketoetoksy]-imino]-4-tiazolooctowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 205–210°C.

Przykład LXXIII. Sól potasowa kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-hydroksyimino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 0,6 g 90% hydroksybenzotriazolu w 100 ml dwumetyloformamidu miesza w ciągu 1 godziny z 10 g sit molekularnych 4A, po czym przesącza i przesącza wlewa do roztworu 0,004 mola soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego w dwumetyloformamidzie, po czym dodaje się 0,89 g kwasu /Z/-2-amino- α -hydroksyimino/-4-tiazolooctowego, a następnie 0,91 dwucykloheksylokarbodwuimidu. Miesza się w ciągu około 16 godzin, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 20 ml acetonu, przesącza i dodaje roztwór nadfluorobutanosulfonianu potasowego. Wytrącony osad soli podanej w tytule przykładu odsącza się i chromatografuje na żywicy HP-20, otrzymując 0,44 g produktu, który topnieje w temperaturze powyżej 240°C.

Przykład LXXIV. Sól potasowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-[2-tienyloacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

143 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu $\pm$ /-3-

-metoksy-3-{[fenyloketoksy/-karbonylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XLIX) rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego metanolu, dodaje 12 mg, to jest 0,1 równoważnika $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$, a następnie 72 mg 10% palladu na węglu i uwodornia pod ciśnieniem 1013hP w ciągu 15 minut, po czym odsąca się katalizator i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 114 g soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-[2-tienyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 102 mg soli otrzymanej w sposób opisany w poprzednim ustępie w 10 ml bezwodnego acetonitrylu dodaje się 56,5 μl pirydyny i miesza w temperaturze -10°C w atmosferze wysuszonego azotu, po czym wkrapla się 44 μl chlorku tienyloacetylu w 1 ml bezwodnego acetonitrylu. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje koniec reakcji po upływie około 15 minut. Wówczas dodaje się 4,2 ml 0,5 M fosforanowego roztworu buforowego o wartości pH 5,5 oraz 8,5 mg (0,1 równoważnika) siarczanu czterobutyloamoniowego i odparowuje główną część rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się wodą, ekstrahuje 3 porcjami po 20 ml chlorku metylenu, suszy wyciąg siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 107 mg produktu o konsystencji gumy. Surowy produkt oczyszcza się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chlorkiem metylenu z metanolem. Otrzymuje się 66 mg soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

C. Sól potasowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-[2-tienyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

154 mg soli otrzymanej w sposób opisany w poprzedzającym ustępie rozpuszcza się w 3 ml 30% roztworu acetonu w wodzie, podaje na kolumnę z żywicy Dowex 50W-X2 (postać K^+) i eluuje 30% roztworem wodnym acetonu. Eluat odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 95 mg soli podanej w tytule przykładu. Po liofilizacji produkt ma postać proszku topniejącego w temperaturze $120-135^\circ\text{C}$.

Analiza. Wzór $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{K}$.
 $\% \text{C}$ $\% \text{H}$ $\% \text{N}$ $\% \text{S}$
 obliczono: 33,51 3,09 7,82 17,89
 znaleziono: 33,46 3,08 7,92 17,64.

Przykład LXXV. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[karboksymetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego. 0,1 g soli potasowej kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-keto-2-fenyloketoksy/-etoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego. (patrz przykład LXXI) rozpuszcza się w mieszaninie 5 ml etanolu i 5 ml wody i w obecności 0,2 g 10% palladu na węglu drzewnym uwodornia w pokojowej temperaturze. Po upływie 2 godzin odsąca się katalizator i przesącz liofilizuje, otrzymując sól podaną w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 235°C .

Przykład LXXVI. Sól potasowa kwasu [S/3]-3-{[aminokarbonylo/-amino]-2-tienyloacetylo]-ami-

no}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego, izomer A.

277 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XLVI, sposób 2, część A) rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego acetonitrylu, chłodzi do temperatury -20°C , dodaje 71 μl (0,888 mmola) pirydyny i 166 mg chlorowodoru [D/-2-amino-4-/2-tienylo/-5-/4H/-oksazoliny i miesza w ciągu 10 minut, po czym dodaje się powtórnie 71 μl pirydyny i 166 mg chlorowodoru oksazoliny i miesza w ciągu 10 minut. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w mieszaninie wody z acetonem i wprowadza na kolumnę z 20 ml żywicy AG 50W-X2 (postać K^+ , rozdrobnienie 200—400 mesz). Po usunięciu wody z frakcji 2 i 3 otrzymuje się 248 mg mieszaniny diastereoizomerów.

— Produkt oczyszcza się i rozdziela na 130 ml żywicy Diaion AG HP-20, eluując wodą. Zbiera się frakcje po 8 ml i z frakcji 23-28 otrzymuje 30 mg izomeru A, z frakcji 35-45 30 mg izomeru B, a 10 mg produktu z frakcji pośrednich łączy się z produktem z pozostałych frakcji, otrzymując łącznie 35 mg izomeru A i 59 mg izomeru B.

Analiza. Wzór $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{K} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Izomer A $\% \text{C}$ $\% \text{H}$ $\% \text{N}$
 obliczono: 31,05 3,29 13,18
 znaleziono: 30,95 2,95 12,98

Izomer B

obliczono: 31,05 3,29 13,18 15,5%
 znaleziono: 31,17 3,09 13,13 15,09%.

Izomer A topnieje w temperaturze $158-165^\circ\text{C}$, a izomer B topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $160-170^\circ\text{C}$.

Przykład LXXVII. Sól dwupotasowa kwasu 3-metoksy-2-keto-3-[fenylosulfoacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 366 mg surowej soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład LXXIVA) i 38 mg boraksu w 35 ml bezwodnego acetonitrylu dodaje się w temperaturze -10°C , mieszając w atmosferze azotu, 0,53 ml bezwodnej pirydyny i po upływie 2 minut roztwór 348 mg jednoeterowego kompleksu chlorku α -sulfofenyloacetylu w 8 ml acetonitrylu. Po upływie 20 minut odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość traktuje 35 ml 0,5 M buforowego roztworu fosforanu o wartości pH 5,5 i następnie dodaje się 383 wodorosiarczanu czterobutyloamoniowego i trzykrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg suszy się siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 685 mg surowego produktu.

Produkt ten łączy się z 115 mg surowego produktu z drugiej, analogicznej próby i oczyszcza na kolumnie z SiliCAR CC-4, eluując najpierw chlorkiem metylenu, a następnie 2%, 4%, 6%, 8% i 10% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Produkt stanowi mieszaninę (około 6:1) racemiczną diastereoizomerów soli czterobutyloamoniowej i w celu przeprowadzenia w sól potasową przepuszcza się tę mieszaninę przez żywicę Dowex 50W-X2 (postać

K⁺) eluując 20% wodnym roztworem acetonu. Po liofilizacji otrzymuje się 171 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 205–210°C.

Analiza. Wzór $C_{12}H_{12}N_2O_9S_2K_2 \cdot H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 29,51 2,89 5,74 13,10

znaleziono: 29,45 2,74 5,51 12,82.

Przykład LXXVIII. Sól dwupotasowa kwasu 3-[[karboksyfenyloacetylo]-amino]-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

39 mg soli potasowej kwasu 3-{[1,3-dwuketo-2-fenyl-3-fenylometoksy/-propylo]-amino}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład LI) rozpuszcza się w 5 ml metanolu, dodaje 3,9 mg węglanu potasowego i 19 mg 10% palladu na węglu, po czym uwodornia pod ciśnieniem atmosferycznym. Po odsączeniu katalizatora przesącza odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 34 mg szklistej pozostałości, którą liofilizuje się, otrzymując sól podaną w tytule przykładu. Produkt stanowi bezpostaciowy proszek, topniejący z z objawami rozkładu w temperaturze 178–190°C.

Analiza. Wzór $C_{18}H_{12}O_8N_2SK_2 \cdot 0,5H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 35,20 3,18 6,32 7,23

znaleziono: 35,51 2,96 6,29 6,92

Przykład LXXIX. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-1,1-dwumetyloetoksy/-1-metylotio/-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób podany w przykładzie LXXIII, stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -hydroksyimino/-4-tiozoloctowego kwasu /Z/-2-amino- α -{[2-1,1-dwumetyloetoksy/-1-metylotio/-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazoloctowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 130°C.

Przykład LXXX. Sól potasowa kwasu $\pm$ /3-butoksy-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 185 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu 2-keto-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XLIXA) w 1 ml dwumetyloformamidu chłodzi się do temperatury -78°C, dodaje 3,8 ml 0,73 n roztworu n-butanolanu litowego w n-butanolu i po upływie 15 minut dodaje się 0,5 M buforowego roztworu KH_2PO_4 i ekstrahuje 3 porcjami po 40 ml dwuchlorometanu. Wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym, przesącza i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 179 mg soli czterobutyloamoniowej. Do roztworu 109 mg tej soli w acetonie dodaje się 60 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje octanu etylu. Krystaliczny produkt odsącza się i suszy, otrzymując 66 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 186,5–187,5°C.

Przykład LXXXI. Sól potasowa kwasu $\pm$ /E/-3-metoksy-3-{[metoksyimino/-[2-[[fenylometoksy/karbonylo]-amino]-tiazolilo]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Zawiesinę 0,175 mmola soli czterobutyloamoniowej

kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (przykład XLVI, sposób 2, część A) i 0,0175 mmola boraksu w 2 ml dwuchlorometanu chłodzi się do temperatury 0°C i traktuje 28 μ l pirydyny i 0,175 mmola chlorku kwasu /E/- α -metoksyimino/-2-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-4-tiazoliloctowego i po upływie 1 godziny mieszaninę rozcieńcza się dwuchlorometanem i miesza z wodą. Organiczną warstwę płucze się wodą i nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się na 20 g żelū krzemionkowego SiliCAR CC4, otrzymując 43 mg czterobutyloaminy. Produkt ten rozpuszcza się w 0,5 ml acetonu, dodaje 20 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 0,5 ml acetonu i dodając 3 ml eteru wytrąca sól podaną w tytule przykładu. Otrzymuje się 28 mg produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 144–146°C.

Przykład LXXXII. Sól potasowa kwasu $\pm$ /Z/-3-metoksy-3-{[metoksyimino/-[2-[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-4-tiazolilo]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób opisany w przykładzie LXXXI, ale stosując zamiast chlorku kwasu /E/- α -metoksyimino/-2-{[fenylometoksy/karbonylo]-amino}-4-tiazoliloctowego chlorek kwasu /Z/- α -metoksyimino/-2-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-tiazoliloctowego. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 168–172°C.

Przykład LXXXIII. Sól potasowa kwasu 3-{[R/- α -[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 0,69 mmola soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (przykład XLVI, sposób 2, część A) w 30 ml bezwodnego acetonitrylu dodaje się w temperaturze -20°C i w atmosferze azotu 242 μ l bezwodnej pirydyny i następnie roztwór 352 mg chlorku kwasu /R/- α -{[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino}-fenyloctowego w 4 ml acetonitrylu. Po upływie 1 godziny dodaje się jeszcze 84 μ l pirydyny i 117 mg wyżej wymienionego chlorku kwasowego w 1 ml acetonitrylu, miesza się w ciągu 20 minut, rozcieńcza 24 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i odparowuje acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały wodny roztwór ekstrahuje się 3 razy chlorkiem metylenu, wyciągi suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje, otrzymując 546 mg pozostałości. Pozostałość podaje się na kolumnę z żelū krzemionkowego, eluując najpierw chlorkiem metylenu i następnie 2%, 4% i 6% roztworem metanolu w chlorku metylenu. W 2 frakcjach otrzymuje się 285 mg i 173 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu podanego w tytule przykładu.

W celu przeprowadzenia tej soli w sól potasową, frakcję zawierającą 173 mg soli kieruje się na kolumnę z 4,5 g żywicy Dowex 50-X2 (postać K⁺) eluując wodnym roztworem acetonu. Otrzymuje się 119 mg produktu. 104 mg tej soli w roztworze wodnym podaje się na kolumnę z żywicy HP 20-AG i eluując wodą, 5% i 10% roztworem wodnym ace-

tonu otrzymuje się 60 mg produktu, stanowiącego mieszaninę diastereoizomerów (około 1:1). Po liofilizacji otrzymuje się produkt topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 171–172°C.

Przykład LXXXIV. Sól czterobutyloamoniowa N-/3-butoksy-2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-fenylacetamidu.

Związek ten wytwarza się w sposób podany w przykładzie LXXX, ale stosując zamiast soli czterobutyloamoniowej kwasu 2-keto-3-{N-chloro-N-[fenylometoksy/karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego sól czterobutyloamoniową N-chloro-N-/2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-2-fenylacetamidu (patrz przykład XLVIIA, w którym opisano wytwarzanie odpowiedniej soli potasowej). Produkt ma konsystencję oleistą. NMR (CDCl₃): 3,62 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4,03 (ABq, 2H, δ=7cps, C-4 CH₂), 6,98 (s, 1H, NH) i 7,30 ppm (s, 5H, C₆H₅).

Przykład LXXXV. Sól potasowa kwasu R/-3-metoksy-2-keto-3-[fenylacetamido]-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór związku kompleksowego dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki mający stężenie 1 M, wytwarza się dodając powoli chlorosulfonian trójmetylosililowy do dwumetyloformamidu w temperaturze 0°C i następnie utrzymując mieszaninę w ciągu 30 minut, w temperaturze 0°–25°C, pod ciśnieniem 13hPa. 50 mg R/-N-/3-metoksy-2-keto-1-azetydynylo/-fenylacetamidu rozpuszcza się w atmosferze argonu w 0,2 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury 0°C i dodaje 0,428 ml zimnego 1M roztworu kompleksu dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki, po czym miesza się w ciągu 2 godzin i wlewa do 15 ml 0,5 M roztworu KH₂PO₄.

Otrzymany roztwór ekstrahuje się dwukrotnie dwuchlorometanem, wyciąg odrzuca i do pozostałości dodaje 73 mg wodorosiarczany czterobutyloamoniowego, po czym ekstrahuje 3 porcjami po 10 ml dwuchlorometanu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się pozostałość o konsystencji lepkiego oleju. Produkt ten chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując 2% roztworem metanolu w dwuchlorometanie. Otrzymuje się 34 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu R/-3-metoksy-2-keto-3-[fenylacetamido]-1-azetydynosulfonowego, z której na kolumnie z żywicy Dowex 50W-X2 (postać K⁺, 10 równoważników) otrzymuje się odpowiednią sól potasową. Po liofilizacji wodnego eluatu otrzymuje się produkt, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 130°C; [α]_D²⁵ +52° (c=0,5 w wodzie).

Przykład LXXXVI. Sól potasowa kwasu S/-3-{[1-etylo-4-hydroksy-3-metylo-1H-pirazolo[3,4-b]pyridynylo-5/-karbonylo]-amino]-fenylacetamido]-2-keto-1-azetydynosulfonowego. Sól tę wytwarza się w sposób podany w przykładzie LXXXIII, ale stosując zamiast kwasu Z/-2-amino-α/-hydroksyimino/-4-tiazoloocetowego kwas α-{[1-etylo-4-hydroksy-3-metylo-1H-pirazolo[3,4-b]pyridynylo-5/-karbonylo]-amino}-benzenoocetowy. Produkt z objawami rozkładu w temperaturze 233–236°C.

Przykład LXXXVII. Sól potasowa kwasu 3

-acetyloamino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. 3-acetyloamino-1-/1-karboksy-2-metylo-/propylo/-3R/-3-metoksy-2-ketoazetydyna.

Do wodnego roztworu 650 mg kwasu 6R-cis-/7-acetyloamino-7-metoksy-3-metylo-8-keto-5-tia-1-a-zabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyowego-2 i 191 wodorowęglanu sodowego dodaje się 11 ml zawiesiny zawierającej w 1 ml wody 0,6 g technicznego niklu Raneya, przemytego uprzednio wodą do odczynu obojętnego, po czym mieszaninę umieszcza się w ogrzanej do temperatury 170°C kąpieli olejowej i utrzymuje w stanie wrzenie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, zachowując temperaturę kąpieli 150–170°C.

Następnie mieszaninę chłodzi się szybko w kąpieli lodowej, odsącza katalizator stosując na sączku warstwę celitu i przesącz, którego wartość pH wynosi 11, zakwasza 1n kwasem solnym do wartości pH 2.

Następnie wodny roztwór ekstrahuje się pięciokrotnym octanem etylu, połączone wyciągi suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 487 mg oleistego produktu. Produkt ten chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując chloroformem i otrzymuje się 381 mg pochodnej azetydyny podanej w tytule niniejszego ustępu. Produkt ma konsystencję oleistą.

B. 3-acetyloamino-1-[1-acetyloksy/-2-metylo-/propylo/-3R/-3-metoksy-2-ketoazetydyna.

464 mg produktu wytworzonego w sposób podany w ustępie A rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego acetonitrylu i przez roztwór przepuszcza w ciągu 15 minut argon, po czym dodaje się 359 mg octanu miedzi, miesza w ciągu 1 minuty, w celu rozpuszczenia dodanej soli i następnie dodaje 797 mg czteroocetanu ołowiu. Kontynuując przepuszczanie argonu ogrzewa się mieszaninę przez zanurzenia kolby w kąpieli olejowej o temperaturze 55–65°C i utrzymuje w tej kąpieli w ciągu 15 minut, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i przesącza przez warstwę celitu, przemywając sączek dokładnie acetonitrylem. Z przesącza wraz z popłuczynami odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje czterokrotnie octanem etylu. Połączone wyciągi suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako oleistą pozostałość 382 mg produktu podanego w tytule tego ustępu.

C. R/-N-/3-metoksy-2-keto-1-azetydynylo/-acetamid.

Produkt otrzymany w sposób podany w ustępie B rozpuszcza się w mieszaninie 10 ml metanolu i ml wody, chłodzi w kąpieli z metanolu i lodu do temperatury od -15°C od -10°C i dodaje 194 mg węglanu potasowego i następnie 53 mg wodoru borosodowego. Miesza się w temperaturze -15°C do -8°C w ciągu 110 minut i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, zakwasza za pomocą 1n kwasu solnego do wartości pH 6 i dokładnie ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg su-

szy się nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 224 mg oleistej pozostałości. Produkt ten chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując metanolem z chlorkiem metylenu (5:95) i otrzymuje się 169 mg amidu podanego w tytule niniejszego ustępu. Oleisty produkt przekrystalizowuje się z eterem z pentanem, otrzymując 131 mg produktu topniejącego w $106\text{--}112^\circ\text{C}$ i ulegającego spiekaniu w temperaturze $103,5^\circ\text{C}$.

D. Sól potasowa kwasu /R/-3-acetyloamino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

50 mg produktu otrzymanego sposobem podanym w poprzedzającym ustępie umieszcza się w kolbie w atmosferze argonu, chłodzi do temperatury 0°F , dodaje 0,95 ml 1 M roztworu kompleksu dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki w dwumetyloformamidzie i miesza w ciągu 15 minut, po czym wlewa mieszaninę do 40 ml 0,5 n roztworu K_2HPO_4 i ekstrahuje 2 porcjami po 10 ml chlorku metylenu. Następnie do wodnego roztworu dodaje się 1,2 równoważnika siarczanu czterobutyloamoniowego i ekstrahuje 4 porcjami po 10 ml chlorku metylenu. Wyciągi suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje, otrzymując 39 mg produktu. Otrzymaną sól czterobutyloamoniową przeprowadza się w sól potasową podaną w tytule niniejszego ustępu chromatografując na kolumnie z żywicy Dowex 50X-2 (postać K^+). Eluuje się wodą i po odparowaniu eluatu otrzymuje 19 mg produktu, którego widmo magnetycznego rezonansu jądrowego jest identyczne z widmem produktu otrzymanego sposobem podanym w przykładzie XLVI, 1B oraz produktu pochodzenia naturalnego.

Przykład LXXXVIII. Sól potasowa kwasu / $\pm$ /-3-[azydofenyloacetylo/-amino]-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu / $\pm$ /-3-[azydofenyloacetylo/-amino]-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

202 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład LXXIVA) rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego acetonitrylu, chłodzi do temperatury -20°C i energicznie miesza w atmosferze wysuszonego azotu dodaje 167 μl bezwodnej pirydyny i 98 μl chlorku α -azedofenyloacetylu. Po upływie 20 minut dodaje się 121 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i odparowuje acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Wodną pozostałość ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu, wyciąg suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 281 mg surowego produktu o konsystencji gumy.

Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z 30 g żelu krzemionkowego, eluując chlorkiem metylenu i mieszaniną chlorku z metanolem, zawierającą do 6% metanolu. Otrzymuje się 231 mg soli podanej w tytule tego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu / $\pm$ /-3-[azydofenyloacetylo/-amino]-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

231 mg soli otrzymanej w sposób podany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 15 ml 30% roz-

tworu acetonu w wodzie i przepuszcza przez kolumnę z 3 ml żywicy Dowex 50W-X2 (postać K^+), eluując wodą. Eluat w całości odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 168 mg bezbarwnej, szklistej pozostałości, będącej mieszaniną 1:1 diastereoizomerów związku podanego w tytule przykładu.

Wodny roztwór produktu przepuszcza się przez kolumnę z 60 ml żywicy HP-20AG i eluując wodą z acetonem (9:1) otrzymuje się 71 mg mieszaniny diastereoizomerów 1:1 oraz 70 mg mieszaniny 1:3. Mieszaninę 1:1 liofilizuje się i suszy produkt w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci półwodzian, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 130°C .

Analiza. Wzór $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{K}\cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$.

%C %H %N %S

obliczono: 35,90 3,26 17,45 7,98

znaleziono: 35,94 3,07 17,24 8,02

Przykład LXXXIX. Sól potasowa kwasu 3-[azydofenyloacetylo/-amino]-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego, izomer A. Racemiczną mieszaninę 1:3 diastereoizomerów otrzymaną w sposób podany w przykładzie LXXXVIII B pozostawia się w deuterowanej wodzie w temperaturze pokojowej i po odstaniu chłodzi, odsącza wykryształizowany izomer A, a macierzysty ług odparowuje się, otrzymując 28 mg krystalicznego produktu, który po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C otrzymuje się produkt krystalizujący z 0,5 mola ciężkiej wody. Topnieje on z objawami rozkładu w temperaturze 130°C .

Przykład XC. Sól potasowa kwasu $\{3\pm/R^*\}$ -3-[[[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do ochłodzonego do temperatury -20°C roztworu 0,69 mmola soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (przykład LXXIV A) w 30 ml bezwodnego acetonitrylu dodaje się miesza w atmosferze azotu 242 μl bezwodnej pirydyny i następnie roztwór 352 mg chlorku kwasu /R/- α -{[4-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo]-amino}-fenylooctowego w 4 ml acetonitrylu i po upływie 1 godziny dodaje jeszcze 84 μl pirydyny oraz 117 mg chlorku kwasowego w 1 ml acetonitrylu. Miesza się w ciągu 20 minut, rozcieńcza 24 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i odparowuje acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem.

Wodną pozostałość ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu, wyciągi suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje, otrzymując 546 mg pozostałości, którą przepuszcza się przez kolumnę z żelu krzemionkowego, eluując najpierw chlorkiem metylenu i następnie 2% i 4%, a na koniec 6% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 2 frakcje oczyszczonej soli czterobutyloamoniowej, mianowicie 285 mg i 173 mg.

Druga z tych porcji przeprowadza się przez kolumnę z 4,5 g żywicy Dowex 50-X2 (postać K^+), eluując acetonem z wodą i otrzymuje się 119 mg soli potasowej podanej w tytule przykładu. 104 mg

tej soli podaje się w wodnym roztworze na kolumnę z żywicy HP20-AG i eluując kolejno wodą 50% roztworem acetonu w wodzie i 100% roztworem acetonu w wodzie otrzymuje się 60 mg produktu stanowiącego mieszaninę diastereoizomerów około 1:1 oraz 21 mg mieszaniny diastereoizomerów około 9:1. Z mieszaniny 1:1 przez liofilizację otrzymuje się sól podaną w tytule przykładu, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 171—172°C.

Analiza. Wzór $C_{19}H_{22}N_5O_8SK \cdot H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 41,23 4,37 12,65 5,78

znaleziono: 41,39 4,12 12,58 5,63.

Przez liofilizację mieszaniny 9:1 (21 mg) otrzymuje się produkt, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 171—172°C.

Analiza. Wzór $C_{19}H_{22}N_5O_8SK \cdot H_2O$

%C %H %N

obliczono: 41,23 4,37 12,65

znaleziono: 41,43 4,11 12,28.

Frakcję soli czterobutyloamoniowej w ilości 285 mg podaje się na kolumnę z żywicy Dowex 50-X2 (postać K^+), otrzymując 145 mg soli potasowej, którą łączy się z 15 mg pozostałymi z wspomnianej wyżej porcji 119 mg soli potasowej i przepuszcza przez kolumnę mieszaniny diastereoizomerów około 1:1 oraz dalsze 42 mg mieszaniny diastereoizomerów około 9:1. Łącznie otrzymuje się 91 mg mieszaniny 1:1 oraz 63 mg mieszaniny 9:1.

Przykład XCI. Sól potasowa kwasu [3S/Z]-3-{[metoksyimino]-[2-{[fenylometoksy]-karbonylo]-amino]-4-tiazolilo]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 0,170 mmola i czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) i 0,170 mmola boraksu w 2 ml chlorku metylenu dodaje się w temperaturze 0°C 62 μ l pirydyny i 0,51 mmola chlorku kwasu /Z/- α -metoksyimino/-2-{[fenylometoksy]-karbonylo]-amino}-4-tiazolooctowego i miesza w ciągu 40 minut, po czym rozcieńcza chlorkiem metylenu i wodą, a następnie dodaje 5,1 m 0,1 M roztworu siarczanu czterobutyloamoniowego o wartości pH 4. Warstwę organiczną oddziela się, płucze wodą zakwaszoną do wartości pH 2, wodą o wartości pH 7 i nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość oczyszcza się na kolumnie z 10 ml żelu krzemionkowego SiliCAR CC-4, eluując 10% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymaną sól czterobutyloamoniową rozpuszcza się w acetonie z wodą i kieruje na kolumnę z 8 ml żywicy AG 50W-X2 (postać K^+), eluując wodą. Po odparowaniu wody z frakcji 1 i 2 otrzymuje się 40 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 172—174°C.

Analiza. Wzór $C_{17}H_{16}N_5O_8S_2K \cdot H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 37,74 3,33 12,99 11,87

znaleziono: 37,95 3,30 12,73 11,53

Przykład XCII. Sól potasowa kwasu / $\pm$ /-3-butoksy-2-keto-3-{[fenyloacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu 3-[chloro-/fenyloacetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 350 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-2-keto-3-{[fenylometoksy]-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład IV) w 3 ml chlorku metylenu dodaje się do zawiesiny 1,27 g boraksu w 4,27 ml 5,25% roztworu wodnego podchlorynu sodowego i 20 ml wody w temperaturze 0°C. Po upływie 1 godziny dodaje się 25 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i ekstrahuje 3 porcjami po 50 ml chlorku metylenu. Wyciągi suszy się nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 344 mg soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól czterobutyloamoniowa kwasu / $\pm$ /-3-butoksy-2-keto-3-{[fenyloacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

344 mg soli otrzymanej w sposób podany w ustępie A rozpuszcza się w 5 ml dwumetyloformamidu i dodaje do 6 ml 0,73 M roztworu n-butanolu litowego w n-butanolu z dodatkiem 1 ml dwumetyloformamidu, utrzymując mieszaninę w temperaturze -78°C, w atmosferze obojętnego gazu i po upływie 10 minut rozcieńcza się 1,75 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 . Następnie ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu, wyciągi suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się na 80 g żelu krzemionkowego SiliCAR CC-4, eluując 4—8% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 130 mg soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

C. Sól potasowa kwasu / $\pm$ /-3-butoksy-2-keto-3-{[fenyloacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

43 mg soli otrzymanej w sposób podany w ustępie B rozpuszcza się w mieszaninie wody z acetonem (9:1) i podaje na kolumnę z 5 g żywicy Dowex AGMP 50W-X2 o rozdrobnieniu 100—200 mesh i w postaci K^+ , eluując wodą. Eluat odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 20 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 122—125°C.

Analiza. Wzór $C_{18}H_{19}N_5O_8SK \cdot 0,5 H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 44,66 4,96 6,95 7,94

znaleziono: 44,77 4,76 6,76 7,75.

Przykład XCIII. Sól potasowa kwasu / $\pm$ /-3-etoksy-2-keto-3-{[fenyloacetylo]-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 200 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-[chloro-/fenyloacetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XCII A) w 4 ml dwumetyloformamidu dodaje się w temperaturze -78°C i w atmosferze obojętnego gazu do 12,20 ml 0,5 M roztworu etanolu litowego w etanolu i po upływie 10 minut rozcieńcza 15 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 , po czym ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu. Wyciąg suszy się nad Na_2SO_4 , przesącza, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza

się na 20 g żelu krzemionkowego SiliCAR CC-4, eluując 2% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 40 mg soli czterobutyloamoniowej, którą przeprowadza się w sól potasową podaną w tytule przykładu w ten sposób, że rozpuszcza się ją w mieszaninie wody z acetonem (9:1) i przepuszcza przez kolumnę z 5 g żywicy Dowex AGMP 50W-X2, postać K^+ , rozdrobnienie 100–200 mesh. Eluuje się wodą, eluat odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 25 mg produktu o temperaturze 94–96°C.

Analiza. Wzór $C_{18}H_{18}N_2O_6SK$.

%C %H %N %S

obliczono: 42,62 4,10 7,65 8,74

znaleziono: 40,36 3,66 6,77 8,44.

Przykład XCIV. Sól potasowa kwasu $[3\pm/Z]/3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/\text{metoksyimino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}-3\text{-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Sól czterobutyloamoniową kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XLVI, sposób 2A) rozpuszcza się w 20 ml acetonitrylu z dodatkiem 1 ml pirydyny i energicznie mieszając w temperaturze -5° – $0^{\circ}C$ dodaje do zawiesiny chlorku kwasu $[Z/\alpha/\text{metoksyimino-}/2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-octowego}$ w 20 ml acetonitrylu. Miesza się na zimno w ciągu 1 godziny, rozcieńcza 100 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 (wartość pH mieszaniny 4,8) i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w możliwie małej ilości wody ze śladami acetonu i chromatografuje na 200 ml żywicy AG 50W-X2, postać K^+ , rozdrobnienie 100–200 mesh, eluując wodą. Otrzymany surowy produkt podany w tytule przykładu oczyszcza się na 200 ml żywicy HP-20, eluując wodą i otrzymuje się 59 mg produktu, który po rozcieraniu z acetonitrylem i eterem i następnie dwukrotnie z eterem stanowi bezpostaciowy proszek, który topnieje i rozkłada się w temperaturze $150^{\circ}C$.

Analiza. Wzór $C_{10}H_{12}N_5O_7SK$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 28,77 2,90 16,78 15,36 9,37

znaleziono: 27,77 2,82 15,87 13,63 10,11.

Przykład XCV. Sól potasowa kwasu $[3R/R^* \text{ i } 3S/S^*]/3-\{[I/[\text{aminokarbonylo-}/\text{amino}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}-3\text{-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

A. Wewnętrzna sól kwasu $[3\pm/Z]/3-\{[I/[\text{aminofenyloacetylo-}/\text{amino}]\text{-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

209 mg soli potasowej kwasu $[3\pm/Z]/3-\{[I/[\text{azydofenyloacetylo-}/\text{amino}]\text{-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (patrz przykład LXXXVIII) rozpuszcza się w 60 ml bezwodnego etanolu, dodaje 0,6 ml bezwodnego kwasu trójfluorooctowego i 105 mg 10% palladu na węglu i uwodornia w ciągu 1 godziny, po czym odsąca katalizator i przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 271 mg surowego produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu $[3R/R^* \text{ i } 3S/S^*]/3-\{[I/a-$

minokarbonylo-}/\text{amino}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}-3\text{-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}.

271 mg soli wytworzonej w sposób podany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 6,5 ml wody, dodaje 87 mg cyjanianu potasowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 3 godzin, po czym zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 2 ml i chromatografuje na 100 ml żywicy HP 20-AG, eluując wodą. Po liofilizacji otrzymuje się 29 mg izomeru A soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $160^{\circ}C$.

Analiza. Wzór $C_{18}H_{18}N_4O_7SK.H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 36,44 3,99 13,07 7,48

znaleziono: 36,35 3,79 12,81 7,32.

Przykład XCVI. Sól potasowa kwasu $[3R/S^* \text{ i } 3S/R^*]/3-\{[I/[\text{aminokarbonylo-}/\text{amino}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}-3\text{-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Produkt ten, będący diastereoizomerem związku wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie XCV, wytwarza się równocześnie w procesie podanym w przykładzie XCV. Po liofilizacji produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $160^{\circ}C$.

Analiza. Wzór $C_{18}H_{18}N_4O_7SK.1,5H_2O$

%C %H %N %S

obliczono: 35,69 1,14 12,81 7,33

znaleziono: 35,98 3,87 12,50 7,32.

Przykład XCVII. Sól potasowa kwasu $[3\pm/S^*]/3\text{-metoksy-3-}\{[I/[[2\text{-keto-3-}]\text{-fenylometryleno-}]\text{-amino-}]\text{-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-2-tienyloacetylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

306 mg surowej soli czterobutyloamoniowej kwasu 3-amino-3-metoksy-2-keto-1-azetydynosulfonowego, zawierającego 274 mg czystego związku, wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie LXXXIV, rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego acetonitrylu i w temperaturze $-30^{\circ}C$, w atmosferze azotu, dodaje się 0,30 ml (3,72 mmola) bezwodnej pirydyny i następnie 484 mg chlorku kwasu $[S/-\{[I/2\text{-keto-3-fenylometryleno-}]\text{-amino-}]\text{-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-tienylooctowego}$, częściowo rozpuszczonego w 10 ml bezwodnego acetonitrylu, po czym miesza się, zezwalając, aby w ciągu 1 godziny temperatura mieszaniny wzrosła do $0^{\circ}C$.

Następnie rozcieńcza się dużą ilością chlorku metylenu, dodaje 22 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i wodną warstwę płucze chlorkiem metylenu. Popłuczyny i roztwór w chlorku metylenu suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje, otrzymując 508 mg pozostałości, którą chromatografuje się na 50 g żelu krzemionkowego SiliCAR CC-4, eluując chlorkiem metylenu i następnie 2% i 4% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Otrzymuje się 251 mg soli czterobutyloamoniowej którą przeprowadza się w sól potasową podaną w tytule przykładu.

W tym celu rozpuszcza się 251 mg pozostałości w acetonie i dodaje roztwór 107 mg soli potasowej kwasu nadfluorobutanosulfonowego w kilku mililitrach acetonu, po czym przez dodanie octa-

nu etylu wytrąca się osad, odsącza go i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C w ciągu 2 godzin, otrzymując żądaną sól potasową w postaci mieszaniny (około 1:2) obu diastereoizomerów. Otrzymuje się 95 mg produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 200°C.

Analiza. Wzór $C_{21}H_{21}N_3O_8S_2K$.

%C %H %N %S

obliczono: 42,85 3,60 14,28 10,87

znaleziono: 43,02 3,74 13,94 10,71.

Przykład XCVIII. Sól potasowa kwasu /±-cis/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

A. Amid N-benzylloksy-III-rzęd.butoksykarbonyloallotreoniny.

6,9 g d,l-III-rzęd.butoksykarbonyloallotreoniny i wolną aminę, wytworzoną z 5,3 g chlorowodoru o-benzylhydroksyloaminy (około 0,033 mmola) przez działanie wodorowęglanem sodowym w octanie etylu, rozpuszcza się w 80 ml czterowodorofuranu i traktuje 4,82 g N-hydroksybenzotriazolu i 6,5 g dwucykloheksylokarboduimidu w 20 ml czterowodorofuranu, po czym miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, przesącza i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z 400 ml żelu krzemionkowego, eluując 5–10% roztworem octanu etylu w chloroformie. Zbiera się frakcje po 200 ml i z frakcji 7–22 otrzymuje się 6,8 g związku podanego w tytule przykładu.

B. /±-cis/-N-benzylloksy-3-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-4-metyloazetydynon.

Roztwór 6,8 g amidu otrzymanego w sposób podany w ustępie A, 5,24 g trójfenylofosfiny i 3,2 g azodwukarboksylanu dwuetylowego w 200 ml czterowodorofuranu miesza się w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na kolumnie z 50 ml żelu krzemionkowego, eluując chlorkiem metylenu. Otrzymany produkt przekształca się z eteru, uzyskując 2,65 g produktu podanego w tytule niniejszego ustępu. Ług macierzysty po krystalizacji miesza się z innymi frakcjami eluatu i po odparowaniu uzyskuje jeszcze 0,6 g produktu. Próbkę produktu przekształconą dwukrotnie z eteru (–20°C) topnieje w temperaturze 140–142°C.

C. /±-cis/-3-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-1-hydroksy-4-metyloazetydynon.

3,2 g ketonu otrzymanego w sposób podany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 200 ml 95% etanolu i uwodornia mieszając w atmosferze wodoru, w obecności 0,7 g 10% palladu na węglu drzewnym. Po upływie 40 minut i pobraniu 249 ml wodoru odsącza się katalizator, przesącza odparowuje i pozostałość rozciera z eterem, otrzymując w 2 partiach łącznie 2,05 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 134–136°C.

D. /±-cis/-3-rzęd.butoksykarbonyloamino-4-metyloazetydynon.

Roztwór 2,05 g cis-3-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-1-hydroksy-4-metyloazetydynonu w 60 ml metanolu traktuje 90 ml 4,5 M roztworu octanu amonowego (porcje po 40, 20 i 30 ml) i 45 ml 1,5M

roztworu tróchlorku tytanu, dodawanego również porcjami, (20, 10 i 15 ml) przy czym drugie porcja dodaje się po upływie 15 minut, a trzecie po upływie 120 minut. Po upływie 15 minut od dodania ostatnich porcji roztwór rozcieńcza się taką samą objętością 8% roztworu chlorku sodowego i ekstrahuje 3 porcjami po 300 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się 100 ml 5% roztworu $NaHCO_3$, 100 ml nasyconego roztworu $NaCl$, suszy i odparowuje. Pozostałość rozciera się z eterem, otrzymując w 2 porcjach łącznie 1,65 g produktu stałego. Pierwszą partię przekształca się z eterem, otrzymując podany w tytule niniejszego ustępu, keton, topniejący w temperaturze 176–178,5°C.

E. /±-cis/-3-benzylloksykarbonyloamino-4-metyloazetydynon.

Roztwór 1,55 g cis-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-4-metyloazetydynonu w 4 ml chlorku metylenu i 4 ml anizolu chłodzi się do temperatury 0°C, dodaje 50 ml zimnego kwasu trójfluorooctowego i po upływie 90 minut odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, dodając w czasie odparowywania 3 porcje benzenu i odparowując go również.

Pozostałość rozpuszcza się w 25 ml acetonu i do roztworu mającego wartość pH 2,5 dodaje się tyle 5% roztworu wodorowęglanu sodowego, aby uzyskać wartość pH 7. Następnie dodaje się 2 ml chloromrówczanu benzylowego i utrzymuje roztwór w temperaturze 0°C i o wartości pH 7 w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałą zawiesinę przesącza, przesącza nasyca chlorkiem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Oddzielony uprzednio osad rozpuszcza się w chlorku metylenu, suszy, miesza z otrzymanym wyciągiem w chlorku metylenu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 200 ml żelu krzemionkowego, eluując chloroformem z octanem etylu (3:1). Zbiera się frakcje po 100 ml i z frakcji 4–11 otrzymuje 850 mg produktu podanego w tytule niniejszego ustępu. Próbkę przekształconą z eteru topnieje w temperaturze 165–166°C.

F. Sól potasowa kwasu /±-cis/-4-metylo-2-keto-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Do zawiesiny 0,75 g cis-3-benzylloksykarbonyloamino-4-metyloazetydynonu w 7 ml dwumetyloformamidu (wysuszonego sitem molekularnym 4A, aktywowanym w temperaturze 320°C w ciągu 15 godzin) i 7 ml chlorku metylenu (wysuszonego Al_2O_3) dodaje się 1,66 g kompleksu pirydyny z trójtlenkiem siarki i miesza w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu, w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się jeszcze 1,66 g tego samego związku kompleksowego i miesza w takich samych warunkach w ciągu 16 godzin.

Następnie odparowuje się dwumetyloformamid pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość (4,6 g) rozpuszcza się w 300 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 , utrzymując w temperaturze 40°C w ciągu 10–15 minut, po czym roztwór chłodzi się i przepuszcza przez kolumnę z żywicy HP-20 (3 cm × 60 cm), eluując 400 ml 0,5 M roztworu $KHPO_4$,

1 litrem destylowanej wody i mieszaniną wody z acetonem (14:1). Zbiera się frakcje po 100 ml i z frakcji 13–26 otrzymuje 280 mg produktu podanego w tytule przykładu. Próbką przekrystalizowania z metanolu z eterem naftowym topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 214–215,5°C.

Analiza. Wzór $C_{12}H_{13}N_2SO_6K$.

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	40,90	3,72	7,95	9,10	11,10
znaleziono:	40,43	3,60	7,89	8,69	10,82

Przykład XCIX. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XCVIII, ale stosując zamiast d,1-III-rzęd.butoksykarbonyloallotreoniny 1-III-rzęd.butoksykarbonyloallotreoninę. Produkt topnieje w temperaturze 133–135°C.

Analiza. Wzór $C_{12}H_{13}N_2O_6SK$.

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	40,90	3,72	7,95	9,10	11,10
znaleziono:	40,72	3,60	7,99	8,80	10,82

Przykład C. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu /3S/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

352,4 mg soli potasowej kwasu /4S-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XCIX) rozpuszcza się w 20 ml destylowanej wody, dodaje 373,5 mg (1 mmol) wodosiarcznanu czterobutyloamoniowego i miesza w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej, po czym ekstrahuje się 3 porcjami po 10 ml chlorku metylenu, uprzednio nasyciwszy roztwór chlorkiem sodowym. Wyciąg suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 536 mg soli czterobutyloamoniowej, którą uwodornia się wobec 270 mg 10% palladu na węglu drzewnym w 25 ml dwumetyloformamidu. Po odsączeniu katalizatora przez warstwę celitu i przemyciu osadu dwumetyloformamidem otrzymuje się roztwór soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór produktu otrzymany sposobem podanym w poprzednim ustępie chłodzi się do temperatury 0°C, dodaje 206 mg dwucykloheksylokarboduimidu, 153 mg N-hydroksybenzotriazolu i 138 mg kwasu fenylooctowego i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny i w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml acetonu, przesącza, dodaje 25 ml acetonu nasyconego jodkiem potasowym, a następnie 200 ml eteru. Odsącza się osad, otrzymując 752,7 mg mieszaniny soli czterobutyloamoniowej z solą potasową. Osad ten rozpuszcza się w 50 ml 0,5 M roztworze KH_2PO_4 i wprowadza na kolumnę z żywicy HP-20, eluując wodą i następnie wodą z acetonem. Otrzymuje się kilka frakcji, które łączy się i odparowuje, otrzymując

oczyszczoną sól czterobutyloamoniową. Sól tę rozpuszcza się w wodzie i wprowadza na kolumnę z żywicy Dowex 50W-X2 (postać K^+), otrzymując 121,4 mg soli podanej w tytule przykładu. Po roz-tarciu z acetonem i heksanem otrzymuje się 104,6 mg produktu topniejącego w temperaturze 211–213°C.

Analiza. Wzór $C_{12}H_{13}N_2O_6SK$.

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	41,72	4,09	8,11	9,28	11,32
znaleziono:	41,70	4,01	8,07	9,01	11,02

Przykład CI. Sól potasowa kwasu cis-4-metylo-2-keto-3-{[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

320 mg soli potasowej kwasu /±-cis/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XCVIII) rozpuszcza się w 20 ml wody zawierającej 483 mg wodorosiarcznanu czterobutyloamoniowego i doprowadzonej do wartości pH 5,5. Otrzymany roztwór ekstrahuje się 6 porcjami po 25 ml chlorku metylenu, otrzymując 517,3 mg oleistego produktu, który rozpuszcza się w 15 ml dwumetyloformamidu i miesza w atmosferze wodoru, w ciągu 90 minut, w obecności 400 mg 10% palladu na węglu drzewnym.

Następnie odsącza się katalizator, do przesącza dodaje 150 mg kwasu fenylooctowego, 169 mg N-hydroksybenzotriazolu i 247 mg dwucykloheksylokarboduimidu i miesza w ciągu 7,5 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 20 ml acetonu, przesącza i traktuje 25 ml 0,044 M roztworu jodku potasowego w acetonie, po czym rozcieńcza się taką samą objętością eteru, otrzymując 330 mg stałego produktu.

Produkt ten rozpuszcza się w 20 ml 0,05 M roztworu KH_2PO_4 i podaje na kolumnę z 50 ml żywicy HP-20, eluując 200 ml wody i następnie roztworem acetonu w wodzie (1:9). Zbiera się frakcje po 50 ml i po odparowaniu frakcji 7–9 otrzymuje 81 mg stałego produktu, z którego po przekrystalizowaniu z acetonitrylu z wodą otrzymuje się 46 mg produktu podanego w tytule przykładu, ulegającego rozkładowi w temperaturze powyżej 205°C. Z ługu macierzystego otrzymuje się jeszcze 6 mg produktu, a z frakcji 6 i 10, po odparowaniu i przekrystalizowaniu dalsze 5 mg tego samego produktu.

Analiza. Wzór $C_{12}H_{13}N_2O_6SK$.

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	42,84	3,89	8,33	9,53	11,62
znaleziono:	42,75	3,82	8,32	9,26	11,63

Przykład CII. Sól potasowa kwasu {3S-[3α-/Z/,4β]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-metoksimino/-acetylo]-amino}-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu /3S-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego

352,4 mg soli potasowej kwasu /3S-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XCIX) rozpuszcza się w 20 ml wody, dodaje 373,5 mg

wodorosiarczaniu czterobutyloamoniowego i ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się na Na_2SO_4 i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje 534,6 mg soli podane w tytule tego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu $\{3S-[a/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-/-metoksyimino-/-acetylo-]amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

534,6 mg soli wytworzonej w sposób podany w ustępie A rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu i uwodornia pod ciśnieniem atmosferycznym, w obecności 220 mg 10% palladu na węglu drzewnym, w ciągu 2,75 godziny, to jest do pochłonięcia 26,3 ml wodoru. Mieszaninę przesącza się, osad przemywa 2 razy 2,5 ml dwumetyloformamidu, przesącza z popłuczynami (około 25 ml) miesza się w atmosferze azotu z 161 mg kwasu $Z/[-a\text{-}/\text{metoksyimino-}/2\text{-amino-4-tiazolooctowego}$, 136 mg N-hydroksybenzotriazolu i 164,8 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu. Mieszaninę tę miesza się w atmosferze azotu w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje dwumetyloformamid pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość o konsystencji gumy rozpuszcza w acetonie i odsącza mocznik. Do przesącza dodaje się roztwór 272 mg (0,8 mmola) soli potasowej kwasu nadfluorobutanosulfonowego w 0,8 ml acetonu, rozcieńcza zawiesinę taką samą objętością eteru i po odsączeniu otrzymuje 325,5 mg surowego produktu.

Produkt ten chromatografuje się na 75 ml żywicy HP-20AG, eluując 400 ml wody i 400 ml wody z acetonem (9:1). Zbiera się frakcję po 50 ml i z frakcji 3—10 otrzymuje 335 mg produktu. Produkt z frakcji 3—5 rozciera się z acetonem i heksanem, otrzymując 97,3 mg oczyszczonego produktu do analizy, a w podobny sposób z produktu z frakcji 6—10 otrzymuje się 90,4 mg produktu.

Analiza. Wzór $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2\text{K}$.

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	29,92	3,01	17,45	15,97	9,74
znaleziono:	30,32	3,49	15,82	13,95	10,45.

NMR ($\text{D}_{2\text{O}}$) 1,57 (3H,d,J=7Hz), 3,97 (3H,S), 4,30 (1H, dublet kwartetu, J=7,3Hz), 4,70 (1H,d,J=7Hz), 6,95 ppm (1H,S).

Przykład CIII. Sól dwupotasowa kwasu $\{3S-[3a/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-}/\text{imino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

A. Amid N-benzylloksy-III-rzęd.butoksykarbonylotreoniny.

Roztwór 8,76 g III-rzęd.butoksykarbonylotreoniny i wolnej aminy wytworzonej z 6,4 g chlorowodoru o-benzylhydroksyloaminy (uwalnianie za pomocą NaHCO_3 w octanie etylu) w 100 ml czterowodorofuranu traktuje się 6,12 g N-hydroksybenzotriazolu i 8,24 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 20 ml czterowodorofuranu i miesza w atmosferze azotu w ciągu 26 godzin, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na 300 g żelu krzemionkowego, eluując chloroformem i chloroformem z octanem etylu (3:1). Otrzymuje się 7,2 g amidu podanego w tytule tego ustępu. Po przekrystalizowaniu z eteru z heksanem otrzymuje się 4,18 g produktu.

B. $3S\text{-trans-}/N\text{-benzylloksy-3-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-4-metyloazetydynon}$.

12,67 g amidu otrzymanego w sposób podany w ustępie A, 11,5 g trójfenylofosfiny i 6,23 ml azodwukarboksydanu dwuetylowego w 380 ml czterowodorofuranu miesza się w atmosferze azotu w ciągu około 16 godzin, po czym odparowuje i chromatografuje na 900 g żelu krzemionkowego, eluując chloroformem z octanem etylu (3:1). Otrzymuje się 13,69 g produktu, z którego po przekrystalizowaniu z eteru z heksanem uzyskuje się 9,18 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

C. $3S\text{-trans-}/3\text{-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-1-hydroksy-4-metyloazetydynon}$.

9,18 g ketonu otrzymanego w sposób podany w ustępie B rozpuszcza się w 300 ml 95% etanolu i miesza w atmosferze wodoru z 1,85 g 10% palladu na węglu drzewnym i po upływie 141 minut odsącza i przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru z heksanem, otrzymując 5,12 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

D. $3S\text{-trans-}/4\text{-III-rzęd.butoksykarbonyloamino-4-metyloazetydynon}$.

4,98 g ketonu otrzymanego w sposób podany w ustępie C rozpuszcza się w 200 ml metanolu, dodaje 132 ml 4,5 M roztworu octanu amonowego, a następnie 66 ml 1,5 M trójdychloru tytanu i miesza w ciągu 4,5 godzin, po czym rozcieńcza taką samą objętością 8% roztworu chlorku sodowego i ekstrahuje octanem etylu, otrzymując 3,48 g surowego produktu, z którego po przekrystalizowaniu z eteru z heksanem uzyskuje się 3,3 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

E. $3S\text{-trans-}/3\text{-benzylloksykarbonyloamino-4-metyloazetydynon}$.

3,3 g ketonu otrzymanego w sposób podany w ustępie D rozpuszcza się w 10 ml dwuchlorometanu i 10 ml anizolu, chłodzi do temperatury 0°C , dodaje 112 ml kwasu trójfliuorooctowego i miesza w ciągu 90 minut, po czym (dodając trzykrotnie benzenu) odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 70 ml acetonu, doprowadza wartość pH roztworu do 7 przez dodanie 5% roztworu NaHCO_3 , po czym w ciągu 1 godziny, utrzymując wartość pH 6,5—7,5, dodaje porcjami 5,33 g chloromrówczanu benzylowego. Miesza się dalej w ciągu 30 minut przy wartości pH 7, rozcieńcza 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego i ekstrahuje 3 porcjami po 400 ml octanu etylu. Wyciągi odparowuje się i pozostałość chromatografuje na 1 litrze żelu krzemionkowego, eluując kolumnę chloroformem z octanem etylu (4:1). Otrzymuje się 2,19 g produktu, z którego po przekrystalizowaniu z eteru z heksanem uzyskuje się 1,125 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

F. Sól czterobutyloamoniowa kwasu $3S\text{-trans-}/4\text{-metylo-2-keto-3-}\{[f\text{-fenylometoksy-}/\text{karbonylo-}]\text{-amino}\}-1\text{-azetydynosulfonowego}$.

600 mg ketonu otrzymanego w sposób podany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 2 ml dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury 0°C , dodaje 4 ml 0,8 M związku kompleksowego trój-

tlenku siarki z dwumetyloformamidem i miesza w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym wlewa do 80 ml zimnego 0,5M roztworu KH_2PO_4 , którego wartość pH doprowadzono do 5,5. Roztwór ekstrahuje się 3 porcjami po 50 ml chlorku metylenu, wyciąg odrzuca się i do pozostałości dodaje 868 mg wodorosiarczanu czterobutyloamoniowego. Otrzymany roztwór ekstrahuje się 4 porcjami po 75 ml chlorku metylenu, połączone wyciągi płucze 8% roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,54 g soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

G. Sól potasowa kwasu $\{3S-[3\alpha-Z/4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy-imino]-acetylo]-amino\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}\}$.

1,54 g soli otrzymanej w sposób podany w ustępie F rozpuszcza się w 45 ml dwumetyloformamidu dodaje 800 mg 10% palladu na węglu drzewnym i miesza w atmosferze wodoru w ciągu 2 godzin, po czym odsacza katalizator, do przesączu dodaje 1,24 g kwasu $Z/2\text{-amino-}\alpha\text{-}[1\text{-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy-imino]-4-tiazoloocetowego}$, 0,4 g N-hydroksybenzotriazolu i 580 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w ciągu 16 godzin, po czym otrzymaną zawiesinę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z 20 ml acetonu, przesącza, przesącza i popłuczyny z 2 ml acetonu traktuje 868 mg soli potasowej kwasu nadfluorobutanosulfonowego w 3 ml acetonu i rozcieńcza 75 ml eteru. Otrzymany stały produkt oddziela się przez dekantację, rozciera z eterem i przesącza, uzyskując 0,91 g produktu podanego w tytule niniejszego ustępu. Z ługu macierzystego po rozcieńczeniu 100 ml eteru otrzymuje się jeszcze 0,45 g tego produktu.

H. Sól dwupotasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z/4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]-acetylo]-amino\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}\}$.

140 mg soli otrzymanej jako pierwsza partia produktu w procesie opisanym w ustępie G miesza się z 0,5 ml, chłodzi zawiesinę do temperatury -12°C w atmosferze azotu i dodaje 2,5 ml kwasu trójfluorooctowego, ochłodzonego do temperatury -10°C . Po upływie 10 minut dodaje się 10 ml eteru i 5 ml heksanu i miesza w temperaturze -12°C w ciągu 5 minut, po czym pozostawia do ogrzania się do temperatury pokojowej, odwirowuje osad, przemywa go dwukrotnie eterem i rozpuszcza w 5 ml zimnej wody.

Wartość pH otrzymanego roztworu doprowadza się niezwłocznie do 5,5 przez dodawanie 0,4 n roztworu wodorotlenku potasowego, po czym podaje na kolumnę z 80 ml żywicy HP-20AG i eluuje wodą. Zbiera się frakcje po 10 ml i z frakcji 7–11 po odparowaniu i trzykrotnym dodawaniu acetonitrylu i odparowaniu, a następnie po roztarciu z eterem otrzymuje się sól podaną w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze około 250°C .

Analiza. Wzór $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2\text{K}_2$.

%C %H %N %O %K

obliczono: 30,51 2,95 13,69 12,53 15,28

znaleziono: 29,63 3,20 12,96 11,94 12,78.

NMR (D_2O): 1,46 (S, 6 H), 1,58 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,28 (1H, dublet kwartetu, $J=7\text{Hz}$, 2,5), 4,67 (1H, d $J=2\text{Hz}$), 6,95 ppm (S, 1H).

Pozostała reszta 1,22 g soli otrzymanej w sposób opisany w ustępie G (partia 1 i 2) traktuje się w sposób wyżej opisany (4,2 ml anizolu, 16 ml kwasu trójfluorooctowego, 13 minut w temperaturze -15°C). Chromatografując na kolumnie z 300 ml żywicy HP-20AG i zbierając frakcje po 60 ml otrzymuje się z frakcji 6–9 w analogiczny sposób 694 mg produktu.

Przykłady CIV—CXXXIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, ale stosując zamiast kwasu $Z/2\text{-amino-}\alpha\text{-}\{[1\text{-hydroksy-fenylometoksy-fosfinylo]-metoksy-imino}\}-4\text{-tiazoloocetowego}$ kwasy podane w przykładach CIV—CXXXIII, wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład CIV. Stosując kwas $2\text{-amino-}\alpha\text{-}\{[2\text{-}/1,1\text{-dwumetyloetoksy-1-metylo-2-ketoetoksy-imino}\}-4\text{-tiazoloocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/Z/]-3-\{[1/2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[2\text{-}/1,1\text{-dwumetyloetoksy-1-metylo-2-ketoetoksy-imino]-acetylo]-amino\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która w postaci jednowodzianu topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 280°C .

Przykład CV. Stosując kwas $R/2\text{-}\alpha\text{-}\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-4\text{-hydroksybenzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*]/-3-\{[1/4\text{-etylo-2,3-dwuketo-4-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-4\text{-hydroksyfenilo-}/[1\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 197°C .

Przykład CVI. Stosując kwas $\pm/2\text{-}\alpha\text{-}\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-furanooctowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/\pm]/-3-\{[1/4\text{-etylo-2,3-dwuketo-4-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-furaniloacetylo-}/[1\text{-amino}\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje w temperaturze $169\text{--}171^\circ\text{C}$.

Przykład CVII. Stosując kwas $R/2\text{-}\alpha\text{-}\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-acetylo-}/[1\text{-amino}\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje w temperaturze 185°C z objawami rozkładu.

Przykład CVIII. Stosując kwas $R/2\text{-}\alpha\text{-}\{[2,3\text{-dwuketo-4-}/[1\text{-fenylometyleno-}]\text{-amino}\}-1\text{-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-4\text{-hydroksybenzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*]/-3-\{[1/2,3\text{-dwuketo-4-}/[1\text{-fenylometyleno-}]\text{-amino}\}-1\text{-piperazylo-}/[1\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}-4\text{-hydroksyfenilo-}/[1\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $194\text{--}197^\circ\text{C}$.

Przykład CIX. Stosując kwas $Z/2\text{-amino-}\alpha\text{-}\{[1\text{-metyloetoksy-imino}\}-4\text{-tiazoloocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/Z/]-3-\{[1/2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-metyloetoksy-imino]-acetylo]-amino\}-2\text{-keto-1-azetydynosulfonowego}$, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 195°C .

Przykład CX. Stosując kwas /Z/-2-amino- α -fenoksyimino/-4-tiazolooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-fenoksyimino/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 165°C.

Przykład CXI. Stosując kwas /R/- α -{[[3-[[4-hydroksyfenilo/-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[3-[[4-hydroksyfenilo/-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 236°C.

Przykład CXII. Stosując kwas /R/- α -{[[2-keto-3-[4-pirydynylometyleno/-amino]-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-2-keto-3-{[[[2-keto-3-[4-pirydynylometyleno/-amino]-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 230°C.

Przykład CXIII. Stosując kwas /Z/-2-amino- α -{[1-metylo-2-keto-2-fenylometoksy/-etoksy]-imino}-4-tiazolooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[1-metylo-2-keto-2-fenylometoksy/-etoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 110—113°C.

Przykład CXIV. Stosując kwas /Z/-2-amino- α -[cyklopentyloksi/-imino]-4-tiazolooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[cyklopentyloksi/-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 200°C.

Przykład CXV. Stosując kwas /R/- α -{[1-keto-2-[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-etylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-2-keto-3-{[fenylo[[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-acetylo]-amino]-amino}-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 260°C.

Przykład CXVI. Stosując kwas 2-furanoocctowy wytwarza się sól potasową kwasu /S/-3-[2-furanyloacetylo/-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 110°C.

Przykład CXVII. Stosując kwas /R/- α -{[2-keto-3-fenilo-1-imidazolidynylo/-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/-2-keto-3-{[[[2-keto-3-fenilo-1-imidazolidynylo/-karbonylo]-amino]-fenylo]-acetylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 217—222°C.

Przykład CXVIII. Stosując kwas /R/- α -{[[2-keto-3-fenylometylo/-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-2-keto-3-{[[[2-keto-3-fenylometylo/-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego, topniejącą w temperaturze 195—200°C.

Przykład CXIX. Stosując kwas α -{[[3-[[2-furanyloacetylo]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-

-karbonylo]-amino}-4-hydroksybenzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/-3-{[[[3-[[2-furanyloacetylo]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-4-hydroksyfenilo]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 244°C.

Przykład CXX. Stosując kwas /R/- α -{[[3-[[3-[[2-furanylo/-2-propenyliden]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[3-[[2-furanylo/-2-propenyliden]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 195°C.

Przykład CXXI. Stosując kwas /Z/-2-amino- α -{[[etyloamino/-karbonylo]-oksy]-imino}-4-tiazolooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/Z/]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[[etyloamino/-karbonylo]-oksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 230°C.

Przykład CXXII. Stosując kwas /R/- α -{[[2,3-dwuketo-4-fenylometylo/-1-piperazylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[2,3-dwuketo-4-fenylometylo/-1-piperazylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 158—159°C.

Przykład CXXIII. Stosując kwas /R/- α -{[[4-[[1-metyloetylo/-2,3-dwuketo-1-piperazylo]-karbonylo]-amino]-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[3-[[1-metyloetylo/-2,3-dwuketo-1-piperazylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą w temperaturze 185—187°C.

Przykład CXXIV. Stosując kwas /Z/- α -[metoksyimino/-2-furanoocctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/Z/]-3-{[2-furanylo/-[metoksyimino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 160°C.

Przykład CXXV. Stosując kwas /R/- α -{[[3-[[dwumetyloamino/-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[3-[[dwumetyloamino/-metyleno]-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 195°C.

Przykład CXXVI. Stosując kwas /R/- α -{[3-etylo-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[3-etylo-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 185—190°C.

Przykład CXXVII. Stosując kwas /R/- α -{[[[4-metoksyfenilo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-acetylo]-amino}-benzenooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/R*/]-3-{[[[4-metoksyfenilo/-metoksy]-karbonylo]-amino]-acetylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego,

topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 268°C.

Przykład CXXVIII. Stosując kwas $/R/-\alpha\{[2\text{-keto-3-}\{[f\text{enylometoksy/-karbonylo-}]\text{-amino-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}$ -benzenoocowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*]/2\text{-keto-3-}\{[f\text{enylometoksy/-karbonylo-}]\text{-amino-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}$ -1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 175°C.

Przykład CXXIX. Stosując kwas $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\{[2\text{-amino-1,1-dwumetylo-2-ketoetylo-}]\text{-imino-}]\text{-4-tiazolooctowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/Z]/3\text{-}\{[2\text{-amino-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy/-imino-}]\text{-2-amino-4-tiazolilo-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 210°C.

Przykład CXXX. Stosując kwas $/R/-\alpha\{[4\text{-1-metyloetylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}$ -4-hydroksybenzenoocowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*]/3\text{-}\{[4\text{-1-metyloetylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-4-hydroksyfenylo-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 201–203°C.

Przykład CXXXI. Stosując kwas $/R/-\alpha\{[3\text{-1-metyloetylo-2-keto-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}$ -benzenoocowy wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/R^*]/3\text{-}\{[3\text{-1-metyloetylo-2-keto-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 195–200°C.

Przykład CXXXII. Stosując kwas $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\{[2\text{-dwufenylometoksy/-1-metylo-2-ketoetoksy-}]\text{-imino-}]\text{-4-tiazolooctowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $[3S/Z]/3\text{-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-2-dwufenylometoksy/-1-metylo-2-ketoetoksy-}]\text{-imino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego o temperaturze topnienia 145–150°C.

Przykład CXXXIII. Stosując kwas 5-metylo-3-fenilo-4-izoksazolokarboksylowy wytwarza się sól potasową kwasu $/S/-3\text{-}\{[5\text{-metylo-3-fenilo-4-izoksazolilo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą w temperaturze 230–232°C z objawami rozkładu.

Przykłady CXXXIV i CXXXV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LXX, ale stosując zamiast soli potasowej kwasu $[3S/Z]/3\text{-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-2-dwufenylometoksy/-2-keto-etoksy-}]\text{-imino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego sole podane w przykładach CXXXIV i CXXXV, wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład CXXXIV. Stosując sól potasową kwasu $[3S/Z]/3\text{-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-2-dwumetyloetoksy/-1-metylotio-2-ketoetoksy-}]\text{-imino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład LXXIX) wytwarza się sole potasową kwasu $[3S/Z]/3\text{-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-2-karboksy/-metylotio-}]\text{-metoksy-}]\text{-imino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego (1:2) topniejącą w temperaturze 165°C z objawami rozkładu.

Przykład CXXXV. Stosując sól potasową

kwasu $[3S/R^*]/2\text{-keto-3-}\{[2\text{-keto-3-}]\text{-fenylometoksy/-karbonylo-}]\text{-amino-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}$ -1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CXXVIII) wytwarza się sól potasową kwasu $3S/-3\text{-}\{[3\text{-amino-2-keto-1-imidazolidynylo-}]\text{-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-fenyloacetylo-}]\text{-amino}\}$ -2-keto-1-azetydynosulfonowego, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 250°C.

Przykład CXXXVI. Sól potasowa kwasu $[3\alpha/Z,4\alpha]/3\text{-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-metoksyimino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 51,8 mg soli potasowej kwasu $/cis/-4\text{-metylo-2-keto-3-}\{[f\text{enylometoksy/-karbonylo-}]\text{-amino-}]\text{-1-azetydynosulfonowego}$ i 51 mg wodorosiarczanu cztero-n-butyloamoniowego w 5 ml wody ekstrahuje się 4 porcjami po 10 ml chlorku metylenu, otrzymując po odparowaniu 81 mg oleistego produktu, który miesza się z 40 mg 10% palladu na węglu drzewnym w 4 ml dwumetyloformamidu w atmosferze wodoru w ciągu 2 godzin.

Następnie odsąca się katalizator, przemywa z 1 ml dwumetyloformamidu, do przesączu z popłuczynami dodaje 31 mg kwasu $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-}]\text{-metoksyimino-}]\text{-4-tiazolooctowego}$, 27 mg N-hydroksybenzotriazolu i 31,5 mg dwucykloheksylokarbodiimidu i miesza w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera się z 3 ml acetonu, odwirowuje zawieszinę i ciecz traktuje 51 mg nadfluorosulfonianu potasowego. Po rozcieńczeniu 5 ml eteru odsąca się wydzielony osad i chromatografuje go na 40 ml żywicy HP-20AG. Eluuje się wodą, zbiera frakcje po 20 ml i frakcje 3–5, dające pozytywny wynik w próbie Rydona, odparowuje się i osad rozciera z eterem, otrzymując 23 mg hygroskopijnego produktu podanego w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{10}H_{12}N_5O_5S_2K$

$\%C \quad \%H \quad \%N$

obliczono: 29,91 3,01 17,44

znaleziono: 29,30 3,31 16,66.

NMR (D_{2O}) 1,40 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,97 (3H, S), 4,46 (1H, prawdopodobny pentet, $J=7\text{Hz}$), 5,47 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,97 ppm (1H, S).

Przykład CXXXVII. Sól potasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\alpha]/3\text{-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}]\text{-metoksyimino-}]\text{-acetylo-}]\text{-amino}\}$ -4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 201 mg kwasu $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-}]\text{-metoksyimino-}]\text{-4-tiazolooctowego}$ i 153 mg jednowodzianu N-hydroksybenzotriazolu w 3 ml dwumetyloformamidu traktuje się 206 mg dwucykloheksylokarbodiimidu i miesza w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu, w ciągu 20 minut, po czym dodaje się roztwór 180 mg kwasu $/3S-cis/-3\text{-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ i 0,14 ml trójetyloaminy w 2 ml dwumetyloformamidu (naczynie popłukuje się 1 ml dwumetyloformamidu) i miesza w ciągu 16 godzin.

Otrzymaną zawieszinę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozciera z 12 ml acetonu, odwirowuje i odciek traktuje 338 mg

nadfluorobutanosulfonianu potasowego, a następnie dodaje 10 ml eteru. Osad odsąca się i chromatografuje na 200 ml żywicy HP-20, eluując wodą. Zbiera się frakcje po 20 ml i z frakcji 18-30 przez liofilizację otrzymuje się 274 mg hygroskopijnej soli podanej w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{10}H_{12}N_5O_6S_2K$.

%C %H %N

obliczono: 29,91 3,01 17,44

znaleziono: 30,03 3,21 17,06.

NMR (D_{2O}) 1,40 (3H, d, $J=6,5$), 3,98 (3H, S), 4,48 (1H, dublet tripletu, $J=6,4, 5,5$), 5,36 (1H, d, $J=5,5$), 6,97 (1H, S).

Przykład CXXXVIII. Stosując kwas $R/\alpha\text{-}\{[3\text{-}[2\text{-furanylometyleno/-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo-karbonylo-amino}\}\text{-benzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $\{3S\text{-}[3\alpha\text{-}R^*/4\beta]\}\text{-3-}\{[3\text{-}[2\text{-furanylometyleno/-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo-karbonylo-amino}\}\text{-fenyloacetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 213°C.

Przykład CXXXIX. Stosując kwas $R/\alpha\text{-}\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo-amino}\}\text{-benzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $\{3S\text{-}[3\alpha\text{-}R^*/4\beta]\}\text{-3-}\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazylo/-karbonylo-amino}\}\text{-fenyloacetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 177°C.

Przykład CXL. Stosując kwas $Z/2\text{-amino-}\alpha\text{-hydroksyimino-4-tiazoloocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $\{3S\text{-}[3\alpha\text{-}Z/4\beta]\}\text{-3-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo/-hydroksyimino-acetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, topniejącą w temperaturze 230°C.

Przykład CXLI. Stosując kwas $\pm/2\text{-amino-ketoacetylo-amino-2-tiofenooctowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $\{3S\text{-}[3\alpha\text{-}\pm/4\beta]\}\text{-3-}\{[2\text{-amino-ketoacetylo-amino-2-tienyloacetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 135°C.

Przykład CXLII. Sól potasowa kwasu $\{3S\text{-}[3\alpha\text{-}Z/4\beta]\}\text{-3-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo/-}[1,1\text{-dwumetylo-2-[4-nitrofenylo/-metoksy]-2-ketoetoksy-imino-acetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Do zawiesiny 0,36 g kwasu $3S\text{-trans-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ w 30 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się w atmosferze azotu, w temperaturze 26°C, 309 μ l trójetiloaminy i po upływie około 5 minut, gdy uzyska się klarowny roztwór, dodaje się 0,816 g kwasu $Z/2\text{-amino-}\alpha\text{-}\{[1,1\text{-dwumetylo-2-[4-nitrofenylo/-metoksy]-2-ketoetoksy-imino}\}\text{-4-tiazoloocetowego}$, a następnie 0,334 g N-hydroksybenzotriazolu i 0,453 g dwucykloheksylokarboduimidu.

Miesza się w temperaturze 26°C w ciągu 12 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera z 30 ml acetonu, miesza w ciągu 5 minut, przesącza i przesącz traktuje 3,680 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 5 ml acetonu. Następnie dodaje się około 40 ml eteru, odsąca osad i suszy

go otrzymując 1,073 g soli podanej w tytule przykładu. Z przesącza otrzymuje się jeszcze drugą partię produktu 0,066 g, to jest łącznie 1,14 g.

Analiza. Wzór $C_{20}H_{21}N_5O_{10}S_2K.H_2O$

%C %H %N %S %K

obliczono: 38,33 3,70 13,41 10,23 6,24

znaleziono: 38,30 3,63 13,41 9,88 5,98.

Przykład CXLI. Sól potasowa kwasu $\{3\alpha\text{-}Z/4\alpha\}\text{-3-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo/-}[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino-acetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego (1:2)}$.

A. Sól potasowa kwasu $\{3\alpha\text{-}Z/4\alpha\}\text{-3-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo/-}[1\text{-dwufenyloetoksykarbonylo-1-metyloetoksy-imino-acetylo-amino}\}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

201 mg soli czterobutyloamoniowej kwasu cis-4-metylo-2-keto-3- $\{[1\text{-fenyloetoksy-karbonylo-amino}\}\text{-1-azetydynosulfonowego}$, wytworzonej z odpowiedniej soli potasowej jak to opisano w przykładzie CXXXVI, rozpuszcza się w 5 ml dwumetyloformamidu i miesza z 90 mg 10% palladu na węglenie wapniowym w atmosferze wodoru i po upływie 2 godzin przesącza. Przesącz traktuje się

146 mg kwasu $Z/2\text{-amino-}\alpha\text{-}[1\text{-dwufenyloetoksykarbonylo-1-metyloetoksy-imino-4-tiazoloocetowego}$, 73 mg dwucykloheksylokarboduimidu i 51 mg N-hydroksybenzotriazolu i miesza w atmosferze azotu w ciągu 16 godzin, po czym otrzymaną zawiesinę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z 4 ml acetonu, przesącza, osad przemywa 2 porcjami po 2 ml acetonu i do przesącza wraz z popłuczynami dodaje się 113 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego, a następnie 24 ml eteru. Otrzymany osad odwirowuje się i przemywa trzykrotnie eterem, otrzymując 186 mg produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu $\{3\alpha\text{-}Z/4\alpha\}\text{-3-}\{[2\text{-amino-4-tiazolilo/-}[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino-acetylo-amino}\}\text{-2-metylo-4-keto-1-azetydynosulfonowego (1:2)}$.

186 mg soli otrzymanego w sposób podany w ustępie A miesza się z 0,6 ml destylowanego anizolu, chłodzi otrzymaną zawiesinę do temperatury -12°C, dodaje 3,0 ml destylowanego kwasu trójfluoroocetowego o temperaturze -10°C, miesza w ciągu 10 minut i dodaje 12 ml eteru, a następnie 6 ml heksanu. Miesza się dalej w temperaturze -10°C w ciągu 5 minut i w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut, odwirowuje wytworzony osad i przemywa go czterokrotnie eterem, otrzymując 141 mg produktu. Produkt ten suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem, rozdrabnia, rozpuszcza w 5 ml zimnej wody i niezwłocznie doprowadza do wartości pH 5,6 za pomocą 0,4 n wodorotlenku potasowego. Otrzymany roztwór podaje się na kolumnę z 100 ml żywicy HP-20AG, eluując wodą i zbiera frakcje po 10 ml. Frakcje 8-12 odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodając podczas tego trzykrotnie nieco acetonitrylu, po czym pozostałość rozciera się z eterem, otrzymując 101,7 mg hygroskopijnej soli podanej w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{18}H_{15}N_5O_8S_2K$

%C %H %N %S %K
obliczono: 30,51 2,95 13,69 12,53 15,28
znaleziono: 30,11 3,26 13,35 12,12 15,02

Przykład CXLIV. Kwas $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydyno-sulfonowy}$.

87,3 mg soli dwupotasowej kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (patrz przykład CIII) rozpuszcza się w 1,38 ml wody, chłodzi do temperatury 0°C, dodaje 0,34 ml 1n kwasu solnego i odwirowuje otrzymane kryształy. Wilgotny produkt rozpuszcza się w metanolu, przesącza, odparowuje do objętości około 0,5 ml i miesza z 1 ml wody, otrzymując 55,9 mg kwasu podanego w tytule przykładu.

Przykład CXLV. Sól sodowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydyno-sulfonowego}$.

99,7 mg kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ miesza się z 0,207 ml 1n wodorotlenku sodowego i ogrzewa łagodnie w celu otrzymania roztworu. Z roztworu tego usuwa się wodę azeotropową z acetonitrylem i pozostałość przekształca z mieszaniny 0,5 ml metanolu (w celu rozpuszczenia) i 1 ml acetonitrylu, uzyskując 81,8 mg stałego produktu.

W wyniku drugiego przekształcania z 0,8 ml metanolu otrzymuje się 47,9 mg produktu, po trzeciej krystalizacji z 0,24 ml metanolu i 0,24 ml bezwodnego etanolu uzyskuje się 44,8 mg produktu, a po czwartej krystalizacji z 0,225 ml metanolu i 0,225 ml bezwodnego etanolu otrzymuje się 38,8 mg soli podanej w tytule przykładu.

Produkt ten suszy się w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 0,01 Pa w ciągu 18 godzin, po czym pozostawia na okres 24 godzin w celu zrównania się wilgotności produktu z wilgotnością otoczenia i otrzymuje się 40,9 mg produktu.

Przykład CXLVI. Sól dwusodowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

3,00 g kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (patrz przykład CXLIV) miesza się z 30 ml wody i otrzymaną zawiesinę rozciera z 12,0 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego, to jest z ilością potrzebną do uzyskania soli dwusodowej. Wartość pH roztworu zmniejsza się do 6,5 przez dodanie małej ilości żywicy Dowex 50W-X2 postać H⁺ i przesącza. Przesącz rozcieńcza się wodą tak, aby uzyskać 66,3 g roztworu. Porcję 6,63 g tego roztworu odejmuje się z przeznaczeniem do innego celu, a resztę liofilizuje się, otrzymując 2,38 g stałego produktu, który pozostawia się na okres 24 godzin w powietrzu, w celu zrównania się wilgotności. Otrzymuje się 2,54 g soli podanej w tytule przykładu.

Przykład CXLVII-CXLIX. Postępując w sposób analogiczny do podanego w przykładzie CXXXVI, lecz stosując zamiast kwasu $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-metoksimino-4-tiazolooctowego}$ kwasu podane w przykładach CXLVII-CXLIX wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład CXLVII. Stosując kwas $/R/-\alpha-\{[2,3\text{-dwuketo-4-}[[\text{fenyloetoksy-karbonylo-amino}]-1\text{-piperazynylo-karbonylo-amino}]\text{-benzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową estru fenyloetylowego kwasu $\{3S-[3\alpha/R^*,4\alpha]\}-\{4-[[2-[4\text{-metylo-2-keto-1-sulfo-3-azetyldino-amino}]-2-keto-1-fenyletylo-amino-karbonylo]-2,3\text{-dwuketo-1-piperazynylo-karbaminowego}$, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 191°C.

Przykład CXLVIII. Stosując kwas $/R/-\alpha-\{[[[2\text{-furanylo-metyleno-amino}]-2\text{-ketoimidazolidynylo-karbonylo-amino}]\text{-benzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $\{3S-[3\alpha/R^*,4\alpha]\}-3-\{[[[3-[2\text{-furanylo-metyleno-amino}]-2\text{-keto-1-imidazolidynylo-karbonylo-amino}]\text{-fenyloacetylo-amino}]\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Przykład CXLIX. Stosując kwas $/R/-\alpha-\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazynylo-karbonylo-amino}]\text{-benzenoocetowy}$ wytwarza się sól potasową kwasu $\{3S-[3\alpha/R^*,4\alpha]\}-3-\{[[[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazynylo-karbonylo-amino}]\text{-fenyloacetylo-amino}]\text{-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Przykład CL. Sól potasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\alpha]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (1:2).

A. Sól potasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\alpha]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-dwufenyloetoksykarbonylo-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Roztwór 440 mg kwasu $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-}[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino}]\text{-4-tiazolooctowego}$ i 153 mg N-hydroksybenzotriazolu (jednowodnian) w 3 ml dwumetyloformamidu traktuje się 206 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu, w ciągu 30 minut, po czym dodaje się roztwór 180 mg kwasu $/3S\text{-cis-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ i 0,14 ml trójetyloaminy w 2 ml dwumetyloformamidu, przy czym naczynie popłukuje się 1 ml dwumetyloformamidu.

Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera z 12 ml acetonu, odsącza osad i przemywa go 2 porcjami po 3 ml acetonu. Przesącz i popłuczyny traktuje się 338 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego i rozcieńcza 30 ml eteru, otrzymując osad o konsystencji gumy, zestalający się powoli. Stały produkt odsącza się i przemywa eterem, otrzymując 656 mg soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\alpha]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy-imino]}\text{-acetylo-amino}\}-4\text{-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (1:2).

Zawiesinę 656 mg soli potasowej kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\alpha]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-dwufenylo-}$

toksykarbonylo-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 2,3 ml przedestylowanego anizolu chłodzi się do temperatury -12°C , dodaje 11,5 ml kwasu trójfluorooctowego ochłodzonego do temperatury -10°C i miesza w ciągu 15 minut, po czym dodaje 46 ml eteru i następnie 23 ml heksanu. Miesza się w temperaturze -10°C w ciągu 5 minut i w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut, odsącza osad i przemywa go eterem, otrzymując 457 mg bardzo higroskopijnego produktu o konsystencji gumy. Produkt rozpuszcza się w 6 ml zimnej wody i niezwłocznie doprowadza do wartości pH 5,6 za pomocą 0,4n wodorotlenku potasowego. Roztwór podaje się na kolumnę z 200 ml żywicy HP-20, eluuje wodą, zbiera frakcje po 50 ml i z frakcji 7–11 przez liofilizację otrzymuje 239 mg soli podanej w tytule przykładu.

Analiza, Wzór $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{N}_3\text{S}_2\text{K}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

%C %H %N %S

obliczono: 29,99 3,10 13,45 12,32

znaleziono: 29,94 3,30 13,30 11,93

NMR (D_{20}) 1,44 (3H, d, $J=75$), 1,46 (6H, S), 4,48 (1H, dublet tripletu, $J=75$, 5,5), 5,34 (1H, d, $J=5,5$), 6,96 ppm (1H, S).

Przykład CLI. Kwas $\pm$ -3-amino-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

A. $\pm$ -4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydyno-III-rzęd. butylodwufenylosilan.

Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 40,5 ml III-rzęd.butylchlorodwufenylosilanu w 112 ml dwumetyloformamidu dodaje się 22 ml trójetyloaminy, po czym w ciągu 10 minut wkrapla się roztwór 12,87 g 4,4-dwumetylo-2-azetydynonu w 25 ml dwumetyloformamidu i otrzymany mętny roztwór miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze 5°C w atmosferze argonu.

Otrzymaną mieszaninę wlewa się do 400 ml wody z lodem i ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml mieszaniny eteru z octanem etylu (2:1). Połączone wyciągi płucze się 4 porcjami po 100 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 , jedną porcję 150 ml roztworu NaHCO_3 , 2 porcjami po 150 ml wody i 1 porcją 150 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, po czym suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 33,03 g związku podanego w tytule niniejszego ustępu.

B. $\pm$ -3-azydo-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydyno-III-rzęd. butylodwufenylosilan.

W trójszyjnej kolbie o pojemności 100 ml przygotowuje się w atmosferze azotu, w temperaturze -50°C , roztwór 4,25 ml 1,6 M roztworu n-butylo-litu w heksanie i rozpuszcza go w 11 ml bezwodnego czterowodorofuranu, dodaje roztwór 0,083 g trójfenylometanu w 1 ml czterowodorofuranu, chłodzi otrzymany roztwór do temperatury -60°C , wkrapla 1,0 ml dwuizopropylaminy i miesza w ciągu 15 minut. Następnie chłodzi się do temperatury -78°C i powoli dodaje przez rurkę roztwór 2,3 g $\pm$ -4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydyno-III-rzęd. butylodwufenylosilanu w 8 ml czterowodorofuranu i miesza w temperaturze -78°C w ciągu 20 minut, czemu towarzyszy wytworzenie się ciężkiego osadu, utrudniającego mieszanie.

Następnie wkrapla się roztwór 1,33 g azydku p-toluenosulfonylu w 5 ml czterowodorofuranu, miesza w temperaturze -78°C w ciągu 20 minut, wkrapla 2 ml chlorku trójmetylosililu, ogrzewa mieszaninę do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi się do temperatury 0°C , wlewa do 150 ml octanu etylu o temperaturze 0°C i dodaje tyle 0,5M roztworu KH_2PO_4 , aby uzyskać klarowną warstwę wodną i warstwę organiczną.

Warstwy te rozdziela się, warstwę organiczną płucze 3 porcjami po 150 ml 0,5M KH_2PO_4 , 1 porcję 150 ml roztworu chlorku sodowego, 1 porcję 150 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,83 g oleistego produktu, z którego po roztarciu z heksanem uzyskuje się 1,67 g stałego produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

C. $\pm$ -azydo-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydyna.

W trójszyjnej kolbie o pojemności 50 ml 1,52 g silanu wytworzonego w sposób opisany w ustępie B rozpuszcza się w 25 ml acetonitrylu i mieszając dodaje 0,25 ml 48% kwasofluorowodorowego, miesza się w pokojowej temperaturze dodaje co 60 minut 0,5 ml 48% kwasu fluorowodorowego tak, aż po upływie 6,5 godziny dodane będzie razem 3,25 ml tego roztworu kwasu. Wówczas chłodzi się mieszaninę do temperatury 0°C , zobojętnia nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje 120 ml octanu etylu. Wyciąg płucze się 100 ml wody, 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,34 g oleistego produktu. Produkt ten chromatografuje się na 27 żelu krzemionkowego eluując heksanem i następnie 33% roztworem octanu etylu w heksanie. Otrzymuje się 0,358 g stałego produktu, podanego w tytule niniejszego ustępu.

D. Sól czterobutyloamoniowa kwasu $\pm$ -3-azydo-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do 0,100 g $\pm$ -3-azydo-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydyny w temperaturze 0°C i w atmosferze argonu dodaje się 2,8 ml 0,5M związku kompleksowego dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki, pozostawia mieszaninę do ogrzania się do temperatury pokojowej, miesza w ciągu 45 minut i wlewa do 20 ml 0,5M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5, a następnie płucze 3 porcjami po 20 ml chlorku metylenu. Popłuczyny odrzuca się i wodny roztwór traktuje 0,237 g wodorosiarczanu czterobutyloamoniowego i ekstrahuje 4 porcjami po 20 ml chlorku metylenu. Wyciągi płucze się 20 ml 8% roztworu chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,31 g oleistego produktu, którego widmo magnetycznego rezonansu jądrowego wskazuje, że stanowi on w 50% dwumetyloformamid i w 50% produkt podany w tytule niniejszego ustępu.

E. Kwas $\pm$ -3-amino-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

Roztwór 0,155 g soli czterobutyloamoniowej kwasu $\pm$ -3-azydo-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydy-

nosulfonowego w 0,6 ml metanolu uwodornia się w obecności 10% palladu na węglu drzewnym pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu 20 minut, po czym odsącza się katalizator, przemywa osad chlorkiem metylenu i przesącz wraz z popłuczynami traktuje 0,123 ml 97% kwasu mrówkowego. Niezwłocznie po dodaniu kwasu roztwór mętnieje i po upływie 1 godziny, w czasie której roztwór utrzymuje się w temperaturze 5°C, odsącza się wytworzony osad, otrzymując 0,0664 g związku podanego w tytule przykładu.

NMR (D_{20}) 1,64 (3H, S), 1,68 (3H, S), 4,42 (1H, S), IR (KBr) 1765 cm^{-1} .

Przykład CLII. Sól potasowa kwasu [3 $\pm$ /Z]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-/metoksyimino/-acetylo]-amino}-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego. Roztwór 0,323 mmola kwasu /Z/-2-amino- α -metoksyimino/-4-tiazolooctowego i 50 mg wodzianu N-hydroksybenzotriazolu w 0,5 ml dwumetyloformamidu traktuje się w atmosferze argonu w pokojowej temperaturze 67 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w ciągu 1 godziny, dodając w tym czasie 57 mg stałego kwasu $\pm$ /-3-amino-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego i w krapla 0,05 ml trójetyloaminy.

Następnie miesza się w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod silnie obniżonym ciśnieniem w temperaturze 30°C, pozostałość miesza z 4 ml acetonu i przesącza. Osad przemywa się 4 ml acetonu, przesącz z popłuczynami traktuje 85 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego i dodaje eteru. Otrzymany osad o konsystencji gumy rozciera się z eterem, otrzymując 40 mg stałego produktu o barwie brązowej. Produkt ten chromatografuje się na 70 ml żywicy HP-20AG, eluując wodą i zbierając frakcje po 5 ml. Po odparowaniu frakcji 16-40 i roztarciu pozostałości z mieszaniną acetonu z heksanem (1:1) i następnie wysuszeniu otrzymuje się 20 mg produktu podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 225°C.

Analiza. Wzór $C_{11}H_{14}N_6O_6S_2K$.

%C %H %N %S

obliczono: 31,80 3,40 16,86 15,43

znaleziono: 29,47 3,48 14,98 13,35

Przykład CLIII. Sól potasowa kwasu $\pm$ /-4,4-dwumetylo-2-keto-3-[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 45 mg wodzianu N-hydroksybenzotriazolu i 40 mg kwasu fenyllooctowego w 0,5 ml dwumetyloformamidu dodaje się w atmosferze argonu i w temperaturze pokojowej 61 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się 52 mg stałego kwasu $\pm$ /-3-amino-4,4-dwumetylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLI) i następnie wkrapla się 0,04 ml trójetyloaminy i miesza w ciągu 24 godzin.

Następnie odparowuje się dwumetyloformamid w temperaturze 30°C pod silnie zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z acetonem i przesącza. Do przesącza dodaje się nadfluorobutanosulfonianu potasowego i następnie eteru, chłodzi mieszaninę, odsącza osad, przemywa go acetonem i

heksanem i suszy, otrzymując podaną w tytule przykładu sól w postaci proszku.

Analiza. Wzór $C_{13}H_{15}N_6O_6SK$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 44,55 4,32 8,00 9,15 11,16

znaleziono: 43,83 4,16 7,96 8,76 11,43.

NMR (D_{20}) 1,33 (S, 3H), 1,58 (S, 3H), 3,68 (S, 3H), 4,70 (S, 1H), 7,56 ppm (szeroki S, 5H).

Przykład CLIV. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-ketoacetylo]-amino}-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 1,85 g chlorku dwufenylofosfinyłu w 15 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, chłodzonego w kąpeli z lodu z metanolem (–15°C do –20°C) dodaje się 2,14 g soli trójetyloaminy z kwasem /2-amino-4-tiazolilo/-glioksalowym, po czym miesza się w ciągu 0,5 godziny, dodaje roztwór 1,08 g kwasu /3S-trans/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego i 1,92 ml trójetyloaminy w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i miesza w temperaturze 5°C w ciągu 24 godzin.

Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, ciemno zabarwioną oleistą pozostałość rozpuszcza się w wodzie i chromatografuje na 200 ml żywicy Dowex 50X 2-400, po stać K^+ , eluując wodą. Zbiera się frakcje po 15 ml i z frakcji 13-27 otrzymuje 3,37 g surowego produktu, który chromatografuje się na 200 ml żywicy HP-20, eluując wodą i zbierając frakcje po 15 ml. Z frakcji 18-26 po odparowaniu wody pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się sól podaną w tytule przykładu, o konsystencji bezpostaciowego proszku.

Analiza. Wzór $C_{20}H_{24}N_6O_6S_2K$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 29,02 2,44 15,04 17,22 10,50

znaleziono: 28,87 2,62 14,85 15,09 10,81.

Przykład CLV. Sól addycyjna soli kwasu [3S/R*]/-3-{[aminoacetylo/-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego z kwasem trójfluorooctowym (1:1).

Związek ten wytwarza się przez usunięcie kwasem trójfluorooctowym w obecności anizolu grupy zabezpieczającej grupę aminową w związku wytworzonym w sposób opisany w przykładzie CXXVII. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 165°C.

Przykład CLVI. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-3-metoksy-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

A. /3S-trans/-4-metylo-3-metoksy-2-keto-4-{[fenylometoksy/karbonylo]-amino}-azetydyna.

2,5 g (0,0106 mola) /3R-trans/-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/karbonylo]-amino}-azetydyny (wytworzonego z wydajnością wynoszącą 12,6% wydajności teoretycznej w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XCVIII w odniesieniu do izomeru cis tego kwasu) rozpuszcza się w 112 ml 4% roztworu boraksu w metanolu, chłodzi do temperatury 0°C i dodaje 3,5 ml podchlorynu III-rzęd. butylu i po 20 minutach otrzymany roztwór wlewa się do 1 litra zimnej wody i ekstrahuje 2 porcjami po 750 ml zimnego octanu etylu. Wyciąg płucze się 2 porcjami po 750 ml zimnej wody i

nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje, otrzymując 3,05 g surowego N,N'-dwuchloroamidu.

Roztwór 426 mg metanolu litowego w 20 ml bezwodnego metanolu chłodzi się do temperatury -78°C , rozcieńcza 40 ml bezwodnego czterowodorofuranu i do otrzymanego roztworu ochłodzonego do temperatury -78°C wkrapla się przez rurkę w ciągu 30 sekund roztwór podanego wyżej chloroamidu w 20 ml czterowodorofuranu o temperaturze -78°C . Miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 20 minut, po czym dodaje 2 ml kwasu octowego i 2 ml fosforanu trójmetylu, miesza w ciągu 40 minut w temperaturze pokojowej, wlewa do 500 ml wody i ekstrahuje 2 porcjami po 300 ml octanu etylu. Wyciąg płucze się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując oleistą pozostałość, którą chromatografuje się na 200 ml żelu krzemionkowego eluując chloroformem z octanem etylu (3:1). Otrzymuje się 1,25 g produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-3-metoksy-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

800 mg (0,00303 mola) azetydyny wytworzonej w sposób podany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 2 ml dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury 0°C , dodaje 4 ml związku kompleksowego dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny i w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Następnie, otrzymany roztwór wlewa się do 80 ml 0,5M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i ekstrahuje 2 porcjami po 50 ml chlorku metylenu. Wyciąg odrzuca się, a wodny roztwór traktuje 1,04 g siarczanu czterobutyloamoniowego i ekstrahuje dwuchlorometanem, otrzymując 1,42 g oleistego produktu.

Produkt ten rozpuszcza się w acetonie, dodaje 1,04 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego w 10 ml acetonu i rozcieńcza 250 ml eteru. Wydzielony produkt oleisty rozciera się energicznie, otrzymując 584 mg surowego produktu, który chromatografuje się na 200 ml żywicy HP-20AG, elując 1 litrem wody i następnie mieszaniną wody z acetonem (9:1). Zbiera się frakcje po 100 ml i z frakcji 13-16 otrzymuje 418 mg produktu oczyszczonego. 114 mg tego oczyszczonego produktu rozciera się z eterem, otrzymując 104 mg soli podanej w tytule przykładu, mającej czystość analityczną.

Analiza. Wzór $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{SK}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 39,06 4,04 7,01 8,03 9,78

znaleziono: 38,91 3,62 6,91 8,06 9,51

NMR (D_2O) 1,33 (3H, d, $J=7$), 3,46 (3H, S), 4,22 (2H, dublet dubletu, $J=6$), 5,18 (2H, S), 7,43 ppm (5H, S).

Przykład CLVII. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-3-metoksy-4-metylo-2-keto-3-[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LXXXVI., stosując jako składniki reakcji sól czterobutyloamoniową

kwasu /3S-trans/-3-amino-3-metoksy-4-metylo-2-keto-1-azetydynowego i chlorek fenylacetyleu.

Analiza. Wzór $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{SK}$.

%C %H %N

obliczono: 42,61 4,31 7,65

znaleziono: 39,67 4,09 7,30

NMR (D_2O) 1,29 (BH, d, $J=7$), 3,45 (3H, S), 3,73 (2H, S), 4,36 (2H, dublet dubletu, $J=6$), 7,38 ppm (5H, S).

Stosowaną w tym procesie jako produkt wyjściowy sól czterobutyloamoniową kwasu /3S-trans/-3-amino-3-metoksy-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego wytwarza się przez uwodornianie soli czterobutyloamoniowej kwasu /3S-trans/-3-metoksy-4-metylo-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego, otrzymanej z soli potasowej tego kwasu (patrz przykład CLVI.).

Przykład CLVIII. Sól potasowa kwasu {3S-[3a/Z/(4β)]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-dwufenylometoksy/-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-metylo-4-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie CXXXVI., ale stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino-α-/metoksyimino/-4-tiazolooctowego, kwas /Z/-2-amino-α-{[2-dwufenylometoksy/-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowy i traktując najpierw kwas /3S-cis/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy trójetyleaminą. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $155-160^{\circ}\text{C}$.

Przykład CLIX. Sól dwupotasowa kwasu {3S-[3a/Z/(4β)]-3-{[karboksymetoksy/-imino]-2-amino-4-tiazolilo/-acetylo]-amino}-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się przez odszczepienie grupy zabezpieczającej w soli potasowej kwasu {3S-[3a/Z/(4β)]-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[2-dwufenylometoksy/-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-metylo-4-keto-1-azetydynosulfonowego przy użyciu kwasu trójsulfurooctowego i anizolu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze powyżej 250°C .

Przykład CLX. Sól potasowa kwasu /S/-3-{[2,6-dwuchloro-4-pirydynylo/-tio]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się przez acylowanie soli czterobutyloamoniowej kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VI A) estrem 4-nitrofenylowym kwasu [2,6-dwuchloro-4-pirydynylo/-tio]-octowego i następnie działaniem nadfluorobutanosulfonianem potasowym. Produkt topnieje w temperaturze $212-214^{\circ}\text{C}$.

Przykład CLXI. Sól potasowa kwasu [3S/R*]-3-{[4-amino-2,3-dwuketo-1-piperazylylo/-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się przez uwodornianie soli potasowej estru fenyloetylowego kwasu [3S/R*]-4-{4-[2-[4-metylo-2-keto-1-sulfo-3-azetydynylo/-amino]-2-keto-1-fenyletylo]-amino]-karbonylo]-2,3-dwuketo-1-piperazylylo}-karbaminowego (patrz przykład CXLVII). Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 165°C .

Przykład CLXII. Sól sodowa kwasu [3S/Z/]

-3-{[2-amino-4-tiazolilo]/-[1-karboksy-1-metyloetoksy-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (1:2).

Związek ten wytwarza się przez odszczepienie grupy zabezpieczającej w soli czterobutyloamoniowej kwasu [3S/Z]/-3-{[2-amino-4-tiazolilo]/-[2-dwufenylometoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład XXVIII) przy użyciu kwasu trójfluorooctowego i anizolu. Sól ta po przemianie w sól dwusodową przez działanie wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i po oczyszczeniu na żywicy HP-20 topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 185°C.

Przykłady CLXIII-CLXVI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XI, ale stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -{[[hydroksy/-fenylometoksy/-fosfinylo]-metoksy]-imino}-4-tiazolooctowego kwasy podane w przykładach CLXIII-CLXVI, wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład CLXIII. Stosując kwas 2,6-dwumetyloksybenzoesowy wytwarza się sól potasową kwasu /S/-3-[2,6-dwumetyloksybenzoilo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 180°C.

Przykład CLXIV. Stosując kwas /Z/-2-amino- α -{[[4-dwufenylometoksy/-4-ketobutoksy]-imino]-4-tiazolooctowy wytwarza się sól potasową kwasu [3S/Z]/-2-{[2-amino-4-tiazolilo]/-[4-dwufenylometoksy/-4-ketobutoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 125–130°C.

Przykład CLXV. Stosując kwas 2-{[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-metylo}-benzoesowy wytwarza się sól potasową kwasu /S/-2-keto-3-{[2-[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-metylo]-benzoilo]-amino}-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 234,5°C.

Przykład CLXVI. Stosując kwas α -{[[5-hydroksy-2/-4-formylo-1-piperazynylo/-pirydo[2,3-d]pirymidynylo-6]-karbonylo]-amino}-benzenoocowy wytwarza się sól potasową kwasu /3S/-3-{[[[5-hydroksy-2/-4-formylo-1-piperazynylo/-pirydo[2,3-d]pirymidynylo-6]-karbonylo]-amino]-fenyloacetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 265–270°C.

Przykład CLXVII. Kwas trans-3-amino-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

A. Amid III-rzęd. butoksykarbonylo-N-metoksy- β -treoetyloseryny.

1,33 g treo-D,L- β -etyloseryny rozpuszcza się w 10 ml 2n roztworu wodorotlenku potasowego i 5 ml III-rzęd. butanolu, dodaje 2,46 g pirowęglaanu dwu-III-rzęd. butylu i dwufazową mieszaninę miesza w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej.

Następnie dodaje się 1,25 g chlorku O-metylohydroksyloamoniowego i zakwasza się za pomocą 1n kwasu solnego do wartości pH 4, po czym dodaje się 1,92 g chlorowodoru 1-etylo-3/-3-dwumetyloaminopropylu/-karbodiimidu i ponownie doprowadza wartość pH do 4. Następnie miesza się w ciągu 1 godziny, nasycza chlorkiem sodowym i ekstrahuje 4 porcjami po 50 ml octanu etylu. Wyciąg suszy się nad MgSO₄ i po odparowaniu rozpusz-

czalnika otrzymuje 1 g związku podanego w tytule niniejszego ustępu.

B. III-rzęd. butoksykarbonylo-0-metanosulfonylo-N-metoksy- β -treopropinonamid.

10,5 g amidu otrzymanego sposobem podanym w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 65 ml pirydyny, chłodzi do temperatury 0°C, wkrapla 4,65 ml chlorku metanosulfonylu, miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym wlewa do mieszaniny 200 g lodu z 300 ml 1n kwasu solnego. Wartość pH mieszaniny doprowadza się do 4 za pomocą stężonego kwasu solnego, ekstrahuje 3 porcjami po 85 ml octanu etylu, wyciągi suszy nad MgSO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się czterochlorkiem węgla, ponownie odparowuje, miesza pozostałość z eterem i odsąca osad, otrzymując 6,9 g produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

C. Trans-3-III-rzęd. butoksykarbonyloamino-4-etylo-1-metoksy-2-azetydynon.

4,15 g bezwodnego węglanu potasowego i 125 ml bezwodnego acetonu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, dodaje 3,4 g amidu wytworzonego sposobem podanym w ustępie B, rozpuszczonego w 25 ml acetonu i po upływie 1 godziny chłodzi mieszaninę i przesącza. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość miesza z heksanem, otrzymując 2,2 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

D. Trans-3-III-rzęd. butoksykarbonyloamino-4-etylo-2-azetydynon.

3 g ketonu wytworzonego sposobem podanym w ustępie C dodaje się do 170 ml ciekłego amoniaku w temperaturze -78°C i w atmosferze azotu, po czym mieszając dodaje się w 5 porcjach 1,68 g sodu i miesza dalej w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się tyle chlorku amonowego, aby spowodować zanik niebieskiej barwy mieszaniny, po czym usuwa się amoniak w atmosferze azotu i pozostałość ekstrahuje 2 porcjami po 100 ml octanu etylu. Z wyciągu odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,7 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

E. Sól czterobutyloamoniowa kwasu trans-3-III-rzęd. butoksykarbonyloamino-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Do roztworu 2 ml bezwodnej pirydyny w 20 ml bezwodnego dwuchlorometanu dodaje się roztwór 3,7 ml chlorku trójmetylosililiosulfonylu w 5 ml bezwodnego dwuchlorometanu, prowadząc ten zabieg w ciągu 10 minut i utrzymując mieszaninę w temperaturze -30°C, w atmosferze azotu. Następnie miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym w naczyniu wytwarza się ciśnienie niższe od atmosferycznego i otrzymuje kompleksowy związek pirydyny z trójtlenkiem siarki. Do tego kompleksu dodaje się 2,67 g trans-3-III-rzęd. butoksykarbonylo-4-etylo-2-azetydynonu w 20 ml bezwodnej pirydyny i naczynie umieszcza w kąpeli olejowej o temperaturze 90°C. Po upływie 15 minut otrzymany klarowny roztwór wlewa się do 200 ml 1M roztworu K₂HPO₄ i po dodaniu 27 g K₂HPO₄ i 100 ml wody otrzymuje się klarowny roztwór. Roztwór ten ekstrahuje się

2 porcjami po 60 ml octanu etylu i do wodnego roztworu dodaje wodorosiarczaniu amonowego i ekstrahuje 3 porcjami po 10 ml dwuchlorometanu. Połączone roztwory organiczne suszy się nad Mg SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 6,9 g soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

F. Kwas trans-3-amino-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

6,75 g soli czterobutyloamoniowej kwasu trans-3-III-rzęd. butoksykarbonylo-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 40 ml 98% kwasu mrówkowego miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 3 godzin, po czym dodaje 60 ml dwuchlorometanu i utrzymuje w szafie chłodniczej w ciągu 16 godzin. Wytworzony osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,85 g kwasu trans-3-amino-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 185°C.

Przykład CLXVIII. Sól dwupotasowa kwasu /trans,Z/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[1-karboksy-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól dwupotasowa kwasu /trans,Z/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[1-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

0,55 g kwasu trans-3-amino-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego i 335 mg trójetyloaminy rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i mieszając w temperaturze 0°C dodaje 1,14 g kwasu /Z/-2-amino-α-[1-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy/-imino]-4-tiazolooctowego a następnie 450 mg hydroksybenzotriazolu i wreszcie 0,69 g dwucykloheksylokarbodwuimidu. Miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 16 godzin, po czym zmniejsza się ciśnienie w kolbie i do zestalonego produktu dodaje 25 ml bezwodnego acetonu. Mieszaninę przesącza się, do przesączu dodaje 0,94 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego, a następnie 100 ml eteru i pozostawia na okres 1 godziny w temperaturze 0°C. Następnie odsącza się osad, przemywa go eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,58 g soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól dwupotasowa kwasu /trans,Z/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[1-karboksy-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

1,31 g soli wytworzonej sposobem podanym w ustępie B miesza się z 10 ml anizolu i do otrzymanej zawiesiny dodaje w temperaturze -15°C, w ciągu 10 minut, 5 ml kwasu trójfluorooctowego, po czym miesza się w temperaturze -10°C w ciągu 2 godzin aż do otrzymania klarownego roztworu. Roztwór ten chłodzi się do temperatury -30°C, dodaje 80 ml bezwodnego eteru, odsącza wydzielony osad i traktuje 5 ml wody. Wartość pH doprowadza się w temperaturze 0°C za pomocą 1n roztworu wodorotlenku potasowego do 5,5 i przesącza, w celu oddzielenia nie przereagowanego produktu wyjściowego. Przesącz chromatografuje się na żywicy HP-20, eluując wodą. Przez liofili-

zacji otrzymuje się 185 mg związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 160°C.

Przykład CLXIX. Sól potasowa kwasu [3S/Z/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[4-hydroksy-4-ketobutoksy/-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się przez usuwanie grupy zabezpieczającej w soli potasowej kwasu [3S/Z/-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-[4-dwufenylometoksy/-4-ketobutoksy]-imino]-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXIV). Grupę tę usuwa się za pomocą kwasu trójfluorooctowego i anizolu. Produkt topnieje w temperaturze powyżej 200°C.

Przykład CLXX. Sól wewnętrzna kwasu /S/-3-{[2-aminometylo/-benzoilo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się przez usuwanie grupy zabezpieczającej w soli potasowej kwasu /S/-2-keto-3-{[2-[[[fenylometoksy/-karbonylo]-amino]-metylo]-benzoilo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

Grupę tę usuwa się działając wodorem w obecności palladu na węglu drzewnym i w obecności kwasu solnego. Produkt topnieje w temperaturze 162—165°C.

Przykład CLXXI. Sól potasowa kwasu /S/-3-{[2-4-formylo-1-piperazyńlo/-5-hydroksypirydo[2,3-d]-pirymidynylo-6]-karbonylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Związek ten wytwarza się w ten sposób, że sól czterobutyloamoniową kwasu /S/-3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład VIA) sprzęga się z 2-4-formylo-1-piperazyńlo/-5-hydroksy-6-[4-nitrofenoksy/-karbonylo]-pirydo[2,3-d]pirymidyną i traktuje solą potasową kwasu nadfluorobutanosulfonowego w acetonie. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 290°C.

Przykład CLXXII. Sól dwupotasowa kwasu /3S-trans/-α-{[4-metylo-2-keto-1-sulfo-3-azytydynylo]-amino]-karbonylo}-benzenoocetowego.

Związek ten wytwarza się przez sprzęganie kwasu /3S-trans/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CXXXVII) z chlorkiem α-karboksylo/-benzenoacetylu i traktowanie otrzymanego produktu solą potasową kwasu nadfluorobutanosulfonowego. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 147°C.

Przykład CLXXIII. Kwas /3S-trans/-3-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Kwas α-/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/-β-cykloheksylo-β-hydroksy-treo-propionowy.

15 g kwasu β-cykloheksylo-α-amino-β-hydroksy-treo-propionowego miesza się z 150 ml acetonitrylu i 70 ml wody i do otrzymanej zawiesiny dodaje 17,8 g trójetyloaminy, po czym mieszając ogrzewa się do temperatury 60°C. Do uzyskanego klarownego roztworu dodaje się 21,0 g pirowęglań dwu-III-rzęd. butylu i miesza w temperaturze 60°C w ciągu 1,5 godziny, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 50 ml wody i ekstrahuje octanem etylu po zakwaszeniu 3n roztworem kwasu solnego do wartości pH 2. Wyciąg suszy się nad

Na_2SO_4 , odparowuje do sucha i krystaliczny osad zmieszany z eterem naftowym odsącza się, uzyskując 20,4 g kwasu podanego w tytule niniejszego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 113–115°C.

B. α -/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/- β -cykloheksylo- β -hydroksy-N-metoksy-treo-propionamid. 20,2 g kwasu wytworzonego w sposób opisany w ustępie A i 7,6 g chlorowodoru O-metylohydroksyloaminy miesza się z 350 ml wody i 175 ml III-rzęd. butanolu, doprowadza wartość pH mieszaniny do 4 za pomocą węgla potasowego i utrzymując tę wartość dodaje 16,4 g 1-etylo-3-/3-dwumetyloaminopropilo/-karbodwuimidu i miesza w ciągu 1,5 godziny. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały wodny roztwór nasycza chlorkiem sodowym i ekstrahuje 2 porcjami po 100 ml octanu etylu. Wyciąg suszy się nad Na_2SO_4 , odparowuje i krystaliczną pozostałość miesza z eterem naftowym i odsącza, otrzymując 18,6 g amidu podanego w tytule niniejszego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 125–127°C.

C. α -/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/- β -cykloheksylo- β -metanosulfonyloksy/-N-metoksy-treo-propionamid.

18,3 g amidu wytworzonego sposobem podanym w ustępie B rozpuszcza się mieszając w 100 ml bezwodnej pirydyny, roztwór chłodzi do temperatury 0°C i mieszając wkrapla 9,3 chlorku metanosulfonylu. Po upływie 1 godziny, nadal w temperaturze 0°C, dodaje się jeszcze 3,3 g chlorku metanosulfonylu i miesza w ciągu 1 godziny, następnie wlewa roztwór do 300 ml lodowatej wody, dodaje 200 ml octanu etylu i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym do wartości pH 3. Oddziela się warstwę organiczną, suszy ją Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość miesza się eterem naftowym i odsącza, otrzymując 19,0 g amidu podanego w tytule niniejszego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 150–152°C.

D. /3S-trans/-3-/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/-4-cykloheksylo-1-metoksy-2-azetydynon.

18,7 g amidu wytworzonego sposobem podanym w ustępie C rozpuszcza się w 500 ml bezwodnego acetonu, dodaje 9,8 g węgla potasowego i otrzymaną zawiesinę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając, w ciągu 5 godzin. Następnie odsącza się nie rozpuszczone substancje, przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość rozpuszcza w octanie etylu, dodaje eteru naftowego i odsącza osad, otrzymując 12,9 g ketonu podanego w tytule tego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 110–112°C.

E. /3S-trans/-3-/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/-4-cykloheksylo-2-azetydynon.

1 g ketonu wytworzonego sposobem podanym w ustępie D dodaje się mieszając do ciepłego amoniaku, po czym w ciągu 5 minut dodaje się 0,154 g sodu w 5 porcjach i następnie miesza się w ciągu kilku minut i dodaje jeszcze 0,025 g sodu i miesza w ciągu 5 minut, po czym dodaje się 0,89

g chlorku amonowego i usuwa amoniak. Pozostałość ekstrahuje się ciepłym octanem etylu, wyciąg odparowuje do sucha i krystaliczną pozostałość miesza z eterem naftowym i odsącza, otrzymując 0,5 g ketonu podanego w tytule niniejszego ustępu.

F. Sól kwasu /3S-trans/-3-/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego z pirydyną.

5,3 g ketonu wytworzonego sposobem podanym w ustępie E rozpuszcza się w 20 ml chlorku metylenu i 80 ml dwumetyloformamidu, dodaje 60 mmoli związku kompleksowego pirydyny z trójtlenkiem siarki i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 11,3 g oleistego produktu, będącego solą podaną w tytule tego ustępu.

G. Sól czterobutyloamoniowa kwasu /3S-trans/-3-/III-rzęd. butoksykarbonyloamino/-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

11,3 g soli wytworzonej sposobem podanym w ustępie F rozpuszcza się w 250 ml wody i mieszając dodaje 9,0 g wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego, po czym wartość pH mieszaniny doprowadza się do 6,5 za pomocą 1n roztworu wodorotlenku potasowego. Otrzymany roztwór ekstrahuje się 2 porcjami po 200 ml chlorku metylenu, wyciąg suszy Na_2SO_4 , przesącza i oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując 8 g soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt topnieje w temperaturze 135–138°C.

H. Kwas /3S-trans/-3-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

3,8 g soli wytworzonej sposobem podanym w ustępie G miesza się z 20 ml kwasu mrówkowego w ciągu 3 godzin, po czym dodaje 20 ml chlorku metylenu i odsącza wydzielony osad, otrzymując 1,0 g kwasu /3S-trans/-3-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego o temperaturze topnienia 217–219°C.

Przykład CLXXIV. Sól potasowa kwasu {3S-[3 α /Z/4 β]}-3-{[1/2-amino-4-tiazolilo/-metoksyimino/-acetylo]-amino}-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

0,25 g kwasu /3S-trans/-3-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i miesza z 0,12 g trójetyloaminy. Po uzyskaniu klarownego roztworu dodaje się 0,2 g kwasu /Z/-2-amino- α -/metoksyimino/-4-tiazolooctowego i 0,42 g dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 48 godzin, po czym odsącza wydzielony mocznik i z przesącza odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml acetonu, dodaje 0,41 g soli potasowej kwasu nadfluorobutanosulfonowego i następnie 50 ml eteru, po czym odsącza się osad i chromatografuje go na żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Po liofilizacji otrzymuje się 0,36 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 200–205°C.

Przykład CLXXV. Sól dwupotasowa kwasu {3S-[3 α /Z/4 β]}-3-{[1/2-amino-4-tiazolilo/-[1-karbo-

ksy-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól potasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}\}-4\text{-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

0,2 g kwasu $/3S\text{-trans-}/3\text{-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (patrz przykład CLXXIII) rozpuszcza się w 30 ml dwumetyloformamidu i 0,09 g trójetyloaminy i mieszając dodaje się 0,12 g hydroksybenzotriazolu, 0,30 g kwasu $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-}/[1\text{-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy/-imino]-4\text{-tiazolooctowego}$ i 0,33 dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 12 godzin. Następnie odsącza się wytrącony mocznik, przesącza i odparowuje do sucha i oleistą pozostałość rozpuszcza w 5 ml acetonu, dodaje 0,3 g soli potasowej kwasu nadfluorobutanosulfonowego i mieszając wlewa do 100 ml eteru. Po odsączeniu osadu otrzymuje się 0,61 g soli podanej w tytule niniejszego ustępu.

B. Sól dwupotasowa kwasu $\{3S-[3\alpha/Z,4\beta]\}-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/[1\text{-karboksy-1-metyloetoksy/-imino]-acetylo]-amino}\}-4\text{-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

0,61 g soli wytworzonej sposobem podanym w ustępie A miesza się z 6 ml anizolu, chłodzi do temperatury -15°C i mieszając wkrapla 5 ml kwasu trójfluorooctowego. Miesza się w temperaturze -15°C w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi do temperatury -30°C i dodaje około 100 ml bezwodnego eteru z taką prędkością, aby temperatura mieszaniny nie była wyższa niż 10°C . Wytrącony osad odsącza się i chromatografuje na żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Po liofilizacji otrzymuje się 0,3 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $118\text{--}120^{\circ}\text{C}$.

Przykład CLXXVI. Sól potasowa kwasu $[3S\text{-}/3\alpha,4\beta\text{-}]/4\text{-cykloheksylo-3-}\{[[[3\text{-}/2\text{-furanylometyleno-}/\text{-amino}]/2\text{-keto-1-imidazolidynylo-}/\text{-karbonylo-}/\text{-amino}]/\text{-fenyloacetylo-}/\text{-amino}\}\text{-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

0,1 g kwasu $/3S\text{-trans-}/3\text{-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (patrz przykład CLXXIII) rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml bezwodnego dwumetyloformamidu z 0,05 g trójetyloaminy i mieszając dodaje się 0,14 g kwasu $\{[[[3\text{-}/2\text{-furanylometyleno-}/\text{-amino}]/2\text{-keto-1-imidazolidynylo-}/\text{-karbonylo-}/\text{-amino}\}\text{-fenylooctowego}$, 0,06 g hydroksybenzotriazolu i 0,17 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 5 dni. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 10 ml acetonu, odsącza mocznik i przesącza miesza z 0,15 g soli potasowej kwasu nadfluorobutanosulfonowego, po czym rozcieńcza 50 ml eteru, odsącza osad i chromatografuje go na żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Po liofilizacji otrzymuje się 0,14 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $195\text{--}200^{\circ}\text{C}$.

Przykład CLXXVII. Sól potasowa kwasu $\{3S\text{-}/[3\alpha/R^*/4\beta]\}\text{-4-cykloheksylo-3-}\{[3\text{-}/4\text{-etylo-2,3-dwu-}$

keto-1-piperazyńnylo-1,3-dwuketo-2-fenylopropylo]-amino}\}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

0,1 g kwasu $/3S\text{-trans-}/3\text{-amino-4-cykloheksylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$ (patrz przykład CLXXIII) rozpuszcza się w 30 ml dwumetyloformamidu zawierającego 0,05 g trójetyloaminy i mieszając dodaje 0,14 g kwasu $/R/-\alpha\text{-}\{[4\text{-etylo-2,3-dwuketo-1-piperazyńnylo-}/\text{-karbonylo-}/\text{-amino}\}\text{-benzenooctowego}$, 0,06 g hydroksybenzotriazolu i 0,17 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość rozpuszcza w 10 ml acetonu, odsącza mocznik i przesącza miesza z 0,15 g nadfluorobutanosulfonianu potasowego i rozcieńcza 50 ml eteru. Odsącza się i chromatografuje go na żywicy HP-20, eluując wodą z acetonem (9:1). Po liofilizacji otrzymuje się 0,15 g soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze $175\text{--}180^{\circ}\text{C}$.

Przykład CLXXVIII. Sól potasowa kwasu $/\text{trans-}Z/-3-\{[2\text{-amino-4-tiazolilo-}/\text{-metoksyimino-}/\text{-acetylo-}/\text{-amino}\}\text{-4-etylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego}$.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do podanego w przykładzie CLXVIIIa stosując zamiast kwasu $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-}/[1\text{-dwufenylometoksykarbonylo-1-metyloetoksy/-imino]-4\text{-tiazolooctowego}$ kwas $/Z/-2\text{-amino-}\alpha\text{-}/\text{metoksyimino-}/4\text{-tiazolooctowy}$. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 190°C .

Przykład CLXXIX. Kwas $/\pm/-\text{trans-}3\text{-amino-2-keto-4-fenylo-1-azetydynosulfonowy}$.

A. $/\pm/-\text{trans-}2\text{-keto-4-fenylo-1-azetydyno-III-rzęd}$. butylodwufenylosilan.

Roztwór 20,56 g III-rzęd.butylchlorodwufenylosilanu w 45 ml dwumetyloformamidu chłodzi się w atmosferze argonu do temperatury 0°C , dodaje 10,4 ml trójetyloaminy i następnie $/\pm/-2\text{-keto-4-fenylo-1-azetydyny}$, miesza się w ciągu kilku godzin w temperaturze 0°C , dodaje 1 ml trójetyloaminy i 2,11 g III-rzęd.butylchlorodwufenylosilanu i miesza w temperaturze 5°C w ciągu 65 godzin.

Następnie wlewa się mieszaninę do 300 ml lodowatej wody, ekstrahuje 3 porcjami po 125 ml mieszaniny eteru z octanem etylu (3:1), wyciągi płucze 3 porcjami po 50 ml roztworu fosforanu o wartości pH 4,5, następnie 50 ml nasyconego roztworu NaHCO_3 , 2 porcjami po 50 ml wody i nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa się heksanem i suszy pod silnie obniżonym ciśnieniem, otrzymując 15 g stałego produktu podanego w tytule tego ustępu.

B. $/\pm/-\text{trans-}3\text{-azydo-2-keto-4-fenylo-1-azetydyno-III-rzęd}$.butylodwufenylosilan.

Kolbę o pojemności 50 ml, wyposażoną w mieszadło, wlot gazu i przegrodę, suszy się płomieniem w atmosferze argonu, po czym umieszcza w niej 0,65 ml 1,6M roztworu n-butylołitu w heksanie, chłodzi roztwór do temperatury -40°C i rozpuszcza w 2 ml czterowodorofuranu, po czym wkrapla 0,16 ml dwuizopropyloaminy, miesza w

ciągu 30 minut i chłodzi do temperatury -78°C . Następnie wkrapla się w ciągu 5 minut roztwór 400 mg $\pm$ -trans-2-keto-4-fenilo-1-azetydyno-III-rzęd, butylodwufenylosilan w 1,5 ml czterowodororanu, miesza w ciągu 20 minut i dodaje 204 mg azydku p-toluenosulfonylu w 0,5 ml czterowodorofuranu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze -78°C w ciągu 10 minut, po czym wkrapla się 0,4 ml chlorotrójmetylosilanu, miesza w ciągu 10 minut, po czym usuwa kąpiel chłodzącą i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 2,5 godzin. Następnie chłodzi się do temperatury 0°C , dodaje 20 ml octanu etylu i 8 ml roztworu fosforanu o wartości pH 4,5, oddziela warstwę organiczną, płucze ją 2 porcjami po 8 ml takiego samego roztworu fosforanu, 3 porcjami 5% roztworu NaHCO_3 , 10 ml 50% roztworu chlorku sodowego, 10 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 500 ml oleistego produktu, który traktuje się 5% roztworem octanu etylu w heksanie i otrzymuje się 253 mg produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

C. $\pm$ -trans-3-azydo-2-keto-4-fenilo-1-azetydyna. Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 17 g surowego produktu, wytworzonego sposobem podanym w ustępie B, w 240 ml metanolu wkrapla się 35 ml stężonego kwasu solnego, po czym usuwa kąpiel chłodzącą i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie ponownie chłodzi do temperatury 0°C i zubożnia nasyconym roztworem NaHCO_3 i ekstrahuje 300 ml i 3 porcjami po 100 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się mieszaniną 5% roztworu NaHCO_3 z 50% roztworem NaCl (1:1), następnie nasyconym roztworem NaCl , suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 15 g gęstego oleju. Produkt ten chromatografuje się na 100 g żelu krzemionkowego, eluując 20% roztworem octanu etylu w heksanie. Otrzymuje się 460 mg azetydyny podanej w tytule tego ustępu.

D. Sól czterobutyloamoniowa kwasu $\pm$ -trans-3-azydo-4-fenilo-1-azetydynosulfonowego. 300 mg produktu otrzymanego w sposób podany w ustępie C rozpuszcza się w 3 ml dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury 0°C w atmosferze argonu i wkrapla 4,78 ml 0,5M roztworu związku kompleksowego dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki w dwumetyloformamidzie.

Następnie usuwa się kąpiel chłodzącą, miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin i wlewa do 80 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5. Otrzymany roztwór ekstrahuje się dwuchlorometanem, odrzuca wyciąg i do pozostałości dodaje 541 mg wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego, po czym ekstrahuje dwuchlorometanem. Wyciągi płucze się 10% roztworem NaCl , suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 800 mg oleistej pozostałości, zawierającej około 40% soli podanej w tytule tego ustępu, a resztę stanowi dwumetyloformamid. Produkt ten bez oczyszczenia stosuje się do następnego etapu.

E. Kwas $\pm$ -trans-3-amino-4-fenilo-1-azetydynosulfonowy.

Produkt wytworzony w sposób podany w ustępie D rozpuszcza się w 4 ml metanolu i uwodornia na 30 mg tlenku platyny w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Po upływie 15 minut do układu wprowadza się świeży wodór i prowadzi dalej uwodornianie w ciągu 45 minut, po czym przepuszcza przez układ strumień azotu, dodaje 200 ml dwuchlorometanu z metanolem (4:1) i pozostawia na okres kilku dni w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się katalizator, przesącza zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 18 ml, dodaje 0,2 ml 97% kwasu mrówkowego i chłodzi do temperatury 5°C . Po upływie kilku godzin odsącza się osad, przemywa go dwuchlorometanem i suszy, otrzymując 150 mg kwasu podanego w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

%C %H %N %S

obliczono: 44,62 4,17 11,57 13,23

znaleziono: 43,36 4,31 11,09 13,02.

Przykład CLXXX. Sól potasowa kwasu $\pm$ -trans-2-keto-4-fenilo-3-[[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

A. Sól czterobutyloamoniowa kwasu $\pm$ -trans-2-keto-4-fenilo-3-[[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 52 mg jednowodzianu N-hydroksybenzotriazolu i 46 mg kwasu fenylooctowego w 0,3 ml dwumetyloformamidu traktuje się w temperaturze 0°C i w atmosferze argonu 70 mg stałego dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym usuwa się kąpiel chłodzącą i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Następnie rozcieńcza się 0,3 ml dwumetyloformamidu i wkrapla 75 mg stałego kwasu $\pm$ -trans-3-amino-2-keto-4-fenilo-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXXIX) oraz 0,05 ml trójetyloaminy. Miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 23 godzin, odsącza osad i przemywa go dwumetyloformamidem. Przesącza dodaje się do 20 ml 0,5M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 4,5, płucze 3 porcjami po 8 ml octanu etylu i dodaje 105 mg (0,31 mmola) wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego. Mieszaninę ekstrahuje się 3 porcjami po 15 ml dwuchlorometanu, wyciągi płucze 2 porcjami po 15 ml 10% roztworu NaCl , następnie 10 ml nasyconego roztworu NaCl , suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość suszy się w temperaturze 32°C pod silnie obniżonym ciśnieniem, otrzymując 165 mg oleistego produktu, zawierającego około 40% soli podanej w tytule tego ustępu, a resztę stanowi dwumetyloformamid.

B. Sól potasowa kwasu $\pm$ -trans-2-keto-4-fenilo-3-[[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

Produkt wytworzony sposobem podanym w ustępie A rozpuszcza się w 1,5 ml acetonu, dodaje 41 mg (0,121 mmola) nadfluorobutanosulfonianu potasowego i rozcieńcza 12 ml eteru. Otrzymany szklisty produkt rozciera się z eterem, otrzymując 43 g stałego produktu, zawierającego około 20% zanieczyszczeń. Produkt ten rozpuszcza się w 50% roztworze wodnym acetonu i podaje na kolumnę z 1

ml żywicy Dowex 50W-X2, postać K^+ . Po odparowaniu rozpuszczalnika stałą pozostałość przemywa się acetonem i heksanem i suszy w temperaturze $60^\circ C$ pod silnie obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 15 mg soli podanej w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{17}H_{15}N_2O_6SK$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 51,23 3,80 7,03 8,05 9,81

znaleziono: 50,44 4,20 7,01 7,59 9,40

Przykład CLXXXI. Sól potasowa kwasu $\pm$ -trans,Z/-3-{[1/2-amino-4-tiazolilo/-metoksyimino/-acetylo]-amino}-2-keto-4-fenilo-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 69 mg kwasu Z/-2-amino- α -metoksyimino/-4-tiazolooctowego i 52 mg wodzianu N-hydroksybenzotriazolu w 0,3 ml dwumetyloformamidu traktuje się w atmosferze argonu i w pokojowej temperaturze 70 mg stałego dwucykloheksylokarbodwuimidu, miesza w ciągu 1 godziny, po czym dodaje 75 mg stałego kwasu $\pm$ -trans-3-amino-2-keto-4-fenilo-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXXIX) i wkrapla 0,05 ml trójetyloaminy. Miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 23 godzin, odparowuje dwumetyloformamid pod silnie obniżonym ciśnieniem w temperaturze $30^\circ C$, pozostałość rozciera z 2 ml acetonu, odsacza i przemywa osad 2 porcjami po 3 ml acetonu. Do przesączu dodaje się 86 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego, rozcieńcza 10 ml eteru i pozostałość o konsystencji gumy rozciera z eterem, osad przemywa acetonem i heksanem, suszy i otrzymuje 82 mg stałego produktu, będącego solą podaną w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{15}H_{14}N_5O_6S_2K$.

%C %H %N %S %K

obliczono: 40,26 3,16 15,65 14,33 8,74

znaleziono: 38,60 3,19 15,07 13,87 7,5

Przykład CLXXXII. Sól potasowa kwasu cis-2-keto-4-fenilo-3-[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

A. N-benzylideno-2,4-dwumetyloksybenzyloamina. Do 100 ml 1n roztworu NaOH dodaje się 12,0 g chlorowodorku 2,4-dwumetoksybenzyloaminy i ekstrahuje 125 ml octanu etylu. Wyciąg suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 10,2 g oleistej 2,4-dwumetoksybenzyloaminy. Aminę tę rozpuszcza się w 150 ml benzenu, dodaje 6,47 g aldehydu benzoowego i 0,6 g jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego, po czym utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, odbierając przez oddzielną Dean-Starka 1,1 ml wody. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej i przy dalszym chłodzeniu wytrąca się nieco osadu. Wówczas oddestylowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 60 ml eteru naftowego, czemu towarzyszy wytworzenie się oleistej warstwy oraz osadu. Następnie dodaje się 10 ml, wytworząc jednolitą warstwę, a osad odsacza się. Z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując 14,2 g oleistego produktu, podanego w tytule tego ustępu.

B. $\pm$ -cis-4-fenilo-1-/2,4-dwumetoksybenzylo/-2-keto-2-azydoazetydyna.

1,62 g kwasu α -azydooctowego rozpuszcza się w atmosferze azotu w 25 ml chlorku metylenu, dodaje 3,24 g trójetyloaminy i 1,02 g (4,0 mmole) imino-N-benzylideno-2,4-dwumetoksybenzyloaminy w 10 ml chlorku metylenu, chłodzi mieszaninę w kąpeli lodowej i powoli dodaje 3,36 g bezwodnika kwasu trójfluorooctowego. Roztwór o ciemnym zabarwieniu miesza się w ciągu 1 godziny w kąpeli lodowej, a następnie w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym płucze 60 ml wody, 2 porcjami po 50 ml 5% roztworu $NaHCO_3$ i 60 ml 1n roztworu kwasu solnego, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 1,72 g surowego produktu o konsystencji gumy i ciemnej barwie.

Produkt ten traktuje się kilkakrotnie węglem aktywowanym i otrzymaną mieszaninę o barwie brązowej chromatografuje na 40 g żelu krzemionkowego, eluując eterem naftowym z octanem etylu (1:1). Połączone frakcje poddaje się szybkiemu wymrażaniu w kąpeli ze stałego CO_2 z acetonem, otrzymując krystaliczny produkt, który przekształtówuje się z eteru naftowego z octanem etylu, otrzymując 817 mg produktu podanego w tytule tego ustępu. Produkt ma postać iglastych kryształów, topniejących w temperaturze pokojowej.

C. $\pm$ -cis-4-fenilo-2-keto-3-azydoazetydyna.

737 mg $\pm$ -cis-4-fenilo-1-/2,4-dwumetoksybenzylo/-2-keto-3-azydoazetydyny ogrzewa się w atmosferze azotu do temperatury $80-83^\circ C$ i do otrzymanego roztworu dodaje w ciągu 1 godzin roztwór 943 mg nadsiarczuanu potasowego i 570 mg K_2HPO_4 w 25 ml wody, po czym mieszaninę utrzymuje się w temperaturze $80-83^\circ C$ w ciągu 7 godzin. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury pokojowej, dodaje stałego K_2HPO_4 aż do uzyskania wartości pH 6-7, odparowuje główną część acetonitrylu pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ekstrahuje 60 ml chloroformu.

Wyciąg płucze się 60 ml wody, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość, którą chromatografuje się na 40 g żelu krzemionkowego, eluując eterem naftowym z octanem etylu (1:1). Z połączonych frakcji otrzymuje się krystaliczny produkt, który przekształtówuje się z eterem naftowym z octanem etylu, otrzymując 267 mg produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

D. Sól czterobutyloamoniowa kwasu $\pm$ -cis-4-fenilo-2-keto-3-azydo-1-azetydynosulfonowego.

162 mg $\pm$ -cis-4-fenilo-2-keto-3-azydoazetydyny chłodzi się w atmosferze azotu do temperatury $0^\circ C$ i przez rurkę wkrapla 3,5 ml 0,5M roztworu związku kompleksowego dwumetyloformamidu z trójtlenkiem siarki w dwumetyloformamidzie. Otrzymany klarowny roztwór miesza się w temperaturze $0^\circ C$ w ciągu 15 minut, po czym wlewa do 50 ml 0,5M roztworu KH_2PO_4 , płucze 3 porcjami po 50 ml chlorku metylenu i dodaje 292 mg wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego. Mieszaninę ekstrahuje się 6 porcjami po 50 ml chlorku metylenu, wyciągi suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 272 mg soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt ma konsystencję gumy.

E. Sól potasowa kwasu $\pm$ -cis-2-keto-4-fenyl-3- α -[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego.

293 mg soli wytworzonej sposobem podanym w ustępie D rozpuszcza się w 4 ml etanolu i uwodornia na 80 mg tlenu platyny pod ciśnieniem atmosferycznym. Po upływie 1 godziny odsąca się katalizator przez warstwę celitu, przy czym przechodzące cząstki katalizatora nadają przesączowi czarną barwę.

Z przesączu odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 4 ml dwumetyloformamidu, dodaje 81 mg jednowodzianu N-hydroksybenzotriazolu, 78 mg kwasu fenylooctowego i 117 mg dwucykloheksylokarbodiimidu i miesza w atmosferze azotu w ciągu 16 godzin. Otrzymaną zawiesinę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z 10 ml acetonu i przesącza przez warstwę celitu. Do przesączu o barwie brązowej dodaje się 193 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego i następnie 20 ml eteru, powodując wytworzenie się osadu o konsystencji gumy. Ciecz znad osadu oddziela się, osad przemywa eterem, rozpuszcza w 10 ml metanolu i ponownie dodaje eteru, przy czym wytrąca się mała ilość osadu.

Mieszaninę przesącza się, zabarwiony przesącz jeszcze raz traktuje eterem. Wytworzony osad odsącza się i przekrystalizowuje dwukrotnie z eteru z metanolem, otrzymując 26 mg związku podanego w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{17}H_{15}O_5N_3SK \cdot 2H_2O$

%C %H %N

obliczono: 46,99 4,41 6,45

znaleziono: 47,24 4,19 6,34

Przykład CLXXXIII. Sól potasowa kwasu $\pm$ -cis-3- α -[1/2-amino-4-tiazolilo/-metoksyimino]-acetylo/-amino-2-keto-4-fenyl-1-azetydynosulfonowego.

560 mg soli potasowej kwasu cis-2-keto-4-fenyl-3- α -[fenyloacetylo/-amino]-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXXXII D) rozpuszcza się w 5 ml etanolu i uwodornia na 110 mg tlenu platyny pod ciśnieniem 1013 hPa. Po upływie 1 godziny odsąca się katalizator przez warstwę celitu, przy czym przechodzące cząstki katalizatora zabarwiają przesącz na czarno. Z przesączu odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 4 ml dwumetyloformamidu, dodaje 168 mg jednowodzianu N-hydroksybenzotriazolu, 221 mg kwasu $\pm$ -cis-2-keto-4-fenyl-1-azetydynosulfonowego i 227 mg dwucykloheksylokarbodiimidu i miesza w atmosferze azotu w ciągu około 16 godzin.

Otrzymaną zawiesinę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozciera z 15 ml acetonu i przesącza przez warstwę celitu. Do przesączu dodaje się 372 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego i następnie przez dodanie 15 ml eteru wytrąca osad o konsystencji gumy. Osad ten oddziela się, przemywa eterem, rozpuszcza w 5 ml wody i chromatografuje na 150 ml żywicy HP-20, eluując wodą. Zbiera się frakcje po 30 ml i z

frakcji 16—34 po liofilizacji otrzymuje 201 mg stałego produktu, podanego w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $C_{15}H_{14}O_5N_3SK \cdot 1,5 H_2O$

%C %H %N %S %K

obliczono: 36,73 3,49 14,28 13,07 7,97

znaleziono: 36,65 3,00 13,99 13,48 8,30.

Przykład CLXXXIV. Kwas cis-3-amino-2-keto-4- α -[2-fenyl-1-azetydynosulfonowy].

A. N-3-fenyl-2-propenylideno-4-metoksyanilina.

12,32 g p-anizydyny rozpuszcza się w 160 ml chlorku metylenu, dodaje 20 g bezwodnego siarczany magnezowego, chłodzi mieszaninę w kąpeli lodowej, dodaje 13,22 g aldehydu trans-cynamonowego i miesza w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin, po czym przesącza. Przesącz odparowuje się do sucha, otrzymując stałą pozostałość, którą przekrystalizowuje się z chlorku metylenu z eterem naftowym, otrzymując 20,96 g produktu podanego w tytule tego ustępu.

B. $\pm$ -cis-3-azydo-1-4-metoksyfenyl-2-keto-4- α -[2-fenyl-1-azetydyna. Roztwór 24,26 g kwasu 2-azydooctowego rozpuszcza się w 100 ml chlorku metylenu, chłodzi w kąpeli lodowej, dodaje 48,57 g trójtetyloaminy i roztwór 14,24 g N-3-fenyl-2-propenylideno-4-metoksyaniliny w 250 ml chlorku metylenu, po czym w ciągu 1 godziny wkrapla się 50,41 g bezwodnika kwasu trójtetylooctowego. Miesza się w ciągu 1 godziny w kąpeli lodowej, po czym w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie rozcieńcza 250 ml chlorku metylenu i płucze 750 ml wody, 2 porcjami po 750 ml 5% roztworu $NaHCO_3$ i 750 ml 1n kwasu solnego. Przemyty roztwór suszy się nad Na_2SO_4 , odparowuje rozpuszczalnik i stałą pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując 11,39 g produktu podanego w tytule tego ustępu.

C. $\pm$ -cis-3-azydo-2-keto-4- α -[2-fenyl-1-azetydyna. Do roztworu 10,22 g azotanu cerowoamonoowego w 13 ml wody dodaje się w temperaturze 0°C w ciągu 15 minut roztwór 1,99 g $\pm$ -cis-3-azydo-1-4-metoksyfenyl-2-keto-4- α -[2-fenyl-1-azetydyny w 65 ml acetonitrylu i 10 ml acetonitrylu zużywa się do popłukania naczynia. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C, rozcieńcza 750 ml octanu etylu, przemywa 6 porcjami po 600 ml wody, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość chromatografuje się na 90 ml żelu krzemionkowego, eluując najpierw 30% roztworem octanu etylu w eterze naftowym i następnie 50% roztworem octanu etylu w eterze naftowym. Zbiera się frakcje po 50 ml i z frakcji 11—16 po odparowaniu otrzymuje się 802 mg oleistego produktu, będącego związkiem podanym w tytule tego ustępu.

D. Sól cztero-n-butyloamoniowa kwasu $\pm$ -cis-3-azydo-2-keto-4- α -[2-fenyl-1-azetydynosulfonowego.

334 mg $\pm$ -cis-3-azydo-2-keto-4- α -[2-fenyl-1-azetydyny rozpuszcza się w 3 ml dwumetyloformamidu, dodaje 868 mg związku kompleksowego pirydyny z trójtlenkiem siarki i miesza w pokojowej temperaturze w atmosferze azotu w ciągu 40

godzin, po czym wlewa do 200 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 i płucze 30 ml chlorku metylenu.

Następnie dodaje się 530 mg wodorosiarczuanu cztero-n-butyloamoniowego i ekstrahuje 4 porcjami po 50 ml chlorku metylenu. Połączone wyciągi płucze się 2 porcjami po 100 ml wody, suszy nad MgSO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując jako gumowatą pozostałość 824 mg soli podanej w tytule tego ustępu.

E. Kwas $\pm$ -cis-3-azydo-2-keto-4-/2-feniloetenylol/-1-azetydynosulfonowy.

300 mg soli wytworzonej w sposób podany w ustępie D rozpuszcza się w 4 ml czterowodorofuranu i energicznie mieszając dodaje się 600 mg pyłu cynkowego, a następnie 0,8 ml 1n roztworu KH_2PO_4 . Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 45°C i miesza w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, po czym przesącza i przesącz miesza z 40 ml chlorku metylenu i 10 ml wody. Wodną warstwę ekstrahuje się 3 porcjami po 40 ml chlorku metylenu, połączone wyciągi odparowuje i otrzymaną pianistą pozostałość (256 mg) rozpuszcza w małej ilości 30% roztworu acetonu w wodzie i chromatografuje na kolumnie z 7,5 ml żywicy Dowex, postać K^+ , eluując 40 ml wody. Eluat odparowuje się, otrzymując 151 mg pianistego produktu, który rozpuszcza się w 2 ml wody i zakwasza 1n kwasem solnym do wartości pH 2. Produkt ten rozpuszcza się w małej ilości acetonu i podaje na kolumnę z 15 ml żywicy HP-20, eluując 150 ml wody i następnie 10% roztworem acetonu w wodzie. Zbiera się frakcje po 15 ml i z frakcji 2–13 po odparowaniu otrzymuje się 101 mg związku podanego w tytule przykładu. Produkt ma konsystencję piany.

Przykład CLXXXV. Sól potasowa kwasu $\pm$ /-cis,Z/-3-{[2-amino-3-tiazolilo/-metoksyamino/-acetylo]-amino}-2-keto-4-/2-feniloetenylol/-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 68 mg kwasu /Z/-2-amino- α -metoksyimino/-4-tiazolooctowego i 51 mg jednowodzianu N-hydroksybenzotriazolu w 2 ml dwumetyloformamidu traktuje się 69 mg dwucykloheksylokarbodwumidu i miesza w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 90 mg kwasu cis-3-amino-2-keto-4-/2-feniloetenylol/-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXXXIV) i 34 mg trójetiloaminy i miesza w atmosferze azotu w ciągu 20 godzin.

Zawiesinę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozciera z 10 ml acetonu, przesącza i do przesączu dodaje 113 mg nadfluorobutanosulfoniarnu potasowego i rozcieńcza 30 ml eteru. Otrzymuje się 169 mg stałego produktu, który rozpuszcza się w małej ilości 10% roztworu acetonitrylu w wodzie i podaje na kolumnę z 34 ml żywicy HP-20. Eluuje się 150 ml wody, a następnie 10% roztworem acetonu w wodzie i zbiera frakcje po 15 ml. Z frakcji 16–19 po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 110 mg soli podanej w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}_2\text{K} \cdot \text{H}_2\text{O}$

	%C	%H	%N	%S	%K
obliczono:	40,23	3,57	13,80	12,63	7,70
znaleziono:	40,03	3,05	13,61	12,31	7,36

Przykład CLXXXVI. Kwas cis-3-amino-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

A. Ester metylowy kwasu [4-metoksyfenylol/-imino]-octowego. W trójszyjnej kolbie o pojemności 1 litra, wyposażonej w mieszałko i wlot do doprowadzania azotu, umieszcza się 56,88 g MgSO_4 i roztwór 19,43 g przekrystalizowanej anizydyny w 250 ml dwuchlorometanu i po ochłodzeniu do temperatury 0°C dodaje się w ciągu 1,5 godziny roztwór 19,92 g hemiacetalu glioksylanu metylu w 250 ml dwuchlorometanu. Miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze 0°C , po czym przesącza, suszy przesącz nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do około 1/4 objętości, po czym dodaje się 300 ml heksanu i odparowuje, otrzymując oleistą pozostałość, która zestala się częściowo w temperaturze 5°C , pod silnie zmniejszonym ciśnieniem.

B. Cis-3-/1,3-dwuwodoro-1,3-dwuketo-2H-izoindolilo-2/-4-metoksykarbonylo-2-keto-1-/4-metoksyfenylol/-azetydyna.

W trójszyjnej kolbie o pojemności 500 ml, wyposażonej w mieszałko, przegrodę, wkraplacz i wlot do doprowadzania azotu, umieszcza się roztwór 21,09 g estru metylowego kwasu [4-metoksyfenylol/-imino]-octowego w 150 ml dwuchlorometanu, chłodzi do temperatury 0°C i w ciągu 1 godziny wkrapla 19,2 ml (0,14 mola) trójetiloaminy i roztwór 28,4 g chlorku kwasu /N-ftalimido/-octowego w 150 ml dwuchlorometanu, po czym miesza się w ciągu 1,5 godzin w temperaturze 0°C . Następnie dodaje się 2,5 litra dwuchlorometanu, przemycia 2 porcjami po 500 ml roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 4,5, 2 porcjami po 500 ml 5% roztworu NaHCO_3 i 500 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemycia się octanem etylu, zimnym acetonem i heksanem, otrzymuje 18,65 g związku podanego w tytule niniejszego ustępu. Produkt ma konsystencję stałą.

C. Cis-4-/metoksykarbonylo/-1-/4-metoksyfenylol/-2-keto-3-{[fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-azetydyny.

W wysuszonej kolbie o pojemności 500 ml, wyposażonej w wlot do doprowadzania azotu, mieszałko i przegrodę, umieszcza się 18,65 g produktu wytworzonego sposobem podanym w ustępie B i 325 ml dwuchlorometanu, chłodzi tę zawiesinę do temperatury -30°C i wkrapla 3,52 ml metylohydrazyny, po czym ogrzewa mieszaninę do temperatury 0°C , miesza w ciągu 1 godziny i dodaje jeszcze 0,4 ml metylohydrazyny i miesza w ciągu 10 minut. Czynności te powtarza się aż do dodania 7,7 ml metylohydrazyny (2,9 równoważnika). Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 200 ml świeżego dwuchlorometanu i ponownie odparowuje.

Czynności te powtarza się jeszcze 2 razy i pianistą pozostałość suszy się pod silnie zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 20 minut, po czym rozpuszcza w 225 ml dwuchlorometanu i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 16 godzin. W tym czasie wytwarza się znaczna ilość osadu, który

następnie odsącza się w atmosferze azotu, przesącza chłodzi do temperatury 0°C w atmosferze azotu, dodaje 17 ml dwuizopropylotetyloaminy i wkrapla 7 ml chloromrówczanu benzylu.

Następnie miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 30 minut i w temperaturze pokojowej w ciągu 1,5 godziny, po czym przemywa 2 porcjami po 300 ml roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 4,5, 2 porcjami po 300 ml 5% roztworu NaHCO_3 i 300 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując po roztarciu z eterem 9,9 g stałego produktu podanego w tytule niniejszego ustępu.

D. Cis-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-3-{[1-fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydyna.

Do roztworu 8,59 g azotanu cerowoamonowego w 60 ml acetonitrylu z wodą (1:1) dodaje się w ciągu 10 minut zawiesinę 2 g produktu wytworzonego sposobem podanym w ustępie C w 50 ml acetonitrylu, miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 10 minut, rozcieńcza 100 ml octanu etylu i rozdziela warstwy. Warstwę wodną płucze się 3 porcjami po 40 ml octanu etylu, połączone wyciągi organiczne płucze 3 porcjami po 70 ml 50% roztworu NaHCO_3 i zasadowe wypłuczyny ponownie ekstrahuje 50 ml octanu etylu. Połączone wyciągi organiczne płucze się wodnym roztworem siarczynu sodowego, 100 ml 5% roztworu NaHCO_3 , 2 porcjami po 100 ml 5% NaCl , 2 porcjami po 60 ml nasyconego roztworu NaCl i miesza w ciągu 30 minut z węglem aktywowanym. Następnie dodaje się siarczanu sodowego, przesącza i załęża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleisty produkt, z którego przez rozcieranie z eterem otrzymuje się 685 mg stałego produktu, podanego w tytule tego ustępu.

E. Sól czterobutyloamoniowa kwasu cis-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-3-{[1-fenylometoksy/-karbonylo]-amino}-1-azetydynosulfonowego.

100 mg azetydyny wytworzonej sposobem podanym w ustępie D i 172 mg związku kompleksowego pirydyny z trójtlenkiem siarki w 1 ml pirydyny miesza się w temperaturze 80°C, w atmosferze argonu, w ciągu 3 godzin, po czym wlewa do 70 ml 0,5 M roztworu KH_2PO_4 o wartości pH 5,5 i ekstrahuje 4 porcjami po 30 ml dwuchlorometanu. Wyciągi odrzuca się i do pozostałości dodaje 122 mg wodorosiarcznanu czterobutyloamoniowego i następnie ekstrahuje mieszaninę 4 porcjami po 30 ml dwuchlorometanu. Wyciągi płucze się 8% roztworem chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 , przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 186 mg soli podanej w tytule tego ustępu. Produkt ma konsystencję lepkiego oleju.

F. Kwas cis-3-amino-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

186 mg soli wytworzony sposobem podanym w ustępie E rozpuszcza się w 2 ml metanolu i uwodornia na 95 mg 10% palladu na węglu drzewnym w ciągu 1,5 godziny pod ciśnieniem 1013 hPa, po czym odsącza katalizator, przemywa osad dwuchlorometanem, do przesącza dodaje 97% kwasu mrówkowego i chłodzi do temperatury -50°C. Krystalizację zapoczątkowuje się przez dodanie kryształku wytwa-

zanego kwasu i gdy wystąpią kryształy utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 10°C w ciągu 16 godzin. Po odsączeniu osad przemywa się dwuchlorometanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 50 mg kwasu podanego w tytule przykładu.

Przykład CLXXXVII. Sól potasowa kwasu cis-3-{[1/2-amino-4-tiazolilo/-[1-/dwufenylometoksykarbonylo/-1-metyloetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Roztwór 34 mg wodzianu N-hydroksybenzotriazolu i 101 mg kwasu 2-amino- α -{[1-/dwufenylometoksykarbonylo/-1-metyloetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego w 0,5 ml dwumetyloformamidu traktuje się 45 mg stałego dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w pokojowej temperaturze, w atmosferze argonu, w ciągu 45 minut. Następnie dodaje się 45 mg kwasu cis-3-amino-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXXXVI.) i wkrapla 0,03 ml trójtetyloaminy, po czym miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 16 godzin i odparowuje dwumetyloformamid pod silnie obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 30°C. Pozostałość rozciera się z acetonem, oddzieloną ciecz traktuje 67 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego i rozcieńcza eterem. Wytrącony osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 93 mg soli podanej w tytule przykładu.

Przykład CLXXXVIII. Sól dwupotasowa kwasu cis-3-{[1/2-amino-4-tiazolilo/-[1-karboksy-1-metyloetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Zawiesinę soli potasowej kwasu cis-3-{[1/2-amino-4-tiazolilo/-[1-/dwufenylometoksykarbonylo/-1-metyloetoksy]-imino]-acetylo]-amino}-4-/metoksykarbonylo/-2-keto-1-azetydynosulfonowego w 0,4 ml a-nizolu miesza się w temperaturze -12°C w atmosferze argonu i dodaje 0,9 ml zimnego (-10°C) kwasu trójtfluorooctowego, po czym miesza się w ciągu 1,5 godziny i następnie dodaje 4 ml eteru i 2 ml heksanu. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze -10°C i w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, odwirowuje wytworzony osad i przemywa go eterem, po czym miesza z 0,5 ml zimnej wody i dodaje 1n roztworu wodorotlenku potasowego aż do uzyskania wartości pH 6. Otrzymany roztwór chromatografuje się na kolumnie z 30 ml żywicy HP-20AG, eluując wodą i po odparowaniu z dodatkiem acetonitrylu otrzymuje się 30 mg soli podanej w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{K}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$.

	%N	%H	%C
obliczono:	31,15	2,81	12,98
znaleziono:	29,08	3,03	12,19

Przykład CLXXXIX. Kwas /S/-trans-3-amino-4-etynylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

A. Bromek 2-/trójmetylosililo/-etynylomagnezowy. Do wysuszonej płomieniem kolby o pojemności 50 ml, w której utrzymuje się ciśnienie azotu wyższe od ciśnienia atmosferycznego, wprowadza się 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu, 2,20 ml trójmetylosililoacetylenu i 5,05 ml 3,06 M roztworu

bromku metylomagnezowego w eterze. Mieszając w ciągu 140 minut wytwarza się związek podany w tytule tego ustępu.

B. /S/-trans-4-[2-/trójmetylosililo/-etynylo]-2-keto-3-[trójfenylometylo/-amino]-azetydyna.

W wysuszonej płomieniem trójszyjnej kolbie o pojemności 250 ml umieszcza się 6,00 g /S/-cis-4-/metylosulfonylo/-2-keto-3-[trójfenylometylo/-amino]-azetydyny, przedmuchuje kolbę azotem i utrzymuje w niej ciśnienie azotu wyższe od ciśnienia atmosferycznego. Następnie chłodzi się kolbę w kąpieli ze stałego CO₂ z izopropanolem i przez rurkę wkrapla 4,65 ml 3,06 M roztworu bromku metylomagnezowego w eterze i równocześnie szybko miesza zawartość kolby. Następnie przez teflonową rurkę wprowadza się do kolby pod ciśnieniem azotu roztwór związku wytworzonego w sposób podany w ustępie A i naczynie zawierające ten związek popłukuje się 7 ml czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania usuwa się kąpiel chłodzącą i po upływie 45 minut dodaje roztwór 3,5 g wodorosiarczczanu potasowego w 20 ml wody.

Następnie odparowuje się główną masę czterowodorofuranu w wyparce obrotowej, pozostałość przelewa do rozdzielacza i wytrząsa z eterem i wodą. Warstwę wodną oddziela się i dwukrotnie ekstrahuje eterem, połączone roztwory eterowe płucze się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy nad Na₂SO₄, przesącza i odparowuje. Pienistą pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując 2 litrami dwuchlorometanu, 1 litrem 1% roztworu eteru w dwuchlorometanie, 2 litrami 2% roztworu eteru w dwuchlorometanie i 10% roztworem eteru w dwuchlorometanie. Zbiera się frakcje 1 = 1000 ml, frakcje 2 i 3 po 500 ml i frakcje od 4 do ostatniej po 250 ml. Z frakcji 2–8 otrzymuje się 1,30 g związku podanego w tytule niniejszego ustępu, a z frakcji 12–19 uzyskuje się 1,80 g izomeru trans tego związku. Frakcje 9–11 zawierają 1,19 g mieszaniny obu izomerów cis i trans.

C. /S/-trans-4-etynylo-2-keto-3-[trójfenylometylo/-amino]-azetydyna.

2,97 g /S/-trans-4-[2-/trójmetylosililo/-etynylo]-2-keto-3-[trójfenylometylo/-amino]-azetydyny rozpuszcza się w 30 ml dwuchlorometanu i dodaje 330 mg fluorku czterobutyloamoniowego, zawierającego 20–25% wody. Po upływie 20 minut odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z octanem etylu i wodą, oddziela warstwę organiczną, płucze ją wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad Na₂SO₄, przesącza i odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość miesza się w ciągu 15 minut z 60 ml pentanu, otrzymując po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem 2,35 g związku podanego w tytule tego ustępu.

D. Kwas /S/-trans-3-amino-4-etynylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy.

404 mg pochodnej azetydyny wytworzonej sposobem podanym w ustępie C i 560 mg związku kompleksowego pirydyny z trójtlenkiem siarki umieszcza się w kolbie o pojemności 25 ml, przemywa kolbę azotem, dodaje 4,0 ml bezwodnej pirydyny

i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 80–85°C w ciągu 3 godzin. Otrzymaną mieszaninę dodaje się, mieszając energicznie, do mieszaniny 4,0 ml stężonego kwasu solnego, 50 ml wody i 50 ml octanu etylu. Wartość pH mieszaniny doprowadza się za pomocą NaHCO₃ do 3,15, oddziela warstwę wodną i ekstrahuje ją raz octanem etylu.

Połączone roztwory organiczne płucze się raz nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy nad Na₂SO₄, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pienistą pozostałość rozpuszcza się w 10 ml dwuchlorometanu, dodaje 8 ml 98% kwasu mrówkowego i po upływie 15 minut odparowuje mieszaninę do objętości 4 ml, dodaje 10 ml dwuchlorometanu i odsącza wytworzoną zawiesinę. Otrzymuje się 100 mg kwasu podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze powyżej 180°C, zmieniając równocześnie barwę.

Przykład CXC. Sól potasowa kwasu {3S-[3a/Z/4β]}-3-{[2-amino-4-tiazolilo/-metoksyimino/-acetylo]-amino}-4-etynylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

W kolbie o pojemności 10 ml umieszcza się 100 mg kwasu /Z/-2-amino-α-/metoksyimino/-4-tiazolooctowego, 85 mg jednowadzanu N-hydroksytiazolu i 113 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu i przedmuchuje kolbę azotem, umieszcza ją w kąpieli lodowej, dodaje 0,6 ml dwumetyloformamidu i miesza w ciągu 10 minut.

Następnie dodaje się jeszcze 0,6 ml dwufenyloformamidu, 95 mg stałego kwasu /S/-trans-3-amino-4-etynylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CLXXXIX) oraz 1,0 ml dwumetyloformamidu i 56 μl trójetyleaminy. Kąpiel chłodzącą usuwa się, miesza zawartość kolby w ciągu 22 godzin, dodaje 3 ml acetonu, odsącza substancje nie rozpuszczone i przemywa je acetonem. Z przesącza odparowuje się wszystkie rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 5 ml metanolu i dodaje 162 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego. Po odstaniu sadza się stały produkt, który odwirowuje się, otrzymując 68 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze powyżej 230°C.

Przykład CXCI. Sól potasowa kwasu /S/-3-{[2,5-dwuchlorofenylo/-tio/-acetylo]-amino}-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

100 mg kwasu 3-amino-2-keto-1-azetydynosulfonowego rozpuszcza się w 2 ml bezwodnego dwumetyloformamidu z dodatkiem 0,083 ml trójetyleaminy, po czym dodaje się 123 mg kwasu 2,5-dwuchlorofenyloctowego, 81 mg wadzianu N-hydroksybenzotiazolu i 124 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin i w temperaturze 5°C w ciągu 2 dni.

Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z wodą i przesącza przez warstwę celitu. Przesącza płucze się octanem etylu, miesza z dwuchlorometanem, dodaje 612 mg wodorosiarczczanu czterobutyloamoniowego i za pomocą 1n wodorotlenku potasowego doprowadza wartość pH roztworu do 3. Roz-

twór ekstrahuje się trzykrotnie dwuchlorometanem, połączone wyciągi suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie i dodaje do roztworu 612 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie, powodując wytrącenie się produktu. Następnie dodaje się nieco eteru, odsącza osad, przemywa go kilkakrotnie acetonem i suszy, otrzymując 206 mg soli podanej w tytule przykładu.

Analiza. Wzór $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}_2\text{K}$.

%C %H %N %O %S %Cl

obliczono: 31,21 2,14 6,62 16,75

znaleziono: 27,90 2,11 5,84 18,04.

Przykład CXCI. Sól potasowa kwasu /3S-trans/-3-[[[2,5-dwuchlorofenyl]-tio]-acetylo]-amino]-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

250 mg kwasu /3S-trans/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego (patrz przykład CXXXVIII) rozpuszcza się w 2 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 193 μl trójetiloaminy, po czym dodaje się 285 mg kwasu 2,5-dwuchlorofenylotiooctowego, 213 mg wodzianu N-hydroksybenzotriazolu i 287 mg dwucyklokarbodiimidu i miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przesącza i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przesącza płucze przesącz octanem etylu, miesza z dwuchlorometanem i dodaje 4,2 mmole wodorosiarczany czterobutyloamoniowego, po czym trzykrotnie ekstrahuje dwuchlorometanem. Połączone wyciągi suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 920 mg oleistej pozostałości, którą rozpuszcza się w acetonie i dodaje roztwór 946 mg nadfluorobutanosulfonianu potasowego w acetonie. Wytrąca się powoli osad, który następnie odsącza się, przemywa 2 razy eterem i suszy, otrzymując 306 mg produktu w postaci proszku. Produkt ten chromatografuje się na kolumnie z 100 ml żywicy HP-20, elując 20% roztworem acetonitrylu w wodzie. Po odparowaniu produkt rozciera się z acetonem, otrzymując 233 mg soli podanej w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 212–213°C.

Analiza. Wzór $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_2\text{K}$.

%C %H %N %O %S %Cl

obliczono: 32,95 2,54 6,41 16,21 14,66

znaleziono: 32,91 2,60 6,42 16,50 13,77.

Przykłady CXCI i CXCI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie CXXXVI, lecz stosując zamiast kwasu /3S-cis/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego kwas /3S-trans/-3-amino-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowy oraz zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -metoksyimino/-4-tiazolooctowego kwasu podane w przykładach CXCI i CXCI, wytwarza się sole podane w tych przykładach.

Przykład CXCI. Stosując kwas /R/-[aminoketoacetylo/-amino]-4-hydroksyfenylo/-octowy wytwarza się sól potasową kwasu {3S-[3 α /R*/4 β]-3-[[[aminoketoacetylo/-amino]-4-hydroksyfenylo/-acetylo]-amino]-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Przykład CXCI. Stosując kwas /R/-[amino-

ketoacetylo/-amino]-fenylooctowy wytwarza się sól potasową kwasu {3S-[3 α /R*/4 β]-3-[[[aminoketoacetylo/-amino]-fenyloacetylo]-amino]-4-metylo-2-keto-1-azetydynosulfonowego, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 187°C.

Przykład CXCV. Sól potasowa kwasu [3S/R*/]-3-[[[aminoketoacetylo/-amino]-4-hydroksyfenylo/-acetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXVIII, stosując zamiast kwasu /Z/-2-amino- α -{2-/dwufenylometoksy/-1,1-dwumetylo-2-ketoetoksy]-imino}-4-tiazolooctowego, kwas /R/-[aminoketoacetylo/-amino]-4-hydroksyfenylo/-octowy. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 128°C.

Przykład CXCVI. Sól potasowa kwasu [3S/R*/]-3-[[[2-amino-4-tiazolilo/-[[3-[[2-furanylometryleno/-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-acetylo]-amino]-2-keto-1-azetydynosulfonowego.

Sól tę wytwarza się w sposób analogiczny do podanego w przykładzie VI, stosując zamiast kwasu aminotiazolooctowego, kwas /R/-2-amino- α -{[[3-[[2-furanylometryleno/-amino]-2-keto-1-imidazolidynylo]-karbonylo]-amino]-4-tiazolooctowy. Produkt topnieje w temperaturze powyżej 250°C.

Aktywność biologiczna.

Najniższe stężenie, przy którym związki wytwarzane sposobem według wynalazku hamują rozwój mikroorganizmów, oznaczane w skrócie MIC, określa się w niżej opisany sposób.

Mikroorganizmy stosowane w tych próbach hoduje się w 15–20 ml brzeźki stosowanej do badań (Difco) zaszczepiając brzeźkę w próbówce przez pobranie precyzyjnie z oczkiem organizmu ze skosu agarowego (Difco) i prowadzenie hodowli w zaszczepionych próbkach w temperaturze 37°C w ciągu 18–20 godzin. Zakłada się, że takie kultury zawierają w 1 ml 10^8 jednostek tworzących kolonie (w skrócie CFU). Kultury takie rozcieńcza się w stosunku 1:100 pożywką K-10 o następującym składzie:

wyciąg z mięsa wołowego	— 1,5 g
wyciąg z drożdży	— 3,0 g
pepton	— 6,0 g
dekstroza	— 1,0 g
agar	— 15,0 g
woda destylowana do objętości	— 1 litra.

W rozcieńczonych kulturach ostatecznie znajduje się 10^4CFU .

Związki poddawane badaniom rozpuszczano w odpowiednich rozpuszczalnikach w ilości 100 $\mu\text{g/ml}$. Przez dwukrotne rozcieńczenie pożywką K-10 zmniejsza to stężenie do 0,5 $\mu\text{g/ml}$. 1,5 ml każdego roztworu umieszczano w szalce Petriego, zawierającej 13,5 ml agarowej pożywki K-10 o następującym składzie:

wyciąg z mięsa wołowego	— 1,5 g
wyciąg z drożdży	— 3,0 g
pepton	— 6,0 g
dekstroza	— 1,0 g
agar	— 1,5 g
woda destylowana do objętości	— 1 litra

Ostateczne stężenie badanych związków w agarze

wynosiło 100—0,05 $\mu\text{g/ml}$. Oddzielnie przygotowywano płytki zawierające sam tylko agar i stosowano je w próbach porównawczych, zakażając je przed i po zaszczepieniu płytek stosowanych do badania związków. Mikroorganizmy наносono na agarową powierzchnię każdej płytki za pomocą przyrządu Denley Multipoint Inoculator, którym dostarcza się w przybliżeniu 0,001 ml każdego mikroorganizmu. Ostatecznie stężenie mikroorganizmu na powierzchni agarowej wynosiło 10^4CFU .

Płytki po zakażeniu poddawano hodowli w temperaturze 37°C i po upływie 18 godzin określano dla każdego z badanych związków najniższe stężenie (MIC), przy którym hamuje on wzrost danego mikroorganizmu. Wyniki prób, to jest wartości MIC w mikrogramach (milimetr podano w tablicy dla wielu związków wytwarzanych sposobem według wynalazku opisanym w określonych przykładach.

W celu uproszczenia numerów przykładów podano w tablicy przy użyciu cyfr arabskich, ale przykłady te odpowiadają przykładom oznaczonym w części opisowej takimi samymi numerami rzymskimi. Znak (—) w tablicy oznacza, że dany związek nie przejawia aktywności względem danego mikroorganizmu przy stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$, a znak „N.T.” oznacza, że danej próby nie przeprowadzono. W celu uproszczenia badane mikroorganizmy oznaczono w tablicy literami A—Y jak podano poniżej, przy czym numer za nazwą danego mikro-

organizmu stanowi numer w kolekcji mikroorganizmów firmy E.R. Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey, St. Zj. Am.

Badane mikroorganizmy:

5	A —	Staphylococcus aureus,	1276
	B —	Staphylococcus aureus,	2399
	C —	Staphylococcus aureus,	2400
	D —	Staphylococcus aureus,	10165
	E —	Streptococcus faecalis,	9011
10	F —	Streptococcus agalactiae,	9287
	G —	Micrococcus luteus	2495
	H —	Escherichia coli,	8294
	I —	Escherichia coli,	10857
	J —	Escherichia coli,	10896
15	K —	Escherichia coli,	10909
	L —	Klebsiella aerogenes,	10440
	M —	Klebsiella pneumoniae,	9527
	N —	Proteus mirabilis,	3855
	O —	Proteus rettgeri,	8479
20	P —	Proteus vulgaris,	9416
	Q —	Salmonella typhosa,	1195
	R —	Shigella sonnei,	8449
	S —	Enterobacter cloacae,	8236
	T —	Enterobacter aerogenes,	10078
25	U —	Citrobacter freundii,	9518
	V —	Serratia marcescens,	9783
	W —	Pseudomonas aeruginosa,	9545
	X —	Pseudomonas aeruginosa,	8329
	Y —	Acinetobacter calcoaceticus,	8333

Tablica MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Badany mikro-organizm	Numer przykładu opisującego wytwarzanie związku							
	1	3	5	6	7	8	9	10
A	1,6	6,3	1,6	12,5	3,1	6,3	3,1	3,1
B	1,6	6,3	0,8	6,3	3,1	3,1	6,3	3,1
C	3,1	3,1	1,6	12,5	6,3	6,3	6,3	6,3
D	12,5	3,1	6,3	25	12,5	12,5	25	12,5
E	—	—	—	—	—	—	100	100
F	3,1	25	0,8	6,3	1,6	6,3	3,1	3,1
G	6,3	50	1,6	50	6,3	12,5	3,1	6,3
H	50	—	—	—	—	—	—	—
I	100	—	25	—	100	100	100	—
J	25	—	—	100	100	100	100	—
K	25	—	—	50	100	100	50	—
L	100	—	—	—	—	—	100	—
M	100	—	—	—	—	—	100	—
N	—	—	—	100	100	—	50	—
O	25	100	—	12,5	100	50	50	—
P	—	—	25	—	100	—	100	100
Q	50	—	—	100	100	—	50	—
R	50	—	—	—	100	—	100	—
S	—	—	—	—	—	—	—	—
T	—	—	—	—	—	—	—	—
U	—	—	—	—	—	—	—	—
V	100	—	—	50	100	50	—	—
W	100	—	—	—	25	100	25	100
X	—	—	—	—	—	—	—	100
Y	—	—	—	100	—	—	—	—

Tablica c.d.

	12	13	14	15	16	17	18
A	12,5	25	12,5	100	3,1	12,5	50
B	6,3	25	6,3	50	6,3	12,5	50
C	6,3	12,5	6,3	50	12,5	12,5	25
D	—	—	—	50	12,5	12,5	50
E	100	—	100	—	—	—	—
F	1,6	12,5	1,6	12,5	6,3	6,3	50
G	1,6	25	0,8	50	25	25	100
H	0,4	25	0,4	—	—	—	—
I	0,8	50	0,8	—	—	—	—
J	1,6	50	3,1	—	100	100	—
K	0,4	25	0,2	—	100	100	—
L	0,4	25	0,4	—	—	—	—
M	0,1	12,5	0,2	—	—	—	—
N	0,2	12,5	0,1	—	100	—	—
O	<0,05	1,6	<0,05	—	25	25	—
P	0,4	25	0,1	—	100	—	—
Q	0,1	12,5	<0,05	—	100	—	—
R	0,4	25	0,8	—	—	—	—
S	0,4	—	0,4	—	—	—	—
T	0,8	100	0,8	—	—	—	—
U	3,1	—	3,1	—	—	—	—
V	12,5	—	3,1	25	100	6,3	100
W	0,8	50	0,4	50	25	50	50
X	12,5	—	12,5	—	—	—	100
Y	25	—	100	50	—	6,3	—

Tablica c.d.

	19	20	21	22	23	24	25	26
A	25	3,1	12,5	50	50	6,3	1,6	1,6
B	12,5	3,1	12,5	100	50	6,3	1,6	1,6
C	12,5	3,1	12,5	100	50	3,1	1,6	3,1
D	12,5	6,3	100	100	100	6,3	25	25
E	—	—	100	—	—	—	50	50
F	12,5	3,1	1,6	12,5	50	3,1	0,1	0,8
G	50	6,3	6,3	50	—	12,5	0,8	3,1
H	—	25	0,8	—	—	—	0,4	6,3
I	—	25	0,8	100	—	—	<0,05	3,1
J	—	12,5	1,6	100	—	100	0,2	25
K	—	6,3	0,8	100	N.T.	100	<0,05	1,6
L	—	50	0,8	—	—	—	0,4	6,3
M	—	25	0,8	—	—	—	<0,05	0,4
N	—	100	0,8	—	—	—	0,2	0,4
O	—	12,5	<0,05	—	—	100	0,4	0,4
P	—	50	1,6	—	—	—	<0,05	0,2
Q	—	50	0,8	100	—	—	<0,05	0,4
R	—	12,5	0,8	100	—	—	0,2	6,3
S	—	100	1,6	100	—	—	0,4	6,3
T	—	—	0,8	—	—	—	0,8	25
U	—	50	6,3	100	—	—	0,4	25
V	25	50	50	100	100	100	0,8	50
W	25	25	3,1	6,3	—	50	0,4	0,4
X	50	—	25	100	—	—	3,1	12,5
Y	50	50	25	—	—	—	25	50

Tablica c.d.

	27	28	29	30	31	32	33	35
A	6,3	12,5	—	12,5	1,6	1,6	1,6	3,1
B	12,5	25	—	12,5	3,1	0,8	1,6	3,1
C	25	25	—	25	6,3	1,6	1,6	3,1
D	100	100	—	100	6,3	12,5	3,1	12,5
E	—	25	—	—	—	100	—	—
F	3,1	0,4	12,5	0,4	1,6	0,4	0,2	0,4
G	12,5	3,1	25	12,5	6,3	1,6	0,8	1,6
H	100	12,5	0,4	12,5	—	—	—	—
I	25	1,6	0,2	6,3	50	3,1	3,1	12,5
K	25	3,1	0,8	12,5	50	100	50	—
L	50	1,6	0,1	3,1	50	50	50	100
Ł	—	25	0,4	12,5	—	—	—	—
M	50	1,6	<0,05	6,3	100	100	—	—
N	12,5	1,6	<0,05	6,3	100	100	100	—
O	6,3	0,2	<0,05	0,8	25	100	—	—
P	25	1,6	0,1	12,5	100	6,3	3,1	12,5
Q	25	0,8	<0,05	3,1	50	—	—	100
R	100	3,1	0,2	6,3	100	—	—	—
S	—	6,3	0,8	6,3	—	—	—	—
T	—	50	0,8	12,5	—	—	—	—
U	100	25	1,6	—	—	—	—	—
V	—	12,5	0,8	50	—	—	—	—
W	12,5	3,1	0,8	12,5	25	12,5	12,5	25
Y	—	50	3,1	50	—	—	—	—
Z	—	—	100	—	—	—	—	—

Tablica c.d.

	36	37	39	40	41	42	43	44
A	6,3	6,3	0,8	3,1	1,6	6,3	25	3,1
B	6,3	6,3	0,8	3,1	1,6	6,3	12,5	3,1
C	3,1	1,6	0,8	3,1	1,6	12,5	12,5	6,3
D	50	100	3,1	6,3	3,1	100	100	25
E	—	—	50	100	—	—	—	100
F	0,4	0,4	0,4	0,8	1,6	1,6	3,1	1,6
G	6,3	1,6	0,8	1,6	3,1	6,3	12,5	3,1
H	—	—	—	1,6	—	—	50	3,1
I	—	50	12,5	0,2	50	100	25	3,1
J	—	—	100	1,6	—	50	25	6,3
K	—	—	—	0,2	100	50	25	1,6
L	—	—	—	0,8	—	—	50	6,3
M	—	—	—	0,4	—	—	25	3,1
N	—	—	—	<0,05	50	100	25	3,1
O	—	—	100	<0,5	6,3	50	25	1,6
P	—	100	25	<0,5	50	—	50	3,1
Q	—	—	—	<0,5	100	100	25	1,6
R	—	—	—	0,4	100	100	25	3,1
S	—	—	—	0,8	—	100	50	12,5
T	—	—	—	1,6	—	—	50	6,3
U	—	—	—	1,6	—	—	50	25
V	—	—	—	1,6	50	100	50	25
W	—	100	12,5	0,2	100	50	12,5	3,1
X	—	—	—	6,3	—	—	—	100
Y	—	—	—	25	—	—	100	—

Tablica c.d.

	45	46	48	50	51	52	53	54
A	1,6	100	12,5	12,5	12,5	50	12,5	3,1
B	1,6	100	12,5	25	25	50	12,5	3,1
C	1,6	100	12,5	25	50	100	12,5	6,3
D	25	100	25	25	50	100	100	100
E	—	—	—	—	—	—	—	100
F	1,6	50	6,3	12,5	6,3	25	3,1	1,6
G	1,6	50	3,1	6,3	1,6	12,5	6,3	1,6
H	0,8	—	50	—	—	100	12,5	6,3
I	0,4	—	50	100	100	100	12,5	6,3
J	0,8	100	25	—	—	25	12,5	6,3
K	0,2	N.T.	12,5	100	—	25	12,5	3,1
L	1,6	—	100	—	—	100	25	6,3
M	<0,05	—	50	—	—	50	12,5	6,3
N	0,1	—	100	—	—	—	12,5	3,1
O	0,1	—	50	100	—	100	12,5	3,1
P	<0,05	—	—	—	100	—	25	6,3
Q	0,1	—	50	—	—	100	6,3	1,6
R	0,4	—	50	—	—	100	12,5	3,1
S	0,8	100	—	—	—	50	25	25
T	1,6	—	—	—	—	100	50	12,5
U	1,6	100	100	—	—	50	50	25
V	3,1	100	100	—	—	50	25	25
W	0,4	12,5	—	50	100	50	12,5	6,3
X	3,1	—	—	—	—	—	—	100
Y	12,5	100	—	—	—	100	—	—

Tablica c.d.

	55	56	57	58	59	60	61	62
A	6,3	12,5	25	0,3	12,5	1,6	3,1	3,1
B	6,3	12,5	25	0,8	6,3	1,6	1,6	1,6
C	12,5	12,5	50	1,6	6,3	3,1	3,1	3,1
D	50	—	100	12,5	25	50	50	50
E	—	—	100	50	—	100	100	50
F	3,1	12,5	6,3	0,8	1,6	0,2	0,2	0,4
G	12,5	6,3	25	1,6	3,1	0,4	0,8	1,6
H	50	—	—	0,8	1,6	0,8	1,6	6,3
I	25	—	—	<0,05	1,6	<0,05	<0,05	0,4
J	100	100	—	0,2	6,3	0,2	0,2	3,1
K	25	100	—	0,1	0,8	0,1	0,1	1,6
L	100	—	—	0,8	3,1	0,8	1,6	12,5
M	50	—	—	0,1	0,8	0,2	0,2	1,6
N	25	100	—	0,1	1,6	1,6	0,8	0,8
O	25	50	100	0,1	0,1	3,1	1,6	0,8
P	25	—	—	<0,05	3,1	0,2	<0,05	0,1
Q	12,5	100	—	0,1	0,8	0,8	0,4	1,6
R	50	100	—	0,4	1,6	0,4	0,4	3,1
S	100	—	—	0,8	3,1	1,6	0,8	6,3
T	100	—	—	1,6	3,1	3,1	3,1	12,5
U	—	—	—	1,6	25	0,4	0,4	6,3
V	—	50	—	1,6	25	1,6	1,6	25
W	12,5	50	50	0,8	6,3	0,4	0,2	3,1
X	—	—	—	12,5	—	6,3	6,3	100
Y	—	—	100	25	100	6,3	25	—

Tablica c.d.

	63	64	65	66	67	68	69	70
A	6,3	3,1	100	25	25	50	3,1	—
B	6,3	6,3	—	25	12,5	50	3,1	100
C	12,5	12,5	—	25	12,5	50	3,1	100
D	12,5	12,5	—	—	—	—	50	—
E	—	—	—	—	25	—	25	—
F	6,3	6,3	50	3,1	1,6	12,5	0,1	25
G	50	12,5	—	0,8	0,4	25	0,1	100
H	—	—	—	12,5	12,5	1,6	12,5	1,6
I	—	100	—	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6
J	—	100	—	12,5	6,3	6,3	12,5	3,1
K	—	100	—	3,1	1,6	0,8	1,6	0,4
L	—	—	—	12,5	6,3	1,6	25	1,6
M	—	—	—	3,1	1,6	0,4	6,3	0,8
N	—	—	—	0,8	0,4	0,4	1,6	1,6
O	—	100	100	0,2	0,2	<0,05	0,2	<0,05
P	—	—	—	0,1	0,2	0,8	0,4	0,8
Q	—	100	—	3,1	0,2	0,2	3,1	0,4
R	—	100	—	12,5	6,3	1,6	6,3	0,8
S	—	—	—	12,5	6,3	0,8	12,5	0,8
T	—	—	—	25	12,5	1,6	25	1,6
U	—	—	—	12,5	6,3	25	12,5	1,6
V	100	100	100	12,5	6,3	50	25	6,3
W	100	12,5	6,3	25	6,3	3,1	1,6	1,6
X	—	—	—	—	100	50	100	12,5
Y	—	—	—	—	—	—	—	—

Tablica c.d.

	71	72	73	74	76	77	78	79
A	3,1	12,5	6,3	12,5	6,3	—	—	25
B	3,1	12,5	6,3	25	6,3	—	—	25
C	3,1	12,5	12,5	25	6,3	—	—	12,5
D	50	50	12,5	50	12,5	—	—	—
E	50	100	—	—	—	—	—	100
F	1,6	3,1	3,1	12,5	3,1	—	—	3,1
G	3,1	6,3	6,3	3,1	0,8	—	50	1,6
H	25	0,8	25	25	3,1	50	25	1,6
I	3,1	1,6	25	25	3,1	100	12,5	0,4
J	25	3,1	12,5	25	1,6	25	6,3	1,6
K	12,5	0,8	12,5	12,5	0,8	25	6,3	0,4
L	50	1,6	25	50	3,1	100	25	3,1
M	12,5	0,8	25	25	1,6	50	25	0,8
N	12,5	1,6	12,5	50	3,1	25	25	0,2
O	1,6	0,1	1,6	50	3,1	50	25	<0,05
P	3,1	1,6	25	100	3,1	50	50	0,2
R	12,5	0,8	25	25	1,6	50	25	0,2
Q	25	0,8	12,5	25	0,8	25	12,5	1,6
S	50	0,8	25	100	12,5	25	12,5	1,6
T	100	1,6	25	100	6,3	100	25	6,3
U	50	12,5	25	50	25	25	12,5	3,1
V	100	25	25	50	6,3	50	25	3,1
W	12,5	6,3	25	50	12,5	6,3	6,3	3,1
X	—	50	100	—	100	50	25	25
Y	—	100	50	—	12,5	—	—	—

Tablica c.d.

	88	89	90	91	92	93	94
A	12,5	25	12,5	3,1	—	50	100
B	12,5	25	25	3,1	—	50	100
C	12,5	50	25	6,3	—	50	100
D	50	50	100	25	—	50	—
E	—	—	—	100	—	—	—
F	12,5	12,5	12,5	0,8	—	25	3,1
G	0,8	0,4	12,5	1,6	100	25	3,1
H	—	—	12,5	—	—	—	100
I	12,5	12,5	0,8	50	—	—	25
J	50	50	6,3	—	—	—	25
K	100	50	1,6	—	—	—	25
L	—	—	12,5	—	—	—	100
M	100	100	1,6	—	—	—	100
N	100	100	6,25	—	—	—	25
O	50	50	3,1	—	—	100	3,1
P	100	50	0,1	100	—	—	50
Q	100	50	1,6	—	—	—	50
R	—	—	3,1	—	—	—	50
S	—	—	6,3	—	—	—	—
T	—	—	12,5	—	—	—	—
U	—	—	12,5	—	—	—	—
V	—	—	6,3	—	—	—	100
W	25	25	3,1	100	—	25	—
X	—	—	50	—	—	—	—
Y	—	—	—	—	—	—	—

Tablica c.d.

	95	96	97	98	99	100	101
A	50	—	6,3	100	100	50	25
B	50	—	6,3	50	100	50	25
C	50	—	12,5	50	100	50	50
D	100	—	25	100	—	100	100
E	—	—	—	—	—	—	—
F	6,3	12,5	1,6	100	100	25	12,5
G	6,3	6,3	1,6	—	100	25	50
H	25	—	6,3	—	—	100	100
I	25	100	0,2	—	—	50	50
J	12,5	50	1,6	—	—	50	100
K	6,3	50	0,8	—	—	25	50
L	50	—	6,3	—	—	100	—
M	50	—	1,6	—	—	100	100
N	50	100	3,1	—	—	100	—
O	25	100	6,3	—	—	50	100
P	50	—	<0,05	—	—	100	—
Q	50	—	1,6	—	—	50	100
R	12,5	50	3,1	—	—	50	100
S	50	50	6,3	—	—	—	—
T	50	100	12,5	—	—	—	—
U	50	50	3,1	—	—	100	—
V	25	50	12,5	—	—	50	—
W	50	50	6,3	—	—	50	—
X	—	—	100	—	—	—	—
Y	50	50	—	—	—	—	—

Tablica c.d.

	102	103	104	105	106	107	108
A	100	—	12,5	3,1	12,5	3,1	1,6
B	100	—	6,3	3,1	6,3	1,6	3,1
C	50	—	6,3	3,1	12,5	1,6	3,1
D	—	—	50	50	50	50	25
E	—	—	50	100	—	—	50
F	3,1	50	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8
G	3,1	12,5	1,6	3,1	12,5	3,1	0,8
H	0,1	0,4	6,3	0,4	0,8	3,1	0,8
I	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1	0,1	<0,05
J	0,1	0,2	6,3	0,8	1,6	1,6	0,2
K	<0,05	<0,05	1,6	0,1	0,2	0,4	0,1
L	0,2	0,4	25	0,4	0,8	3,1	0,8
M	0,1	<0,05	3,1	0,1	0,2	0,4	0,05
N	0,1	<0,05	1,6	0,1	0,1	0,4	0,2
O	<0,05	<0,05	0,2	<0,05	<0,05	0,1	<0,05
P	<0,05	<0,05	0,8	<0,05	<0,05	0,1	<0,05
Q	<0,05	<0,05	0,8	0,1	0,1	0,4	0,1
R	0,1	0,2	3,1	0,4	0,4	0,8	0,4
S	0,2	0,4	6,3	0,8	0,8	1,6	1,6
T	0,4	0,4	25	0,3	1,6	6,3	1,6
U	0,1	0,4	12,5	1,6	6,3	3,1	0,8
V	0,8	0,2	12,5	3,1	12,5	6,3	1,6
W	0,8	0,8	3,1	0,2	0,8	0,2	0,8
X	100	3,1	50	3,1	12,5	12,5	12,5
Y	12,5	100	—	25	50	25	50

Tablica c.d.

	109	110	111	112	113	114	115
A	12,5	1,6	1,6	1,6	3,1	12,5	1,6
B	12,5	1,6	1,6	1,6	3,1	12,5	0,8
C	6,3	1,6	3,1	1,6	3,1	6,3	0,8
D	100	12,5	25	50	6,3	25	3,1
E	50	25	50	100	50	50	100
F	1,6	0,4	0,2	0,1	0,4	0,8	0,8
G	0,8	0,4	0,8	0,8	0,3	0,2	3,1
H	0,8	12,5	6,3	0,8	25	1,6	—
I	0,2	0,2	<0,05	<0,05	0,4	0,2	6,3
J	0,8	6,3	1,6	0,2	12,5	0,8	—
K	0,2	3,1	0,8	0,1	6,3	0,4	—
L	1,6	25	6,3	1,6	25	3,1	—
M	0,2	6,3	1,6	0,2	6,3	1,6	100
N	0,2	1,6	1,6	0,4	6,3	0,4	—
O	<0,05	0,4	3,1	0,8	0,4	<0,05	100
P	0,2	0,4	0,4	<0,05	1,6	<0,05	6,3
Q	0,1	6,3	3,1	0,4	3,1	0,4	—
R	0,8	12,5	3,1	0,4	12,5	1,6	—
S	1,6	25	6,3	1,6	25	3,1	—
T	3,1	25	12,5	3,1	25	6,3	—
U	1,6	12,5	3,1	0,8	25	6,3	—
V	12,5	25	6,3	3,1	25	6,3	—
W	0,4	0,8	0,8	0,8	3,1	0,8	12,5
X	12,5	25	12,5	25	100	25	—
Y	100	—	25	25	—	—	—

Tablica c.d.

	116	117	118	119	120	121	122
A	6,3	3,1	1,6	6,3	3,1	25	0,8
B	6,3	3,1	1,6	6,3	3,1	25	1,6
C	6,3	6,3	3,1	3,1	3,1	12,5	3,1
D	12,5	25	12,5	100	100	100	6,3
E	—	50	100	100	100	—	—
F	3,1	0,2	0,4	<0,05	<0,05	3,1	0,8
G	12,5	1,6	3,1	0,8	0,3	6,3	0,4
H	100	3,1	12,5	0,2	3,1	3,1	6,3
I	50	<0,05	0,1	<0,05	<0,05	1,6	<0,05
J	50	0,8	1,6	0,2	0,8	3,1	1,6
K	50	0,2	0,8	<0,05	0,2	1,6	0,4
L	100	3,1	12,5	0,4	6,3	6,3	6,3
M	100	1,6	6,3	0,1	0,8	3,1	0,2
N	100	0,8	3,1	0,4	3,1	3,1	1,6
O	25	1,6	6,3	0,2	3,1	0,2	0,8
P	100	<0,05	0,2	<0,05	0,1	3,1	<0,05
Q	100	1,6	6,3	0,2	1,6	1,6	0,8
R	100	1,6	6,3	0,2	1,6	3,1	1,6
S	100	3,1	6,3	0,8	3,1	6,3	3,1
T	—	6,3	25	0,8	6,3	12,5	12,5
U	—	1,6	6,3	0,4	1,6	50	3,1
V	12,5	1,6	12,5	0,8	6,3	25	6,3
W	12,5	6,3	1,6	0,4	0,2	6,3	3,1
X	—	100	50	6,3	3,1	100	25
Y	50	100	25	50	6,3	100	25

Tablica c.d.

	123	124	125	126	127	128	129
A	3,1	12,5	6,3	3,1	3,1	0,8	50
B	3,1	12,5	6,3	3,1	3,1	3,1	25
C	6,3	12,5	6,3	3,1	3,1	6,3	12,5
D	25	25	50	25	25	50	50
E	—	—	100	100	100	50	50
F	1,6	0,8	0,4	0,8	1,6	0,8	1,6
G	1,6	3,1	3,1	3,1	6,3	3,1	0,8
H	1,6	25	6,3	12,5	—	25	0,4
I	<0,05	6,3	0,1	0,4	25	0,2	0,2
J	0,4	12,5	3,1	6,3	—	6,3	0,8
K	0,1	12,5	0,8	1,6	—	1,6	0,1
L	1,6	25	12,5	25	—	50	0,8
M	0,2	25	0,8	6,3	—	3,1	0,2
N	0,2	6,3	0,4	3,1	—	12,5	<0,05
O	<0,05	1,6	1,6	3,1	—	12,5	0,05
P	<0,05	3,1	<0,05	0,2	25	0,8	0,2
Q	0,2	6,3	3,1	6,3	—	12,5	<0,05
R	0,4	12,5	3,1	6,3	—	12,5	0,4
S	0,8	100	12,5	12,5	—	12,5	0,4
T	3,1	100	50	50	—	50	0,8
U	0,8	100	12,5	25	—	12,5	1,6
V	1,6	25	12,5	25	—	25	3,1
W	0,8	25	12,5	1,6	25	3,1	0,4
X	6,3	—	12,5	25	—	100	12,5
Y	50	—	—	50	—	—	—

Tablica c.d.

	130	131	132	133	134	135	136
A	25	6,3	12,5	6,3	—	3,1	100
B	25	6,3	12,5	3,1	—	3,1	100
C	25	6,3	6,3	12,5	—	3,1	50
D	100	50	50	12,5	—	50	—
E	—	100	50	—	—	50	—
F	12,5	0,4	0,4	12,5	50	0,8	3,1
G	25	3,1	3,1	1,6	100	6,3	6,3
H	1,6	25	3,1	—	3,1	6,3	0,2
I	0,2	0,2	0,8	50	0,8	0,8	<0,05
J	1,6	6,3	3,1	100	3,1	12,5	0,2
K	0,4	1,6	0,8	—	0,8	0,8	0,1
L	1,6	50	6,3	—	3,1	3,1	0,4
M	0,2	3,1	1,6	—	0,8	0,8	0,1
N	0,8	6,3	1,6	—	0,4	0,4	<0,05
O	0,2	6,3	<0,05	100	<0,05	0,4	<0,05
P	0,2	0,4	1,6	50	0,4	0,4	<0,05
Q	0,4	12,5	0,4	—	0,4	0,8	<0,05
R	0,8	12,5	1,6	—	1,6	3,1	0,2
S	3,1	25	1,6	—	0,8	3,1	0,2
T	3,1	50	6,3	—	3,1	6,3	0,4
U	6,3	25	12,5	—	3,1	12,5	0,2
V	6,3	25	12,5	—	6,3	25	0,4
W	0,8	25	3,1	100	6,3	0,8	0,8
X	12,5	25	25	—	50	12,5	—
Y	—	50	100	—	—	25	50

Tablica c.d.

	137	138	139	140	141	142	143
A	100	24	25	25	50	6,3	—
B	50	25	50	N.T.	50	6,3	—
C	50	25	50	12,5	100	12,6	—
D	—	—	—	25	—	50	—
E	—	—	—	—	—	—	—
F	1,6	0,4	6,3	25	3,1	0,8	50
G	6,3	6,3	6,3	3,1	12,5	1,6	25
H	0,1	1,6	1,6	1,6	1,6	50	0,4
I	<0,05	<0,05	<0,05	1,6	0,4	0,4	0,2
J	0,1	0,4	1,6	1,6	1,6	6,3	0,2
K	<0,05	0,1	0,1	0,8	0,8	6,3	<0,05
L	0,2	0,8	1,6	1,6	3,1	—	0,8
M	<0,05	0,1	0,1	1,6	1,6	12,5	0,1
N	<0,05	0,4	0,4	1,6	0,8	6,3	<0,05
O	<0,05	0,4	0,4	0,1	0,8	1,6	<0,05
P	<0,05	<0,05	<0,05	0,8	0,8	1,6	<0,05
Q	<0,05	0,2	0,2	0,8	0,8	6,3	<0,05
R	0,1	0,4	0,8	1,6	0,8	25	0,4
S	0,1	0,8	1,6	1,6	3,1	25	0,8
T	0,2	1,6	3,1	3,1	3,1	100	0,8
U	0,1	0,8	1,6	0,8	1,6	25	0,8
V	0,2	0,8	1,6	0,8	3,1	50	0,4
W	0,4	1,6	0,8	6,3	3,1	12,5	0,8
X	100	12,5	12,5	—	100	—	3,1
Y	25	12,5	12,5	12,5	100	—	50

Tablica c.d.

	147	148	149	150	152	153	154
A	6,3	3,1	6,3	—	—	—	—
B	6,3	3,1	6,3	—	—	—	—
C	25	6,3	25	—	—	—	—
D	—	100	100	—	—	—	—
E	—	—	—	—	—	—	—
F	3,1	0,4	6,3	12,5	—	—	12,5
G	3,1	3,1	6,3	12,5	—	—	100
H	3,1	1,6	3,1	0,2	50	—	6,3
I	<0,05	<0,05	0,1	0,1	6,3	50	3,1
J	0,8	0,4	1,6	0,2	25	—	3,1
K	0,4	0,2	0,4	N.T.	25	—	1,6
L	12,5	1,6	12,5	0,4	100	—	6,3
M	0,4	0,2	0,1	0,05	6,3	—	6,3
N	1,6	0,8	0,4	0,05	12,5	—	3,1
O	1,6	1,6	0,2	0,05	0,8	100	0,4
P	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	12,5	100	6,3
Q	1,6	0,4	0,4	0,05	12,5	—	3,1
R	1,6	0,8	1,6	0,1	25	—	3,1
S	1,6	1,6	0,8	0,1	100	—	3,1
T	6,3	3,1	6,3	0,8	100	—	6,3
U	3,1	1,6	3,1	0,4	25	—	3,1
V	3,1	3,1	6,3	0,2	100	—	3,1
W	3,1	12,5	6,3	0,4	—	—	50
X	100	12,5	12,5	1,6	—	—	—
Y	50	50	12,5	25	—	—	—

Tablica c.d.

	155	157	159	160	161	162
A	12,5	—	—	0,1	25	—
B	12,5	—	—	0,1	12,5	—
C	12,5	—	—	0,2	25	—
D	50	—	—	0,4	—	—
E	100	—	—	50	—	—
F	6,3	—	100	0,4	6,3	50
G	1,6	—	—	0,4	6,3	25
H	50	—	0,4	—	3,1	0,4
I	25	—	0,2	25	0,4	0,1
J	25	100	0,1	100	12,5	0,8
K	25	100	0,1	—	0,8	<0,05
L	50	—	0,8	—	1,6	0,2
M	50	100	0,2	—	0,2	<0,05
N	50	—	0,2	50	0,4	<0,05
O	50	—	0,05	—	0,4	<0,05
P	50	—	0,2	25	0,2	<0,05
Q	50	—	0,2	100	0,2	<0,05
R	25	—	0,4	—	6,3	0,1
S	50	—	0,2	—	6,3	0,1
T	100	—	0,4	—	6,3	0,8
U	50	—	0,2	—	3,1	0,4
V	50	—	0,4	—	3,1	0,8
W	12,5	—	0,8	25	6,3	0,4
X	50	—	12,5	—	50	1,6
Y	100	—	100	—	50	100

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych β -laktamów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową albo grupę R_1 -NH- stanowi zabezpieczoną grupę aminową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, fenylowe lub podstawione rodniki fenylo-
 10 albo jeden z podstawników R_3 i R_4 stanowi atom wodoru, a drugi stanowi grupę alkoksylową, rodnik alken-1-ylowy, alkiny-1-ylowy, 2-fenyletenylowy lub 2-fenyletynylowy i M^+ oznacza atom wodoru albo kation, **znamienny tym**, że sulfonuje się związek o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i R_1 oznacza grupę acylową lub grupę R_1 -NH- stanowi zabezpieczoną grupę aminową, po czym w otrzymanym produkcie ewentualnie odszczepia się grupę zabezpieczającą grupę aminową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sulfonuje się związek o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_1 oznacza grupę acylową stanowiącą (a) alifatyczną grupę o wzorze 4, w którym R_5 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, cykloalkenylowy lub cykloheksadienylowy albo rodnik alkilowy lub alkenylowy zawierający jeden lub większą liczbę podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy cyjanowe, nitrowe, aminowe, merkapt-
 30 to, alkilotio lub cyjanometylotio, albo z grupą acylową stanowiącą (b) karbocykliczną grupę aromatyczną o wzorze 5, 6, 7, 8, 9 lub 10, w których to wzorach R_6 , R_7 i R_8 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, nitrowe, aminowe, cyjanowe, trójfluorometylowe, alkilowe o 1—4 atomach węgla, alkoksylowe o 1—4 atomach węgla lub grupy aminometylowe, n we wzorze 5 oznacza liczbę zero, 1, 2 albo 3, a R_9 we wzorze 6 oznacza grupę aminową, hydroksylową, grupę soli kwasu karboksylowego, zabezpieczoną grupę karboksylową, grupę formylok-
 40 sylową, grupę soli kwasu sulfonowego, grupę soli sulfoaminowej, grupę azydkową, atom chlorowca, grupę hydrazynową, alkilohydrazynową, fenylhydrazynową lub grupę [alkilotio/tioketometylotio, albo R_1 oznacza grupę acylową stanowiącą (c) grupę heteroaromatyczną o wzorze 11, 12, 13, 14 lub 15, w których to wzorach R_{10} oznacza podstawiony lub nie podstawiony heterocykliczny pierścień aromatyczny o 5, 6 lub 7 członach, zawierający 1, 2, 3 lub 4 atomy azotu, tlenu i siarki, n we wzorze 11 i R_9 we wzorze 12 mają wyżej podane znaczenie, albo z grupą acylową stanowiącą
 50 (d) grupę o wzorze 16, w którym R_{11} oznacza grupę o wzorze 17, w którym R_6 , R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, albo R_{11} oznacza podstawiony lub nie podstawiony pierścień heterocykliczny o 5, 6 lub 7 członach, zawierający 1, 2, 3

lub 4 atomy azotu, tlenu i siarki, a R_{12} oznacza grupę o wzorze $-N=CH-R_{11}$ lub o wzorze $-NH-C(O)/R_{11}$ albo grupę alkilokarbonyloaminową, alkilową lub grupę alkilową zawierającą jeden lub
 5 większą liczbę podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy cyjanowe, nitrowe, aminowe i merkapt, albo R_1 oznacza grupę acylową stanowiącą (e) grupę o wzorze 18, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, a R_{13} oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub alkiloaminokarbonylowy, grupę o wzorze $-C(O)/NH-R_{11}$, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, rodnik alkilowy zawierający jeden lub większą liczbę pod-
 10 stawników takich jak atomy chlorowców, grupy cyjanowe, nitrowe, aminowe, merkapt, alkilotio, grupy aromatyczne R_{11} opisane wyżej, grupy karboksylowe, grupy karboksylowe w postaci soli, grupy amidowe, alkoksylkarbonylowe, fenylometoksykarbonylowe, dwufenylometoksykarbonylowe, hydroksyalkoksylfosfinylo-
 15 we, hydroksy/fenylometoksy/fosfinylo- lub dwu-alkoksylfosfinylo- albo R_1 oznacza grupę acylową stanowiącą (f) grupę o wzorze 19, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, a R_{14} oznacza grupę o wzorze 20, w którym R_6 , R_7 , R_8 i n mają
 25 wyżej podane znaczenie, albo R_{14} oznacza grupę aminową, alkiloaminową, cyanoalkiloaminową, amidową, alkiloamidową, cyanoalkiloamidową lub grupę o wzorze 21, 22, 23, 24, 25 albo 26, lub też stosuje się związek z grupą acylową stanowiącą (g) grupę o wzorze 27, w którym R_{11} ma wyżej
 30 podane znaczenie, a R_{15} oznacza atom wodoru, grupę alkilosulfonylową, grupę o wzorze $-N-CH-R_{11}$, w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie, albo grupę o wzorze $-C(O)/R_{16}$, w którym R_{16} oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub chlorowcoalki-
 35 lowy, albo R_{16} oznacza grupę aromatyczną R_{11} o wyżej podanym znaczeniu, rodnik alkilowy lub rodnik alkilowy zawierający jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy nitrowe, cyjanowe, aminowe lub merk-
 40 kapt.

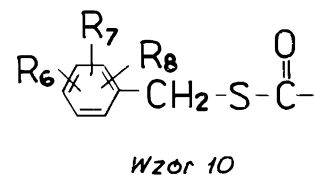
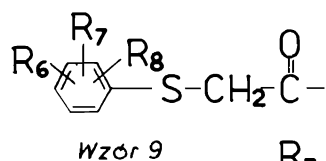
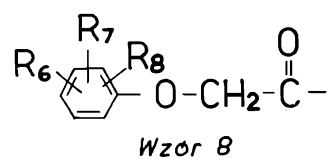
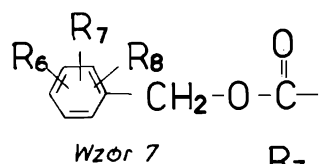
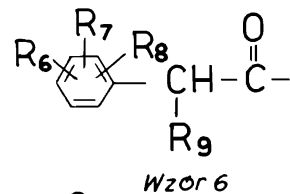
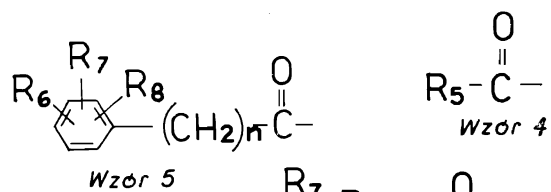
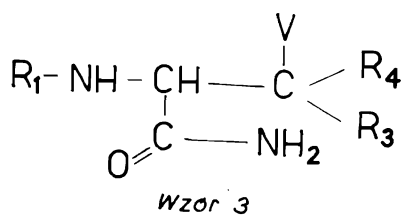
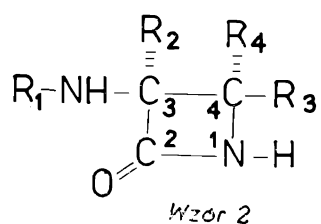
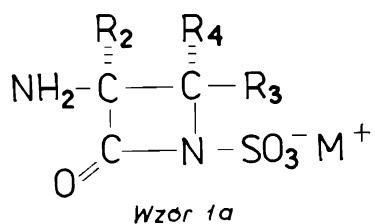
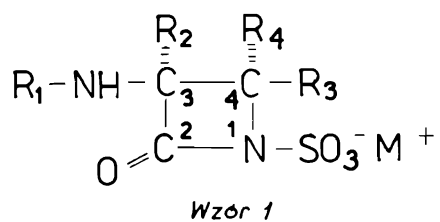
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sulfonuje się przez działanie kompleksowym związkiem trójtlenku siarki.

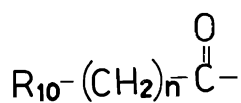
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że sulfonuje się przez działanie kompleksowym związkiem trójtlenku siarki z pirydyną.

5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że sulfonuje się przez działanie kompleksowym związkiem trójtlenku siarki z dwumetyloformamidem.

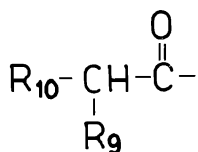
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym grupa R_1 -NH- stanowi grupę aminową zabezpieczoną w postaci azydku.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym grupa aminowa w pozycji 3 jest zabezpieczona grupą benzyloksykarbonylową lub butyloksykarbonylową.

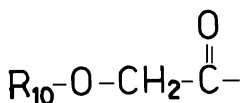




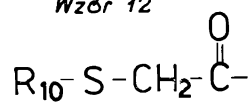
Wzór 11



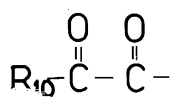
Wzór 12



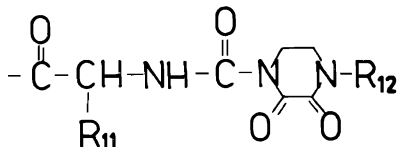
Wzór 13



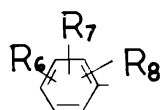
Wzór 14



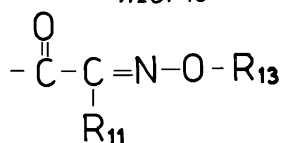
Wzór 15



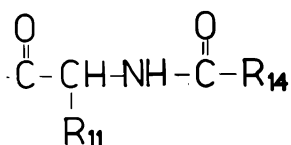
Wzór 16



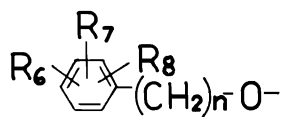
Wzór 17



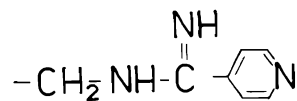
Wzór 18



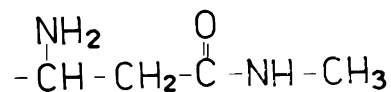
Wzór 19



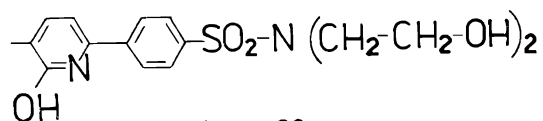
Wzór 20



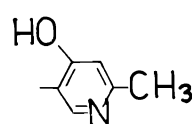
Wzór 21



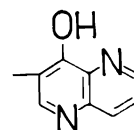
Wzór 22



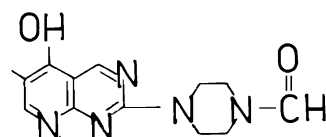
Wzór 23



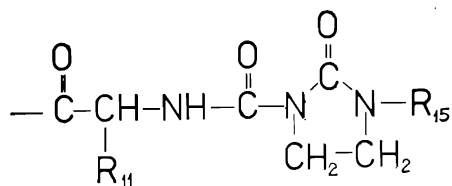
Wzór 24



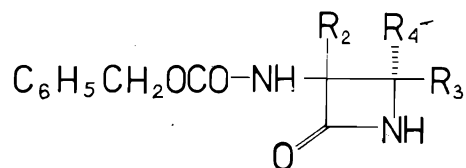
Wzór 25



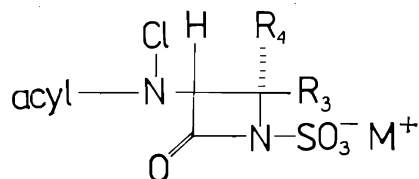
Wzór 26



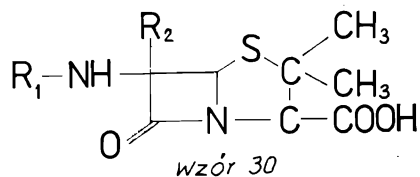
wzór 27



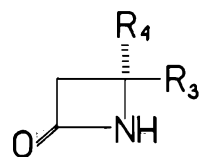
wzór 28



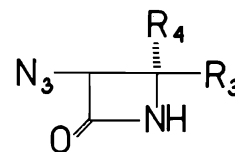
wzór 29



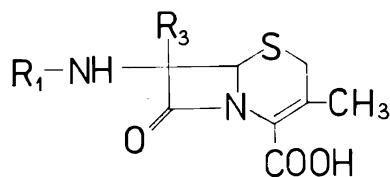
wzór 30



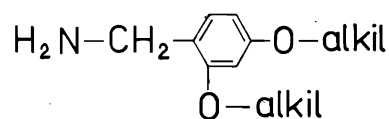
wzór 35



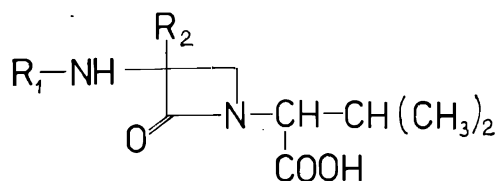
wzór 36



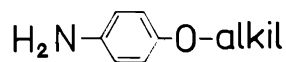
wzór 31



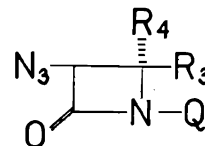
wzór 37



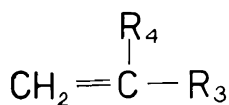
wzór 32



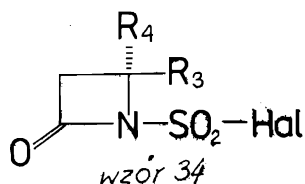
wzór 38



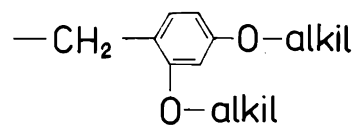
wzór 39



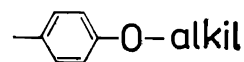
wzór 33



wzór 34



wzór 40 a



wzór 40 b