



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197212
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/04

(22) Přihlášeno 16 08 72

(21) [PV 5688-72]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 17 08 71
(38637/71) a od 21 12 71 (59516/71)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 15 05 83

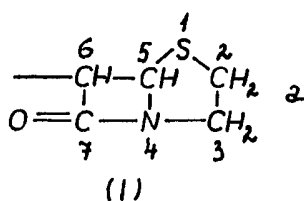
(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

VERWEIJ JAN dr., LEIDEN, TAN HONG SHENG ing., BLEISWIJK a
KOOREMAN HERMANUS JACOBUS dr., DELFT (Nizozemsko)

(54) Způsob přípravy Δ^3 -desacetoxycefalosporanové kyseliny

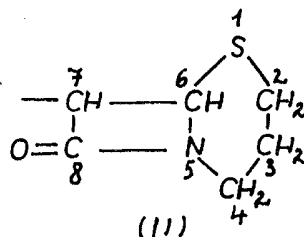
1

Vynález se týká způsobu přípravy Δ^3 -desacetoxycefalosporanové kyseliny z penicilinsulfoxidu.



2

Peniciliny a cefalosporiny jsou sloučeniny, které obsahují „penam“ a „cefam“ struktury.



zatímco „cefem“ se týká odpovídající kruhové struktury s dvojnou vazbou, jejíž poloha je určena předponou „ Δ “ s nadpisem označujícím nejnižší číslo atomu uhlíku, na který je dvojná vazba připojena.

Nedávno byl největším zájem o přípravu Δ^3 -cefalosporinu, který má antibiotickou účinnost, z penicilinu. Například je uveřejněno v US patentu č. 3 275 626 pod názvem „Penicillin conversion via Sulfoxide“, že 7-amino-cefam a -cefem deriváty se mohou připravit zahříváním analogických derivátů sulfoxidu kyseliny 6-aminopenicilanové v roztoku na teplotu 80–175 °C za kyselých podmínek, za použití například acetanhydridu nebo p-toluensulfonové kyseliny. V

tomto postupu při zahřívání a za kyselých podmínek se dosáhne nového uspořádání struktury heterocyklického kruhu, vedoucího k zvětšení thiazolidinového kruhu sulfoxidu kyseliny penicilanové a ke vzniku mezi jinými thiazinového kruhu, který tvoří strukturální část cefalosporinových sloučenin. Některé cefalosporinové sloučeniny mají vhodné antibiotické účinky a jsou proto důležité jako léčiva.

Když se zvětšení kruhu, popsané v dříve uvedeném US patentu, provádí se sulfoxidem 6-substituované-amino-penicilanové kyseliny, tj. sloučeniny mající strukturu I s acylamidorskupinou R—CO— připojenou v 6-poloze, R znamená jakýkoli organický ra-

dikál známý v chemii penicilinu, kyslíkem připojeným k atomu síry, 2-methylovými skupinami připojenými k 2-uhlíkovému atomu a karboxylovou skupinou připojenou k 3-uhlíkovému atomu, nebo se soli této kyseliny, bylo zjištěno, že 6-aminopenicilanová kyselina použitá jako výchozí látka se během vzniku cefalosporinu dekarboxyluje a tudíž nemá cefalosporinový produkt karboxylovou skupinu připojenou k 4-uhlíkovému atomu struktury II, jak se požaduje pro cefalosporinové sloučeniny použitelné jako antibiotika.

Když se však použijí jako výchozí látky estery, například alkyl, cykloalkyl nebo fenylestery sulfoxidů 6-substituované-amino-penicilanové kyseliny, probíhá zvětšení kruhu uspokojivě na cefalosporinové sloučeniny, jak uveřejněno v US patentu, a Δ^3 -cefem produkty mají esterifikovanou karboxylovou skupinu připojenou ke 4-uhlíkovému atomu. Z výše uvedeného US patentu je zřejmé, že jestliže se má získat cefalosporin s volnou karboxylovou skupinou připojenou ke 4-uhlíkovému atomu, karboxylová skupina sulfoxidu 6-substituované-amino-penicilanové kyseliny jako výchozí látky se musí nejprve v počátečním odděleném stupni esterifikovat uhlovodíkovým radikálem a esterifikační radikál v cefalosporanovém produktu se musí pro rozšíření kruhu odstranit, například hydrolýzou nebo katalytickou hydrogenací.

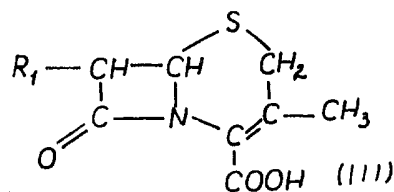
V tomto postupu, vyžadujícím počáteční oddělenou tvorbu uhlovodíkového esteru 6-aminopenicilanové kyseliny (tj. ester s COO-skupinou připojenou k uhlovodíku, tj. metylu nebo benzydrylu nebo substituovanému uhlovodíkovému zbytku atomem uhlíku), je potřebné oddělení a izolace alespoň jednoho meziproductu, což je nevhodné.

Nyní bylo zjištěno, je nový způsob přípravy cefalosporanových kyselin ze sulfoxidu penicilanové kyseliny odstraňuje dekarboxylaci sulfoxidu kyseliny penicilanové a výše uvedené nevýhody se mohou odstranit tak, že se celý reakční postup provádí v jednom stupni a v jediné nádobě, což usnadňuje provádění reakce a způsobuje zvýšení výtěžku přímo Δ^3 -cefem sloučenin, které mají antibiotický účinek.

Způsob podle vynálezu zahrnuje vznik anhydridových meziproductů sulfoxidů 6-substituované-amino-penicilanové kyseliny snadno hydrolyzovatelných samotnou vodou a zvětšení jejich kruhu na Δ^3 -desacetoxy-cefalosporiny (tj. sloučeniny vzorce II s methylovou skupinou připojenou na 3-uhlíkový atom, karboxyskupinou připojenou na 4-uhlíkový atom a dvojnou vazbou mezi 3- a 4-uhlíkovým atomem) pomocí kyseliny, za přítomnosti sloučenin obsahujících křemík, které jsou schopné rychle reagovat s vodou vytvořenou během zvět-

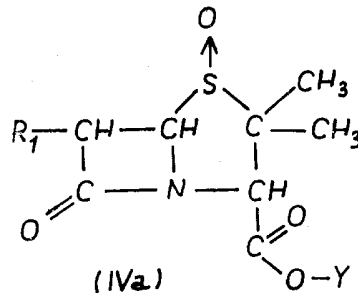
šení kruhu, a při hydrolýze vzniknou neutrální nebo zásadité produkty.

Způsob přípravy Δ^3 -desacetoxy-cefalosporanové kyseliny obecného vzorce III,



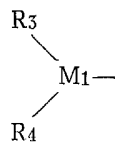
kde

R_1 znamená fenylacetamido, fenoxycetamido-, 2-ethoxynaftylacetamido-, benzen-sulfonamidomethylacetamido- nebo ftalimid skupinu, a jejich soli, se vyznačuje tím, že se sulfoxid kyseliny penicilanové obecného vzorce IVa,

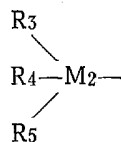


kde

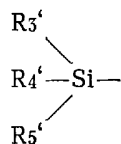
R_1 má výše uvedený význam a Y je vodík nebo alkalický kov, nechá reagovat s halogenidem vzorce $R_2\text{Hal}$, kde Hal představuje atom halogenu a R_2 představuje skupinu anhydridu kyseliny jednoho z následujících vzorců:



(V)



(VIa)

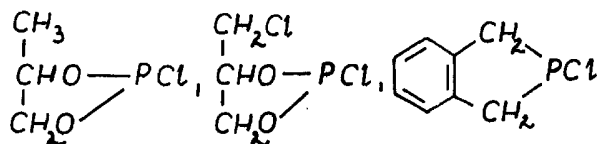


(VIb)

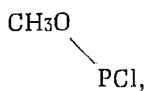

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \uparrow \\
 \text{S} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_1\text{CH}-\text{CH} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{CH} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{C}=\text{O} \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{O}-\text{R}_2
 \end{array}
 \quad (\text{IVb})$$
R1-CH2-CH2-C(S)(CH3)2-C(=O)N-C(=O)O-

(IVc)

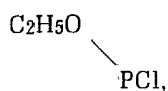
$$\begin{array}{ccc} \text{PCl}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{PBr}_2, \text{C}_4\text{H}_9\text{PCl}_2, & \text{CH}_2\text{O} & \\ & | & \diagdown \\ & \text{CH}_2\text{O} & \text{PCl}_1 \end{array}$$



CH_3OPCl_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OPCl}_2$,



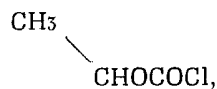
CH_3O



$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$

$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCl}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{OPCl}_2$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{OPCl}_2$,
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OPCl}_2$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPCl}_2$,
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OPCl}_2$,
 $\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{OPCl}_2$,
 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{OPCl}_2$,
 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OPCl}_2$ a $\text{C}_2\text{H}_5\text{SPCl}_2$.

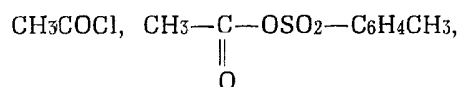
Příklady sloučenin obsahujících skupinu obecného vzorce VI, které také mohou být považovány za deriváty kyseliny, jsou látky jako COCl_2 , CSCl_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOBr}$,



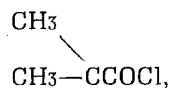
C_2H_5

$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCOBr}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCBr}$, CH_3COBr ,
 BrCOCOCBr ,

$\text{C}_6\text{H}_5\text{COBr}$, Cl_3CCOBr , Cl_3CCOCl ,

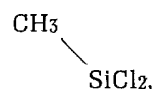


NCCH_2COCl , $\text{C}_2\text{H}_5\text{COBr}$,

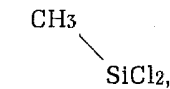


CH_3

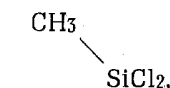
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$, SiCl_4 , SiBr_4 ,
 $\text{CH}_3\text{OSiCl}_3$, CH_3SiCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OSiCl}_3$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{OSiCl}_3$,
 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSiCl}_3$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OSiCl}_3$,
 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SiCl}_2$, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{SiCl}_2$,
 $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{SiCl}_2$, $(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_2\text{SiCl}_2$,
 $(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_2\text{SiCl}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$,



CH_3O

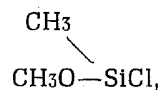


$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$

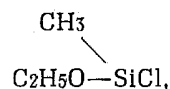


C_4H_9

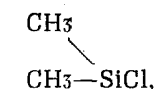
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{SiCl}_2$,
 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiBr}$,
 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})_2\text{SiCl}_2$,
 $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{SiCl}_2$,
 $(\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{O})_2\text{SiCl}_2$,
 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{SiCl}$,
 $(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})\text{SiCl}$,
 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$,
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SiCl}$,
 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_3\text{SiCl}$,



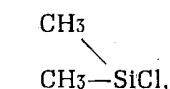
CH_3O



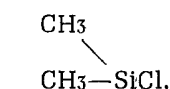
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$



CH_3O



$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$



$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$

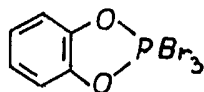
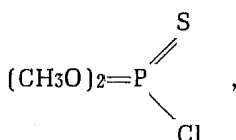
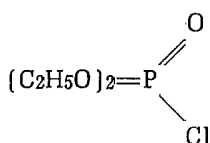
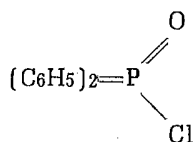
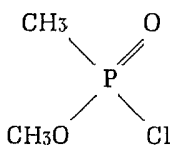
$\text{Cl}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{SiCl}$,
 $(\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{O})_3\text{SiCl}$,
 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{GeCl}_2$,
 $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{GeCl}_2$,
 GeBr_4 , SnCl_4 ,
 SnBr_4 ,

SOCl₂,
SOBr₂,
C₂H₅OSOC₂H₅ a
C₆H₅OSOC₂H₅.

Jiné sloučeniny obsahující křemík než dosud uvedené, použitelné pro ochranu karboxylové skupiny výchozí látky, patří k seznamu látek nezbytných pro odstranění vody vytvořené během zvětšení kruhu, a tyto látky jsou vyjmenovány dále v přihlášce.

Příklady reagentů obsahujících skupinu obecného vzorce VII jsou deriváty kyseliny fosforu, jako

PCl₅,
PBr₅,
POCl₃,
POBr₃,
PSBr₃,



C₆H₅POCl₂,
CH₃OPOCl₂,
C₂H₅OPOCl₂,
C₃H₇OPOCl₂,
C₄H₉OPOCl₂,
ClCH₂CH₂OPOCl₂,
CH₃OCH₂CH₂OPOCl₂,
C₆H₅OPOCl₂,
C₂H₅SPOCl₂,

a sloučeniny obsahující wolfram, jako WBr₅.

Sloučeniny obsahující skupinu obecného vzorce VIII jsou deriváty kyseliny jako

C₂H₅OSO₂Cl,
C₄H₉OSO₂Cl,
C₆H₅SO₂Cl,

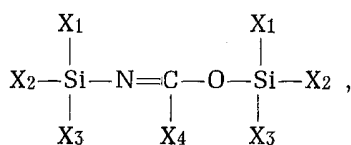
CH₃C₆H₄SO₂Cl,
C₆H₅OSO₂Cl a
C₆H₅CH₂OSOC₂H₅.

Jako výhodné ochranné sloučeniny se použijí látky, které jsou známé a používané v chemii, jako halogenidy fosforité, halogenidy fosforečné, tri(nižší)alkylhalogensilany, di(nižší)alkyldihalogensilany a halogenidy karboxylové kyseliny. Nejvýhodnější sloučeniny jsou sloučeniny obsahující fosfor, jako bromid fosforitý a bromid fosforečný a sloučeniny obsahující křemík, jako tri(nižší)alkylbromsilany, např. trimethylbromsilan, di(nižší)alkyldibromsilany, např. dimethyldibromsilan, N,O-bis(trialkylsilyl)acetamidy, např. N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid.

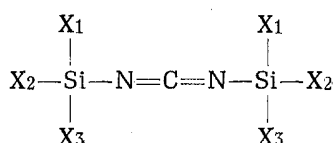
Výhodný molekulární poměr sloučeniny chránící karboxylovou skupinu ve vztahu ke každému molu použitého sulfoxidu 6-substituované-amino-penicilanové kyseliny je 1/4 až 2 ekvivalenty sloučeniny a s výhodou 1/3 až 1 ekvivalent. Termínem „jeden ekvivalent“ se rozumí počet molů sloučeniny teoreticky potřebných ke chránění karboxylové skupiny jednoho molu sulfoxidu benzylpenicilanové kyseliny.

Jestliže se má získat derivát desacetoxycfalosporanové kyseliny obecného vzorce III, ve kterém R₁ je například α-aminofenylacetamido, musí se volná aminoskupina odpovídajícího sulfoxidu 6-substituované aminopenicilanové kyseliny obecného vzorce IV jako výchozí látky chránit během zvětšení kruhu, například benzyloxykarboxylovou skupinou, která se může snadno odstranit, aby se uvolnila volná aminoskupina. Volná skupina karboxylové kyseliny v 6-acylovém postranním řetězci se může chránit například esterifikací, s výhodou tvorbou anhydridu kyseliny, čímž se spotřebuje další množství reagens potřebného pro vznik anhydridu karboxylové skupiny připojené k thiazolidinovému kruhu.

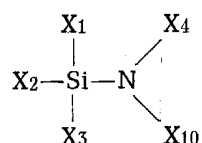
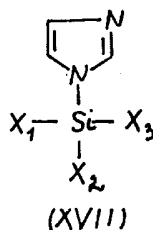
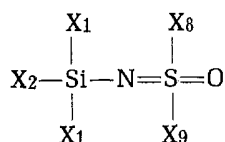
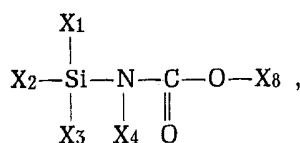
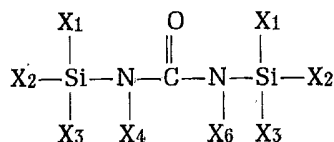
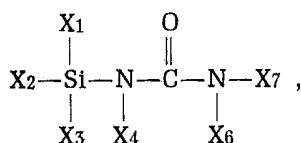
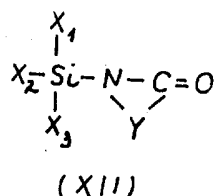
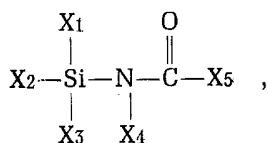
Sloučenina obsahující křemík nezbytná v reakční směsi pro odstranění vody vytvořené během zvětšení kruhu penamové struktury je s výhodou sloučenina obecného vzorce:



(IX)

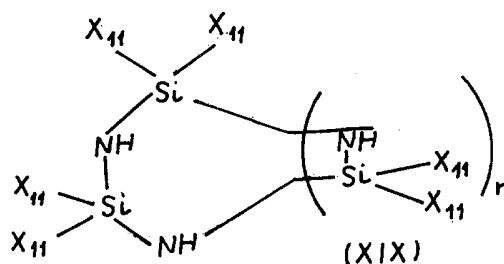


(X)



(XVIII)

(XI)



kde

X₁, X₂ a X₃ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom halogenu, nebo nižší alkylovou nebo alkoxy skupinu, fenylovou nebo fenyalkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, cykloalkylovou skupinu obsahující 5–8 atomů uhlíku, vylučující možnost, že jakýkoli ze symbolů představuje 6-substituovanou-amino-penicilanylsulfoxid-3-karbonyloxy- nebo 7-substituovanou-aminodesacetoxycefalosporyl-4-karbonyloxyskupinu, X₄, X₅, X₆ a X₇ znamenají atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu nikoliv alifaticky nenasycenou obsahující 1–8 atomů uhlíku, nebo X₆ a X₇ tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, která může obsahovat druhý heteroatom, jako kyslík nebo dusík, s podmínkou, že X₆ a X₇ neobsahují více než 18 atomů uhlíku, a když X₆ je alkylová skupina s terciárním atomem uhlíku připojeným k atomu dusíku, je X₇ atom vodíku, nebo X₄ a X₆ tvoří společně s atomy dusíku, ke kterým jsou připojeny, a karbonylovou skupinou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu s ethylenovou nebo trimethylenovou skupinou v kruhu; X₈ a X₉ znamenají uhlovodíkovou skupinu nikoliv alifaticky nenasycenou (s výhodou alkyl) obsahující 1–8 atomů uhlíku, X₁₀ znamená atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu nikoliv alifaticky nenasycenou obsahující 1–8 atomů uhlíku nebo skupinu $-\text{Si} \equiv (\text{X}_1\text{X}_2\text{X}_3)$, X₁₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, Y znamená alkylenovou skupinu obsahující 3–18 atomů uhlíku s alespoň 3, ale ne více než s 5 atomy uhlíku mezi atomem dusíku a karbonylovou skupinou, ke kterým je Y připojeno, a n je 1 nebo 2.

Sloučeniny obsahující křemík obecného vzorce IX až XVII jsou například

N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid,
N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid,
N,N-bis(trimethylsilyl)karbodiimid,
N-(trimethylsilyl)acetamid,
N-methyl-N-(trimethylsilyl)acetamid,
N-methyl-N-(trimethylsilyl)formamid,
N-(trimethylsilyl)-2-pyrrolidon,
N-(triethylsilyl)močovina,
N,N'-bis(trimethylsilyl)močovina,

N-(trifenylsilyl)ethylkarbaminan, trimethylsilyldimethylsulfoximid, N-trimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamid a trimethylsilylimidazol. Při reakci těchto sloučenin obsahujících křemík s vodou vznikají neutrální sloučeniny, které neovlivňují průběh reakce nebo oddělení Δ^3 -desacetoxycefalosporanového produktu.

Sloučeniny obsahující křemík obecného vzorce XVIII a XIX jsou například trifenylsilylamin, N-ethyltriethylsilylamin, N-(trimethylsilyl)diethylamin, hexamethyldisilazan, hexamethylcyklotrisilazan a oktamethylcyklotetrasilazan. Tyto sloučeniny obsahující křemík při reakci s vodou produkují zásadité sloučeniny.

Sloučeniny obsahující křemík, s výhodou používané ve způsobu podle vynálezu, jsou takové, které odpovídají obecnému vzorci IX až XVII. Nejvýhodnější sloučeniny obsahující křemík, použité ve způsobu podle vynálezu, jsou N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid a N,N'-bis(trimethylsilyl)močovina (tj. sloučeniny vzorce IX a XIV, ve kterých všechny symboly X znamenají methylové skupiny, které mohou velice rychle reagovat s vodou vytvořenou během zvětšení kruhu za vzniku neutrálních produktů, jako hexamethyldisiloxanu a acetamidu nebo močoviny, a tak zabránit rozkladu anhydridu kyseliny vodou vytvořenou během zvětšení kruhu.

Množství sloučeniny obsahující křemík přidané k reakční směsi musí být takové, aby se úplně odstranila voda vytvořená během reakce a také aby se popřípadě předem silylovala jakákoli volná karboxylová skupina v počáteční penicilanové sloučenině. Když se použije sulfoxid 6-substituované-aminopenicilanové kyseliny a sloučenina obsahující křemík obecného vzorce IX, je zapotřebí alespoň jeden a půl molekulárního ekvivalentu křemíkové sloučeniny na mol sulfoxidu penicilanové kyseliny, jedna polovina molu jako donor silylu pro karboxylovou skupinu a zbytek k eliminaci vytvořené vody. Avšak když se použije anhydrid sulfoxidu 6-substituované-aminopenicilanové kyseliny, je zapotřebí alespoň 1 mol křemíkové sloučeniny k odstranění vody. S výhodou se použijí alespoň 2 až 4 molekulární ekvivalenty křemíkové sloučeniny na každý mol penicilinsulfoxidu.

Kyseliny, které se mohou použít ve způsobu podle vynálezu ke zvětšení penamového kruhu, jsou takové, které se nesilylují, nebo nikoli do značné míry, sloučeninou obsahující křemík, přidanou z reakční směsi za použitých reakčních podmínek. Vhodná kyselina je kyselina bromovodíková, chlorovodíková, p-toluensulfonová a koncentrovaná kyselina sírová, další vhodné kyseliny jsou kyselina jodovodíková, chloristá, jodistá, dusičná, chlorečná, jodičná, selenová, substituované octové kyseliny, jako bromoctová, trichloroctová a trifluoroc-

vá kyselina, substituované sulfonové kyseliny, jako trichlormethylsulfonová a trifluormethylsulfonová kyselina, kyselina naftalen-sulfonová, kyselina pikrová, a C-H kyseliny, jako tris-(ethylsulfonyl)methan, pentakyanopropen, terakyanopropen, pentakyanocyklopentadien, tetrakyanocyklopentadien a trikyanocyklopentadien a dinitroacetonitril, a obecně sloučeniny obsahující kyano, nitro nebo/a methoxykarbonylové skupiny. Výhodná silná kyselina je bromovodíková.

Kyselina jako taková se může vmísit do reakční směsi. S výhodou se kyselina smíchá s bázi obsahující dusík za vzniku komplexu adiční soli s kyselinou. Vhodné báze jsou alifatické, cykloalifatické, aromatické nebo heterocyklické aminy, například hexamethylentetramin, anilin, difenylamin, N-methylanilin, dimethylanilin, pyridin a chinolin, a pyridin nebo chinolin substituovaný např. jednou nebo více nižší alkylovou, aralkylovou, arylovou nebo mono- nebo di-(nižší) alkylaminoskupinou, jako pikoliny, 2-ethylpyridin, 2-propylpyridin, 2,3-dimethylpyridin, 2,5-dimethylpyridin, 2,6-dimethylpyridin, kollidiny a 2-dimethylaminopyridin, chinolin, isochinolin, 3-methylisochinolin, a také pyrazol, imidazol nebo N-methylimidazol. Výhodná báze je pyridin, substituované pyridiny, chinolin, substituované chinoliny, imidazol a substituované imidazoly. S výhodou se použije přebytek báze vzhledem k množství kyseliny.

Komplex kyseliny a dusíkaté organické báze se může vytvořit v reakční směsi in situ při počátečním chránění sulfoxidu 6-substituované-aminopenicilanové kyseliny jako výchozí látky v roztoku v suchém inertním organickém rozpouštědle reakcí se sloučeninou obsahující radikál kyseliny, jako sloučeninou obsahující halogen, jako je například chlorid fosforitý, chlorid fosforečný, acetyl bromid, propionyl bromid, trimethylchlorsilan, dimethyldichlorsilan, trimethylbromsilan nebo triethylbromsilan. Halogenovodík vytvořený v tomto počátečním stupni je s výhodou vázán bází, protože průběh vzniku anhydridu kyseliny je snazší a struktura kruhu sulfoxidu penicilanové kyseliny je velmi citlivá na volnou silnou kyselinu.

Zásadně jsou vhodné všechny báze, s výjimkou bází obsahujících hydroxylovou skupinu, k vázání této kyseliny (například uhličitán draselný nebo aminová složka cyklohexylaminové soli sulfoxidu kyseliny penicilanové), ale s výhodou se použijí báze obsahující dusík rozpustné v použitém organickém rozpouštědle a mající pKa mezi 4 a 10.

Vytvořený halogenovodík může doplnit nebo vlastně obsahovat kyselinu potřebnou ke zvětšení kruhu penicilinsulfoxidu.

Výhodné molekulární poměry látek obsažených v reakční směsi vzhledem ke každému molu použitého sulfoxidu 6-substituované-aminopenicilanové kyseliny jsou $1/4$ až 4 mol kyseliny (s výhodou $1/3$ až 1 mol), $1/4$ až 4 ekvivalenty sloučeniny chránící karboxylovou skupinu (s výhodou $1/3$ až 1 ekvivalent), alespoň 2 ekvivalenty sloučeniny obsahující křemík (s výhodou 3–7 ekvivalentů) nebo, když se použije komplex kyseliny a dusíkaté báze, $1/10$ až 10 mol komplexu kyselina–báze (s výhodou $1/4$ až 4 mol), $1/4$ až 2 ekvivalenty sloučeniny chránící karboxylovou skupinu (s výhodou $1/3$ až 1 ekvivalent), alespoň 2 ekvivalenty sloučeniny obsahující křemík (s výhodou 3–7 ekvivalentů) a s výhodou další množství báze, např. 1 až 10 mol, množství další báze s výhodou se zvyšuje v přímém vztahu s použitým množstvím komplexu kyselina–báze. Termínem „jeden ekvivalent“ se rozumí počet mol sloučeniny chránící karboxylovou skupinu nebo silylové sloučení teoreticky potřebných k reakci s jedním molem sulfoxidu benzylpenicilanové kyseliny.

Tvorba anhydridu kyseliny a zvětšení kruhu se provádí v suchém inertním organickém rozpouštědle. Vhodné rozpouštědlo je

acetonitril,
chlorbenzen,
toluen,
diethylmethylsulfonamid,
dimethylformamid,
N,N-dimethylacetamid,
1,2-dimethoxyethan,
dioxan,
triethylenglykodiethylether,
tetraethylenglykoldiethylether,
nitrobenzen,
benzylkyanid,
butylacetát,
isoamylacetát,
diethyloxalát,
anisol,
benzen,
chlorid uhličitý,
dimethylsulfoxid,
methylethylketon,
methyl nebo ethylisobutylketon a halogenalkany, jako
1,2-dichlorethan,
1,1-dichlorethan,
1-brom-1-chlorethan,
1,2,3-trichlorpropan,
methylenchlorid a chloroform. Výhodné rozpouštědlo je dioxan.

Zvětšení kruhu se může provádět při teplotě v rozmezí 50 – 160 °C a s výhodou 60 až 130 °C, a obzvláště v rozmezí 70 – 110 °C. Reakční teplota se musí udržovat pod 160 st. Celsia, aby se rozkladné produkty tvořily v nejmenší míře. Obecně jsou reakční

teplota a reakční doba ve vzájemném vztahu, aby se získaly dobré výtěžky derivátů desacetoxycefalosporanové kyseliny, nižší teplota vyžaduje delší reakční dobu a vyšší teplota vyžaduje kratší reakční dobu, například 80 °, 90 ° a 100 °C, reakční doba může být asi 24 hodin, 10 hodin a 6 hodin.

Ve výhodném způsobu provedení se použijí na každý mol sulfoxidu kyseliny penicilanové (tj. benzylpenicilinsulfoxid) 1 – 4 mol kyseliny, s výhodou bromovodíkové nebo chlorovodíkové, $1,5$ – 15 mol báze obsahující dusík, s výhodou α -pikolinu, množství báze vždy převyšuje množství kyseliny, a 2 – 4 mol N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, a reakce se provádí při teplotě 80 – 110 °C v suchém inertním organickém rozpouštědle, s výhodou dioxanu.

V jiném výhodném způsobu provedení se použije na každý mol sulfoxidu penicilanové kyseliny $1/3$ až 1 ekvivalent acetyl bromidu nebo bromidu fosforitého, $1,5$ až 15 mol báze obsahující dusík, s výhodou α -pikolinu, množství báze vždy převyšuje množství vyvíjené kyseliny, a $1,5$ až 3 mol N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu nebo N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny.

Když je zvětšení kruhu skončeno, Δ^3 -desacetoxycefalosporanový produkt se v reakční směsi hydrolyzuje a vzniklá Δ^3 -desacetoxycefalosporanová kyselina se oddělí jako taková nebo jako sůl běžným způsobem, jako extrakcí nebo/a krystalizací. Když se reakce provádí v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, může se reakční směs po ochlazení, při pH upraveném například zředěným vodným roztokem hydroxidu draselného na 7, extrahovat vodou. Z vodného roztoku, po promytí organickým prostředím, jako butylacetátem, se Δ^3 -desacetoxycefalosporanová kyselina (například 7-fenylacetamidoderivát) nebo sůl může získat:

a) přidavkem vodného roztoku kyseliny a shromážděním vysrážené desacetoxycefalosporanové kyseliny,

b) extrakcí organickým rozpouštědlem při pH pod 4,5 a koncentrací extraktu ke krystalizaci kyseliny,

c) přidavkem n-butanolu, odstraněním vody a krystalizací draselné soli kyseliny z butanického roztoku,

d) extrakcí organickým rozpouštědlem při pH pod 4,5, potom přidavkem soli alkalického kovu, například acetátu draselného, nebo roztoku soli alkalického kovu, například 2-ethylhexanoátu draselného, nebo aminu, např. triethylaminu nebo cyklohexylaminu, v organickém rozpouštědle a shromážděním vysrážené soli alkalického kovu nebo aminové soli kyseliny, nebo

e) extrakcí organickým rozpouštědlem při pH pod 4,5 a vysrážením desacetoxycefalosporanové kyseliny přidavkem apolárního organického prostředí, jako diethyletheru nebo cyklohexanu.

Když se provádí reakce v organickém

rozpouštědla mísitelném s vodou, může se Δ^3 -desacetoxycefalosporanový derivát oddělit nalitím reakční směsi do vody a přidáním organického rozpouštědla. Aby se směs oddělila ve dvou vrstvách, je zapotřebí dostatečného množství vody a organického rozpouštědla. Organická vrstva se reextrahuje vodou při pH 7 a spojené vodné vrstvy se promyjí organickým prostředím, jako butylacetátem a kyselina Δ^3 -desacetoxycefalosporanová nebo sůl se oddělí podle výše uvedeného postupu a) až e). Nebo se může při skončení reakce organické rozpouštědlo odparit ve vakuu, amorfní zbytek se rozpustí v rozpouštědle nemísitelném s vodou a přidá se voda. Po upravení pH na 7 se organická fáze odstraní. Vodný roztok se promyje organickým prostředím a potom se podrobí výše uvedenému postupu a) až e).

Reakční směs se může také nalít do vodného roztoku kyseliny při pH asi 2, za míchání, a vysrážená kyselina desacetoxycefalosporanová se odfiltruje.

Výtěžky kyseliny Δ^3 -desacetoxycefalosporanové získané ve způsobu podle vynálezu se mohou měnit podle použitých reagentů a reakčních podmínek, ale obecně se získají 45% výtěžky konverze, vztaheno k množství použitého penicilinsulfoxidu, a výtěžky konverze mohou být 70% a dokonce nad 90 %.

Sulfoxidy kyseliny 6-substituované-aminopenicilanové, použité jako výchozí látky ve způsobu podle vynálezu, se mohou získat známým způsobem reakcí odpovídajících 6-substituovaných-aminopenicilánových kyselin s oxidačním činidlem. Pro tento účel se nechá reagovat 6-substituovaný-aminopenicilánový derivát v inertním organickém rozpouštědle nebo vodě s látkou poskytující aktivní kyslík, jako jodistanem sodným, perkyselinou, peroxidem vodíku nebo jodobenzenem, v množství dostatečném k oxidační thiazolidinového atomu síry na —SO—skupinu.

Vzniklý sulfoxid se může snadno získat z reakční směsi způsoby známými per se. Anhydridy sulfoxidů 6-substituované-aminopenicilanové kyseliny se mohou získat z kyselin nebo solí způsoby známými per se a s výhodou se připraví in situ v reakčním prostředí použitým pro zvětšení kruhu, např. pomocí sloučeniny obsahující křemík, použité jako dehydratační činidlo pro odstranění vody vytvořené během zvětšení kruhu penamové struktury.

Sulfoxid 6-substituované-aminopenicilanové kyseliny, použitý jako výchozí látka ve způsobu podle vynálezu se získá z penicilinu, který se může snadno připravit fermentací, jako například benzylpenicilin nebo fenoxymethylpenicilin, ale také jsou vhodné jiné peniciliny, připravené semisynteticky. Pro zvětšení kruhu na odpovídající Δ^3 -desacetoxycefalosporanový derivát se může popřípadě 7-N-acylová skupina nahradit jinou skupinou způsoby známými per

se, zahrnujícími deacylaci a následující reacylaci 7-aminoskupiny.

Termín „způsoby“ známé per se“ znamená způsoby doposud užívané nebo popsané v literatuře.

Následující příklady objasňují způsob podle vynálezu. V těchto příkladech, ve kterých byl stanoven výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny mikrobiologickou zkouškou, se může kyselina získat zpracováním reakční směsi podobným způsobem jako v následujícím příkladu I.

Příklad I

K 10,5 g (30 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu se postupně přidá dioxán (195 ml), N-O-bis(trimethylsilyl)acetamid (25 ml, 102 mmol), α -pikolin (6 ml, 61 mmol) a 5,8 mol. roztok α -pikolinhydrobromidu v dichlormethanu (5,2 ml, 30 mmol α -pikolinhydrobromidu).

Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Reakční směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem (teplota: 102 °C), potom se ochladí na 20 °C a nalije do 1500 ml ledové vody. Potom se přidá 650 ml ethylacetátu a 50 ml butylacetátu a za míchání se upraví pH 4 N roztokem hydroxidu draselného na hodnotu 7. Směs se rozdělí do 2 vrstev a organická vrstva se nechá stranou. Vodná vrstva se promyje 300 ml ethylacetátu a 50 ml butylacetátu. Vzniklá organická vrstva se spojí s dříve získanou vrstvou a znovu se extrahuje 200 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného na pH 7. Extrakt se přidá k hlavnímu vodnému roztoku. Tento roztok obsahuje 9,2 g draselné soli Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny, tj. Δ^3 -benzyl-desacetoxycefalosporin (výtěžek 83 %), jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou za použití *Escherichia coli* jako zkušebního mikroorganismu.

Po přidání 500 ml butylacetátu k vodnému roztoku se směs míchá a pH se upraví 4 N kyselinou sírovou na hodnotu 2. Směs se nechá stát a organický extrakt se oddělí. Vodná vrstva se znovu extrahuje 250 ml butylacetátu. Spojené butylacetátové extrakty se filtrují filtrem odpuzujícím vodu. Vodná vrstva, která ještě obsahuje nějakou Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanovou kyselinu, se odstraní. K butylacetátovému roztoku se potom přidá za intenzivního míchání 2,65 g (27 mmol) bezvodného jemně práškovitého acetátu draselného. Míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti, potom se sraženina odfiltruje, promyje malým množstvím butylacetátu a suší ve vakuu při 30 °C a získá se 10,2 g draselné soli Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny s 85% čistotou, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou (výtěžek 23,5 mmol, 78 %).

$\lambda_{\max}$ (H₂O): 262 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 175).

Struktura byla potvrzena infračerveným a magnetickým rezonančním spektrem.

Analýza podle magnetického rezonančního spektra byla následující:

NMR [jako draselná sůl v D₂O, hodnoty v ppm].

δ : 1,94 (s, 3),
2,99 (d, $J = 18$ Hz, 1),
3,44 (d, $J = 18$ Hz, 1),
3,62 (s, 2),
4,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1),
5,58 (d, $J = 4,5$ Hz, 1),
7,27 (s, 5).

Sodná sůl 2,2-dimethyl-2-silapentyl-5-sulfonanu se použila pro porovnání.

Příklad II

a) 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu se přidá ke směsi 20 ml roztoku 3,0 mmol bromovodíku v dioxanu a N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu (2,5 ml, 10 mmol). Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ.

Reakční směs se zahřívá na 102 °C. Po reakci se provede chromatografie v tenké vrstvě.

Po 6 hod. nebyl žádný penicilinsulfoxid v reakční směsi. Odeberou se 5 ml vzorky a nalijí se do 35 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrům na pH 7. Vodný roztok se promyje 10 ml ethylacetátu a zředí vodou na 50 ml. Množství draselné soli Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny ve vodném roztoku se stanoví přímou mikrobiologickou zkouškou za použití *Escherichia coli* jako zkušebního mikroorganismu. Po 6 hodinách byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 47%.

b) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 18 ml toluenu a 2 ml 1,5 molárního roztoku bromovodíku v dioxanu místo 20 ml dioxanu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 46%, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

c) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije další množství 0,9 ml (9 mmol) α -pikolinu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 82 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad III

K 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu se přidá postupně dioxan (20 ml), N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid (3,2 ml, 13 mmol) a p-toluensulfonová kyselina (0,57 g, 3 mmol). Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 6 hodinách zahřívání na 101 °C nebyl v reakční směsi žádný sulfoxid. Po zpracování

reakční směsi jako v příkladu II byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 41 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad IV

a) Směs 2,1 g (6 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 20 ml chloroformu, 20 ml (200 mmol) α -pikolinu, 8 ml (33 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a 1,6 ml (5,8 mmol) koncentrované kyseliny sírové se zahřívá na 83 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ.

Po 24 hodinách byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 12 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaného v příkladu II.

b) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 6,4 ml (26 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a 1,14 g (6 mmol) p-toluensulfonové kyseliny místo 1,16 ml koncentrované kyseliny sírové. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl po 24 hodinách zahřívání na 83 °C 50 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaného v příkladu II.

c) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 5 ml (20 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a 2 ml 3,3 molárního roztoku α -pikolinhydrochloridu (6,6 mmol) v dichlorethanu místo 1,6 ml kyseliny sírové. Po 24 hodinách zahřívání na 85 °C byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 53 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaného v příkladu II.

Příklad V

Směs 1,5 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 10 ml benzykyanidu, 10 ml (100 mmol) α -pikolinu, 3 ml molárního roztoku α -pikolinhydrochloridu (10 mmol) v 1,2-dichlorethanu a 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu se zahřívá při 95 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 6 hodinách byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 48 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaného v příkladu II.

Příklad VI

Postup popsáný v příkl. V se opakuje s rozdílem, že se použije 15 ml benzykyanidu a 5 ml (50 mmol) α -pikolinu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl po 6 hodinách zahřívání při 95 °C 48 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaného v příkladu II.

Příklad VII

Postup popsaný v příkladu V se opakuje s rozdílem, že se použije 17,5 ml benzylycyanidu, 2,5 ml (25 mmol) α -pikolinu a 2 ml 3,3 molárního roztoku α -pikolinhydrochloridu (6,6 mmol) v 1,2-dichlorethanu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl po šestihodinovém zahřívání při 95 °C, 48 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaneho v příkladu II.

Příklad VIII

Směs 1 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 15 ml benzylycyanidu, 7,2 ml (72 mmol) pyridinu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a 0,27 ml (1 mmol) 3,3 molárního roztoku α -pikolinhydrochloridu se zahřívá při 90 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 6 hodinách byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 38 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou, za použití způsobu popsaneho v příkladu II.

Příklad IX

Směs 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 20 ml benzylycyanidu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a 0,24 g (1,5 mmol) pyridinhydrobromidu se zahřívá při 90 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 10 hodinách byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 54 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad X

Opakuje se postup popsaný v příkladu IX za použití 0,48 g (3 mmol) místo 0,24 g pyridinhydrobromidu a s přídatkem 0,3 ml (3 mmol) α -pikolinu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 10 hodinách zahřívání při 90 °C byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 59 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XI

Směs 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 20 ml dioxanu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 0,48 g (3 mmol) pyridinhydrobromidu a 0,3 ml (3 mmol) α -pikolinu se zahřívá při 85 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 22 hodinách se reakční směs nalije do 150 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrem na pH 7, a promyje se 50 ml chloroformu. pH vodné

vrstvy se upraví na hodnotu 2 za přítomnosti 50 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření ethylacetátu se získá 1 g Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny o 56% čistotě, jak stanoveno NMR, za použití 2,6-dichloracetofenonu jako srovnávací látky.

Příklad XII

Směs 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 20 ml dioxanu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 0,5 ml (3 mmol) 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu v dichlormethanu a 0,6 ml (6 mmol) α -pikolinu se zahřívá při 102 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Po 6 hodinách se reakční směs nalije do směsi 200 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrem na pH 7, a 50 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se promyje 50 ml ethylacetátu a po upravení pH na hodnotu 2 se vodná vrstva 2X extrahuje 100 ml ethylacetátu. Po vysušení nad síranem hořečnatým se ethylacetát odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (1,07 g) obsahuje 70 % Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny, jak stanoveno ultrafialovým a magnetickým rezonančním spektrem (výtěžek 2,25 mmol; 75 %).

Příklad XIII

0,64 g (3,3 mmol) triethylbromsilanu se přidá ke směsi 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 20 ml dioxanu a 0,9 ml (9 mmol) α -pikolinu. Po půlhodinovém míchání se vytvoří triethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu in situ; jeho přítomnost byla potvrzena NMR. Potom se přidá 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a směs obsahující α -pikolinhydrobromid se zahřívá 4 hodiny při 102 °C. Po zpracování reakční směsi, jak popsáno v příkladu II, byl výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny 73 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XIV

a) Ke směsi 20 ml 0,15 molárního roztoku chlorovodíku (3 mmol) v dioxanu a 2,5 ml (10,2 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu se přidá 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Reakční směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem (102 °C) a potom se zpracuje, jak popsáno v příkladu II. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl asi 10 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

b) Ke směsi 2 ml (3 mmol) 1,5 molárního roztoku chlorovodíku v benzylycyanidu, 2,5

mililitru (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)-acetamidu a 0,9 ml (9 mmol) α -pikolinu v 19 ml benzykyanidu se přidá 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu. Směs se zahřívá při 95 °C 6 hodin a výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 48 %, podle postupu popsaného v příkladu II.

Příklad XV

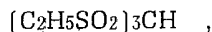
a) K 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu se přidá dioxan (18 ml), N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid (2,5 ml; 10 mmol) a α -pikolin (0,9 ml; 9 mmol). Po několika minutách se přidají 2 ml roztoku 1,5 molárního bromovodíku (3 mmol) v dioxanu a vzniklá směs se zahřívá 6 hodin při 101 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Reakční směs se zpracuje, jak popsáno v příkladu II, a získá se Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanová kyselina v 97% výtěžku, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

b) Směs 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 0,3 ml (3 mmol) α -pikolinu a 0,25 ml (1,5 mmol) 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu ve 20 ml dioxanu se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 82 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

c) Opakuje se postup popsaný pod b) s rozdílem, že se použije 0,9 ml (9 mmol) místo 0,3 ml α -pikolinu a 420 mg (3 mmol) kyseliny bromoctové místo α -pikolinhydrobromidu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 32 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

d) Opakuje se postup popsaný pod c) s rozdílem, že se použije 700 mg (3 mmol) kyseliny pikrové místo kyseliny bromoctové. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 47 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

e) Opakuje se postup popsaný pod c) s rozdílem, že se použije 875 mg (3 mmol) tris(ethylsulfonyl)methanu, tj.



místo bromoctové kyseliny. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 28

procent, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XVI

a) 530 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu se suspenduje v 10 ml dioxanu. Po přidání 0,45 ml (4,5 mmol) α -pikolinu se čirý roztok ochladí na 0 °C. Za intenzivního míchání se přidá 0,05 ml (0,5 mmol) bromidu fosforitého. Směs se míchá 30 minut při 0 °C. Anhydrid benzylpenicilinsulfoxidu a bromidu fosforitého se vytvoří in situ. Potom se přidá 0,9 ml (3,5 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu. Potom se vaří 4½ hodiny pod zpětným chladičem a vznikne 85 % Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

b) Opakuje se postup popsaný pod a) s rozdílem, že se použije 0,05 ml (0,5 mmol) acetylbromidu místo bromidu fosforitého. Meziprodukt vytvořený v tomto případě je acetanhydrid benzylpenicilinsulfoxidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 87 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

c) Opakuje se postup popsaný pod b) s rozdílem, že se přidá acetylbromid, zatímco směs je při teplotě místnosti. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 83 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

d) Opakuje se postup popsaný pod b) s rozdílem, že se použije 0,36 ml (4,5 mmol) pyridinu místo α -pikolinu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 94 %.

e) Opakuje se postup popsaný pod d) s rozdílem, že se použije 0,07 ml (1,0 mmol) místo 0,05 ml acetylbromidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 92 %.

f) Opakuje se postup popsaný pod d) s rozdílem, že se použije 0,14 ml (2 mmol) místo 0,05 ml acetylbromidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 93 %.

g) Opakuje se postup popsaný pod d) s rozdílem, že se použije 0,05 ml oxalylbromidu místo acetylbromidu. Meziprodukt vytvořený v tomto případě je oxalylanhydrid benzylpenicilinsulfoxidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 69 %.

h) Opakuje se postup popsaný pod e) s rozdílem, že se použije 10 ml toluenu jako rozpouštědla místo dioxanu. Acetanhydrid benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 76 %.

i) Opakuje se postup popsáný pod e) s rozdílem, že se použije 10 ml butylacetátu místo dioxanu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 78 %.

Příklad XVII

Roztok 10,5 g (30 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu v 150 ml dioxanu a 7,2 ml (90 mmol) pyridinu se ochladí na 6 °C. Po přidání roztoku 1,4 ml (18,5 mmol) acetylbromidu v 50 ml dioxanu se směs míchá 30 minut při 5 °C. Acetanhydrid benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Potom se přidá 18 ml (70 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a reakční směs se vaří 4½ hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs nalije do 1 litru 0,2 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrem na pH 7. Po upravení pH 4 N roztokem hydroxidu draselného na hodnotu 7 se přidá 600 ml butylacetátu. Směs se třepe a potom se oddělí 2 vrstvy v dělicí nálevce. Vodná vrstva se promyje 400 ml butylacetátu. Spojené butylacetátové vrstvy se extrahují 500 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrem na pH 7, a extrakt se přidá k hlavnímu vodnému roztoku.

Spojené vodné roztoky obsahují 9,1 g draselné soli kyseliny Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové (výtěžek 82 %), jak stanoveno ultrafialovým spektrem a mikrobiologickou zkouškou za použití *Escherichia coli*, jako zkušebního mikroorganismu.

Draselná sůl kyseliny Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové se izoluje, jak popsáno v příkladu I, a získá se 11,1 g produktu s 67% čistotou, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou (výtěžek 75 %).

Příklad XVIII

a) 530 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu se suspenduje v 10 ml dioxanu. Po přidání 0,45 ml (4,5 mmol) α -pikolinu se čirý roztok ochladí na 0 °C. Za intenzivního míchání se přidá 0,05 ml (0,7 mmol) acetylbromidu a směs se míchá 30 minut

při 0 °C. Acetanhydrid benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Potom se přidá 1,35 gramu (6,6 mmol) N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny a vaří se 4,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se zjistí množství Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny mikrobiologickou zkouškou. Výtěžek byl 54 %.

b) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 0,05 ml (0,5 mmol) bromidu fosforitého místo acetylbromidu. Meziproduct vytvořený v tomto případě je anhydrid benzylpenicilinsulfoxidu a bromidu fosforitého. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 33 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

c) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 10 ml butylacetátu místo dioxanu a 0,12 ml (1,5 mmol) acetylbromidu místo 0,7 mmol. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 54 %.

d) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 0,36 ml (4,5 mmol) pyridinu místo α -pikolinu a 0,22 ml (2,5 mmol) trimethylbromsilanu místo acetylbromidu.

Vytvořený meziproduct je trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 80 %.

e) 525 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu a 763 mg (3,7 mmol) N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny se suspenduje v 10 ml toluenu. Potom se přidá 0,12 ml (1,5 mmol) pyridinu a 0,12 ml (1,0 mmol) benzoylbromidu a směs se zahřívá 5 hodin při 100 °C. Jako meziproduct se vytvoří benzoylanhydrid benzylpenicilinsulfoxidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 57 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

f) Opakuje se postup popsáný pod e) s rozdílem, že se použijí jiné deriváty kyselin místo benzoylbromidu. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

derivát kyseliny

množství použitého
derivátu kyseliny
(mmol)Výtěžek Δ^3 -7-fenyl-
acetamido-desacet-
oxycefalosporanové
kyseliny (%)

1. Trichloroacetyl bromid
2. Trichloroacetylchlorid
3. Propionyl bromid
4. Fosgen
5. Thionylchlorid
6. Thionylbromid
7. p-tolylsulfonfylchlorid
8. Bromid boritý
9. Bromid hlinitý
10. Bromid křemičitý
11. Bromid germaničitý
12. Bromid cíničitý
13. Bromid fosforečný
14. Oxybromid fosforečný
15. Sulfobromid fosforečný
16. Bromid wolframčitý

1,0
1,0
1,0
0,5
0,55
0,65
1,0
0,37
0,34
0,25
0,25
0,25
0,2
0,33
0,37
0,2

67
67
75
31
32
67
21
81
40
73
82
26
82
75
74
56

Trichloroacetyl (1, 2), propionyl (3), karbonyl (4), thionyl (5, 6), p-tolylsulfonyl (7), anhydrid benzylpenicilinsulfoxidu a anhydrid benzylpenicilinsulfoxidu a bromidu boritého (8), bromidu hlinitého (9), bromidu křemičitého (10), bromidu germaničitého (11), bromidu cíničitého (12), bromidu fosforečného (13), oxybromidu fosforečného (14), sulfobromidu fosforečného (15) a bromidu wolframčitého (16) se vytvoří jako meziprodukt.

Příklad XIX

525 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu a 1,4 g (7 mmol) N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny se suspenduje v 10 ml dioxanu. Přidá se 0,35 ml (2 mmol) 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu v dichlormethanu a směs se zahřívá 4 hod. při 100 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Bylo zjištěno 80% množství kyseliny Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové, při použití postupu podle příkladu II.

Příklad XX

a) 525 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu a 1,05 g (5 mmol) N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny se suspenduje v 10 ml dioxanu. Přidá se 0,25 ml (3 mmol) pyridinu a 0,15 ml (1,6 mmol) trimethylbromsilanu a směs se zahřívá 4,5 hodiny při 100 stupních C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Množství Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny bylo 85 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

b) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 0,16 ml (1,6 mmol) α -pikolinu místo pyridinu. Výtěžek byl 85 procent.

c) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 0,83 ml (3,4 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu místo N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 69 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XXI

525 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu a 1,05 g (5 mmol) N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny se suspenduje v 10 ml butylacetátu. Přidá se 0,23 ml (2,3 mmol) α -pikolinu a 0,2 ml (2,2 mmol) trimethylbromsilanu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Potom se směs zahřívá 4,5 hodiny při 100 °C. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 78 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XXII

Směs 1,5 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 3,1 ml (15 mmol) hexamethyldisilazanu, 6 ml 0,5 molárního roztoku bromovodíku v dioxanu a 14 ml dioxanu se zahřívá 4,5 hodiny při 100 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 48 %, při použití postupu podle příkladu II.

Příklad XXIII

a) Směs 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 18 ml dioxanu, 0,9 ml (9 mmol) α -pikolinu, 2,6 g (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a 2 ml 1,5 molárního roztoku bromovodíku v dioxanu se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 48 %, při použití postupu podle příkladu II.

liny byl 73 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

b) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se použije 1,8 g (10 mmol) N,N'-bis(trimethylsilyl)karbodiimidu místo N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamidu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 14 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XXIV

1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu

TABULKA

Báze	množství báze (mmol)	výtěžek (%) Δ^3 -7-fenylacetamido- -desacetoxycefalospo- ranové kyseliny
1. Difenylamin	3	54
2. Anilin	9	58
3. N-methylanilin	9	53
4. Hexamethylenetetraamin	2.25	73
5. 3-methylpyridin	9	75
6. 4-methylpyridin	9	82
7. 2,3-dimethylpyridin	9	80
8. 2,6-dimethylpyridin	9	52
9. 2-ethylpyridin	9	68
10. 2-propylpyridin	9	85
11. 4-benzylpyridin	9	75
12. 4-fenylpyridin	9	81
13. 2-dimethylaminopyridin	9	84
14. 1,3,5-kolidin	9	84
15. Chinolin	9	84
16. Isochinolin	9	89
17. 3-methyl-isochinolin	9	72
18. Pyrazol	9	54
19. Imidazol	3	69
20. N-methylimidazol	3	87

Příklad XXV

a) Směs 525 mg (1,5 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 10 ml toluenu, 0,12 ml (1,5 mmol) pyridinu, 1,45 ml (9 mmol) N-methyl-N-trimethylsilylacetamidu a 0,35 ml 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu v dichlormethanu se zahřívá 5 hodin při 100 stupních C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 58 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

b) Opakuje se dřívější postup s rozdílem, že se použije 1,7 ml (9,2 mmol) N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamidu místo N-methyl-N-trimethylsilylacetamidu. Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 86 %.

se suspenduje v 15 ml dioxanu, přidá se 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 1,2 ml (9 mmol) 2-methylchinolinu a 6 ml 0,5 molárního roztoku bromovodíku v dioxanu a směs se zahřívá 4,5 hodiny při 100 °C. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Množství Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny se stanoví podle postupu popsáného v příkladu II mikrobiologickou zkouškou za použití Escherichia coli jako zkušebního mikroorganismu. Výtěžek byl 49 %.

Pokus se opakuje s jinými bázemi než s 2-methylchinolinem. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Příklad XXVI

Směs 1,05 g (3 mmol) benzylpenicilinsulfoxidu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 0,6 ml (6 mmol) α -pikolinu a 0,5 ml 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu v methylenchloridu v 20 ml dioxanu se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ.

Množství Δ^3 -7-fenylacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny se stanoví mikrobiologickou zkouškou, jak popsáno v příkladu II. Výtěžek byl 82 %.

Pokus se opakuje v rozpouštědlech jiných než dioxan. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

TABULKA

Rozpouštědlo	Výtěžek (%) Δ^3 -7-fenyl- acetamido- -desacetoxy- cefalospora- nové kyseliny
1,2,3-trichlorpropan	40
toluen	41
N,N'-dimethylacetamid	44
diethylmethylsulfonamid	49
chlorbenzen	52
isoamylacetát	60
butylacetát	64
diethyloxalát	82
anisol	81
1,2-dimethoxyethan	58
tetraethylenglykol	
dimethylether	81
triethylenglykol	
dimethylether	64

Příklad XXVII

1,3 g (3 mmol) 2-ethoxynaftylpenicilinsulfoxidu, 2,5 ml (10 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 0,3 ml (3 mmol) α -pikolinu a 0,25 ml (1,5 mmol) 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu v methylenchloridu se rozpustí ve 20 ml dioxanu. Trimethylsilylový derivát 2-ethoxynaftylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Směs se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem a potom se nalije do studené směsi 200 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrům na pH 7, a 50 ml ethylacetátu. Po upravení pH 4 N roztokem hydroxidu draselného na hodnotu 7 se směs přemísť do dělicí nálevky, protřepe se a nechá ustát. Vodná vrstva se promyje 50 ml ethylacetátu a po upravení pH 4 N roztokem kyseliny sírové na hodnotu 2 se extrahuje 2 × 100 ml ethylacetátu. Po vysušení nad síranem hořečnatým se ethylacetát odpaří za sníženého tlaku. Suchý zbytek (490 mg) obsahuje 80 % Δ^3 -7-{2-ethoxynaftamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny, jak stanoveno magnetickým resonančním spektrem za použití 2,6-dichloracetofenonu jako srovnávací látky. Výtěžek byl 31 %.

Příklad XXVIII

Opakuje se postup popsáný v příkladu XXVII s 1,1 g (3 mmol) ftalimidopenicilinsulfoxidu s rozdílem, že místo 0,25 ml roztoku α -pikolinhydrobromidu a 0,3 ml α -pikolinu se použije 0,5 ml (3 mmol) 6 molárního roztoku α -pikolinhydrobromidu v methylenchloridu. Trimethylsilylový derivát ftalimidopenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Reakční směs se zpracuje stejným způsobem, jak popsáno v příkladu XXVII, za vzniku 880 mg Δ^3 -7-ftalimido-desacetoxycefalosporanové kyseliny o 84% čistotě. Výtěžek byl 72 %.

Příklad XXIX

Opakuje se postup popsáný v příkladu XXVII s 1,3 g (3 mmol) benzensulfonamidomethylpenicilinsulfoxidu. Trimethylsilylový derivát benzensulfonamidomethylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Získá se 1,3 gramu Δ^3 -7-benzensulfonamidomethyl-desacetoxycefalosporanové kyseliny s 63% čistotou. Výtěžek byl 66 %.

Příklad XXX

a) K 1,1 g (3 mmol) fenoxymethylpenicilinsulfoxidu se přidá dioxan (20 ml), N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid (2,5 ml, 10 mmol), α -pikolin (0,6 ml, 6 mmol) a 6 molární roztok α -pikolinhydrobromidu v methylenchloridu (0,5 ml, 3 mmol). Trimethylsilylový derivát fenoxymethylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Směs se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem a potom se zpracuje, jak popsáno v příkladu II. Výtěžek Δ^3 -7-fenoxycetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny byl 71 %, jak stanoveno přímou mikrobiologickou zkouškou za použití *Escherichia coli* jako zkušebního mikroorganismu.

b) Opakuje se postup popsáný pod a) s rozdílem, že se reakční směs zpracuje jak popsáno v příkladu XXVII a získá se 860 mg Δ^3 -7-fenoxycetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny s 85% čistotou, jak stanoveno magnetickým resonančním spektrem, za použití 2,6-dichloracetofenonu jako srovnávací látky. Výtěžek byl 70 %.

Příklad XXXI

K suspenzi 1,35 g (3 mmol) cyklohexylamoniové soli benzylpenicilinsulfoxidu v 15 mililitrech dioxanu se přidá 2,8 ml (11 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a 6 ml 0,5 molárního roztoku bromovodíku v dioxanu. Trimethylsilylový derivát benzylpenicilinsulfoxidu se vytvoří in situ. Směs se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem a výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny byl 55 %, jak stanoveno mikrobiologickou zkouškou.

Příklad XXXII

Příprava směsného anhydridu fenoxymethylpenicilinsulfoxidu a kyseliny octové

a) Roztok 0,28 ml (3 mmol) acetyl bromidu v 5 ml 1,2-dichlorethanu se přidá k roztoku 1,1 g (3 mmol) fenoxymethylpenicilinsulfoxidu a 0,72 ml (9 mmol) pyridinu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu. Potom se míchá 1 hodinu při 0°C, směs se filtruje a odpaří do sucha. Zbylá pěna (1,08 g, 2,6 mmol) je směsný anhydrid fenoxymethylpenicilinsulfoxidu a kyseliny octové.

Analýza podle infračerveného spektra: (v CHCl_3): 1820, 1800 a 1758 cm^{-1} .

Analýza podle magnetického resonančního spektra (v CDCl_3), δ :

1,35 (s, 3); 1,74 (s, 3); 2,32 (s, 3); 4,55 (s, 2); 4,67 (s, 1); 5,17 (d, 1, $J = 4,5\text{ Hz}$); 6,12 (q, 1, $J = 11\text{ Hz}$ a $J = 4,5\text{ Hz}$); 6,98 (s, 5).

b) 2,2 g (5 mmol) anhydridu fenoxymethylpenicilinsulfoxidu a kyseliny octové se rozpustí v 30 ml dioxanu. Po přidání 3 ml (11,7 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, 1,1 ml (15 mmol) pyridinu a 0,6 ml dichlormethanu obsahujícího 3,6 mmol α -pikolinhydrobromidu se směs vaří 4,5 h pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nalije do míchané směsi 400 ml 0,75 molárního vodného roztoku fosforečnanu draselného, upraveného pufrům na pH 7, a 100 ml ethylacetátu. Po upravení pH 4N roztokem hydroxidu draselného na hodnotu 7 se směs přemísť do dělicí nálevky, protřepe a nechá ustát. Vodná vrstva se oddělí, promyje 100 ml ethylacetátu a po upravení pH 4N roztokem kyseliny sírové na 2 se extrahuje 2 x 200 ml ethylacetátu. Po vysušení reakční směsi nad bezvodým síranem hořečnatým se odpaří ethylacetát za sníženého tlaku. Suchý zbytek (1,28 g) obsahuje 86 % Δ^3 -7-fenoxyacetamidodesacetoxycefalosporanové kyseliny, jak stanoveno magnetickým resonančním spektrem, za použití 2,6-dichloracetofenonu jako srovnávací látky. Výtěžek byl 63 %.

Tento příklad ukazuje, že anhydrid, který vznikne jako meziprodukt, se může od-

dělit z reakční směsi, a jestliže se anhydrid vytvoří in situ, může se použít pro zvětšení kruhu.

Příklad XXXIII

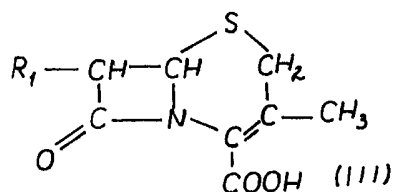
Směs 1,95 g (3 mmol) benzylopenicilinsulfoxidu, 0,9 ml (9 mmol) α -pikolinu a roztok 3,0 mmol bromovodíku v dioxanu se vaří 4,5 hod. pod zpětným chladičem s rozdílným množstvím N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, jak uvedeno níže. (Celkový objem byl vždy 2,4 ml). Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny se stanovil mikrobiologickou zkouškou a výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Množství použitého N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu (mmol)	Výtěžek Δ^3 -7-fenylacetamido-desacetoxycefalosporanové kyseliny (%)
4,5	0
6	56
7,5	82
9	85
10	85
12,5	70
15	46
20	21
40	0

Z tabulky vyplývá, že nejvyšší výtěžek za výše uvedených podmínek byl 85 % a získal se s množstvím 9–10 mmol N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu.

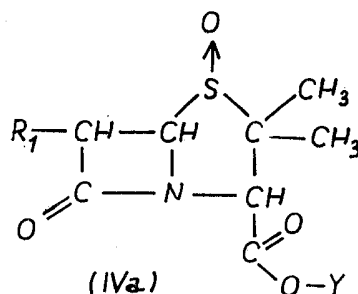
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy Δ^3 -desacetoxycefalosporanové kyseliny obecného vzorce III,



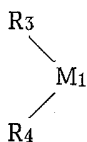
kde

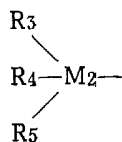
R_1 znamená fenylacetamido-, fenoxyacetamido-, 2-ethoxynaftylacetamido-, benzen-sulfonamidomethylacetamido- nebo ftalimidoskupinu, a jejich soli, vyznačený tím, že se sulfoxid kyseliny penicilanové obecného vzorce IVa,



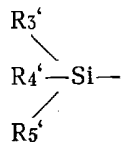
kde

R_1 má výše uvedený význam a Y je vodík nebo kov alkalického kovu, nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce $R_2\text{Hal}$, kde Hal představuje atom halogenu a R_2 představuje skupinu anhydridu kyseliny jednoho ze vzorců V, VIa, VIb, VII a VIII,

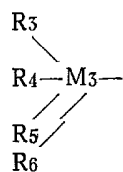




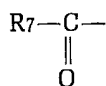
(VIa)



(VIb)



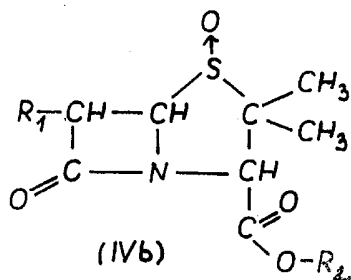
(VII)



(VIII)

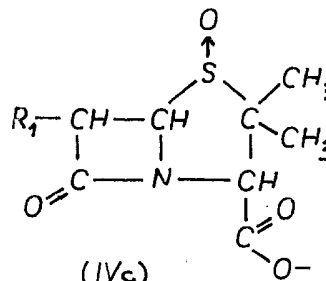
kde

R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 a R_7 jsou stejné nebo rozdílné a mohou znamenat atom halogenu, nebo R_5 a R_6 znamenají dohromady atom kyslíku nebo síry, nebo R_3' , R_4' a R_5' znamenají alkylovou skupinu s 1–6 atomy uhlíku, a R_7 znamená alkylovou skupinu s 1–6 atomy uhlíku, která může být substituována jedním nebo více atomy halogenu, nebo fenylovou skupinu, a M_1 představuje atom boru, hliníku nebo fosforu, M_2 představuje atom germania nebo cínu a M_3 představuje atom fosforu nebo wolframu, nebo R_2 znamená thionylovou, oxalylovou nebo p-toluensulfonylovou skupinu nebo R_2 znamená atom vodíku nebo kation odvozený od atomu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo aminu, za vzniku anhydridu penicilinsulfoxidu obecného vzorce IVb,



kde

R_1 má výše uvedený význam a R_2 je skupina anhydridu kyseliny výše uvedených vzorců V, VIa, VIb, VII a VIII, kde R_3 až R_7 a R_3' a R_5' mají výše uvedený význam a kromě toho jeden ze zbytků R_3 až R_7 nebo R_3 až R_5' značí 3-karboxyloxyskupinu penicilinsulfoxidu obecného vzorce IVc,



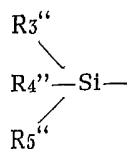
kde

R_1 má výše uvedený význam, a takto získaný anhydrid se zahřívá při teplotě v rozmezí 50 až 160 °C v suchém inertním rozpouštědle s bezvodou kyselinou, jako kyselinou bromovodíkovou, chlorovodíkovou, p-toluensulfonylovou, koncentrovanou kyselinou sírovou, kyselinou jodovodíkovou, chloristou, jodistou, dusičnou, chlorečnou, jodičnou, selenovou, bromoctovou, trichloroctovou, trifluoroctovou, trichlormethylsulfonovou, trifluormethylsulfonovou, naftalensulfonylovou, šťavelovou, pikrovou, tris(ethylsulfonyl)methanem, pentakyanpropenem, tetrakyanpropenem, pentakyanpiklopentadienem, tetrakyanpiklopentadienem, trikyanpiklopentadienem, a dinitroacetonitrilem, za přítomnosti sloučeniny obsahující křemík, jako N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, N,N'-bis(trimethylsilyl)močoviny, hexamethyldisilazanu, N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamidu, N,N'-bis(trimethylsilyl)karbodiimidu, N-methyl-N-trimethylsilylacetamidu a N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamidu, a získaná sloučenina se hydrolyzuje in situ a takto vytvořená Δ^3 -desacetoxycefalosporanová kyselina obecného vzorce III se oddělí jako taková nebo jako sůl.

2. Způsob podle bodu 1 přípravy Δ^3 -desacetoxycefalosporanové kyseliny obecného

vzorci III, kde R_1 má význam definovaný v bodě 1, a jejích solí, vyznačený tím, že se sulfoxid kyseliny penicilanové obecného vzorce IVa, kde R_1 a Y mají význam uvedený v bodu 1, nechá reagovat s halogenidem vzorce $R_2\text{Hal}$, kde Hal představuje atom halogenu a R_2 znamená anhydridovou skupinu jednoho z obecných vzorců V, VIa, VIb, VII nebo VIII, kde R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_7 , M_1 a M_2 mají význam uvedený v bodě 1 a M_3 znamená atom fosforu, nebo R_2 znamená oxalylovou skupinu, atom vodíku nebo kation odvozený od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo aminu, za vzniku anhydridu penicilinsulfoxidu obecného vzorce IVb, kde R_1 má význam uvedený v bodě 1 a R_2 má výše uvedený význam, a takto získaný anhydrid se přemění způsobem popsaným v bodě 1 na Δ^3 -desacetoxycefalosporanovou kyselinu obecného vzorce III nebo její sůl.

3. Způsob podle bodu 1 přípravy Δ^3 -desacetoxycefalosporanové kyseliny obecného vzorce III, kde R_1 znamená fenylacetamidogrupinu, a jejích solí, vyznačený tím, že se sulfoxid kyseliny penicilanové obecného vzorce IV, a kde R_1 má výše definovaný význam a Y má význam uvedený v bodě 1, nechá reagovat s halogenidem vzorce $R_2\text{Hal}$, kde Hal představuje atom halogenu, a R_2 znamená skupinu obecného vzorce VIc,



(VIc)

kde

R_3'' , R_4'' a R_5'' znamenají alkylovou skupinu s 1–6 atomy uhlíku nebo R_2 znamená atom vodíku nebo kation odvozený od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo aminu, na anhydrid penicilinsulfoxidu obecného vzorce IVb, kde R_1 a R_2 mají výše definovaný význam, a takto získaný anhydrid se přemění způsobem popsaným v bodě 1 na Δ^3 -desacetoxycefalosporanovou kyselinu obecného vzorce III nebo její sůl.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako halogenid vzorce $R_2\text{Hal}$ se použije bromid boritý, bromid hlinitý, bromid fosforitý, trimethylbromsilan, triethylbromsilan, fosgen, acetylbromid, oxalylbromid, benzoylbromid, trichloracetylchlorid, trichloracetylbromid, propionylbromid, thionylchlorid, thionylbromid, bromid křemičitý, bromid germaničitý, bromid cíničitý, bromid fosforečný, oxybromid fosforečný, thio-bromid fosforečný, bromid wolframčitý a p-tolylsulfonylchlorid.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že jako halogenid vzorce $R_2\text{Hal}$ se použije bromid boritý, bromid hlinitý, bromid fosforitý, trimethylbromsilan, triethylbromsilan, fosgen, acetylbromid, oxalylbromid, benzoylbromid, trichloracetylchlorid, trichloracetylbromid, propionylbromid, bromid křemičitý, bromid germaničitý, bromid cíničitý, bromid fosforečný, oxybromid fosforečný a thiobromid fosforečný.

6. Způsob podle bodu 3, vyznačený tím, že jako halogenid vzorce $R_2\text{Hal}$ se použije trimethylbromsilan nebo triethylbromsilan.