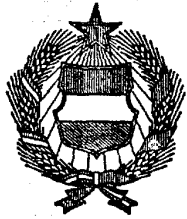


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 188 606

A bejelentés napja: (22) 81. 01. 20.

(21) (3171/83)

A bejelentés elsőbbsége: (33) US

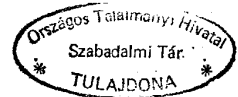
(32) 80. 01. 21.
80. 12. 11.

(31) (113 894),
(214 831, 214 833)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 05. 28.

Megjelent: (45) 87. 11. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 499/00



Feltalálók(k): (72)

Gottstein William J. vegyész, Fayetteville, New York, US

Szabadalmaz: (73)

Bristol-Myers Company, New York, New York, US

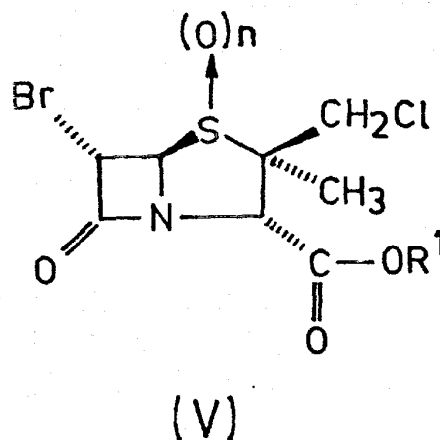
(54)

ELJÁRÁS 2BÉTA-KLÓR-METIL-2ALFA-METIL-6-BRÓM-PENÁM-3ALFA-KARBONSAVÉSZTER-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (V) általános képletű 2béta - klór - metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa-karbonsavészterek – ebben a képletben R¹ jelentése nitro-benzil-csoport vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport, n = 0, 1 vagy 2, előállítására oly módon, hogy valamely (VI) általános képletű 2,2-dimetil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavésztert a reakció szempontjából közömbös, vízmentes szerves oldószerben, gyenge tercier-amin jelenlétében karbonsav-kloriddal, előnyösen benzoil-kloriddal reagáltatnak, és kívánt esetben az így kapott, az (V) általános képlet n = 0 esetének megfelelő (VII) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavésztert oxidálószerrel, előnyösen valamely per-savval a megfelelő (VIII) általános képletű 2béta-klór-metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter-szulfoxiddá, vagyis az n = 1 esetnek megfelelő (V) általános képletű vegyületté oxidálják, vagy kívánt esetben a fenti módon előállított (VII) általános képletű 2béta - klór - metil - 2alfa - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter vagy (VIII) általános képletű 2béta-klór-metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter-szulfoxid oxidálószerrel, előnyösen kálium-permanganáttal a megfelelő 2béta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavészterszulfonná, vagyis az n = 2 esetnek megfelelő (V) általános képletű vegyületté oxidálják.

Az új (V) általános képletű vegyületek közbelső terméként alkalmazhatók antibakteriális hatással rendelkező új 2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3alfa-karbonsav-szulfon-származékok szintéziséhez.



A találmány tárgya eljárás új (V) általános képletű 2beta - klór - metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa-karbonsavészter-származékok előállítására, ahol

R¹ jelentése nitro-benzil-csoport vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport,
n értéke 0, 1 vagy 2.

Az (V) általános képletű új vegyületek közbenső termékek antibakteriális hatással rendelkező új 2beta-klór - metil - 2alfa - metil - penám - 3alfa - karbonsav - szulfonok előállításánál.

Bizonyos baktériumoknak a beta-laktám szerkezetű antibiotikumokkal szemben fennálló rezisztenciája és e baktériumoknak beta-laktamázok termelésére irányuló képessége között feltételezett összefüggés intenzív kutatómunkát indított el a beta-laktamázok inhibitorai után. E vegyületekre példaként a klavulánsavat említhetjük meg, amelyet jelenleg kiterjedten vizsgálnak. Egy másik beta-laktamáz-gátló vegyület az (I) képlettel jellemezhető, és a 2927 sz. publikált európai szabadalmi bejelentésben került ismertetésre. A (II) képletű vegyületet a 4 036 847; 4 009 159; 3 993 646; 3 989 685 és 3 954 732 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik.

A 4 155 912 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a (III) képletű 2-penam-3-karbonsav-származékot, továbbá e vegyület észtereit és sóit ismerteti. Ezzel kapcsolatban utalunk a 82090A, 10336B és 44337B sz. Farmdoc kivonatokra is.

A (IV) képletű (CP-45899 számjellel ellátott) vegyület irreverzibilis módon ható beta-laktamáz-gátló, és adataiban kiemelkedő stabilitással rendelkezik. Gyenge antibakteriális hatása, és mind in vitro, mind pedig in vivo vizsgálatokban potenciózza az ampicillin hatását beta-laktamáz-termelő törzsekkel szemben (English, A. R. és munkatársai, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14, 414-419 (1978); Aswapokee és munkatársai, *J. Antibiotics*, 31 (12), 1238-1244 (1978) és 89627A és 73866B sz. Derwent Farmdoc kivonat).

Azt találtuk, hogy az új (V) általános képletű vegyületek felhasználhatók új 2beta-klór-metil-2alfa-metil-penam-3alfa-karbonsav-szulfonok szintézisének.

Az (V) általános képletben R¹ jelentése nitro-benzil-, előnyösen p-nitro-benzil-csoport, de R¹ 2,2,2-triklór-etil-csoportot is jelenthet. Az (V) általános képletben n értéke 0, 1 vagy 2.

Az (V) általános képletű új vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy olyan (V) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n értéke 0, R¹ jelentése az (V) általános képletnél megadott, egy (VI) általános képletű 2,2-dimetil-6-bróm-penam-3alfa-karbonsavésztert, ahol R¹ jelentése a fenti, közbenső, vízmentes szerves oldószerben, gyenge tercier-amin jelenlétében karbonsav-klorid-dal, előnyösen benzoil-kloriddal reagáltatunk; vagy kívánt esetben az így kapott, az (V) általános képlet n = 0 esetének megfelelő (VII) általános képletű 2beta-klór - metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter - ahol R¹ a fenti jelentésű - oxidálószerrel, előnyösen valamely persavval a megfelelő (VIII) általános képletű 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penam-3alfa-karbonsavészter-szulfoxid, vagyis az n = 1 esetnek megfelelő (V) általános képletű vegyület - ezekben a képletekben R¹ jelentése a fentivel egyező - oxidáljuk, vagy kívánt esetben a fenti módon előállított (VII) általános képletű 2beta-klór-metil-2alfa-6-bróm-

penám-3alfa-karbonsavészter vagy (VIII) általános képletű 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penam-3alfa-karbonsavészter-szulfoxidot - ezekben a képletekben R¹ jelentése a fentivel egyező - oxidálószerrel, előnyösen kálium-permanganáttal a megfelelő 2beta-klór-metil-2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter-szulfonná, vagyis az n = 2 esetnek megfelelő (V) általános képletű vegyület - ezekben a képletekben R¹ jelentése a fentivel egyező - oxidáljuk.

10 A találmány szerinti eljárás során a (VI) általános képletű szulfidot a reakció szempontjából közbenső, vízmentes szerves oldószerben, célszerűen dioxánban melegítjük a karbonsav-kloriddal, előnyösen ekvimoláris mennyiségű gyenge tercier amin, például kinolin jelenlétében. Karbonsav-kloridként előnyösen benzoil-kloridot alkalmazunk és a reagáltatást célszerűen a reakcióelegy forráspontján végezzük.

15 A (VIII) általános képletű 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penam-3alfa-karbonsavészter-szulfid előállítása esetén a (VII) általános képletű vegyület oxidálását a reakció szempontjából közbenső oldószerben, előnyösen diklór-metánban, szobahőmérsékleten végezzük. Oxidálószerként előnyösen valamely persavat, például n-klór-peroxibenzoetsavat alkalmazunk.

20 A 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penam-3alfa-karbonsavészter-szulfonok előállítása esetén oxidálószerként előnyösen kálium-permanganátot, hidrogén-peroxidot vagy egyéb peroxidot, vagy valamely persavat, például m-klór-peroxi-benzoetsavat használunk. Az oxidációt közbenső szerves oldószerben, például ecetsavban, célszerűen szobahőmérsékleten végezzük.

25 Az új (V) általános képletű vegyületekből a 6-os helyzetű brómatomot redukcióval eltávolítva és kívánt esetben oxidációt alkalmazva új 2beta-klór-metil-2alfa-metil-penam-3alfa-karbonsav-szulfon-származékok állíthatók elő, amelyek maguk is rendelkeznek antibakteriális hatással, és felhasználhatók beta-laktám típusú antibiotikumok beta-laktamáz termelő baktériumokkal szembeni hatékonyságának a növelésére.

30 A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük. A példákban szereplő „Skellysolve B” 60-80 °C forráspontú ásványolajpárlat, amely főképpen n-hexánból áll. (A „Skellysolve” név a Skelly Oil Co. védjegye.)

1. példa

50 2beta-Klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penam-3alfa-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-S-szulfid előállítása

(A szintézist az 1. reakcióvázlat mutatja be.)

55 A) 6alfa-Bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-S-szulfid

60 30 g (0,0375 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-(N,N'-dibenzil-etilén-diamin)-sót [Cignarella, C. és munkatársai, *J. Org. Chem.*, 27, 2668 (1962) és Evrard, E., *Nature*, 201, 1124 (1964)] 330 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatot keverés közben 0 °C-ra hűtjük, és lassan hozzáadunk 13 ml (0,156 mól) tömény szósavat. Egy perc alatt kiválik a dibenzil-etilén-diamin-

hidroklorid. A szuszpenziót 10 percig keverjük 0–5 °C-on. A dibenzil-etilén-diamin-hidrokloridot diatomafölddel („Dicalite”) bevont szűrőn szűrjük, 150 ml diklórmetánnal mossuk. A szűrést a lehető leggyorsabban hajtjuk végre, és kerüljük a savas diklórmetán-oldat hosszabb időn át történő eltartását. A szűrésnél nehézséget okozhat az, hogy a csapadék finom részecskékből áll. Előnyös lehet szűrési segédanyag hozzáadása a szuszpenzióhoz.

Az egyesített diklórmetános szűrletet 60 ml hideg 10 vízzel mossuk. A két fázist 5 percig keverjük, majd a vizes fázist elöntjük. A mosófolyadék pH-értéke 2,0–2,3 közötti.

A 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsavat tartalmazó diklórmetános oldatot csökkentett nyomáson 15 65–80 ml térfogatra pároljuk be, a visszamaradó oldatot lehűtjük keverés közben 5 °C-ra.

Erőteljes keverés közben, 30 perc alatt óvatosan hozzáadunk 13 ml (0,0869 mól) 40 %-os perecetsavat. A reakció exoterm; a reakcióelegy hőmérsékletét jeges 20 hűtéssel 15–18 °C-on tartjuk. 10 ml perecetsav hozzáadása után megkezdődik a képződő szulfoxid kristályosodása. A szuszpenziót lehűtjük, és 2 órán át keverjük 0–5 °C-on.

A terméket szűrjük, a hófehér szüredéket 10 ml 5 °C 25 hőmérsékletű vízzel, majd 10 ml 0–5 °C hőmérsékletű diklórmetánnal, végül 15 ml heptánnal mossuk. 45 °C-os szárítószekrényben állandó súlyig szárítjuk; ehhez mintegy 6–10 óra szükséges. Hosszabb ideig történő melegítés piros elszíneződést okozhat.

16,26 g (73,24 %) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-S-szulfoxidot kapunk, op. 129 °C.

A reakció lefolyását és a terméket vékonyrétegkromatográfián ellenőrizhetjük, futtató oldószerlegyként 15 rész toluol, 4 rész acetone és 1 rész ecetsav vagy 8 rész acetone, 8 rész metanol, 3 rész toluol és 1 rész ecetsav elegyét használva. A terméket infravörös és NMR spektroszkópiás módszerrel vizsgáljuk.

B) 6alfa-Bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-S-szulfoxid

12 g (0,04 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-S-szulfoxidot 100 ml acetoneban oldunk, és az oldathoz hozzáadunk 7,5 g (0,041 mól) 2-etil-hexánsav-káliumsót. A képződő sötét szűrletet, hideg acetoneval mossuk és levegőn szárítjuk. Összesen 10 g kristályos káliumsót kapunk, amelyet 75 ml dimetil-acetamidban oldunk, és hozzáadunk 7,8 g (0,04 mól) p-nitro-benzilbromidot. Az oldatot 24 órán át keverjük 23 °C-on. 50 Az elegyet 500 ml vízzel hígítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot vízzel négyszer mossuk, majd vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk. Az oldószert 15 Hgmm nyomáson 35 °C-on lepároljuk. A visszamaradó olaj kristályosodik. A világosbarna kristályokat 55 éterben szuszpendáljuk és szűrjük.

9 g (70 %) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-S-szulfoxidot kapunk, op. 124–125 °C (bomlik).

Analízis a $C_{15}H_{15}BrN_2O_6S$ képlet alapján:

számított: C 41,98 %, H 3,05 %, N 6,52 %;
talált: C 42,00 %, H 3,48 %, N 6,98 %.

Infravörös spektrum: (káliumbromid)

1800 (szingulett), 1740 (szingulett), 1610 (széles), 1450 (multiplett), 1350 (szingulett), 1060 (multiplett), 740 (multiplett) cm^{-1} .

5 H-NMR-spektrum (60 mHz, dimetilszulfoxid) δ -értékek:

1,22 (szingulett, 3H); 1,6 (szingulett, 3H); 4,67 (szingulett, 1H); 5,2 (duplett, $J = 1-5$ Hz, 1H); 5,45 (szingulett, 2H); 5,68 (duplett, $J = 1-5$ Hz, 1H); 7,5–8,5 (multiplett, 4H).

C) 2beta-Klór-metil-2alfa-metil-6alfa-bróm-penam-3alfa-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter

5 g (0,012 mól) 6alfa-2,2-dimetil-penam-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-S-szulfoxid 120 ml vízmentes di-oxánnal készült oldatát 4 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt nitrogén atmoszférában 1,5 g (0,012 mól) kinclinnal és 1,6 g (0,012 mól) benzoil-kloriddal. Az oldatot ezután 600 ml vízzel hígítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot 5 %-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, 5 %-os foszforsav-oldattal, végül pedig vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk, és 35 °C-on és 15 Hgmm nyomáson bepároljuk. A visszamaradó olaj kristályosodik. Szűrjük, éterrel, majd hideg toluóval mossuk.

3,5 g (65 %) 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6bróm-penam-3alfa-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észtert kapunk, op. 130–135 °C (bomlik).

30 Analízis a $C_{15}H_{15}ClBrN_2O_6S$ képlet alapján:

számított: C 40,06 %, H 3,14 %, N 6,23 %;
talált: C 40,19 %, H 3,12 %, N 6,75 %.

Infravörös spektrum (káliumbromid):

35 1792 (szingulett), 1740 (szingulett), 1610 (széles), 1520 (szingulett), 1353 (szingulett), 1280 (multiplett), 1025 (széles), 990 (széles), 750 (széles) cm^{-1} .

NMR-spektrum: (60 mHz, dimetilszulfoxid) δ -értékek:

40 1,45 (szingulett, 3H); 3,5–4,3 (multiplett, 2H); 5,05 (szingulett, 1H); 5,42 (szingulett, 2H); 5,5 (duplett, $J = 1,5$ Hz, 1H); 5,62 (duplett, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,5–8,5 (multiplett, 4H).

D) 2beta-Klór-metil-2alfa-metil-6alfa-bróm-penam-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-S-szulfoxid

1 g (0,0022 mól) 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6alfa-bróm-penam-3alfa-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észtert 50 ml diklórmetánban oldunk, az oldathoz hozzáadunk 0,473 g (0,0022 mól) m-klór-peroxibenzoesavat. A reakcióelegyet 23 °C-on keverjük 3 órán át. A diklórmetánt 33 °C-on és 15 Hgmm nyomáson lepároljuk úgy, hogy 20 ml oldat maradjon vissza, amelyet 50 ml „Skellysolve B”-vel (n-heptánnal) hígítunk. Az oldószert dekantáljuk, a maradékot éterben szuszpendáljuk, a kristályos anyagot szűrjük.

0,25 g (24 %) 2beta-klór-metil-2alfa-metil-6alfa-bróm-penam-3alfa-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-S-szulfoxidot kapunk, op. 136–137 °C (bomlik).

60 Analízis a $C_{15}H_{14}BrClN_2O_6S$ képlet alapján:

számított: C 38,68 %, H 3,02 %, N 6,02 %;
talált: C 39,14 %, H 3,13 %, N 5,96 %.

65 Infravörös-spektrum: (káliumbromid)

1800 (szingulett), 1760 (szingulett), 1520 (szingulett), 1350 (szingulett), 1200 (szingulett), 1050 (multipllett), 830 (kiszélelés), 740 (kiszélelés) cm^{-1} .

H-NMR-spektrum: (60 MHz, dimetilszulfoxid) δ -értékek: 1,32 (szingulett, 3H); 3,8–4,5 (multipllett, 2H); 4,97 (szingulett, 1H); 5,25 (dublett, $J = 1,5$ Hz, 1H); 5,45 (szingulett, 2H); 5,6 (dublett, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,8–8,5 (multipllett, 4H).

2. példa

6alfa-Bróm-2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfoxid előállítás

A) 6alfa-Bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-szulfoxid (Az eljárást a 2. reakcióvázlat mutatja be.)

3 liter diklórmétánhoz hozzáadunk 300 g (0,75 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(N,N'-dibenzil-etilén-diamin)-sót, és a szuszpenziót 5°C -ra hűtjük. Ezután 15 perc alatt, erős keverés közben hozzácepegtetünk 130 ml tömény sósav-oldatot. A szuszpenziót 2 órán át keverjük 5°C -on, majd diatomaföldet („Celite”) tartalmazó szűrőn szűrjük, 3 X 250 ml diklórmétánnal mossuk.

Az egyesített diklórmétános oldatokat 2 X 500 ml vízzel mossuk, és 15 percig szárítjuk vízmentes nátriumszulfáton. A nátriumszulfátot szűrjük, és a szűrletet mintegy 750 ml térfogatra pároljuk be csökkentett nyomáson.

A kapott oldatot 5°C -ra hűtjük, és erőteljes keverés közben hozzácepegtetünk 130 ml 40 %-os peracetsavat olyan módon, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 5 – 12°C között legyen. Az oxidációs reakció eléggé exoterm. Az adagolás befejezése után a szuszpenziót 5°C -on keverjük 2 órán át, majd a terméket szűrjük, 100 ml hideg (5°C hőmérsékletű) vízzel és 100 ml hideg (5°C hőmérsékletű) diklórmétánnal mossuk.

126 g 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-szulfoxidot kapunk, op. 129°C . Az infravörös- és NMR-spektrum megfelel a feltételezett kémiai szerkezetnek.

Analízis a $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C 32,44 %, H 3,40 %, N 4,73 %;
talált: C 32,30 %, H 3,35 %, N 4,71 %.

Nedvességtartalom: 2,18 %.

B) 6alfa-Bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-káliumsó-szulfoxid (Előállítását a 3. reakcióvázlat szemlélteti.)

3 liter acetonehoz hozzáadunk 126 g (0,43 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-szulfoxidot és 162 ml 50 súly%-os n-butanolos 2-etil-hexánsav-káliumsót. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük 22°C -on, a terméket szűrjük, 2 X 250 ml acetonnal mossuk és szárítjuk.

127 g (90 %) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-káliumsó-szulfoxidot kapunk, op. 185°C . Az infravörös- és az NMR-spektruma megfelel a feltételezett kémiai szerkezetnek.

Analízis a $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrKNO}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C 28,75 %, H 2,71 %, N 4,19 %;
talált: C 29,03 %, H 2,78 %, N 4,04 %.

5 C) 6alfa-Bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfoxid (Előállítását a 4. reakcióvázlat mutatja be.)

1 liter N,N-dimetil-acetamidhoz hozzáadunk 145 g (0,43 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-káliumsó-szulfoxidot, majd keverés közben, 22°C -on 145 g (0,53 mól) p-nitro-benzil-bromidot. A reakcióelegyet 20 órán át keverjük 22°C -on.

Az elegyet 3 liter vízbe öntjük, és 3 X 1500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etilacetátos oldatokat 2 X 500 ml 5 %-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, és 30 percig szárítjuk vízmentes nátriumszulfáton. A nátriumszulfátot szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 1 liter dietil-étert adunk. A kristályos anyagot szűrjük, 2 X 100 ml dietil-éterrel mossuk és szárítjuk.

162 g (87 %) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfoxidot kapunk, op. 111°C . A termék infravörös- és NMR-spektruma megfelel a feltételezett kémiai szerkezetnek.

Analízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$ képlet alapján:

számított: C 41,78 %, H 3,51 %, N 6,50 %;
talált: C 41,66 %, H 3,45 %, N 6,85 %.

30 D) 6alfa-Bróm-2béta-klór-metil-2-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter (Előállítását az 5. reakcióvázlat mutatja be.)

1 liter p-dioxánhoz hozzáadunk 70 g (0,16 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfoxidot, majd 21,2 ml (0,10 mól) benzil-kloridot és 21,8 ml (0,19 mól) kinolint. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd 22°C -ra hűtjük, 2500 ml vízbe öntjük, és 3 X > 800 ml etilacetáttal extraháljuk.

Az egyesített etilacetátos oldatokat 300 ml 5 %-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, 300 ml 5 %-os vizes foszforsav-oldattal és 300 ml vízzel mossuk. Az etilacetátos oldatot 30 percig szárítjuk vízmentes nátriumszulfáton, a szárítószert szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 1 liter etilacetátban oldjuk, és csökkentett nyomáson ismét bepároljuk. Ezután 1 liter dietil-étert adunk a maradékhoz, és a terméket szűrjük.

41 g (57 %) 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-2-alfa-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észtert kapunk, op. 132°C . A vegyület infravörös- és NMR-spektruma megfelel a feltételezett kémiai szerkezetnek.

Analízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_6\text{S}$ képlet alapján:

számított: C 40,06 %, H 3,14 %, N 6,23 %;
talált: C 40,62 %, H 3,11 %, N 6,13 %.

60 E) 6alfa-Bróm-2béta-klór-metil-2-alfa-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfoxid (Előállítását a 6. reakcióvázlat mutatja be.)

1200 ml diklórmétánhoz hozzáadunk 51 g (0,11 mól) 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-2-alfa-metil-penám-3-

karbonsav-(p-nitro-benzil)-észtert, majd 23 g (0,12 mól) m-klór-peroxi-benzoosavat. Az oldatot 22 °C-on keverjük 2 órán át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó nedves anyagot 4 liter dietil-éterrel keverjük 1 órán át, majd 20 órán át állni hagyjuk 10 °C-on. A kristályosan kivált terméket szűrjük, 2 X 200 ml dietil-éterrel mossuk és szárítjuk.

39 g (75 %) 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-2-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfoxidot kapunk, op. 132 °C. A vegyület infravörös- és NMR-spektruma megfelel a feltételezett kémiai szerkezetnek.

Analízis a $C_{15}H_{14}BrClN_2O_6S$ képlet alapján:

számított: C 38,69 %, H 3,03 %, N 6,07 %;
talált: C 38,98 %, H 3,04 %, N 5,84 %.

Viztartalom: 0,35 %.

3. példa

6alfa-Bróm-2béta-metil-2alfa-metil-penám-3-alfa-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfon előállítása

A) 6alfa-Bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfoxid
(A reakciót a 7. reakcióvázlat mutatja be.)

(Lásd Flynn, Edwin H., Cephalosporine and Penicillins, Academic Press, New York, 1972, 633. oldal.)

30 g (0,1 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-szulfoxidot 1 liter vízmentes diklórmetánban oldunk, az oldathoz hozzáadunk 16,2 ml (0,2 mól) piridint és 29,8 g (0,2 mól) triklór-etanol. Ezután 20 g (0,1 mól) diciklohexil-karbodiimidet adunk az elegyhez, és 16 órán át keverjük 22 °C-on. Megkezdődik a diciklohexil-karbamid kiválása. Amikor ez teljessé válik, szűrjük. A szűrletet 200 ml vizes 5 %-os nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, 200 ml 10 %-os foszforsavval és 100 ml telített vizes nátriumsulfát-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátriumsulfáton szárítjuk 5 °C-on 30 percig, majd szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó olajhoz dietil-étert adunk, és a lombik falának kapargatásával megindítjuk a kristályosodást.

27 g (63 %) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfoxidot kapunk, op. 125–126 °C.

B) 6alfa-Bróm-2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3-alfa-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfid
(A reakciót a 8. reakcióvázlat szemlélteti.)

26,5 g (0,062 mól) 6alfa-bróm-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfoxidot 500 ml p-dioxánban oldunk, és az oldathoz hozzáadunk 8,5 ml (0,078 mól) benzoil-kloridot és 8,75 ml (0,078 mól) kinolint. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd 1100 ml vízbe öntjük, és a terméket 2 X 400 ml etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumokat egyesítjük, egymást követően 200 ml 5 %-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, 200 ml 5 %-os foszforsavval és 200 ml telített vizes nátriumsulfát-oldattal mossuk. Ezután vízmentes nátriumsulfáton szárítjuk 5 °C-on 30 percig, és bepároljuk.

A visszamaradó olaj 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-

2alfa - metil - penám - 3alfa - karbonsav - (triklór - etil) - észter-szulfid, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

5 C) 6alfa-Bróm-2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3-alfa-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfon
(A reakciót a 9. reakcióvázlat mutatja be.)

A 2. lépésben kapott 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-2alfa - metil - penám - 3alfa - karbonsav - (triklór - etil) - észter-szulfidot 1 liter jégetben oldjuk, és keverés közben 25 °C-on addig csepegtetünk hozzá telített vizes kálium permanganát-oldatot, amíg a piros szín meg nem marad (azaz a szűrőpapír darabra helyezett csepp piros színező dést ad). Ezután hűtés közben 30 %-os hidrogén-peroxid-oldatot csepegtetünk az elegyhez, amíg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldat kevés fehér csapadékot tartalmaz. Az oldatot 2,5 liter vízbe öntjük, a terméket 3 N 50 ml etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot 5 %-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal semlegesre mossuk (azaz amíg a hozzáadásakor már nincs gázképződés), vízmentes nátriumsulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot egy napig állni hagyjuk 10 °C-on, majd „Skellysolve B”-vel trituraljuk.

25 9,1 g 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3-alfa-karbonsav-(triklór-etil)-észter-szulfont kapunk. A 2. és 3. lépésre együttesen a termelés 28 %.

4. példa

6alfa-Bróm-2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfon előállítása

16 liter ecetsavhoz hozzáadunk 364,6 g (0,812 mól) 6alfa - bróm - 2béta - klór - metil - 2alfa - metil - penám - 3-ka bonsav-(p-nitro-benzil)-észtert. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük, és 3 óra alatt hozzácsepegtetjük 282 g (1,78 mól) kálium-permanganát 26 liter vízzel készített oldatát. Az elegyet 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten, és addig csepegtetünk hozzá 37 %-os hidrogénperoxid-oldatot, amíg szintelen oldatot nem kapunk. Ezután 30 liter vizet adunk hozzá, az elegyet 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten, a kristályos csapadékot szűrjük, 3 X 5 liter vízzel és 2 X 2 liter etanolal mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

50 297 g (76 %) 6alfa-bróm-2béta-klór-metil-2alfa-metil-penám-3-karbonsav-(p-nitro-benzil)-észter-szulfont kapunk.

$[\alpha]_D = + 75,9^\circ$ (0,5 %, diklórmetán).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (V) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavészterek – ebben a képletben

R' jelentése nitro-benzil-csoport vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport,
n = 0, 1 vagy 2.

előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (VI) álta-

lános képletű 2,2-dimetil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavésztert – ahol R^1 jelentése a fenti – a reakció szempontjából közömbös, vízmentes szerves oldószerben, gyenge tercier-amin jelenlétében karbonsav-kloriddal, előnyösen benzoil-kloriddal reagáltatunk, és kívánt esetben az így kapott, az (V) általános képlet $n = 0$ esetének megfelelő (VII) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavésztert – ahol R^1 a fenti jelentésű – oxidálószerrel, előnyösen valamely persavval a megfelelő (VIII) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter-szulfoxiddá, vagyis az $n = 1$ esetnek megfelelő (V) általános képletű vegyületé – ezekben a képletekben R^1 jelentése a fentivel egyező – oxidáljuk,

vagy kívánt esetben a fenti módon előállított (VII) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa-6-bróm-penám-3alfa-karbonsavésztert vagy (VIII) általános képletű 2béta - klór - metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa-karbonsavészter-szulfoxidot – ezekben a képletekben R^1 jelentése a fentivel egyező – oxidálószerrel, előnyösen kálium-permanganáttal a megfelelő 2béta-klór-metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészter-szulfonná, vagyis az $n = 2$ esetnek megfelelő (V) általános képletű vegyületé – ezekben a képletekben R^1 jelentése a fentivel egyező – oxidáljuk. (Elsőbbség: 1980. 12. 11.)

2. Eljárás az (V) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsavészterek – ebben a képletben

R^1 jelentése nitro-benzil-csoport,
 $n = 0$ vagy 1 –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely R^1 helyén nitro-benzil-csoportot tartalmazó (VI) általános képletű

2,2 - dimetil - 6 - bróm - penám - 3alfa - karbonsav - nitro-benzilésztert a reakció szempontjából közömbös vízmentes szerves oldószerben, gyenge tercier amin jelenlétében karbonsav-kloriddal, előnyösen benzoil-kloriddal

5 reagáltatunk, és kívánt esetben az így kapott, az (V) általános képlet $n = 0$ esetének megfelelő (VII) általános képletű 2béta-klór-metil-2alfa-metil-6-bróm-penám-3alfa-karbonsav-nitro-benzilésztert – ahol R^1 a jelen igénypontban megadott jelentésű – oxidálószerrel, előnyösen valamely persavval a megfelelő (VIII) általános képletű 2béta - klór - metil - 2alfa - metil - 6 - bróm - penám - 3alfa-karbonsav-nitro-benzilészter-szulfoxiddá, vagyis az $n = 1$ esetnek megfelelő, R^1 helyén nitro-benzil-csoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületé oxidáljuk. (Elsőbbség: 1980. 01. 21.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyenge tercier aminként kinolint alkalmazunk. (Elsőbbség: 1980. 12. 11.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként dioxánt alkalmazunk. (Elsőbbség: 1980. 12. 11.)

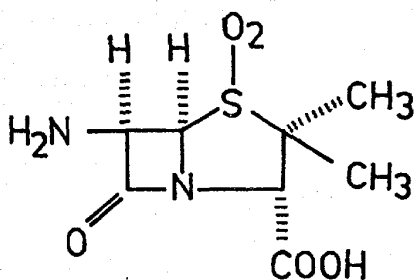
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy persavként m-klór-peroxi-benzoésavat alkalmazunk. (Elsőbbség: 1980. 12. 11.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyenge tercier aminként kinolint alkalmazunk. (Elsőbbség: 1980. 01. 21.)

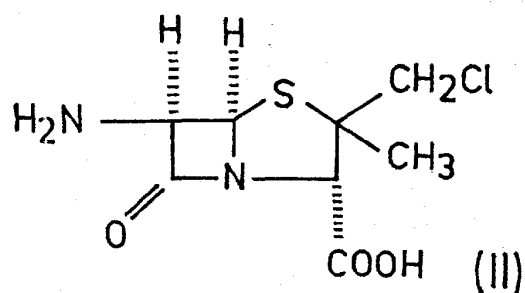
7. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként dioxánt alkalmazunk. (Elsőbbség: 1980. 01. 21.)

8. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy persavként m-klór-peroxi-benzoésavat alkalmazunk. (Elsőbbség: 1980. 01. 21.)

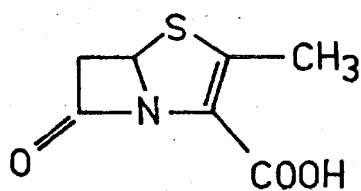
6 db ábra



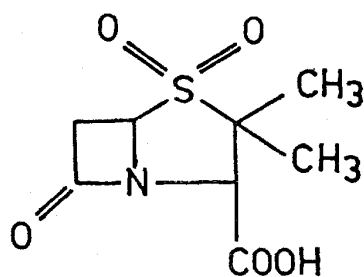
(I)



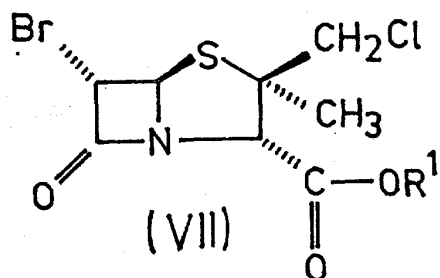
(II)



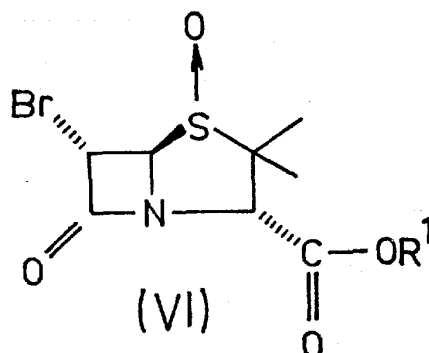
(III)



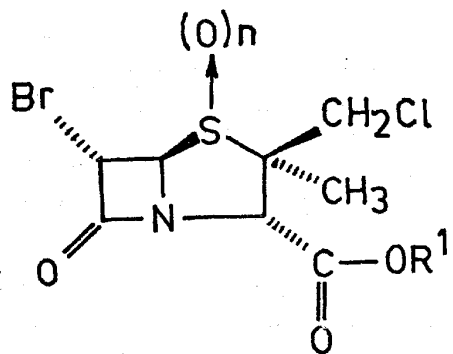
(IV)



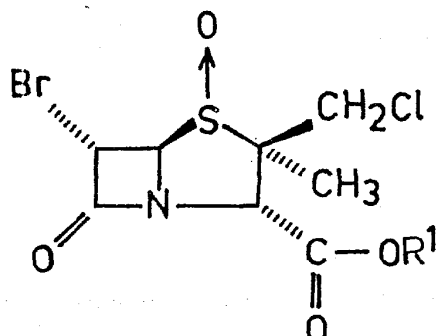
(VII)



(VI)

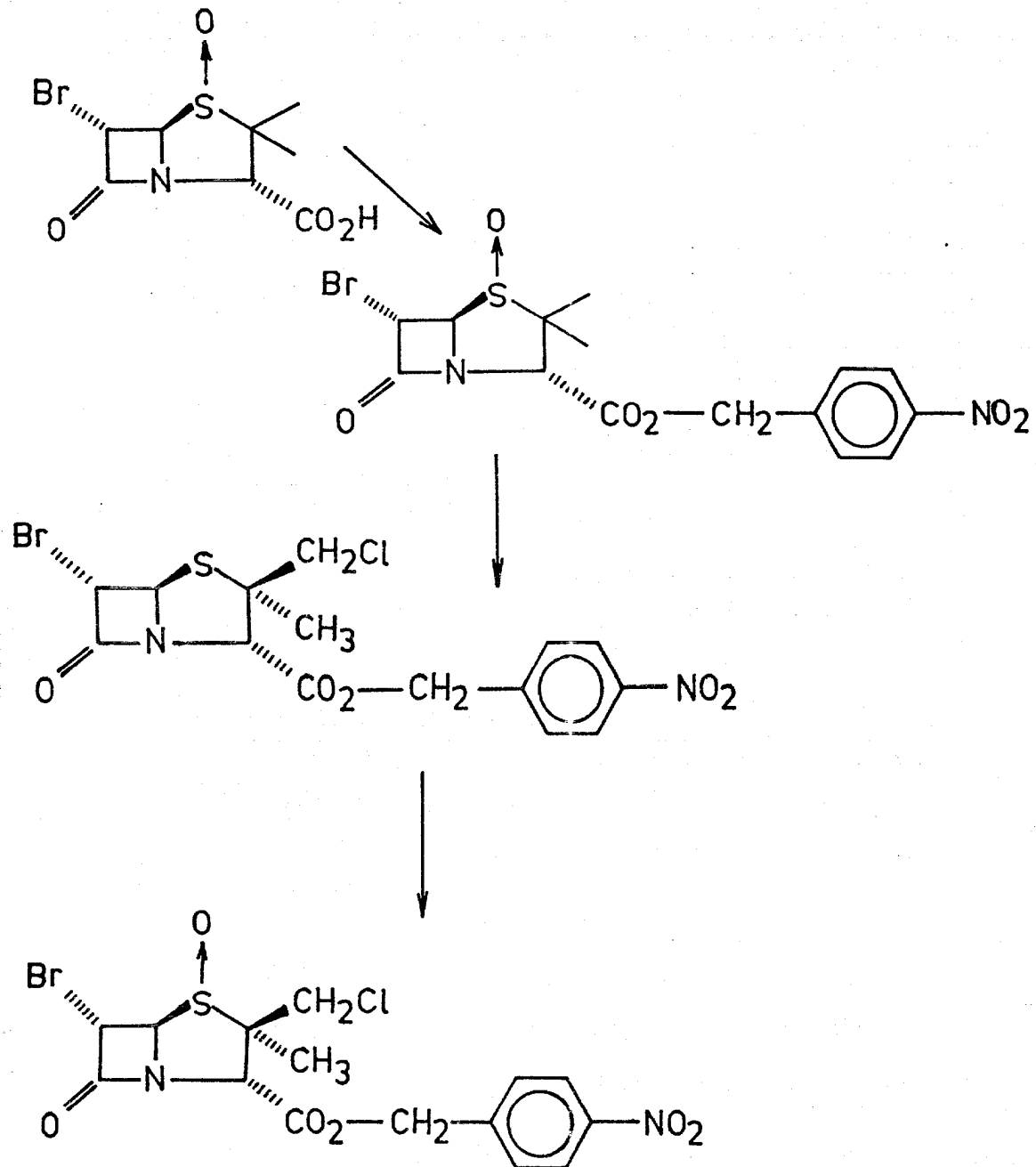


(V)

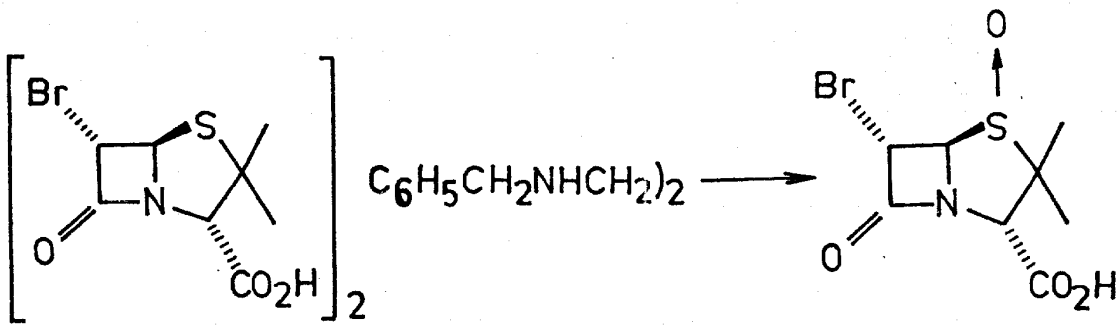


(VIII)

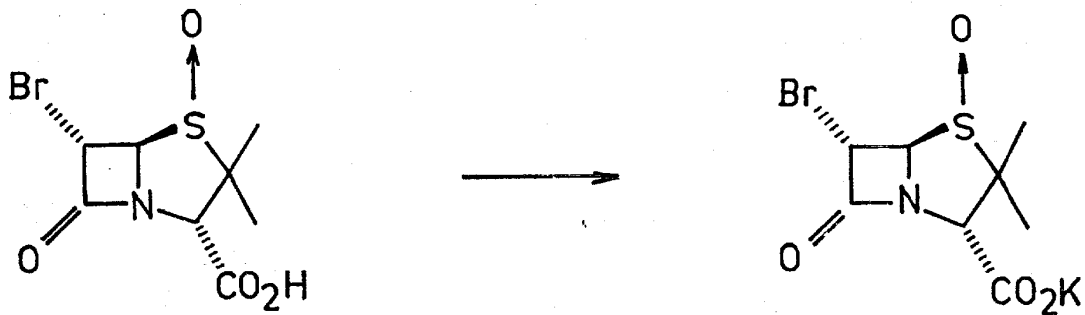
1. reakcióvázlat



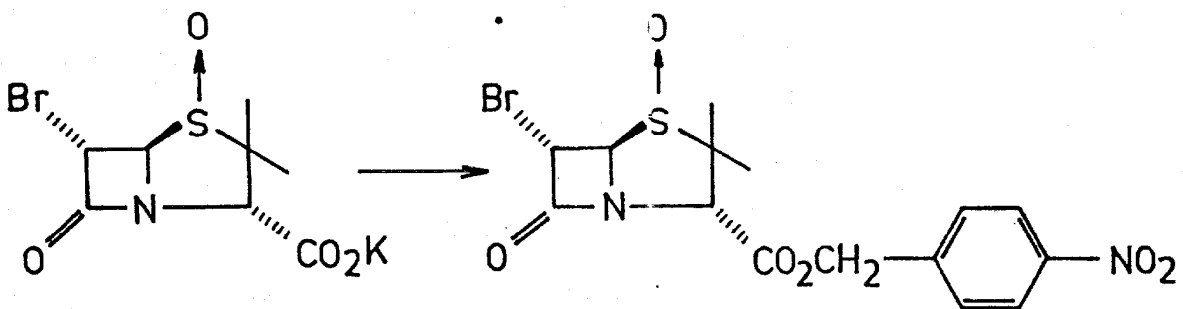
2. reakcióvázlat



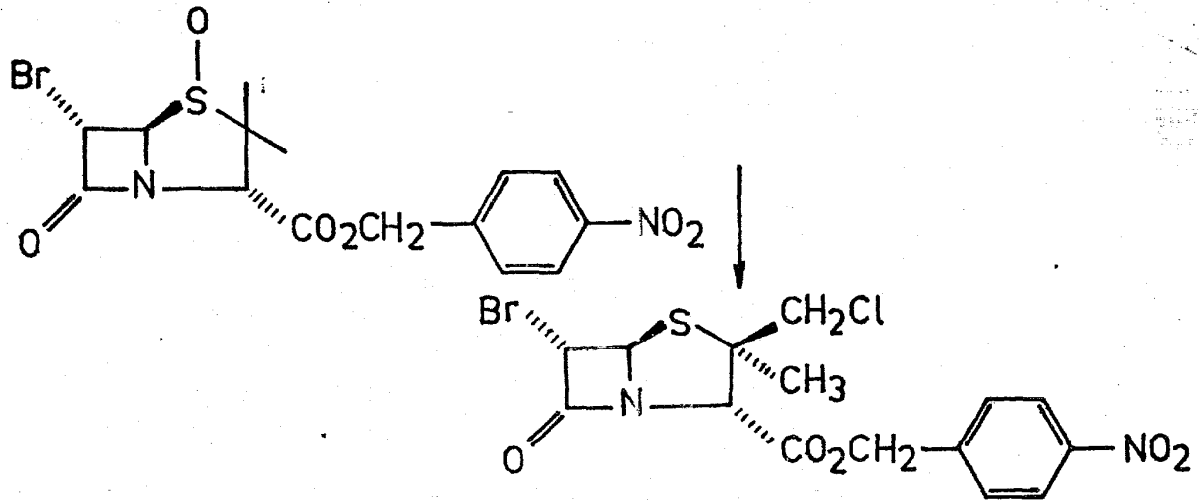
3. reakcióvázlat



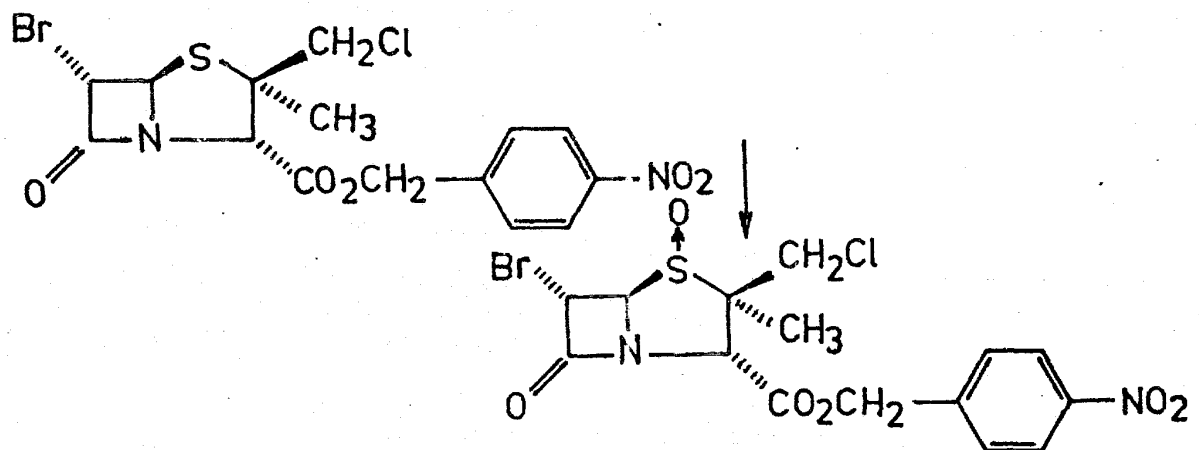
4. reakcióvázlat



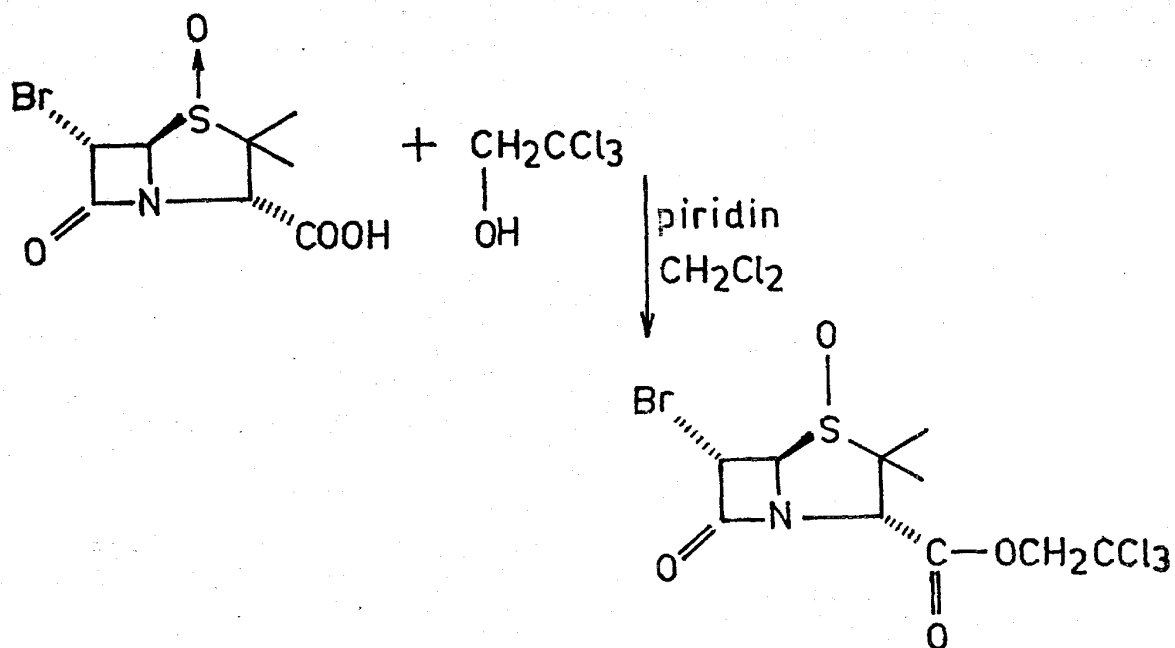
5. reakcióvázlat



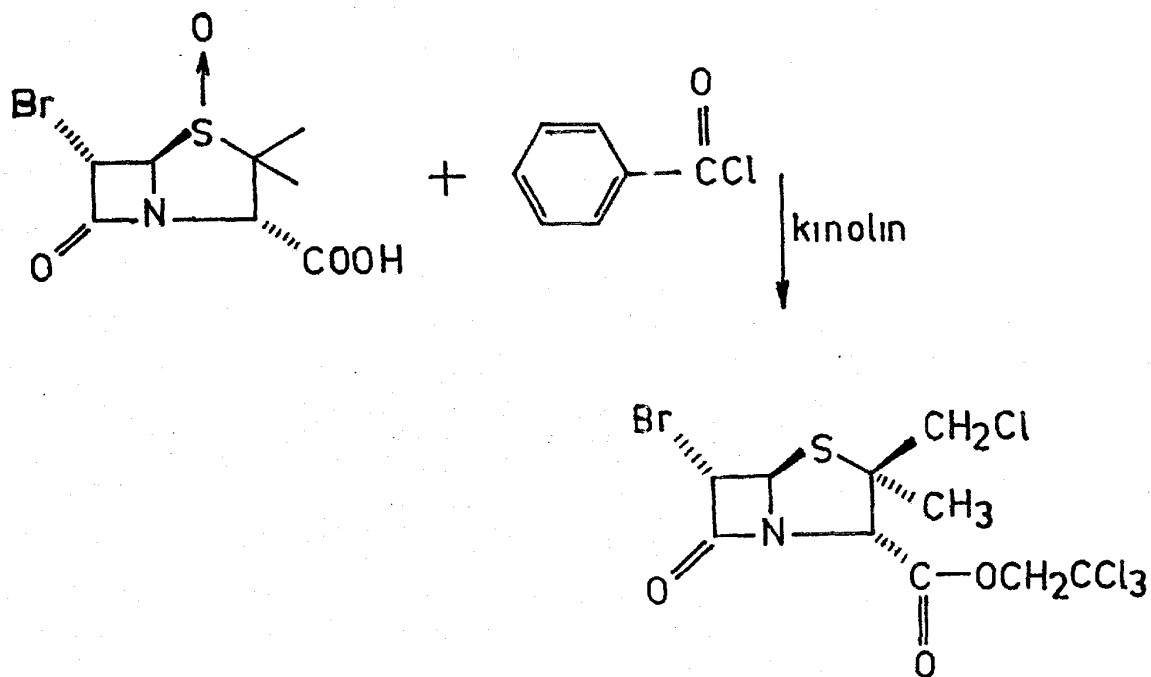
6. reakcióvázlat



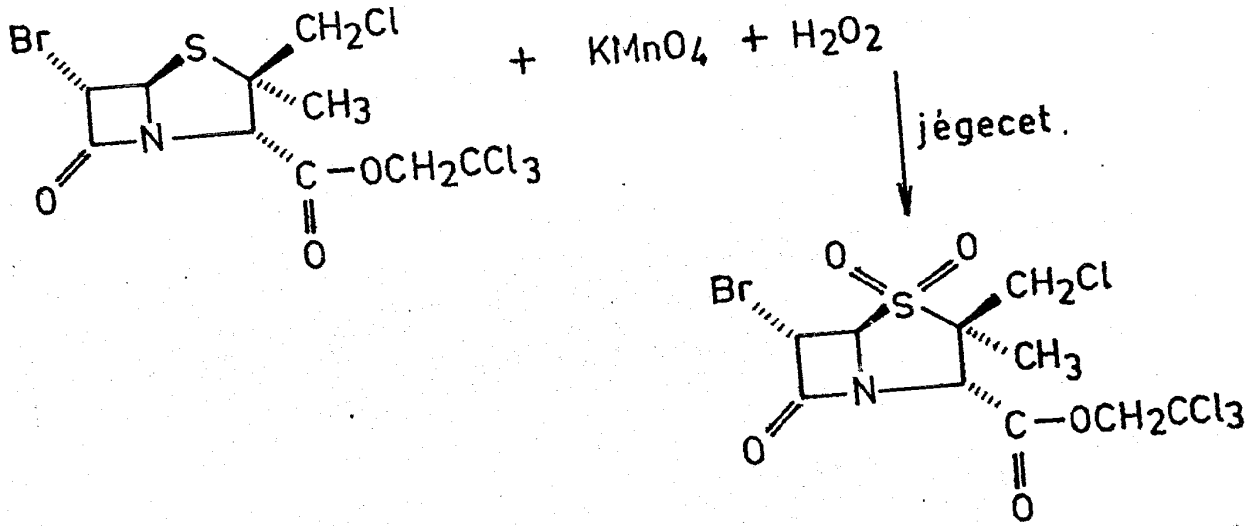
7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat



9.reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet