



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199662

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 02 77
(21) (PV 1196-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 02 76
(20457 A/76) Itálie
(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 205/12
C 07 D 499/06 //
A 61 K 31/43

(72) Autor vynálezu RE LUCIANO, BRANDT ALBERTO, ŘÍM
a BASSIGNANI LUCIANO, PASSO CORESE (Itálie)
(73) Majitel patentu SNAMPROGETTI S.p.A., MILÁN (Itálie)

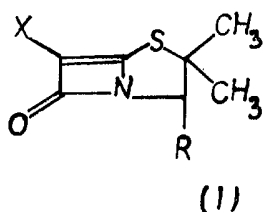
(54) Způsob přípravy 5,6-dehydropenicilanátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 5,6-dehydropenicilanátů.

5,6-Dehydropenicilanáty tvoří novou skupinu derivátů penicilinu; tyto sloučeniny jsou charakterizovány nenasyčenou strukturou beta-laktamového kruhu a tím, že náleží ke skupině 2-azetin-4-onů, ze kterých jsou dosud známí pouze někteří zástupci, přičemž žádná z těchto dosud známých sloučenin není bicyklická.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 5,6-dehydropenicilanátů obecného vzorce I

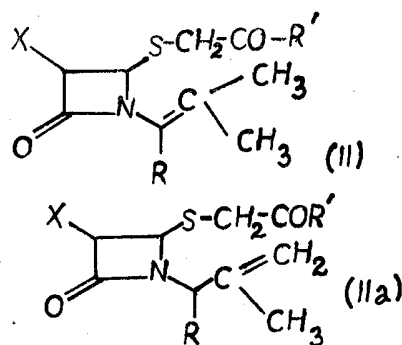


ve kterém

X znamená skupinu $(C_6H_5)_3C-NH-$, skupinu $C_6H_5OCH_2-CO-NH-$ nebo skupinu $CH_3-CO-NH-$ a

2

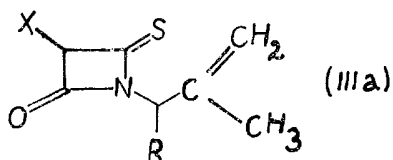
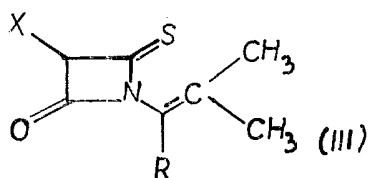
R znamená skupinu $-COOCH_3$, skupinu $-COOCH_2C_6H_5$ nebo skupinu $-COOK$, jehož podstata spočívá v tom, že se provede předběžné ozáření 4-acylmethylthio-2-azetidinonů obecného vzorce II nebo obecného vzorce IIa



ve kterých

R' znamená fenylovou skupinu nebo methylovou skupinu a

R a X mají výše uvedený význam, ultrafialovými paprsky za vzniku 4-thioxo-2-azetidinonů obecného vzorce III nebo obecného vzorce III a



ve kterých

X a R mají výše uvedený význam, které se v další fázi cyklizují kyselou, bazickou nebo tepelnou katalýzou.

Ozáření sloučenin obecného vzorce II nebo IIa se s výhodou provádí při teplotě -10 až 40 °C.

Ozáření sloučenin obecného vzorce II nebo IIa se s výhodou provádí v přítomnosti bezvodého inertního rozpouštědla, jakým je například tetrahydrofuran, methylenchlorid a chloroform, které je prosto kyslíku.

Ozáření sloučenin obecného vzorce II a IIa se s výhodou provádí v atmosféře inertního plynu.

V případě, že se jako výchozí látky použije 4-acylmethylthio-2-azetidinonu obecného vzorce II, potom se cyklizační reakce 4-thio-2-azetidinonu obecného vzorce III provádí působením bazické sloučeniny nebo kyseliny, zvolené ze skupiny, zahrnující Lewisovy nebo Bronstedovy kyseliny nebo báze, s výhodou terc.butanolátem draselným nebo triethylaminem.

Výše uvedená cyklizační reakce se s výhodou provádí při teplotě -10 až 40 °C.

Výše uvedená cyklizační reakce se s výhodou provádí v přítomnosti bezvodého inertního rozpouštědla, jakým je například tetrahydrofuran, methylenchlorid, acetonitril nebo chloroform.

Výše uvedená cyklizační reakce 4-thio-2-azetidinonu obecného vzorce III může být také provedena zahříváním uvedené sloučeniny na teplotu 50 až 150 °C.

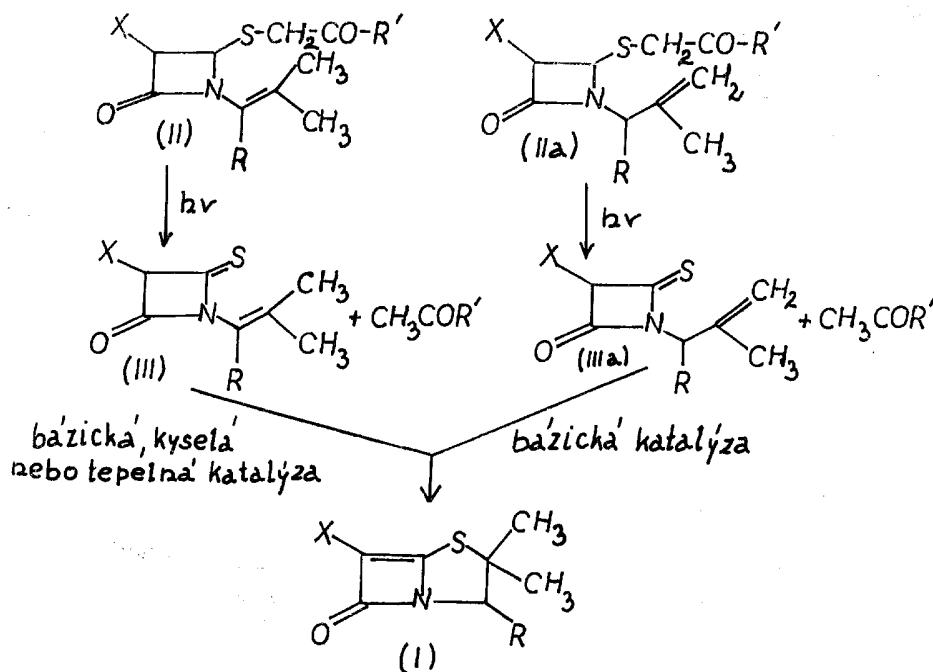
Potom může být tato cyklizační reakce s výhodou provedena v přítomnosti bezvodého inertního rozpouštědla, jakým je například tetrahydrofuran, methylenchlorid, acetonitril a chloroform.

V případě, že se jako výchozí látky použije 4-acylmethylthio-2-azetidinonu obecného vzorce IIa, potom se cyklizační reakce provádí působením bazické sloučeniny, zvolené ze skupiny, zahrnující Lewisovy nebo Bronstedovy báze.

Výše uvedená cyklizační reakce se s výhodou provádí při teplotě -10 až 40 °C.

Jako výše uvedené bazické sloučeniny se s výhodou použije organické bazické sloučeniny, jako například terc.butanolátu draselného nebo triethylaminu.

Způsobem podle vynálezu se 5,6-dehydropenicilanáty obecného vzorce I připraví tak, že se nejdříve provede ozáření substitovaných 4-acylmethylthio-2-azetidinonů obecného vzorce II nebo obecného vzorce IIa, ze kterých vzniknou po proběhnutí reakce Norrisova typu II (fotochemická reakce) odpovídající 4-thio-2-azetidinové deriváty obecného vzorce III nebo obecného vzorce IIIa, které se potom zpracují bazickou sloučeninou (přičemž v případě sloučeniny obecného vzorce III se uvedené zpracování může provést rovněž kyselinou nebo pouze tepelným zpracováním), čímž se vytvoří požadované dehydropenicilanáty obecného vzorce I. Tento postup může být znázorněn následujícím reakčním schématem 1:



Ve výše uvedeném schématu I mají obecné substituenty X, R a R' výše uvedený význam.

Je třeba poznamenat, že při provádění výše uvedeného postupu nemusí být významy obecných substituentů X nebo R ve výchozí sloučenině obecného vzorce II nebo IIa takové, že odpovídají významům ve finálním produktu obecného vzorce I; to znamená, že je možné modifikovat významy těchto obecných substituentů již v meziproduktu nebo až ve finálním produktu.

Kromě toho je nutné dále poznamenat, že výše uvedený postup může být proveden za použití výchozích sloučenin obecného vzorce II nebo obecného vzorce IIa, které jsou v cis nebo trans konfiguraci vzhledem k substituentům na třetím a čtvrtém uhlíkovém atomu laktamového kruhu.

Výše uvedené deriváty obecného vzorce I, získané výše uvedeným postupem podle reakčního schématu I, jsou opticky inaktivní sloučeniny, které je možné rozdělit na jejich enantiomery o sobě známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce III a obecného vzorce IIIa jsou novými sloučeninami, přičemž v literatuře není dosud popsán žádný příklad těchto 4-thioxo-2-azetidionů.

Naproti tomu výchozí sloučeniny obecného vzorce II a IIa jsou známými sloučeninami, které je možné připravit z derivátů přírodních penicilinů nebo úplnou syntézou.

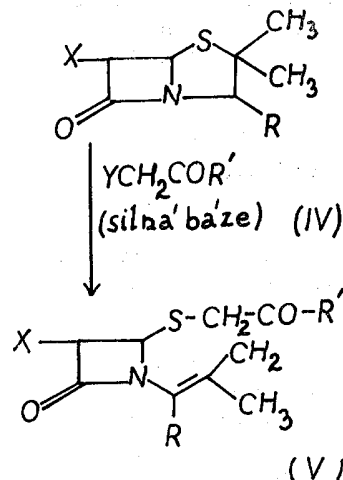
Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X, R a R' mají výše uvedený význam, mohou být připraveny z derivátů penicilinu postupem popsaným v německých patentových spisech DOS 2 204 105 a 2 254 632, nebo úplnou syntézou podle článku autora R. Lattrela, uveřejněného v Liebigs Ann. Chem., 1974, str. 1361.

Sloučeniny obecného vzorce II nebo obecného vzorce IIa, ve kterých X znamená monoacylamínovou skupinu, R znamená skupinu $-\text{COOCH}_3$ nebo $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ a R' má výše uvedený význam, je možné vyrobit z penicilinů metodou, popsanou autorem M. Yashimoto et al. v Tetrahedron Letters, 1972, 4387, nebo z penicilinsulfoxidů postupem, popsaným v německém patentovém spisu DOS 2 138 320 nebo popsaným autorem R. Lettrelem v Liebigs Ann. Chem. 1974, 1937.

Sloučeniny obecného vzorce IIa, ve kterém X, R a R' mají výše uvedený význam, mohou být připraveny z výše uvedených derivátů, ve kterých je X monoacylamínová skupina, R znamená skupinu $-\text{COOCH}_3$ nebo skupinu $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ a R' má výše uvedený význam, za použití chemických a/nebo enzymatických postupů, které jsou pro odborníka v daném oboru známy.

Nakonec je třeba uvést, že deriváty sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R' je fenylová skupina, X znamená skupinu $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{NH}-$, a R znamená skupinu

$-\text{COOCH}_3$ nebo skupinu $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, mohou být připraveny novou metodou, která je zobrazena na reakčním schématu 2, kde Y znamená atom halogenu.



Při přípravě 5,6-dehydropenicilanátu obecného vzorce I se podrobí výchozí sloučeniny obecného vzorce II nebo IIa ozáření ultrafialovým světelným zdrojem; při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se použije zdroje s průměrným tlakem rtuti, který je vybaven filtrem.

Ozáření se provádí v atmosféře plynného inertního média (například v dusíku) v inertním rozpouštědle (jakým je například aromatické rozpouštědlo nebo acetonitril) v bezvodém prostředí, zbaveném kyslíku při teplotě 10 až 40 °C, s výhodou při teplotě místnosti, přičemž se získají deriváty obecného vzorce III nebo IIIa ve vysokém výtěžku.

Meziprodukty obecného vzorce III nebo IIIa se potom zpracují v prostředí nevodného inertního rozpouštědla (jako je například halogen-alifatické rozpouštědlo nebo aromatické rozpouštědlo) určitým množstvím, popřípadě katalyzujícím (v případě, kdy sloučeniny III nebo IIIa jsou neutrální molekuly) organické báze (s výhodou triethylamin), při teplotách pohybujících se v rozmezí od -10 do $+40$ °C (ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je to teplota místnosti, přičemž se získá, obvykle ve vysokém výtěžku dehydropenicilin obecného vzorce I).

Podobným způsobem je možno provést cyklizaci sloučeniny obecného vzorce III na sloučeninu obecného vzorce I v inertním nevodném rozpouštědle (jako je například alifatické nebo aromatické rozpouštědlo), a rovněž s Bronstedovou nebo Lewisovou kyselinou, ve výhodném provedení postupu je to silikagel, nebo v neutrálním prostředí pouhým zahrátím na teplotu pohybující se v rozmezí od 50 do 150 °C.

Konkrétně uvedeno se příprava výchozích produktů obecného vzorce V podle uvedeného vynálezu provádí tak, že se uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce IV s ha-

logenmethylarylketonem (ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to brommethylarylketon nebo jodmethylarylketon) v prostředí inertního nevodného rozpouštědla jako je například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo směsi těchto uvedených rozpouštědel s terc.-butylalkoholem, ovšem ve výhodném provedení je to samotný tetrahydrofuran, za přítomnosti silné báze, která je schopná rozštěpit thiazolidinový kruh sloučeniny obecného vzorce IV, ovšem která je přitom neschopná rozštěpit laktamový kruh sloučeniny obecného vzorce IV nebo V (jako je například hydrid alkalického kovu, například hydrid sodný, nebo sůl alkalického kovu a terciárního alkoholu, ve výhodném provedení je to terciární butanolát draselný), při teplotách pohybujících se v rozmezí od -80 do $+30$ °C (ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu je to teplota -40 °C).

Deriváty obecného vzorce IV, které jsou zvláště výhodné jako výchozí sloučeniny pro přípravu sloučenin obecného vzorce V podle schématu II, jsou ty, ve kterých R' znamená trifenylmethylovou skupinu jednak z toho důvodu, že se zvětší výtěžek reakce a dále z toho důvodu, že se tato skupina snadno odstraní z produktu obecného vzorce V, přičemž vznikne volný amin, ze kterého je možno připravit za použití běžných postupů další aminové deriváty.

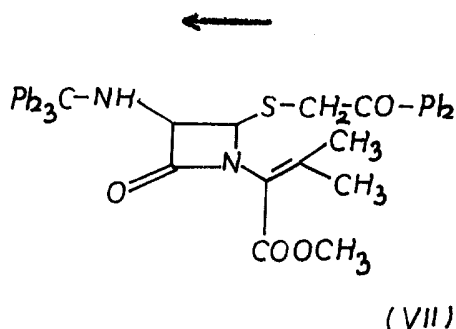
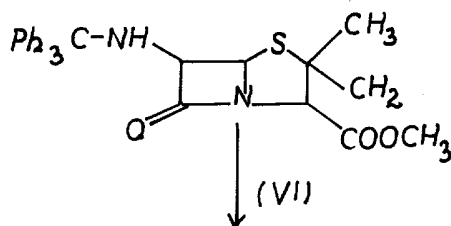
Důležitost dehydropenicilinů obecného vzorce I a 4-thio-2-azetidinonů obecného vzorce III a IIIa, které tvoří podstatu uvedeného vynálezu, spočívá v tom, že tyto sloučeniny jsou použitelné jako přechodné produkty pro přípravu dalších derivátů penicilinů a cefalosporinů, které mají farmaceutický význam.

Kromě toho, některé z dehydropenicilinů obecného vzorce I projevují slabou antibakteriální aktivitu.

Vynález bude dále ilustrován následujícími příklady provedení, které nijak neomezuji jeho podstatu.

Příklad 1

Příprava cis-1-(1-methoxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-trifenylmethylamino-4-fenacylthio-2-azetidinonu obecného vzorce VII



Podle tohoto příkladu bylo k roztoku 3,78 gramů (8 milimol) methyl-6-beta-trifenylmethylaminopenicilanátu vzorce VI a 1,75 gramů (8 milimol) fenacylbromidu ve 30 mililitrech nevodného tetrahydrofuranu, přidáno během 30 minut za míchání, a v atmosféře dusíku při teplotě pohybující se okolo -40 °C, 0,898 gramů (8 milimol) terciárního butanolátu draselného, který byl rozpuštěn ve 40 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu.

Po dokončení tohoto přídatku byla směs promíchávána po dobu dalších 5 hodin při stejné teplotě, potom byla stále v atmosféře dusíku provedena neutralizace směsi několika kapkami ledové kyseliny octové, která byla zředěna bezvodým tetrahydrofuranem, a nakonec byla provedena filtrace a filtrát byl odpařen za vakua.

Takto získaný zbytek byl podroben chromatografické analýze v koloně naplněné silikagelem (o rozměru 3×60 cm), přičemž jako elučního roztoku bylo použito benzen, který obsahoval 5 % ethylesteru kyseliny octové.

Z prvních eluátů bylo izolováno 1,71 gramu výchozí sloučeniny vzorce VI, která nereagovala (regenerace 45,2 %) a z dalších eluátů bylo získáno 1,52 gramů čistého produktu (výtěžek 58,7 %, vzhledem ke konvertované sloučenině obecného vzorce VI), ve formě bílé pěny.

IR (CHCl_3): ν max

3340 (NH),
3040 a 3020 (fenyly),
1760 (vazba CO v beta-laktamu),
1720 (vazba CO v esteru),
1673 (vazba CO ve fenacylu),
1625 (vazba C=C),
1595, 1580 a 1495 cm^{-1} (fenyly).

NMR (CDCl_3):

δ 1,83 (3H, s) a 2,03 (3H, s)-
[(CH_3) $_2\text{C}=\text{C}$],
3,00 (1H d, $J=8$ Hz, NH),
3,42 (2H, q, $J=14$ Hz, SCH_2),
3,80 (3H, s, COOCH_3),
4,60 (1H, q, $J=4$ a 8 Hz, 3-H),

4,92 (1H, d, $J=4$ Hz, 4-H),
6,90 až 7,90 (20 H, m, aromáty).

Hmotové spektrum:

m/e 590, 485, 347, 243, 228, 155, 105, 77, 68.
Pro $C_{36}H_{34}N_2O_4S$

vypočteno:

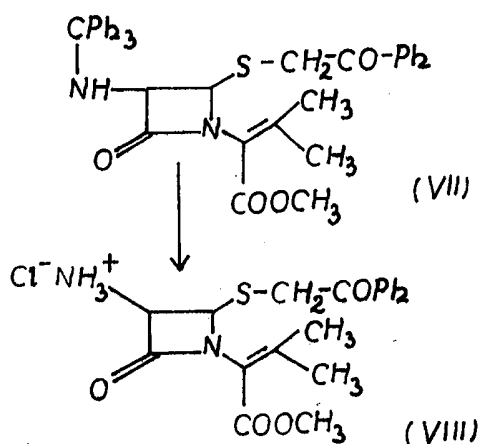
73,19 % C, 5,80 % H, 4,74 % N;

nalezeno:

72,80 % C, 6,02 % H, 4,91 % N.

Příklad 2

Příprava cis-1-(1-methoxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-amino-4-fenacylthio-2-azetidionhydrochloridu vzorce VIII



Podle tohoto příkladu bylo k 0,673 gramům (1,14 milimol) produktu obecného vzorce VII, který byl připraven podle příkladu 1 a který byl rozpouštěn v 10 mililitrech bezvodého methylenchloridu, přidáno při teplotě -20°C za míchání a v bezvodé atmosféře (dusík), 7,0 mililitru 0,326 N roztoku (2 ekvivalenty) plynného chlorovodíku v bezvodém methylenchloridu.

Takto připravený roztok byl míchán po dobu 2 hodin při výše uvedené teplotě, pod atmosférou dusíku, potom byl odpařen do sucha za vakua, přičemž vznikl gumovitý zbytek, který byl přidán do několika mililitrů směsi ethyléteru a petroléteru (bezvodého).

Vzniklá sraženina byla oddělena filtrací pod atmosférou dusíku, a sušena za vakua, přičemž vzniklo 0,390 gramů hydrochloridu obecného vzorce VIII (výtěžek činil 89 %), ve formě pevné bílé látky, která byla velmi hygroscopická a dostatečně čistá pro použití v následující reakci (příklad 3) a pro spektrofotometrickou analýzu.

IR (CHCl_3): ν max

3060 a 3020 (fenyl),
1775 (CO v beta-laktamu),
1720 (vazba CO v esteru),
1675 (vazba CO ve fenacylu),

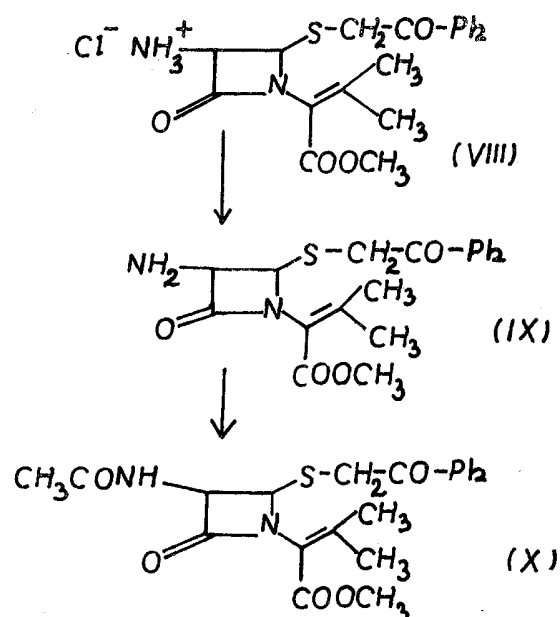
1620 (vazba $\text{C}=\text{C}$),
1595, 1580 a 1490 cm^{-1} (fenyl).

NMR (CDCl_3):

δ 2,05 (3H, s) a 2,22 (3H, s)-
[$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$],
3,80 (3H, s COOCH_3),
4,23 (2H, s SCH_2),
5,87 (1H, d široké pásmo, 4-H),
6,40 (1H, m, široké pásmo, 3H),
7,00 až 7,90 (5H, m, aromáty),
8,35 (3H, široké pásmo, NH_3^+).

Příklad 3

Příprava cis-1-(1-methoxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-acetamido-4-fenacylthio-2-azetidionu vzorce X



Podle tohoto příkladu se k 0,385 gramům (1 milimol) hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce VIII, která byla připravena podle příkladu 2, přičemž tato sloučenina byla rozpouštěna v 5 mililitrech bezvodého methylenchloridu, přidalo při teplotě 0°C za míchání a bezvodé atmosféře (dusík), 140 mikrolitrů (milimol) triethylaminu.

Po 30 minutách byla výše uvedená směs, která obsahovala volný amin sloučeniny obecného vzorce IX, dále ochlazena na teplotu -20°C , a potom k ní bylo přidáno, stále za míchání a v atmosféře dusíku, dalších 140 mikrolitrů triethylaminu, přičemž potom následoval přídavek 71 mikrolitrů (1 milimol) acetylchloridu, který byl rozpouštěn ve 2 mililitrech bezvodého methylenchloridu a směs bylo mícháno dále po dobu několika hodin při teplotě 0°C .

Po zředění takto získané směsi dalšími 10 mililitry methylenchloridu, byla směs promyta vodou až do neutrálního stavu a organická fáze, která byla sušena síranem sodným byla odpařena do sucha za použití vakua.

Získaný surový produkt byl čištěn chromatografickým způsobem na tenké preparativní vrstvě silikagelu a jako elučního činidla bylo použito směsi ethyléru a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 2 : 1), přičemž produkt byl extrahován ze silikagelu chloroformem.

Tímto postupem bylo získáno 0,085 gramu produktu vzorce X (výtěžek 22 %), ve formě čisté bílé pěny.

IR (film): ν max

3320 (NH),
3050 a 3020 (fenyl),
1760 (vazba CO v beta-laktamu),
1720 (vazba CO v esteru),
1682 (inflexe, vazba CO v acetamidu),
1673 (vazba CO ve fenacylu),
1625 (vazba C=C),
1595 a 1585 (fenyl),
1523 (NH),
150 cm^{-1} (fenyl).

NMR (CDCl_3):

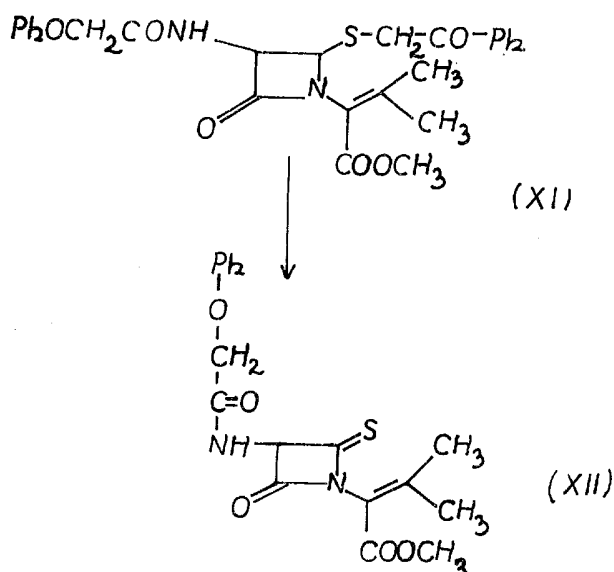
δ 1,86 (3H, s) a 2,13 (3H, s)-
[(CH_3) $_2\text{C}=\text{C}$],
1,93 (3H, s, CH_3CO),
3,75 (3H, s, COOCH_3),
3,80 (2H, s, SCH_2),
5,25 (1H, q, $J=8$ a 4 Hz, 3-H),
5,40 (1H, d, $J=4$ Hz, 4-H),
7,10 až 8,00 (6H, aromáty a NH).

Hmotové spektrum:

m/e 390, 291, 271, 239, 105, 84, 77, 68.

Příklad 4

Příprava 1-(1-methoxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-fenoxyacetamido-4-thioxo-2-azetidinonu vzorce XII.



Do běžné aparatury pro provádění fotochemických reakcí, která byla vybavena i-merzním světelným zdrojem, pláštěm z kře-

menného skla s vodním chlazením, magnetickým míchadlem, kapilární trubicí pro zavedení dusíku u dna aparatury a dále výstupem, umístěným po straně a připojeným k vrstvě rtuti, byl vsazen produkt XI v množství 0,965 gramů (2 milimol), který byl rozpuštěn ve 150 mililitrech bezvodého a odplyněného acetonitrilu, přičemž vše bylo provedeno pod atmosférou dusíku.

Čištění bylo prováděno po dobu 5 minut v proudě dusíku, potom bylo provedeno ozáření při teplotě místnosti a za míchání, které trvalo 45 minut, přičemž bylo použito Hanovia světelného zdroje při průměrném tlaku rtuti, 500 Watech, a za použití skleněného Pyrex filtru.

Takto získaný roztok byl potom převeden do nádoby, ve které bylo rozpouštědlo odpařeno při teplotě místnosti a za vakua 1,729 kPa a potom byla předběžně vzniklá frakce acetofenonu podrobena vakuu 13,3 Pa během několika hodin. Sklovitý zbytek, takto vytvořený, v množství 0,645 gramů (výtěžek 89 %), byl téměř výlučně produkt o obecném vzorci XII, který obsahoval stopy acetofenonu a velmi malé množství (přibližně 10 %) výchozí sloučeniny obecného vzorce XI. Takto vytvořený produkt, který nemohl být krystalován, a který byl chromatograficky nestabilní, byl dostatečně čistý pro provedení další reakce (příklad 9), a pro provedení chromatografické analýzy.

IR (CHCl_3): ν max

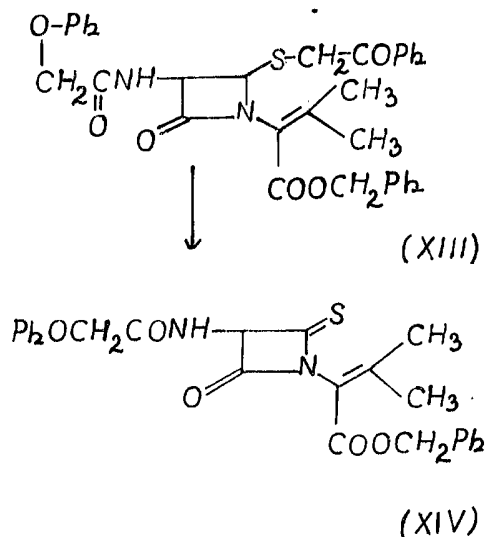
3340 (NH),
3060 a 3040 (inflexe, fenyl),
1820 (vazba CO v beta-laktamu),
1720 (vazba CO v esteru),
1682 (vazba CO ve fenoxyacetamidu),
1635 (inflexe, vazba C=C),
1595 a 1580 (inflexe, fenyl),
1528 (NH),
1490 cm^{-1} (fenyl).

NMR (CDCl_3):

δ 2,06 (3H, s) a 2,28 (3H, s)-
[(CH_3) $_2\text{C}=\text{C}$],
3,80 (3H, s, COOCH_3),
4,36 (2H, s, OCH_2CO),
4,91 (1H, s, $J=8$ Hz, 3-H),
6,60 až 7,60 (5H, m, aromáty),
7,94 (1H, d, $J=8$ Hz, NH).

Příklad 5

Příprava 1-(1-benzyloxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-fenoxyacetamido-4-thioxo-2-azetidinonu vzorce XIV.



Postup podle tohoto příkladu byl obdobný postupu uvedenému v příkladu 4 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XII z výchozí sloučeniny obecného vzorce XI, s tím rozdílem, že zde byla výchozí sloučenina benzylester obecného vzorce XIII.

Takto získaný produkt obecného vzorce XIV (výtěžek 86 %), ve formě sklovité pevné látky, byl dostatečně čistý k tomu, aby mohl být použit pro následující reakci (příklad 10) a pro provedení spektrofotometrické analýzy.

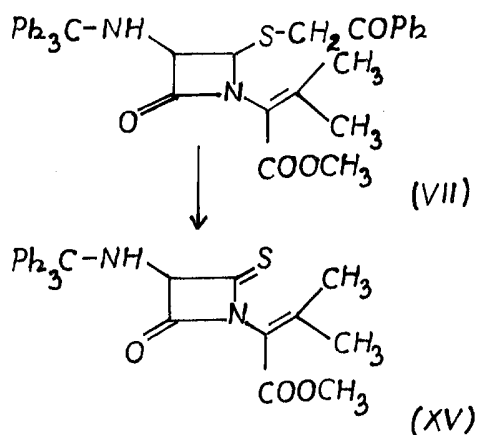
IR: podobné jako u sloučeniny XII.

NMR (CDCl₃):

δ 2,06 (3H, s) a 2,28 (3H, s)-
[(CH₃)₂C=C],
4,36 (2H, s, OCH₂CO),
4,91 (1H, d, J=8 Hz, 3-H),
5,17 (2H, s, COOCH₂),
6,60 až 7,60 (10H, m, aromáty),
7,94 (1H, d, J=8 Hz, NH).

Příklad 6

Příprava 1-(1-methoxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-trifenylmethylamino-4-thio-2-azetidinonu vzorce XV.



Postup podle tohoto příkladu byl obdobný postupu, který je uveden v příkladu 4, kde byla prováděna příprava sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce XI, přičemž v tomto postupu byla výchozí sloučeninou sloučenina obecného vzorce VII, která byla připravena postupem podle příkladu 1.

Takto získaný produkt obecného vzorce XV (výtěžek 81 %) ve formě homogenní pěny, byl dostatečně čistý aby mohl být použit pro následující reakci (příklad 11), ovšem je nutno uvést, že je ho možno znovu přechistit, s nízkými výtěžky, chromatografickou metodou v tenké vrstvě za použití silikagelu, přičemž jako eluční činidlo se použije benzen, který obsahuje 5 % ethylesteru kyseliny octové, a dále se provede extrakce silikagelu chloroformem, čímž se získá čistý produkt ve formě bílé pěny.

IR (CHCl₃): ν max

3330 (NH),
3050 a 3020 (fenyly),
1810 [vazba CO v beta-laktamu],
1720 [vazba CO v esteru]
1620 inflexe, vazba C=C],
1595, 1590 a 1490 cm⁻¹ (fenyly).

NMR (CDCl₃):

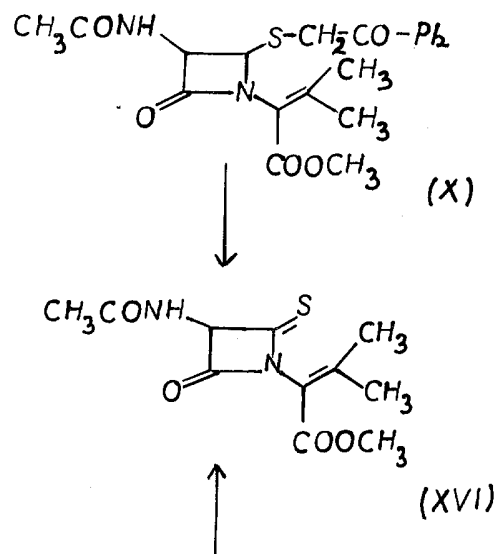
δ 1,81 (3H, s) a 2,26 (3H, s)-
[(CH₃)₂C=C],
2,80 (1H, d, J=8 Hz, NH),
3,67 (3H, s, COOCH₃),
4,75 (1H, d, J=8 Hz, 3-H),
7,10 až 7,70 (15 H, m, aromáty).

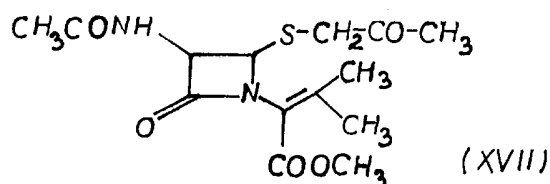
Specifická otáčivost:

[α]_D²⁵-1,4 (c=1,00, CHCl₃).

Příklad 7

Příprava 1-(1-methoxykarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3-acetamido-4-thio-2-azetidinonu vzorce XVI





a) Postup byl obdobný postupu, který je uveden v příkladu 4 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce XI, přičemž v tomto postupu se vycházelo z produktu obecného vzorce X, který byl připraven postupem podle příkladu 3.

Takto získaný produkt obecného vzorce XVI (výtěžek 84,5 %) měl formu sklovité pevné hmoty, přičemž byl dostatečně čistý pro použití v následující reakci (příklad 12a) a pro spektrofotometrickou analýzu.

IR (CHCl₃): ν max
 3320 (NH),
 1820 (vazba CO v beta-laktamu),
 1722 (vazba CO v esteru),
 1675 (vazba CO v acetamidu),
 1635 (C=C),
 1530 cm⁻¹ (NH).

NMR (CDCl₃):
 δ 2,00 (3H, s) a 2,32 (3H, s)-
 [(CH₃)₂C=C],
 2,08 (3H, s, CH₃CO),
 3,73 (3H, s, COOCH₃),
 4,93 (1H, d, J=8 Hz, 3-H),
 7,53 (1H, d, J=8 Hz, NH).

b) Postup byl obdobný postupu, který je uveden v příkladu 4 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce XI, přičemž v tomto postupu se vycházelo z produktu XVII, a kromě toho byl použit filtr z Corexového skla a ozáření trvalo 4 hodiny. Dále je třeba uvést, že po skončení reakce nebylo nutné provádět odpařování za sníženého tlaku 13,3 Pa, neboť v tomto případě byl takto vytvořeným ketonem aceton a nikoliv acetofenon.

Takto získaný surový produkt, který měl gumovitou formu, nemohl být krystalován a byl rovněž chromatograficky nestabilní. Jako takový byl tento produkt použit pro následující reakce (příklad 12a).

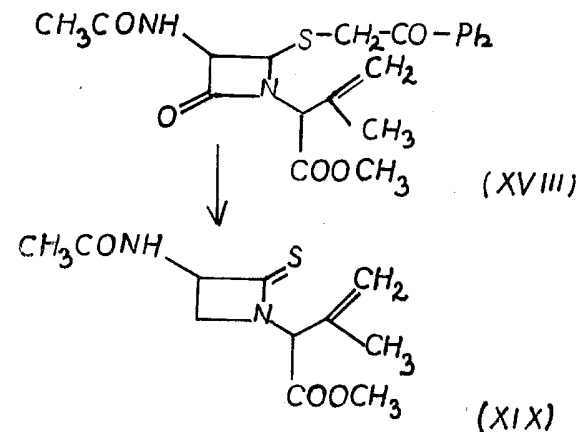
Z IR a NMR spekter je zřejmé, že takto získaný surový produkt obsahoval asi 40 % produktu obecného vzorce XVI a výtěžek, vztažený na čistý produkt, činil asi 37 %.

Dále bylo provedeno částečné čištění takto získaného surového produktu opakovaným rozpouštěním v ethyléteru a srážením petroléterem, přičemž byl získán s velmi nízkým výtěžkem gumovitý produkt, který byl čistší, a IR a NMR spektra, která byla porovnávána se spektry produktu, získané-

ho ze sloučeniny o strukturním vzorci X, potvrdila strukturu XVI.

Příklad 8

Příprava 1-[1-methoxykarbonyl-2-methyl-2-propenyl]-3-acetamido-4-thioxo-2-azetidinonu vzorce XIX.



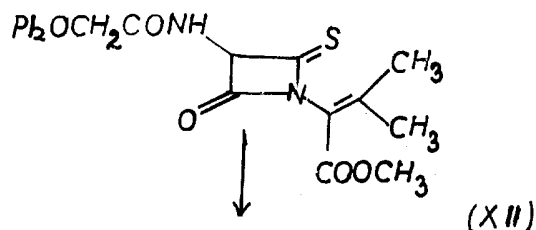
Tento postup byl obdobný postupu, který je uveden v příkladu 4 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce XI, přičemž zde se vycházelo ze sloučeniny obecného vzorce XVIII. Takto získaný produkt obecného vzorce XIX — (výtěžek 78,5 %), měl formu sklovité pevné hmoty, která byla dostatečně čistá aby mohla být použita pro následující reakci a aby mohla být spektrofotometricky analyzována.

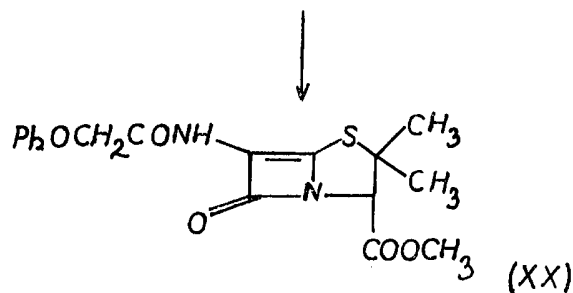
IR (film): ν max
 3300 (NH),
 1818 (vazba CO v beta-laktamu),
 1740 (vazba CO v esteru),
 1670 (vazba CO v acetamidu),
 1530 cm⁻¹ (NH).

NMR (CDCl₃):
 δ 1,88 (3H, s, CH₃-C=C),
 2,07 (3H, s, CH₃CO-),
 3,80 (3H, s, COOCH₃),
 4,90 až 5,25 (4H, m, CH₂=C, 3-H a CHCOO),
 7,50 (1H, d, J=8 Hz, NH).

Příklad 9

Příprava methyl-6-fenoxyacetamidodehydronipencilanátu vzorce XX.





a) Podle tohoto provedení bylo k 0,645 gramům (1,78 milimol) produktu obecného vzorce XII, který byl připraven podle příkladu 4, a který byl rozpuštěn ve 30 mililitrech methylenchloridu, přidáno 0,08 mililitru triethylaminu a roztok byl promícháván při teplotě místnosti v bezvodé atmosféře (dusík), dokud se neobjevilo v IR spektru úplné vymizení pásma při 1820 cm^{-1} , což je typické pro výchozí produkt XII (doba trvání byla asi 4 hodiny). Tato směs byla potom sušena ve vakuu a surový produkt byl čištěn chromatograficky v koloně naplněné silikagelem (rozměry kolony $2 \times 20\text{ cm}$), přičemž jako elučního roztoku bylo použito směsi benzenu a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 4 : 1). Po vymytí několika málo nečistot, bylo izolováno z následných eluátů 0,460 gramů produktu obecného vzorce XX (výtěžek 71 proc. ze sloučeniny XII, a 63,5 % ze sloučeniny XI) a potom 0,05 gramu výchozího produktu obecného vzorce XI z předcházející reakce (příklad 4).

Takto získané dehydropeniciliny obecného vzorce XX měly formu amorfni bílé pevné hmoty, která byla vyčištěna chromatografickou metodou v tenké vrstvě, a mohla být překrystalována ze směsi ethyleteru a petroléteru, přičemž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 138 do 139°C .

UV (EtOH): λ max (log E) 220 (3,88), 245 (3,87) a 328 nm (4,41).

IR (CHCl_3): ν max

3300 (NH),
3060 a 3020 (fenyl),
1742 (vazba CO v esteru),
1720 (vazba CO v beta-laktamu),
1630 (vazba CO ve fenoxycetamidu),
1595 a 1585 (inflexe, fenyl),
1565 (NH) 1493 cm^{-1} (fenyl).

NMR (CDCl_3):

δ 1,47 (3H, s) a 1,73 (3H, s)-
[[$(\text{CH}_3)_2\text{C}$],
3,80 (3H, s, COOCH_3),
4,52—(1H, s, 3—4),
4,80 (2H, s, OCH_2CO),
6,80 až 7,50 (5H, aromáty),
7,85 (1H, s, široké pásmo, NH).

Hmotové spektrum:

m/e 362, 269, 209, 199, 167, 139, 94, 66

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

vypočteno:

56,34 % C, 5,01 % H, 7,73 % N;

nalezeno:

55,92 % C, 4,88 % H, 7,52 % N.

b) Podle tohoto provedení bylo k 0,100 gramu (0,28 milimol) produktu XII, který byl připraven podle příkladu 4, a který byl rozpuštěn v 10 mililitrech chloroformu přidáno 5 gramů silikagelu. Kašovitá hmota byla promíchávána při teplotě místnosti přes noc, potom byla zfiltrována, a silikagel byl opakovaně promýván chloroformem.

Filtrát, který byl odpařen do sucha za použití vakua, ukazoval v IR spektru vymizení pásma při 1820 cm^{-1} . Surový produkt byl přečištěn chromatografickým způsobem v tenké vrstvě silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi benzenu a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 7 : 3) a nakonec byl produkt extrahován ze silikagelu chloroformem. Tímto postupem bylo získáno 0,038 gramu produktu obecného vzorce XX, který byl shodný s produktem získaným podle provedení a).

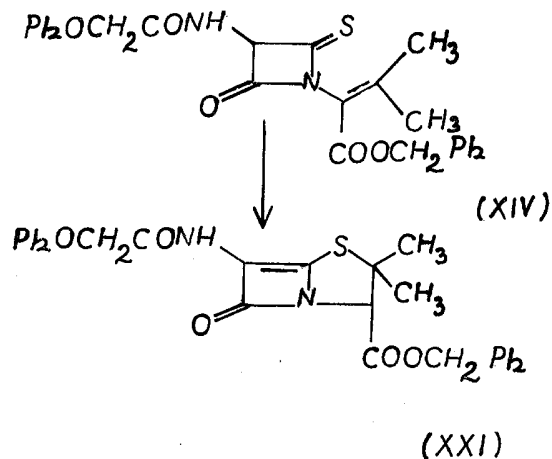
Výtěžek činil 38 % ze sloučeniny obecného vzorce XII a 34 % ze sloučeniny obecného vzorce XI.

c) Podle tohoto provedení byl roztok složený z 0,100 gramu (0,28 milimol) produktu obecného vzorce XII, který byl připraven podle příkladu 4, a 10 mililitrů tetrachlorethylenu, promícháván po dobu 10 hodin při teplotě pohybující se v rozmezí od 90 do 100°C . Ochlazený roztok ukazoval v IR spektru vymizení pásu při 1820 cm^{-1} , potom byl tento roztok sušen ve vakuu a zbytek byl přečištěn podle provedení b). Tímto postupem bylo získáno 0,036 gramu produktu obecného vzorce XX, který byl identický s produktem získaným podle provedení a).

Výtěžek činil 36 % ze sloučeniny obecného vzorce XII a 32 % ze sloučeniny obecného vzorce XI.

Příklad 10

Příprava benzyl-6-fenoxycetamidodehydropenicilanátu vzorce XXI.



Postup v tomto příkladu byl obdobný postupu, který je popsán v příkladu 9a), pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XX ze sloučeniny obecného vzorce XII za pomoci triethylaminu, přičemž v tomto případě bylo jako výchozí sloučeniny použito benzylesteru obecného vzorce XIV, který byl připraven postupem podle příkladu 5. Takto získaný produkt obecného vzorce XXI (výtěžek 72,5 %) byl ve formě bílé amorfní pevné hmoty, dále byl přečištěn chromatografickým způsobem v tenké vrstvě, takže byl čistý, a mohl být překrystalován ze směsi ethyléteru a petroléteru, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 129 do 131 °C.

IR (CHCl₃): ν max

3300 (NH),
3040 a 3020 (fenyly),
1745 (vazba CO v esteru),
1720 (vazba CO v beta-laktamu),
1630 (vazba CO ve fenoxi-acetamidu),
1600 a 1590 (inflexe, fenyly),
1565 (NH),
1495 cm⁻¹ (fenyly).

NMR (CDCl₃):

δ 1,35 (3H, s) a 1,63 (3H, s)-
[(CH₃)₂C],
4,50 (1H, s, 3-4),
4,80 (2H, s, OCH₂CO),
5,18 (2H, s, COOCH₂),
6,70 až 7,50 (10H, m, aromáty),
7,85 (1H, s, široké pásmo, NH).

Hmotové spektrum:

m/e 439, 438, 345, 303, 209, 94, 91, 66

Pro C₂₃H₂₂N₂O₅S

vypočteno:

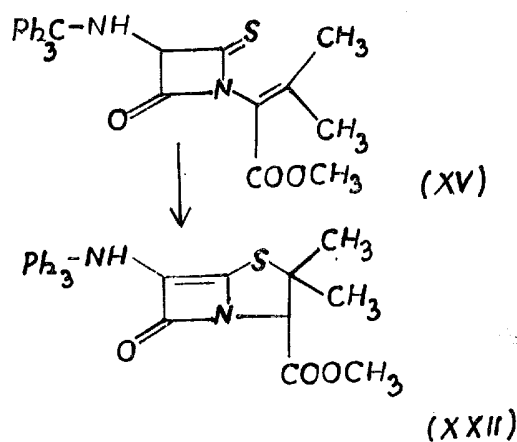
63,00 % C, 5,05 % H, 6,93 % N;

nalezeno:

62,58 % C, 5,06 % H, 6,17 % N.

Příklad 11

Příprava methyl-6-trifenylmethylamino-dehydropenicilanátu vzorce XXII.



Postup podle tohoto příkladu byl obdobný příkladu 9a), kde byla prováděna příprava sloučeniny obecného vzorce XX ze sloučeniny o obecném vzorci XII za pomoci triethylaminu, přičemž zde se vycházelo ze sloučeniny obecného vzorce XV, která byla připravena podle příkladu 6.

V tomto případě bylo pozorováno v IR spektru vymizení pásma v oblasti 1810 cm⁻¹ v delším časovém intervalu (asi 24 hodin) a takto získaný surový materiál byl přečištěn pomocí neutrálního kysličníku hlinitého, a potom promýváním benzenem. Produkt, získaný výše uvedeným způsobem, byl ve formě pěny (výtěžek 23 %), která byla přečištěna chromatografickým způsobem v tenké vrstvě, ovšem tento produkt byl velmi nestabilní.

IR (CHCl₃): ν max

3320 (NH),
3060 a 3020 (fenyly),
1750 (vazba CO v esteru),
1730 (vazba CO v beta-laktamu),
1595, 1580 (inflexe), a 1490 cm⁻¹ (fenyly).

NMR (CDCl₃):

δ 1,35 (3H, s) a 1,72 (3H, s)-
[(CH₃)₂C],
3,20 (1H, s, široké pásmo, NH),
3,80 (3H, s, COOCH₃),
4,58 (1H, s, 3-4),
7,10 až 7,68 (15H, m, aromáty).

Pro C₂₈H₂₆N₂O₃S

vypočteno:

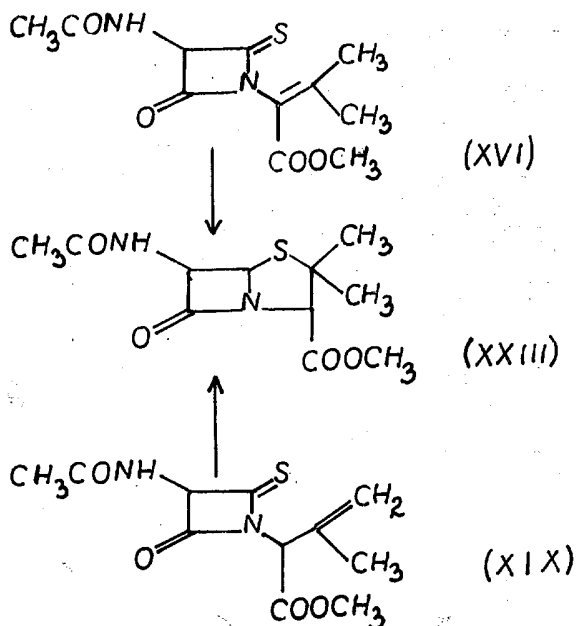
71,47 % C, 5,57 % H, 5,95 % N;

nalezeno:

71,01 % C, 5,55 % H, 5,75 % N.

Příklad 12

Příprava methyl-6-acetamidodehydropenicilanátu vzorce XXIII.



a) Postup v tomto provedení byl obdobný postupu, který je uveden v příkladu 9 a) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XX ze sloučeniny obecného vzorce XII za pomoci triethylaminu, přičemž v tomto provedení bylo jako výchozí sloučeniny použito produktu obecného vzorce XVI, který byl připraven postupem podle příkladu 7 a) nebo 7 b). Produkt, který byl takto získán, byl čištěn nejprve chromatografickým způsobem v koloně, jak je to popsáno v příkladu 9 a) a za pomoci elučního činidla, což byla směs ethyléru a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 2 : 1), přičemž výtěžek činil 50,5 % ze sloučeniny obecného vzorce XVI a 43 % ze sloučeniny obecného vzorce X, a potom chromatografickým způsobem v tenké vrstvě silikagelu, za použití elučního činidla, kterým byla směs ethyléru a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 3 : 1), přičemž produkt byl extrahován ze silikagelu chloroformem (výtěžek činil 24 % ze sloučeniny obecného vzorce XVII). Získaný produkt byl ve formě sklovité pevné hmoty, v obou případech byl čistý a mohl být překrystalován ze směsi ethyléru a petroléru, přičemž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 98 do 100 °C.

IR (CHCl₃): ν max

3300 (NH),
1740 (vazba CO v esteru),
1715 (vazba CO v beta-laktamu),
1630 (vazba CO v acetamidu),
1570 cm⁻¹ (NH).

NMR (CDCl₃):

δ 1,47 (3H, s) a 1,75 (3H, s) [CH₃]₂C],

2,20 (3H, s, CH₃CO),
3,80 (3H, s, COOCH₃),
4,48 (1H, s, 3—4),
7,60 (1H, s, COOCH₃),
4,48 (1H, s, 3—4),
7,60 (1H, s, široké pásmo, NH).

Hmotové spektrum:

m/e 270, 238, 211, 199, 167, 139, 98, 39

Pro C₁₁H₁₄N₂O₄S

vypočteno:

48,88 % C, 5,22 % H, 10,36 % N;

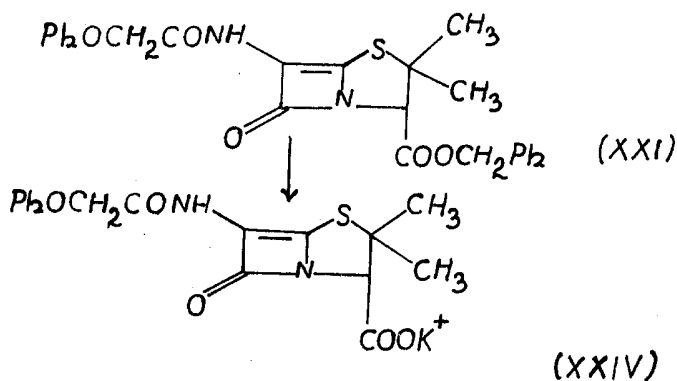
nalezeno:

48,55 % C, 5,48 % H, 9,88 % N.

b) Postup podle tohoto provedení byl obdobný postupu podle příkladu 9 a) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce XX ze sloučeniny obecného vzorce XII za pomoci triethylaminu, přičemž zde se vycházelo z produktu obecného vzorce XIX, který byl připraven postupem podle příkladu 8. Takto získaný produkt (výtěžek 32 % ze sloučeniny obecného vzorce XIX a 25 % ze sloučeniny obecného vzorce XVIII) byl ve formě amorfni pevné hmoty, přičemž po provedení chromatografického přečištění v tenké vrstvě způsobem podle příkladu 12 a) byl získán produkt, který byl indentický produktu, získanému postupem podle příkladu 12 a).

Příklad 13

Příprava 6-fenoxyacetamidodehydropenicilanátu draselného vzorce XXIV.



Podle tohoto příkladu byl roztok, složený z 0,438 gramů (1 milimol) produktu obecného vzorce XXI, který byl připraven postupem podle příkladu 10 a 20 mililitrů směsi ethanolu a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 4 : 1), podroben hydrogenování v přítomnosti 0,430 gramů 10% paládia na aktivním uhlí při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Katalyzátor byl potom odfiltrován a k získanému filtrátu bylo znovu přidáno 0,430 gramu čerstvého katalyzátoru a opět byla provedena hydrogenace po dobu dalších 40 minut

za stejných podmínek. Katalyzátor byl znovu odfiltrován a roztok byl okamžitě upraven na hodnotu pH pohybující se v rozmezí od 7,8 do 8,0 za pomoci 5% roztoku hydrogenuhličitanu draselného ve vodě, a směs byla ochlazená na ledové lázni. Získaný roztok byl odpařen do sucha za použití vakuu a při teplotě místnosti a vzniklý pevný zbytek byl vložen do ethylesteru kyseliny octové, zfiltrován, přičemž produkt obecného vzorce XXIV byl z roztoku vysrážen za pomoci ethyléru. Tímto způsobem bylo získáno 0,330 gramů sloučeniny obecného vzorce XXIV (výtěžek 85 %).

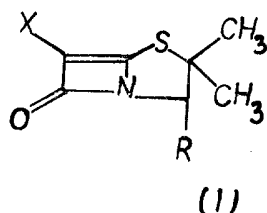
IR (KBR): ν max
 3400 [široké pásmo, H₂O],
 3320 [inflexe, NH],
 3060 a 3040 [inflexe, fenyl],
 1703 [vazba CO v beta-laktamu],
 1620 [vazba CO ve fenoxycetamidu],
 1602 [široké pásmo, vazba CO v karbo-
 xylátu],
 1590 [inflexe, fenyl],
 1555 [NH],
 1493 cm⁻¹ [fenyl].

NMR (CD₃OD):
 δ 1,51 [3H, s] a 1,76 [3H, s] [(CH₃)₂C],
 4,38 [1H, s, 3—4],
 4,86 [2H, s, OCH₂CO],
 6,85 až 7,40 [5H, m, aromáty].

Sloučeniny obecného vzorce XXIV proje-
 vují slabou aktibakteriální aktivitu vůči
 B. subtilis a Staph. aureus ve zkumavkových
 dávkách (difúzní test na agarové desce).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

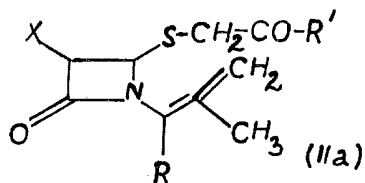
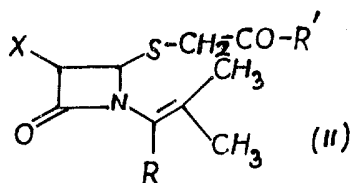
1. Způsob přípravy 5,6-dehydropenicila-
 nátů obecného vzorce I



ve kterém

X znamená skupinu (C₆H₅)₃C—NH—, sku-
 pinu C₆H₅OCH₂—CO—NH— nebo skupinu
 CH₃CO—NH—, a

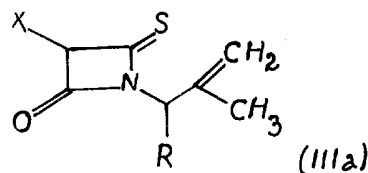
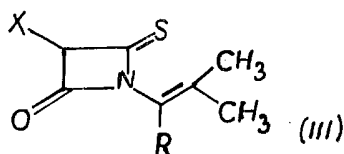
R znamená skupinu —COOCH₃,
 —COOCH₂C₆H₅ nebo skupinu —COOK, vy-
 značený tím, že se provede předběžné ozá-
 ření 4-acylmethylthio-2-azetidinonů obecné-
 ho vzorce II nebo obecného vzorce IIa



ve kterých

R' znamená fenylovou skupinu nebo me-
 thylovou skupinu a

R a X mají již výše uvedený význam,
 pomocí ultrafialových paprsků za vzniku
 4-thioxo-2-azetidinonů obecného vzorce III
 nebo IIIa



ve kterých mají X a R výše uvedený výz-
 nam, které se v další fázi cyklizují kyselou,
 bazickou nebo tepelnou hydrolýzou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím,
 že se ozáření sloučeniny obecného vzorce
 II nebo IIa provádí při teplotě —10 až 40
 stupňů Celsia.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený
 tím, že se ozáření provádí v přítomnosti
 bezvodého inertního rozpouštědla, jakým je
 například tetrahydrofuran, methylenchlorid,
 acetonitril a chloroform, které je prostě
 kyslíku.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený
 tím, že ozáření se provádí v atmosféře inert-
 ního plynu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím,
 že se jako výchozí látky použije 4-acylme-
 thylthio-2-azetidinonů obecného vzorce II.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačený tím,
 že se cyklizační reakce 4-thioxo-2-azetidi-
 nonů obecného vzorce III provádí působení-
 m bazické sloučeniny nebo kyseliny, zvolen-
 é ze skupiny, zahrnující Lewisovy nebo
 Bronstedovy kyseliny nebo báze, s výhodou
 terc.butanolátem draselným nebo triethyl-
 aminem.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím,
 že se cyklizační reakce provádí při teplotě
 —10 až 40 °C.

8. Způsob podle bodů 6 a 7, vyznačený
 tím, že se cyklizační reakce provádí v pří-
 tomnosti bezvodého inertního rozpouštědla,
 jakým je například tetrahydrofuran, methy-
 lenchlorid, acetonitril a chloroform.

9. Způsob podle bodu 5, vyznačený tím,
 že se cyklizační reakce 4-thioxo-2-azetidi-
 nonů obecného vzorce III provádí zahřívá-
 ním na teplotu 50 až 150 °C.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačený tím,
 že se cyklizační reakce provádí v přítom-
 nosti bezvodého inertního rozpouštědla, ja-

kým je například tetrahydrofuran, methylenchlorid, acetonitril a chloroform.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použije 4-acylmethylthio-2-azetidinonu obecného vzorce IIa.

12. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se cyklizační reakce provádí působením bazické sloučeniny, zvolené ze skupiny, zahrnující Lewisovy nebo Bronstedovy báze.

13. Způsob podle bodu 12, vyznačený tím, že se cyklizační reakce provádí při teplotě -10 až 40°C .

14. Způsob podle bodů 6 a 12, vyznačený tím, že se jako uvedené bazické sloučeniny použije organické bazické sloučeniny, jakou je například terc.butanolát draselný nebo triethylamin.