



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248733
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 499/00
//A 61 K 31/43

(22) Přihlášeno 29 01 85
(21) (PV 619-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 01 84
(575354) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(72)

Autor vynálezu

CHEN YUPHYNG LIANG, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 6-(subst.)methylenpenicilanových kyselin

1

Vynález se týká nových 6-(subst.)methylenpenicilanových kyselin, jejich esterů a farmaceuticky upotřebitelných solí, farmaceutických prostředků obsahujících zmíněné sloučeniny, způsobu výroby těchto látek a jejich použití jako inhibitorů β -laktamasy a jako meziproductů pro jejich výrobu.

Jednou z nejznámějších skupin antibakteriálních činidel, která je široce používána, je skupina látek známých jako β -laktamová antibiotika. Tyto sloučeniny jsou charakterizovány přítomností jádra obsahujícího 2-azetidinový (β -laktamový) kruh nalkondenzovaný buď na thiazolidinový, nebo dihydro-1,3-thiazinový kruh. Pokud toto jádro obsahuje thiazolidinový kruh, označují se příslušné sloučeniny obecně jako peniciliny, zatímco obsahuje-li jádro dihydrothiazinový kruh, označují se takovéto sloučeniny jako cefalosporiny. Typickými příklady penicilinů běžně používaných v klinické praxi jsou benzylpenicilin (penicilin G), fenoxymethylpenicilin (penicilin V), ampicilin a carbenicilin, typickými příklady obvyklých cefalosporinů jsou cefalothin, cefalexin a cefazolin.

Přes velmi rozšířené použití a obecné přijetí β -laktamových antibiotik jako cenných chemoterapeutických činidel mají nicméně tyto látky hlavní nevýhodu v tom, že ně-

2

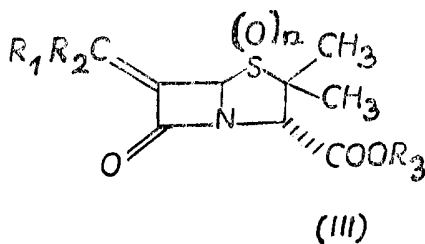
ktelé z nich nejsou účinné proti určitým mikroorganismům. Předpokládá se, že v četných případech je tato resistance příslušného mikroorganismu na dané β -laktamové antibiotikum způsobena tím, že tento mikroorganismus produkuje β -laktamasy. β -laktamasy jsou enzymy, které štěpí β -laktamový kruh penicilinů a cefalosporinů za vzniku produktů nevykazujících antibakteriální účinnost. Některé látky však mají schopnost inhibovat β -laktamasy a pokud se inhibitor β -laktamasy použije v kombinaci s penicilinem nebo cefalosporinem, může se tím zvýšit antibakteriální účinnost tohoto penicilinu nebo cefalosporinu proti určitým mikroorganismům. O zvýšení antibakteriální účinnosti se hovoří v případě, že antibakteriální aktivita kombinace látky inhibující β -laktamasy a β -laktamového antibiotika je výrazně vyšší než součet antibakteriálních aktivit individuálních komponent.

V souladu s tím vynález popisuje nové 6-(subst.)methylenpenicilanové kyseliny, jejich 1-oxidy, 1,1-oxidy a jejich estery snadno hydrolyzovatelné in vivo. Tyto nové penicilanové kyseliny a jejich estery snadno hydrolyzovatelné in vivo jsou účinnými inhibitory mikrobiálních β -laktamas. V souladu s tím se popisuje rovněž způsob zvyšování účinnosti β -laktamových antibiotik

za použití těchto nových kyselin, jejich solí a určitých snadno hydrolyzovatelných esterů.

Dále pak vynálezu popisuje deriváty 6-(subst.)methylenpenicilanových kyselin, jejich oxidů a 1,1-dioxidů, s chráněnou karboxylovou skupinou, kteréžto sloučeniny jsou užitečné jako meziprodukty.

V evropské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 50 805 jsou popsány sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R_1 představuje kyanoskupinu nebo určitý karbonylový zbytek,

R_2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo atom halogenu, a

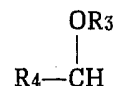
R_3 představuje atom vodíku nebo snadno hydrolyzovatelnou skupinu,

které jsou užitečné jako inhibitory β -laktamasy. V téže přihlášce jsou popsány estery 6-oxopenicilanové kyseliny, odpovídající sulfoxidy a sulfony, jakož i způsob jejich použití k výrobě sloučenin obecného vzorce III reakcí s fosforanem obecného vzorce $R_1R_2C=P(C_6H_5)_3$.

V britské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 2 053 220 A jsou mj. popsány určité 6-methylen-1,1-dioxopenicilanové kyseliny a estery shora uvedeného obecného vzorce III, kde n má hodnotu 2 a R_1 R_2 buď nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, aralkylovou

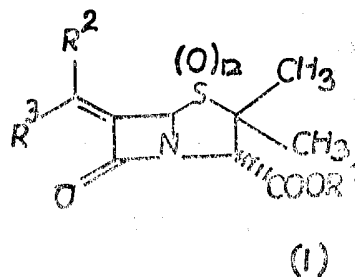
skupinu nebo popřípadě substituovanou aminoskupinu, nebo oba tyto symboly společně s uhlíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří tří- až sedmičlenný karbo-
cyklický nebo heterocyklický kruh.

Americký patentový spis č. 4 287 181 popisuje 1,1-dioxidy a estery určitých 6-substituovaných penicilanových kyselin, kde substituentem v poloze 6 je zbytek vzorce



v němž mj. R_3 znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, přičemž tyto látky jsou užitečné jako inhibitory β -laktamasy.

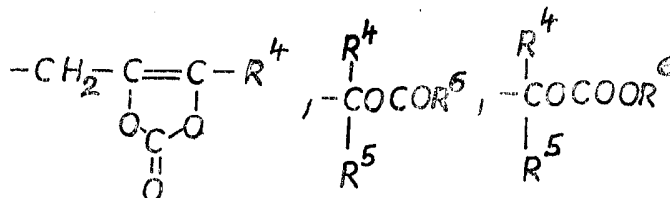
Předložený vynález popisuje nové deriváty 6-(subst.)methylenpenicilanových kyselin obecného vzorce I



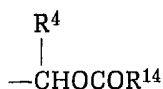
ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R^1 představuje zbytek R^a nebo R^b , kde R^a znamená chránící skupinu karboxylové funkce vybranou ze skupiny zahrnující tetrahydropyranylový, allylový, benzylový, 4-nitrobenzylový, benzhydrylový, 2,2,2-trichlor-ethylový, terc.butylový a fenacylový zbytek a R^b znamená atom vodíku nebo esterový zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo, vybraný ze skupiny zahrnující 3-ftalidylový zbytek, 4-krotonolaktonylový zbytek, γ -butyrolakton-4-yllový zbytek, zbytek vzorce

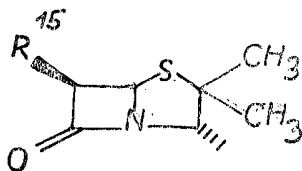


a

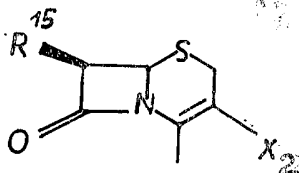


v nichž

každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu, R^6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a R^{14} znamená zbytek vzorce



nebo

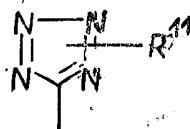
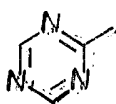
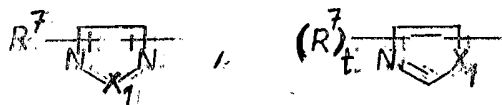
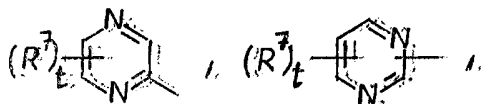
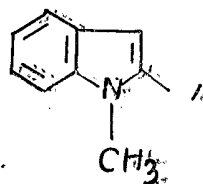
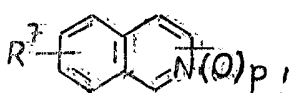
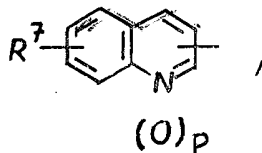
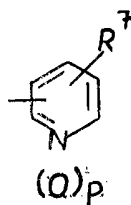
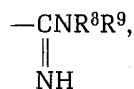
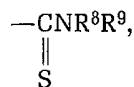
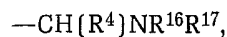
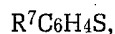
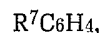


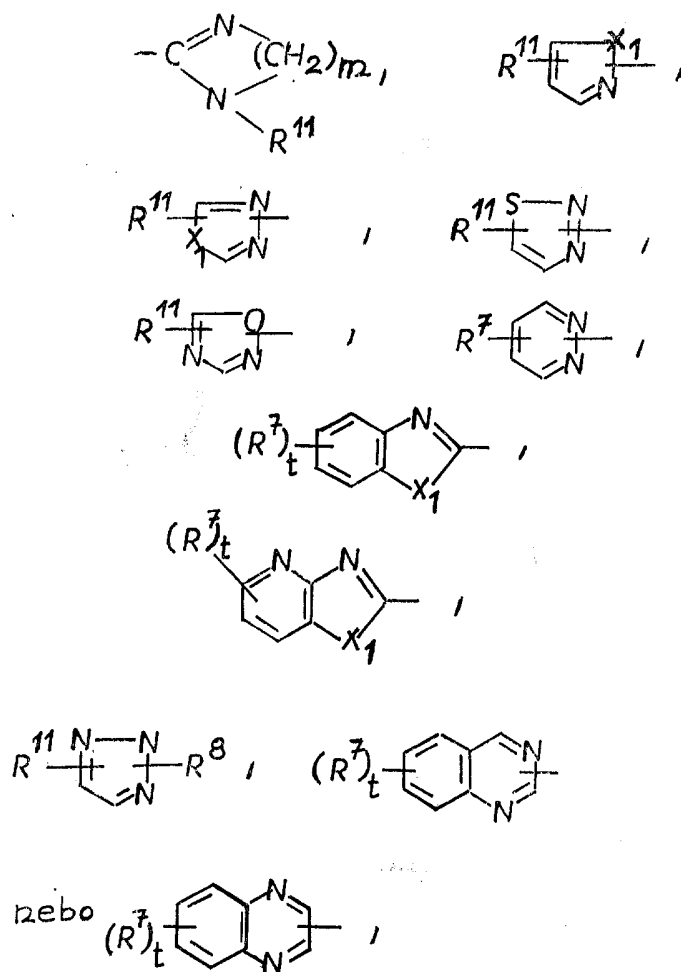
v nichž X_2 představuje substituent v poloze 3 známého β -laktamového antibiotika cefalosporinového typu a R^{15} znamená substituent v poloze 6 nebo 7 známého β -laktamového antibiotika penicilinového nebo cefalosporinového typu, přičemž zvlášť výhodnými skupinami ve významu symbolu R^{14} jsou shora uvedené penicilinové zbytky, v nichž R^{15} představuje

2-fenylacetamidoskupinu,
2-fenoxyacetamidoskupinu,
D-2-amino-2-fenylacetamidoskupinu,
D-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamidoskupinu,
2-karboxy-2-fenylacetylamidoskupinu,
2-karboxy-2-(2-thienyl)acetamidoskupinu,

2-karboxy-2-(3-thienyl)acetamidoskupinu,
D-2-{4-ethyl-2,3-dioxopiperazinokarbonylamino}-2-fenylacetamidoskupinu,
D-2-{4-ethyl-2,3-dioxopiperazinokarbonylamino}-2-(4-hydroxyfenyl)acetamidoskupinu nebo
2,2-dimethyl-4-fenyl-5-imidazolidinon-1-ylovou skupinu,

jeden ze symbolů R^2 a R^3 znamená atom vodíku a druhý představuje atom chloru, hydroxymethylovou skupinu, vinylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, N-methylpyrrolylovou skupinu, N-acetylpyrrolylovou skupinu, zbytek





v nichž

m má hodnotu 2 nebo 3,

p má hodnotu 0 nebo 1,

t má hodnotu 0, 1 nebo 2,

X₁ znamená atom síry, atom kyslíku nebo skupinu NR¹¹,

R⁷ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyloxy skupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridylovou skupinu, zbytek NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, NHCOR¹⁰, nitroskupinu, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu SR⁸,

každý ze symbolů R⁸ a R⁹ znamená vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R¹⁰ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu

R¹¹ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo acetylovou skupinu a

R¹⁶ a R¹⁷ buď znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R¹⁶ a R¹⁷ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti- až sedmičlenný heterocyklický zbytek, s výhodou pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu,

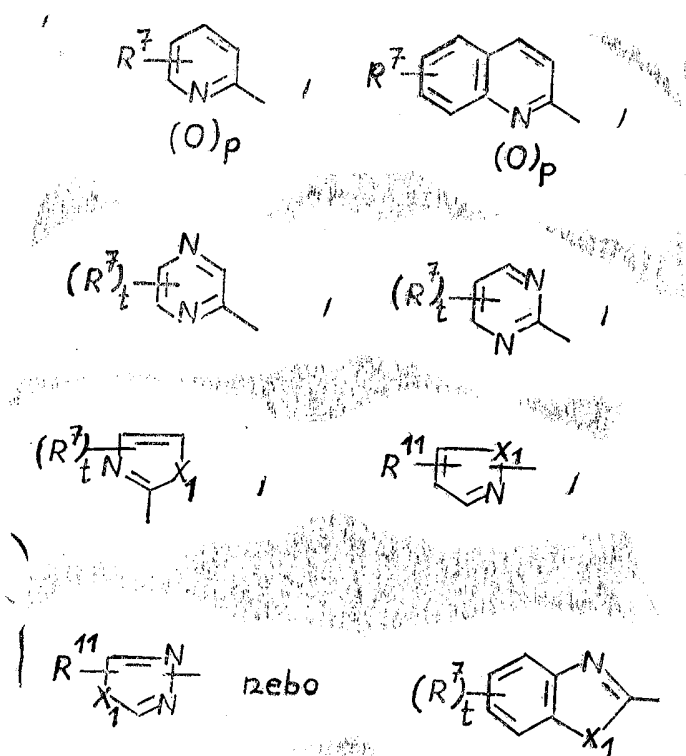
a farmaceutické upotřebitelné adiční soli s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R² nebo R³ znamená skupinu obsahující zásaditý dusíkový atom, a farmaceuticky upotřebitelné kationické soli těchto sloučenin, v nichž R¹ znamená atom vodíku nebo R² či R³ obsahuje karboxylovou skupinu.

Shora uvedené sloučeniny, v nichž R¹ znamená zbytek R^a, jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu těchto sloučenin, v nichž R¹ znamená zbytek R^b. Tyto posledně zmíněné látky jsou účinnými inhibitory β-laktamasy podle vynálezu.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém **n** má hodnotu 0 nebo 2, jeden ze symbolů R² a R³ znamená atom vodíku a druhý představuje furylovou

skupinu, thienylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, fenylovou skupinu, me-

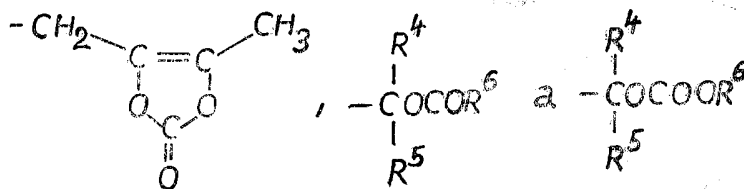
thylsulfonylovou skupinu, N-methylpyrrolovou skupinu, zbytek vzorce



Zvlášť výhodnými chránicími skupinami karboxylové funkce ve významu symbolu R^a jsou allylová skupina, benzylová skupina, terc.butylová skupina a 2,2,2-trichlor-ethylová skupina, přičemž zvlášť výhodná

je skupina allylová vzhledem k poměrně snadnému zavádění a odstraňování.

Jako esterové zbytky snadno hydrolyzovatelné in vivo, tj. jako shora definované zbytky R^b , jsou zvlášť výhodné skupiny



a zejména pak ty, v nichž R^4 a R^5 představují atomy vodíku a R^6 má shora uvedený význam.

Kromě způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I popisuje vynález rovněž způsob léčby bakteriální infekce savců včetně člověka, který spočívá v aplikaci antibakteriálně účinného množství sloučeniny tohoto obecného vzorce, v němž R^1 znamená zbytek R^b , savci potřebujícímu takového ošetření.

Dále vynález popisuje farmaceutické prostředky k léčbě bakteriálních infekcí savců včetně člověka, které obsahují antibakteriálně účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek R^b .

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje shora definovaný zbytek R^b ,

jsou užitečné jako inhibitory enzymů β -laktamas. Tímto způsobem zmíněné sloučeniny zvyšují účinnost β -laktamových antibiotik (penicilinů a cefalosporinů), zejména proti těm mikroorganismům, které jsou resistentní nebo parciálně resistentní vůči β -laktamovému antibiotiku v důsledku produkce enzymů (β -laktamas) rozkládajících nebo částečně rozkládajících β -laktamové antibiotikum. Tímto způsobem se zvyšuje spektrum účinnosti β -laktamových antibiotik.

Vynález rovněž popisuje způsob léčby bakteriální infekce savce včetně člověka, vyznačující se tím, že se savci potřebujícímu takového ošetření podá antibakteriálně účinné množství penicilinu nebo cefalosporinu, zejména některé z níže uvedených lá-

tek, a sloučenina obecného vzorce I v množství inhibujícím β -laktamasu.

I když sloučeniny podle vynálezu účinně zvyšují aktivitu β -laktamových antibiotik obecně, s výhodou se kombinují s penicilinem nebo cefalosporinem v klinické praxi již zavedeným, jako jsou amoxicilin, ampicilin, apalcilin, azlocilin, azthreonam, bacampicilin, carbenicilin, carbenicilin-indanyl, varbenicilin-fenyl, cefaclor, cefadroxil, cefaloram, cefamandol, cefamandol-nafat, cefaparol, cefatrizin, cefazolin, cefbuperazon, cefonicid, cefmenoxim, cefodizim, cefoperazon, ceforanid, cefotaxim, cefotiam, cefoxitin, cefpiramid, cefpirom, cefsulodin, ceftazidim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefuroxim, cefacetil, cefalexin, cefaloglycin, cefaloridin, cefalothin, sefapirin, cefradin, cyclacilin, epicilin, furazlocilin, hetacilin, lenampicilin, levopropylcilin, mecilinam, mezlocilin, penicilin G, penicilin V, fenethicilin, piperacilin, pirbenicilin, pivamicilin, sarmoxicilin, sarpicilin, suncilin, talampicilin a ticarcilin včetně jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Vynález dále popisuje kombinace inhibitorů β -laktamas podle vynálezu se 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(5,6-dihydro-4-pyridinium)methyl-3-cefem-4-karboxylátem, 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(N-methylpyrrolidinium)methyl-3-cefem-4-karboxylátem a 7-[D-(2/4-karboxy-5-imidazolkarboxamido)-2-fenylacetamido]-3-[4-(2-sulfonatoethyl)pyridinium]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinou.

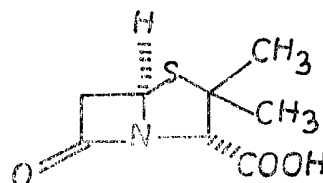
Sloučeniny podle vynálezu je sice možno aplikovat odděleně od β -laktamového antibiotika, výhodně jsou však kombinované dávkovací formy. Farmaceutický prostředek, ať už k orální, nebo parenterální aplikaci, obsahuje inhibitor β -laktamasy podle vynálezu a β -laktamové antibiotikum v hmotnostním poměru od 1:3 do 3:1, přičemž celková množství těchto látek v prostředku postačují k úspěšnému zvládnutí bakteriální infekce savce při jednorázovém nebo, což je obvyklejší, při vícenásobném podání.

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž některý ze zbytků ve významu symbolů R^2 a R^3 obsahuje zásaditý atom dusíku, mohou tvořit adiční soli s kyselinami. Vynález zahrnuje takovéto soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami. Jako příklady zmíněných kyselin lze uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu citrónovou, kyselinu jablečnou, kyselinu vinnou, kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, kyselinu glukonovou, kyselinu cukrovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu p-chlorbensensulfonovou a kyselinu 2-naftalensulfonovou.

Dále pak ty sloučeniny podle vynálezu,

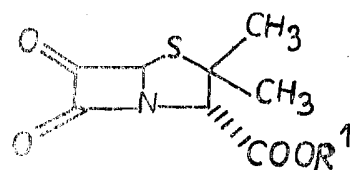
v nichž R^1 znamená atom vodíku, tvoří kationické soli a takovéto soli s farmaceuticky upotřebitelnými kationty rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Jako příklady těchto kationtů se uvádějí kationty sodné, draselné, amonné, vápenaté, hořečnaté a zinečnaté, a dále amoniové kationty odvozené od aminů, jako diethanolamin, cholin, ethylen-diamin, ethanolamin, N-methylglukamin a prokain.

Vynález se týká derivátů penicilanové kyseliny, která odpovídá vzorci



V derivátech penicilanové kyseliny navázání substituentu přerušovanou čarou (——) na bicyklické jádro znamená, že tento substituent se nachází pod rovinou tohoto jádra a o takovémto substituentu se říká, že je v α -konfiguraci. Naproti tomu navázání substituentu na bicyklické jádro zesílenou čarou (——) znamená, že tento substituent se nachází nad rovinou tohoto jádra. Toto posledně zmíněné uspořádání se označuje jako β -konfigurace. Navázání substituentu na bicyklické jádro normální plnou čarou (——) v tomto textu znamená, že tento substituent může být buď v α -konfiguraci, nebo v β -konfiguraci.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich solí, vyznačující se tím, že se výchozí látka obecného vzorce V

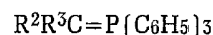


(V)

ve kterém

R^1 má shora uvedený význam, a s výhodou představuje zbytek R^a ,

nechá reagovat s Wittigovým činidlem obecného vzorce



ve kterém

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, v přítomnosti inertního organického roz-

pouštědla při teplotě v rozmezí od -100 do $+50$ °C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, načež se popřípadě, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 1 nebo 2, tato sloučenina, v níž n má hodnotu 0, oxiduje, s výhodou manganistanem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, 3-chlorperbenzoovou kyselinou nebo peroctoovou kyselinou, nebo/a se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek R^b , odštěpí přítomná chránicí skupina karboxylové funkce R^a za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená atom vodíku, a tato sloučenina se pak popřípadě podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce

ve kterém

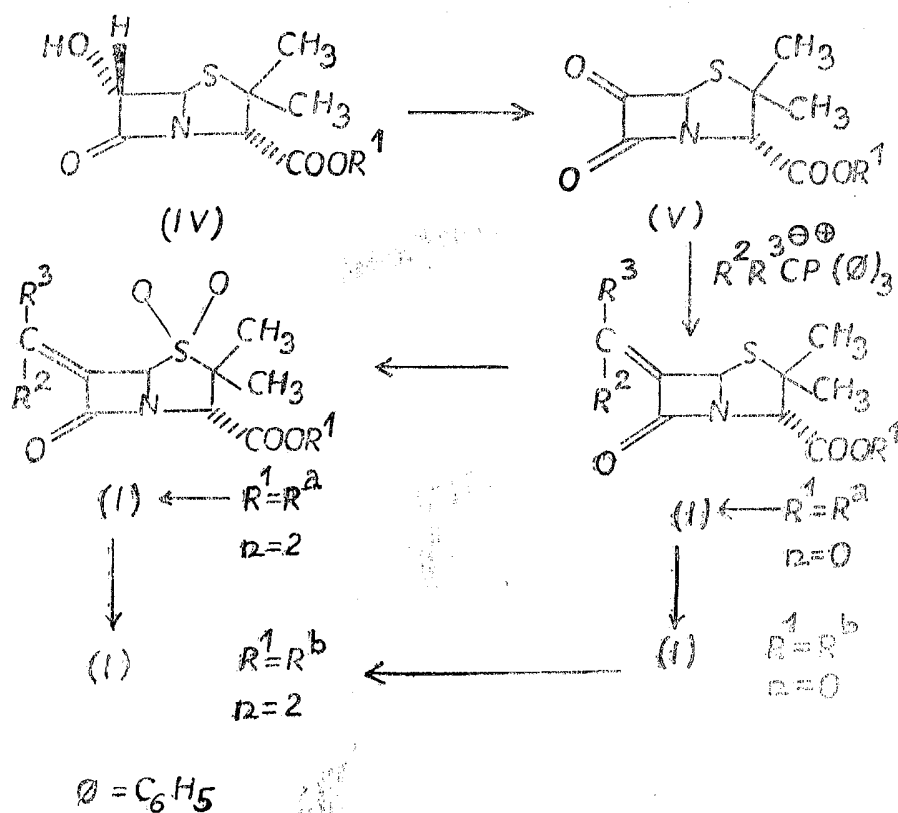
R^b má shora uvedený význam, s výjimkou atomu vodíku, a

Q znamená chlor, brom nebo jod, v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo kationickou sůl.

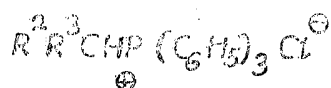
Způsob podle vynálezu včetně přípravy výchozích látek, je možno popsat následujícími reakčními schémata:

R^bQ

Schéma

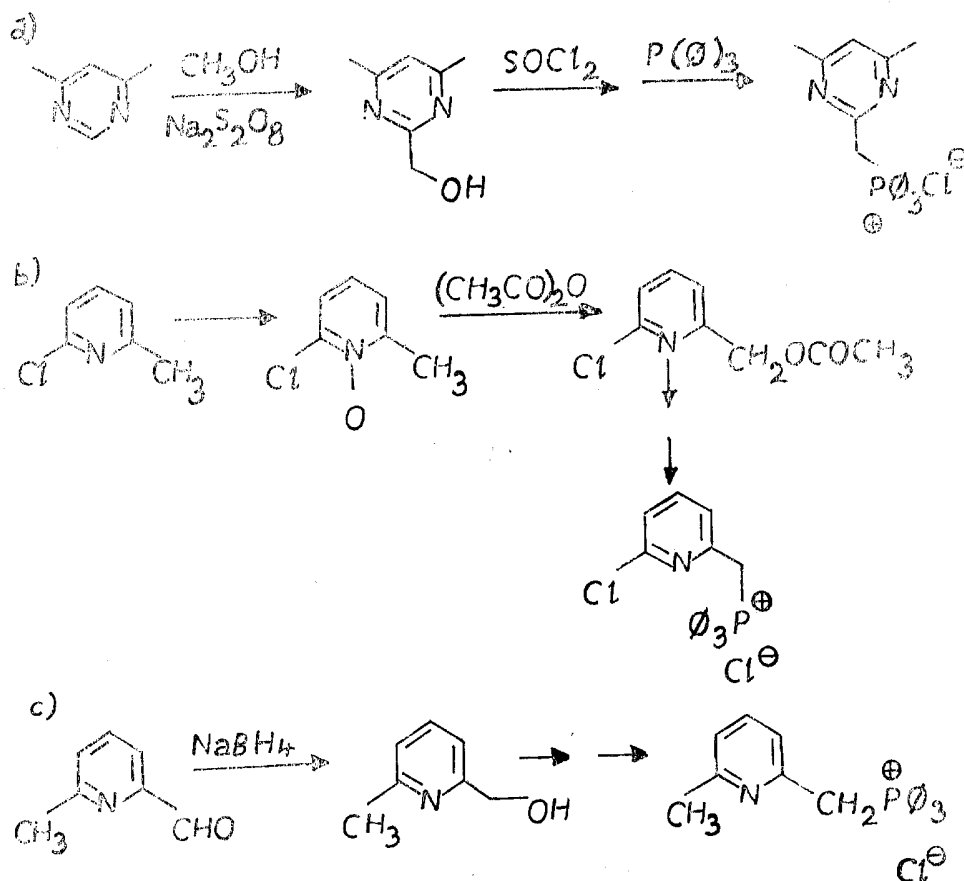


Potřebné Wittigovy soli obecného vzorce



používané při shora popsaném způsobu, jsou buď známé, nebo je lze připravit jednoduchým způsobem z komerčně dostupných výchozích látek běžnými syntetickými metodami, například níže uvedenými postupy a), b) a c).

Příprava Wittigových solí



Primární alkohol obecného vzorce R^3CH_2OH se převede na odpovídající chloromethylderivát, typický reakcí tohoto alkoholu s ekvimolárním množstvím thionylchloridu v přítomnosti inertního rozpouštědla, například chloroformu nebo methylenchloridu, při teplotě místnosti nebo při teplotě v okolí této teploty. Produkt se izoluje například neutralizační reakční směsí a extrakcí.

Chlormethylderivát obecného vzorce R^3CH_2Cl se pak převede na žádanou Wittigovu sůl například reakcí s ekvimolárním množstvím trifenylofosfinu. Tato reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, jako v toluenu, při zvýšené teplotě, s výhodou za varu pod zpětným chladičem. Žádaný produkt vytvoří sraženinu, která se odfiltruje.

6 α -hydroxypenicilanová kyselina je známou sloučeninou — viz například Hauser a spol., *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1327 (1967). Tato kyselina se převede na derivát s chráněnou karboxylovou skupinou, obecného vzorce IV. Charakter chránicí skupiny karboxylové funkce nehraje rozhodující roli. Na chránicí skupinu karboxylové funkce ve významu symbolu R^a jsou kladeny pouze tyto požadavky:

(i) musí být stálá za oxidačních podmínek používaných k výrobě esteru 6-oxo-

niclanové kyseliny obecného vzorce V a při následující reakci s Wittigovým činidlem, vedoucí k vzniku 6-(subst.)methylenpenicilanátu obecného vzorce I, v němž R^1 představuje zbytek R^a ;

(ii) musí být selektivně odštěpitelná ze sloučeniny obecného vzorce I ($R^1 = R^a$) za podmínek, při nichž v podstatě nedochází k poškození jak β -laktamového seskupení, tak 6-(subst.)methylenové skupiny, a

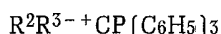
(iii) musí být stálá při oxidaci sloučeniny obecného vzorce I ($R^1 = R^a$) na sulfon obecného vzorce I nebo odpovídající sulfoxid.

Jako typické chránicí skupiny karboxylových funkcí, vyhovující shora uvedeným požadavkům, se uvádějí tetrahydropyranylová skupina, benzylová skupina, benzhydrylová skupina, 2,2,2-trichlorethylová skupina, allylová skupina, terc.butylová skupina a fenacylová skupina. V této souvislosti je možno dále poukázat na následující publikace: americké patentové spisu 3 632 850 a 3 197 466, britský patentový spis 1 041 985, Woodward a spol., *Journal of the American Chemical Society*, **88**, 852 (1966), Chauvette, *Journal of Organic Chemistry*, **36**, 1259 (1971), Sheehan a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **29**, 2006 (1964) a „Cephalospo-

rin and Penicillins, Chemistry and Biology", ed. H. E. Flynn, Academic Press, Inc., 1972. Z těchto skupin jsou zvláště výhodné skupina allylová, benzylová, a 2,2,2-trichloroethylová, a zejména pak skupina allylová, která se snadno zavádí a selektivně odstraňuje.

Oxidace 6 α -hydroxypenicilanátu s chráněnou karboxylovou skupinou, obecného vzorce IV, na odpovídající 6-oxopenicilanát obecného vzorce V se obvykle provádí působením zhruba ekvimolárního množství anhydridu trifluoroctové kyseliny a molárního nadbytku dimethylsulfoxidu v přítomnosti inertního rozpouštědla, například chloroformu nebo methylenchloridu. Reakce se s výhodou provádí při teplotě zhruba od -80°C do -70°C . Reakční směs se neutralizuje, například přidáním terciárního aminu, jako triethylaminu, a pak se provede izolace reakčního produktu, například roztrháním reakční směsi mezi vodu a rozpouštědlo mísitelné s vodou, a odpařením organické vrstvy.

6-oxopenicilanát obecného vzorce V se pak podrobí reakci s Wittigovým činidlem obecného vzorce



Tato reakce se s výhodou provádí v přítomnosti inertního organického reakčního rozpouštědla, například uhlovodíku, jako pentanu, hexanu, benzenu, toluenu či xylenu, halogenovaného uhlovodíku, jako methylenchloridu, chloroformu, tetrachlormethanu, 1,2-dichlorethanu, 1,2-dibromethanu nebo chlorbenzenu, etheru, jako tetrahydrofuranu, dioxanu, diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu nebo terc.butylmethyletheru. Ačkoli je možno tuto reakci provádět v širokém teplotním intervalu zhruba od -100°C do $+50^{\circ}\text{C}$, pohybuje se výhodně rozmezí reakčních teplot zhruba od -78°C do 25°C .

Žádaný produkt obecného vzorce I ($\text{R}^1 = \text{R}^a$) se izoluje známým způsobem, například tak, že se reakce přeruší přidáním vodného roztoku chloridu amonného, směs se extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou a rozpouštědlo se pak odpaří. Získaný produkt se popřípadě vyčistí běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky, například chromatografií na sloupci silikagelu.

Ester obecného vzorce I ($\text{R}^1 = \text{R}^a$), kde R^a představuje chránicí skupinu karboxylové funkce definovanou výše, lze pak převést na odpovídající kyselinu nebo ester obecného vzorce I ($\text{R}^1 = \text{R}^b$), v němž R^b znamená atom vodíku nebo esterotvorný zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo. Typicky se postupuje tak, že se z meziproductu obecného vzorce I ($\text{R}^1 = \text{R}^a$) odstraní chránicí skupina karboxylové funkce, za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny. Konkrétní metoda zvolená k odstranění

chránicí skupiny závisí na charakteru esterového zbytku R^a , volba vhodné metody ovšem nebude odborníkům činit potíže.

Jak již bylo uvedeno výše, je zvláště výhodnou chránicí skupinou karboxylové funkce R^a skupina allylová. I když tuto skupinu je možno s uspokojivým výsledkem odštěpit mírnou kyselinou nebo alkalickou hydrolýzou, zvláště výhodná metoda k jejímu odštěpování spočívá v použití rozpustného paládiového(0) komplexu, totiž tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0) jako katalyzátoru. Tuto metodu již popsali Jeffery a McCombie v J. Org. Chem., 47, 587 až 590 (1982). Podle typického provedení této metody se postupuje tak, že se allylester v inertním rozpouštědle, například v ethylenchloridu, chloroformu nebo ethylacetátu, v dusíkové atmosféře smísí s katalytickým množstvím tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0), například zhruba s 1 až 5 % molárními tohoto komplexu, vztaženo na allylester, a zhruba s ekvivalentním hmotnostním množstvím trifenylfosfinu. K této směsi se přidá sodná sůl nebo draselná sůl 2-ethylhexanoátu v ekvimolárním množství vztaženo na výchozí allylester, a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti až do ukončení srážení žádané soli, například soli obecného vzorce I, v němž R^1 znamená sodík nebo draslík. Reakce je obvykle ukončena zhruba za 2 až 20 hodin. Výsledná sůl se pak izoluje, například filtrací.

Mají-li se připravit sulfoxidy nebo sulfony podle vynálezu, například sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1 nebo 2, podrobí se sulfidy obecného vzorce I ($n = 0$) oxidaci za použití libovolného z široké palety oxidačních činidel známých v daném oboru pro oxidaci sulfoxidů na sulfony. Zvláště výhodnými činidly tohoto druhu jsou manganistany kovů, jako manganistany alkalických kovů a manganistany kovů alkalických zemin, a organické peroxykyseliny, jako organické peroxykarboxylové kyseliny. Vhodnými individuálními činidly jsou manganistan sodný, manganistan draselný, 3-chlorperbenzoová kyselina a peroctová kyselina.

Zvláště výhodnou skupinu oxidačních činidel tvoří organické peroxykyseliny, přičemž výhodnou organickou peroxykyselinou je 3-chlorperbenzoová kyselina.

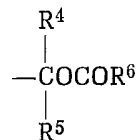
Je-li žádaným produktem oxidace sulfoxid obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1, použijí se zhruba molekulovalemtní množství výchozího sulfidu ($n = 0$) a oxidačního činidla. Je-li žádaným produktem sulfon, například sloučenina obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 2, pak se na výchozí sulfid působí dvěma nebo více molekulovalemty oxidačního činidla. Jako výchozí látky pro přípravu sulfonů mohou pochoptitelně sloužit i odpovídající sulfoxidy, v kterémžto případě se používá alespoň ekvimolárního množství oxidačního činidla.

Pokud se například sloučenina obecného vzorce I ($R^1 = R^a$, $n = 0$), kde R^a má shora uvedený význam, oxiduje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I ($R^1 = R^a$, $n = 2$) za použití organické peroxykyseliny, například peroxykarboxylové kyseliny, provádí se reakce obvykle tak, že se na sloučeninu obecného vzorce I ($R^1 = R^a$, $n = 0$) působí v inertním organickém rozpouštědle zhruba 2 až 4 molekvivalenty oxidačního činidla. Typickými rozpouštědly jsou chlorované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform a 1,2-dichlorethan, a ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan. Reakce se normálně provádí při teplotě zhruba od -20°C do 50°C , s výhodou při teplotě okolo 25°C . Při teplotě okolo 25°C se obvykle používají reakční doby pohybující se zhruba od 2 do 16 hodin. Produkt se normálně izoluje odstraněním rozpouštědla odpařením ve vakuu. Získaný produkt je možno vyčistit běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky.

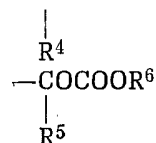
Při shora zmíněných oxidacích se s výhodou používá výchozí materiál, v němž je karboxylová funkce chráněna shora uvedenou chránicí skupinou karboxylové funkce R^a . Chránicí skupina karboxylové funkce se z výsledného sulfoxidu nebo sulfonu odstraní normálním postupem použitelným pro tu kterou chránicí skupinu, například jak je popsáno výše pro sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek R^a a n má hodnotu 0.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje esterotvorný zbytek snadno hydro-

lyzovatelný in vivo, je možno připravit přímo z odpovídajících sloučenin, v nichž R^1 znamená atom vodíku, za použití běžných esterifikačních technik. Konkrétní provedení závisí na přesné struktuře esterotvorného zbytku, výběr vhodné metody však nebude odborníkovi činit potíže. V případě, že R^1 představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující 3-ftalidylový zbytek, 4-krotonolaktonylový zbytek, γ -butyrolakton-4-yllový zbytek a zbytky vzorců



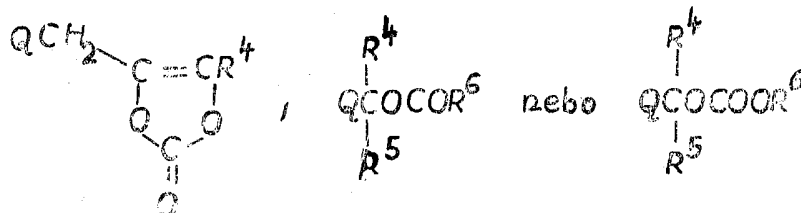
a



kde R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, je možno takovéto sloučeniny připravit alkylací odpovídající sloučeniny podle vynálezu, v níž R^1 představuje atom vodíku, halogenidem obecného vzorce



tj. 3-ftalidyldihalogenidem, 4-krotonolaktonyldihalogenidem, γ -butyrolakton-4-ylhalogenidem nebo sloučeninou obecného vzorce



kde Q znamená atom halogenu a R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam. Výrazy „halogen“ a „halogenid“ se míní atomy chloru, bromu a jodu, a jejich deriváty. Reakce se typicky provádí tak, že se sůl sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, rozpustí ve vhodném polárním organickém rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, a k roztoku se přidá zhruba jeden molekvivalent příslušného halogenidu vzorce R^bQ . Po prakticky úplném proběhnutí reakce se produkt izoluje standardními technikami. Často postačuje jednoduché zředění reakční směsi nadbytkem vody, extrakce produktu organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou a pak odpaření tohoto rozpouštědla. Obvykle používanými solemi výchozího materiálu jsou soli s alkalickými kovy, jako soli sodné a dra-

selné, soli s terciárními aminy, jako s triethylaminem, N-ethylpiperidinem, N,N-dimethylanilinem a N-methylmorpholinem, a kvartérní amoniové soli, jako tetrabutylamoniové a tetramethylamoniové soli. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí zhruba od 0 do 100°C , obvykle při teplotě cca 25°C . Reakční doba potřebná k ukončení reakce se mění v závislosti na řadě faktorů, jako je koncentrace reakčních složek a reaktivita reakčních činidel. Tak pokud jde o halogenderiváty, reaguje jodid rychleji než bromid a ten zase reaguje rychleji než chlorid. Při použití chlorderivátu je v praxi někdy výhodné přidat až jeden molekvivalent jodidu alkalického kovu, čímž se reakce urychlí. Se zřetelem na shora uvedené faktory se obecně používají reakční doby pohybující se zhruba od 1 do 24 hodin.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená atom vodíku, a jejich soli, v kombinaci s β -laktamovými antibiotiky při antibakteriálních testech in vitro synergickou účinnost. Tuto účinnost dokládá měření minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v $\mu\text{g/ml}$ proti řadě mikroorganismů. V následující části je popsán postup doporučený International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson a Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinav, Suppl. 217, sekce B: 64 až 68 [1971]), při němž se používá agar s nálevem z mozku a srdce, a zařízení umožňujícího opakovanou inokulaci. Kultura pěstovaná přes noc ve zkumavkách se stonásobně zředí a používá se jako standardní inokulum (20 000 — 10 000 buněk v cca 0,002 ml se nanáší na povrch agaru; každá miska obsahuje 20 ml agaru s nálevem z mozku a srdce). Používá se 12 dvojnásobných ředění testované látky, přičemž počáteční koncentrace testované sloučeniny činí 200 $\mu\text{g/ml}$. Pokus se vyhodnocuje po osmáctihodinové inkubaci při teplotě 37 °C, přičemž individuální kolonie se neberou v úvahu. Jako citlivost (MIC) pokusného organismu se uvažuje nejnižší koncentrace testované sloučeniny nebo kombinace sloučenin schopná při vyhodnocování pouhým okem způsobit úplnou inhibici růstu organismu.

Ty sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená atom vodíku, a jejich soli, v kombinaci se známými β -laktamovými antibiotiky jsou užitečné jako průmyslová antimikrobiální činidla, například při zpracování vody, čištění odpadních vod a kalů, ochraně barev a dřeva, jakož i při místních aplikacích jako desinfekční činidla. Při použití popisovaných sloučenin k těmto aplikacím je často výhodné smísit účinnou látku s netoxickým nosičem, jako je rostlinný či minerální olej nebo změkčující krém. Obdobně je možno tyto látky rozpustit nebo dispergovat v kapalných ředidlech nebo rozpouštědlech, jako je voda, alkanoly, glykoly nebo jejich směsi. Ve většině případů je účelné používat koncentrace účinné látky pohybující se zhruba od 0,1 do 10 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

Jak již bylo rovněž uvedeno výše, mají sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená zbytek R^b , mnohem větší význam jako účinné inhibitory mikrobiálních β -laktamů. Tímto způsobem tyto látky zvyšují antibakteriální účinnost β -laktamových antibiotik (penicilinů a cefalosporinů) proti četným mikroorganismům, zejména proti mikroorganismům produkujícím β -laktamasu. Schopnost zmíněných sloučenin zvyšovat účinnost β -laktamových antibiotik je možno doložit pokusy, při nichž se stanovují hodnoty MIC samotného antibiotika a samotné sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená atom vodíku, a tyto hodnoty se pak porovnávají s hodnotami MIC zjiš-

těnými pro kombinaci daného antibiotika se sloučeninou obecného vzorce I, kde R^1 znamená atom vodíku. Pokud antibakteriální účinnost této kombinace je výrazně vyšší než by bylo možno očekávat na základě účinností individuálních komponent, pokládá se to za zvýšení účinnosti. Hodnoty MIC zmíněných kombinací se měří za použití metody, kterou popsali Barry a Sabath v „Manual of Clinical Microbiology“, ed. Lennette, Spaulding and Truant, 2. vydání, 1974, American Society for Microbiology.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje atom vodíku nebo esterový zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo, zvyšují antibakteriální účinnost β -laktamových antibiotik in vivo, tzn., že snižují množství antibiotika potřebné k ochraně pokusné myši před jinak smrtelným inokulem určité bakterie produkující β -laktamasu. Při stanovení takovéto účinnosti se u myši intraperitoneální inokulací standardizovanou kulturou pokusného organismu suspendovanou v 5% žaludečním mucinu prasete vyvolá akutní experimentální infekce. Závažnost infekce se standardisuje tak, aby myš dostala smrtelnou dávku organismu (smrtelnou dávkou se rozumí minimální inokulum organismu potřebné k spolehlivému usmrcení 100 % infikovaných neošetřených kontrolních myší). Skupina infikovaných myší se pak orálně nebo intraperitoneálně aplikují různě vysoké dávky testované sloučeniny v kombinaci s antibiotikem. Po ukončení testu se zjišťuje účinnost této kombinace spočtením přežívajících zvířat ve skupině ošetřené danou dávkou kombinace. Účinnost se vyjadřuje jako procento přežívajících zvířat při dané dávce nebo se vypočítává jako hodnota PD_{50} (dávka chránící 50 % pokusných zvířat před infekcí).

Schopnost sloučenin podle vynálezu zvyšovat účinnost β -laktamových antibiotik proti bakteriím produkujícím β -laktamasu činí tyto sloučeniny vhodnými k souběžnému podávání s β -laktamovými antibiotiky při léčbě bakteriálních infekcí savců, zejména člověka. Při léčbě bakteriální infekce je možno sloučeninu podle vynálezu smísit s β -laktamovým antibiotikem nebo v případě, že R^b znamená skupinu $\text{CH}(\text{R}^4)\text{OCOR}^{14}$, kde R^4 a R^{14} mají shora uvedený význam, se β -laktamové antibiotikum chemicky váže na sloučeninu podle vynálezu, čímž se obě tyto látky aplikují současně. Alternativně je možno sloučeninu podle vynálezu aplikovat jako separátní činidlo v průběhu léčby β -laktamovým antibiotikem. V některých případech je výhodné premedikovat pacienta sloučeninou podle vynálezu před zahájením léčby β -laktamovým antibiotikem.

Při použití sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená shora definovaný zbytek R^b , k zvyšování účinnosti β -laktamového antibiotika, se směs této sloučeniny

s β -laktamovým antibiotikem, nebo samotná sloučenina podle vynálezu v případě, že R^b znamená zbytek $CH(R^4)OCOR^{14}$, s výhodou aplikuje ve formě prostředku obsahujícího standardní farmaceutické nosiče nebo ředidla. Farmaceutický prostředek obsahující farmaceuticky upotřebitelný nosič, β -laktamové antibiotikum nebo/a shora zmíněnou sloučeninu podle vynálezu normálně obsahuje zhruba 5 až 80 % hmotnostních farmaceuticky upotřebitelného ředidla.

Při kombinování sloučenin podle vynálezu s jiným β -laktamovým antibiotikem je možno tyto sloučeniny aplikovat orálně nebo parenterálně, tj. intramuskulárně, subkutánně nebo intraperitoneálně. I když použité dávkování v humánní medicíně stanoví v konečné instanci ošetřující lékař, pohybuje se normálně poměr denních dávek sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená zbytek R^b , a β -laktamového antibiotika v hmotnostním rozmezí zhruba od 1:3 do 3:1. Dále pak při použití sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s β -laktamovým antibiotikem se denní dávka při orálním podání pro každou komponentu normálně pohybuje v rozmezí zhruba od 10 do 200 mg na kilogram tělesné hmotnosti, a denní dávka každé komponenty při parenterálním podání se normálně pohybuje zhruba od 10 do 40 mg/kg tělesné hmotnosti. Tyto denní dávky se obvykle podávají v několika dílčích dávkách. V některých případech může ošetřující lékař předepsat dávky vyvíjející se v případě potřeby z těchto hranic.

Je pochopitelné, že některé β -laktamové sloučeniny jsou účinné při orálním nebo parenterálním podání, zatímco jiné jsou účinné pouze při aplikaci parenterální. Měli se tedy sloučenina podle vynálezu použít současně (tj. ve směsi) s β -laktamovým antibiotikem účinným pouze při parenterálním podání, bude zapotřebí připravit kombinovaný prostředek vhodný k parenterální aplikaci. Měli se sloučenina podle vynálezu použít současně (ve směsi) s β -laktamovým antibiotikem účinným při orálním i parenterálním podání, je možno připravovat kombinované prostředky vhodné buď k orální nebo parenterální aplikaci. Dále je možné orálně aplikovat prostředky obsahující účinné látky podle vynálezu a současně parenterálně aplikovat β -laktamové antibiotikum. Rovněž je možné parenterálně aplikovat prostředky obsahující shora zmíněné sloučeniny podle vynálezu a současně orálně aplikovat β -laktamové antibiotikum.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Protonová a C^{13} nukleární magnetická rezonanční spektra v těchto příkladech byla měřena při 60, 90, 250 nebo 300 MHz za použití roztoků produktů v deuteriochloroformu, perdeuteroacetonu nebo perdeuterodi-

methylsulfoxidu, a polohy signálů se vyjadřují v ppm oproti tetramethylsilanu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

s singlet
d dublet
dd dublet dubletů
t triplet
q kvartet
m multiplet
š široký signál.

Příklad 1

Estery 6α -hydroxybenicilanové kyseliny

A. Allylester

K roztoku 85 g 6α -hydroxybenicilanové kyseliny [připravena postupem, který popsalí Hauser a spol. v *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1327 (1967)] ve 300 ml dimethylformamidu se přidá 34 ml (0,39 molu) allylbromidu, 54 ml (0,39 molu) triethylaminu a 2 g hydrogenuhličitanu sodného, směs se 15 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá voda a výsledná směs se extrahuje ethyletherem. Spojené etherové vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 43 g surového produktu, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (9:1) jako elučního činidla. Získá se 22,75 g (23 %) žádaného allylesteru.

1H -NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,42 (s, 3H),
1,60 (s, 3H),
4,45 (s, 1H),
4,5 až 5,0 (m, 3H),
5,2 až 6,2 (m, 4H).

B. Pivaloyloxymethylester

Směs 9 g (0,041 molu) 6α -hydroxybenicilanové kyseliny, 40 ml dimethylformamidu, 7,4 ml (0,041 molu) diisopropylethylaminu, 6 ml (0,041 molu) chlormethyl-pivalátu a 6,15 g (0,041 molu) jodidu sodného se 15 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá voda a směs se extrahuje ethyletherem. Extrakty se vysuší a zahustí se, čímž se získá 9 g surového esteru, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (9:1) jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a odpaří, čímž se získá 4,384 gramu (32 %) žádaného produktu.

C. Benzylester

K směsi 20 g (0,092 molu) 6α -hydroxy-

penicilanové kyseliny, 12,9 ml (0,092 mmolu) triethylaminu, 1,105 g (0,013 molu) hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml dimethylformamidu se přidá 12,0 ml (0,101 molu) benzylbromidu. Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se roztřepe mezi ethylacetát a vodu a pH vodné fáze se 6 N kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 2,0. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se ještě dvakrát extrahuje etherem, spojené etherické vrstvy se promyjí roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek poskytne po krystalizaci ze směsi horkého chloroformu a hexanu 9,1 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 165 až 167 °C.

D. (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylester

Směs 15 g (0,078 molu) (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylbromidu a 18,7 g (0,078 molu) natrium-6 α -hydroxypenicilanátu ve 225 ml dimethylformamidu se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije na led a zpracuje se shora popsaným postupem. Získá se žádaný ester uvedený v názvu.

Příklad 2

Estery 6-oxopenicilanové kyseliny

A. Allyl-6-oxopenicilanát

Směs 2,84 ml (0,04 molu) dimethylsulfoxidu, 3,67 ml (0,026 molu) anhydridu kyseliny trifluoroctové a 50 ml methylenchloridu se 10 minut míchá při teplotě -78 °C, pak se k ní při teplotě -78 °C přidá roztok 5,14 g (0,02 molu) allyl-6 α -hydroxypenicilanátu v 10 ml methylenchloridu a výsledná směs se 40 minut míchá. Při shora uvedeně teplotě se přidá 7,24 ml (0,052 molu) triethylaminu, reakční směs se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti a pak se k ní přidá voda. Po extrakci methylenchloridem se spojené organické vrstvy třikrát promyjí vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 5,1 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žlutého oleje.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,60 (s, 6H),
4,75 (m, 2H),
4,82 (s, 1H),
5,1 až 6,3 (m, 3H),
5,82 (s, 1H).

B. Pivaloyloxymethylester

Směs 0,36 ml (5,06 mmolu) dimethylsulfoxidu, 0,47 ml (3,29 mmolu) anhydridu tri-

fluoroctové kyseliny, 839 mg (2,53 mmolu) pivaloyloxymethyl-6 α -hydroxypenicilanátu a 5 ml methylenchloridu se 30 minut míchá při teplotě -78 °C, načež se k ní přidá 0,92 ml (6,58 mmolu) triethylaminu. Po zpracování reakční směsi postupem popsaným výše v odstavci A se získá 788 mg (95 procent) žádaného ketonu.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 (s, 9H),
1,65 (s, 6H),
4,85 (s, 1H),
5,8 (m, 3H).

Příklad 3

Allyl-6(E)-(2-pyridyl)methylenpenicilanát

Směs 2,64 g (6,8 mmolu) 2-pikolyl-trifenylofosfoniumchloridu a 0,265 g (6,8 mmolu) natriumamidu v 6 ml suchého tetrahydrofuranu se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Výsledná hnědě zbarvená suspenze se ochladí na -78 °C, v jediné dávce se k ní přidá roztok 1,8 g (7,0 mmolů) allyl-6-oxopenicilanátu ve 4 ml suchého tetrahydrofuranu a směs se 3 minuty míchá při teplotě -78 °C. Reakce se přeruší přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, reakční směs se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se třikrát promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 3,3 g červeně zbarveného oleje, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu poskytne 1,35 g (60,7 %) žádaného produktu ve formě žlutého oleje.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

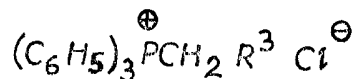
1,50 (s, 3H),
1,58 (s, 3H),
4,57 (s, 1H),
4,65 (d, 2H),
5,15 až 6,15 (m, 3H),
6,17 (d, 1H, J = 1 Hz),
6,87 (d, 1H, J = 1 Hz),
7,2 až 7,4 (m, 2H),
7,60 (triplet dubletů, 1H),
8,62 (dublet dubletů).

¹³C-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

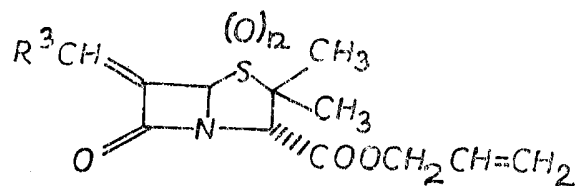
26,04, 32,99, 62,77, 65,75, 70,01, 70,54,
119,10, 123,24, 124,02, 125,86, 131,06,
136,34, 144,66, 149,94, 152,13, 167,54,
168,73.

Příklad 4

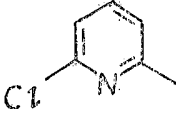
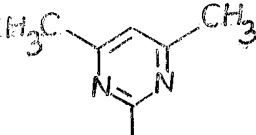
Postupem podle příkladu 3, ale za použití příslušného Wittigova činidla obecného vzorce

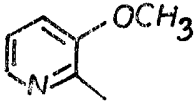
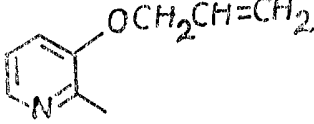
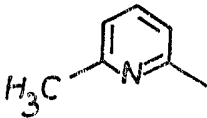
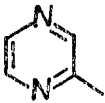
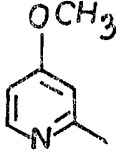


namísto 2-pikolyl-trifenylfosfoniumchloridu, se získají následující sloučeniny:



R^3	Reakční doba (minuty)	Teplota (°C)	Eluční rozpouš- tědlo*	Výtě- žek** (%)	1H -NMR (deutero- chloroform, hodnoty δ v ppm)
Cl	30	-78 až +25	A	13 (E) +3,2 (Z)	E-isomer: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,1 až 6,2 (m, 3H), 5,73 (d, 1H), 6,82 (d, 1H); Z-isomer: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,57 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,15 až 6,24, (m, 3H), 5,77 (s, 1H), 6,37 (s, 1H).
CH ₃ S	1	-78	B	16 (E) 2 (Z) 15 (E+Z)	Z-isomer: 1,48 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,42 (s, 1H), 4,60 (d, 2H), 5,0 až 6,0 (m, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,42 (s, 1H); E-isomer: 1,45 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,0 až 6,1 (m, 3H), 5,72 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).
CHO ^(a)	10	25	B	32 (E)	1,50 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 5,1 až 6,0 (m, 3H), 5,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 9,73 (d, 1H).

R ³	Reakční doba (minuty)	Teplota (°C)	Eluční rozpouš- tředlo*	Výtě- žek** (%)	¹ H-NMR (deutero- chloroform, hodnoty δ v ppm)
2-chinolyl	3	-78	B	80 (Z)	1,5 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,1 až 6,2 (m, 3H), 6,35 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,2 až 8,2 (m, 6H).
C ₂ H ₅ S	1	-78	B	12 (E, Z)	1,5 (s, 2,2H), 1,55 (s, 0,8H), 1,65 (s, 2,2H), 1,7 (s, 0,8H), 4,5 (s, 1H), 4,5 až 4,8 (m, 2H), 5,1 až 6,1 (m, 4H), 6,8 (s, 0,26H), 7,15 (d, 0,74H), 7,4 (m, 5H).
	3	-78	B	20 (E)	1,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,2 až 6,1 (m, 3H), 6,15 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,05 až 7,75 (m, 3H).
C ₆ H ₅	5	-78	A	4 (Z)	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 5,1 až 6,1 (m, 3H), 5,77 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,2 až 7,64 (m, 3H), 7,64 až 8,16 (m, 2H);
				30 (E)	1,52 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,69 (d, 2H), 5,1 až 6,3 (m, 3H), 6,1 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,4 (s, 5H).
	3	-78	C	14 (E)	1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 4,65 (s, 1H), 4,74 (d, 2H), 5,1 až 6,1 (m, 3H), 6,25 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (d, 1H).

R ³	Reakční doba (minuty)	Teplota (°C)	Eluční rozpouš- tředlo*	Výtě- žek** (%)	¹ H-NMR (deutero- chloroform, hodnoty δ v ppm)
	3	-78	D	10 (E, Z) (E)	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,1 až 6,1 (m, 3H), 6,2 (d, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 3H), 8,2 (t, 1H).
	5	-78	A ¹	(E)	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,4 až 4,8 (m, 5H), 5,1 až 6,3 (m, 6H), 6,2 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 8,15 (t, 1H).
	3	-78	B	27	E-isomer: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,1 až 6,2 (m, 3H), 6,2 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,0 až 7,7 (m, 3H),.
	5	-78	C	50	E-isomer: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,0 až 6,2 (m, 3H), 6,15 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,4 až 8,8 (m, 3H).
	5	-78	C	13	E-isomer: 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,1 až 6,2 (m, 3H), 6,2 (s, 1H), 6,5 až 7,0 (m, 3H), 8,5 (d, 1H).

Legenda:

- *) A = hexan—ethylacetát (9 : 1)
 A¹ = hexan—ethylacetát (7 : 3)
 B = chloroform
 C = chloroform—ethylacetát (9 : 1)
 D = chloroform—ethylacetát (99 : 1)

- **) E-isomer — R³ je v anti-poloze k β-lak-
 tamu
 Z-isomer — R³ je v syn-poloze k β-lak-
 tamu

(a) použit formylmetylen-trifenylfosforan
 v benzenu.

Příklad 5

Natrium-6(E)-(2-pyridyl)methylen-
 penicilanát

0,120 g (0,38 mmolu) allyl-6(E)-(2-pyri-
 dyl)methylenpenicilanátu, 20 mg tetrakis-
 (trifenylfosfin)paládia(0) a 20 mg trifeyl-

fosfinu se rozpustí ve 3 ml ethylacetátu a k roztoku se v dusíkové atmosféře přidá 0,76 ml (0,38 mmolu) 0,5 M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje se ethylacetátem a vysuší se ve vakuu. Získá se 57 mg (48 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,55 (s, 6H),
4,33 (s, 1H),
6,17 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz),

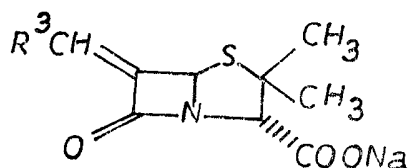
7,03 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz),
7,17 až 8,07 (m, 3H),
8,57 (m, 1H).

IČ (KBr-technika):

3 433, 1 756, 1 605 cm^{-1} .

Příklad 6

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 5 za použití vždy příslušného allyl-esteru připraveného v příkladu 4 jako výchozího materiálu. Získají se následující sodné soli:



R ³	Isomer	Výtěžek (%)	Fyzikální vlastnosti
Cl	(E)	95	žlutá pevná látka; $^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,3 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 7,1 (d, 1H); IČ (KBr-technika): 1 573, 1 607, 1 688, 1 775, 3 460 cm^{-1} .
Cl	(Z)	89	IČ (KBr-technika): 1 580, 1 609, 1 679, 1 753, 3 491 cm^{-1} .
CH ₃ S	(E)	80	bílá pevná látka; $^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 1,48 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,2 (s, 1H); IČ (KBr-technika): 1 396, 1 606, 1 749, 2 926, 2 963, 3 552 cm^{-1} .
C ₆ H ₅	(Z)	60	nažloutlý práškový produkt.
C ₆ H ₅	(E)	80	bílý práškový produkt; $^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid + perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 6H), 4,25 (s, 1H), 6,1 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,4 (s, 5H); IČ (KBr-technika): 1 626, 1 642, 1 655, 1 742, 3 434 cm^{-1}

Příklad 6A

6-fenylthiomethylenpenicilanová kyselina

93 mg (0,26 mmolu) allyl-6-fenylthiomethylenpenicilanátu (směs isomerů), 10 mg tetrakis(trifenylfosfin)paládia (0) a 10 mg

trifenylfosfinu se rozpustí v 1 ml ethylacetátu, k roztoku se přidá při teplotě místnosti 0,52 ml 0,5 M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu a výsledná směs se 10 hodin míchá pod dusíkem. Protože se vysráží jen velmi malé množství soli,

zředí se reakční směs vodou a extrahuje se methylenchloridem. Vodná vrstva se okyslí na pH 3,5 a extrahuje se methylenchloridem. Vysušené extrakty se zahustí ve vakuu, čímž se získá 63 mg (75 %) žádané volné kyseliny ve formě směsi isomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,5 (s, 2,1H),
1,55 (s, 0,9H),
1,6 (s, 2,1H),
1,65 (s, 0,9H),
4,4 (s, 0,7H),
4,5 (s, 0,3H),
5,38 (d, 0,7H),
5,7 (s, 0,3H),
6,7 (s, 0,3H),
7,1 (d, 0,7 H),
7,5 (m, 5H).

Příklad 7

Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicilanát

K roztoku 1,30 g (4,09 mmolu) allyl-6(E)-(2-pyridyl)methylenpenicilanátu v 15 ml methylenchloridu se přidá 1,70 g (8,2 mmolu) m-chlorperbenzoové kyseliny o čistotě 80 až 85 % a směs se pod dusíkem 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po přidání nasyceného roztoku thiosíranu sodného a vody se směs extrahuje methylenchloridem, organická vrstva se nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného upraví na pH 7,5, promyje se vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 1,4 g (98 %) produktu ve formě žlutého oleje, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (7:3) jako elučního činidla poskytne 0,78 g (55 procent) sulfonu uvedeného v názvu, ve formě bezbarvých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,48 (s, 3H),
1,63 (s, 3H),
4,45 (s, 1H),
4,73 (d, 2H),
5,1 až 6,2 (m, 3H),
5,77 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz),
7,27 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz),

7,1 až 8,1 (m, 3H),
8,6 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

18,53, 20,43, 63,18, 64,25, 66,63, 72,04,
119,91, 124,64, 126,03, 130,68, 132,83,
136,77, 150,31, 166,86, 168,11.

IČ (KBr-technika):

1 323, 1 586, 1 759, 1 788, 3 437 cm^{-1} .

Příklad 8

Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-hydroxyethyliden)-penicilanát

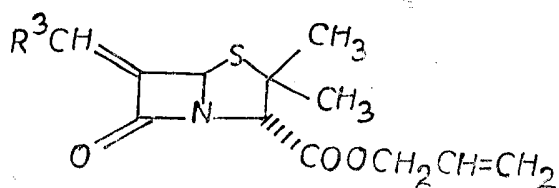
K roztoku 0,190 g (0,61 mmolu) allyl-1,1-dioxo-6(E)-formylmethylenpenicilanátu ve 4 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C přidá 0,61 ml (0,61 mmolu) 1 M hexanového roztoku diisobutylaluminiumhydridu. Směs se 10 minut míchá při teplotě -78°C , pak se zředí methanolem, 20 minut se míchá při teplotě místnosti a zfiltruje se. Po zahustění filtrátu ve vakuu se získá 0,258 g surového produktu, který se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a chloroform se odpaří. Získá se 160 mg materiálu, který se dále čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (4:1) jako elučního činidla. Získá se 113 mg (60 procent) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

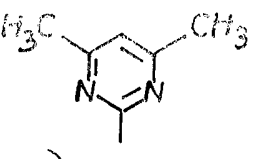
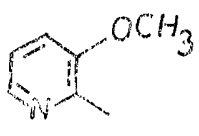
1,40 (s, 3H),
1,60 (s, 3H),
2,60 (šs, 1H),
4,3 (m, 2H),
4,4 (s, 1H),
4,7 (d, 2H),
5,1 až 6,0 (m, 3H),
5,25 (d, 1H),
6,38 (m, 1H).

Příklad 9

Postupem podle příkladu 7 se za použití příslušných 6-methylenpenicilanátů ($n = 0$) (vyrobených v příkladu 4) jako výchozích látek získají následující sloučeniny:



n = 2

R ³	Isomer	Výtěžek (%)	Eluční či- nidlo při chromato- grafii na silikagelu	Fyzikální vlastnosti; ¹ H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm)
CHO	(E)	22	CHCl ₃	1,42 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 4,70 (d, 2H), 5,1 až 6,0 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 9,73 (d, 1H).
2-chinoly ¹ *)	(E)	28	CHCl ₃	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,1 až 6,1 (m, 3H), 5,8 (d, 1H), 7,3 až 8,5 (m, 7H).
6-chlor-2-pyridyl	(E)	34	CHCl ₃	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,1 až 6,3 (m, 3H), 5,75 (d, 1H), 7,1 až 7,8 (m, 4H).
	(E)	8 [79 % su- rového produktu]	CHCl ₃	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 4,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,0 až 5,9 (m, 3H), 5,7 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (d, 1H).
	(E)	47	hexan- ethyl- acetát (1 : 1)	1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,3 až 6,2 (m, 3H), 5,8 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,35 (t, 1H).

R ³	Isomer	Výtěžek (%)	Eluční čí- nidlo při chromato- grafii na silikagelu	Fyzikální vlastnosti; ¹ H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm)
	(E)	54	hexan- -ethyl- acetát (1 : 1)	1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,4 až 4,8 (m, 5H), 5,1 až 6,3 (m, 6H), 5,65 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,15 (t, 1H).
	(E)	53	CHCl ₃	1,5 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,48 (s, 1H), 4,74 (dublet tripletů, 2H), 5,3 až 5,5 (m, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,1 až 7,2 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,6 (t, 1H); IČ (KBr-technika): 1 588, 1 688, 1 728, 1 756, 1 795, 2 931, 2 976, 3 433.
	(E)	40	chloro- form- -ethyl- acetát (9 : 1)	1,56 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,2 až 6,2 (m, 3H), 5,8 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,5 až 9,0 (m, 3H).
	(E)	99	čištění není za- potřebí	1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 5,2 až 6,3 (m, 3H), 5,7 (d, 1H), 6,7 až 7,0 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H).

Legenda: *) v následujícím pokusu byl elucí sloupce silikagelu chloroformem se 2 % ethylacetátu získán sulfon ($n = 2$) ve výtěžku 29 %, a ve výtěžku 27 % polárnější frakce identifikovaná jako sulfoxid ($n = 1$)

Příklad 9A

Allyl-6(E)-[(1-oxochinolin-2-yl)methylen]-1,1-dioxopenicilanát

124 mg (0,313 mmol) allyl-6(E)-[(chinolin-2-yl)methylen]-1-oxopenicilanátu [získaný jako vedlejší produkt při přípravě odpovídajícího sulfonu — viz případ označený *) v předcházejícím příkladu] se rozpustí v 5 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá 195 mg (0,904 mmol) 80% m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se

zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a zahustí se ve vakuu na žlutě zbarvený olej, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu poskytne 45 mg (35 %) N-oxidu uvedeného v názvu, ve formě žluté pevné látky.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,45 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),

4,45 (s, 1H),
4,7 (m, 2H),
5,0 až 6,0 (m, 3H),
5,85 (d, 1H),
7,3 až 8,0 (m, 7H).

Příklad 10

Natrium-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)-
methylenpenicilanát

0,14 g (0,4 mmolu) allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)methylenpenicilanátu, 20 mg tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0) a 20 mg trifenyfosfinu se rozpustí ve 2 ml ethylacetátu a k roztoku se pod dusíkem přidá 0,8 mililitru (0,4 mmolu) 0,5 M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu. Reakční směs se 5 minut míchá při teplotě místnosti, pak se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje se ethylacetátem a vysuší se. Získá se 0,13 g (95 %) žádané soli ve formě žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,50 (s, 3H),
1,60 (s, 3H),
4,23 (s, 1H),
5,90 (d, 1H, $J = 1 \text{ Hz}$),
7,1 až 8,0 (m, 4H),
8,57 (m, 1H).

IČ (KBr-technika):

1 590, 1 621, 1 770, 3 454 cm^{-1} .

Příklad 11

Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(1-oxo-2-pyridyl)-
methylenpenicilinát

K roztoku 100 mg (0,286 mmolu) allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)methylenpenicilanátu v 5 ml methylenchloridu se přidá 120 mg (0,59 mmolu) m-chlorperbenzoové kyseliny, směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá nasycený roztok thiosíranu sodného a výsledná směs se

extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, promyje se vodou a po vysušení se zahustí. Získá se 82 miligramů žlutého olejovitého materiálu, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla poskytne 22 mg (21 %) sloučeniny uvedené v názvu a 14 mg (13 procent) vedlejšího produktu, jímž je 2,3-epoxypropanyl-1,1-dioxo-6(E)-(1-oxo-2-pyridyl)methylenpenicilanát.

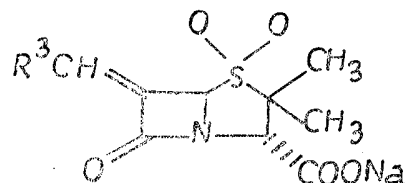
Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(1-oxo-2-pyridyl)-
methylenpenicilanát:

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

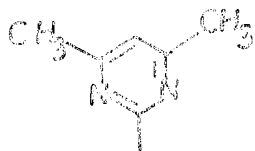
1,5 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
4,45 (d, 1H),
4,7 (d, 2H),
5,1 až 6,0 (m, 3H),
5,8 (s, 1H),
7,1 až 8,4 (m, 5H).

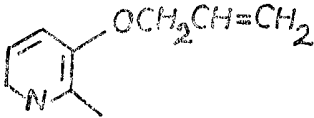
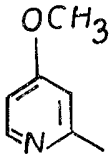
Příklad 12

Za použití postupu podle příkladu 10 se hydrolýzou příslušných allylesterů získají rovněž následující sloučeniny:



Při použití kalium-2-ethylhexanoátu namísto natrium-2-ethylhexanoátu se získají odpovídající draselné soli shora uvedeného vzorce.

R ³	Isomer	Výtěžek (%)	Fyzikální vlastnosti
HOCH ₂	(E)	53	¹ H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,24 (s, 1H), 4,30 (dd, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,20 (d, 1H); IČ (KBr-technika): 1 618, 1 674, 1 767, 3 408, 3 440 cm ⁻¹ .
2-chinolyl	(E)	76	¹ H-NMR (250 MHz, perdeutero-dimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm): 1,45 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,55 až 8,55 (m, 7H).; IČ (KBr-technika): 1 619, 1 771, 3 437 cm ⁻¹ .
6-chlor-2-pyridyl	(E)	86	¹ H-NMR (250 MHz, perdeutero-dimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm): 1,56 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,45 až 8,0 (m, 4H); IČ (KBr-technika): 1 624, 1 771, 3 433 cm ⁻¹ .
	(E)	75	¹ H-NMR (250 MHz, deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,5 (s, 6H), 4,32 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,65 až 7,75 (m, 1H); IČ (KBr-technika): 1 629, 1 781, 3 403 cm ⁻¹ .
	(E)	55	¹ H-NMR (250 MHz, deutero-chloroform, hodnoty δ v ppm): 1,42 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,85 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,45 až 8,0 (m, 2H), 8,22 (m, 1H); IČ (KBr-technika): 1 617, 1 767, 3 454 cm ⁻¹ .
1-oxo-2-chinolyl	(E)	56	IČ (KBr-technika): 1 553, 1 622, 1 769, 3 413 cm ⁻¹ .

R ³	Isomer	Výtěžek (%)	Fyzikální vlastnosti
	(E + Z)	99	¹ H-NMR (250 MHz, perdeutero-dimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm): 1,35 (s, 6H), 1,4 (s, 1,4H), 1,44 (s, 6H), 1,48 (s, 1,4H), 3,7 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,15 až 5,5 (m, 2H), 5,67 (s, 0,6H), 5,8 (s, 0,4H), 5,8 až 6,0 (m, 0,5H), 6,0 až 6,2 (m, 0,5H), 6,75 až 7,0 (m, 2H), 7,4 až 7,6 (m, 1H), 8,2 (d, 0,5H); IČ (KBr-technika): 1 613, 1 760, 3 429 cm ⁻¹ .
	(E)	76	¹ H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 1,8 (s, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,56 (s, 1H), 7,2 (1H), 7,34 (1H), 7,62 (1H), 8,68 (1H); ¹³ C-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 20,9, 22,7, 58,7, 64,6, 68,7, 74,6, 113, 9, 115,9, 134,0, 134,2, 154,6, 155,1, 169,4, 173,7, 175,6.

Příklad 13

Pivaloyloxymethyl-6(E)-(methylthio)-methylenpenicilanát

Směs 2,4 mmolu (methylthiomethyl)tri-fenylfosfoniumchloridu a 2,4 mmolu natriumamidu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se 20 minut míchá při teplotě místnosti. K vzniklému žlutému roztoku se při teplotě -78 °C přidá roztok 788 mg (2,4 mmolu) pivaloyloxymethyl-6-oxopenicilanátu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu, reakční směs se 10 minut míchá při teplotě -78 °C, načež se vylije do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 774 mg surového produktu, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla poskytne 220 mg (24,6 %) čistého produktu.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,25 (s, 9H),
1,50 (s, 3H),

1,65 (s, 3H),
2,45 (s, 3H),
4,45 (s, 1H),
6,85 (m, 3H),
7,0 (s, 1H).

Příklad 14

Pivaloyloxymethyl-6(E)-methylsulfonyl-methylenpenicilanát-1-oxid (A) a odpovídající 1,1-dioxid (B)

K roztoku 215 mg (0,58 mmolu) pivaloyloxymethyl-6(E)-(methylthio)methylenpenicilanátu v 5 ml methylenchloridu se přidá 375 mg (1,74 mmolu, 3 ekvivalenty) 80% m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se rozmíchá s vodou, nasyceným roztokem thiosíranu sodného a hydrogenuhlíčanem sodným, a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se třikrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 200 mg směsi produktů. Tato surová směs se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (9:1) jako elučního

činidla. Získá se 25 mg 1-oxidu (A) a 45 mg 1,1-dioxidu (B).

(A):

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,21 (s, 9H),
1,3 (s, 3H),
1,7 (s, 3H),
3,1 (s, 3H),
4,7 (s, 1H),
5,8 (AB kvartet, 2H),
5,85 (d, 1H),
7,1 (d, 1H);

IČ (chloroform):

1 333, 1 759, 1 807, 2 927, 2 960 cm^{-1} .

(B):

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,2 (s, 9H),
1,45 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
3,15 (s, 3H),
4,5 (s, 1H),
5,6 (d, 1H),
5,8 (AB kvartet, 2H),
7,2 (d, 1H);

IČ (chloroform):

1 324, 1 758, 1 800, 2 929, 2 956 cm^{-1} .

Příklad 15

Postup popsáný v příkladu 10 se opakuje s 50 mg (0,12 mmolu) allyl-6-(3-allyloxy-2-pyridyl)methylen-1,1-dioxopenicilanátem za použití 5,2 mg trifenyfosfinu, 5,2 mg tetrakis(trifenyfosfin)paládía(O) a 0,24 mmol kalium-2-ethylhexanoátu (2 molekvivalenty počítáno na výchozí allylester) v 1,5 ml ethylacetátu. Výsledná směs se 18 hodin míchá, pak se ethylacetát odsaje pipetou a zbytek se dvakrát promyje vždy 1 ml ethylacetátu. Získá se 43 mg tmavě zbarvené pevné látky, kterou je dvojdraselná sůl 6(E)-(3-hydroxy-2-pyridyl)methylen-1,1-dioxopenicilanové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,56 (s, 3H),
1,62 (s, 3H),
4,27 (s, 1H),
6,00 (d, 1H),
7,29 (m, 2H),
7,80 (d, 1H),
8,04 (d, 1H).

Příklad 16

Allyl-6(E)-(2-pyrimidinyl)methylenpenicilanát

A. 2-hydroxymethylpyrimidin

Suspenze ethoxidu sodného, připravená ze 7,44 g (323 mmolu) kovového sodíku a 300 ml absolutního ethanolu, se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní 18 g (163 mmol) hydroxyacetamidin-hydrochloridu a 8,06 ml (81 mmol) 3-dimethylaminoakroleinu, a směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Dimethylamin se pomalu oddestilovává, přičemž se k udržení objemu rozpouštědla periodicky přidává ethanol. Reakční směs se 9 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nanesse na sloupec silikagelu, který se vymývá směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 19:1. Získá se 4,1 g (výtěžek 46 %) žádaného produktu.

B. 2-pyrimidinylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

4,096 g (37,2 mmolu) 2-hydroxymethylpyrimidinu se rozpustí v 80 ml methylenchloridu a k roztoku se přikape 8,6 ml (37,2 mmolu) thionylchloridu (exothermní reakce).

Směs se 15 min. míchá, pak se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 3,67 g 2-chlormethylpyrimidinu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

4,82 (s, 2H),
7,3 (t, 1H),
8,9 (d, 2H).

Směs 3,565 g (27,7 mmolu) 2-chlormethylpyrimidinu ve 30 ml toluenu a 7,269 g (27,7 mmolu) trifenyfosfinu se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se vyloučená sraženina odfiltruje a vysuší. Získá se 9,06 g (65 % pro dva stupně) produktu.

C. Směs 2,187 g (5,6 mmolu) Wittigova činidla připraveného výše v části B, 218,4 mg (5,32 mmolu) natriumamidu a 30 ml suchého tetrahydrofuranu se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní při teplotě -78°C v jediné dávce přidá roztok 1,44 g (5,65 mmolu) allyl-6-oxopenicilanátu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se 5 minut míchá, pak se vylíje do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu amonného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a roz-

pouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (9:1) jako elučního činidla. Získá se 560 mg čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,5 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
4,6 (s, 1H),
4,7 (m, 2H),
5,1–6,3 (m, 3H),
6,2 (d, 1H),
7,0 (d, 1H),
7,0–7,35 (m, 1H),
8,7 (d, 2H).

Příklad 17

Allylester 1,1-dioxo-6(E)-(2-pyrimidinyl)-methylenpenicilanové kyseliny a draselná sůl

A. 560 mg (1,69 mmolu) allyl-6(E)-(2-pyrimidinyl)methylenpenicilanátu a 730 mg 3-chlorperbenzoové kyseliny (3,38 mmolu) se rozpustí v 10 ml methylenchloridu, směs se v dusíkové atmosféře 4 hodiny míchá, pak se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se promyjí roztokem thiosíranu sodného, neutralizují se hydrogenuhličitanem sodným a po promytí roztokem chloridu sodného se vysuší a zahustí ve vakuu. Získá se 460 mg surového olejovitého produktu, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí směsí chloroformu a ethylacetátu (9:1) se získá 180 mg žádaného allylesteru ve formě světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,45 (s, 3H),
1,65 (s, 3H),
4,5 (s, 1H),
4,75 (m, 2H),
5,2–6,3 (m, 3H),
5,75 (s, 1H),
7,1–7,5 (m, 2H),
8,9 (d, 2H).

B. Za použití postupu podle příkladu 10 se reakcí shora připraveného allylesteru s trifenyfosfinem, tetrakis(trifenyfosfin)-paládiem(O) a kalium-2-ethylhexanoátem získá ve výtěžku 89 % žádaná draselná sůl ve formě světle růžové pevné látky,

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,6 (s, 3H),
1,68 (s, 3H),
4,4 (s, 1H),
6,1 (s, 1H),
7,48 (s, 1H),
7,54 (t, 1H),
8,88 (d, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

20,9 22,7, 68,8, 68,9, 74,6, 124,5, 132,5,
139,9, 160,9, 163,2, 172,5, 175,5.

IČ (KBr-technika):

1 560, 1 615, 1 771, 3 439.

Příklad 18

A. K 1,0 g 6 α -hydroxypenicilanové kyseliny ve 25 ml methylenchloridu se přidá 50 mg diisopropylkarbodiimidu a 0,5 ml 2,2,2-trichlorethanolu. Směs se přes noc míchá, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu. Získá se 2,2,2-trichlorethyl-6 α -hydroxypenicilanát.

B. K 1,0 g 6 α -hydroxypenicilanové kyseliny v 50 ml dioxanu se přidá 0,5 g p-toluensulfonové kyseliny a 0,4 g dihydropyranu, směs se zahřeje na 50 °C a pak se přes noc míchá při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla a vyčištění produktu chromatografií na sloupci silikagelu se získá 2-tetrahydropyranyl-6 α -hydroxypenicilanát.

Příklad 19

Benzyl-6-oxopenicilanát

K roztoku 1,8 ml (0,025 mmolu) dimethylsulfoxidu ve 2 ml methylenchloridu se při teplotě –60 °C přikape roztok 2,12 ml (0,015 molu) trifluoracetanhydridu v 5 ml methylenchloridu. Směs se 20 minut míchá při teplotě –60 °C, pak se k ní přidá roztok 350 mg (1,14 mmolu) benzyl-6 α -hydroxypenicilanátu v 5 ml methylenchloridu a v míchání při teplotě –60 °C se pokračuje ještě 60 minut. Po přidání 0,50 ml triethylaminu se chladicí lázeň odstraní, reakční směs se zahřeje na 0 °C, vylije se do vody s ledem a extrahuje se methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší, zahustí se ve vakuu na malý objem, koncentrát se zředí benzenem a třikrát se promyje ledově chladnou vodou. Benzenová vrstva se vysuší a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 230 mg (67 %) produktu ve formě žlutých krystalů. Podle protonového NMR spektra měřeného v deuteriochloroformu je získaný produkt velmi čistý.

Příklad 20

1,1-dioxid 6-(2-pyridyl)hydroxymethylpenicilanové kyseliny

A. Benzyl-6-(2-pyridyl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

K roztoku 0,40 g benzyl-6-(2-pyridyl)hydroxymethylpenicilanátu v 5 ml methylenchloridu se přidá 0,20 g m-chlorperbenzo-

ové kyseliny a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje reakční směs určité množství sulfoxidu. Přidá se dalších 0,2 g m-chlorperbenzoové kyseliny a směs se míchá přes noc. Reakční směs se zředí methylenchloridem, postupně se promyje nasyceným roztokem thiosíranu sodného, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a organická vrstva se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 330 mg žádaného benzylesteru ve formě hnědého olejovitého materiálu, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí sloupce směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 11 : 9 se získá 60 mg žlutého olejovitého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,25 (s, 3H),
1,52 (s, 3H),
4,1 (dd, 1H),
4,5 (s, 1H),
4,72 (d, 1H),
5,5 (d, 2H),
5,8 (d, 1H),
7,1–8,0 (m, 3H),
8,5 (m, 1H).

B. Suspenze 118 mg 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru v 10 ml tetrahydrofuranu a 4 ml vody se 20 minut předhydrogenává za tlaku vodíku 0,3 MPa. K výsledné suspenzi se přidá 130 mg benzylesteru, připraveného výše v části A, ve 4 ml stejné směsi tetrahydrofuranu a vody. Směs se 30 minut hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa, pak se přidá dalších 129 mg 10% paládia na uhlí a v hydrogenaci za tlaku 0,35 MPa se pokračuje ještě 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se roztrépe mezi vodu a ethylacetát. Lyofilizací vodné vrstvy se získá 85 mg žádané kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,3 (s, 3H),
1,5 (s, 3H),
4,4 (s, 1H),
5,0–5,35 (m, 2H),
5,9 (d, 1H).

IČ (KBr-technika):

1 620, 1 731, 3 407 cm^{-1} .

C. Opakuje-li se shora popsaný postup s tím, že se v části A použije celkem pouze 175 mg m-chlorperbenzoové kyseliny (ekvimolární množství), je izolovaným produktem směs odpovídajících α - a β -sulfoxidů.

Příklad 21

Injekční preparát

Stejně hmotnostní díly cefoperazon-natria a kalium-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyrazinyl)methylenpenicilanátu se smísí s 20 hmotnostními díly vody. Za použití metod běžných ve farmaceutické praxi se roztok sterilně zfiltruje, naplní se jím injekční lahvičky, které se volně uzavřou gumovými uzávěry a lyofilizují se. Plnicí objem je takový, že každá lahvička po lyofilizaci, která se nyní uzavře již ve vakuu, obsahuje 500 mg každé účinné látky. Před vlastní injekcí se do lahvičky injekční stříkačkou, již se propíchne gumový uzávěr, vpraví 10 ml sterilní vody pro injekce a lahvička se protřepe k rozpuštění všech pevných podílů. Roztok k injekční aplikaci v objemu 1 až 10 ml se z lahvičky odebírá skrze gumový uzávěr za pomoci stříkačky s podkožní jehlou.

Příprava A

6-chlorpyridin-2-ylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

(i) 6-chlor-2-methylpyridin-1-oxid

K roztoku 5,1 g (40 mmolů) 6-chlor-2-pikolinu v 50 ml methylenchloridu se přidá 8,625 g (40 mmolů) 80% m-chlorbenzoové kyseliny a směs se 15 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakce se přeruší přidáním 0,5 ml nasyceného roztoku thiosíranu sodného a hodnota pH reakční směsi se roztokem hydrogenuhličitanu sodného upraví na 7,5. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 4,84 g žádaného N-oxidu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

2,6 (s, 3H),
7,0–8,0 (m, 3H).

(ii) 6-chlor-2-acetoxymethylpyridin

Roztok 4,8 g (0,035 mmolu) shora připraveného N-oxidu v 15 ml acetanhydridu se 1 hodinu zahřívá na 100 °C a pak se podrobí destilaci ve vakuu. Získá se 2,39 g žádaného produktu ve formě bezbarvého oleje o teplotě varu 125 až 128 °C/93 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

2,1 (s, 3H),
5,1 (s, 2H),
7,0–7,8 (m, 3H).

(iii) 6-chlor-2-pyridylmethanol

Produkt získaný v části (ii) se 1 hodinu

hydrolyzuje v 10 ml 2N kyseliny chlorovodíkové při teplotě 70 °C. Směs se neutralizuje uhličitánem draselným, pak se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 1,87 g surového alkoholu, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu poskytne 0,982 gramu čistého produktu.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

4,8 (s, 2H),
5,3 (šs, 1H),
7,0–7,8 (m, 3H).

(iv) 6-chlor-2-chlormethylpyridin

Na 0,982 g (6,84 mmolu) 6-chlor-2-pyridylmethanolu v 10 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti 1 hodinu působí 0,814 g thionylchloridu. Reakční směs se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 815 mg žádaného produktu ve formě bezbarvých krystalů.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

4,7 (s, 2H),
7,1–8,0 (m, 3H).

(v) Rozpuštěním 815 mg (5 mmolů) produktu připraveného v části (iv) a 1,318 g (5 mmol) trifenylofosfinu v 10 ml toluenu a šestihodinovým zahříváním směsi k varu pod zpětným chladičem se připraví Wittigovo činidlo. Po odfiltrování vysráženého produktu se získá 1,368 g (65 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

5,5 (s, 1H),
5,8 (s, 1H),
7,2–8,2 (m, 18H).

(vi) 4-methoxypyridin-2-ylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

Postupem podle části (ii) se za použití 2,1 g 2-methyl-4-methoxypyridin-1-oxidu jako výchozího materiálu získá 2,5 g 2-acetoxymethyl-4-methoxypyridinu kontaminovaného cca 25 % 5-acetoxy-2-methyl-4-methoxypyridinu. Tato směs produktů se rozpustí v 10 ml methanolu obsahujícího 1,118 gramu (20,7 mmolu) methoxidu sodného a směs se 1 hodinu zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Methanol se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou, neutralizuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 853 mg (41 %) 2-hydroxymethyl-4-methoxypyridinu.

¹H-NMR (dtuerochloroform, hodnoty δ v ppm):

3,9 (s, 3H),
4,72 (s, 2H),
5,35 (šs, 1H),
6,7 (dd, 1H),
6,95 (d, 1H),
8,3 (d, 1H).

Shora připravená hydroxymethylsloučenina se postupem podle shora uvedené části (iv) převede na 0,895 g (5,68 mmolu) 2-chlormethyl-4-methoxypyridinu. Tento materiál se nechá za varu pod zpětným chladičem 20 hodin reagovat s ekvimolárním množstvím trifenylofosfinu v 10 ml toluenu. Po odfiltrování vysráženého produktu se získá 860 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

Příprava B

2-chinolinylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

Roztok 6,26 g (0,036 molu) 2-chlormethylchinolinu a 9,20 g (0,035 molu) trifenylofosfinu v 80 ml toluenu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vysrážený pevný materiál se shromáždí na filtru a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 3,5 g (23 proc.) produktu ve formě hnědé pevné látky.

Příprava C

3-allyloxy-2-pyridylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

(i) 3-allyloxy-2-hydroxymethylpyridin

K směsi methoxidu sodného a methanolu, vyrobené z 1,43 g (62 mmolů) kovového sodíku a 100 ml methanolu, se přidá 5,9 g (31 mmol) 3-hydroxy-2-hydroxymethylpyridinu a methanol se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 80 ml dimethylsulfoxidu a k roztoku se během 20 minut při teplotě místnosti přidá 3,0 ml (34,7 mmol) allylbromidu ve 20 ml dimethylsulfoxidu. Směs se 2 hodiny míchá, pak se dimethylsulfoxid oddestiluje ve vakuu a odparek se roztřepe mezi chloroform a vodu. Vodná fáze se upraví na pH 7,5 a třikrát se extrahuje chloroformem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Získá se 3,48 g (68 %) žádaného etheru.

(ii) 3-allyloxy-2-chlormethylpyridin

K 3,43 g (20,8 mmolu) produktu z části A ve 20 ml methylenchloridu se přidá 1,5 ekvivalentu (2,5 ml) thionylchloridu a směs se pod dusíkem 2 hodiny míchá. Těkavé podíly se odpaří ve vakuu a zbytek se roz-

třepe mezi methylenchlorid a vodu. Hodnota pH vodné vrstvy se upraví na 7,5 a směs se extrahuje čerstvým methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 3,28 g (86 %) žádaného produktu, který se používá v následujícím stupni.

(iii) 3,28 g (17,9 mmolů) produktu z části (ii) se rozpustí ve 30 ml toluenu a k roztoku se přidá 4,69 g (17,9 mmol) trifenylyfosfinu. Směs se 3 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem a pak 12 hodin při teplotě místnosti, produkt se odfiltruje a promyje se toluenem. Získá se 3,89 g (49 %) žádaného Wittigova činidla.

Příprava D

6-methyl-2-pyridylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

(i) 6-methyl-2-hydroxymethylpyridin

0,44 mmolu 6-methylpyridin-2-karboxaldehydu v 50 ml methanolu se při teplotě 0 až 5 °C redukuje 20,6 mmolu natriumborohydridu. Po ukončení redukce se směs 2N kyselinou sírovou neutralizuje na pH 7,5, zfiltruje se, filtrát se zahustí a zbytek se roztřepe mezi chloroform a vodu. Po odpaření rozpouštědla z organické vrstvy se získá 3,32 g červenočerného oleje, který se používá v následujícím stupni.

(ii) 2-chlormethyl-6-methylpyridin

Na 3,32 g (0,27 mmolu) shora připraveného produktu ve 20 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti 1 hodinu působí 1,94 ml (27 mmol) thionylchloridu. Reakční směs se neutralizuje hydrogenuhličitánem sodným a extrahuje se chloroformem. Po odpaření rozpouštědla se získá 3,22 g olejovitého produktu používaného v následujícím stupni.

(iii) Roztok 3,22 g olejovitého materiálu z části (ii) a 5,96 g trifenylyfosfinu ve 30 ml toluenu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odfiltrování vyloučené sraženiny se získá 3,93 g Wittigova činidla ve formě hnědé pevné látky.

Příprava E

2-pyrazinylmethyltrifenylfosfoniumchlorid

(i) 2-hydroxymethylpyrazin

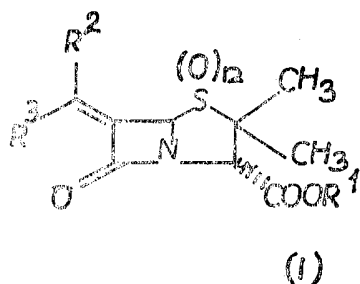
K roztoku 11,29 g (79,2 mmolu) 2-pyrazin-karbonylchloridu (připraven reakcí odpovídající 2-karboxylové kyseliny s molárním nadbytkem thionylchloridu za varu pod zpětným chladičem) ve 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C po částech přidá během 20 minut 2,0 g (52,6 mmol) lithiualuminiumhydridu o čistotě 95 %. Směs se 10 minut míchá a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. K reakční směsi se přidá 2M hydroxid sodný, směs se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje methanolem. Po zahuštění filtrátu ve vakuu se získá 4,12 g tmavého pevného produktu, který se používá v následujícím stupni.

(ii) 4,12 g (37,9 mmolu) shora získané pevné tmavé látky se rozpustí v methylenchloridu a k roztoku se přidá při teplotě 0 °C 2,8 ml thionylchloridu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti, 30 minut se míchá, pak se k ní přidá voda, výsledná směs se zneutralizuje a extrahuje se methylenchloridem. Získá se 2,29 g žlutého olejovitého produktu, který se používá v následujícím stupni.

(iii) K 2,29 g shora připraveného oleje ve 40 ml toluenu se přidá 4,70 g trifenylyfosfinu a směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po obvyklém zpracování se získá 1,995 g Wittigova činidla ve formě hnědé pevné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

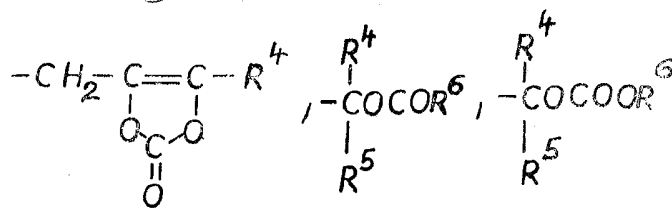
1. Způsob výroby 6-(subst.)methylenpenicilanových kyselin obecného vzorce I



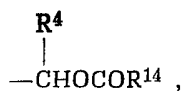
ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R¹ představuje zbytek R^a nebo R^b, kde R^a znamená chránicí skupinu karboxylové funkce vybranou ze skupiny zahrnující tetrahydropyranylový, allylový, benzylový, 4-nitrobenzylový, benzhydrylový, 2,2,2-trichlorethylový, terc.butylový a fenacylový zbytek a R^b znamená atom vodíku nebo esterový zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo, vybraný ze skupiny zahrnující 3-ftalidylový zbytek, 4-krotonolaktonylový zbytek, γ-butyrolakton-4-yllový zbytek, zbytek vzorce

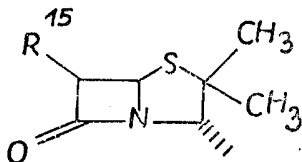


a



v nichž

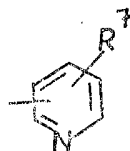
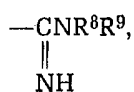
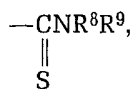
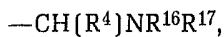
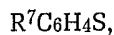
každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu, R^6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a R^{14} znamená zbytek obecného vzorce



kde

R^{15} představuje 2-fenylacetamidocyclopentanone, 2-fenoxyacetamidocyclopentanone, D-2-amino-2-fenylacetamidocyclopentanone, D-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamidocyclopentanone, 2-karboxy-2-fenylacetamidocyclopentanone, 2-karboxy-2-(2-thienyl)acetamidocyclopentanone, 2-karboxy-2-(3-thienyl)acetamidocyclopentanone, D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinokarbonylamino)-2-fenylacetamidocyclopentanone nebo 2,2-dimethyl-4-fenyl-5-imidazolidinon-1-ylovou skupinu, a

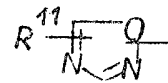
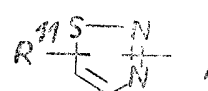
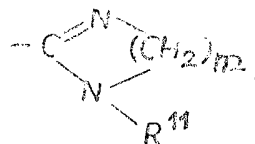
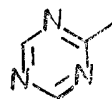
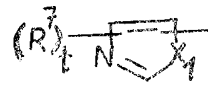
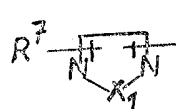
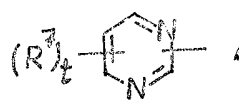
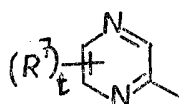
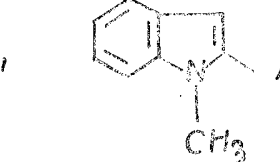
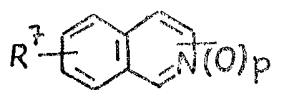
jeden ze symbolů R^2 a R^3 znamená atom vodíku a druhý představuje atom chloru, hydroxymethylovou skupinu, vinylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, N-methylpyrrolylovou skupinu, N-acetylpyrrolylovou skupinu, zbytek $R^7C_6H_4$,

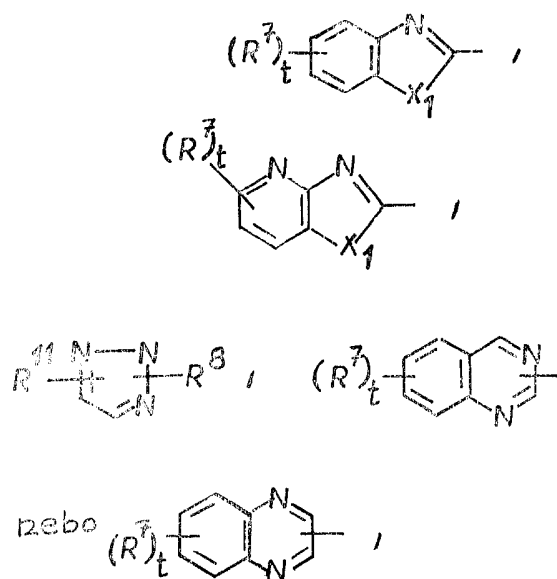


(O)p



(O)p





v nichž

- m má hodnotu 2 nebo 3,
- p má hodnotu 0 nebo 1,
- t má hodnotu 0, 1 nebo 2,

X_1 znamená atom síry, atom kyslíku nebo skupinu NR^{11} ,

R^7 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyloxykupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridylovou skupinu, zbytek NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $NHCOR^{10}$, nitroskupinu, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu SR^8 ,

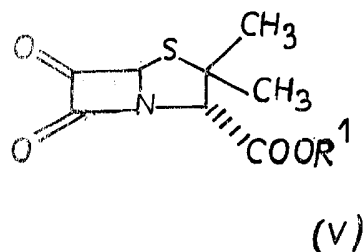
každý ze symbolů R^8 a R^9 znamená vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo acetylovou skupinu a

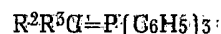
R^{16} a R^{17} buď znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R^{16} a R^{17} společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těch sloučenin, v nichž R^2 nebo R^3 obsahuje bazický dusíkový atom, nebo farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těch sloučenin, v nichž R^1 znamená atom vodíku nebo zbytek R^2 či R^3 obsahuje karboxylovou skupinu, vyznačují-

cí se tím, že se výchozí látka obecného vzorce V



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a s výhodou představuje zbytek R^a , nechá reagovat s Wittigovým činidlem obecného vzorce



ve kterém

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam; v přítomnosti inertního organického rozpouštědla při teplotě v rozmezí od -100 do $+50^\circ C$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, načež se popřípadě k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 1 nebo 2, tato sloučenina, v níž n má hodnotu 0, oxiduje, s výhodou manganistanem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, 3-chlorperbenzoovou kyselinou nebo peroctovou kyselinou, nebo se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek R^b , odštěpí přítomná ochranná skupina karboxylové funkce R^a , za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená atom vodíku, a tato sloučenina se pak popřípadě podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

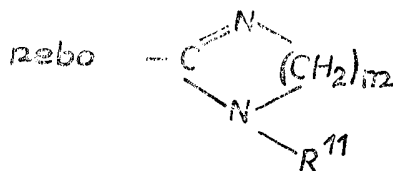
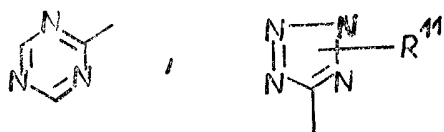
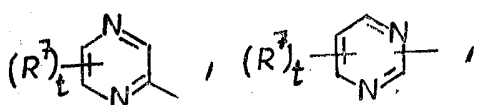
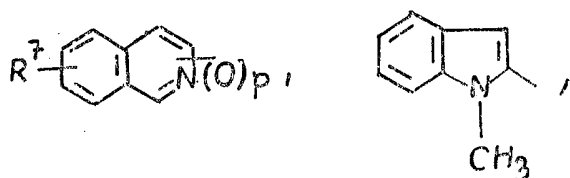
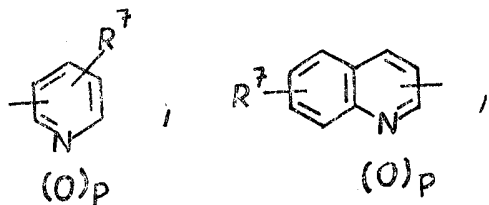
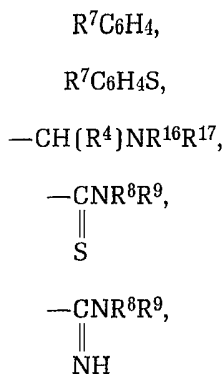
R^b má shora uvedený význam; s výjimkou atomu vodíku a

Q znamená chlor, brom nebo jod; v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo kationickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a n mají význam jako v bodu 1,

jeden ze symbolů R^2 a R^3 znamená atom vodíku a druhý představuje atom chloru, hydroxymethylovou skupinu, vinylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, thienylovou skupinu, N-methylpyrrolylovou skupinu, N-acetylpyrrolylovou skupinu, zbytek



v nichž

m má hodnotu 2 nebo 3,

p má hodnotu 0 nebo 1,

t má hodnotu 0, 1 nebo 2,

X₁ znamená atom síry nebo atom kyslíku,

R⁷ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyloxy- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, zbytek NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $NHCOR^{10}$, nitroskupinu, atom chlo- ru, atom bromu, trifluormethylovou skupi- nu nebo skupinu SR^8 ,

každý ze symbolů R^8 a R^9 znamená vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo ben- zylovou skupinu,

R^{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou sku- pinu nebo fenylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo acetylo- vou skupinu a

R^{16} a R^{17} buď znamenají vždy atom vodí- ku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlí- ku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R^{16} a R^{17} společně s du- síkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupi- nu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupi- nu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, a far- maceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těch sloučenin, v nichž R^2 nebo R^3 obsahuje bazický dusíkový atom, nebo farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těch sloučenin, v nichž R^1 znamená atom vodíku nebo zbytek R^2 či R^3 obsahuje karboxylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky shora uve- dených obecných vzorců, v nichž R^1 zna- mená zbytek R^a , s výhodou allylovou nebo benzylovou skupinu, jeden ze symbolů R^2 a R^3 představuje atom vodíku a druhý zna- mená 2-pyridylovou skupinu, N-oxo-2-pyri- dylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 3-allyloxy-2-pyridylovou skupinu, 3-metho- xy-2-pyridylovou skupinu, 4-methoxy-2-pyri- dylovou skupinu, 3-hydroxy-2-pyridylovou skupinu, 6-methyl-2-pyridylovou skupinu, 1- methyl-2-imidazolylovou skupinu, 2-thiazol- ylovou skupinu, 4,5-dimethyl-2-thiazolylo- vou skupinu, 4-methyl-2-thiazolylovou sku- pinu, 4-pyrimidinylovou skupinu, 2-pyrimi- dinylovou skupinu, 4,6-dimethyl-2-pyrimidi- nylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-ylovou skupinu nebo benzothiazol-2-ylovou skupinu, jako inertní rozpouštědlo se použije tetrahydrofuran a reakce se provádí při teplotě od -78°C do 25°C , a výsledná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém **n** má hodnotu 0, se pů- sobením 3-chlorperbenzoové kyseliny nebo manganistanu draselného oxiduje na odpo- vídající sloučeninu, v níž **n** má hodnotu 2.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál použije Wittigovo činidlo shora uvedeného obecné- ho vzorce, v němž jeden ze symbolů R^2 a R^3 znamená atom vodíku a druhý představuje 2-pyridylovou skupinu, 3-allyloxy-2-pyridy- lovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-

-pyrimidinylovou skupinu, 3-hydroxy-2-pyridylovou skupinu, 4-methoxy-2-pyridylovou skupinu nebo 2-thiazolylovou skupinu.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky, v nichž R^1 znamená allylovou skupinu, které se převádějí na odpovídající produkty, v nichž R^1 znamená vodík, sodík ne-

bo draslík, reakcí výsledného allylesterového produktu s katalytickými množstvími tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0) a trifenyfosfinu, a s ekvimolárním množstvím sodné nebo draselné soli 2-ethylhexanové kyseliny v přítomnosti inertního rozpouštědla.