



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 07.02.1973 (P. 160625)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.1974

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

MKP C07d 99/24

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 501/10.

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Wojciech Gruszecki, Barbara Stefańska,  
Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

## Sposób otrzymywania estrów acetoksymetylowych cefalosporyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów acetoksymetylowych cefalosporyn, polegający na transformacji odpowiednich pochodnych penicylin.

Rozwiązania patentowe, obejmujące reakcję transformacji dotyczą katalizatorów jak monofosforan pirydyny, bezwodnik octowy, kwas p-toluenosulfonowy, wnoszących postęp techniczny, substratów, zawierających specyficzną ochronę grupy karboksylowej, korzystną w tej reakcji, gdyż bez stosowania ochrony tej grupy w trakcie reakcji następuje jej dekarboksylacja, w wyniku której uzyskuje się produkty nieaktywne oraz substratów zawierających ochronę grupy aminowej — różne rodzaje acyli.

Dotychczas znany sposób otrzymywania cefalosporyn z penicylin polega na ogrzewaniu sulfotlenku penicyliny lub jej niektórych pochodnych w obecności katalizatora o charakterze kwasu. W wyniku reakcji następuje rozszerzenie pierścienia dwuhydrodiazolowego penicyliny z utworzeniem dezacetoksycefalosporyny.

Najbardziej zbliżonym do proponowanego sposobu jest znany z patentu US nr 3.275.625 sposób otrzymywania estrów dezacetoksycefalosporyn, polegający na tym, że sulfotlenki estrów penicylin ogrzewa się w obecności katalitycznych ilości związków o charakterze kwasów Lewis'a.

Wydajność reakcji zależy głównie od zastosowania odpowiedniej ochrony grupy karboksylowej w wyjściowym sulfotlenku penicyliny. W przypad-

2

ku zastosowania do ochrony grupy karboksylowej estru metylowego sulfotlenku penicyliny, wydajność reakcji wynosi 15%, zaś przy zastosowaniu estru 2,2,2-trójchloroetylowego sulfotlenku penicyliny, wydajność jest rzędu 70%.

Niedogodnością opisanych sposobów jest brak aktywności biologicznej estrów, stosowanych do ochrony grupy karboksylowej, a tym samym konieczność ich selektywnego odblokowywania w innej reakcji, celem uzyskania antybiotyków z wolną grupą karboksylową o cennych własnościach biologicznych. Operacja ta jest bardzo trudna, a często również niemożliwa i łączy się ze znacznymi stratami, jak również zwiększa czaso- i pracochłonność syntezy.

Sposób otrzymywania estrów acetoksymetylowych cefalosporyn o wzorze 1, w którym R oznacza podstawnik fenyloacetylowy lub fenoksyacetylowy, polegający na transformacji pochodnych penicylin w obecności katalizatorów takich, jak monofosforan pirydyny, bezwodnik octowy lub kwas p-toluenosulfonowy, korzystnie bezwodnik octowy, w podwyższonej temperaturze, według wynalazku charakteryzuje się tym, że transformacji poddaje się estry acetoksymetylowe sulfotlenków penicylin o wzorze 2, gdzie R ma podane wyżej znaczenie.

Wynalazek nasz stanowi część procesu ogólnego, polegającego na reakcji Morin'a odkrytej w 1963 r. (J. Am. Chem. Soc. 85, 1896) i opatentowanej w 1966 roku — Patent US nr 3.275.625. Na podstawie licz-

nych doniesień literaturowych i rozwiązań patentowych stwierdzono, że na wydajność i efektywność tej reakcji między innymi wybitnie wpływa część estrowa w substracie, tj. w sulfotlenku penicyliny. Istotą naszego wynalazku jest odkrycie, że estry acetoksymetylowe sulfotlenków penicylin naturalnych doskonale nadają się jako ochrona grupy karboksylowej w reakcji transformacji penicylin do cefalosporyn.

Efektom nieoczekiwanym, niemożliwym do przewidzenia odnośnie następnego stopnia reakcji jakim jest transformacja jest trwałość końcowego produktu. W porównaniu z innymi estrami należało się spodziewać, że będzie on mniej trwały. Tymczasem w warunkach reakcji izolacji i w dalszych operacjach okazało się, że jest on odporny i trwały, a tym samym stanowi doskonałą ochronę grupy karboksylowej. Świadczy o tym brak zanieczyszczeń utrudniających jego izolację z mieszaniny po reakcyjnej, a tym samym łatwość krystalizacji oraz sensowna wydajność tej reakcji.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na otrzymaniu estrów acetoksymetylowych cefalosporyn posiadających aktywność biologiczną *in vivo*, równą aktywności odpowiadających im cefalosporyn z wolną grupą karboksylową. Uzyskane estry mogą służyć jako materiał wyjściowy do otrzymywania cefalosporyn z wolną grupą karboksylową. Ponadto, substancje wyjściowe do otrzymywania estrów są często produktami handlowymi, jak np. ester acetoksymetylowy penicyliny benzylowej oraz są proste do otrzymywania z dużą wydajnością i czystością. Są na tyle trwałe, że ulegają transformacji do estrów acetoksymetylowych cefalosporyn z dużą wydajnością, zaś produktem reakcji jest stała substancja krystaliczna, łatwo izolowana ze środowiska reakcji. Również uzyskane estry są stosunkowo łatwe do shydrolizowania i to zarówno chemicznie, jak i biologicznie, przez co stanowią doskonałą ochronę grupy karboksylowej. Fakt, że estry te ulegają hydrolizie enzymatycznej stwarza możliwość stosowania ich wprost jako latentnych form antybiotyku.

Sposób otrzymywania estrów acetoksymetylowych według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. a) Do roztworu 4,05 g (10 mmoli) estru acetoksymetylowego kwasu 6-fenylacetamidopenicylanowego w 40 ml chloroformu chłodzonego wodą z lodem dodaje się w ciągu 10 minut roztwór 1,4 g (10 mmoli) kwasu nadbenzoesowego w chloroformie. Miesza się w tej temperaturze dalsze 2 godziny, po czym mieszaninę przemywa się 5% roztworem kwaśnego węgla sodu, następnie wodą, osusza i odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 126° w ilości 3,7 g — 90% wydajności w przeliczeniu na S-tlenek estru acetoksymetylowego penicyliny benzylowej. Widmo w podczerwieni wykazuje następującą absorpcję w  $\mu$ : 5,62; 5,78; 6,06; 6,37 (odpowiednio dla karbonyli  $\beta$ -laktamu, estrowego, acetoksy- i amidowego).

b) Mieszaninę 2,7 g S-tlenku soli trójetyloamoniowej kwasu 6-fenylacetamidopenicylanowego i 4,5 ml octanu bromometylu w 10 ml dwumetylo-

formamidu wytrząsa się przez noc, a następnie wylewa do wody. Ekstrahuje się chloroformem, odparowuje, pozostałość przemywa kilkakrotnie wodą przez dekantację, osusza i krystalizuje z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru. Otrzymuje się 1,6 g estru acetoksymetylowego S-tlenku penicyliny benzylowej o temperaturze topnienia 126°C. Widmo w podczerwieni identyczne z próbką otrzymaną w przykładzie Ia.

c) 2,1 g (5 mmoli) estru acetoksymetylowego S-tlenku kwasu 6-fenylacetamidopenicylanowego otrzymanego według przykładu Ia lub b rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu zawierającego 2,45 g (24 mmoli) bezwodnika kwasu octowego wstępnie ogrzanego do 130°C. Mieszaninę ogrzewa się przez godzinę w tej temperaturze, po czym odparowuje próżniowo rozpuszczalnik i nadmiar katalizatora. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml benzenu, przemywa kilkakrotnie wodą, zagęszcza się do mniejszej objętości i chromatografuje na kolumnie z Florisilem. Eluuje się mieszaniną benzen — octan etylu 3:2. Frakcję zawierającą produkt zagęszcza się, dodaje eteru i odsacza osad. Krystalizuje się go z mieszaniny octanu etylu i eteru. Otrzymuje się 0,6 g (30%) substancji o temperaturze topnienia 184°C. Jest to ester acetoksymetylowy kwasu 7-fenylacetamidopenicylanowego-3-metylo-3-cefem-4-karboksylowego. Widmo w podczerwieni wykazuje absorpcję w  $\mu$ : 5,68; 5,78; 6,06; 6,47; 3,05 (odpowiednio dla karbonyli  $\beta$ -laktamu, estrowego, acetoksy, amidowego oraz amidu NH).

Widmo otrzymane metodą magnetycznego rezonansu jądrowego w  $\text{CDCl}_3$  wykazuje następujące pasma: 2,25 (s, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , acetoksy —  $\text{CH}_3$ ); 3,24 (dd, 2H,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ); 3,55 (s, 2H —  $\text{CH}_2$ ); 4,87 (d, 1H,  $\text{C}_7\text{H}$ ); 5,60—5,85 (3 nakładające się d, 3H, ester —  $\text{CH}_2$  —  $\text{C}_6\text{H}$ ); 6,27 (d, 1H, amid H); 7,24 (s, 5H, aromat H).

Przykład II. a) Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się sulfotlenek estru kwasu 6-fenoksycetamidopenicylanowego z wydajnością powyżej 90%. Widmo w podczerwieni wykazuje dla karbonyli  $\beta$ -laktanu absorpcję 5,6  $\mu$ .

b) 2,2 g (3 mmoli) estru acetoksymetylowego S-tlenku kwasu 6-fenoksycetamidopenicylanowego otrzymanego według przykładu IIa, rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu zawierającego 2,4 g (24 mmoli) bezwodnika kwasu octowego wstępnie ogrzanego do 130°C. Mieszaninę ogrzewa się przez godzinę w tej temperaturze, po czym odparowuje próżniowo rozpuszczalnik i nadmiar katalizatora. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml benzenu, przemywa kilkakrotnie wodą, zagęszcza do mniejszej objętości i chromatografuje na kolumnie z Florisilem. Eluuje się mieszaniną: benzen — octan etylu 3:2. Frakcję zawierającą produkt zagęszcza się, dodaje eteru i odsacza osad. Krystalizuje się go z mieszaniny octanu etylu i eteru. Otrzymuje się 0,5 g estru acetoksymetylowego fenoksymetylo-dezacylocefalosporyny. Widmo w podczerwieni wykazuje absorpcję 5,7  $\mu$  ( $\beta$ -laktam).

Przykład III. 1,266 g (3 mM) estru acetoksymetylowego sulfotlenku penicyliny benzylowej ogrzewa się w mieszaninie z 50 mg odwodnionej kwasu fosforowego, 0,02 ml bezwodnej pirydyny

i 10 ml suchego dioksanu. Ogrzewanie prowadzi się do wrzenia, a zawracany kondensat par rozpuszczalnika odwadnia się na nasadce zawierającej sita molekularne o kapilarach 4Å. Po 5 godzinach ogrzewania cały sulfotlenek przechodzi w cefalosporynę. Ciemną mieszaninę odparowuje się do konsystencji żywicy i krystalizuje 80% etanolem. Otrzymuje się 1,03 g krystalicznego produktu, co stanowi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Do 4,22 g (10 mM) estru acetoksymetylowego sulfotlenku penicyliny benzylowej w 20 ml dioksanu dodaje się 190 mg kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa w warunkach podanych w przykładzie I. Po 10 godzinach reakcji odparowana mieszanina o konsystencji ciemnej żywicy

krystalizowana z etanolu daje 2,46 g krystalicznego produktu, co stanowi 61% wydajności teoretycznej.

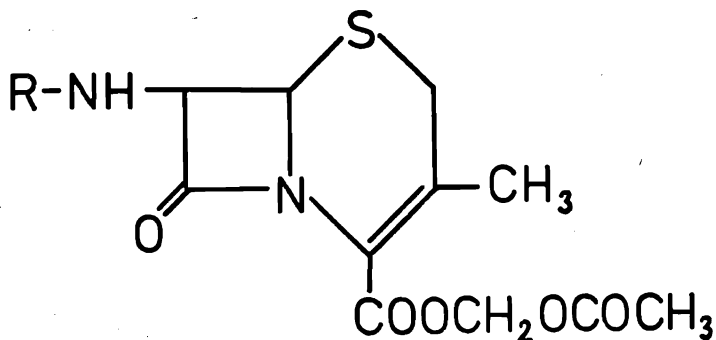
#### Zastrzeżenie patentowe

5 Sposób otrzymywania estrów acetoksymetylowych cefalosporyn o wzorze 1, w którym R oznacza podstawnik feniloacetylowy lub fenoksyacetylowy, polegający na transformacji pochodnych penicylin w obecności katalizatorów takich, jak monofosforan pirydyny, bezwodnik octowy lub kwas p-toluenosulfonowy, korzystnie bezwodnik octowy, w podwyższonej temperaturze, **znamienny tym**, że transformacji poddaje się estry acetoksymetylowe sulfotlenków penicylin o wzorze 2, gdzie R ma podane

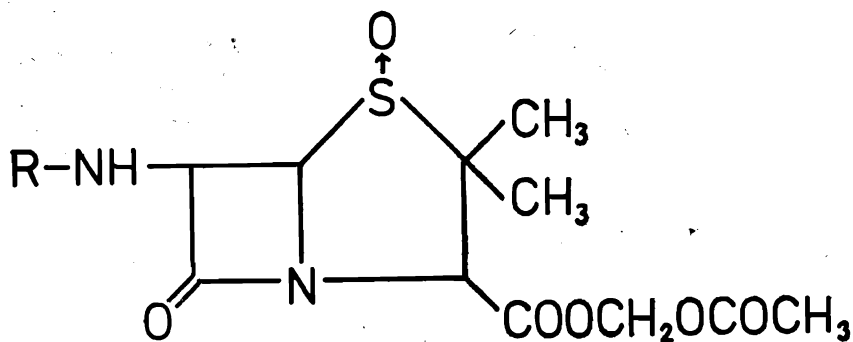
10

15

wyżej znaczenie.



wzór 1



wzór 2