



CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Klasyfikacji Patentów

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 01 29 (P. 251750)

Pierwszeństwo: 84 01 30 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 12 17

Opis patentowy opublikowano: 89 04 15

Int. Cl.⁴ C07D 499/00//
A61K 31/43

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-metylenopenicylanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych w pozycji 6, pochodnych kwasu 6-metylenopenicylanowego oraz pewnych estrów i farmakologicznie dopuszczalnych soli tego kwasu, będących inhibitorami β -laktamazy.

Jedną z najbardziej znanych i szeroko stosowanych klas środków przeciwbakteryjnych stanowią związki znane pod nazwą antybiotyków β -laktamowych. Cechą tych związków jest to, że mają rdzeń składający się z pierścienia 2-azetydynonowego / β -laktam/ skondensowanego z pierścieniem tiazolidynowym lub z pierścieniem dihydro-1,3-tiazynowym. Gdy rdzeń ten zawiera pierścień tiazolidynowy, to związki takie zwykle nazywa się ogólnie penicylinami, zaś gdy rdzeń zawiera pierścień dihydrotiazynowy, to takie związki są nazywane cefalosporynami. Typowymi przykładami penicylin stosowanych zwykle w praktyce klinicznej są związki takie jak benzylopenicylina /penicylina G/, fenoksymetylopenicylina /penicylina V/, ampicylina i karbenicylina, a przykładami cefalosporyn są cefalotyna, cefaleksyna i cefazolina.

Jednakże, aczkolwiek antybiotyki β -laktamowe są szeroko stosowane jako cenne środki chemolecznicze, to jednak mają one tę główną wadę, że pewne z nich nie są aktywne przeciw niektórym mikroorganizmom. Uważa się, że w wielu przypadkach ta odporność poszczególnych mikroorganizmów na działanie niektórych antybiotyków β -laktamowych jest spowodowana tym, że mikroorga-

2

nizmy te wytwarzają β -laktamazy. Substancje te są enzymami, które rozszczepiają pierścień β -laktamowy penicylin i cefalosporyn, dając produkty nie mające działania przeciwbakteryjnego. Jednakże pewne substancje mają zdolność inhibitowania β -laktamaz i gdy taki inhibitor stosuje się razem z penicyliną albo z cefalosporyną, to może on zwiększać skuteczność działania przeciwbakteryjnego tych antybiotyków na pewne mikroorganizmy. Uważa się, że wzmoczenie działania przeciwbakteryjnego występuje wtedy, gdy przeciwbakteryjne działanie kombinacji substancji inhibitujących β -laktamazę i antybiotyku β -laktamowego jest znacznie większe niż suma przeciwbakteryjnej aktywności poszczególnych składników kombinacji.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się nowe, podstawione w pozycji 6, kwasy 6-metylenopenicylanowe, ich 1-tlenki, 1,1-dwutlenki oraz estrы ulegające łatwo hydrolizie in vivo. Te nowe związki są silnymi inhibitorami drobnoustrojowych β -laktamaz i nadają się do zwiększania skuteczności działania antybiotyków β -laktamowych.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się również nowe, podstawione w pozycji 6; kwasy 6-metylenopenicylanowe, ich 1-tlenki i 1,1-dwutlenki, w których grupa karboksylowa jest zabezpieczona. Związki te stanowią użyteczne produkty pośrednie.

Ze zgłoszenia do patentu europejskiego nr 50805 znane są związki o wzorze 2, w którym n oznacza

liczbę zero, 1 lub 2, R_1 oznacza grupę CN lub pewne grupy karbonylowe, R_2 oznacza atom wodoru, niższy, rodnik alkilowy lub atom chlorowca, a R_3 oznacza atom wodoru albo grupę ulegającą łatwo hydrolizie. Związki te są przydatne jako inhibitory β -laktamazy. Z tego samego zgłoszenia znane są również estry kwasu 6-ketopenicylanowego, ich sulfotlenki i sulfony, jak również stosowanie tych związków w procesie wytwarzania związków o wzorze 2 na drodze reakcji z fosforanem o wzorze $R_1R_2C=PVC_6H_5/3$, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Z brytyjskiego zgłoszenia wynalazku nr 2053220A znane są, między innymi, pewne kwasy i estry o wyżej opisanym wzorze 2, w którym n oznacza liczbę 2, a R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, ewentualnie podstawione rodniki alkilowe, rodniki aryłowe, ewentualnie podstawione rodniki cykloalkilowe, rodniki aralkilowe lub ewentualnie podstawione grupy aminowe, albo też R_1 i R_2 razem z atomem węgla, z którym są związane, tworzą pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny o 3–7 członach.

Z opisu patentowego St. Zj. Am. nr 4287181 znane są pewne, podstawione w pozycji 6, 1,1-dwutlenki kwasu penicylanowego oraz ich estry, przy czym podstawnik w pozycji 6 w tych związkach stanowi grupa o wzorze 3, w którym R_3 oznacza, między innymi, atom wodoru lub grupę alkaniloową, a R_4 oznacza atom wodoru, rodnik $/C_1-C_4/$ alkilowy, rodnik fenyłowy, benzylowy lub pirydylowy. Związki te są przydatne jako inhibitory β -laktamazy.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się nowe pochodne kwasu 6-metylenopenicylanowego o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę zero, 1 lub 2, R^1 oznacza grupę o symbolu R^a albo R^b , przy czym R^a oznacza grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, taką jak grupa alilowa lub piwaloksymetylowa i R^b oznacza atom wodoru, jeden z symboli R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza atom chloru, grupę CH_2OH , grupę winylową, grupę $/C_1-C_4/$ alkilową, $/C_1-C_4/$ alkilosulfonową, N-metylopirolilową, grupę o wzorze $R^7C_6H_4$, $R^7C_6H_4S$ lub grupę o wzorze 4, 5, 6 albo 7, w których to wzorach R^7 oznacza atom wodoru, grupę $/C_1-C_4/$ alkilową, $/C_1-C_4/$ alkoksylową, aliloksyłową, hydroksylową lub atom chloru albo bromu, p w wzorach 4 i 5 oznacza liczbę zero lub 1, a t we wzorach 6 i 7 oznacza liczbę zero, 1 lub 2. W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie farmakologicznie dopuszczalnych soli kationowych związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru a także farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych związków o wzorze 1, w którym grupa o symbolu R^2 albo R^3 zawiera zasadowy atom azotu.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę R^a o wyżej podanym znaczeniu, można przeprowadzać w związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, to jest w związki będące aktywnymi inhibitorami enzymów β -laktamazy i zwiększającą aktywność antybiotyków β -laktamowych, to jest penicylin i cefalosporyn, przede wszystkim prze-

ciwko takim mikroorganizmom, które są odporne lub częściowo odporne na działanie tych antybiotyków, ponieważ wytwarzają enzymy, to jest β -laktamazy, które w nieobecności związków o wzorze 1 mogą powodować całkowity lub częściowy rozkład tych antybiotyków β -laktamowych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku zwiększają aktywność wszystkich antybiotyków β -laktamowych, ale szczególnie korzystnie stosuje się z penicylinami lub cefalosporynami o ustalonej przydatności klinicznej, takimi jak amoksylicyna, ampicylina, apalcylina, azlocylina, aztreonam, bakampicylina, karbenicylina, ester indanylowy lub fenyłowy karbenicyliny, cefaklor, cefadroksyl, cefaloram, cefamandol, cefaparoł, cefatryzyna, cefazolina, cefbuperazon, cefonicyd, cefmenoksym, cefodyzm, cefoperazon, ceforanid, cefotaksym, cefotiam, cefoksytyna, cefpiramid, ceftirom, cefsulodyna, ceftazydym, ceftizoksym, ceftriakson, cefuroksym, cefacenytryl, cefaleksyna, cefaloglicyna, cefalorydyna, cefalotyna, cefapiryna, cefradyna, cyklacylina, epicylina, furazlocylina, hetacylina, lewampicylina, lewopropylacylina, mecylinam, mezlocylina, penicylina G, penicylina V, fenetycylicyna, piperacylina, pirbenicylina, piwampicylina, sarmoksylicyna, sarpicylina, suncylina, talampicylina i tikarcylina oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole. Podane wyżej nazwy tych β -laktamów są oparte na nazwach przyjętych w Stanach Zjedn. Ameryki, podanych w wykazie nazw USAN i odpowiednio spolszczone.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się też w kombinacjach z takimi inhibitorami β -laktamazy jak np. 7-[2-/2-amino-4-tiazolilo/-2-metoksyiminoacetamido]-3-/5,6-dihydro-4-pirydynio/-metylo-3-cefamokarboksylan-4 /HR-810/, 7-[2-/2-amino-4-tiazolilo/-2-metoksyiminoacetamido]-3-/N-metylopirolidynio/-metylo-3-cefemokarboksylan-4 /BMV-28142/ oraz kwas 7-[/D-/2-/4-karboksy-5-imidazolokarboksyamido]-2-fenylacetamido]-3-[4-/2-sulfonatoetylo/-pirydynio]-3-cefemokarboksylowy-4.

Aczkolwiek związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać bez równoczesnego podawania antybiotyków β -laktamowych, to jednak korzystniej jest podawać je wraz z tymi antybiotykami. Takie preparaty do podawania doustnego lub pozajelitowego zawierają związki o wzorze 1 oraz antybiotyki β -laktamowe w stosunku wagowym od 1:3 do 3:1, w łącznej ilości skutecznie działającej przeciw bakteriom. Dawki te mogą być pojedyncze lub wielokrotne.

Jak wspomniano wyżej, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się również farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami tych związków o wzorach 1, w których jedna z grup R^2 lub R^3 zawiera zasadowy atom azotu. Przykładami takich soli są sole z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, cytrynowym, jabłkowym, winowym, maleinowym, fumarowym, glikonowym, cukrowym, benzenosulfonowym, p-toluenosulfonowym, p-chlorobenzenosulfonowym i 2-naftalenosulfonowym.

Również zgodnie z wynalazkiem wytwarza się

kationowe sole związków o wzorach 1, zawierające farmakologicznie dopuszczalne kationy. Przykładami takich soli są sole sodowe, potasowe, amonowe, wapniowe, magnezowe, cynkowe i podstawione sole amoniów, wytworzone z aminami, takimi jak np. dwuetanoloamina, cholina, etylenodwuamina, etanoloamina, N-metyloglikamina i prokaina.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są pochodnymi kwasu penicylanowego, mającego strukturalny wzór 9. We wzorach pochodnych tego kwasu linia przerywana [/////], oznaczająca związaną podstawnik z dwupierścieniowym rdzeniem, wskazuje, że podstawnik ten znajduje się pod płaszczyzną rdzenia, to jest w konfiguracji α , zaś pogrubiona linia /—/ łącząca podstawnik z jądrem wskazuje, że podstawnik ten znajduje się ponad płaszczyzną rdzenia, to jest w konfiguracji β . Zwykła linia ciągła /—/, łącząca podstawnik z rdzeniem, oznacza, że podstawnik ten może być w konfiguracji α albo β .

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze procesów, których przebieg przedstawia schemat 1. We wzorach występujących w tym schemacie symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 , mają wyżej podane znaczenie, a symbol Φ oznacza grupę fenyłową C_6H_5 . Sole Wittiga o wzorze $R^2R^3CHP/C_6H_5/Cl\ominus$, stosowane w procesie przedstawionym na schemacie 1 $\ominus$, są związkami znanymi, albo wytwarza się je łatwo ze znanych związków, stosując znane metody. Przykłady procesów wytwarzania takich soli przedstawiają schematy 2, 3 i 4.

Pierwszorzędowe alkohole o ogólnym wzorze R^5CH_2OH przeprowadza się w odpowiadające im związki chlorometylowe, zwykle działając na taki alkohol równomolową ilością chlorku tionyłu, w obecności obojętnego rozpuszczalnika, np. chloroformu lub chlorku metylenu, w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej. Produkt wyosobnia się np. przez zobojętnienie mieszaniny reakcyjnej i ekstrakcję. Otrzymany związek chlorometylowy o wzorze R^5CH_2Cl przeprowadza się następnie w żadaną sól Wittiga np. na drodze reakcji z równomolową ilością trójfenylofosfiny /schemat 2/, prowadząc tę reakcję w rozpuszczalniku, takim jak np. toluen, w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Żądany produkt otrzymuje się w postaci osadu, który odsącza się.

W procesie przedstawionym na schemacie 1 produktem wyjściowym jest kwas 6- α -hydroksypenicylanowy, będący związkiem znanym — patrz np. Hauser i inni, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1327 /1967/. Kwas ten przeprowadza się w pochodną o wzorze 10, mającą zabezpieczoną grupę karboksylową. Rodzaj grupy zabezpieczającej nie ma zasadniczego znaczenia, ale ta grupa zabezpieczająca R^2 powinna być trwała w warunkach, w jakich związek o wzorze 10 utlenia się na ester kwasu 6-oksopenicylanowego o wzorze 8 oraz w dalszej reakcji z solą Wittiga, a poza tym powinna się dawać selektywnie usuwać ze związku o wzorze 11, gdy R^1 oznacza R^2 , w warunkach, w których grupa β -laktamowa i podstawiona grupa metylenowa w

pozycji 6 pozostają nie naruszone, a także powinna być trwała w warunkach, w jakich związek o wzorze 11 poddaje się utlenianiu, aby otrzymać sulfon o wzorze 12 lub odpowiadające mu sulfofenki. Typowymi przykładami grup zabezpieczających, które spełniają wszystkie te warunki, są grupy takie jak grupa tetrahydropiranylowa, benzylowa, benzhydrylowa, 2,2,2-trójkloroetylowa, alilowa, III-rzęd.butylowa i fenacylowa. Informacje na ten temat podano w opisach patentowych St. Zj. Am. nr nr 3632850 i 3197466, w brytyjskim opisie patentowym nr 1041985, w publikacji Woodward i inni, *Journal of the American Chemical Society*, 88, 852 /1966/, w publikacji Chauvette, *Journal of Organic Chemistry*, 36, 1259 /1971/, w publikacji Sheehan i inni, *Journal of Organic Chemistry*, 29, 2006 /1964/ oraz w podręczniku „Cephalosporin and Penicillins, Chemistry and Biology”, wydanym w roku 1972 przez H. E. Flynn, Academic Press, Inc. Szczególnie korzystnymi grupami zabezpieczającymi są grupy: alilowa, benzylowa i 2,2,2-trójkloroetylowa, przy czym najkorzystniejsza jest grupa alilowa, gdyż daje się usuwać łatwo i selektywnie.

Reakcję utleniania związku o wzorze 10, w celu otrzymania odpowiadającego mu estru kwasu 6-oksypenicylanowego o wzorze 8, prowadzi się zwykle przy użyciu w przybliżeniu równomolowej ilości bezwodnika kwasu trójflluorooctowego i moloowego nadmiaru sulfotlenku dwumetylu, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. chloroformu lub chlorku metylenu. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze od około $-80^\circ C$ do $-70^\circ C$. Mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się trzeciorzędową aminą, np. trójetyloaminą, po czym miesza z wodą i z rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, a następnie rozdziela warstwy i odparowuje warstwę organiczną.

Otrzymany związek o wzorze 8 poddaje się następnie reakcji ze związkiem Wittiga o wzorze

$\ominus\oplus$
 $R^2R^3CP/C_6H_5/$, korzystnie w środowisku organicznego rozpuszczalnika, np. węglowodoru, takiego jak pentan, heksan, benzen, toluen, lub ksylen, chlorowcowanego węglowodoru, takiego jak chlorek metylenu, chloroform czterochlorek węgla, 1,2-dwuchloroetan, 1,2-dwubromoetan lub chlorobenzen, albo eteru, takiego jak tetrahydrofuran, dioksan, eter dwuetylowy, 1,2-dwumetoksyetan albo eter III-rzęd.butylowometylowy. Reakcję tę można prowadzić w temperaturze od około $-100^\circ C$ do $50^\circ C$, ale korzystnie stosuje się temperaturę od około $-78^\circ C$ do $25^\circ C$. Wytworzony związek o wzorze 11, w którym R^1 ma znaczenie podane wyżej dla R^2 , wyosobnia się znanymi metodami, np. przez traktowanie wodnym roztworem chlorku amonowego, ekstrakcję rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą i odparowanie wyciągu. Pozostałość oczyszcza się w razie potrzeby zwykłymi metodami, np. chromatografując na kolumnie z żelu krzemionkowego.

Jako związki Wittiga o wzorze $R^2R^3C=P/C_6H_5/$, stosuje się m. in. związki w których jeden z symboli R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę 2-pirydylową, N-keto-2-pirydylową, 2-

-chinolilową, 3-alliloksi-2-pirydyłową, 3-metoksy-2-pirydyłową, 4-metoksy-2-pirydyłową, 3-hydroksy-2-pirydyłową, 6-metylo-2-pirydyłową, 4-pirimidynylową, 2-pirimidynylową, 4,6-dwumetylo-2-pirimidynylową, 2-pirazynylową.

Otrzymany ester o wzorze 12, w którym R^1 oznacza grupę o symbolu R^a , to jest grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, można następnie przeprowadzić w odpowiadający mu ester o wzorze 12, w którym R^1 oznacza grupę o symbolu R^b , to jest atom wodoru. Zwykle odszczepia się grupę zabezpieczającą R^a i wytwarza wolny kwas karboksylowy. Odszczepianie tej grupy prowadzi się łatwo, znanymi sposobami.

Jak podano wyżej, szczególnie korzystną grupą zabezpieczającą R^a jest grupa allilowa. Można ją odszczepiać drogą hydrolizy w środowisku łagodnie kwaśnym lub alkalicznym, a szczególnie korzystnie grupę tę odszczepia się metodą Jeffrey i McCombie, *J. Org. Chem.*, **47**, 587–590 /1982/, przy użyciu katalizatora w postaci rozpuszczalnego kompleksu palladowego, takiego jak tetrakis/trójenylofosfino/pallad /0/. W tym celu, ester allilowy w obojętnym rozpuszczalniku, np. w dwuchloroku etylenu, chloroformie lub octanie etylu, miesza się w atmosferze azotu z katalityczną ilością, np. 1–5% w stosunku molowym do ilości estru, tetrakis/trójenylofosfino/palladu /0/ oraz z w przybliżeniu taką samą ilością trójenylofosfiny, po czym dodaje się sól sodową lub potasową kwasu 2-etylo-n-kapronowego w ilości równomolowej z ilością użytego estru allilowego i miesza w pokojowej temperaturze aż do całkowitego wytrącenia się żądanej soli związku o wzorze 12, w którym R^1 oznacza atom sodu lub potasu. Reakcja ta trwa od około 2 do 20 godzin, po czym sól oddziela się np. przez odsączenie.

Przy wytwarzaniu sulfotlenków lub sulfonów, to jest związków o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 1 lub 2, siarczki o wzorze 11 utlenia się za pomocą różnych, znanych środków utleniających, stosowanych przy wytwarzaniu sulfonów. Korzystnie jednak stosuje się w tym celu nadmanganiany metali, takich jak metale alkaliczne i metale ziem alkalicznych, oraz organiczne kwasy nadtlenowe, takie jak organiczne kwasy nadtlenokarboksylowe. Korzystnie zwłaszcza stosuje się nadmanganian sodowy lub potasowy, kwas 3-chloronadtlenobenzoesowy lub kwas nadtlenooctowy. Organiczne kwasy nadtlenowe stanowią korzystne środki utleniające w takich reakcjach, a szczególnie odpowiedni jest kwas 3-chloronadtlenobenzoesowy.

W celu wytworzenia sulfotlenku o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 1, wyjściowy siarczek i środek utleniający stosuje się w ilościach równomolowych, a w celu otrzymania sulfonu o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 2, na 1 mol siarczku stosuje się 2 mole środka utleniającego lub więcej. Sulfotlenki można też, oczywiście, przeprowadzać w sulfony, działając co najmniej jednym równoważnikiem molowym środka utleniającego.

Jeżeli, na przykład, związek o wzorze 11, w którym R^1 oznacza grupę R^a o wyżej podanym

znaczeniu, utlenia się dla wytworzenia związku o wzorze 12 i jako środek utleniający stosuje się organiczny kwas nadtlenowy, np. kwas nadtlenokarboksylowy, to reakcję zwykle prowadzi się w ten sposób, że na 1 mol wyjściowego związku o wzorze 11 stosuje się od około 2 do około 4 równoważników molowych środka utleniającego i reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. Rozpuszczalnikami takimi są przeważnie chlorowane węglowodory, np. dwuchlorometan, chloroform i 1,2-dwuchloroetan, a także etery, np. eter dwuetylowy, tetrahydrofuran i 1,2-dwumetoksyetan. Reakcję przeważnie prowadzi się w temperaturze od około -25°C do około 50°C , a korzystnie około 25°C . W tym ostatnim przypadku reakcja trwa około 2–16 godzin, po czym produkt wyosobnia się zwykle przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość można oczyszczać znanymi metodami.

W opisanych wyżej reakcjach utleniania korzystnie jest stosować wyjściowy związek z grupą karboksylową zabezpieczoną za pomocą wyżej opisanej grupy R^a . Odszczepianie grupy zabezpieczającej z wytworzonych sulfotlenków lub sulfonów prowadzi się zwykłymi metodami, np. opisanymi wyżej.

Jak podano wyżej, związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a także sole tych związków, wykazują w próbach *in vitro* w połączeniu z antybiotykami β -laktamowymi działanie synergiczne. Działanie takie wykazano mierząc najniższe stężenia hamując /MIC/ w $\mu\text{g/ml}$ przeciwko różnym mikroorganizmom. Badania te prowadzono metodą podaną w publikacji Ericsson i Sherris, *Acta Pathologica et Microbiologia Scandinav.*, Supp. 217, sekcja B: 64–68 /1971/, stosując wyciąg agarowy mózgowo-sercowy /BHI/ oraz urządzenie do reprodukcji szczepionek. Szczepionki podane rozwojowi w ciągu nocy rozcieńcza się stokrotnie i stosuje jako typową szczepionkę /20000–10000 komórek w około 0,002 ml umieszcza się na powierzchni agaru, stosując 20 ml BHI/aagr na 1 naczynie/. W próbach stosowano 12 dwukrotnie rozcieńczonych roztworów związków poddanych badaniom, przy początkowym stężeniu badanego związku wynoszącym 200 $\mu\text{g/ml}$. Wyniki odczytywano po przechowywaniu prób w temperaturze 37°C w ciągu 18 godzin, przy czym pomijano pojedyncze kolonie. Za najniższy stopień działania badanego związku /MIC/ uważa się najniższe stężenie tego związku lub kombinacji związków, przy którym gołym okiem można zauważyć całkowite zahamowanie rozwoju mikroorganizmów.

Próby te prowadzono dla samych związków o wzorze 1 oraz dla kombinacji tych związków ze znanym antybiotykiem inhibitującym β -laktamazę, mianowicie z ampicyliną, w stosunku wagowym 1:1. Inhibitowanie β -laktamazy określano biorąc pod uwagę synergiczne działanie takiej kombinacji w porównaniu z inhibitującym działaniem samej ampicyliny. Wyniki prób podano w tabeli 1. W próbach stosowano związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, sodu lub potasu, R^2 o-

znacza atom wodoru, a R³ i n mają znaczenie podane w tabeli 1. Skróty i symbole stosowane w tej tabeli mają następujące znaczenie:

- I oznacza stosowanie samego związku o wzorze 1,
 II oznacza stosowanie kombinacji 1:1 związku o wzorze 1 z ampicylina,
 III oznacza synergiczne działanie związku o wzorze 1,
 Ps oznacza silne działanie synergiczne,

- S oznacza występowanie synergizmu
 A oznacza sumaryczne działanie
 N oznacza brak widocznego skutku
 AT oznacza działanie antagonistyczne
 NI oznacza brak oceny.

Wyniki podane w tabeli 1 świadczą o tym, że wszystkie związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają silnie jako inhibitory β -laktamazy, gdyż w próbach wykazują aktywność przeciw co najmniej jednemu organizmowi.

Tabela 1

Grupa R ³		Staph. aureus 01A005	Staph. aureus 01A400	E. coli 51A129	E. coli 51A266	E. coli 51A470	Ps. aerng. 52A104	Kleb. pneum. 53A079	Serr. mar. 63A095	Enter. cloa. 67B009	Morg. morg. 97A001
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A. n=2											
CH ₃ S-	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,2	6,25	>100	6,25	<0,20	>100	50	>100	>100	50
	III	NI	S	NI	N	NI	NI	S	NI	AT	S
wzór 13	I	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	1,56	100	6,25	<0,20	>100	12,5	50	>100	25
	III	NI	PS	S	N	NI	NI	PS	PS	NI	S
wzór 14	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	6,25	>100	6,25	<0,20	>100	25	50	>100	>100
	III	NI	PS	NI	AT	NI	NI	S	PS	NI	
wzór 15a +15b	I	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	1,56	50	3,12	<0,20	>100	6,25	25	100	25
	III	NI	PS	PS	PS	NI	NI	PS	PS	N	S
wzór 16	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	12,5	>100	3,12	<0,20	>100	25	100	>100	50
	III	NI	A	NI	N	NI	NI	S	S	NI	A
wzór 17	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	12,5	>100	3,12	<0,20	>100	25	100	50	25
	III	NI	PS	NI	PS	NI	NI	A	A	A	S
wzór 18	I	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	0,78	25	3,12	<0,20	>100	6,25	12,5	50	6,25
	III	NI	PS	PS	PS	NI	NI	PS	PS	A	PS
wzór 19	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	0,39	25	3,12	<0,20	>100	6,25	25	50	12,5
	III	NI	PS	PS	N	NI	NI	PS	PS	S	PS
wzór 20	I	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	0,39	50	3,12	<0,20	>100	6,25	6,25	50	3,12
	III	NI	PS	PS	N	NI	NI	PS	PS	A	PS
wzór 21	I	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	0,39	25	3,12	<0,20	>100	3,12	6,25	100	6,25
	III	NI	PS	PS	N	NI	NI	PS	PS	A	PS
CH ₂ =CH-	I	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	12,5	>100	3,12	<0,20	>100	50	50	100	12,5
	III	NI	A	NI	N	NI	NI	A	PS	S	PS
wzór 22	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	1,56	50	3,12	<0,20	>100	6,25	12,5	50	6,25
	III	NI	PS	PS	N	NI	NI	PS	PS	S	PS
wzór 23	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	1,56	100	3,12	<0,20	100	12,5	25	25	3,12
	III	NI	S	S	N	NI	S	S	PS	S	PS

Tabela 1 c.d.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
wzór 24	I	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	50	>100	6,25	<0,20	>100	50	>100	>100	25
	III	NI	N	NI	AT	NI	NI	N	NI	NI	S
wzór 25	I	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	25	>100	1,56	<0,20	>100	25	100	100	25
	III	NI	S	NI	S	NI	NI	S	S	S	PS
wzór 26	I	200	200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	12,5	>100	3,12	<0,20	>100	50	>100	>100	>100
	III	NI	PS	NI	N	NI	NI	A	NI	NI	NI
wzór 27	I	200	200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	0,78	>100	1,56	<0,20	>100	12,5	25	50	25
	III	NI	PS	NI	A	NI	NI	PS	PS	PS	PS
HOCH ₂ -	I	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	6,25	100	3,12	<0,20	>100	25	25	50	12,5
	III	NI	S	S	N	NI	NI	A	PS	S	PS
wzór 28	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	12,5	>100	3,12	<0,20	>100	50	>100	>100	100
	III	NI	PS	NI	N	NI	NI	A	NI	NI	S
wzór 29	I	>200	>200	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	0,39	25	1,56	<0,20	>100	6,25	12,5	50	3,12
	III	NI	PS	PS	A	NI	NI	PS	PS	PS	PS
B. n=0											
wzór 30	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	12,5	>100	3,12	<0,20	>100	50	>100	>100	100
	III	NI	A	NI	N	NI	NI	A	NI	NI	A
/Z' + /E/											
Cl	I	100	50	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	6,25	>100	3,12	<0,20	>100	50	>100	>100	100
	III	NI	S	NI	A	NI	NI	N	NI	NI	A
CH ₃ S-	I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II	<0,20	6,25	>100	6,25	<0,20	>100	50	>100	>100	50
	III	NI	S	NI	N	NI	NI	S	NI	AT	S
wzór 29	I		200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	II		6,25	>100	6,25	<0,20	>100	50	>100	>100	100
	III		S	NI	N	NI	NI	N	NI	NI	A

Związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, jak również ich sole, w kombinacjach ze znanymi antybiotykami β-laktamowymi są przydatne w przemyśle jako środki mikrobójcze np. do traktowania wody lub szlamów, do konserwacji farb i drewna a także mogą być stosowane miejscowo jako środki odkażające. Przy takich zastosowaniach często korzystnie jest mieszać czynną substancję z nietoksycznym nośnikiem, takim jak olej roślinny lub mineralny albo krem zmniejszający. Można też rozpuszczać lub dyspergować te związki w ciekłych rozpuszczalnikach lub roztworach, takich jak woda, alkanole, glikole lub ich mieszaniny. Najczęściej stosuje się takie preparaty zawierające od około 0,1 do około 10% wagowych czynnej substancji w stosunku do całości preparatu.

Jak również podano wyżej, związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, są szczególnie cenne jako środki silnie inhibitujące drobnoustrojowe β-laktamazy i zwiększają skuteczne

działanie bakteriobójcze antybiotyków β-laktamowych /penicylin i cefalosporyn/ przeciwko wielu drobnoustrojom, a zwłaszcza tym, które wytwarzają β-laktamazę. Takie korzystne działanie związków o wzorze 1 można określić w doświadczeniach, w których określa się wartość MIC samych antybiotyków oraz samych związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru. Wartość MIC dla kombinacji tych związków z antybiotykami mierzy się metodą podaną przez Barry i Sabath w „Manual of Clinical Microbiology”, wydawnictwo Lenette, Spaulding i Truant, wydanie 2, 1974, American Society for Microbiology.

Związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, zwiększają przeciwbakteryjne działanie antybiotyków β-laktamowych in vivo. Oznacza to, że przy ich stosowaniu ulega obniżeniu ilość antybiotyku, konieczna do ochrony myszy przed zabójczym działaniem szczepionki bakterii wytwarzających β-laktamazę. W próbach prowadzonych

dla ustalenia takiej aktywności wywoływano u myszy doświadczalnie infekcje przez dootrzewnowe zaszczepianie myszy typową hodowlą badanego mikroorganizmu w postaci 5% zawiesiny w śluzie żołądkowym wieprza. Natężenie zakażenia regulowano tak, aby mysz otrzymywała śmiertelną dawkę, to jest najniższą dawkę śmiertelną, powodującą zabicie 100% myszy w porównaniu z myszami z próby kontrolnej, którym nie podano szczepionki. Badany związek podawano w kombinacji z antybiotykiem w różnych dawkach doustnie lub dootrzewnowo myszom zakażonym. Aktywność badanej mieszaniny określano licząc myszy pozostałe przy życiu, którym podano określoną dawkę mieszaniny. Aktywność tę wyrażano w procentach zwierząt pozostałych przy życiu dla określonej dawki, albo wyrażano jako wartość PD_{50} , to jest wielkość dawki, przy której połowa zakażonych myszy pozostaje przy życiu.

Zdolność związków o wzorze 1 do zwiększania skuteczności działania antybiotyków β -laktamowych przeciwko bakteriom produkującym β -laktamazę sprawia, że związki te stanowią cenne środki, które można razem z antybiotykami β -laktamowymi stosować przy zwalczaniu zakażeń bakteryjnych u ssaków, a w szczególności u ludzi. W praktyce, związek o wzorze 1 można mieszać z antybiotykiem β -laktamowym, ale można też podawać związki o wzorze 1 oddzielnie, w toku leczenia antybiotykami β -laktamowymi. Niekiedy korzystnie jest najpierw podawać związek o wzorze 1 i dopiero później stosować leczenie antybiotykiem.

Jeżeli związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, stosuje się dla zwiększenia efektywności antybiotyku β -laktamowego, wówczas mieszaninę tego związku z antybiotykiem β -laktamowym, albo sam związek o wzorze 1, podaje się korzystnie z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem, lub rozcieńczalnikiem. W preparatach takich zawartość nośnika stanowi zwykle 5–80% wagowych.

Preparaty zawierające związek o wzorze 1 i antybiotyk β -laktamowy można podawać doustnie lub pozajelitowo, np. domięśniowo, podskórnie lub dootrzewnowo. Dienne dawki związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, podaje się zwykle w stosunku wagowym do dawek antybiotyku β -laktamowego wynoszącym od około 1:3 do około 3:1. Jeżeli związki o wzorze 1 stosuje się razem z antybiotykiem β -laktamowym, to dzienna dawka takiego preparatu dla ludzi wynosi przy podawaniu doustnym zwykle od około 10 do około 200 mg, a przy podawaniu pozajelitowym od około 10 do około 40 mg na 1 kg ciężaru ciała. Niekiedy mogą być też stosowane inne wielkości dawek.

Jak wiadomo, niektóre antybiotyki β -laktamowe działają skutecznie wtedy, gdy są podawane doustnie lub pozajelitowo, podczas gdy inne są skuteczne tylko przy podawaniu pozajelitowym. Jeżeli związek o wzorze 1 ma być stosowany razem, np. w mieszaninie, z antybiotykiem, który działa skutecznie tylko przy podawaniu pozajelitowym,

wówczas trzeba stosować preparat nadający się do podawania pozajelitowego. Podobnie postępuje się wtedy, gdy związek o wzorze 1 ma być podawany doustnie lub pozajelitowo razem, np. w mieszaninie, z antybiotykiem. Można jednak także podawać związki o wzorze 1 doustnie i równocześnie podawać antybiotyki β -laktamowe pozajelitowo, albo też odwrotnie.

Wynalazek zilustrowano poniżej w przykładach. Dla otrzymanych związków podano widmo protonowe i widmo C^{13} magnetycznego rezonansu jądrowego, mierzone przy 60, 90, 250 lub 300 MHz dla roztworów w deuteriochloroformie ($CDCl_3$), w tlenku euteru (D_2O), w deuterioacetonie (CD_3COCD_3) lub w sulfotlenku deuterodwumetylu ($DMSO-d_6$), a szczyty podawano w częściach na 1 milion ppm/, w dół od czterometylosilanu. Skróty literowe mają ogólnie przyjęte znaczenie. W przykładzie I stosuje się kwas 6- α -hydroksypenicylanowy przygotowany metodą Hausera i innych, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1327 /1967/.

Przykład I. Estru kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego

A. Ester allilowy

Roztwór 85 g /0,39 mola/ kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego w 300 ml dwumetyloformamidu traktuje się 34 ml /0,39 mola/ bromku allilowego, 54 ml /0,39 mola/ trójetyleaminy oraz 2 g wodorowęglanu sodowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 15 godzin, po czym rozcieńcza mieszaninę wodą i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Połączone wyciągi eterowe płucze się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 43 g surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując 9:1 chloroformem z octanem etylu. Otrzymuje się 22,75 g /23% wydajności teoretycznej/ estru allilowego. 1H -NMR ($CDCl_3$) ppm /delta/; 1,42 s, 3H, 1,60 s, 3H, 4,45 s, 1H, 4,5–5,0 m, 3H, 5,2–6,2 m, 4H/.

B. Ester piwaloiloksymetylowy

Mieszaninę 9 g /0,041 mola/ kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego, 40 ml dwumetyloformamidu, 7,4 ml /0,041 mola/ dwuizopropyleaminy, 6 ml /0,041 mola/ trójetyleoctanu chlorometylowego i 6,15 g /0,041 mola/ jodku sodowego miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 15 godzin, po czym dodaje wody i ekstrahuje mieszaninę eterem dwuetylowym. Połączone wyciągi suszy się i odparowuje, otrzymując 9 g surowego estru, który oczyszcza się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną chloroformu z octanem etylu /9:1/. Otrzymuje się 4,384 g /32% wydajności teoretycznej/ czystego estru.

C. Ester benzylowy

Do mieszaniny 20 g /0,092 mola/ kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego, 12,9 ml /0,092 mola/ trójetyleaminy, 1,105 g /0,013 mola/ wodorowęglanu sodowego i 200 ml dwumetyloformamidu dodaje się 12,0 ml /0,101 mola/ bromku benzylowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 20 godzin, po czym miesza z eterem dwuetylowym i

wodą, zakwasza warstwę wodną 6n kwasem solnym do wartości $\text{pH} = 2,0$ i rozdziela warstwy. Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie eterem, łączy roztwory eterowe, płucze je roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z gorącego chloroformu z heksanem, otrzymując 9,1 g. estru w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia $165\text{--}167^\circ\text{C}$.

D. Ester 5-metylo-2-okso-1,3-dioksolilo-4-metylowy

Mieszaninę 15 g /0,078 mola/ bromku 5-metylo-2-okso-1,3-dioksolilo-4-metylowego i 18,7 g /0,078 mola/ soli sodowej kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego w 225 ml dwumetyloformamidu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 4 godzin, po czym wlewa na lód i poddaje obróbce opisanej w ustępach A—C, otrzymując żądany ester.

Przykład II. Estry kwasu 6-oksopenicylanowego

A. Ester allilowy

Mieszaninę 2,84 ml /0,04 mola/ sulfotlenku dwumetylowego, 3,67 ml /0,026 mola/ bezwodnika kwasu trójfлуorooctowego i 50 ml chlorku metylenu miesza się w temperaturze -78°C w ciągu 10 minut, po czym w tej samej temperaturze dodaje się roztwór 5,14 g /0,02 mola/ estru allilowego kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego w 10 ml chlorku metylenu i miesza w ciągu 40 minut. Następnie, nadal w temperaturze -78°C , daje się 7,24 ml /0,052 mola/ trójetiloaminy i stopniowo ogrzewa mieszaninę do temperatury pokojowej, rozcieńcza wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone roztwory organiczne płucze się trzykrotnie wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 5,1 g /100% wydajności teoretycznej/ estru podanego w tytule, mającego konsystencję oleju o barwie żółtej. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ : 1,60 /s, 6H/, 4,75 /m, 2H/, 4,82 /s, 1H/, 5,1—6,3 /m, 3H/, 5,82 /s, 1H/.

B. Ester piwaloiloksymetylowy

Mieszaninę 0,36 ml /5,06 mmola/ sulfotlenku dwumetylowego, 0,47 ml /3,29 mmola/ bezwodnika kwasu trójfлуorooctowego, 839 mg /2,53 mmola/ estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6- α -hydroksypenicylanowego oraz 5 ml chlorku metylenu miesza się w temperaturze -78°C w ciągu 30 minut, po czym dodaje 0,92 ml /6,58 mmola/ trójetiloaminy. Po obróbce prowadzonej sposobem podanym w poprzednim ustępie, otrzymuje się 788 mg (95% wydajności teoretycznej/ żdanego estru. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / ppm / δ : 1,3 /s, 9H/, 1,65 /s, 3H/, 4,85 /s, 1H/, 5,8 /m, 3H/.

Przykład III. Ester allilowy kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego.

Mieszaninę 2,64 g /6,8 mmola/ chlorku 2-pikolilotrójfenylofosfoniowego i 0,265 g /6,8 mmola/ amidku sodowego w 6 ml bezwodnego tetrahydrofuranu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 30 minut, po czym otrzymaną zawiesinę o barwie brązowej chłodzi się do temperatury -78°C , dodaje w jednej porcji roztwór 1,8 g /7,0 mmoli/ estru allilowego kwasu 6-oksopenicylanowego w 4 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i mie-

sza w temperaturze -78°C w ciągu 3 minut. Następnie dodaje się nasyconego roztworu chlorku amonowego, ekstrahuje mieszaninę octanem etylu, połączone roztwory organiczne płucze 3 razy wodą, suszy nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość o barwie czerwonej. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, otrzymując 1,35 g /60,7% wydajności teoretycznej/ żdanego estru w postaci oleju o barwie żółtej. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ : 1,50 /s, 3H/, 1,58 /s, 3H/, 4,57 /s, 3H/, 4,65 /d, 2H/, 5,15—6,15 /m, 3H/, 6,17 /d, 1H, $J = 1\text{Hz}$ /, 6,87 /d, 1H, $J = 1\text{Hz}$ /, 7,2—7,5 /m, 2H/, 7,60 /t, od d, 1H/, 9,62 /d od d/; $^{13}\text{C-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ : 26,04; 32,99; 62,77; 65,75; 70,01; 70,54; 119,10; 123,24; 124,02; 125,86; 131,06; 136,34; 144,66; 149,94; 152,13; 167,54; 168,73.

Przykład IV. Postępując w sposób opisany w przykładzie III, ale stosując zamiast chlorku 2-pikolilotrójfenylofosfoniowego odpowiedni związek Wittiga o wzorze $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{CH}_2\text{R}^3)\text{Cl}$, w którym R^3 ma niżej podane znaczenie, wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^3 ma znaczenie podane w tabeli 2, R^2 oznacza atom wodoru, R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ i n oznacza liczbę zero. Wydajność podana w tabeli 2, jak i w przykładach dalszych, jest wyrażona w procentach wydajności teoretycznej, a czas podawany oznacza czas trwania reakcji, prowadzonej w podanej obok temperaturze. Symbole stosowane w tabeli 2 mają następujące znaczenie:

A oznacza heksan z octanem etylu 9:1

A¹ oznacza heksan z octanem etylu 7:3

B oznacza chloroform

C oznacza chloroform z octanem etylu 9:1

D oznacza chloroform z octanem etylu 99:1

* Izomer E, gdy R^3 jest w pozycji anti do β -laktamu

Izomer Z, gdy R^3 jest w pozycji syn do β -laktamu

(a) Reakcję tę prowadzono przy użyciu formylometylenotrójfenylofosforanu w benzenie.

Przykład V. Sól sodową kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego

Mieszaninę 0,120 g /0,38 mmola/ estru allilowego kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego, 20 mg tetrakis(trójfenylofosfino)-palladu /0/ i 20 mg trójfenylofosfiny rozpuszcza się w 3 ml octanu etylu i w atmosferze azotu dodaje 0,76 ml /0,38 mmola/ 0,5 molarnego roztworu soli sodowej kwasu 2-etylo-n-kapronowego w octanie etylu, po czym miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 2 godzin. Wytworzony osad odsącza się, przemywa octanem etylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 57 mg /48% wydajności teoretycznej/ soli podanej w tytule, mającej konsystencję stałą i barwę żółtą. $^1\text{H-NMR}$ / D_2O / ppm / δ : 1,55 /s, 6H/, 4,33 /s, 1H/, 6,17 /d, 1H, $J = 0,5\text{Hz}$ /, 7,03 /d, 1H, $J = 0,5\text{Hz}$ /, 7,17—8,07 /m, 3H/, 8,57 /m, 1H/; widmo w podczerwieni /KBr/: 3433, 1756, 1605 cm^{-1} .

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie V i stosując jako produkty wyj-

Tabela 2

R ³	Czas minuty	Tempera- tura °C	Rozpusz- czalnik	Wydaj- ność * %	¹ H-NMR/CDCl ₃ /ppm/delta/
Cl	30	—78 do 25	A	13/E/ +3,2/Z/	Izomer E: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,5 /s, 1H/, 4,65 /d, 2H/, 5,1—6,2 /m, 3H/, 5,73 /d, 1H/, 6,82 /d, 1H/. Izomer Z: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,57 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,15—6,24 /m, 3H/, 5,77 /s, 1H/, 6,37 /d, 1H/.
CH ₃ S	1	—78	B	16/E/ 2/Z/	Izomer Z: 1,48 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 2,58 /s, 3H/, 4,42 /s, 1H/, 4,60 /d, 2H/, 5,0—6,0 /m, 3H/, 5,58 /s, 1H/, 6,42 /s, 1H/. Izomer E: 1,45 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 2,40 /s, 3H/, 4,60 /s, 1H/, 4,80 /d, 2H/, 5,0—6,1 /m, 3H/, 5,72 /d, 1H/, 6,90 /d, 1H/.
CHO ^(a)	10	25	B	32/E/	1,50 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 4,52 /s, 1H/, 4,62 /d, 2H/, 5,1—6,0 /m, 3H/, 5,90 /d, 1H/, 6,80 /d, 1H/, 9,73 /d, 1H/.
2-chinolil	3	—78	B	80/Z/	1,5 /s, 3H/, 1,62 /s, 3H/, 4,6 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,1—6,2 /m, 3H/, 6,35 /d, 1H/, 7,0 /d, 1H/, 7,2— 8,2 /m, 6H/.
C ₆ H ₅ S	1	—78	B	12/E,Z/	1,5 /s, 2,2H/, 1,55 /s, 0,8H/, 1,65 /s, 2,2H/, 1,7 /s, 0,8H/, 4,5 /s, 1H/, 4,5—4,8 /m, 2H/, 5,1—6,1 /m, 4H/, 6,8 /s, 0,26H/, 7,15 /d, 0,74H/, 7,4 /m, 5H/.
Wzór 30	3	—78	B	20/E/	1,45 /s, 3H/, 1,55 /s, 3H/, 4,55 /s, 1H/, 4,65 /d, 2H/, 5,2—6,1 /m, 3H/, 6,15 /d, 1H/, 6,75 /d, 1H/, 7,05—7,75 /m, 3H/.
C ₆ H ₅	5	—78	A	4/Z/ 30/E/	1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,6 /s, 1H/, 4,68 /d, 2H/, 5,1—6,1 /m, 3H/, 5,77 /s, 1H/, 6,57 /s, 1H/, 7,2— 7,64 /m, 3H/, 7,64—8,16 /m, 2H/. 1,52 /s, 3H/, 1,62 /s, 3H/, 4,60 /s, 1H/, 4,69 /d, 2H/, 5,1—6,3 /m, 3H/, 6,1 /d, 1H/, 7,03 /d, 1H/, 7,4 /s, 5H/.
Wzór 25	3	—78	C	14/E/ 10/E,Z/	1,55 /s, 3H/, 1,65 /s, 3H/, 2,55 /s, 6H/, 4,65 /s, 1H/, 4,75 /d, 2H/, 5,1—6,1 /m, 3H/, 6,25 /d, 1H/, 6,9 /s, 1H/, 7,0 /d, 1H/.
Wzór 31	3	—78	D	/E/	1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 3,85 /s, 3H/, 4,55 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,1—6,1 /m, 3H/, 6,2 /d, 1H/, 7,0— 7,5 /m, 3H/, 8,2 /t, 1H/.
Wzór 32	5	—78	A ¹	/E/	1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,4—4,8 /m, 5H/, 5,1— 6,3 /m, 6H/, 6,2 /d, 1H/, 7,15 /d, 2H/, 7,4 /d, 1H/, 8,15 /t, 1H/.
Wzór 33	3	—78	B	27	Izomer E: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 2,6 /s, 3H/, 4,6 /s, 1H/, 4,65 /m, 2H/, 5,1—6,2 /m, 3H/, 6,2 /d, 1H/, 6,85 /d, 1H/, 7,0—7,7 /m, 3H/.
Wzór 21	5	—78	C	50	Izomer E: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,55 /s, 1H/, 4,67 /m, 2H/, 5,0—6,2 /m, 3H/, 6,15 /d, 1H/, 6,95 /d, 1H/, 8,4—8,8 /m, 3H/.
Wzór 18	5	—78	C	13	Izomer E: 1,5 /s, 3H/, 1,7 /s, 3H/, 4,55 /s, 1H/, 4,7 /m, 2H/, 5,1—6,2 /m, 3H/, 6,2 /s, 1H/, 6,5— 7,0 /m, 3H/, 8,5 /d, 1H/.

ściowe odpowiednie estry, otrzymane sposobem podanym w przykładzie IV, wytwarza się sole sodowe związków o wzorze 1, w którym R³ ma znaczenie podane w tabeli 3, R² oznacza atom wodoru, R¹ oznacza atom wodoru /wymieniony na atom sodu/ i n oznacza liczbę zero.

Tabela 3

R ³	Izomer	Wydajność %	Właściwości fizyczne
Cl	/E/	95	Produkt stały o barwie żółtej, ¹ H-NMR /D ₂ O/ ppm /delta/: 1,50 /s, 3H/, 1,58 /s, 3H/, 4,3 /s, 1H/, 5,83 /d, 1H/, 7,1 /d, 1H/; widmo w podczerwieni /KBr/ cm ⁻¹ : 1573, 1607, 1688, 1775, 3460.
Cl	/Z/	89	Widmo w podczerwieni /KBr/ cm ⁻¹ : 1580, 1609, 1679—1753, 3491
CH ₃ S	/E/	80	Produkt stały barwy białej, ¹ H-NMR /D ₂ O/ ppm /delta/: 1,48 /s, 3H/, 1,56 /s, 3H/, 2,50 /s, 3H/, 4,20 /s, 1H/, 5,88 /s, 1H/, 7,2 /s, 1H/; widmo w podczerwieni /KBr/cm ⁻¹ : 1396, 1606, 1749, 2926, 2963, 3552.
C ₆ H ₅	/Z/	60	Proszek barwy jasnożółtej
C ₆ H ₅	/E/	80	Proszek barwy białej, ¹ H-NMR /D ₂ O/DMSO/ ppm /delta/: 1,5 /s, 6H/, 4,25 /s, 1H/, 6,1 /d, 1H/, 7,0 /d, 1H/, 7,4 /s, 5H/; widmo w podczerwieni /KBr/cm ⁻¹ : 1626, 1642, 1655, 1742, 3434

Przykład VII. A. Kwas 6-fenylotymetylenopenicylanowy. Mieszaninę 93 mg /0,26 mmola/ estru allilowego kwasu 6-fenylotymetylenopenicylanowego /mieszanina izomerów/, 10 mg trójfenylofosfenu i 10 mg tetrakis/trójfenylofosfino/palladu /0/ w 1 ml octanu etylu z dodatkiem 0,52 ml 0,5m roztworu soli sodowej kwasu 2-etylo-n-kapronowego w octanie etylu miesza się w ciągu 10 godzin w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej. Ponieważ wytrąca się mała ilość soli, przeto mieszaninę traktuje się wodą, ekstrahuje chlorkiem metylenu, zakwasza wodną warstwą do wartości pH = 3,5 i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 63 mg /75% wydajność teoretycznej/ wolnego kwasu w

postaci mieszaniny izomerów. ¹H-NMR /CDCl₃/ ppm /delta/: 1,5 /s, 2,1H/, 1,55 /s, 0,9H/, 1,6 /s, 2,1H/, 1,65 /s, 0,9H/, 4,4 /s, 0,7H/, 4,5 /s, 0,3H/, 5,38 /d, 0,7H/, 5,7 /s, 0,3H/, 6,7 /s, 0,3H/, 7,1 /d, 0,7H/, 7,5 /m, 5H/.

Przykład VIII. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego.

Do roztworu 1,30 g /4,09 mmola/ estru allilowego kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego w 15 ml chlorku metylenu dodaje się 1,70 g /8,2 mmola/ kwasu n-chloronadbenzoesowego o czystości 80—85% i miesza w ciągu 3 godzin w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się nasyconego roztworu tiosiarczanu sodowego i wody, a następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wartość pH fazy organicznej doprowadza się do 7,5 za pomocą nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, płucze roztwór wodą, suszy nad MgSO₄ i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,4 g /98% wydajności teoretycznej/ oleistego produktu o barwie żółtej. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując heksanem z octanem etylu 7:3 i otrzymuje się 0,78 g /55% wydajności teoretycznej/ sulfonu podanego w tytule, w postaci bezbarwnych kryształów. ¹H-NMR /CDCl₃/ ppm /delta/: 1,48 /s, 3H/, 1,63 /s, 3H/, 4,45 /s, 1H/, 4,73 /s, 2H/, 5,1—6,2 /m, 3H/, 5,77 /d, 1H, J = 0,5Hz/, 7,27 /d, 1H, J = 0,5Hz/, 7,1—8,1 /m, 3H/, 8,6 /m, 1H/; ¹³C-NMR /CDCl₃/ ppm /delta/: 18,53; 20,43; 63,18; 64,25; 66,63; 72,04; 119,91; 124,64; 126,03; 130,68; 132,83; 136,77; 150,31; 166,86; 168,11. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm⁻¹: 1323, 1586, 1759, 1783, 3437.

Przykład IX. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-2-hydroksyetylideno/-penicylanowego.

Do roztworu 0,190 g /0,61 mmola/ estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-formylometylenopenicylanowego w 4 ml bezwodnego tetrahydrofuranu o temperaturze —78°C dodaje się 0,61 ml /0,61 mmola/ 1m roztworu wodoru dwuizobutyloglinowego w heksanie i miesza w temperaturze —78°C w ciągu 10 minut, po czym dodaje się metanolu, miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 20 minut i przesącza. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,258 g surowego produktu, który rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się nad MgSO₄ i odparowuje chloroform, otrzymując 160 mg produktu, który oczyszcza się dalej chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem z octanem etylu 4:1. Otrzymuje się 113 mg /60% wydajności teoretycznej/ estru podanego w tytule. ¹H-NMR /CDCl₃/ ppm /delta/: 1,40 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 2,60 /bs, 1H/, 4,3 /m, 2H/, 4,4 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,1—6,0 /m, 3H/, 5,25 /d, 1H/, 6,38 /m, 1H/.

Przykład X. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VIII, ale stosując jako produkty wyjściowe odpowiednie estry kwasu 6-metylenopenicylanowego /n oznacza liczbę zero/, otrzymuje się niżej podane związki o wzorze 1, w którym R³ ma znaczenie podane w tabeli

4, R² oznacza atom wodoru, R¹ oznacza grupę CH₂CH=CH₂, a n oznacza liczbę 2. W drugim z niżej opisanych przypadków, to jest gdy R³ oznacza grupę 2-chinoliłową, przy eluowaniu kolumny z żelu krzemionkowego chloroformem zawierającym 2% octanu etylu otrzymuje się najpierw sulfon /n = 2/ z wydajnością 29%, a następnie frakcję silniej polarną, zawierającą sulfotlenek /n = 1/ z wydajnością 27% wydajności teoretycznej.

mg /35% wydajności teoretycznej/ związku podanego w tytule. ¹H-NMR /CDCl₃/ ppm /delta/: 1,45 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,45 /s, 1H/, 4,7 /m, 2H/, 5,0—6,0 /m, 3H/, 5,85 /d, 1H/, 7,3—8,0 /m, 7H/.

Przykład XII. Sól sodowa 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego

Mieszaninę 0,14 g /0,4 mmola/ estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu /6/E/-2-pirydylo/-metyleno-

Tabela 4

R ³	Izomer	Wydajność	Eluent	¹ H-NMR /CDCl ₃ / ppm /delta/
CHO	/E/	22	CHCl ₃	1,42 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 4,50 /s, 1H/, 4,70 /s, 2H/, 5,1—6,0 /m, 3H/, 5,32 /s, 1H/, 7,1 /m, 1H/, 9,73 /d, 1H/.
2-chinolił	/E/	28	CHCl ₃	1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,45 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,1—6,1 /m, 3H/, 5,8 /d, 1H/, 7,3—8,5 /m, 7H/.
6-chloro-2-pirydył	/E/	34	CHCl ₃	1,5 /2,3 H/, 1,6 /s, 3H/, 4,45 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,1—6,3 /m, 3H/, 5,75 /d, 1H/, 7,1—7,8 /m, 4H/.
Wzór 25	/E/	8 79% surowy	CHCl ₃	1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 2,55 /s, 6H/, 4,5 /s, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,0—5,9 /m, 3H/, 5,7 /d, 1H/, 6,9 /s, 1H/, 7,3 /d, 1H/.
Wzór 31	/E/	47	heksan/octan etylu /1:1/	1,4 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 3,8 /s, 3H/, 4,4 /s, 1H/, 4,65 /d, 2H/, 5,3—6,2 /m, 3H/, 5,8 /d, 1H/, 7,4 /s, 1H/, 7,8 /d, 1H/, 8,35 /t, 1H/.
Wzór 32	/E/	54	heksan/octan etylu /1:1/	1,45 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,4—4,8 /m, 5H/, 5,1—6,3 /m, 6H/, 5,65 /d, 1H/, 7,15 /d, 2H/, 7,7 /3,1H/, 8,15 /t, 1H/.
Wzór 33	/E/	53	CHCl ₃	1,5 /s, 3H/, 1,64 /s, 3H/, 2,64 /s, 3H/, 4,48 /s, 1H/, 4,74 /d t, 2H/, 5,3—5,5 /m, 2H/, 5,8 /d, 1H/, 7,1—7,2 /m, 2H/, 7,25 /d, 1H/, 7,6 /t, 1H/.
Wzór 21	/E/	40	CHCl ₃ /octan etylu /9:1/	1,56 /s, 3H/, 1,7 /s, 3H/, 4,6 /s, 1H/, 4,85 /m, 2H/, 5,2—6,2 /m, 3H/, 5,8 /d, 1H/, 7,4 /d, 1H/, 8,5—9,0 /m, 3H/.
Wzór 18	/E/	99	oczyszczanie zbędne	1,5 /s, 3H/, 1,7 /s, 3H/, 3,9 /s, 3H/, 4,5 /s, 1H/, 4,75 /m, 2H/, 5,2—6,3 /m, 3H/, 5,7 /d, 1H/, 6,7—7,0 /m, 2H/, 7,2 /d, 1H/, 8,5 /d, 1H/.

Przykład XI. A. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-[1-oksochinolinylo-2/-metyleno]-penicylanowego

124 mg /0,313 mmola/ estru allilowego 1-tlenku kwasu 6/E/-[chinolinylo-2/-metyleno]-penicylanowego, rozpuszcza się w 5 ml chlorku metylenu, dodaje 195 mg /0,904 mmola/ 80% kwasu m-chloronadbenzoowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 48 godzin, po czym rozcieńcza wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciągi płucze się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleisty produkt o barwie żółtej. Produkt ten chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, otrzymując 45

penicylanowego, 20 mg tetrakis /trójfenylofosfino/ /palladu /0/ i 20 mg trójfenylofosfiny rozpuszcza się w 2 ml octanu etylu i w atmosferze azotu dodaje 0,8 ml /0,4 mmole/ 0,5m roztworu soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego w opanie etylu. Miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 5 minut, odsacza wytworzony osad, przemywa go octanem etylu i suszy, otrzymując 0,13 g /95% wydajności teoretycznej/ związku podanego w tytule, w postaci produktu stałego o barwie żółtej. ¹H-NMR /D₂O/ ppm /delta/: 1,50 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 4,23 /s, 1H/, 5,90 /d, 1H/, J = 1Hz/, 7,1—8,0 /n, 4H/, 8,57 /m, 1H/. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm⁻¹: 1590, 1621, 1770, 3454.

Przykład XIII. Ester allilowy 1,1-dwutlenku

kwasu 6/E/-1-okso-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego

Do roztworu 100 mg /0,286 mmola/ estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego w 5-ml chlorku metylenu dodaje się 120 mg /0,59 mmola/ kwasu m-chloronadbenzoesowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 3 dni, po czym rozcieńcza nasyconym roztworem tiosarczanu sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg zobojętnia się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, płucze wodą, suszy i odparowuje, otrzymując 82 mg oleistej pozostałości o barwie żółtej. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując octanem etylu i otrzymuje się 22 mg /21% wydajności teoretycznej/ estru podanego w tytule oraz 14 mg /13% wydajności teoretycznej/ estru 2,3-epoksypropanylowego 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-1-okso-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego, stanowiącego produkt uboczny.

Ester allilowy wykazuje $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / ppm /delta/: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,45 /d, 1H/, 4,7 /d, 2H/, 5,1–6,0 /m, 3H/, 5,8 /s, 1H/, 7,1–8,4 /m, 5H/.

Przykład XIV. Sposobem podanym w przykładzie XII, stosując jako produkty wyjściowe odpowiednie estry allilowe, wytwarza się sole sodowe związków o wzorze 1, w którym R^3 ma znaczenie podane w tabeli 5, R^2 oznacza atom wodoru, R^1 oznacza atom wodoru /wymieniony na atom sodu/ i n oznacza liczbę 2. Jeżeli zaś zamiast soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego stosuje się sól potasową tego kwasu, to otrzymuje się odpowiednio sole potasowe.

Tabela 5

R^3	Izo- mer	Wy- daj- ność %	Właściwości fizyczne
1	2	3	4
HOCH_2	/E/	53	$^1\text{H-NMR}$ / D_2O / ppm /delta/: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,24 /s, 1H/, 4,30 /dd, 2H/, 5,75 /s, 1H/, 7,20 /d, 1H/. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1618, 1674, 1767, 3408, 3440
2-chinolil	/E/	76	$^1\text{H-NMR}$ /250 MHz, DMSO/ /ppm /delta/: 1,45 /s, 3H/, 1,48 /s, 3H/, 3,82 /s, 1H/, 5,96 /s, 1H/, 7,55–8,55 /m, 7H/. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1619, 1771, 3437.
6-chloro- -2-pirydyli	/E/	86	$^1\text{H-NMR}$ /250 MHz, DMSO/ /ppm /delta/: 1,56 /s, 3H/, 1,64 /s, 3H/, 4,34 /s, 1H/, 6,18 /s, 1H/, 7,45–8,0 /m, 4H/;

d.c. tabeli 5

1	2	3	4
			Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1624, 1771, 3433.
Wzór 25	/E/	75	$^1\text{H-NMR}$ /250 MHz, D_2O / /ppm/delta/: 1,52 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 2,5 /s, 6H/, 4,32 /s, 1H/, 6,16 /d, 1H/, 7,35 /d, 1H/, 7,65–7,75 /m, 1H/. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1629, 1781, 3403.
Wzór 31	/E/	55	$^1\text{H-NMR}$ /250 MHz, CDCl_3 / /ppm/delta/: 1,42 /s, 3H/, 1,48 /s, 3H/, 3,85 /s, 1H/, 3,95 /s, 3H/, 5,85 /d, 1H/, 7,45 /d, 1H/, 7,45–8,0 /m, 2H/, 8,22 /m, 1H/. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1617, 1767, 3454.
1-okso-2- -chinolil	/E/	56	Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1553, 1622, 1769, 3413.
Wzór 32	/E+Z/	99	$^1\text{H-NMR}$ /DMSO/ppm/delta/: 1,35 /s, 6H/, 1,4 /s, 1,4H/, 1,44 /s, 6H/, 1,48 /s, 1,4H/, 3,7 /s, 1H/, 4,55 /d, 1H/, 4,75 /d, 1H/, 5,15–5,5 /m, 2H/, 5,67 /s, 0,6H/, 5,8 /s, 0,4H/, 5,8–6,0 /m, 0,5H/, 6,0–6,2 /m, 0,5H/, 6,75–7,0 /m, 2H/, 7,4–7,6 /m, 1H/, 8,2 /d, 0,5H/. Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1613, 1760, 3429.
Wzór 18	/E/	76	$^1\text{H-NMR}$ /D $_2$ O/ppm/delta/: 1,8 /s, 3H/, 1,9 /s, 3H/, 4,56 /s, 1H/, 7,2 /1H/, 7,34 /1H/, 7,62 /1H/, 8,68 /1H/. $^{13}\text{C-NMR}$ / D_2O /ppm /delta/: 20,9, 22,7, 58,7, 64,6, 68,7, 74,6, 113,9, 115,9, 134,0, 134,2, 154,6, 155,1, 169,4, 173,7, 175,6.

Przykład XV. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6/E/-metylotiometylenopenicylanowego.

2,4 mmola chlorku /metylotiometylo/-trójfenylofosfoniowego i 2,4 mmola amidku sodowego w 5 ml bezwodnego tetrahydrofuranu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 20 minut i do otrzymanego roztworu o barwie żółtej dodaje się w temperaturze -78°C roztwór 788 mg /2,4 mmola/ estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-oksoopenicylanowego w 10 ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Miesza się w temperaturze -78°C w ciągu 1 minuty, wlewa do nasyconego roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg

suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 774 mg surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Otrzymuje się 220 mg /24,5% wydajności teoretycznej/ czystego produktu. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ /: 1,25 /s, 9H/, 1,50 /s, 3H/, 1,65 /s, 3H/, 2,45 /s, 3H/, 4,45 /s, 1H/, 6,85 /m, 3H/, 7,0 /d, 1H/.

Przykład XVI. Ester piwaloiloksymetylowy 1-tlenku kwasu 6/E/-metylenosulfonylometylenopenicylanowego /związek A/ oraz odpowiadający mu ester 1,1-dwutlenku tego kwasu /związek B/. Do roztworu 215 mg /0,58 mmola/ estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6/E/-metylotiometylo/-metylenopenicylanowego w 5 ml chlorku metylenu dodaje się 375 mg /1,74 mmola/ 80% kwasu m-chloronadbenzoowego, miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 4 godzin, rozcieńcza wodą, dodaje nasyconego roztworu tiosiarczanu sodowego oraz wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje chloroformem. Organiczne wyciągi płucze się 3 razy wodą, suszy nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 200 mg mieszaniny obu związków podanych w tytule. Tę surową mieszaninę oczyszcza się chromatograficznie, eluując chloroformem z octanu etylu 9:1 i otrzymuje się 25 mg związku A, to jest 1-tlenku i 45 mg związku B, to jest 1,1-dwutlenku.

A: $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ /: 1,21 /s, 9H/, 1,3 /s, 3H/, 1,7 /s, 3H/, 3,1 /s, 3H/, 4,7 /s, 1H/, 5,8 /AB kwartet, 2H/, 5,85 /d, 1H/, 7,1 /d, 1H/; widmo w podczerwieni / CHCl_3 / cm^{-1} : 1333, 1759, 1807, 2927, 2960.

B: $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ /: 1,2 /s, 9H/, 1,45 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 3,15 /s, 3H/, 4,5 /s, 1H/, 5,6 /d, 1H/, 5,8 /AB kwartet, 2H/, 7,2 /d, 1H/; widmo w podczerwieni / CHCl_3 / cm^{-1} : 1324, 1758, 1800, 2929, 2956.

Przykład XVII. Sól sodowa 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-N-metylopirolilo-2/-metylenopenicylanowego.

Roztwór 46 mg estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-N-metylopirolilo-2/-metylenopenicylanowego, 5 mg tetrakis /trójfenylofosfino/palladu /0/ i 4 mg trójfenylofosfiny w 1 ml chlorku metylenu miesza się w atmosferze azotu w ciągu 5 minut, po czym rozcieńcza 1 ml octanu etylu i dodaje 0,25 ml roztworu soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego w octanie etylu. Miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym przesącza i przemywa osad octanem etylowym i eterem dwuetylowym, otrzymując 30 mg soli podanej w tytule, o konsystencji stałej i barwie żółtej.

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O /ppm/ δ /: 1,50 /s, 3H/, 1,60 /s, 3H/, 3,65 /s, 3H/, 4,10 /s, 1H/, 5,4 /s, 1H/, 6,1—6,5 /m, 1H/, 7,0 /s, szeroki, 2H/, 7,2—7,4 /m, 1H/; Widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1568, 1616, 1660, 1745, 3465.

Przykład XVIII. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6-furanylo-2/-metylenopenicylanowego, izomery /E/ i /Z/

Do roztworu 310 mg /0,84 mmola/ estru allilo-

wego 1,1-dwutlenku kwasu 6- α -furanylo-2/-hydroksymetylenopenicylanowego w 5 ml chlorku metylenu dodaje się 0,14 ml /1 mmol/ trójetyloaminy i 0,1 ml /0,924 mmola/ chlorku trójfluorometylosulfonylu i miesza w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej, w ciągu 2 godzin, po czym rozcieńcza mieszaninę wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 330 mg surowego produktu. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem i otrzymuje się 130 mg produktu, stanowiącego mieszaninę obu izomerów /E/ i /Z/ w stosunku 4:1, określonego metodą ciśnieniowej chromatografii cieczowej.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm/ δ /: — 1,47 /s, 3H/, 1,61 /s, 3H/, 4,47 /s, 1H/, 4,75 /d, 2H/, 5,1—6,2 /m, 4H/, 5,52 /dd, 1H/, 6,8 /m, 1H/, 7,15 /d, 1H/, 7,6 /d, 1H/.

Przykład XIX. 1,1-dwutlenek kwasu 6/E/-fenylometylenopenicylanowego

Do roztworu 0,1 g /0,28 mmola/ estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-fenylometylenopenicylanowego, 20 mg trójfenylofosfiny i 20 mg tetrakis /trójfenylofosfino/palladu /0/ w 3 ml octanu etylu dodaje się 0,57 ml 0,5m roztworu soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie umieszcza w chłodziarce. Po upływie 65 godzin w roztworze tym nie występuje osad. Roztwór ten rozcieńcza się octanem etylu i wodą, rozdziela warstwy, warstwę wodną zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym do wartości pH = 1,8 i ekstrahuje octanem etylu. Połączone wyciągi suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 62 mg /69% wydajności teoretycznej/ produktu, który po przekrystalizowaniu z acetonu ma postać kryształów o barwie żółtej. $^1\text{H-NMR}$ / CD_3COCD_3 /ppm/ δ /: 1,55 /s, 3H/, 1,65 /s, 3H/, 4,43 /s, 1H/, 5,93 /d, 1H/, 7,3—7,9 /m, 6H/, 8,7 /bs, 1H/; widmo w podczerwieni /KBr/ cm^{-1} : 1327, 1685, 1737, 1772, 2929, 2961, 3108, 3477.

Przykład XX. 50 mg /0,12 mmola/ estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6- β -alliloksy-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego, 5,2 mg trójfenylofosfiny, 5,2 mg tetrakis /trójfenylofosfino/palladu /0/ i 0,24 mmola soli potasowej kwasu 2-etylokapronowego /2 równoważniki molowe w stosunku do estru allilowego/ poddaje się reakcji w 1,5 ml octanu etylowego, sposobem podanym w przykładzie XII. Miesza się w ciągu 18 godzin, po czym odciąga się octan etylu pipetą i pozostałość przemywa dwukrotnie 1 ml octanu etylu, otrzymując 43 mg stałej pozostałości o ciemnym zabarwieniu. Produkt ten jest solą dwupotasową, 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/- β -hydroksy-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego. $^1\text{H-NMR}$ / D_2O /ppm/ δ /: 1,56 /s, 3H/, 1,62 /s, 3H/, 4,27 /s, 1H/, 6,00 /d, 1H/, 7,29 /m, 2H/, 7,80 /d, 1H/, 8,04 /d, 1H/.

Przykład XXI. Ester allilowy kwasu 6/E/-2-pirymidynylo/-metylenopenicylanowego

A. 2-hydroksymetylopirymidyna.

Zawieszinę etanolu sodowego, wytworzoną z 7,44 g /323 mmole/ metalicznego sodu i 300 ml absolutnego etanolu, chłodzi się do temperatury pokojowej, dodaje 18 g /163 mmole/ chlorowodoru hydroksyacetamidyny i 8,06 ml /81 mmole/ 3-dwumetyloaminoakroleiny i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oddestylowuje powoli dwumetyloaminę i dodając co pewien czas etanolu, aby utrzymać odpowiednią objętość rozpuszczalnika. Po upływie 9 godzin otrzymaną mieszaninę miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 18 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując octanem etylu z metanolem 19:1. Otrzymuje się 4,1 g /46% wydajności teoretycznej/ 2-hydroksymetylopirymidyny.

B. Chlorek 2-pirymidynylometylotrójfenylofosfoniowy.

4,096 g /37,2 mmola/ 2-hydroksymetylopirymidyny rozpuszcza się w 80 ml chlorku metylenu i dodaje kroplami /reakcja egzotermiczna/ 3,6 ml /37,2 mmola/ chlorku tionylu, po czym miesza się w ciągu 15 minut, zobojętnia nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 3,67 g 2-chlorometylpirymidyny. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm / δ /: 4,82 /s, 2H/, 7,3 /t, 1H/, 8,9 /d, 2H/.

Mieszaninę 3,565 g /27,7 mmola/ 2-chloropirymidyny i 7,269 g /27,7 mmola/ trójfenylofosfiny w 30 ml toluenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym odsącza wytworzony osad i suszy go, otrzymując 9,06 g /65% wydajności teoretycznej/ chlorku podanego w tytule.

C. 2,187 g /5,6 mmola/ odczynnika Wittiga, otrzymanego sposobem podanym w poprzedzającym ustępie i 218,4 mg /5,32 mmola/ amidku sodowego w 30 ml bezwodnego tetrahydrofuranu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 1,5 godziny, po czym chłodzi do temperatury -78°C i dodaje w 1 porcji 1,44 g /5,65 mmola/ 6-oksopenicylanu allilowego, w 10 ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Następnie miesza się w ciągu 5 minut, wlewa do nasyconego roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg płucze się nasyconym roztworem chlorku amonowego i solanką, suszy nad MgSO_4 i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem z octanu etylu 9:1. Otrzymuje się 560 mg czystego produktu, podanego w tytule przykładu. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm / δ /: 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 4,6 /s, 1H/, 4,7 /m, 2H/, 5,1–6,3 /m, 3H/, 6,2 /d, 1H/, 7,0 /d, 1H/, 7,0–7,35 /m, 1H/, 8,8 /d, 2H/.

Przykład XXII. Ester allilowy oraz sól potasowa 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-2-pirymidynilo-metylenopenicylanowego

A. 560 mg /1,60 mmola/ estru allilowego kwasu 6/E/-2-pirymidynilo-metylenopenicylanowego i 730 mg /3,38 mmola/ kwasu 3-chloronadbenzoowego rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i

miesza w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin, po czym rozcieńcza wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi płucze się roztworem tiosiarczuanu sodowego, zobojętnia wodorowęglanem sodowym, płucze solanką, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 460 mg oleistej pozostałości. Produkt ten chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem z octanem etylu 9:1 i otrzymuje się 180 mgżądanego estru allilowego w postaci ciała stałego o barwie bladożółtej. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm / δ /: 1,45 /s, 3H/, 1,65 /s, 3H/, 4,5 /s, 1H/, 4,75 /m, 2H/, 5,2–6,3 /m, 3H/, 5,75 /s, 1H/, 7,1–7,5 /m, 2H/, 8,9 /d, 2H/.

B. Ester allilowy wytworzony sposobem wyżej opisanym poddaje się reakcji z trójfenylofosfiną, tetrakis/trójfenylofosfino/palladem /0/ i 2-etylokapronianem potasowym, jak opisano w przykładzie XII, otrzymując z wydajnością wynoszącą 89% wydajności teoretycznej sól potasową, podaną w tytule, w postaci ciała stałego o barwie bladożółtej.

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O /ppm / δ /: 1,6 /s, 3H/, 1,68 /s, 3H/, 4,4 /s, 1H/, 6,1 /s, 1H/, 7,48 /s, 1H/, 7,54 /t, 1H/, 8,88 /d, 2H/;

$^{13}\text{C-NMR}$ / D_2O /ppm / δ /: 20,9; 22,7; 68,6; 68,9; 74,6; 124,5; 132,5; 139,9; 160,9; 163,2; 172,5; 175,5; widmo w podczerwieni / $\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$: 1560, 1615, 1771, 3439.

Poniżej podano sposoby wytwarzania niektórych związków Wittiga, stosowanych w procesie według wynalazku.

Przykład XXIII. Chlorek 6-chloropirydynilo-2-metylotrójfenylofosfoniowy

/a/ 1-tlenek 6-chloro-2-metylopirydyny

Do roztworu 5,1 g /40 mmoli/ 6-chloro-2-pikoliny w 50 ml chlorku metylenu dodaje się 8,625 g /40 mmoli/ 80% kwasu m-chloronadbenzoowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 15 godzin, po czym dodaje się 0,5 ml nasyconego roztworu tiosiarczuanu sodowego i doprowadza wartość pH mieszaniny do 7,5 za pomocą roztworu wodorowęglanu sodowego. Oddziela się warstwę organiczną, płucze ją wodą, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 4,84 gżądanego N-tlenku. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm / δ /: 2,6 /s, 3H/, 7,9–8,0 /m, 3H/.

/b/ 6-chloro-2-acetoksymetylopirydyna

4,8 g /0,035 mola/ N-tlenku, otrzymanego w wyżej podany sposób, rozpuszcza się w 15 ml bezwodnika kwasu octowego i utrzymuje w temperaturze 100°C w ciągu 1 godziny, a następnie destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,39 g związku podanego w tytule, mającego konsystencję bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia $125\text{--}128^\circ\text{C}/1\text{hPa}$. $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /ppm / δ /: 2,1 /s, 3H/, 5,1 /s, 1H/, 7,0–7,8 /m, 3H/.

/c/ 6-chloro-2-pirydylometanol

Produkt otrzymany sposobem opisanym w ustępie /b/ poddaje się hydrolizie za pomocą 10 ml 2n kwasu solnego w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny, po czym zobojętnia się węglanem potasowym i ekstrahuje chloroformem. Z wyciągu odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując 1,87 g

surowego produktu, który chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 0,982 g czystego produktu podanego w tytule. $^1\text{H-NMR}/\text{CDCl}_3/\text{ppm}/\delta$: 4,8 /s, 2H/, 5,3 /bs, 1H/, 7,0—7,8 /m, 3H/./d/ 6-chloro-2-chlorometylopirydyna

0,982 g /6,84 mmola/ 6-chloro-2-pirydylometanolu w 10 ml chlorku metylenu miesza się z 0,814 g chlorku tionylu w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym zobojętnia nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Z połączonych wyciągów odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując jako pozostałość 815 mg produktu w postaci bezbarwnych kryształów. $^1\text{H-NMR}/\text{CDCl}_3/\text{ppm}/\delta$: 4,7 /s, 2H/, 7,1—8,0 /m, 3H/.

/e/ Odczynnik Wittiga wytwarza się rozpuszczając 815 mg /5 mmoli/ produktu otrzymanego sposobem podanym w ustępie /d/ oraz 1,318 mg /5 mmoli/ trójfenylofosfiny w 10 ml toluenu i utrzymując roztwór w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Wytworzony osad odsącza się, otrzymując 1,368 g (65% wydajności teoretycznej) związku podanego w tytule. $^1\text{H-NMR}/\text{DMSO}/\text{ppm}/\delta$: 5,5 /s, 1H/, 5,8 /s, 1H/, 7,2—8,2 /m, 18H/.

/f/ Chlorek 4-metoksypirydynylo-2-metylotrójfenylofosfoniowy

2,1 g 1-tlenku 2-metylo-4-metoksypirydyny poddaje się reakcji opisanej wyżej w ustępie /b/, otrzymując 2,5 g 2-acetoksymetylo-4-metoksypirydyny, zawierającej około 25% wagowych 5-acetoksy-2-metylo-4-metoksypirydyny. Produkt ten rozpuszcza się w 10 ml metanolu z dodatkiem 1,118 g /20,7 mmola/ metanolu sodowego i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie odparowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozcieńcza wodą, zobojętnia rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg płucze się solanką, suszy nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 853 mg /41% wydajności teoretycznej/ 2-hydroksymetylo-4-metoksypirydyny. $^1\text{H-NMR}/\text{CDCl}_3/\text{ppm}/\delta$: 3,9 /s, 3H/, 4,72 /s, 1H/, 5,35 /bs, 1H/, 6,7 /dd, 1H/, 6,15 /d, 1H/, 8,3 /d, 1H/.

Otrzymany produkt przeprowadza się w 2-chlorometylo-4-metoksypirydynę metodą podaną wyżej w ustępie /d/, otrzymując 0,895 g /5,69 mmola/ produktu. Produkt ten poddaje się reakcji z równomolową ilością trójfenylofosfiny w 10 ml toluenu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i po upływie 20 godzin odsącza wytworzony osad. Otrzymuje się 860 mg związku podanego w tytule, w postaci ciała stałego barwy żółtej.

Przykład XXIV. Chlorek 2-chinolinylometylo-trójfenylofosfoniowy. Roztwór 6,26 g /0,035 mola/ 2-chlorometylochinoliny i 9,20 g /0,035 mola/ trójfenylofosfiny w 80 ml toluenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym odsącza wydzielony osad i suszy go pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3,5 g /23% wydajności teoretycznej/ produktu w postaci ciała stałego barwy brązowej.

Przykład XXV. Chlorek 3-alliloksy-2-pirydylo-metylotrójfenylofosfoniowy

/a/ 3-alliloksy-2-hydroksymetylopirydyna

Do metanolu sodowego, tworzonego z 1,43 g /62 mmole/ metalicznego sodu i 100 ml metanolu dodaje się 5,9 g /31 mmoli/ 3-hydroksy-2-hydroksymetylopirydyny i odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 80 ml sulfotlenku dwumetylowego i w ciągu 20 minut dodaje w pokojowej temperaturze 3,0 ml /34,7 mmola/ bromku allilowego, po czym miesza w ciągu 2 godzin. Następnie oddestylowuje się sulfotlenek dwumetylowy pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z chloroformem i z wodą, doprowadza wartość pH fazy wodnej do 7,5 i ekstrahuje wodny roztwór trzykrotnie chloroformem. Połączone wyciągi płucze się wodą i solanką, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje, otrzymując 3,48 g /68% wydajności teoretycznej/ związku podanego w tytule.

/b/ 3-alliloksy-2-chlorometylopirydyna

3,53 g /20,8 mmola/ produktu otrzymanego sposobem opisanym w ustępie /a/ rozpuszcza się w 20 ml chlorku metylenu, dodaje 2,5 ml /1,5 równoważnika/ chlorku tionylu i miesza w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin. Następnie odparowuje się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem, miesza pozostałość z chlorkiem metylenu i z wodą, oddziela warstwę wodną i doprowadza jej wartość pH do 7,5, a następnie ekstrahuje świeżym chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi płucze się wodą i solanką, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3,28 g /86% wydajności teoretycznej/ produktu. /c/ 3,28 g /17,9 mmola/ produktu otrzymanego wyżej opisanym sposobem rozpuszcza się w 30 ml toluenu, dodaje 4,69 g /17,9 mmola/ trójfenylofosfiny i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin. Wytworzony osad odsącza się i przemywa toluenem, otrzymując 3,89 g /49% wydajności teoretycznej/żądanego odczynnika Wittiga, podanego w tytule przepisu.

Przykład XXVI. 2-formylo-1-metyloimidazol

/a/ 2-hydroksymetylo-1-metyloimidazol

Mieszanie 50 g 1-metyloimidazolu i 100 ml 37% aldehydu mrówkowego /ciężar właściwy 1,08/ umieszcza się w bombie z nierdzewnej stali, mającej pojemność 300 ml i utrzymuje w kąpieli o temperaturze 150°C w ciągu 17 godzin, po czym chłodzi bombę lodem, odparowuje mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość utrzymuje w temperaturze 4°C w ciągu nocy. Otrzymaną mieszaninę kryształów z produktem oleistym odsącza się, przemywa osad octanem etylu i po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje 14,60 g produktu w postaci bezbarwnych kryształów. Przesącz poddaje się podobnej obróbce i otrzymuje jeszcze 6,48 g produktu, to jest łączna wydajność wynosi 31% wydajności teoretycznej. /b/ Do roztworu 4,96 g /43,9 mmola/ 2-hydroksy-1-metyloimidazolu w 50 ml dioksanu dodaje się 4,90 g /44,1 mmola/ dwutlenku selenu i mie-

sza w temperaturze 85–90°C w ciągu 5 godzin, następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 36 godzin, po czym ponownie w temperaturze 85°C w ciągu 8 godzin i na koniec w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin. Otrzymaną mieszaninę przesącza się i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,81 g surowego produktu, z którego po przedestylowaniu uzyskuje się 2,11 g czystego produktu podanego w tytule przepisu, w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze wrzenia 65°C pod ciśnieniem 270 Pa.

Przykład XXVII. Chlorek 6-metylo-2-pirydylometylotrójfenylofosfoniowy

/a/ 6-metylo-2-hydroksymetylopirydyna

0,44 mmola 2-formylo-2-metylopirydyny w 50 ml metanolu redukuje się w temperaturze 0°C–5°C za pomocą 20,6 mmola borowodoru sodowego, po czym zobojętnia (wartość pH = 7,5 /2n kwasem siarkowym, przesącza, zatęża przesącz i miesza pozostałość z chloroformem i z wodą. Z fazy organicznej odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując 3,32 g oleistego produktu o barwie czerwono-czarnej.

/b/ 3,32 g /0,27 mmola/ produktu otrzymanego w sposób wyżej opisany w 20 ml chlorku metylenu poddaje się reakcji z 1,94 ml /27 mmoli/ chlorku tionylu w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym zobojętnia się wodorowęglanem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg odparowuje się, otrzymując 3,22 g oleistego produktu.

/c/ roztwór 3,22 g 2-chlorometylo-6-metylopirydyny otrzymanej w sposób wyżej opisany oraz 5,96 g trójfenylofosfiny w 30 ml toluenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym odsącza się wydzielony osad, otrzymując 3,93 g związku podanego w tytule przepisu, mającego postać produktu stałego o barwie brązowej.

Przykład XXVIII. Chlorek 2-pirazynylometylotrójfenylofosfoniowy

/a/ 2-hydroksymetylopirazyna

11,29 g /79,2 mmola/ chlorku 2-pirazynokarbonylowego, wytworzonego z kwasu 2-pirazynokarbonylowego potraktowanego molarnym nadmiarem chlorku tionylu w temperaturze wrzenia, rozpuszcza się w 100 ml tetrahydrofuranu i w temperaturze –78°C dodaje porcjami w ciągu 20 minut 2,0 g /52,6 mmola/ wodoru litowoglinowego o czystości 95%, po czym miesza się w ciągu 10 minut i pozostawia do ogrzania się do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się 2m roztworu wodorotlenku sodowego, przesącza, płucze metanolem i po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 4,12 g ciemno zabarwionego produktu stałego. /b/ 4,12 g /37,8 mmola/ produktu otrzymanego w sposób wyżej opisany rozpuszcza się w chlorku metylenu i w temperaturze 0°C dodaje 2,8 ml chlorku tionylu, po czym ogrzewa do temperatury pokojowej, miesza w ciągu 30 minut, dodaje wody, zobojętnia mieszaninę i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Otrzymuje się 2,29 g oleistego produktu o barwie żółtej.

/c/ 2,29 g produktu otrzymanego sposobem podanym w ustępie /b/ rozpuszcza się w 40 ml toluenu, dodaje 4,70 g trójfenylofosfiny i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po obróbce zwykłymi metodami otrzymuje się 1,995 g odczynnika Wittiga, podanego w tytule przepisu, mającego postać stałego produktu barwy brązowej.

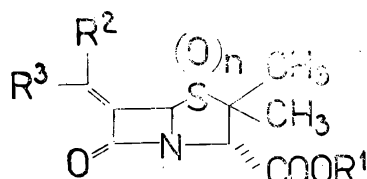
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-metylofenylo-2-pirydynowego o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę zero, 1 lub 2, R¹ oznacza grupę o symbolu R^a lub R^b, przy czym R^a oznacza grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, taką jak grupa alilowa lub piwaliloksymetylowa i R^b oznacza atom wodoru, jeden z symbolami R² i R³ oznacza atom wodoru, a drugi oznacza atom chloru, grupę CH₂OH, grupę winylową, grupę /C₁–C₄/alkilotio, /C₁–C₄/alkilosulfonylową, N-metylopirolilową, grupę o wzorze R⁷C₆H₄, R⁷C₆H₄S lub grupę o wzorze 4, 5, 6 albo 7, w których to wzorach R⁷ oznacza atom wodoru, grupę /C₁–C₄/alkilową, /C₁–C₄/alkoksylową, aliloksylową, hydroksylową lub atom chloru albo bromu, p we wzorach 4 i 5 oznacza liczbę zero lub 1 i t we wzorach 6 i 7 oznacza liczbę zero, 1 lub 2, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli kationowych tych związków o wzorze 1, w których symbol R¹ oznacza atom wodoru, lub też farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków o wzorze 1, w którym grupa R² lub R³ zawiera zasadowy atom azotu, **znamienny tym**, że związek o wzorze 8, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a korzystnie oznacza grupę o wyżej opisanym symbolu R^a, poddaje się reakcji ze związkiem Wittiga o wzorze R²R³C=P/C₆H₅/₃, w którym R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, prowadząc tę reakcję w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze od –100°C do 50°C, po czym otrzymany związek o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę zero, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie poddaje się utlenianiu, korzystnie za pomocą nadmanganianu metalu alkalicznego, nadmanganianu metalu ziem alkalicznych, kwasu 3-chloronadtlenobenzoowego lub kwasu nadtlenooctowego, wytworząc związek o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 1 lub 2, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, a następnie w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę zero, 1 lub 2, R¹ ma znaczenie podane wyżej dla symbolu R^a, zaś R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupę zabezpieczającą R^a, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, a R², R³ i n mają wyżej podane znaczenie.

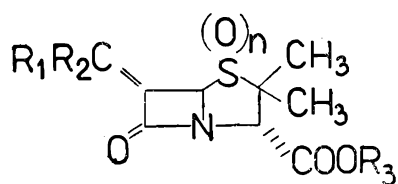
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze 8, w którym R¹ oznacza grupę o symbolu R^a, korzystnie

grupę allilową, reakcję prowadzi się w środowisku tetrahydrofuranu w temperaturze od -78°C do 25°C , stosując związek Wittiga o wzorze $\text{R}^2\text{R}^3\text{C}=\text{P}/\text{C}_6\text{H}_5/3$, w którym jeden z symboli R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę 2-piryłową, N-keto-2-pirydylową, 2-chinoliłową, 3-alliloksy-2-pirydylową, 3-metoksy-2-pirydylową, 4-metoksy-2-pirydylową, 3-hydroksy-2-pirydylową,

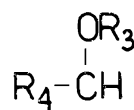
6-metylo-2-pirydylową, 4-pirymidynylową, 2-pirymidynylową, 4,6-dwumetylo-2-pirymidynylową lub 2-pirazynylową, po czym otrzymany związek o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę zero, przeprowadza na drodze utleniania kwasem 3-chloronadbenzoesowym lub nadmanganianem potasowym, w związek o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 2.



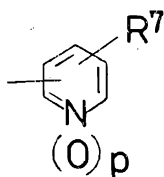
Wzór 1



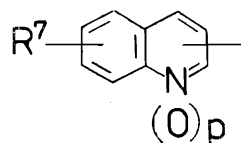
Wzór 2



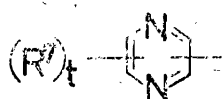
Wzór 3



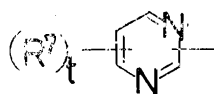
Wzór 4



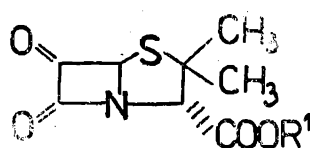
Wzór 5



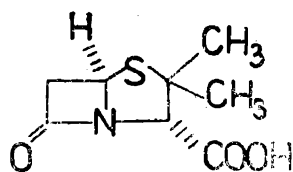
Wzór 6



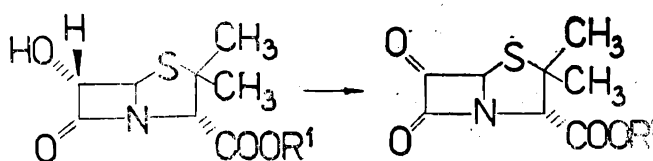
Wzór 7



Wzór 8

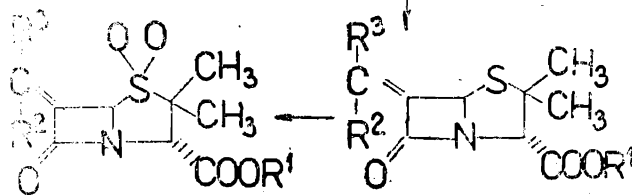
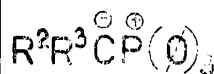


Wzór 9



Wzór 10

Wzór 8



Wzór 12

 $R^1 = R^a$

Wzór 11

 $R^1 = R^a$

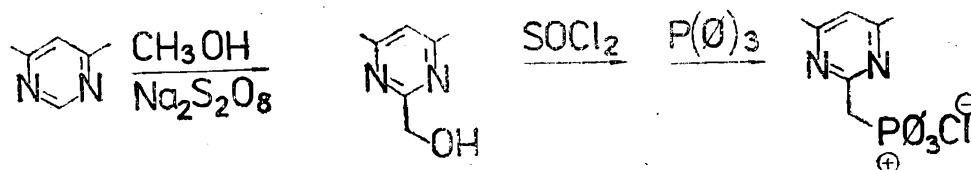
Wzór 12

 $R^1 = R^b$

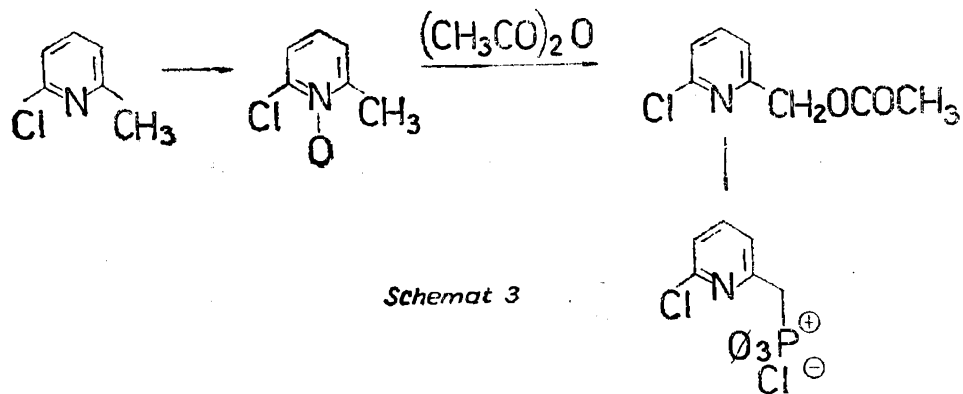
Wzór 11

 $R^1 = R^b$

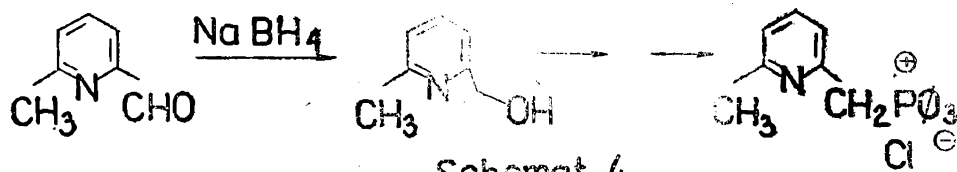
Schemat 1



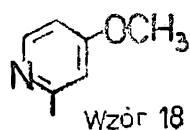
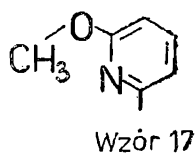
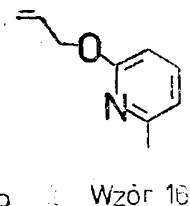
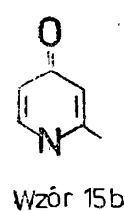
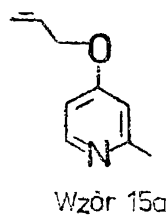
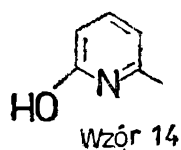
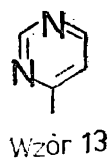
Schemat 2

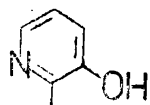


Schemat 3

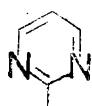


Schemat 4

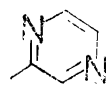




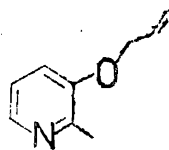
Wzór 19



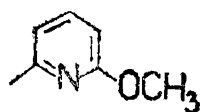
Wzór 20



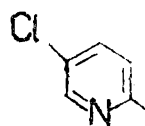
Wzór 21



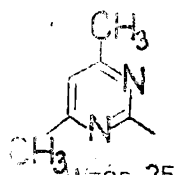
Wzór 22



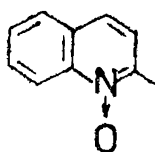
Wzór 23



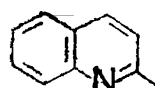
Wzór 24



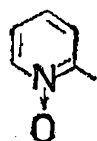
Wzór 25



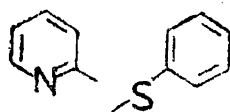
Wzór 26



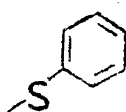
Wzór 27



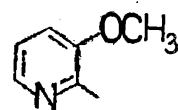
Wzór 28



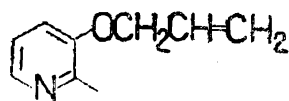
Wzór 29



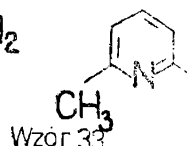
Wzór 30



Wzór 31



Wzór 32



Wzór 33