

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236800
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/00



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 21 12 82
(21) (FV 6768-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 12 81
(334 017) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 15 02 87

(72)
Autor vynálezu HAMANAKA ERNEST SEIICHI, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

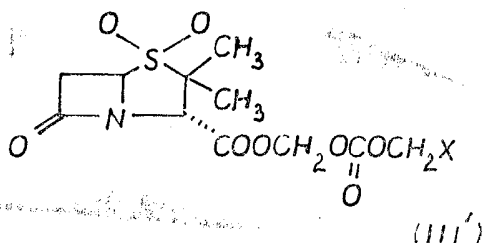
(73)
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby halogenmethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonátů

1

Vynález popisuje způsob výroby nových halogenmethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonátů, které jsou užitečné jako výchozí látky pro přípravu antibakteriálně účinných 6-(2-amino-2-fenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonátů. Tato příprava je předmětem našeho souvisejícího československého patentního spisu č. 236 779.

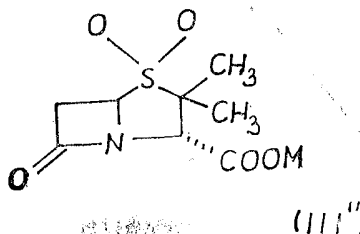
V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce III'



ve kterém

X znamená chlor, brom nebo jod, vyznačující se tím že se sloučenina obecného vzorce III'

2



ve kterém

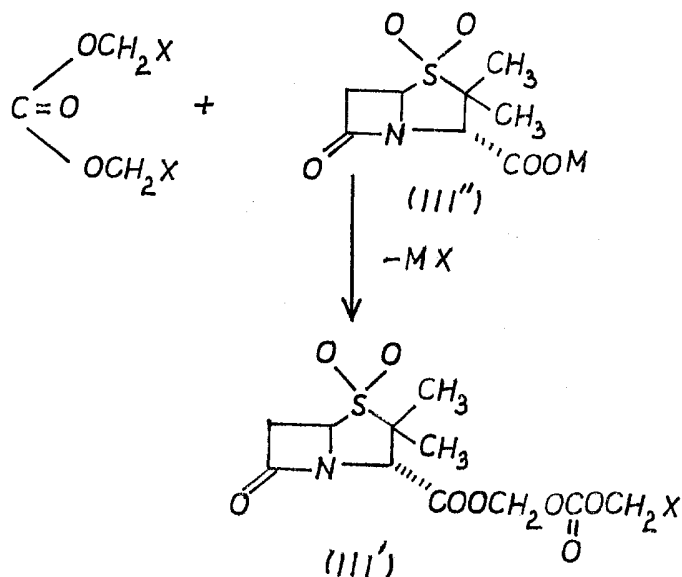
M znamená kationt tvořící sůl na karboxylové skupině, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

X má shora uvedený význam.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce III' podle vynálezu lze popsat následujícím reakčním schématem



ve kterém

M a X mají shora uvedený význam.

Reakce se provádí tak, že se výchozí sůl 1,1-dioxydu penicilanové kyseliny, obecného vzorce III'', nechá reagovat s nejméně ekvimolárním množstvím, s výhodou však s nadbytkem až do desetinásobného molárního nadbytku, bis-halogenmethylkarbonátu v přítomnosti inertního organického rozpouštědla při teplotě zhruba od -20 do 60°C , s výhodou při teplotě od 0 do 30°C . Mezi rozpouštědla, která lze při této reakci úspěšně použít, náleží poměrně polární organická rozpouštědla, při jejichž použití se potřebná reakční doba sníží na minimum. Mezi typická použitelná rozpouštědla náleží N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, ethylacetát, dichlormethan, chloroform, aceton a hexamethylfosfortriamid. Doba potřebná k prakticky úplnému proběhnutí reakce se mění v závislosti na řadě faktorů, jako na charakteru reakčních složek, reakční teplotě a rozpouštědle.

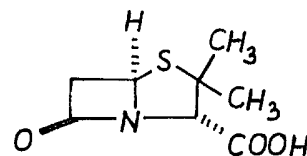
Soli karboxylové kyseliny obecného vzorce III'' se připravují z odpovídající karboxylové kyseliny. Při výhodném způsobu přípravy těchto solí, v nichž M znamená alkalický kov, jako sodík nebo draslík, se jako báze používá odpovídající sůl 2-ethylhexanové kyseliny. Typicky se postupuje tak, že se karboxylová kyselina odpovídající obecnému vzorci III'', v němž však M znamená vodík, rozpustí v ethylacetátu, za míchání se přidá ekvimolární množství 2-ethylhexanoátu sodného nebo draselného a vysrážená sůl obecného vzorce III'' se izoluje filtrací.

Příslušné soli odpovídající obecnému vzorci III'', v němž M znamená tetrabutylamoniový iont, lze získat z odpovídající kyseliny například neutralizací vodným roztokem tetrabutylamoniumhydroxidu v přítomnosti organického rozpouštědla nemísitelného s vo-

dou, s výhodou v přítomnosti chloroformu. Vrstva rozpouštědla se oddělí a produkt se izoluje odpařením rozpouštědla. Alternativně se postupuje tak, že se sodná nebo draselná sůl odpovídající obecnému vzorci III'' nechá reagovat s ekvimolárním množstvím vodného roztoku tetrabutylamonium-hydrogensulfátu v přítomnosti rozpouštědla nemísitelného s vodou, vysrážený hydrogensulfát alkalického kovu se odfiltruje a produkt se izoluje odpařením rozpouštědla.

Bis-chlormethylkarbonát se připraví fotochemickou chlorací dimethylkarbonátu podle metody, kterou popsali Kling a spol., Compt. rend. **170**, 111, 234 (1920); Chem. Abstr. **14**, 1304 (1920). Bis-brommethylkarbonát a bis-jodmethylkarbonát se získávají z bis-chlormethylderivátu reakcí např. s bromidem sodným nebo jodidem draselným za použití metod známých v daném oboru.

Vynález se týká způsobu výroby derivátů penicilanové kyseliny odpovídajících strukturnímu vzorci

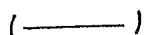


V derivátech penicilanové kyseliny naznačuje přerušovaná vazba (.....) substituentu na bicycklé jádro, že tento substituent se nachází nad rovinou tohoto jádra. Takovýto substituent se označuje jako substituent mající α -konfiguraci. Naproti tomu zesílená vazba



substituentu na bicycklé 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.

Sloučeniny obecného vzorce III', vyráběné způsobem podle vynálezu, se pojmenovávají jako diestery kyseliny uhličitě. Tak například sloučeniny obecného vzorce III', v němž X znamená jod, se označuje jako jodmethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonát.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. NMR spektra byla měřena v roztocích v deuteriochloroformu nebo perdeuterodimethylsulfoxidu, a polohy signálů jsou vyjadřovány v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

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

Příprava

Bis-chlormethyl-karbonát

Používaná metoda v podstatě odpovídá postupu, který popsali Kling a spol. v *Compt. rend.* **170**, 111—113, 234—236 (1920); *Chem. Abstr.* **14**, 1304 (1920).

Roztok 59 ml dimethylkarbonátu ve 120 ml tetrachlormethanu se ochladí v ledu a za ozařování žárovkou na denní světlo se do něj uvádí plynný chlor až do zreagování většiny výchozího materiálu. Nadbytek chloru se odstraní proudem dusíku, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí destilaci za tlaku 6,7 kPa za použití krátké destilační hlavou. Žádaný produkt vře při 95 až 100 °C /6,7 kPa. Výtěžek činí 68 g.

Příklad 1

Bis-jodmethyl-karbonát

K roztoku 10,7 ml (15,9 g, 0,1 mol) bis-chlormethylkarbonátu ve 400 ml acetonu se přidá 75 g (0,5 mol) jodidu sodného, směs se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se zfiltruje. Filtrát se zahustí ve vakuu, k zbytku se přidá 500 ml methylenchloridu a směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí na objem zhruba 200 ml, ke koncentrátu se přidá 200 ml vody a vodná fáze se upraví na pH 7,5. K odstra-

nění jodu se přidá vodný roztok thiosíranu sodného, organická fáze se oddělí a vysuší síranem sodným. Vysušený methylenchloridový roztok se zahustí ve vakuu na olejovitý odparek, který stáním ztmavne. Olejovitý produkt se rozmíchá se směsí 35 ml hexanu a 6 ml diethyletheru při teplotě 0 °C, vyloučené krystaly se odfiltrují a po promytí hexanem se vysuší. Získá se 10,0 g (29 %) nažlutlého krystalického produktu o teplotě tání 49 až 51 °C.

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

5,94 (s).

IČ (nujol): 1756, 1775 cm⁻¹.

Příklad 2

Chlormethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonát

K směsi 1,17 g (5 mmol) 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, 50 ml chloroformu a 10 ml vody se za intenzivního míchání přidává 40% vodný roztok tetrabutylamoniumhydroxidu až k dosažení pH 8,5. Chloroformavá vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje čerstvým chloroformem. Spojené organické fáze se vysuší a zahustí se na objem cca 20 ml.

Shora připravený roztok tetrabutylamonium-1,1-dioxopenicilanátu se při teplotě 0 stupňů Celsia přikape k roztoku 1,5 g (10 mmol) bis-chlormethyl-karbonátu v 15 ml chloroformu. Po skončeném přidávání se směs nechá ohřát na teplotu místnosti a přes noc se míchá. Chloroform se pak odpaří ve vakuu a surový produkt se vyčistí chromatografií na sílikagelu.

Příklad 3

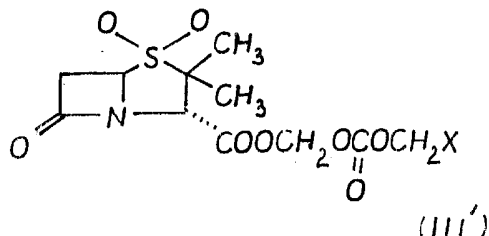
Jodmethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonát

K roztoku 3,37 g (10 mmol) chlormethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonátu v 50 ml acetonu se přidá 7,5 g (50 mmol) jodidu sodného a směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Aceton se odpaří ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se oddělí, organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se žádaný jodmethylderivát, který se popřípadě vyčistí chromatografií na sílikagelu.

Opakuje-li se shora popsany postup s tím, že se namísto acetonu použije jako rozpouštědlo dimethylformamid a jako reakční činidlo se namísto jodidu sodného použije bromid sodný, získá se brommethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonát.

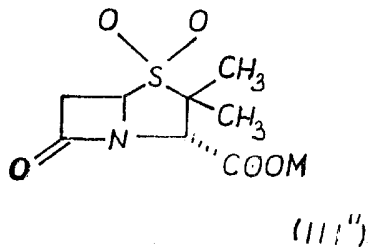
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby halogenmethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-karbonátů obecného vzorce III'



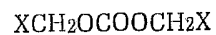
ve kterém

X znamená chlor, brom nebo jod, vyznačující se tím že se sloučenina obecného vzorce III'



ve kterém

M znamená kationt tvořící sůl na karboxylové skupině, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

X má shora uvedený význam, v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od -20 do 60°C .

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije výchozí látka obecného vzorce III'', ve kterém M znamená sodík, draslík nebo tetrabutylamoniovou skupinu.