



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235986

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 31 10 83
(21) (PV 8030-83)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 01 11 82
(438228) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 12 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/42
C 07 D 499/10

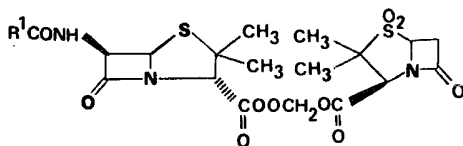
(72) Autor vynálezu WEEKS PAUL DOUGLAS, GALES FERRY, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

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

(54) Způsob výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenicilanátu

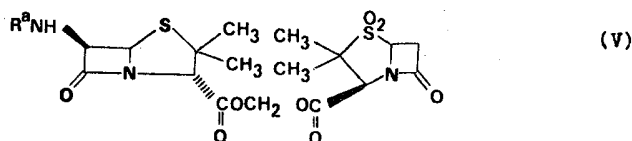
1

Vynález se týká způsobu výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenicilanátu deacylací sloučeniny obecného vzorce



1,1-Dioxid penicilanové kyseliny (sulbactam) je znám z amerického patentového spisu č. 4 234 579 jako účinný inhibitor β -laktamasy a jako antibakteriální činidlo.

Americký patentový spis č. 4 244 951 a americký patentní spis č. 4 342 772 popisují bisestry obecného vzorce V



ve kterém

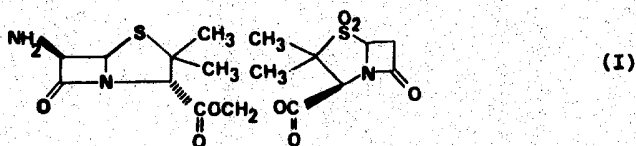
R² představuje atom vodíku nebo určité acylové skupiny známých antibakteriálních činidel.

Tak například R² může znamenat 2-fenylacetylovou skupinu, 2-fenoxyacetylovou skupinu, D-2-amino-2-fenylacetylovou skupinu nebo D-2-amino-(p-hydroxyfenyl)acetylovou skupinu. Ve shora uvedených patentních spisech jsou rovněž popsány způsoby přípravy shora uvedených

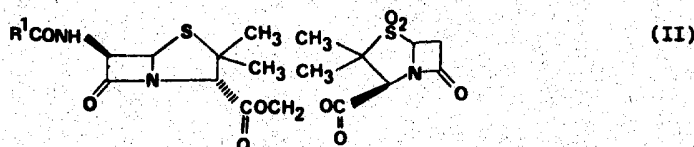
sloučenin, v nichž R^a představuje výše zmíněný acylový zbytek, spočívající v acylaci 6-aminosloučeniny odpovídající obecnému vzorci V, v němž R^a znamená atom vodíku. Posledně zmíněná sloučenina se připraví kondenzací příslušných derivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny a aminopenicilanové kyseliny s chráněnou aminoskupinou v poloze 6, s následující-
cím oddělením chránicí skupiny z reakčního produktu obecného vzorce V, v němž R^a předsta-
vuje chránicí skupinu aminové funkce, například benzyloxykarbonylovou skupinu.

V americkém patentním spisu č. 3 896 110 je popsán způsob přípravy 6-aminopenicilanové kyseliny reakcí přírodního penicilinu, jako penicilinu G nebo penicilinu V, s halogenidem fosforu k chránění karboxylové skupiny, reakcí tohoto meziproductu s halogenidem kyseliny za vzniku odpovídajícího iminohalogenidu penicilinu a následující reakcí tohoto iminohaloge-
nidu s alkoholem za vzniku iminoetheru, který se pak podrobí hydrolýze.

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenici-
lanátu vzorce I



vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém

R^1 představuje benzylovou skupinu nebo fenoxymethylovou skupinu, působí za bezvodých podmínek halogenačním činidlem v přítomnosti inertního organického rozpouštědla a ekvimolárního množství terciárního aminu, při teplotě od -70°C do 20°C , za vzniku iminohalogenidu níže uvedeného obecného vzorce III, v němž Z znamená napří-
klad chlor, tento iminohalogenid se nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce



ve kterém

R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, při teplotě od -70°C do 0°C , za vzniku iminoetheru a tento iminoether se při teplotě -70 až 0°C uvádí do styku s vo-
dou, za vzniku žádaného produktu vzorce I.

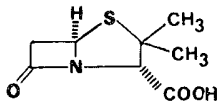
Způsob podle vynálezu je výhodnější než způsoby přípravy aminoderivátu vzorce I zná-
mé z dosavadního stavu techniky, protože přírodní penicilina (penicilina G nebo penicilin V) není nutno deacylovat a aminoskupinu před reakcí s vhodným derivátem 1,1-dioxidu penicila-
nové kyseliny chránit. Při práci způsobem podle vynálezu je přírodní penicilin pouze třeba převést na sůl, například na sodnou sůl, a tu pak kondenzovat například s chlormethyl-
-1,1-dioxopenicilanátem za vzniku výchozí látky obecného vzorce II, která se pak způsobem podle vynálezu deacyluje.

Používaným výrazem „halogenační činidlo“ se míní činidlo, které za reakčních podmínek způsobu podle vynálezu snadno převede výchozí amid obecného vzorce II na odpovídající imino-
halogenid, bez podstatnějšího poškození výchozího materiálu nebo produktu. Jako příklady takovýchto halogenačních činidel lze uvést chlorid fosforečný, fosgen, oxychlorid fosfo-
rečný, oxybromid fosforečný a chlorid kyseliny šťavelové. Zvláště výhodným halogenačním či-
nidlem je chlorid fosforečný.

Zvlášť výhodnými terciárními aminy pro práci způsobem podle vynálezu jsou pyridin a N,N-dimethylanilin.

Zvlášť vhodným zbytkem ve významu symbolu R^2 je methylová skupina.

Sloučeninami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou deriváty penicilanové kyseliny odpovídající strukturnímu vzorci



V derivátech penicilanové kyseliny naznačuje přerušovaná vazba (----) substituentu na bicyklické jádro, že tento substituent se nachází pod rovinou tohoto jádra. Takovýto substituent se označuje jako substituent mající α -konfiguraci. Naproti tomu zesílená vazba (≡) substituentu na bicyklické jádro znamená, že tento substituent se nachází nad rovinou jádra a tato jeho poloha se označuje jako β -konfigurace. Vazba substituentu na bicyklické jádro, provedená normální plnou čarou (—) znamená, že tento substituent může být jak v α -konfiguraci tak v β -konfiguraci.

Reakce výchozí látky obecného vzorce II, jak je definována výše, s halogenačním činidlem se provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla a terciárního aminu. Jako ilustrativní příklady vhodných rozpouštědel lze uvést chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a tetrahydrofuran. Zvlášť výhodnými rozpouštědly jsou chloroform a dichlormethan.

I když uspokojivé výsledky poskytuje široká paleta alifatických, aromatických a aralkylových terciárních aminů, jako jsou například pyridin, triethylamin, ethyl-diisopropylamin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, pikolin, N-methylmorfolin apod. jsou nicméně zvlášť výhodnými terciárními aminy pyridin a N,N-dimethylanilin.

Výhodné teplotní rozmezí pro první reakční stupeň způsobu podle vynálezu se pohybuje zhruba od -70 do 20 $^{\circ}\text{C}$, zejména pak zhruba od -40 do -20 $^{\circ}\text{C}$.

Postupuje se obecně tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce II v inertním rozpouštědle ochladí na teplotu ve shora uvedeném výhodném teplotním rozmezí a k roztoku se přidá terciární amin a halogenační činidlo. I když tato reakční činidla je možno používat v širokém rozmezí molárních poměrů vzhledem k výchozí látce obecného vzorce II, pohybuje se výhodný molární poměr od ekvimolárního množství do poměru 1 : 5 : 10 [sloučenina obecného vzorce II : halogenační činidlo : terciární amin], přičemž zvlášť výhodný je molární poměr 1 : 1-2 : 2.

Výsledný intermediární iminohalogenid se obecně neizoluje, ale pohodlněji a účinněji se postupuje tak, že se roztok obsahující tento meziprodukt přímo používá v následujícím reakčním stupni k přípravě odpovídajícího iminoetheru. Konverze iminohalogenidu na iminoether se provádí tak, že se k iminohalogenidu přidá při teplotě od -70 do 0 $^{\circ}\text{C}$ alespoň ekvimolární množství primárního alkoholu obecného vzorce $R^2\text{OH}$. Za těchto podmínek iminoether vznikne v krátké době, například zhruba za 10 minut až 6 hodin. K vzniklému roztoku intermediárního iminoetheru se pak přidá voda a reakční směs se další hodinu (nebo kratší dobu) míchá při teplotě od -70 do 0 $^{\circ}\text{C}$.

Výsledný 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenicilanát se izoluje standardními metodami známými v daném oboru. Tak například se postupuje tak, že se reakční směs zahustí, odparek se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného k odstranění zbytku kyseliny neutralizací a pak se extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Z vysušeného extraktu se pak odpaří rozpouštědlo, čímž se získá žádaná 6-aminosloučenina vzorce I.

Alternativně je možno reakční směs obsahující 6-aminosloučeninu vzorce I acylovat před izolací a čištěním produktu. Tak například je možno reakční směs po hydrolyze acylovat hydrochloridem D-(-)-2-fenylglycylchloridu nebo hydrochloridem D-(-)-2-(4-hydroxyfenyl)-glycylchloridu za použití o sobě známých metod, a získat tak odpovídající 6-acylderiváty odpovídající vzorci V, které jsou užitečné jako antibakteriální činidla.

Vynález ilustrují následující příklady a přípravy, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. NMR spektra byla měřena v deuterovaném chloroformu (CDCl_3) nebo v deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d_6), přičemž polohy signálů se uvádějí v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu jako vnitřnímu standardu. Tvar signálů se označuje následujícími zkratkami:

šs = široký singlet
s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet

P ř í k l a d 1

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenylacetamido)penicilanát

Do baňky vysušené nad plamenem, opatřené magnetickým míchadlem, se pod dusíkem vnesou 0,7 g (2,48 mmol) 1,1-dioxidu chlormethylpenicilanátu a 2 ml dimethylsulfoxidu. Směs se za míchání rozpustí, přidá se k ní nejprve roztok 972 mg (2,73 mmol) natrium-6-fenylacetamidopenicilanátu ve 2,5 ml dimethylsulfoxidu a pak 41 mg (0,025 mmol) jodidu draselného. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 30 ml studeného ethylacetátu a výsledná směs se promyje nejprve třikrát vždy 30 ml studeného roztoku chloridu sodného a pak jednou 30 ml studené vody. Spojené vodné vrstvy se promyjí 30 ml studeného ethylacetátu a spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpuštědla ve vakuu se získá 1,29 g žádaného produktu ve formě tvrdé červenožlutě zbarvené pěny. Jednogramový vzorek tohoto pěnovitého produktu se vyčistí chromatografií na sloupci 10 g silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 370 mg sloučeniny uvedené v názvu.

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

1,4 až 1,48 (m), 1,62 (s), 3,45 (d), 3,65 (s), 4,45 (s),
4,65 (t), 5,3 až 5,8 (m), 5,9 (s), 6,3 (d) a 7,4 (s).

IČ (KBr-technika): 1 783 cm^{-1} .

P ř í k l a d 2

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenylacetamido)penicilanát

A. Chlormethyl-6-(2-fenylacetamido)penicilanát

K 10 g (0,028 mol) natrium-6-(2-fenylacetamido)penicilanátu se přidá 100 ml vody, 200 ml methylenchloridu a 10,092 g (0,0309 mol) 85 % tetrabutylamoniuchloridu, směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se vnese do dělicí nálevky. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se dvakrát extrahuje methylenchloridem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Získá se 16,6 g měkké, červenožlutě zbarvené pevné látky, k níž se přidá 50 ml chlorjodmethanu. Směs se v dusíkové atmosféře přes noc míchá a vzniklý kalný roztok se zahustí ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 150 ml ethyl-

acetátu, roztok se postupně promyje pětkrát vždy 80 ml vody, třikrát vždy 50 ml 1N kyseliny sírové, třikrát vždy 50 ml 3% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vždy 80 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 11 g tvrdého pěnovitého zbytku, který se vyjme 7 ml ethylacetátu. Po přidání 3 ml hexanu se roztok nanese na sloupec silikagelu, který se vymývá směsí stejných dílů ethylacetátu a hexanu. Odebere se 15 frakcí o objemu 50 ml. Frakce 8 až 12 se spojí a zahustí se ve vakuu na žlutý olejovitý zbytek, který po vysušení ve vysokém vakuu poskytne 5,3 g špinavé bílé pěnovité látky. Výtěžek produktu činí 49,5 % teorie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,50 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 5,50 až 5,92 (m, 4H), 6,45 (šs, 1H), 4,42 (s, 1H), 5,50 až 5,92 (m, 4H), 6,45 (šs, 1H), 7,35 (s, 5H).

B. K 383 mg (1 mmol) chlormethyl-6-(2-fenylacetamido)penicilanátu ve 4 ml acetonu se přidá 33 mg (0,2 mmol) jodidu draselného a k této směsi se přidá roztok 475 mg (1 mmol) tetrabutylamonium-penicilanát-1,1-dioxidu ve 4 ml acetonu. Reakční směs přejde z původně žlutého roztoku na zakalený růžový roztok a postupně opět na roztok žluté barvy. Zhruba po hodinovém míchání se reakční směs zahustí ve vakuu k suchu, čímž se získá 0,82 g pěnovitého zbytku, který se vyjme ethylacetátem. Přidají se 2 g silikagelu, směs se odpaří ve vakuu k suchu a zbytek se nanese na sloupec 8 g silikagelu, který se pak vymývá směsí stejných dílů ethylacetátu a hexanu. Frakce č. 7 až 12 se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 260 mg (45 %) sloučeniny uvedené v názvu, jejíž infračervené spektrum měřené KBr-technikou je identické se spektrem produktu z příkladu 1.

P ř í k l a d 3

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenoxycetamido)penicilanát

Směs 1,4 g kalium-6-(2-fenoxycetamido)penicilanátu, 845 mg 1,1-dioxidu chlormethylpenicilanátu, 20 ml dimethylsulfoxidu a několika miligramů jodidu sodného se přes noc míchá při teplotě cca 25 °C. Výsledná směs se vylije do 140 ml vody s ledem a hodnota pH se upraví na 8,5. Výsledný vodný systém se extrahuje ethylacetátem, extrakty se spojí, promyjí se vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu. Získá se 660 mg surového materiálu.

Tento surový materiál se chromatografuje na silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 230 mg (výtěžek 13%) sloučeniny uvedené v názvu.

IC (KBr-technika): 1 786 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 7,4 (s), 5,85 (s), 5,45 (s), 5,05 (s), 4,6 (t), 4,43 (s), 4,4 (s), 3,45 (d), 1,62 (s), 1,48 (s), 1,44 (s) a 1,4 (s).

P ř í k l a d 4

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenicilanát

Do baňky vysušené nad plamenem se předloží 1,859 g (3,27 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenylacetamido)penicilanátu a 10 ml methylen chloridu. Výsledný roztok se ochladí na -30 °C, přidá se k němu 0,529 (6,54 mmol) pyridinu a 1,362 g (6,54 mmol) chloridu fosforečného, směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě -30 °C a pak 40 minut za chlazení v ledu. Výsledný čirý žlutý roztok se ochladí na -30 °C, pomalu se k němu přidá 16 ml methanolu a výsledná směs se při této teplotě 30 minut míchá, čímž se získá roztok iminoetheru obecného vzorce III, v němž Z znamená methoxyskupinu. K tomuto roztoku iminoetheru se přidá 9 ml vody a výsledná směs se zahustí ve vakuu. Odparek se vylije do studeného 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a

extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se promyjí pětkrát vždy 25 ml studeného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří na řídký olejovitý zbytek, který se pomalu přidá k 75 ml studeného ethyletheru a směs se za studena pod dusíkem 20 minut míchá. Vyloučená bezbarvá sraženina se odfiltruje a vysuší se ve vysokém vakuu, čímž se získá 552 mg aminu uvedeného v názvu.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm): 1,33 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,4 až 3,7 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 5,16 (q, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,86 (s, 2H).

Opakuje-li se shora popsaný postup za použití 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenoxycetamido)penicilanátu, získaného v příkladu 3, jako výchozího materiálu, namísto příslušného 6-(2-fenylacetamido)penicilanátového derivátu, jsou výsledky v podstatě stejné. Obdobně se při použití libovolného z následujících bezvodých alkoholů namísto methanolu při shora popsaných postupech analogickým způsobem rovněž získá sloučenina uvedená v názvu:

ethanol, n-propanol, isopropanol, isobutanol, n-butanol.

Rovněž při použití chloroformu, acetonu, methylenchloridu nebo jejich směsí jako rozpouštědla při shora popsaných postupech se analogickým způsobem získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 5

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-5-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)] penicilanát-hydrochlorid

A. Do baňky vysušené nad plamenem se předloží 1,895 g (3,27 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenylacetamido)penicilanátu a 10 ml methylenchloridu. Směs se za míchání pod dusíkem ochladí na -35 °C (chladicí lázeň tvořená pevným oxidem uhličitým v acetonu), přidá se k ní 0,9 ml (7,03 mmol) N,N-dimethylaminu a 0,75 g (3,6 mmol) chloridu fosforečného, a směs se míchá při teplotě -35 až -30 °C až do rozpuštění všeho materiálu (zhruba 35 minut). K výslednému čirému žlutému roztoku se přidá 1,14 ml (28,1 mmol) methanolu a směs se 15 minut míchá při teplotě -22 až -20 °C, čímž se získá iminoether odpovídající obecnému vzorci III, v němž Z znamená methoxyskupinu. Po přidání 0,2 ml vody se při shora uvedené teplotě pokračuje v míchání ještě dalších 15 minut.

B. Výsledná směs obsahující 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6β-aminoopenicilanát se ochladí na -35 °C, přidá se k ní nejprve 1,83 g (14,3 mmol) N,N-dimethylaminu a pak 0,75 g (3,46 mmol) hydrochloridu D(-)-2-fenylglycylchloridu. Výsledná hustá suspenze se 30 minut míchá při teplotě -20 °C, načež se vylije do roztoku 0,240 g hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml vody, který má teplotu 20 °C. Po desetiminutovém míchání se směs vnese do dělicí nálevky, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 20 ml methylenchloridu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Žlutý mazlavý zbytek se vyjme 50 ml methylenchloridu a k roztoku se pomalu přidává hexan (cca 100 ml), čímž se vysráží mazlavý produkt. Rozpouštědlo se oddekantuje a pevný zbytek se vysuší ve vakuu. Získá se 1,37 g (66 %) pěnitého pevného produktu, který se dvakrát trituruje vždy se 30 ml ethyletheru. Rozpouštědlo se oddekantuje, pevný zbytek se vyjme 25 ml methylechloridu, roztok se ochladí v lázni tvořené pevným oxidem uhličitým v acetonu a pomalu se k němu přidá 30 ml hexanu. Směs se 10 minut míchá, pod dusíkem se zfiltruje a pevný produkt se vysuší ve vakuu. Získá se 1,19 g (57 %) sloučeniny uvedená v názvu, ve formě nažloutlé pevné látky tající za rozkladu při 164 až 170 °C.

NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 9,4 (d, 1H), 9,0 (šs, 2H), 7,4 (m, 5H), 5,8 (s, 2H), 5,4 (m, 2H), 5,1 (šs, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,4 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 1,4 (s, 3H) a 1,3 (s, 6H).

IČ (KBr-technika): 3 400, 2 950, 1 790, 1 690, 1 320 a 990 cm^{-1} .

NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu za použití C^{13} dekaplin-ku obsahuje následující signály (tetramethylsilan):

172,406, 171,931, 167,563, 166,131,
165,749, 133,622, 129,649, 129,015,
128,546, 127,873, 81,0634, 69,7087,
67,1798, 63,9624, 62,2723, 60,6689,
58,6824, 54,8879, 37,6945, 30,1372,
26,4151, 19,6717, 17,7702.

C. Při použití 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-fenoxycetamido)penicilanátu jako výchozí látky při práci postupem podle shora uvedeného odstavce A se analogickým způsobem připraví 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenicilanát. Acylací této látky postupem podle shora uvedeného odstavce B se obdobně získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 6

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicilanát-hydrochlorid

K směsi 0,055 ml ethyl-chlorformiátu a 1 kapky N-methylmorpholinu v 5 ml acetonu se při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ v jediné dávce přidá 164 mg kalium-N-(1-methyl-2-methoxykarbonylvinyl)-D-2-amino-2-fenylacetátu. Výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, pak se ochladí na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se k ní roztok 353 mg (0,76 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-aminopenicilanátu v 10 ml chloroformu. Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, nechá se ohřát na teplotu místnosti přidá se k ní nadbytek chloroformu a vody, a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou o pH 8,5 a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Odparek se rozpustí ve směsi 3 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody, a hodnota pH se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ upraví na 1,5. Směs se nechá 30 minut stát při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se k ní přidá nadbytek směsi stejných dílů ethylacetu a diethyletheru a 5 ml vody. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se dvakrát promyje diethyletherem a pak se lyofilizuje. Získá se 100 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR (DMSO- $d_6/\text{D}_2\text{O}$, hodnoty δ v ppm oproti tetramethylsilanu jako vnitřnímu standardu):

7,48 (m, 5H), 5,9 (m, 2H), 5,47 (m, 2H),
5,05 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,45 (m, 2H),
1,45 (m, 6H) a 1,36 (m, 6H).

IČ (KBr-technika): 1 800 - 1 735 a 1 685 cm^{-1} .

P ř í k l a d 7

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-p-hydroxyfenylacetamido)]penicilanát-hydrochlorid

K roztoku 341 mg (0,629 mmol) tetrabutylamonium-D-[2-(1-methyl-2-methoxykarbonylvinyl-amino)-2-p-hydroxyfenyl]acetátu v 5,0 ml acetonu se v dusíkové atmosféře přidá jedna kapka N-methylmorpholinu, směs se ochladí na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po pětiminutovém míchání při této teplotě se k ní přidá 0,060 ml (0,628 mmol) ethyl-chlorformiátu. V míchání se pokračuje ještě 10 minut a pak se při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá methylenchloridový roztok 276 mg (0,598 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6 β -aminopenicilanátu (připraven v příkladu 4). Reakční směs se nechá za míchání ohřát na teplotu místnosti, pak se rozpouštědla odpaří ve vakuu

a zbytek se vyjme směsí ethylacetátu a vody (pH 6,8). Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 375 mg (96 %) surového produktu, který se vyjme 10 ml acetonu. Po přidání 4 ml vody se pH směsi upraví na hodnotu 1,6, aceton se odpaří, zbytek se dvakrát promyje ethyletherem a vodná vrstva se lyofilizuje. Získá se 250 mg (64 %) vyčištěného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,38 až 1,50 (m, 12H), 3,47 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,5 (m, 2H), 5,92 (m, 2H), 7,08 (m, 4H).

IČ (KBr-technika): pás pro β -laktam při $1\ 780\ \text{cm}^{-1}$.

P ř í p r a v a A

Chlormethylpenicilanát-1,1-dioxid

Směs 4,66 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, 50 ml dichlormethanu a 35 ml vody se přidáváním 40 % vodného tetrabutylamoniiumhydroxidu upraví na pH 6,0. Dichlormethanová vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 50 ml čerstvého dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem sodným se zahustí. Získá se 10,1 g tetrabutylamoniové soli 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny.

Shora připravená tetrabutylamoniová sůl 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny se vnese do 50 ml chlorjodmethanu, reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se ve vakuu zahustí na poloviční objem a odparek se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jeho elučního činidla. Každých 30 sekund se odbírá frakce o objemu 12 ml. Frakce č. 41 až 73 se spojí a zahustí se k suchu, čímž se získá 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,6 (t, 1H) a 5,7 (dvojitý d, 2H).

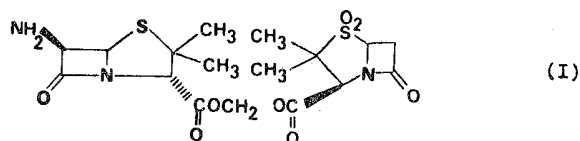
P ř í p r a v a B

Tetrabutylamonium-D-[2-(1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino)-2-(4-hydroxyfenyl)] acetát

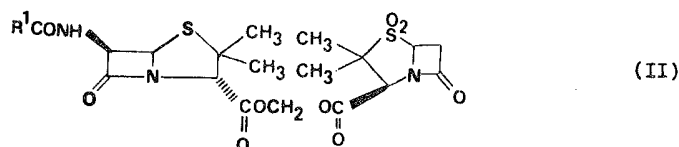
Do 300 ml dichlormethanu se vnese 30 g 4-hydroxyfenylglycinu a 50 ml vody a pH směsi se přidáváním 40 % vodného tetrabutylamoniiumhydroxidu upraví na hodnotu 8,5. Výsledná směs se nechá stát, přičemž se rozdělí na dvě vrstvy. Horní vrstva se oddělí, nasýtí se síranem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbylý tetrabutylamonium-4-hydroxyfenylglycin se vnese do 150 ml octoctanu methylnatého a směs se 10 minut zahřívá zhruba na teplotu $65\ ^\circ\text{C}$. Po ochlazení reakční směsi se vyloučí sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje a po promytí ethyletherem se vysuší na vzduchu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-aminopenicilanátu vzorce I



vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém

R^1 znamená benzylovou skupinu nebo fenoxymethylovou skupinu, působí za bezvodých podmínek halogenačním činidlem v přítomnosti inertního organického rozpouštědla a terciárního aminu, při teplotě od -70 do 20 $^{\circ}\text{C}$, za vzniku imonohalogenidu, který se nechá reagovat s primárním alkoholem obecného vzorce



ve kterém

R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, při teplotě od -70 do 0 $^{\circ}\text{C}$, za vzniku iminoetheru, na který se při teplotě od -70 do 0 $^{\circ}\text{C}$ působí vodou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije výchozí látka obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená benzylovou skupinu, jako halogenační činidlo se použije chlorid fosforečný a jako terciární amin pyridin nebo N,N-dimethylanilin.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se všechny reakce provádějí při teplotě od -40 do -20 $^{\circ}\text{C}$.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije dichlormethan.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije alkohol obecného vzorce $R^2\text{OH}$, v němž R^2 představuje methylovou, ethylovou nebo n-butylovou skupinu.