

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 90581

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

MKP C07d 99/14

Zgłoszono: 10.11.70 (P. 144350)

Pierwszeństwo: 11.11.69 dla zastrz. 1;  
08.07.70 dla zastrz. 2 i 3  
Wielka Brytania.

Int. Cl<sup>2</sup>. C07D 499/10

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

CAPIELNIA

Urząd Patentowy  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Løvens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab,  
Ballerup (Dania)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają alifatyczny rodnik węglowodorowy, rodnik aryloalkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy lub rodnik alkilowy, podstawiony grupą heterocykliczną, albo  $R_1$  i  $R_2$  razem z atomem azotu tworzą układ pierścieniowy, a  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową lub podstawioną grupę hydroksylową ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

W szczególności  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają alifatyczny rodnik węglowodorowy, w którym łańcuch węglowy może być prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony, jak np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, drugorzędowy butyl, trzeciorzędowy butyl, pentyl, heksyl, dodecyl, allil, butenyl, pentenyl, propargil; aryl jedno- lub dwupierścieniowy, jak np. fenyl lub naftyl, jedno lub dwucykliczny aryloalkil, jak np. benzyl, fenyloetyl, 1-lub 2-naftylometyl; cykloalkil lub cykloalkiloalkil, w którym grupa cykloalkilowa zawiera 3–10 atomów węgla w pierścieniu i jest nasycona albo ma jedno lub dwa podwójne wiązania, np. cyklopentyl, cykloheksyl, 1-adamantyl, 1-dwucyklo[2,2,2]oktyl, cyklopentenyl i cykloheksenyl, cyklopentenylometyl, cykloheksylometyl, cyklopentenylometyl, cykloheksenylometyl i inne lub rodnik alkilowy podstawiony grupą heterocykliczną, w którym grupa heterocykliczna jest mniej lub bardziej uwodorniona i zawiera w pierścieniu 5–10 atomów, w tym atomy tlenu, siarki lub azotu, np. pirydyl, pirazynyl, pirymidyl, pirolidyl, piperidyl, morfolinyl, tiazynyl, furyl, tienyl, chinolil, w których heteroatomy znajdują się w dowolnych pozycjach,  $R_1$  i  $R_2$  razem z atomem azotu mogą tworzyć grupy heterocykliczne, zawierające 5–10 atomów, przy czym w pierścieniu mogą występować jeszcze inne heteroatomy, takie jak siarka, tlen lub azot, tworząc mniej lub bardziej nasycone układy pierścieniowe, jak np. piperydyl, morfolinyl, sześciowodoro-1H-azepinyl-1 lub sześciowodoro-1(2H)-azocynyl. Rodniki  $R_1$  i  $R_2$  mogą być również podstawione atomami chlorowca, alkilem, hydroksylem, alkoksylem, grupą tioalkilową, acylową, grupami karboksylową, karboalkoksylową, karbamyłową, cyjanową lub sulfonyłową oraz grupą aminową lub podstawioną aminową.

W szczególności  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową lub podstawioną grupę hydroksylową,  $OR_4$ , w której  $R_4$  oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy, rodnik alkilowy, podstawiony grupą cyjanową lub rodnik acyloksymetylowy, w którym część acylowa jest grupą alifatyczną.

Związki o wzorze ogólnym 1 można izolować jako takie lub w postaci soli z farmaceutycznie dopuszczalnym kwasem, takim jak kwas solny, fosforowy, azotowy, p toluenosulfonowy, octowy, propionowy, cytrynowy, winowy, maleinowy i inne. Jeżeli  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową, to związki o wzorze ogólnym 1 można izolować jako związek amfoteryczny lub też jako sól, jak np. sole metali alkalicznych oraz sole amonowe, aminowe lub też sole z mocnymi kwasami.

Sposób według wynalazku obejmuje wytwarzanie wszystkich możliwych izomerycznych postaci związku o wzorze ogólnym 1, zależnie od różnych podstawników, podczas gdy część związku, pochodząca od kwasu 6-aminopenicylanowego, posiada konfigurację taką, jaką ma kwas 6-aminopenicylanowy, otrzymany metodą fermentacji.

Związki, wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają silne działanie przeciwbakteryjne, zwłaszcza wobec gram-ujemnych bakterii i szczególnie niską toksyczność. Działanie to jest wyjątkowe, ponieważ dotychczas tylko pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego, podstawione jedynie grupą acylową w grupie 6-aminowej wykazywały działanie przeciwbakteryjne. Również działanie na bakterie gram-dodatnie, wrażliwe na penicylinę, jest mniejsze, niż działanie penicyliny benzylowej i  $\alpha$ -aminobenzylowej, podczas gdy działanie na gram-ujemne bakterie, jak np. gatunki coli i salmonella, jest wielokrotnie większe niż, np penicyliny benzylowej i  $\alpha$ -aminobenzylowej.

Tablica 1. przedstawia widma przeciwbakteryjne kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego, jako chlorowodoru i dwuwodzianu (w tablicy zwanego FL 1060) w porównaniu z penicyliną  $\alpha$ -aminobenzylową (ampicyliną w skrócie: Amp) oraz z penicyliną benzylową (w tablicy zwaną G-Pen.)  $IC_{50}$  oznacza stężenie wymagane dla uzyskania 50% hamowania wzrostu bakterii.

Tablica 1

Szczepy gram-dodatnie i gram-ujemne	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	FL 1060	Amp.	G-Pen.
1	2	3	4
Staph. aureus, wrażliwe na penicylinę	5,0	0,025	0,016
Staph. aureus, wytwarzający penicylinazę	>100	130	100
Diplococcus pneumoniae EA	3,2	0,01	0,01
Streptococcus pyogenes	0,50	0,013	0,008
Streptococcus faecalis E13	>100	0,79	3,2
Corynebacterium xerosis FF	1,6		0,013
Listeria monocytogenes FF	50	0,10	0,10
Erysipelothris insidiosa FU	20	0,040	0,025
Bacillus subtilis KA2	5,0	0,025	0,010
Bacillus megatherium KD	0,50		0,016
Pseudomonas aeruginosa	100	100	100
Vibrio comma	0,40	0,40	0,79
Alcaligenes faecalis	0,63	0,50	1,6
Escherichia coli, przeciążenie 36 szczepów	0,089	2,2	32
Escherichia coli HA2 szczep Leo	0,016	2,0	32
Klebsiella pneumoniae, przeciętnie 12 szczepów	0,65	26	29
Proteus, przeciętnie 8 szczepów	0,23	1,3	5,4
Salmonella paratyphi A	0,13	0,4	3,2
Salmonella schottmuelleri	0,063	0,63	3,2
Salmonella typhimurium	0,063	0,50	2,5
Salmonella abortusovae	0,040	0,25	2,5

1	2	3	4
Salmonella hirschfeldii	0,016	0,079	0,13
Salmonella choleraesuis	0,16	0,32	1,6
Salmonella typhosa	0,079	0,32	2,0
Salmonella enteritidis	0,16	0,63	5,0
Shigella dysenteriae	0,16	0,63	5,0
Shigella flexneri	0,050	0,79	10

W tablicy 2 podano aktywność szeregu związków, otrzymanych sposobem według wynalazku, działających wobec szczepu *Escherichia coli* HA2 Leo z tablicy 1.

Tablica 2

Przykład	Związki o wzorze ogólnym 1			IC <sub>50</sub> (μg/ml)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
XV	etyl	etyl	OH	0,10
XVII	etyl	izopropyl	OH	0,05
XXII	metyl	cyklopentyl	OH	0,05
XXIII	metyl	cykloheksyl	OH	0,13
XXVII	metyl	benzyl	OH	0,50
		R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-		
XXXIII	piperydył-1		OH	0,05
XXXVI	4-metylopiperydył-1		OH	0,05
XXXVII	2,6-dwumetylopiperydył-1		OH	0,08
XL	sześciodoro-1(2H)-azocynyl		OH	0,016

Związki, wyszczególnione w tablicy 2, otrzymywano metodą enzymatycznej hydrolizy odpowiednich estrów, opisanych w przykładach, w wyniku działania 20% surowicy mysiej w temperaturze 37°C, w ciągu 90 minut.

Badania *in vitro* tych związków wskazują na to, że ich aktywność jest 2000 razy większa od aktywności penicyliny benzylowej oraz 100 razy większa od aktywności penicyliny α-aminobenzylowej w działaniu na bakterie coli, natomiast na bakterie salmonella aktywności są odpowiednio 50 i 10 razy większe. Dla określonych celów leczniczych korzystne jest stosowanie wolnych kwasów lub ich soli, zaś dla innych celów lepiej jest stosować łatwo hydrolizujące estry, które są hydrolizowane w organizmie na drodze chemicznej lub enzymatycznej do odpowiednich wolnych kwasów. W innych przypadkach estry słabiej hydrolizujące są lepsze dla właściwego rozprowadzenia w organizmie.

W pewnych przypadkach estry acyloksymetylowe są absorbowane lepiej po doustnym podaniu, niż odpowiednie wolne kwasy. Estry te po zaabsorbowaniu hydrolizowane są przez enzymy krwi i tkanek, co powoduje uwalnianie odpowiednich wolnych kwasów, które w ogóle wykazują silniejsze działanie przeciwbakteryjne, niż estry.

Jak wspomniano już, toksyczność tych związków jest bardzo niska. Nie zaobserwowano objawów toksycznych w badaniach makroskopowych, biochemicznych, czy też hematologicznych po podaniu doustnym szczurom 600 mg/kg estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metyloaminó]-penicylanowego w ciągu 55 dni, lub po podaniu doustnie psom 200 mg/kg tego związku w ciągu 47 dni.

Sposobem według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się w reakcji reaktywnej pochodnej amidu o wzorze ogólnym 2 lub tioamidu o wzorze ogólnym 4, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, z pochodną kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_4$  ma wyżej podane znaczenie lub też z estrem siliłowym kwasu 6-aminopenicylanowego. W tym ostatnim przypadku, w celu otrzymania związków o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_3$  oznacza grupę OH, po reakcji powinna nastąpić solwoliza. Związki te można otrzymać również przez rozszczepienie innych estrów.

Substancje wyjściowe o wzorach ogólnych 2 i 4 są znane lub można je otrzymać zgodnie ze znanymi metodami, opisanymi w podręcznikach.

Amidy o wzorze ogólnym 2 można znanymi metodami przeprowadzać w reaktywne pochodne, takie jak chlorowcowe pochodne amidów kwasowych, kompleksy amidów kwasowych z siarczanem dwualkilowym lub też w acetale amidów kwasowych. Jako chlorowcowe pochodne amidów korzystnie stosuje się chlorki lub bromki, a otrzymuje się je, traktując amidy środkami chlorowcującymi. Korzystnie jest stosowanie środków chlorowcujących, które podczas reakcji tworzą gazowe produkty uboczne, takie jak fosgen, halogenki oksalilowe lub tionylowe, jak również szereg innych. Reakcję można prowadzić w obojętnych suchych rozpuszczalnikach organicznych, takich jak eter lub toluen, w których halogenki amidu, w większości przypadków, są nierozpuszczalne i w których można je oddzielić metodą sączenia po zakończeniu reakcji. Halogenki amidów są higroskopijne i raczej nietrwałe i dlatego lepiej stosować je w następnym etapie bez oczyszczania.

Kompleksy amidu kwasu mrówkowego z siarczanem dwualkilu można otrzymywać przez traktowanie amidów siarczanem dwualkilowym, korzystnie siarczanem dwumetylowym, w dobrze znanych warunkach. Traktując kompleksy amidu kwasu mrówkowego z siarczanem dwualkilowym niższymi alkoholami sodu, takimi jak metanolan sodowy otrzymuje się acetale amidu kwasu mrówkowego o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a  $R_4$  oznacza niższy rodnik alkilowy. otrzymane acetale można zastosować w następnym etapie.

Jeżeli jako związki wyjściowe stosuje się pochodne tioamidu kwasu mrówkowego, to w reakcji z halogenkami alkilowymi, np. z jodkiem niższego alkilu, otrzymuje się reaktywną pochodną w postaci kompleksu tioamidu kwasu mrówkowego z halogenkiem alkilu. Reakcja ta znana jest dobrze z literatury fachowej.

Warunki reakcji pochodnej amidowej ze związkiem o wzorze ogólnym 3 zależą od użytych reagentów. Jeżeli stosuje się acetale amidu kwasu mrówkowego w reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 3, to temperatura reakcji zależy od reagentów. Reakcja przebiega w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, jak np. w eterze. Jeżeli stosuje się chlorowcowe pochodne amidu kwasu mrówkowego, kompleksy z siarczanem dwualkilowym lub też kompleksy tioamidu kwasu mrówkowego z halogenkiem alkilu, to reakcję prowadzi się również w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, które są pozbawione wody i wolne od śladów alkoholi, korzystnie w chloroformie, w którym składniki reakcji są rozpuszczalne. Można również stosować rozpuszczalniki, w których substancje wyjściowe są nierozpuszczalne, np. eter. Reakcję prowadzi się w czasie oziębienia i w obecności co najmniej jednego równoważnika trzeciorzędowej aminy, np. trójmetyloaminy, trójetyloaminy, N,N-dwuzopropylloetyloaminy lub N-metylomorfoliny. W przypadku, gdy stosuje się jeden równoważnik trzeciorzędowej aminy, produktem reakcji będzie sól, jeżeli stosuje się halogenek amidu kwasowego, natomiast jeżeli użyje się kompleksy siarczanu dwualkilowego i kompleksy tioamidu z halogenkiem alkilu, produktem reakcji będą pochodne kwasu  $R_1, R_2$ -amidynopenicylanowego.

Czas reakcji zależy od użytych w procesie reagentów, temperatury i rozpuszczalników. W przypadku, kiedy  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową, korzystne jest chronić grupę karboksylową w postaci estru trójmetylosililowego lub dwuestru dwumetylosililowego, które łatwo dają się rozszczepiać po zakończeniu reakcji. Reakcję tę prowadzi się korzystnie z acetalem amidu kwasowego. Sposób otrzymywania estrów siliłowych kwasu 6-aminopenicylanowego znany jest z piśmiennictwa. Estry siliłowe kwasu amidynopenicylanowego rozszczepia się najlepiej metodą hydrolizy lub alkoholizy prowadzonej w łagodnych warunkach.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się w reakcji aminy o wzorze ogólnym  $HNR_1R_2$ , w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie z reaktywną pochodną estru kwasu 6-formamidopenicylanowego, otrzymaną w reakcji związku o wzorze ogólnym 3 z eterem 1,1-dwuchlorowcodwumetylowym, korzystnie z eterem 1,1-dwuchlorodwumetylowym, w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej. Reakcję można przeprowadzić bez izolowania produktu pośredniego, który to produkt jest przypuszczalnie pochodną metoksymetylenową związku o wzorze ogólnym 3. Reakcję prowadzi się w temperaturze niższej od pokojowej lub w temperaturze pokojowej w obojętnym rozpuszczalniku, np. w chloroformie.

Produkty reakcji o wzorze ogólnym 1 izoluje się i oczyszcza zwykłymi metodami i otrzymuje się w stanie wolnym lub w postaci soli. Wolny kwas ( $R_3 = OH$ ) można otrzymać z pewnych estrów metodą hydrolizy enzymatycznej lub łagodnej wodorolizy, a jeżeli produktem reakcji jest wolny kwas, to estry otrzymuje się sposobami znanymi z piśmiennictwa.

Związki o wzorze ogólnym 3 są częściowo znane i można je otrzymywać metodą estryfikacji kwasu 6-aminopenicylanowego lub chronionego kwasu 6-aminopenicylanowego takiego, jak jego pochodna 6-trójfenylo-metylowa. Po reakcji grupę trójfenylo-metylową odszczepia się w warunkach nie uszkadzających pierścienia laktamowego. Można je również otrzymać metodą estryfikacji powszechnie przemysłowo stosowanych penicylin, po czym boczny łańcuch acylowy można odszczepić chemicznie lub enzymatycznie tak, żeby nie uszkodzić grupy estrowej.

Związki o wzorze ogólnym 1 są dobrze tolerowane przez organizm. Związki, w których  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową podaje się korzystnie pozajelitowo, w postaci łańcuchowego roztworu wodnego. Jeżeli stosuje się estry, lepiej jest podawać je doustnie jako takie, albo w postaci soli, które można mieszać ze stałym nośnikiem i/lub substancjami pomocniczymi. W takich kompozycjach proporcja substancji aktywnej terapeutycznie do nośnika i substancji pomocniczej mieści się w granicach 1–95%. Kompozycje te można przygotowywać w postaci form farmaceutycznych, takich jak tabletki, pigułki, drażetki, kapsułki i roztwory. Do kompozycji tych można użyć odpowiednich organicznych lub nieorganicznych, stałych lub płynnych nośników, przeznaczonych do stosowania doustnego, pozajelitowego lub zewnętrznego. Odpowiednimi nośnikami są żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, talk, tłuszcze i oleje pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, guma, glikol polialkilenowy lub inne znane nośniki. Ponadto kompozycje mogą zawierać inne aktywne farmaceutycznie składniki, które można podawać odpowiednio razem ze związkami o wzorze ogólnym 1, w leczeniu chorób infekcyjnych tak, jak i inne odpowiednie antybiotyki.

Wygodnym sposobem jest podawanie tych leków w dawkach jednostkowych, zawierających substancję aktywną w ilości 0,025–1 g wolnego kwasu o wzorze ogólnym 1 ( $R_3 = OH$ ), a korzystnie 0,05–0,5 g. Pod pojęciem „dawka jednostkowa” rozumie się dawkę pojedynczą, którą można podawać pacjentom, a która stanowi stałą pojedynczą dawkę, obejmującą zarówno aktywną substancję, jak również jej mieszaninę ze stałym nośnikiem.

W postaci dawki jednostkowej związek może być podawany raz lub kilka razy dziennie przy zachowaniu odpowiednich przerw, w zależności od stanu pacjenta.

Tak więc, dawka dzienna powinna wynosić 0,2–5,0 g związku w przeliczeniu na wolny kwas.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki w ilości 200 mg chlorowodoru estru piwaloilooksymetylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo)-metylenoamino]-penicylanowego w 200 ml wody czterem osobom, uzyskany poziom leku we krwi przedstawiono w tablicy 3, w której cyfry wskazują stężenie odpowiedniego kwasu w osoczu w 4g/ml.

Tablica 3

Osoba	$\mu\text{g/ml}$ osocza					Wydzielanie z moczem w % stosowanej dawki		
	Godziny					0–6	6–24	0–24
	1/4	1/2	1	2	4			
DR	3,2	6,4	4,2	1,7	0,34	43	6,6	50
GK	2,1	3,8	4,2	2,0	0,29	53	2,7	56
BB	2,1	3,8	3,5	1,6	0,42	55	0,81	56
LT	2,1	5,1	3,3	1,3	0,34	45	1,1	46

Tabletki, zawierające chlorowodorek estru piwaloilooksymetylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego, składają się z następujących składników:

Chlorowodorek estru piwaloilooksymetylowego	
kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]	
-penicylanowego	350 g
Poliwinylopirolidon	10 g
Skrobia kukurydziana	40 g
Stearynian magnezu	4 g

Ester piwaloiloksymetylowy przeciera się przez sito o średnicy 1,0 mm i zwilża roztworem poliwinylpirlidonu w 150 ml rozpuszczalnika, składającego się z 1 części 96% etanolu i 19 części acetonu. Wilgotną masę przeciera się przez sito o średnicy oczek 0,1 mm i suszy w temperaturze 30°C na tacach lub w innych odpowiednich urządzeniach. Po odparowaniu rozpuszczalnika, granulat przesiewa się przez sito o średnicy oczek 0,7 mm i na końcu miesza się ze skrobią kukurydzianą i stearynianem magnezu. Granulat formuje się w tabletki o wadze 0,40 g, stosując stemple o średnicy 12 mm. Otrzymuje się tabletki z zawartością 0,35 g estru piwaloiloksymetylowego.

Preparat do iniekcji sporządza się, wprowadzając do jałowych fiolek po 250 mg uprzednio wyjąłowanego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego, rozpuszczonego w 5 ml jałowej wody.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

12,7 g N-formylosześciometylenoiminy rozpuszcza się w 250 ml suchego eteru. W czasie mieszania i oziębienia dodaje się kroplami 8,5 ml chlorku oksalilu w 50 ml suchego eteru. Mieszanie prowadzi się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorek amidu odsąca się, przemywa suchym eterem i umieszcza w eksykatorze. Z 27,5 g tosylanu estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego wytwarza się zawiesinę w 1500 ml octanu etylu, przy ciągłym mieszaniu i oziębieniu w łaźni z lodem. Następnie dodaje się 950 ml oziębionego w lodzie 2% wodnego roztworu kwaśnego węgla sodowego. Warstwę octanu etylu oddziela się i wytrząsa z 750 ml wody z lodem, zawierającej 25 ml wodnego 2% roztworu kwaśnego węgla sodowego, po czym suszy się siarczanem magnezu w temperaturze 0°C. Po przesączeniu roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w roztworze 15,5 ml suchej trójetyloaminy w 75 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu. Do roztworu tego dodaje się roztwór przygotowanego, jak wyżej, chlorku amidu, wkraplając go w temperaturze około -20°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Po tym czasie temperatura wzrasta do 0°C w ciągu 15 minut. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, po czym pozostałość miesza się z 750 ml eteru. nierozpuszczony chlorowodorek trójetyloaminy odsąca się, zaś przesącz znów odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrąca się ponownie z mieszaniny 200 ml acetonu i 150 ml wody. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 118,5-119,5°C,  $[\alpha]_D^{20} : +231^\circ$  (C = 1, w 96% etanolu). Substancję wyjściową N-formylosześciometylenoiminę o temperaturze wrzenia 111-112°C/10 mm Hg otrzymuje się z sześciometylenoiminy i chloralu.

Przykład II. Chlorowodorek estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-(N,N-dwumetyloformamidyno-N')penicylanowego.

5,8 g chlorku chlorodwumetyloformiminowego rozpuszcza się w 40 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu. Roztwór ten wkrapla się, mieszając, w temperaturze od -30°C do -40°C do roztworu, zawierającego 13,3 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 12,4 ml trójetyloaminy w 75 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu, po czym temperatura w ciągu godziny wzrasta do 0°C. Następnie roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje 200 ml suchego eteru. Po odsączeniu chlorowodoru trójetyloaminy, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 40 ml izopropanolu, a następnie wkrapla, w trakcie mieszania, w temperaturze 0°C, 4 ml 9n roztworu suchego chlorowodoru w izopropanolu i dodaje 150 ml eteru. Po przesączeniu i przemyciu eterem oraz krystalizacji z mieszaniny acetonu i eteru, otrzymuje się związek analitycznie czysty o temperaturze topnienia 146°C,  $[\alpha]_D^{20} : +209^\circ$  (C = 1, w 96% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Przykład III. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

Do roztworu 3,3 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 2,8 ml trójetyloaminy w 35 ml suchego chloroformu dodaje się 1,1 g eteru 1,1-dwuchlorodwumetylowego, w temperaturze 0°C. Po pozostawieniu mieszaniny na przeciąg 20 godzin w temperaturze pokojowej dodaje się 1,1 ml sześciometylenoiminy i całość pozostawia na noc w temperaturze 0°C. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość uciera się z 75 ml wody. Fazę wodną usuwa się przez dekantację, a pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym o wartości pH około 3 i odsąca. Przesącz alkalizuje się do wartości pH około 7,5 kwaśnym węglanem sodowym. Wytrącony osad oddziela się, przemywa wodą dla otrzymania produktu o temperaturze topnienia 117-119°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z oryginalną próbką.

Przykład IV. Szczawian estru cyjanometylowego kwasu 6-(N,N-dwuetyleformamidyno-N')penicylanowego.

A. p-toluenosulfonian estru cyjanometylowego kwasu 6-aminopenicylanowego.

Do zawiesiny 43,3 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 400 ml dwumetyloformamidu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej, 35 ml trójetyloaminy i 25,5 ml chloroacetonitrylu. Mieszanie prowadzi się przez dalsze 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę rozcieńcza się 400 ml octanu etylu i odsącza. Powstały związek przemywa się octanem etylu, przesącz rozcieńcza 800 ml octanu etylu, ekstrahując czterokrotnie 200 ml wody i suszy siarczanem magnezu. Po przesączeniu dodaje się 0,5 M roztwór kwasu p-toluenosulfonowego w 320 ml octanu etylu w trakcie mieszania. Wytrącony osad odsącza się i przemywa octanem etylu oraz eterem. Po przekryształowaniu, z mieszaniny metanolu i octanu etylu, otrzymuje się bezbarwny, analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 154,5–156°C (z rozkładem),  $[\alpha]_D^{20} : +146^\circ$  (C = 1, w 96% etanolu).

B. Chlorek chlorodwuetyloformiminowy. W 10 ml suchego eteru rozpuszcza się 1,7 ml chlorku oksalilu i powoli dodaje się do roztworu 2,2 ml dwuetyloformamidu w 50 ml suchego eteru, w trakcie mieszania w temperaturze 0°C. Po dodatkowym mieszanii w ciągu 45 minut w tej temperaturze odsącza się utworzony osad, szybko przemywa suchym eterem i przechowuje w eksykatorze.

C. Szczawian estru cyjanometylowego kwasu 6-(N,N-dwuetyloformamidyno-N')-penicylanowego. Ester cyjanometylowy kwasu 6-aminopenicylanowego otrzymuje się z 4,7 g p-toluenosulfonianu, postępując, jak w przykładzie I i rozpuszcza w 15 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu. Dodaje 3,1 ml suchej trójetyloaminy i roztwór oziębia do temperatury -30°C, po czym dodaje powoli, w trakcie mieszania i w temperaturze od -20° do -30°C, roztwór 1,7 g surowego chlorku amidu w 15 ml suchego, pozbawionego alkoholu chloroformu. W ciągu 45 minut temperaturę podwyższa się do 0°C. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość uciera się z 200 ml eteru. Po przesączeniu i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem przesącza otrzymuje się pozostałość, którą rozpuszcza się w 200 ml eteru i zadaje ziemią okrzemkową Dicalite. Do otrzymanego przesącza dodaje się powoli, w trakcie mieszania, roztwór 0,85 g bezwodnego kwasu szczawioowego w 50 ml eteru. Gdy substancja wytrąci się, przeprowadza się dekantację warstwy płynnej, zaś produkt pozostały miesza się z nową porcją eteru. Po przesączeniu i dwukrotnej krystalizacji, z mieszaniny acetonu i eteru, otrzymuje się analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 121–122,5°C  $[\alpha]_D^{20} : +214^\circ$  (C = 1, w 96% etanolu).

Przykład V. Chlorowoderek estru  $\gamma$ -fenylopropylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

A. Ester  $\gamma$ -fenylopropylowy kwasu 6-aminopenicylanowego. Do zawiesiny 21,6 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 200 ml dwumetyloformamidu, w trakcie mieszania w temperaturze pokojowej, dodaje się 11,4 ml trójetyloaminy i 22,0 g  $\gamma$ -bromofenylopropanu. Miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, po czym dodaje 200 ml octanu etylu i sączy. Przesącz rozcieńcza się 400 ml octanu etylu, czterokrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml wody i suszy siarczanem magnezu. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem oleistą pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 200 ml wody i 200 ml eteru, mieszając i oziębiając lodem. Dodając powoli rozcieńczony kwas solny, doprowadza się do wartości pH = 3–4, oddziela fazę wodną, alkalizuje do wartości pH około 7,5 kwaśnym węglanem sodowym i ekstrahuje eterem. Po osuszeniu eter odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu otrzymania surowego estru w postaci oleju.

B. Chlorowoderek estru  $\gamma$ -fenylopropylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego, 2,2 g surowego estru i 2,0 ml suchej trójetyloaminy, mieszając, rozpuszcza się w 15 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu i oziębia się do temperatury -60°C, a następnie powoli dodaje się opisany w przykładzie I, roztwór 1,2 g chlorku amidu w 100 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu. W ciągu godziny temperaturę podwyższa się do 0°C, po czym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałą pozostałość uciera się z 80 ml eteru, osad odsącza, zaś przesącz ekstrahuje 80 ml wody, w trakcie mieszania i oziębiania lodem, a następnie wartość pH doprowadza się do około 3. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje kwaśnym węglanem sodowym i ekstrahuje eterem, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 10 ml izopropanolu i zadaje 0,35 ml 9n roztworu suchego chlorowodoru w izopropanolu, mieszając i oziębiając lodem. Wytrąconą substancję odsącza się i przemywa małą ilością izopropanolu, i po dwukrotnej krystalizacji, z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymuje się analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 163,5°C  $[\alpha]_D^{20} : +201^\circ$  (C = 1, w 96% etanolu).

Przykład VI. Kwas 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowy.

Roztwór 4,6 g chlorku amidu, opisanego w przykładzie I, w 20 ml suchego, wolnego od alkoholu chloroformu, dodaje się powoli do roztworu 7,2 g estru trójmetylosililowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 3,5 ml trójetyloaminy w 50 ml suchego, pozbawionego alkoholu chloroformu, mieszając i oziębiając do temperatury -70°C. W ciągu 1 1/2 godziny temperaturę podwyższa się do 0°C i roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość uciera z 200 ml suchego eteru. Po wytrąceniu osad odsącza się i przemywa suchym eterem. Przesącz rozcieńcza się 200 ml eteru i dodaje, w trakcie mieszania i oziębiania do temperatury 0°C, kroplami 2,8 ml butanolu-2. Mieszanie prowadzi się przez dalsze 15 minut w temperaturze 0°C,

wytrąconą substancję odsącza, przemywa eterem i suszy. Otrzymuje się biały, bezbarwny, rozpuszczalny w wodzie, bezpostaciowy proszek. Chromatografię bibułową przeprowadza się metodą zstępującą na bibule Whatman nr 1, stosując jako fazę rozwijającą mieszaninę n-butanolu, etanolu i wody, w stosunku 4 : 1 : 5. Wartość R<sub>f</sub> wynosi 0,5.

Widmo magnetyczne rezonansu jądrowego (D O):

C/2/CH <sub>3</sub> /2	3 H	s	przy 1,58
	3 H	s	przy 1,71
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	8 H	m	przy 1,4–2,0
N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4 H	m	przy 3,45–3,90
C(3)H	1 H	s	przy 4,34
C(5)H	1 H	d	przy 5,62 (J = 4,0)
C(6)H	1 H	d	przy 5,47 (J = 4,0)
N-CH=N	1 H szeroki	a	przy 8,03

Chemiczne przesunięcia podano jako ppm w wartościach  $\sigma$  wobec międzynarodowego standardu, soli sodowej estru 2,2,3,3-czterodeutero-3-trójmetylosililowego kwasu propionowego (O ppm). Stałe sprzężenia (J) podano w hercach.

Przykład VII. Chlorowoderek estru butylowego kwasu 6-(N,N-dwuetiloformamidyno-N')-penicylanowego.

A. Tosylan estru butylowego kwasu 6-aminopenicylanowego. Do zawiesiny 21,7 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 200 ml dwumetyloformamidu, w trakcie mieszania w temperaturze pokojowej, dodaje się 16,8 ml trójetyloaminy, 21,4 ml bromku n-butyloвого i kataliczną ilość jodku trójetyloamoniowego. Mieszanie prowadzi się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, po czym dodaje się 200 ml octanu etylu i sączy, a oddzielony osad przemywa się octanem etylu. Przesącz rozcieńcza się 400 ml octanu etylu, czterokrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml wody i suszy siarczanem magnezu. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość, w postaci czerwonego oleju, rozpuszcza się w 250 ml wody, mieszając i oziębiając lodem i doprowadza się do wartości pH = 3,5 rozcieńczonym kwasem solnym. Fazę wodną oddziela się, sączy, alkalizuje do wartości pH = 7,5 kwaśnym węglanem sodowym i ekstrahuje 200 ml eteru. Po osuszeniu siarczanem magnezu fazę eterową zadaje się roztworem 9,5 g kwasu p-toluenosulfonowego w 250 ml eteru, równocześnie oziębiając i mieszając. Wytrącony osad oddziela się, przemywa eterem i otrzymuje się surowy produkt o temperaturze topnienia 139–140°C.

B. Chlorowoderek estru butylowego kwasu 6-(N,N-dwuetiloformamidyno-N')-penicylanowego. Analogicznie do sposobu, podanego w przykładzie I, otrzymuje się ester butylowy kwasu 6-aminopenicylanowego z 4,9 g tosylanu estru piwaloiloksymetyloвого kwasu 6-aminopenicylanowego i rozpuszcza w 15 ml suchego, wolnego od alkoholu, chloroformu. Następnie dodaje się 3,1 ml suchej trójetyloaminy i całość oziębia się do temperatury -30°C. W trakcie mieszania w temperaturze od -20° do -30°C powoli dodaje się roztwór 1,7 g chloru dwuetiloformiminowego w 15 ml chloroformu. W ciągu 45 minut temperaturę podwyższa się do 0°C, roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość uciiera się z 200 ml eteru. Otrzymany chlorek trójetyloamoniowy odsącza się i przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość rozpuszcza się w 200 ml wody i doprowadza do wartości pH około 3,5 rozcieńczonym kwasem solnym, dodaje ziemię okrzemkową „Dicalite” i sączy. Przesącz doprowadza się do wartości pH = 7,5 kwaśnym węglanem sodowym. Fazę olejową ekstrahuje się 200 ml eteru, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość tę rozpuszcza się w 10 ml izopropanolu, a następnie oziębiając i mieszając, dodaje się 1 ml 8,5 n suchego chlorowodoru w izopropanolu. Dodając 150 ml eteru wytrąca się chlorowoderek o temperaturze topnienia 126–130°C, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru oraz izopropanolu i eteru, daje analitycznie czysty związek o temperaturze topnienia 140,5–141°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +241° (C = 1, w 96% etanolu).

Przykład VIII. Chlorowoderek estru piwaloiloksymetyloвого kwasu 6-(N,N-dwumetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

Roztwór 3,3 g estru piwaloiloksymetyloвого kwasu 6-aminopenicylanowego i 1,2 g 1,1-dwumetoksytrójetyloaminy w 30 ml eteru odparowuje się powoli, w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze 40°C. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym przy wartości pH około 3, sączy i przesącz zadaje się kwaśnym węglanem sodowym, przy czym wartość pH wynosi około 7,5. Uwolnioną zasadę przeprowadza się do eteru, który suszy się i odparowuje. Oleistą pozostałość



rozpuszcza się w 10 ml izopropanolu, dodaje 0,36 ml 8,5 n roztworu suchego chlorowodoru w izopropanolu, a następnie dodaje 100 ml eteru, otrzymując związek o temperaturze 130–144°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu i eteru temperatura topnienia wzrasta do 143–146°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z oryginalną próbką.

**Przykład IX.** Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

Do roztworu 3,3 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 1,7 ml N,N-dwuizopropoiloetyloaminy w 35 ml suchego chloroformu dodaje się w temperaturze 0°C 2,5 g kompleksu N-formylosześciometylenoiminy z siarczanem metylu, otrzymanego zgodnie z metodą Bredericka i innych (Chem. Ber. 101, 41 (1968)). Po 20 godzinach odstania w temperaturze 0–5°C roztwór odparowuje się, zaś pozostałość krystalizuje z mieszaniny acetonu i wody, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 115–117°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z oryginalną próbką.

**Przykład X.** Chlorowoderek estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

36 g wolnej zasady wytwarza się w trakcie mieszania i oziębiania lodem, zawiesinę w 165 ml izopropanolu, po czym dodaje 9,7 ml 8,5 n roztworu suchego chlorowodoru w izopropanolu. Z mieszaniny tej spontanicznie krystalizuje chlorowoderek. Po dodaniu 350 ml eteru sący się zebrany osad i krystalizuje się z mieszaniny metanolu i eteru dwuizopropylowego, otrzymując analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 172–173°C,  $[\alpha]_D^{20} : +219^\circ$  (C = 1, w 0,1n w kwasie solnym).

**Przykład XI.** Jodowoderek estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

Do roztworu 2,6 g wymienionego w przykładzie X chlorowodoru w 15 ml wody dodaje się 0,8 g jodku sodowego w 5 ml wody. Wytrącony osad oddziela się, przemywa wodą, suszy i po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i eteru, a następnie etanolu i eteru, otrzymuje się analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 153–154°C,  $[\alpha]_D^{20} : +182^\circ$  (C = 1, w 96% etanolu).

**Przykład XII.** Wodzian kwasu 6-(N,N-dwu-n-butylformamidyno-N')-penicylanowego.

Roztwór 4,9 g N-(dwumetoksymetylo)-dwubutyloaminy w 100 ml suchego eteru powoli dodaje się do roztworu 7,0 g estru trójmetylosililowego kwasu 6-aminopenicylanowego w 500 ml eteru w temperaturze –30°C przy stałym mieszaniu. Temperaturę podwyższa się do 0°C w ciągu 30 minut, po czym w ciągu 10 minut dodaje się 25 ml wody. Następnie oddziela się fazę wodną, zaś fazę eterową ekstrahuje 25 ml wody. Połączone fazy wodne poddaje się liofilizacji. Otrzymany w ten sposób stały produkt uciera się z 10 ml wody w temperaturze 0°C, sący i suszy na powietrzu, otrzymując czysty analitycznie związek o temperaturze topnienia 106°C, z rozkładem,  $[\alpha]_D^{20} : +261^\circ$  (C = 1, w 0,1n kwasie solnym).

**Przykład XIII.** Dwuwodzian chlorowodoru kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

Roztwór 4,3 g chlorowodoru estru benzylowego kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego w 70 ml metanolu poddaje się reakcji wodorolizy w obecności palladu, osadzonego na węglu aktywnym (10%, 4,3 g), w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1 atm wodoru, w ciągu 21 minut. Po odsączeniu katalizatora, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 28 ml 95% izopropanolu, dodaje ziemi okrzemkowej „Dicalite” i przemywa sączonek 15 ml izopropanolu. Do przesączonek dodaje się 50 ml eteru dwuizopropylowego, sący, zebrany na sączonek osad przemywa się eterem dwuizopropylowym i suszy na powietrzu. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 87–89°C (z rozkładem),  $[\alpha]_D^{20} : +238^\circ$  (C = 1, w H<sub>2</sub>O).

**Przykład XIV.** Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

A. Kompleks jodku metylu z N-tioformylosześciometyloiminą. Do roztworu 2,9 g N-tioformyloheksametylenoiminy w 10 ml suchego eteru, w trakcie mieszania i oziębiania, dodaje się 1,4 g jodku metylu. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 30 minut i sący. Zebrany osad przemywa się eterem i suszy w eksykatorze, otrzymując surowy produkt o temperaturze topnienia 120–122°C.

B. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

Do oziębionego lodem roztworu 3,3 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 1,7 ml N,N-dwuizopropoiloetyloaminy w 35 ml czystego chloroformu dodaje się 2,9 g przygotowanego poprzednio jodku. Po 20 godzinach, w temperaturze 0–5°C roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje się z mieszaniny acetonu i wody, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 119–120°C. Widmo w podczerwieni jest identyczne z oryginalną próbką.

Przykłady XV–XLIII. W wyniku postępowania podanego w poprzednich przykładach i w warunkach podanych w tablicy 5, otrzymuje się związki o wzorze 6, przytoczone w tablicy 4.

Tablica 4

Przykład nr	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HX
1	2	3	4	5
XV	etyl	etyl	piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XVI	propyl	propyl	piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XVII	etyl	izopropyl	piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XVIII	izopropyl	izopropyl	piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XIX	allil	allil	piwaloiloksymetoksyl	HCl
XX	metyl	n-butyl	piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XXI	etyl	III-rzęd-butyl	piwaloiloksymetoksyl	HCl
XXII	metyl	cyklopentyl	piwaloiloksymetoksyl	
XXIII	metyl	cykloheksyl	piwaloiloksymetoksyl	
XXIV	etyl	cykloheksyl	piwaloiloksymetoksyl	
XXV	metyl	cykloheptyl	piwaloiloksymetoksyl	
XXVI	metyl	cykloheksylometyl	piwaloiloksymetoksyl	
XXVII	metyl	benzyl	piwaloiloksymetoksyl	
XXVIII	metyl	p-chlorobenzyl	piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XXIX	etyl	2-chloroetyl	piwaloiloksymetoksyl	HCl
XXX	metyl	bornyl	piwaloiloksymetoksyl	HCl
XXXI	n-heptyl	n-heptyl	piwaloiloksymetoksyl	(COOH) <sub>2</sub>
	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-			
XXXII	pirolidyl-1		piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XXXIII	piperydyl-1		piwaloiloksymetoksyl	
XXXIV	2-metylopierydyl-1		piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>
XXXV	3-metylopierydyl-1		piwaloiloksymetoksyl	
XXXVI	4-metylopierydyl-1		piwaloiloksymetoksyl	
XXXVII	2,6-dwumetylopierydyl-1		piwaloiloksymetoksyl	
XXXVIII	sześciodoro-1H-azepinyl-1		benzyloksyl	HCl
XXXIX	sześciodoro-1H-azepinyl-1		cyjanometoksyl	HCl
XL	sześciodoro-1-(2H)-azocynyl		piwaloiloksymetoksyl	
XLI	1,2,3,4-czterowodorozochinonyl-2		piwaloiloksymetoksyl	
XLII	4-metyloiperazynyl-1		piwaloiloksymetoksyl	(HNO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XLIII	morfolinyl-4		piwaloiloksymetoksyl	HNO <sub>3</sub>

W tablicy 5 podano dane fizykochemiczne związków, wymienionych w tablicy 4 oraz warunki reakcji.

Tablica 5

Otrzymywanie halogenku amidu						
Przykład nr	Czynnik halogenujący	Rozpusz- czalnik	Czas reakcji w godz.	Kryształizacja z	Temperatura topnienia w °C	Skrećalność $[\alpha]_D^{20}$ w 96% etanolu
1	2	3	4	5	6	7
XV	(COCl) <sub>2</sub>	eter	1	aceton-eter	145–145,5	+202
XVI	(COCl) <sub>2</sub>	eter	2	aceton-eter	121–122	+196
XVII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	1	aceton-eter	140,5	+198
XVIII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	2	metanol-eter	158,3–158,4	+177
XIX	(COCl) <sub>2</sub>	toluen	2	etanol-eter	131–131,5	+205
XX	(COCl) <sub>2</sub>	eter	2	octan etylu-eter	124–125	+188
XXI	(COCl) <sub>2</sub>	eter	16	izopropanol-eter	163,5–164,5	+195
XXII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	20	cyklo-heksan	87–88	+219
XXIII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	5	etanol-woda	73,5–74	+202
XXIV	(COCl) <sub>2</sub>	eter	17	etanol-eter	73,5–74	+211
XXV	(COCl) <sub>2</sub>	eter	3–4	eter naftowy	97–99	+201
XXVI	(COCl) <sub>2</sub>	eter	3–5	etanol-woda	75–76	+216
XXVII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	2	aceton-woda	102–104	+213
XXVIII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	16	metanol-eter	163,5	+183
XXIX	(COCl) <sub>2</sub>	eter	2	etanol-eter	120	+183
XXX	(COCl) <sub>2</sub>	eter	0,5	metanol-eter	191–191,5	+161
XXXI	(COCl) <sub>2</sub>	eter	0,5	aceton-woda	80–84	+155
XXXII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	17,5	etanol-eter	116,5–117	+182
XXXIII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	20	izopropanol-woda	102–103	+206
XXXIV	(COCl) <sub>2</sub>	eter	20	aceton-eter	156,5–157	+172
XXXV	(COCl) <sub>2</sub>	eter	20	eter naftowy	70–71	+209
XXXVI	(COCl) <sub>2</sub>	eter	20	aceton-woda	96,5–97,5	+218
XXXVII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	20	aceton-woda	91–93	+205
XXXVIII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	3,5	etanol-aceton-eter	177,5–178	+226
XXXIX	(COCl) <sub>2</sub>	eter	3,5	acetonitryl-eter	163,5–164	+237
XL	(COCl) <sub>2</sub>	eter	16	cyklo-heksan	125,5	+222
XLI	(COCl) <sub>2</sub>	eter	16,5	cyklo-heksan	112–113	+210
XLII	(COCl) <sub>2</sub>	toluen	2	metanol-eter	156,5–157	+136
XLIII	(COCl) <sub>2</sub>	eter	19	metanol-eter	148,5	+167

Przykład XLIV. Dwuwodzien kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego.

A. Acetal dwumetylowy aldehydu 1-sześciometylenoiminokarboksylowego otrzymuje się w reakcji kompleksu N-formylosześciometylenoiminy i siarczynu metylu z metanolanem sodowym, zgodnie z metodą Bredericka i innych (Chem. Ber. 101, 41 /1968/). Temperatura wrzenia wynosi 83–84°C/12 mm Hg.

B. Dwuwodzien kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego. Roztwór 4,1 g poprzednio otrzymanego acetalu w 100 ml suchego eteru powoli dodaje się, mieszając w temperaturze –30°C, do roztworu 6,8 g estru trójmetylosililowego kwasu 6-aminopenicylanowego w 500 ml eteru. W ciągu 30 minut temperatura wzrasta do 0°C, po czym dodaje 300 ml wody. Mieszanie prowadzi się dalsze 10 minut, a następnie oddziela się fazę wodną, ekstrahuje eterem i liofilizuje. Otrzymany związek po krystalizacji z mieszaniny metanolu i acetonu ma temperaturę topnienia 135–142°C, z rozkładem.

Przykład XLV. Kwas 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowy.

Z 16,7 g chlorowodoru estru benzyloвого kwasu 6-[(sześciowodoro-1H-azepinylo-1)-metylenoamino]-penicylanowego wytwarza się zawiesinę w 550 ml octanu etylu, przy stałym mieszaniu i oziębianiu lodem. Następnie dodaje się roztwór 14,3 g kwaśnego węgla sodowego w 400 ml wody. Fazę organiczną oddziela się, ekstrahuje 350 ml wody, osusza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 150 ml metanolu i poddaje reakcji wodorolizy w obecności palladu, osadzonego na węglu aktywnym (10%, 11,4 g) w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 1 atm wodoru, aż do ustania pochłaniania wodoru, to jest w ciągu około 15 minut. Po odsączeniu katalizatora i przemyciu go metanolem, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość krystalizuje się z mieszaniny 15 ml metanolu i 190 ml acetonu, odsącza, wytrącony osad przemywa się dwukrotnie porcjami po 10 ml acetonu i suszy w eksykatorze próżniowym. Temperatura topnienia otrzymanej substancji wynosi 156°C (z rozkładem),  $[\alpha]_D^{20}$ : +285° (C = 1, w 0,1 n kwasie solnym).

Przykład XLVI. Chlorowodorek estru acetoksymetylowego kwasu 6-(N,N-dwumetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

Ester acetoksymetylowy kwasu 6-aminopenicylanowego uwalnia się z 5,1 g jego soli z kwasem p-tolueno-sulfonowym, zgodnie z przykładem I i rozpuszcza się w 30 ml suchego chloroformu. Suchą trójetyloaminę, w ilości 2,8 ml, dodaje się do roztworu, całość oziębia do temperatury –40°C i powoli dodaje się, mieszając w temperaturze –20°C, roztwór 1,3 g chlorku chlorodwumetyloformiminiowego w 15 ml suchego chloroformu. W ciągu 45 minut temperaturę podwyższa się do 0°C, roztwór odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość uciera się z 200 ml eteru. Po przesączeniu dodaje się, mieszając, w temperaturze 0°C, 1,0 ml 8n roztworu suchego chlorowodoru w izopropanolu i otrzymuje się bezpostaciowy produkt.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar) (objętość w  $CDCl_3$ ):

$C_{(2)}(CH_3)_2$	3 H	s	przy 1,54
	3 H	s	przy 1,74
$OCOCH_3$	3 H	s	przy 2,13
$N(CH_3)_2$	6 H szeroki	s	przy 3,43
$C_{(3)}H$	1 H	s	przy 4,58
$C_{(5)}H+C_{(6)}H$	2 H	s	przy 5,65
$OCH_2O$	2 H	ABq	przy 5,83 (J = 5,5)
$N-CH=N$	1 H szeroka linia		przy 8,13

Zarówno w niniejszym, jak i następnych przykładach chemiczne przesunięcia podano w wartościach ppm w wartościach  $\delta$ , przy zastosowaniu TMS (0 ppm) jako standardu wewnętrznego. Wartości stałe sprzężenia (J) są podane w hercach.

Przykład XLVII. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-etylo-N- $\beta$ -etoksyetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

A. N-etylo-N- $\beta$ -etoksyetyloformamid otrzymuje się z aminy w reakcji z chlorałem. Temperatura wrzenia wynosi 102–104°C/11 mm Hg.

B. Chlorek chloro-(etylo- $\beta$ -etoksyetylo)-formiminiowy. 3,4 ml chlorku oksalilu, rozpuszczonego w 20 ml eteru, powoli, podczas mieszania w temperaturze 0°C, dodaje się do roztworu 5,8 g N-etylo-N- $\beta$ -etoksyetyloformamidu w 60 ml suchego eteru. Po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej, eter dekantuje się z nad olejowej pozostałości chlorku amidu, którą to pozostałość następnie uciera się dwukrotnie z eterem i przechowuje w eksykatorze.

C. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-etylo-N- $\beta$ -etoksyetyloformamidyno-N')-penicylanowego. W 30 ml suchego chloroformu rozpuszcza się 5 g surowego chlorku amidu i dodaje kroplami w temperaturze od  $-30^{\circ}$  do  $-40^{\circ}\text{C}$ , do roztworu 6,6 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 7 ml trójetyloaminy w 30 ml suchego chloroformu. W ciągu 45 minut temperaturę podwyższa się do  $0^{\circ}\text{C}$ , po czym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zjada 400 ml eteru. Po odsączeniu od chlorowodoru trójetyloaminy, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, zaś oleistą pozostałość rozpuszcza się w 350 ml rozcieńczonego kwasu solnego przy wartości pH około 3. Po dodaniu ziemi okrzemkowej „Dicalite” sący się i przesącz alkalinizuje się kwaśnym węglanem sodowym do wartości pH około 7,5, po czym ekstrahuje eterem. Po osuszeniu i usunięciu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się oleistą niekrystalizującą pozostałość.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar) (objętość w  $\text{CDCl}_3$ ):

$\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$	3 H	t	przy 1,13 (J = 6,5)
$\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3 H	t	przy 1,17 (J = 6,5)
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	9 H	s	przy 1,20
$\text{C}_2(\text{CH}_3)_2$	3 H	s	przy 1,49
	3 H	s	przy 1,65
$-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-OCH}_2$ *	6 H	m	przy 3,1–3,7
$\text{C}_3\text{H}$	1 H	s	przy 4,38
$\text{C}_6\text{H}$	1 H	dd	przy 5,04 (J = 4,0, J = 1)
$\text{C}_5\text{H}$	1 H	d	przy 5,47 (J = 4,0)
$\text{OCH}_2\text{O}$	2 H	ABq	przy 5,75 (J = 5,5) 5,88 (J = 5,5)
$\text{N-CH=N}$	1 H	d	przy 7,60 (J = 1)

\* pasma pokrywające się częściowo.

Przykład XLVIII. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-butylo- $\beta$ -cyanoetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

A. N-butylo- $\beta$ -formamidopropiononitryl otrzymuje się przez formylowanie  $\beta$ -N-butyloaminopropionitrylu chlorałem. Temperatura wrzenia wynosi  $114\text{--}115^{\circ}\text{C}/0,4$  mm Hg.

B. Chlorek chloro-(butylo- $\beta$ -cyanoetylo)-formiminiowego. 1,7 ml chlorku oksalilu rozpuszcza się w 10 ml suchego eteru i dodaje powoli, w trakcie mieszania w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$ , do roztworu 3,1 g N-butylo- $\beta$ -formamidopropiononitrylu w 30 ml suchego eteru. Po dwugodzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej dekantuje się eter z nad olejowej pozostałości chlorku amidu. Surowy chlorek amidu zjada się dwukrotnie świeżym eterem i pozostawia w eksykatorze.

C. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-butylo- $\beta$ -cyanoetyloformamidyno-N')-penicylanowego. Roztwór 2,3 g surowego chlorku amidu w 15 ml suchego chloroformu dodaje się kroplami, w trakcie mieszania w temperaturze  $-20^{\circ}$  do  $-30^{\circ}\text{C}$ , do roztworu 3,3 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 3,1 ml trójetyloaminy w suchym chloroformie. Temperaturę  $-20^{\circ}\text{C}$  utrzymuje się przez okres 30 minut, po czym podwyższa się ją do  $0^{\circ}\text{C}$  w ciągu dalszych 15 minut. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość uciera z 200 ml eteru. Po usunięciu chlorku trójetyloamoniowego, przesącz zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 50 ml i ekstrahuje 75 ml rozcieńczonego kwasu solnego przy wartości pH około 3. Do fazy wodnej dodaje się ziemi okrzemkowej „Dicalite”, sący i przesącz alkalinizuje do wartości pH około 7,5. Wytrącony oleisty produkt ekstrahuje się eterem, fazę eterową osusza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując niekrystalizującą oleistą pozostałość.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar) objętość w  $\text{CDCl}_3$

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$	3 H	t	przy 0,94 (J = 6)
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	9 H	s	przy 1,23
$\text{C}_2(\text{CH}_3)_2$	3 H	s	przy 1,51
	3 H	s	przy 1,65
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$	4 H	m	przy 1,20–1,60
$\text{CH}_2\text{CN}$	2 H	t	przy 2,79 (J = 6,5)
$\text{CH}_2\text{NCH}_2$	4 H	m	przy 3,10–3,70

$C(3)H$	1 H	s	przy 4,41
$C(6)H$	1 H	dd	przy 5,03 (J = 4, J = 1)
$C(5)H$	1 H	d	przy 5,50 (J = 4)
$OCH_2O$	2 H	ABq	d 5,77 (J = 6,0) d 5,90 (J = 6,0)
$N-CH = N$	1 H	d	przy 7,62 (J = 1)

Przykład XLIX. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-metylo-N-karbometoksymetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

A. Chlorek chloro-(metylo-karbometoksymetylo)-formiminiowy. 3,0 g fosgeny w 16 ml suchego benzenu dodaje się powoli w temperaturze  $0^{\circ}C$ , w trakcie mieszania, do roztworu 2,0 g estru metylowego kwasu N-formylo-N-metyloglicynowego w 15 ml suchego benzenu. Całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość uciera się dwukrotnie z eterem i suszy w eksykatorze.

B. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-metylo-N-karbometoksymetyloformamidyno-N')-penicylanowego. Roztwór 2,4 g surowego chlorku amidu w 15 ml suchego chloroformu dodaje się powoli w temperaturze od  $-20^{\circ}$  do  $-30^{\circ}C$  do roztworu 3,3 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 3,4 ml trójetyloaminy w 15 ml suchego chloroformu. Temperaturę podwyższa się do  $0^{\circ}C$  w ciągu 45 minut i rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się 200 ml estru, a wytrącony osad usuwa, zaś przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 50 ml. Roztwór ten ekstrahuje się 75 ml rozcieńczonego kwasu solnego przy wartości pH około 3. Do fazy wodnej dodaje się ziemię okrzemkową „Dicalite” i sączy. Po dodaniu roztworu kwaśnego węglanu sodowego doprowadza się wartość pH do 7,5, otrzymując oleistą substancję, którą przenosi się do eteru. Fazę eterową osusza się i odparowuje, po czym otrzymuje niekryształującą oleistą substancję.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar/objętość w  $CDCl_3$ ):

$C(CH_3)_3$	9 H	s	przy 1,23
$C(2)(CH_3)_2$	3 H	s	przy 1,50
	3 H	s	przy 1,65
$N-CH_3$	3 H	s	przy 2,97
$OCH_3$	3 H	s	przy 3,73
$NCH_2CO$	2 H	ABq	przy 4,00
$C(3)H$	1 H	s	przy 4,38
$C(6)H$	1 H	dd	przy 5,08 (J = 4,4, J = 1)
$C(5)H$	1 H	d	przy 5,47 (J = 4,4)
$OCH_2O$	2 H	ABq	d 5,77 (J = 5,5) d 5,89 (J = 5,5)
$N-CH=N$	1 H	d	przy 7,67 (J = 1)

Przykład L. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-metylo-N-karbamylometyloformamidyno-N')-penicylanowego.

Do oziębionego lodem roztworu 6,6 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 5,6 ml trójetyloaminy w 70 ml suchego chloroformu dodaje się, w trakcie mieszania, 2,3 g eteru 1,1-dwuchlorodwumetylowego. Roztwór pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej i następnie oziębia do temperatury  $0^{\circ}C$ , po czym dodaje 1,8 g amidu sarkozyny. Mieszaninę reakcyjną przetrzymuje się przez 48 godzin w temperaturze  $0^{\circ}C$ , a następnie rozpuszczalnik usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się rozdzielni między dwie fazy, z których jedną jest 75 ml eteru, zaś drugą 75 ml rozcieńczonego kwasu solnego o wartości pH około 3. Fazę wodną oddziela się, ekstrahuje 25 ml eteru, po czym alkalizuje do wartości pH około 7,5 kwaśnym węglanem sodowym. Oleisty produkt przeprowadza się do eteru, osusza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się niekryształującą pozostałość.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar/objętość w  $CDCl_3$ ):

$C(CH_3)_3$	9 H	s	przy 1,22
$C(2)(CH_3)_2$	3 H	s	przy 1,51
	3 H	s	przy 1,65

NCH <sub>3</sub>	3 H	s	przy 2,99
NCH <sub>2</sub> CO	2 H	s	przy 3,92
C <sub>(3)</sub> H	1 H	s	przy 4,43
C <sub>(6)</sub> H	1 H	dd	przy 5,5 (J = 4,1, J = 1)
C <sub>(5)</sub> H	1 H	d	przy 5,52 (J = 4,1)
OCH <sub>2</sub> O	1 H	ABq	5,88 (J = 5,5)
	1 H		5,78 (J = 5,5)
N-CH=N	1 H	d	przy 7,66

Przykład LI. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-etylo-N-β-hydroksyetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

6,6 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego zadaje się eterem 1,1-dwuchlorodwumetylowym oraz trójetyloaminą analogicznie, jak w przykładzie L. Do oziębionego lodem roztworu dodaje się 1,8 g 2-etyloaminoetanolu i po 48 godzinach utrzymywania w temperaturze 0°C, odparowuje się roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość uciera z 25 ml acetonu. Chlorowodorek trójetyloaminy odsąca się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się rozdziałowi między dwie fazy, jedna 75 ml eteru, i druga 75 ml rozcieńczonego kwasu solnego przy wartości pH około 2,5. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje do wartości pH = 7,5. Oleisty produkt przeprowadza się do eteru. Po wysuszeniu ekstraktu i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się oleistą niekryształującą substancję.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar/objętość w CDCl<sub>3</sub>):

CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N	3 H	t	przy 1,17 (J = 7)
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	9 H	s	przy 1,22
C <sub>(2)</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 H	s	przy 1,49
	3 H	s	przy 1,65
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N *	2 H	q	przy 3,28 (J = 7)
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -H *	2 H	m	przy 3,5
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH*	2 H	m	przy 3,7

\* częściowo pokrywające się z innymi pasmami

C <sub>(3)</sub> H	1 H	s	przy 4,43
C <sub>(6)</sub> H	1 H	dd	przy 4,98 (J = 4,1, J = 0,8)
C <sub>(5)</sub> H	1 H	d	przy 5,49 (J = 4,1)
OCH <sub>2</sub> O	1 H	ABq	d 5,77 (J = 5,5)
	1 H		d 5,88 (J = 5,5)
N-CH-n	1 H	d	przy 7,67 (J = 0,8)

Przykład LII. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-(N-metylo-N-karboetoksymetyloformamidyno-N')-penicylanowego.

6,6 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu 6-aminopenicylanowego zadaje się eterem 1,1-dwuchlorodwumetylowym i trójetyloaminą, jak opisano w przykładzie L. Do oziębionego lodem roztworu dodaje się 2,3 g N-metyloglicynianu etylu. Mieszaninę reakcyjną przechowuje się 48 godzin w lodówce, a następnie postępuje, jak podano w przykładzie LI. Otrzymuje się niekryształujący, oleisty produkt.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar/objętość w CDCl<sub>3</sub>):

C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	9 H	s	przy 1,22
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3 H	t	przy 1,28
C <sub>(2)</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 H	s	przy 1,51
	3 H	s	przy 1,66
NCH <sub>3</sub>	3 H	s	przy 2,98
NCH <sub>2</sub> CO	2 H	ABq	przy 4,01
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2 H	q	przy 4,23 (J = 7)
C <sub>(3)</sub> H	1 H	s	przy 4,39

$C_{(6)}H$	1 H	dd	przy 5,12 (J = 4,2, J = 1)
$C_{(5)}H$	1 H	d	przy 5,48 (J = 4,2)
$OCH_2O$	1 H	ABq	d 5,78 (J = 5,8)
	1 H		d 5,87 (J = 5,8)
$N-CH=N$	1 H	d	przy 7,69 (J = 1)

Przykład LIII. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[(4'-dwumetylokarbamylopiperazyńlo-1')-metylenoamino]-penicylanowego.

Postępując zgodnie ze sposobem, podanym w przykładzie LI zastępuje się 2-etyloaminoetanol 3,1 g 1-dwumetylokarbamylopiperazyńny, otrzymując bezpostaciowy produkt, którego nie można otrzymać w stanie krystalicznym.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (10% ciężar/objętość w  $CDCl_3$ ):

$C(CH_3)_3$	9 H	s	przy 1,22
$C_{(2)}(CH_3)_2$	3 H	s	przy 1,51
	3 H	s	przy 1,66
$N(CH_3)_2$	6 H	s	przy 2,85
$NCH_2$	8 H	m	przy 3,0-3,6
$C_{(3)}H$	1 H	s	przy 4,38
$C_{(6)}H$	1 H	dd	przy 5,07 (J = 4,5, J = 1)
$C_{(5)}H$	1 H	d	przy 5,48 (J = 4,5)
$OCH_2O$	1 H	ABq	d 5,77 (J = 6)
	1 H		d 5,90 (J = 6)
$N-CH=N$	1 H	d	przy 7,63 (J = 1)

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają alifatyczny rodnik węglowodorowy, rodnik aryloalkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy lub rodnik alkilowy, podstawiony grupą heterocykliczną, albo  $R_1$  i  $R_2$  razem z atomem azotu tworzą układ pierścieniowy, a  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową lub podstawioną grupę hydroksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że chlorowcową pochodną amidu o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3, w którym  $COOR_4$  oznacza grupę estrową, w której  $R_4$  oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy, rodnik alkilowy, podstawiony grupą cyjanową lub rodnik acyloksymetylowy, w którym część acylowa jest grupą alifatyczną, lub z estrem siliowym kwasu 6-aminopenicylanowego, po czym ewentualnie rozszczepia się ester do wolnego kwasu.

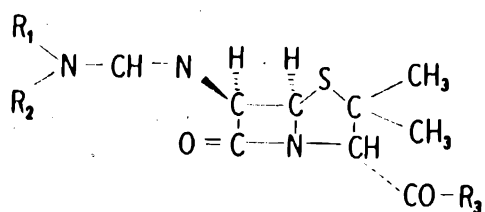
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają alifatyczny rodnik węglowodorowy, rodnik aryloalkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy lub rodnik alkilowy podstawiony grupą heterocykliczną, albo  $R_1$  i  $R_2$  razem z atomem azotu tworzą układ pierścieniowy, a  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową lub podstawioną grupę hydroksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych, farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że kompleks amidu o wzorze ogólnym 2 z siarczanem dwualkilowym lub pochodną acetalową amidu o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3, w którym  $COOR_4$  oznacza grupę estrową, w której  $R_4$  oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy, rodnik alkilowy, podstawiony grupą cyjanową lub rodnik acyloksymetylowy, w którym część acylowa jest grupą alifatyczną, lub z estrem siliowym kwasu 6-aminopenicylanowego, po czym ewentualnie rozszczepia się ester do wolnego kwasu.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają alifatyczny rodnik węglowodorowy, rodnik aryloalkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy lub rodnik alkilowy podstawiony grupą heterocykliczną, albo  $R_1$  i  $R_2$  razem z atomem azotu tworzą układ pierścieniowy, a  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową lub podstawioną grupę hydroksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że pochodną chlorowcoalkilową tioamidu o wzorze ogólnym 4, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3, w którym  $COOR_4$  oznacza grupę estrową, w której  $R_4$

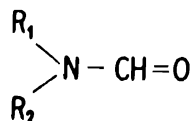


oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy, rodnik alkilowy, podstawiony grupą cyjanową lub rodnik acyloksymetylowy, w którym część acylowa jest grupą alifatyczną lub z estryem silylowym kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3, po czym ewentualnie rozszczepia się ester do wolnego kwasu.

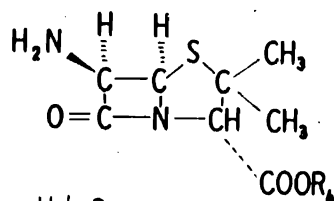
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają alifatyczny rodnik węglowodorowy, rodnik aryloalkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy lub rodnik alkilowy podstawiony grupą heterocykliczną, albo  $R_1$  i  $R_2$  razem z atomem azotu tworzą układ pierścieniowy, a  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową lub podstawioną grupę hydroksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że aminę o wzorze ogólnym  $HNR_1R_2$ , w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną estru kwasu 6-formamidopenicylanowego, otrzymaną w reakcji związku o wzorze ogólnym 3 z eterem 1,1-dwuchlorowcodwumetylowym, w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej.



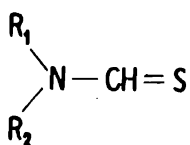
Wzór 1



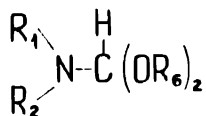
Wzór 2



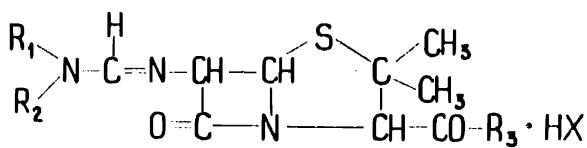
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6