



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227350

(11)

(B2)

- (22) Přihlášeno 23 03 82
(21) (PV 8597-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 23 03 81
(246456) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 499/00
//A 61 K 31/43

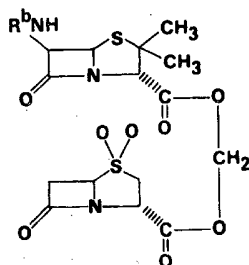
- (72) Autor vynálezu JASYS VYTAUTAS JOHN, NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů 1,1-dioxopenicilanové kyseliny

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1,1-dioxopenicilanové kyseliny níže uvedeného obecného vzorce V, které jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu nových sloučenin níže uvedeného obecného vzorce I.

V americkém patentním spisu č. 4 234 579, vydaném 18. listopadu 1980, jsou popsány 1,1-dioxid penicilanové kyseliny a jeho estery, kteréžto látky se snadno hydrolyzují in vivo, jejich použití jako antibakteriálních činidel a jako prostředků k zvyšování účinnosti antibiotik beta-laktamového typu proti četným bakteriím produkujícím beta-laktamasu.

V americkém patentním spisu č. 4 244 951, vydaném 13. ledna 1981, jsou popsány nové antibakteriálně účinné sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce VIII, v nichž 1,1-dioxid penicilanové kyseliny je navázán na známá antibiotika penicilinového typu prostřednictvím methyldioxoskupiny, tj. látky vzorce



(VIII)

ve kterém

R^b představuje acylovou skupinu přírodního nebo polosyntetického penicilinu.

Zvlášť výhodnými zbytky ve významu symbolu R^b jsou 2-amino-2-fenylacetylové a 2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetylové skupina. Sloučeniny obecného vzorce VIII se připravují například reakcí soli na karboxylové skupině penicilinu, jako soli sodné, draselné nebo soli s terciárním aminem, s halogenmethylesterem (nebo s příbuzným esterem) 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny. Intermediární halogenmethylestery se připravují esterifikací 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny.

Harrison a spol. v Journal of the Chemical Society (London), Perkin I, 1772 (1976) popsali

(a) oxidaci 6,6-dibrompenicilanové kyseliny m-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku směsi odpovídajících alfa- a beta-sulfoxidů,

(b) oxidaci methyl-6,6-dibrompenicilanátu m-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku methyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxidu,

(c) oxidaci methyl-6-alfa-chlorpenicilanátu m-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku směsi odpovídajících alfa- a beta-sulfoxidů a

(d) oxidaci methyl-6-brompenicilanátu m-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku směsi odpovídajících alfa- a beta-sulfoxidů.

Clayton v Journal of the Chemical Society (London) (C), 2 123 (1969) popsal

(a) přípravu 6,6-dibrom- a 6,6-dijodpenicilanové kyseliny,

(b) oxidaci 6,6-dibrompenicilanové kyseliny jodistanem sodným za vzniku směsi odpovídajících sulfoxidů,

(c) hydrogenolýzu methyl-6,6-dibrompenicilanátu na methyl-6-alfa-brompenicilanát,

(d) hydrogenolýzu 6,6-dibrompenicilanové kyseliny a jejího methylesteru, vedoucí k vzniku penicilanové kyseliny resp. jejího methylesteru, a

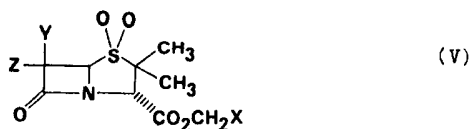
(e) hydrogenolýzu směsi methyl-6,6-dijodpenicilanátu a methyl-6-alfa-jodpenicilanátu za vzniku čistého methyl-6-alfa-jodpenicilanátu.

V belgickém patentním spisu č. 882 028, uděleném 9. září 1980, je popsán způsob výroby 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny a jejích esterů snadno hydrolyzovatelných in vivo, oxidací 6-halogenpenicilanátu nebo 6,6-dihalogenpenicilanátu na odpovídající 1,1-dioxid a následující dehalogenací vedoucí k vzniku žádaného penicilanát-1,1-dioxidu.

V americkém patentním spisu č. 3 293 242 je popsána 6-(2-azido-2-fenylacetamido)penicilanová kyselina a její soli.

V Japan Kokai 78-37 691 [Chem. Abstr., 89, 109466v (1978)] je popsána 6-[2-azido-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanová kyselina a její redukce vodíkem v přítomnosti paládia na uhlí, vedoucí k vzniku 6-[2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanové kyseliny.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby derivátů 1,1-dioxopenicilanové kyseliny obecného vzorce V



ve kterém

X znamená chlor, brom, jod nebo skupinu OSO_2R^2 , kde

R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$, v němž R^3

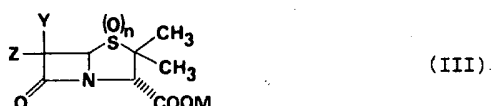
znamená chlor, brom, jod, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku

nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

buď každý ze symbolů Y a Z představuje chlor, brom nebo jod, nebo Y znamená atom vodíku a

Z představuje chlor, brom nebo jod,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

Y a Z mají shora uvedený význam,

n má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

M představuje kationt,

nechá reagovat s ekvimolárním množstvím sloučeniny obecného vzorce

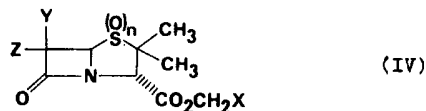


ve kterém

X má shora uvedený význam a

X^2 má stejný význam jako X nebo představuje snáze odštěpitelnou skupinu než X,

v přítomnosti rozpouštědla při teplotě od -10°C do 80°C , za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV

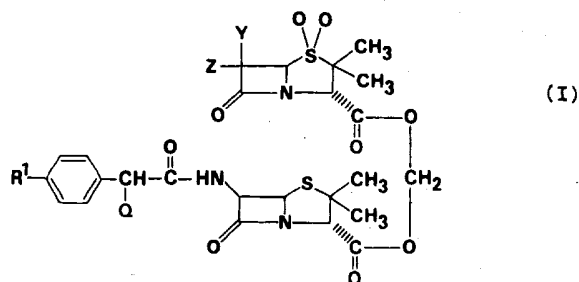


ve kterém

n , X, Y a Z mají shora uvedený význam,

načež se v případě, že n má hodnotu 0 nebo 1, sloučenina obecného vzorce IV podrobí oxidaci.

Nové sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce V jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu nových látek obecného vzorce I



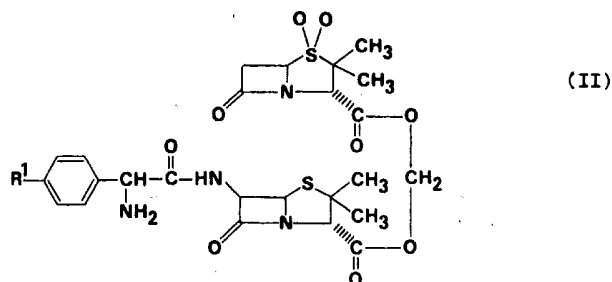
ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

každý ze symbolů Y a Z představuje chlor, brom nebo jod, nebo Y znamená atom vodíku a Z představuje chlor, brom nebo jod a

Q znamená skupinu N_3 nebo $NHCO_2CH_2C_6H_4R^4$, kde R^4 představuje atom vodíku, chloru či bromu, nitroskupinu, methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I je možno upotřebit jako výchozí látky pro výrobu cenných antibiotik obecného vzorce II



Příprava sloučenin obecného vzorce I je předmětem našeho souvisejícího československého patentního spisu č. 227 345.

Zvlášť výhodnými meziprodukty vznikajícími při práci způsobem podle vynálezu jsou ty látky, v nichž

Y znamená vodík a Z představuje chlor či brom, nebo Y a Z znamenají vždy chlor nebo brom,
X představuje chlor, brom nebo jod a
n má hodnotu 0, nebo 2.

Ještě výhodnější jsou ty sloučeniny obecného vzorce IV, v němž

n má hodnotu 0, Y představuje vodík a Z znamená brom, nebo oba symboly Y a Z znamenají brom, a X představuje chlor, nebo jod, nebo

n má hodnotu 2, Y znamená vodík a Z představuje brom, nebo oba symboly Y a Z znamenají brom, a X představuje jod.

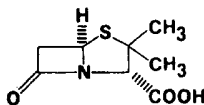
Nejvýhodnější jsou pak ty sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém

n má hodnotu 0, Y a Z představují vždy brom a X znamená chlor nebo jod, nebo

n má hodnotu 2, Y a Z představují vždy brom a X znamená jod.

Jodmethylsulfonyl obecného vzorce IV, ve kterém n má hodnotu 2 a X znamená jod, jsou zvlášť cenné protože se velice snadno kondenzují se solemi níže uvedeného obecného vzorce VI za vzniku sloučenin obecného vzorce I.

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



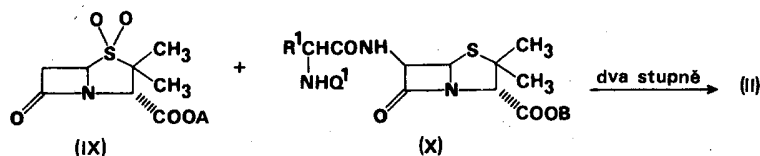
V derivátech penicilanové kyseliny naznačuje přerušovaná vazba (-----) substituentu na bicyklické jádro, že tento substituent se nachází pod rovinou tohoto jádra. Takovýto substituent se označuje jako substituent mající alfa-konfiguraci. Naproti tomu zesílená vazba (====) substituentu na bicyklické jádro,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

Sloučeniny obecných vzorců I a II jsou v tomto testu pojmenovány jako penicilanoyloxymethyl-penicilanové deriváty. Tak sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, Y a Z představují atomy bromu a Q znamená skupinu N_3 , se označuje jako 1,1-dioxo-6,6-dibrompenicilanoyloxymethyl-6-(2-azido-2-fenylacetamido)penicilanát.

Dále pak pokud se hovoří o derivátech penicilanové kyseliny nesoucích v poloze 6 2-Q-2-(R^1 -subst.fenyl)acetamidoskupinu nebo 2-amino-2-(R^1 -subst.-fenyl)acetamidoskupinu, jedná se vždy o sloučeniny, v nichž tato 2-Q-2-(R^1 -subst.fenyl)acetamido- nebo 2-amino-2-(R^1 -subst.fenyl)acetamidoskupina má D-konfiguraci.

Ve sloučeninách obecného vzorce V, v němž Y znamená atom vodíku a Z představuje chlor, brom nebo jod, může být substituent Z v alfa-konfiguraci, v beta-konfiguraci nebo se může jednat o směs těchto dvou isomerů. Všechny tyto sloučeniny spadají do rozsahu vynálezu.

Způsoby přípravy penicilanoyloxymethyl-penicilanátů obecného vzorce II esterifikací, jak je ilustrováno níže, je popsán v americkém patentním spisu č. 4 244 951, vydaném 13. ledna 1981 a v nizozemské přihlášce vynálezu č. 8 000 775, zveřejněné 15. srpna 1980, odpovídající britské přihlášce vynálezu č. 2 044 255.



Ve shora uvedených obecných vzorcích představuje jeden ze symbolů A a B skupinu $-CH_2X^1$ a druhý skupinu M^1 , přičemž X^1 znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například chlor, brom, jod, methylsulfonyloxyskupinu nebo toluensulfonyloxyskupinu a M^1 představuje kationt tvořící sůl na karboxylové skupině, například sodný, draselný, triethylamoniový nebo tetrabutylamoniový iont, a Q^1 znamená běžnou chránicí skupinu aminové funkce, například benzyloxycarbonylovou skupinu. Jako primární produkt se získá derivát obecného vzorce II s chráněnou aminoskupinou, který po odstranění chránicí skupiny Q standardními metodami, známými v daném oboru poskytne žádanou antibioticky účinnou látku.

Ve shora zmíněné nizozemské a odpovídající britské přihlášce vynálezu je rovněž popsán způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, kondenzací chlormethyl-6-(2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu a soli 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny,

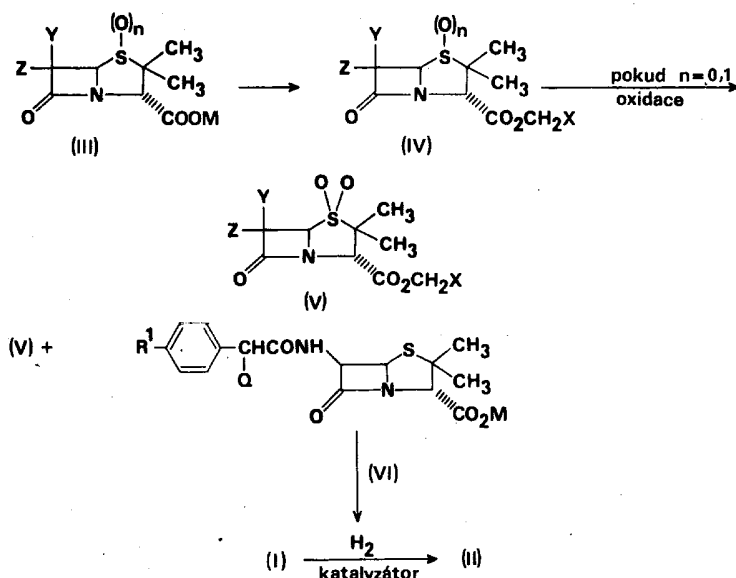
a následující hydrogenací intermediárního 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu.

Podle postupů známých z dosavadního stavu techniky se výchozí 1,1-dioxopenicilanová kyselina odpovídající obecnému vzorci IX, v němž A znamená vodík, získá například dehalogenací sulfonu odpovídající 6-halogen- nebo 6,6-dihalogenpenicilanové kyseliny. Ester obecného vzorce IX, v němž A znamená skupinu CH_2X^1 , se z kyseliny připraví určitými esterifikačními postupy.

Následující reakční schéma A popisuje výhodný způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu a jejich konverzi na antibioticky účinné sloučeniny obecného vzorce II současnou hydrogenolýzou halogenů ve významu symbolů Y a Z a redukcí či hydrogenolýzou azidoskupiny nebo zbytku vzorce $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^4$ na aminoskupinu, prováděnou reakcí sloučeniny obecného vzorce I s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru.

Výchozí halogenpenicilanové kyseliny obecného vzorce III, kde M znamená atom vodíku, se připravují například z 6-aminopenicilanové kyseliny nebo odpovídajícího sulfoxidu či sulfonu reakcí s kyselinou dusitou a působením halogenu nebo halogenovodíku vzorce Y-Z, kde Y a Z mají shora uvedený význam na vzniklou 6-diazosloučeninu, za použití známých metod [viz například Clayton a spol., Journal of Chemical Society (London) (C), 2 123 (1969)].

Schéma A



Pro esterifikaci sloužící k přípravě sloučeniny vzorce IV se karboxylová kyselina vzorce III převede na sůl odpovídajícího vzorce, v němž M znamená kationt. Pro přípravu solí na karboxylové skupině sloučenin obecného vzorce III je možno použít širokou paletu kationtů, mezi obvykle používané soli však náležejí soli s alkalickými kovy, jako soli sodné a draselné, soli s kovy alkalických zemin, jako soli vápenaté a barnaté, soli s terciárními aminy, jako s trimethylaminem, triethylaminem, tributylaminem, N-methylmorfolinem, a N-methylpyrrolidinem, a tetraalkylamoniové soli, jako sůl tetramethylamoniová, tetraethylamoniová, dimethyldiisopropylamoniová, tetrabutylamoniová, a diethyl-di-n-hexylamoniová. Z těchto solí jsou zvláště výhodné soli sodné, draselné a tetrabutylamoniové.

Sůl obecného vzorce III se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $\text{X}^2\text{CH}_2\text{X}$, kde X má shora uvedený význam a X^2 má stejný význam jako X nebo představuje lépe odštěpitelnou skupinu než X. Tak například pokud X znamená chlor, může X^2 znamenat chlor, brom, jod, skupinu OSO_2Cl , OSO_2CH_3 nebo $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$. Zvláště výhodnými zbytky ve významu symbolu X^2 jsou atom jodu a skupina OSO_2Cl .

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce X^2CH_2X a solí obecného vzorce III se obvykle provádí tak, že se zhruba ekvimolární množství reakčních složek uvedou do styku v polárním organickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí zhruba od -10 do 80 °C, s výhodou zhruba od 0 do 60 °C. Reakce je běžně ukončena za dobu pohybující se od několika hodin do několika málo dnů. Žádaný ester obecného vzorce IV se izoluje známými metodami, jako například odpařením rozpouštědla a popřípadě vyčištěním surového produktu, například sloupcovou chromatografií.

Jako příklady vhodných polárních rozpouštědel, která je možno při této reakci použít, se uvádějí dimetylformamid, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoxid, etylacetát, dichlormetan, aceton a hexametylfosfortriamid. Jako rozpouštědlo může popřípadě sloužit rovněž nadbytek sloučeniny obecného vzorce X^2CH_2X , například chlorjodmetanu.

V následujícím stupni tohoto postupu se sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém n má hodnotu 0 nebo 1, oxidují na odpovídající sulfony obecného vzorce V. I když je možno v tomto reakčním stupni použít libovolné z oxidačních činidel známých v daném oboru pro oxidaci sulfidů na sulfony, jsou nicméně výhodnými oxidačními činidly manganistan sodný, manganistan draselný, manganistan vápenatý, peroxid vodíku v přítomnosti katalyzátorů na bázi určitých přechodových kovů, kyselina peroctová nebo kyselina m-chlorperbenzoová. Oxidace se provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla, s výhodou při teplotě pohybující se zhruba od -30 do 60 °C.

Zvláště výhodnými oxidačními činidly jsou peroxid vodíku v přítomnosti katalyzátorů na bázi určitých přechodových kovů, manganistan draselný a m-chlorperbenzoová kyselina. Nejvýhodnějšími oxidačními činidly jsou manganistan draselný a m-chlorperbenzoová kyselina.

Oxiduje-li se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce IV na odpovídající sloučeninu obecného vzorce V za použití manganistanu kovu, provádí se reakce obvykle tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IV působí v inertním rozpouštědlovém systému zhruba 2 až 10 molekvivalenty, s výhodou zhruba 1 až 4 molekvivalenty manganistanu.

Pokud výchozí sloučeninou je sulfoxid obecného vzorce IV, v němž n má hodnotu 1, používá se běžně zhruba polovina shora uvedeného množství oxidačního činidla.

Vhodným inertním rozpouštědlovým systémem pro tuto reakci je takové rozpouštědlo, které škodlivým způsobem nereaguje ani s výchozími látkami ani s produktem, přičemž se obvykle používá voda. Je-li to žádoucí, lze použít současně pomocné rozpouštědlo, které je mísitelné s vodou, ale nereaguje s manganistanem, jako například tetrahydrofuren nebo aceton.

Reakci je možno provádět při teplotě v rozmezí zhruba od -30 do 60 °C, s výhodou zhruba od 10 do 30 °C. Pracuje-li se při teplotě místnosti, je reakce obvykle prakticky úplně ukončena za krátkou dobu, například během 2 hodin. I když reakci je možno uskutečnit za neutrálních, zásaditých nebo kyselých podmínek, pracuje se s výhodou při pH v rozmezí zhruba od 4 do 9. Je nezbytně nutné zvolit takové reakční podmínky, při nichž nedochází k rozkladu β -laktamového kruhového systému sloučenin obecného vzorce IV nebo V.

Výsledný produkt se izoluje běžným způsobem. Obvykle se všechny nadbytek manganistanu rozloží hydrogensiřičitanem sodným a pokud se produkt z rozpouštědla vysráží, izoluje se filtrací. Produkt se od kysličníku manganititého oddělí extrakcí organickým rozpouštědlem s následujícím odpařením rozpouštědla. V případě, že po ukončení reakce se produkt z roztoku nevysráží, izoluje se obvyklým způsobem extrakcí rozpouštědlem.

Pokud se sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém n má hodnotu 0, oxiduje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce V za použití peroxykarboxylové kyseliny, například m-chlorperbenzoové kyseliny, provádí se reakce obvykle tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IV působí zhruba 2 až 6 molekvivalenty, s výhodou cca 2,2 molekvivalentu oxidačního

činidla v inertním organickém rozpouštědle. Stejně jako výše je obecně zapotřebí pouze poloviční množství oxidačního činidla v případě, že se jako výchozí látky používají sulfoxidy obecného vzorce IV.

Výhodnými inertními rozpouštědly jsou chlorované uhlovodíky, jako dichlormetan, chloroform a 1,2-dichloreten, etery, jako diethyleter, tetrahydrofuran a 1,2-dimetoxyetan, a etylacetát. Reakce se normálně provádí při teplotě zhruba od -30 do 50 °C, s výhodou zhruba od -15 do 30 °C. Při teplotě okolo 0 °C se reakční doba pohybuje zhruba od 4 do 16 hodin.

Produkt obecného vzorce V se izoluje standardními metodami, například rozkladem nadbytku oxidačního činidla přidávkou hydrogensulfátu sodného, roztřepáním reakční směsi mezi vodou a rozpouštědlo nemísitelné s vodou, a odpařením rozpouštědla z promýšného extraktu. Surový produkt je možno vyčistit, například chromatografií na silikagelu.

Pokud se k oxidaci sulfidu nebo sulfoxidu obecného vzorce IV, v němž n má hodnotu 0 nebo 1, na odpovídající sulfon obecného vzorce V používá peroxid vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, jsou výhodnými katalyzátory tohoto typu anorganické sloučeniny wolframu, molybdenu nebo zirkonu, v nichž jsou tyto kovy obsaženy v nejvyšším oxidačním stupni.

Jako příklady těchto sloučenin se uvádějí kyselina wolframová, wolframen sodný, chlorid zirkoničitý, kyselina molybdenová a molybdenan dreselny. Katalyzátory na bázi přechodových kovů je možno používat v širokém rozmezí pH zhruba od 3 do 9, s výhodou zhruba od 4 do 7. Pokud oxidovanou sloučeninou je sulfid obecného vzorce IV, v němž n má hodnotu 0, je k získání odpovídajícího sulfonu zapotřebí použít nejméně 2 mol peroxidu vodíku na každý mol tohoto sulfidu.

K oxidaci sulfoxidů na sulfony nebo sulfidů na sulfoxidy je ovšem třeba k získání žádaného produktu použít pouze 1 mol peroxidu vodíku. Mezi výhodná inertní rozpouštědla pro oxidaci peroxidem vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu náleží nižší alkenoly, jako metanol, etanol a isopropanol, etylenglykol, etylacetát, 1,2-dimetoxyetan, voda a směsi těchto rozpouštědel.

I když oxidaci je možno provádět v širokém teplotním rozmezí, pohybuje se nicméně výhodná teplota zhruba od 20 do 60 °C a při této teplotě je oxidace obvykle ukončena zhruba za 2 hodiny až 2 dny, například přes noc. Výsledný produkt se pak izoluje a lze jej popřípadě vyčistit metodami popsanými výše a v příkladech provedení.

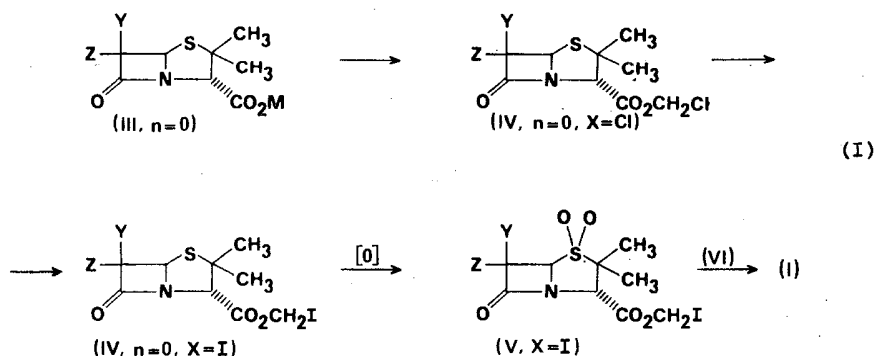
Reakce meziproduktů obecného vzorce V se solemi 6-(2-Q-subst.-2-fenylacetamido)penicilanové kyseliny shora uvedeného vzorce VI, ve kterém M má význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce III, vedoucí k vzniku sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, se obvykle provádí tak, že se reakční složky uvádějí do styku v polárním organickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí zhruba od 0 do 80 °C, s výhodou od 25 do 50 °C. Výchozí látky obecných vzorců V a VI se obvykle používají v prakticky ekvimolárních množstvích, lze však použít i nadbytek kteréhokoli z reakčních činidel, například až desetinásobný nadbytek.

K dané reakci je možno použít širokou paletu rozpouštědel, obvykle jsou však výhodná poměrně polární rozpouštědla, která reakci urychlují. Mezi typická použitelná rozpouštědla náleží N,N-dimetylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, etylacetát, dichlormetan, aceton a hexametylfosfortriamid. Reakční doba se mění v závislosti na řadě faktorů, obvykle se však pohybuje při teplotě okolo 25 °C v rozmezí několika hodin, například od 12 do 24 hodin.

Sloučenina obecného vzorce I se izoluje obvyklým způsobem. Při použití rozpouštědla mísitelného s vodou obvykle postačuje jednoduché zředění reakčního prostředí. Produkt se pak extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako etylacetátem, a izoluje se odpařením rozpouštědla.

Při použití rozpouštědla nemísitelného s vodou obvykle postačuje promytí reakční směsi vodou a izolace produktu odpařením rozpouštědla. Sloučeniny obecného vzorce I je možno čistit známými metodami, jako překrystalováním nebo chromatografií, přičemž je však třeba brát zřetel na nestálost beta-laktamového kruhového systému.

Zvlášť výhodný způsob výroby sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce III popisuje následující reakční schéma:



V úvodním reakčním stupni tohoto zvlášť výhodného postupu se sulfid obecného vzorce III, v němž n má hodnotu 0 a M, Y a Z mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X^2CH_2Cl , v němž X^2 má shora uvedený význam, například s chlorjodmetanem, za použití metod a reakčních podmínek uvedených výše pro výhodný postup používající sloučeninu obecného vzorce X^2CH_2X .

Ve druhém reakčním stupni tohoto postupu se chlormetylester převede na odpovídající jodmetylester (IV, $n = 0$, $X = I$), například reakcí výchozího chlormetylesteru s alespoň ekvimolárním množstvím jodidu alkalického kovu, jodidu kovu alkalické zeminy nebo jodidu amonného v přítomnosti inertního polárního rozpouštědla.

Jako příklady rozpouštědel vhodných pro tuto reakci se uvádějí dimethylformamid, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoxid, metanol, etanol, etylacetát, aceton, a metyletylketon. Výhodným rozpouštědlem je aceton. I když reakci je možno úspěšně uskutečnit v širokém rozmezí teplot, je nicméně výhodná teplota pohybující se zhruba od 0 do 50 °C, zejména od 20 do 40 °C.

Při práci v posledně zmíněném teplotním intervalu je reakce obvykle ukončena zhruba za 1 až 20 hodin. Žádaný produkt odpovídající obecnému vzorci IV, v němž n má hodnotu 0 a X znamená jod, se pak izoluje a vyčistí známým způsobem. Postupuje se například tak, že se rozpouštědlo odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a rozpouštědlo nemísitelné s vodou, například etylacetát. Odpařením rozpouštědla se pak získá produkt, který je možno v případě potřeby vyčistit, například chromatografií na silikagelu.

V následujícím reakčním stupni tohoto zvlášť výhodného postupu se jodmetylester odpovídající obecnému vzorci IV, v němž n má hodnotu 0 a X znamená jod, oxiduje na odpovídající sulfon obecného vzorce V, v němž X znamená jod, za použití některého z výše jmenovaných výhodných oxidačních činidel a výhodných reakčních podmínek rovněž popsanych výše.

Jodmetyléster obecného vzorce V, ve kterém X znamená jod, se pak kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce VI jak je popsáno výše, za vzniku příslušné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

K získání příslušného sulfonu je zapotřebí použít alespoň dvou mol peroxidu vodíku na každý mol výchozího sulfidu.

Alternativní způsob přípravy jodmetylsulfonu obecného vzorce V, v němž X znamená jod, spočívá v oxidaci chlormetylésteru obecného vzorce IV, v němž $\underline{n}$ má hodnotu 1 a X znamená chlor, například na odpovídající sulfon, a to za použití shora popsaných oxidačních činidel a reakčních podmínek, a v následující konverzi například chlormetylsulfonu na příslušný jodmetylsulfon obecného vzorce V reakcí se solí jodu, jak je rovněž popsáno výše.

Při posledním reakčním stupni však může při reakci soli jodu, například jodidu sodného v acetonu, se sloučeninami, v nichž oba symboly Y a Z znamenají atomy halogenu, dojít k parciální dehalogenaci v poloze 6 sulfonu za vzniku směsi obsahující jodmetyl-6alfa-halogenpenicilanát-1,1-dioxid a žádaný 6,6-dihalogenderivat obecného vzorce V, ve kterém X znamená jod.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. IČ spektra byla měřena v substanci, v suspenzi v nujolu nebo KBr-techniku a poloha absorpčních pásů nutných pro identifikaci je udávána v cm^{-1} . NMR spektra byla měřena při 60 MHz v roztocích v deuteriochloroformu, deuteriumoxidu, perdeuteriodimetylsulfoxidu nebo perdeuteroacetonu, a polohy signálů jsou vyjádřovány v hodnotách ppm oproti tetrametylsilanu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplot
dd = dvojitý dublet

P ř í k l a d 1

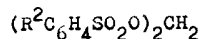
Chlormetyl-6,6-dibrompenicilanát

8,0 g (22 mmol) 6,6-dibrompenicilanové kyseliny se rozmíchá se 75 ml metylenchloridu, přidá se 35 ml vody a pH směsi se tetrabutylamoniumhydroxidem upraví na hodnotu 8. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje 30 ml metylenchloridu. Spojené organické vrstvy se odpaří ve vakuu k suchu, čímž se získá 14,2 g tetrabutylamoniové soli 6,6-dibrompenicilanové kyseliny ve formě nahnědlého oleje.

K tomuto olejovitému zbytku se přidá 40 ml chlorjodmetanu, výsledná směs se 3 hodiny míchá pod dusíkem při teplotě místnosti, pak se zahustí ve vakuu, zbytek se nechá přes noc stát při teplotě místnosti a pak se vyčistí chromatografií na 300 g silikagelu za použití směsi toluenu a etylecetátu (95:5 objemově) jako elučního činidla. Frakce obsahující méně polární materiál se spojí a odpaří, čímž se získá 5,4 g (59 %) žádaného produktu o teplotě tání 105 až 106 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta v ppm): 1,6 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,62 (s, 1H), 5,8 (dd, 2H), 5,82 (s, 1H).

Opakováním shora popsaného postupu s tím rozdílem, že se chlorjodmetan nahradí vždy ekvimolárním množstvím bromjodmetanu, diiodmetanu, di(metylsulfonyloxy)metanu, di(isobutylsulfonyloxy)metanu, di(n-hexylsulfonyloxy)metanu, di(benzensulfonyloxy)metanu nebo sloučeniny vzorce



ve kterém

R^2 znamená chlor v poloze 4, brom v poloze 2, jod v poloze 4, nitroskupinu v poloze 3, metylovou skupinu v poloze 4, isopropylovou skupinu v poloze 3, metoxyskupinu v poloze 4, etoxyskupinu v poloze 3 nebo n-propoxyskupinu v poloze 4,

se získají následující sloučeniny:

brommetyl-6,6-dibrompenicilanát,
jodmetyl-6,6-dibrompenicilanát,
metylsulfonyloxymetyl-6,6-dibrompenicilanát,
isobutylsulfonyloxymetyl-6,6-dibrompenicilanát,
n-hexylsulfonyloxymetyl-6,6-dibrompenicilanát,
benzensulfonyloxymetyl-6,6-dibrompenicilanát a
 $R^2-C_6H_4$ -sulfonyloxymetyl-6,6-dibrompenicilanáty,

v nichž R^2 má význam uvedený výše pro di(subst.fenylsulfonyloxy)metanové reakční činidlo.

P ř í k l a d 1A

Jodmetyl-6,6-dibrompenicilanát

K 25 ml acetonu se přidá 4,15 g (10,2 mmol) chlormetyl-6,6-dibrompenicilanové kyseliny a 7,5 g (50 mmol) jodidu sodného. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se aceton odpaří. Tmavě zbarvený zbytek se rozpustí ve 150 ml etylacetátu, roztok se promyje třikrát vždy 25 ml vody a 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

Olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na 100 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů etylacetátu a hexanu jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 30 ml. Produkt se vymyje ve frakcích č. 4 až 6, které se spojí a odpaří. Získá se 5,95 g bezbarvého olejovitého materiálu, který stáním zkrystaluje a taje při 67 až 68 °C.

1H -NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta v ppm): 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,98 (s, 2H).

Použijí-li se při práci shora popsaným postupem namísto chlormetyl-6,6-dibrompenicilanátu brommetyl-6,6-dibrompenicilanát, brommetyl-6,6-dichlorpenicilanát, chlormetyl-6,6-dichlorpenicilanát, chlormetyl-6-brom-chlorpenicilanát, chlormetyl-6-chlor-6-jodpenicilanát, chlormetyl-6-brom-6-jodpenicilanát nebo brommetyl-6-brom-6-jodpenicilanát, získá se vždy odpovídající jodmetyléster.

P ř í k l a d 2

Chlormetyl-6,6-dobrompenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 7,1 g (17,4 mmol) chlormetyl-6,6-dibrompenicilanátu v 75 ml etylacetátu, ochlazenému na 0 °C, se přidá 7,3 g (36 mmol) m-chlorperbenzoové kyseliny. Výsledná směs se pod dusíkem přes noc míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí etylacetátem na objem 150 ml a při teplotě 0 °C se k ní přidá 50 ml vody.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta v ppm): 1,55 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,43 (s, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,0 (dd, 2H).

P ř í k l a d 3

Jodmetyl-6-brom-chlorpenicilanát-1,1-dioxid

Roztok 7,6 g (17,4 mmol) jodmetyl-6-brom-6-chlorpenicilanátu v 75 ml etylacetátu se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 7,3 g (36 mmol) m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se míchá pod dusíkem při teplotě 0 °C přes noc, pak se zředí etylacetátem na objem 150 ml a při teplotě 0 °C se k ní přidá 50 ml vody. Nadbytek perkyseliny se zruší přidávkou hydrogensířičitanu sodného, směs se hydrogenuhlíčenem sodným zalkalizuje z pH 2 na 7,5, organická vrstva se oddělí a promyje se 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčenem sodného, 50 ml vody a 25 ml roztoku chloridu sodného. Promyté extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu k suchu a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu.

P ř í k l a d 4

Jodmetyl-6,6-dichlorpenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 4,09 g (0,01 mol) jodmetyl-6,6-dichlorpenicilanátu v 50 ml acetonu se přidá 2,5 ml (0,24 mol) 30% peroxidu vodíku a 1 mol 0,5M vodného roztoku wolframenu sodného. Směs se 1 hodinu zehřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se přes noc míchá při teplotě místnosti. Odpeřením rozpouštědla se získá surový produkt, který se vyčistí chromatografií na silikagelu.

Prakticky stejného výsledku se dosáhne i v případě, že se při shora uvedeném postupu použije namísto wolframenu sodného vodný roztok molybdenanu dreselného nebo chloridu zirkoničitého.

Obdobným způsobem se získá sloučenina uvedená v názvu i v případě, že se namísto acetonu použije jako rozpouštědlo metanol, etanol, isopropanol, metyletylketon nebo jejich směsi s vodou, a provádí-li se reakce při teplotě od 25 do 60 °C.

P ř í k l a d 5

Chlormetyl-6beta-brompenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 3,52 g (8 mmol) chlormetyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxidu ve 100 ml suchého benzenu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přidá 2,32 g (8 mmol) tri-n-butylcínhydridu. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

Alternativně se tentýž produkt získá tak, že se při shora popsaném postupu použije jako výchozí látka chlormetyl-6,6-dibrompenicilanát a výsledný sulfid, tj. chlormetyl-6beta-brompenicilanát, se postupem popsaným v příkladu 2, 2a, 3 nebo 4 oxidační sulfon.

P ř í k l a d 6

Jodmetyl-6beta-brompenicilanát-1,1-dioxid

Roztok 0,12 g (0,33 mmol) chlormetyl-6beta-brompenicilanát-1,1-dioxidu a 0,25 g (1,66 mmol) jodidu sodného v 5 ml acetonu se 30 hodin míchá při teplotě místnosti. Výsledná světležlutá suspenze se odpaří k suchu, zbytek se vyjme 50 ml etylacetátu, roztok se postupně promyje dvakrát vždy 10 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 0,14 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty delta v ppm): 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,0 (dd, 2H).

P ř í k l a d 7

1,1-dioxid 6alfa-brompenicilanové kyseliny

K směsi 560 ml vody, 300 ml dichlormetanu a 56,0 g 6alfa-brompenicilanové kyseliny se přidává 4N roztok hydroxidu sodného až k dosažení stálého pH 7,2, k čemuž je zapotřebí 55 ml hydroxidu sodného. Směs se při pH 7,2 10 minut míchá, pak se zfiltruje, vrstvy se oddělí a organická fáze se odloží. Vodná fáze se pak za míchání rychle přidá k oxidační směsi připravené níže popsaným způsobem.

Ve třilitrové baňce se smísí 63,2 g manganistanu draselného, 1 000 ml vody a 48,0 g kyseliny octové, směs se 15 minut míchá při teplotě 20 °C a pak se ochladí na 0 °C.

Po přidání roztoku 6alfa-brompenicilanové kyseliny k oxidační směsi se reakční směs vloží do chladicí lázně o teplotě -15 °C. Teplota uvnitř reakční směsi vystoupí na 15 °C a pak během 20 minut poklesne na 5 °C. Během 10 minut se při teplotě cca 10 °C přidá 30,0 g natrium-metabisulfitu, směs se po dalším patnáctiminutovém míchání zfiltruje a pH filtrátu se přidáním 170 ml 6N kyseliny chlorovodíkové sníží na hodnotu 1,2. Vodná fáze se extrahuje chloroformem a pak etylacetátem.

Jak chloroformové, tak etylacetátové extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Z chloroformového roztoku se získá 10,0 g (výťažek 16 %) sloučeniny uvedené v názvu. Z etylacetátového roztoku se získá 57 g olejovitého materiálu, který triturací s hexanem poskytne bílý pevný produkt. Po odfiltrování tohoto produktu se získá 41,5 g (výťažek 66 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 134 °C.

Analýza pro C₈H₁₀BrNO₅S

vypočteno:	30,78 % C,	3,23 % H,	25,60 % Br,	4,49 % N,	10,27 % S;
nalezeno:	31,05 % C,	3,24 % H,	25,54 % Br,	4,66 % N,	10,21 % S.

Oxidací 6alfa-chlorpenicilanové kyseliny a 6alfa-jodpenicilanové kyseliny manganistanem draselným za použití postupu popsaného výše se získají 1,1-dioxid 6alfa-chlorpenicilanové kyseliny, resp. 1,1-dioxid 6alfa-jodpenicilanové kyseliny.

P ř í k l a d 8

1,1-dioxid 6beta-chlorpenicilanové kyseliny

Připraví se oxidační roztok sestávající ze 185 mg manganistanu draselného, 0,063 ml 85% kyseliny fosforečné a 5 ml vody. Tento oxidační roztok se při teplotě 0 až 5 °C přikapává k roztoku 150 mg natrium-6beta-chlorpenicilanátu v 5 ml vody tak dlouho, až směs zůstane trvale fialově zbarvena manganistanem draselným. Spotřebuje se zhruba polovina shora připraveného oxidačního roztoku.

Zbervení reakční směsi manganistanem draselným se zruší přidávkou pevného hydrogensířičitanu sodného, směs se zfiltruje, k filtrátu se přidá etylacetát a pH se upraví na hodnotu 1,8. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se extrahuje etylacetátem, spojené etylacetátové fáze se promyjí vodou a po vysušení se odpaří ve vakuu. Získá se 118 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta v ppm): 5,82 (d, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 1,62 (s, 3H), a 1,50 (s, 3H).

Shora uvedený produkt se rozpustí v tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá stejný objem vody, hodnota pH se zředěným hydroxidem sodným upraví na 6,8, tetrahydrofuran se odpaří ve vakuu a zbylý vodný roztok se lyofilizuje. Získá se sodná sůl sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 9

1,1-dioxid 6beta-brompenicilanové kyseliny

K roztoku 255 mg natrium-6beta-brompenicilanátu v 5 ml vody se při teplotě 0 až 5 °C přidá roztok připravený ze 140 mg manganistanu draselného, 0,11 ml 85% kyseliny fosforečné a 5 ml vody. Během přidávání se pH udržuje mezi 6,0 a 6,4. Reakční směs se 15 minut míchá při pH 6,3, pak se fialově zbarvený roztok převrství etylacetátem, pH se upraví na hodnotu 1,7 a přidá se 330 mg hydrogensířičitanu sodného.

Po 5 minutách se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje etylacetátem. Spojené etylacetátové roztoky se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se ve vakuu. Ve formě bílých krystalů se získá 216 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR (deuteriumoxid, hodnoty delta v ppm): 5,78 (d, 1H, J = 4Hz), 5,25 (d, 1H, J = 4Hz), 4,20 (s, 1H), 1,65 (s, 3H) a 1,46 (s, 3H).

P ř í k l a d 10

Chlormetyl-6alfa-chlorpenicilanát

K 2,35 g (0,01 mol) 6alfa-chlorpenicilanové kyseliny v 5,0 ml vody se přidá 5,0 ml 2N hydroxidu draselného, pak se přidá 6,0 g hydrogenuhličitanu draselného, 0,34 g (0,001 mol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu, 20 ml dichlormetanu a 1,64 g (0,011 mol) chlormetyl-chlorsulfátu, a výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě 25 až 30 °C. Reakční směs se zfiltruje, vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 11

1-oxid chlormetyl-6alfa-chlorpenicilanátu

K roztoku 8,49 g (0,03 mol) chlormetyl-6alfa-chlorpenicilanátu ve 200 ml chloroformu se při teplotě 0 °C přidá za míchání roztok 6,12 g (0,03 mol) 3-chlorperbenzoové kyseliny ve 100 ml chloroformu. V míchání se pokračuje ještě 1,5 hodiny při teplotě 0 až 5 °C.

Reakční směs se zfiltruje, promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, a vysuší se síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá surová sloučenina uvedená v názvu ve formě směsi alfa- a beta-sulfoxidů, kterou je popřípadě možno vyčistit chromatografií na silikagelu.

Alternativně je možno sloučeninu uvedenou v názvu připravit oxidací 6alfa-chlorpenicilanové kyseliny jedním ekvivalentem 3-chlorperbenzoové kyseliny v tetrahydrofurenu při teplotě 0 až 25 °C. Tato oxidace trvá zhruba 1 hodinu a provádí se podle postupu, který popsali Harrison a spol. v Jour. Chem. Soc. (London), Perkin I, 1 772 (1976). Výsledný 1-oxid 6alfa-chlorpenicilanové kyseliny se pak esterifikuje postupem popsaným v příkladu 1 za vzniku žádaného chlormetylésteru.

Ze použití shora popsaného postupu se převedou na odpovídající 1-oxidy i zbývající estery 6-substituované penicilanové kyseliny a 6,6-dihalogenpenicilanové kyseliny uvedené v příkladech 1 a 1A.

Tetáž sloučenina se získá reakcí 0,1 mol chlormetyl-6alfa-chlorpenicilanátu ve 150 ml isopropanolu obsahujícího 0,8 ml 0,5M wolframanu sodného nebo ekvivalentní množství molybdenanu draselného, s 0,1 mol 30% peroxidu vodíku. Peroxid se při teplotě 60 °C pomalu přidá k zbývajícím reakčním složkám, načež se směs nechá za míchání přes noc zchladnout. Produkt se izoluje shora popsaným způsobem.

P ř í k l a d 12

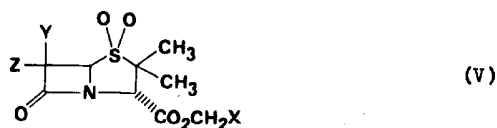
Chlormetyl-6alfa-chlorpenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 2,83 g (0,01 mol) chlormetyl-6alfa-chlorpenicilanátu v 50 ml chloroformu se přidá 4,32 g (0,025 mol) m-chlorperbenzoové kyseliny a směs se v dusíkové atmosféře 36 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se roztrépe mezi etylacetát a vodu o pH 6,0 a přidává se hydrogensířičitan sodný až do negativního testu na přítomnost peroxidů. Hodnota pH se nastaví na 8,0, vrstvy se oddělí, organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu k suchu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

Alternativně se sloučenina uvedená v názvu získá oxidací téhož výchozího materiálu v metanolu nebo etanolu obsahujícím katalytické množství wolframanu sodného přidávkou dvou molekvivalentů peroxidu vodíku při teplotě od 20 do 60 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 1,1-dioxopenicilánové kyseliny obecného vzorce V

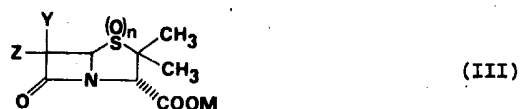


ve kterém

X znamená chlor, brom, jod nebo skupinu OSO_2R^2 , kde

R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$,
v němž R^3 znamená chlor, brom, jod, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1
až 3 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

buď každý ze symbolů Y a Z představuje chlor, brom nebo jod, nebo Y znamená atom vodíku
a Z představuje chlor, brom nebo jod, vyznačující se tím, že se sloučenina
obecného vzorce III



ve kterém

Y a Z mají shora uvedený význam,

$\underline{n}$ má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

M představuje kationt,

nechá reagovat s ekvimolárním množstvím sloučeniny obecného vzorce

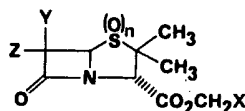


ve kterém

X má shora uvedený význam a

X^2 má stejný význam jako X nebo představuje snáze odštěpitelnou skupinu než X,

v přítomnosti rozpouštědla při teplotě od -10 do 80°C , ze vzniku sloučeniny obecného
vzorce IV



ve kterém

$\underline{n}$, X, Y a Z mají shora uvedený význam,

nečež se v případě, že $\underline{n}$ má hodnotu 0 nebo 1, sloučenina obecného vzorce IV podrobí
oxidaci.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky, v nichž
každý ze symbolů Y a Z znamená chlor nebo brom, nebo Y znamená vodík a Z představuje
chlor nebo brom, X znamená chlor, brom nebo jod, M představuje sodný, draselný nebo
tetrabutylemoniový kationt a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, a oxi-
dace se provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla oxidačním činidlem vybraným ze sku-
piny zahrnující manganistan sodný, manganistan draselný, kyselinu peroctovou, kyselinu

m-chlorperbenzoovou a peroxid vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, při teplotě od -30 do 60 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako oxidační činidlo používá manganistan draselný nebo m-chlorperbenzoová kyselina.

4. Způsob podle bodu 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky, v nichž každý ze symbolů Y a Z znamená brom nebo Y znamená vodík a Z představuje brom, X znamená chlor, X² představuje jod, M znamená tetrabutylamoniový kationt a n má shora uvedený význam.