



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227349

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 03 82
(21) (PV 8596-82)
(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
C 07 D 499/32
C 07 D 499/54
C 07 D 499/60
//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.)

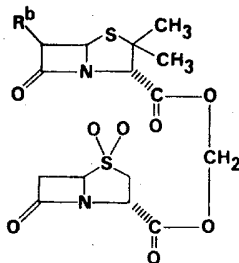
(54) Způsob výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-amino-2-fenylacetamido)-penicilanátů

1

Vynález se týká způsobu výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-amino-2-fenylacetamido)-penicilanátových antibiotik níže uvedeného obecného vzorce II za použití dále definovaných sloučenin obecného vzorce I. Příprava těchto sloučenin obecného vzorce I je předmětem našeho souvisejícího československého patentního spisu č. 227 345.

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-laktamazu.

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-fenylacetylová a 2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetylová 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, 1 772 (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

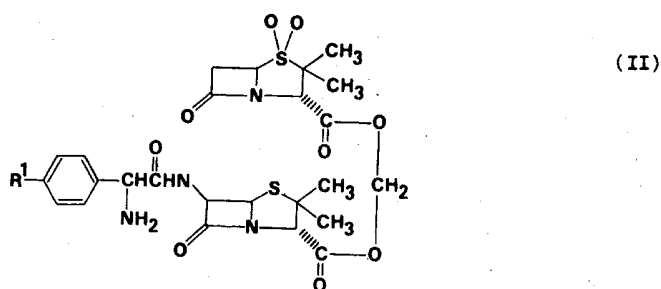
(e) hydrogenolýzu směsi methyl-6,6-dijodpenicilanátu a methyl-6-alfa-jodpenicilanátu za vzniku čistého methyl-6-alfa-jodpenicilanátu.

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.

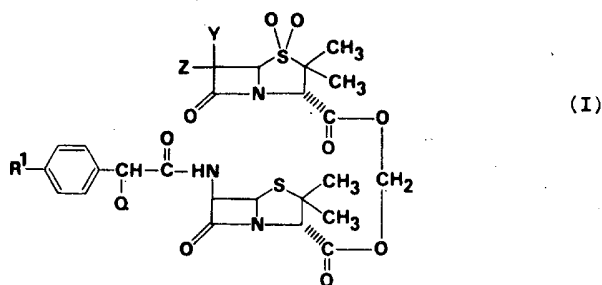
Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-amino-2-fenylacetamido)penicilanátů obecného vzorce II



ve kterém

R^1 znamená vodík nebo hydroxylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

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,

působí vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu a v přítomnosti inertního rozpouštědla, a výsledný produkt obecného vzorce II se popřípadě reakcí s kyselinou převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

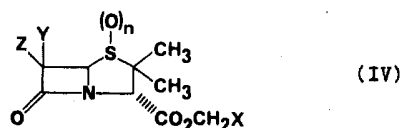
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I jsou nové a jejich výroba je předmětem našeho souvisejícího československého patentního spisu č. 227345.

Zvlášť výhodným zbytkem ve významu symbolu Q ve sloučeninách shora uvedeného obecného vzorce I je skupina N_3 . Zvlášť výhodnými významy pro symboly Y a Z jsou: pro Y vodík a pro Z brom nebo chlor, nebo pro oba symboly Y a Z chlor nebo brom, zvláště pak pro Y vodík a pro Z brom nebo pro Y a Z brom.

Zvlášť výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž Q znamená skupinu N_3 , R^1 představuje vodík nebo hydroxylovou skupinu a Y a Z znamenají atomy bromu.

Způsob výroby antibiotik obecného vzorce II podle vynálezu má oproti známým postupům tu výhodu, že současně dojde k hydrogenolyze atomů halogenů ve významu symbolů Y a Z a k redukci zbytku ve významu symbolu Q (pokud Q znamená skupinu N_3) nebo k jeho hydrogenolyze (pokud Q znamená skupinu N_3) nebo k jeho hydrogenolyze (pokud Q znamená zbytek $NHCO_2CH_2C_6H_4R^4$) za vzniku antibiotik shora uvedeného obecného vzorce II v jediném reakčním stupni. Katalyzátorem na bázi ušlechtilého kovu, zvláště výhodným pro shora popsanou reakci, je paládium.

Nové meziprodukty, které je možno použít k výrobě sloučenin obecného vzorce I, odpovídají obecnému vzorci IV



ve kterém

Y a Z mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I,
 n má hodnotu 0, 1 nebo 2 a
 X představuje chlor, brom, jod nebo skupinu OSO_2R^2 , kde R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$, v níž R^3 představuje chlor, brom, jod, nitroskupinu, alkylovou skupinu, s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Zvlášť výhodné jsou ty meziprodukty obecného vzorce IV, v němž

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.

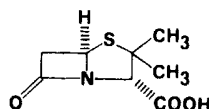
Nejvýhodnější pak jsou ty sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém

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.

Jodmethylsulfony 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



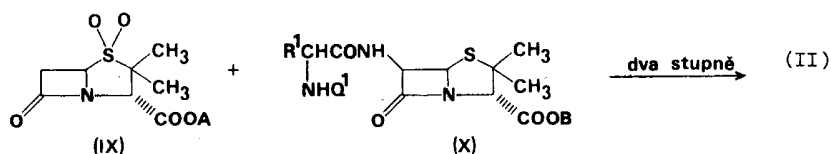
V derivátech penicilanové kyseliny naznačuje přerušovaná vazba (---) substituentu na bicyklické jádro, že tento substituent se nachází pod rovinou tohoto jádra. Takovýto substituent se označuje jako substituent mající alfa-konfiguraci. Naproti tomu zesílená vazba (—) substituentu na bicyklické jádro 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 jak v alfa-konfiguraci, tak v beta-konfiguraci.

Sloučeniny obecných vzorců I a II jsou v tomto textu pojmenovávány jako penicilanoyloxymethyl-penicilanátové 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)acetamid skupinu nebo 2-amino-2-(R^1 -subst.fenyl)acetamid skupinu, jedná se vždy o sloučeniny, v nichž tato 2-Q-2-(R^1 -subst.fenyl)acetamido- nebo 2-amino-2-(R^1 -subst.fenyl)acetamid skupina má D-konfiguraci.

Ve sloučeninách obecného vzorce I, 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.

Způsob 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 benzyloxykarbonylovou 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.

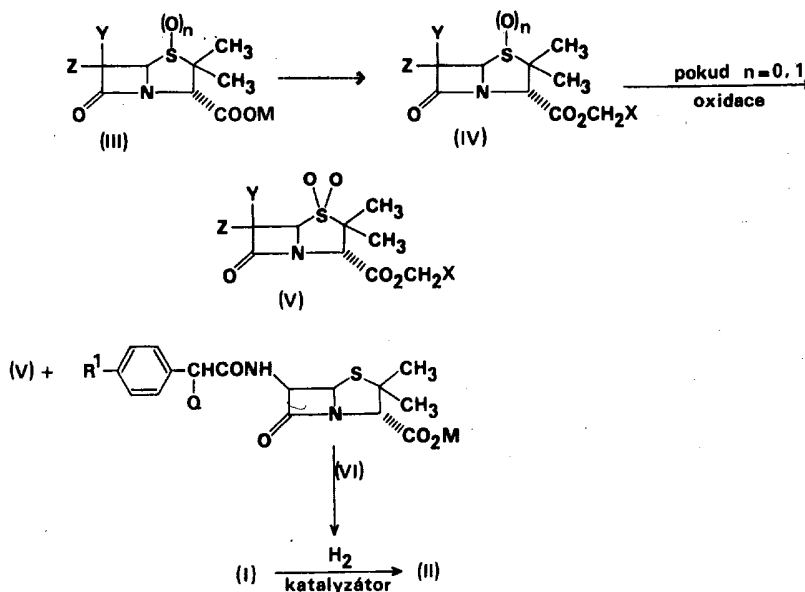
Ve shora zmíněné nizozemské a odpovídající britské přihlášce vynálezu je rovněž popsán způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, kondenzací chlormethyl-6-(2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu a soli 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, a následující hydrogenací intermediárního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

Podle postupů známých z dosavadního stavu techniky se vychází 1,1-dioxopenicilanová kyselina odpovídající obecnému vzorce IX, v němž A znamená vodík, získá například dehalogencí 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 $NHCO_2CH_2C_6H_4R^4$ 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-methylmorpholinem a N-methylpyrrolidinem, a tetraalkylamoniové soli, jako sůl tetramethylamoniová, tetraethylamoniová, dimethyldiisopropylamoniová, tetrabutylamoniová a diethyl-di-n-hexylamoniová. Zvláště výhodné soli jsou zvláště sodné, draselné a tetrabutylamoniové.

Sůl obecného vzorce III se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X^2CH_2X , 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 $p\text{-CH}_3C_6H_4SO_2O$. 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 uvedeno do styku v polárním organickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí zhruba od -10°C do 80°C , s výhodou zhruba od 0°C 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 dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, ethylacetát, dichlormethan, aceton a hexamethylfosfortriamid. Jako rozpouštědlo může popřípadě sloužit rovněž nadbytek sloučeniny obecného vzorce X^2CH_2X , například chlórjodmethanu.

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.

Zvlášť 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 tetrahydrofuran nebo aceton. Reakci je možno provádět při teplotě v rozmezí zhruba od -30 °C do 60 °C, s výhodou zhruba od 10 °C 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 beta-laktamového kruhového systému sloučenin obecného vzorce IV nebo V. Výsledný produkt se izoluje běžným způsobem. Obvykle se všechny nadbytek manganistanu rozloží hydrogensířičitanem sodným a pokud se produkt z rozpouštědla vysráží, izoluje se filtrací. Produkt se od kyslíčnicku manganitického 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 dichlormethan, chloroform a 1,2-dichlorethan, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan, a ethylacetát. 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 přídavkem hydrogensířičitanu sodného, roztřepáním reakční směsi mezi vodu a rozpouštědlo nemísitelné s vodou, a odpařením rozpouštědla z promytého 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 katalyzátorů,

lyzátoru 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, wolframan sodný, chlorid zirkoničitý, kyselina molybdenová a molybdenan draselný. Katalyzátory na bázi přechodových kovů je možno používat v širokém rozmezí pH zhruba od 3 do 9, s výhodou zhruba od 4 do 7.

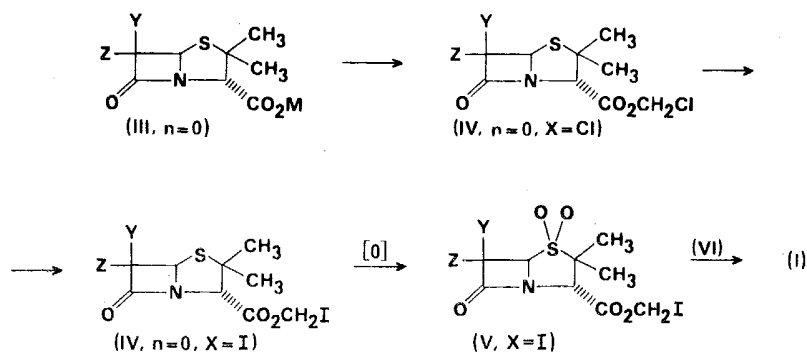
Pokud oxidovanou sloučeninou je sulfid obecného vzorce IV, v němž n má hodnotu 0, je k získání odpovídajícího sulfonu zapotřebí použít nejméně 2 mol peroxidu vodíku na každý mol tohoto sulfidu. K oxidaci sulfoxidů na sulfony nebo sulfidů na sulfoxidy je ovšem třeba k získání žádaného produktu použít pouze 1 mol peroxidu vodíku. Mezi výhodná inertní rozpouštědla pro oxidaci peroxidem vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu náleží nižší alkanoly, jako methanol, ethanol a isopropanol, ethylenglykol, ethylacetát, 1,2-dimethoxyethan, voda a směsi těchto rozpouštědel. I když oxidaci je možno provádět v širokém rozmezí teplotním, 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 popsány 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 -dimethylformamid, N,N -dimethylacetamid, N -methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, ethylacetát, dichlormethan, aceton a hexamethylfosfortriamid. 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 ethylacetátem, 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 chlorjodmethanem, 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 chlormethylester převede na odpovídající jodmethylester (IV, $n = 0$, $X = I$), například reakcí výchozího chlormethylesteru 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-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, methanol, ethanol, ethylacetát, aceton a methylethylketon. 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 ethylacetát. Odpařením rozpouštědla se pak získá produkt, který je možno v případě potřeby vyčistit, například chromatografií na silikagelu.

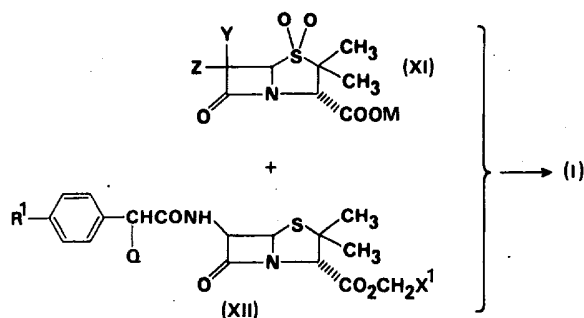
V následujícím reakčním stupni tohoto zvlášť výhodného postupu se jodmethylester odpovídající obecnému vzorci IV, v němž n má hodnotu 0 a X znamená jod, oxiduje na odpovídající sulfon obecného vzorce V, v němž X znamená jod, za použití některého z výše jmenovaných výhodných oxidačních činidel a výhodných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

Jodmethylester 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 jodmethylsulfonu obecného vzorce V, v němž X znamená jod, spočívá v oxidaci chlormethylesteru obecného vzorce IV, v němž n má hodnotu 0 a X znamená chlor, například na odpovídající sulfon, a to za použití shora popsanych oxidačních činidel a reakčních podmínek, a v následující konverzi například chlormethylsulfonu na příslušný jodmethylsulfon 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 jodmethyl-6-alfa-halogenpenicilát-1,1-dioxid a žádaný 6,6-dihalogenderivát obecného vzorce V, ve kterém X znamená jod,

Alternativní způsob výroby cenných meziproduktů obecného vzorce I spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce XI se sloučeninou obecného vzorce XII, jak popisuje následující reakční schéma:



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají R^1 , M, Q, X^1 , Y a Z shora uvedený význam a reakce se provádí za použití stejných metod a podmínek, jaké jsou popsány výše pro kondenzační reakci sloučenin obecných vzorců V a VI.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečnými meziprodukty pro výrobu cenných antibioticky účinných látek obecného vzorce II, popsaných v americkém patentním spisu č. 4 244 951.

I když ke konverzi meziproductů obecného vzorce I na antibiotika obecného vzorce II je možno použít různé metody, spočívá zvláště účelná a výhodná metoda v současné hydrogenolýze halogenů ve významu symbolů Y a Z, definovaných výše, a v redukci shora definované azidoskupiny nebo benzyloxykarbonylaminoskupiny ve významu symbolu Q na aminoskupinu, za použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu.

Zvláště účelný způsob provádění této současné hydrogenolýzy a redukce spočívá v tom, že se roztok sloučeniny obecného vzorce I v inertním rozpouštědle míchá nebo třepí v atmosféře vodíku nebo vodíku ve směsi s inertním plyným ředidlem, jako dusíkem nebo argonem, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu. Vhodnými rozpouštědly pro tuto hydrogenační reakci jsou rozpouštědla dobře rozpouštějící výchozí sloučeniny obecného vzorce I, která však nepodléhají hydrogenaci nebo hydrogenolýze.

Jako příklady takovýchto rozpouštědel je možno uvést nižší alkanoly, jako methanol, ethanol a isopropanol, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a 1,2-dimethoxyethan, estery s nízkou molekulovou hmotností, jako ethylacetát a butylacetát, terciární amidy, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, dále methylenchlorid a směsi těchto rozpouštědel.

Mimoto je často žádoucí provádět výše zmíněnou reakci v přítomnosti dostatečného množství akceptoru kyseliny vázajícího jeden nebo oba molekulové vazby vznikajícího halogenovodíku, jako příklady vhodných činidel vázajících kyselinu se uvádějí hydrogenuhlíčen sodný, uhlíčen vápenatý, fosforečnan sodný, citronan draselný a terciární aminy, jako triethylamin, N,N-dimethylanilin, N-methylmorfolin, N-methylpiperidin, N,N'-dimethylpiperazin apod. Uvádění plynného vodíku do reakčního prostředí se obvykle provádí tak, že se reakce provádí v uzavřené nádobě obsahující sloučeninu obecného vzorce I, rozpouštědlo, katalyzátor a vodík.

Tlak uvnitř reakční nádoby se může pohybovat zhruba od 0,1 do 10 MPa. Výhodné tlakové rozmezí v případě, že uvnitř reakční nádoby je plynná fáze tvořena v podstatě čistým vodíkem, se pohybuje zhruba od 0,2 do 0,5 MPa. Reakce s vodíkem se obvykle provádí při teplotě zhruba od 0 do 60 °C, s výhodou zhruba od 25 do 50 °C. Při práci ve výhodném teplotním a tlakovém rozmezí proběhne hydrogenolýza halogenů a redukce zbytku ve významu symbolu Q obecně v několika málo hodinách, například v době zhruba od 2 do 20 hodin. Jako výhodné katalyzátory na bázi ušlechtilých kovů se při této hydrogenační reakci používají katalyzátory známého typu používané pro tento typ transformací, jako například nikl, paládium, platina a rhodium. Zvláště výhodným katalyzátorem je paládium.

Katalyzátor je v reakční směsi obvykle přítomen v množství pohybujícím se zhruba od 0,1 do 25 % hmotnostních, s výhodou zhruba od 1 do 10 % hmotnostních, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce I. Často je účelné používat katalyzátor na inertním nosiči, přičemž zvláště výhodným katalyzátorem tohoto typu je paládium na inertním nosiči, jako na aktivním uhlí. Dalším vhodným katalyzátorem je paládium na uhlíčitě vápenatém, kde uhlíčitě vápenatý slouží jednak jako nosič ušlechtilého kovu a jednak jako činidlo vázající kyselinu.

Po praktickém ukončení hydrogenolýzy a redukce se žádané antibiotikum obecného vzorce II izoluje standardními metodami, například tak, že se katalyzátor odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a produkt se popřípadě vyčistí známým způsobem, jako krystalizací nebo chromatografií.

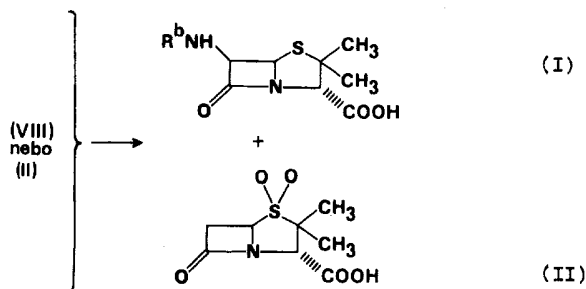
Alternativně je možno produkt obecného vzorce II izolovat ve formě farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, a to například tak, že se na filtrát získaný po odstranění katalyzátoru nebo na roztok izolované volné báze působí ekvivalentním množstvím farmaceuticky upotřebitelné kyseliny, načež se rozpouštědlo odstraní, například odfiltrováním pevné fáze nebo odpařením. Jako příklady použitelných farmaceuticky upotřebitelných kyselin se uvádějí kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina glukonová, kyselina cukrová a kyselina p-toluensulfonová.

Je třeba upozornit na skutečnost, že hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy nebo směsi těchto solí sloučenin obecného vzorce II se získávají přímo ze směsi po hydrogenaci v případě, že se použije pouze jeden molekulový činidla vázajícího kyselinu v případě použití výchozích látek obecného vzorce I, v němž oba symboly Y a Z znamenají chlor, brom nebo jod, nebo vůbec žádné činidlo vázající kyselinu v případě použití výchozích látek obecného vzorce I, v němž Y znamená vodík a Z představuje chlor, brom nebo jod.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou sloučeniny obecného vzorce I cennými meziprodukty pro přípravu antibakteriálně účinných látek obecných vzorců II a VIII, popsaných v americkém patentním spisu č. 4 244 951 a v britské přihlášce vynálezu č. 2 044 255.

Sloučeniny obecných vzorců II a VIII vykazují u savců in vivo antibakteriální účinnost, kterou je možno prokázat standardními metodami používanými u sloučenin penicilinového typu. Tak například se sloučenina obecného vzorce I aplikuje myším, u nichž byla intraperitoneální inokulací standardizovanou patogenní bakteriální kulturou vyvolána akutní infekce. Síla infekce je standardizována tak, že myši dostanou jedno- až desetinásobek dávky LD_{100} (LD_{100} je minimální dávka inokula potřebná k spolehlivému vyhubení 100 % kontrolních myší). Po ukončení testu se vyhodnotí účinnost testované látky spočtením přežívajících myší, které byly infikovány bakteriemi a ošetřeny sloučeninou obecného vzorce II. Sloučeniny obecného vzorce II je možno podávat jak orálně, tak subkutánně.

Vzhledem ke své účinnosti in vivo je možno antibakteriálně účinné sloučeniny obecných vzorců II a VIII používat k potírání bakteriálních infekcí u savců, včetně lidí, a to jak při orální, tak při parenterální aplikaci. Popisované sloučeniny je možno používat k potírání infekcí vyvolaných u lidí citlivými bakteriemi. Obvykle je to substituent R^b , který určuje, zda příslušná bakterie bude citlivá na danou sloučeninu obecného vzorce VIII. Sloučenina obecného vzorce VIII se po aplikaci savci, ať už orálně nebo parenterálně, štěpí na odpovídající sloučeninu níže uvedeného obecného vzorce VII (nebo na její sůl) a na 1,1-dioxid penicilanové kyseliny níže uvedeného obecného vzorce XIII, ve smyslu následujícího reakčního schématu:



1,1-dioxid penicilanové kyseliny působí jako inhibitor beta-laktamázy a zvyšuje antibakteriální účinnost sloučeniny obecného vzorce VII nebo její soli. Pokud R^b znamená D-2-amino-2-fenylacetylovou nebo D-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetylovou skupinu, jsou dané sloučeniny upotřebitelné pro potírání infekcí způsobovaných citlivými kmeny *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus*.

K stanovení, zda příslušný kmen *Staphylococcus aureus* nebo *Escherichia coli* je citlivý na danou sloučeninu obecného vzorce II nebo VIII, je možno použít shora popsany test *in vivo*. Alternativně je možno měřit minimální inhibiční koncentraci směsi stejných dílů sloučeniny obecného vzorce VII (nebo její soli) a sloučeniny obecného vzorce XIII (nebo její soli). Minimální inhibiční koncentrace je možno měřit postupem, který je doporučen v publikaci International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing [Ericsson a Sheris, *Acta. Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, Suppl. 217, sekce B: 64 až 68 (1971)], při němž se používá agar s nálevem z mozku a srdce, a zařízení k opakované inokulaci. Jako standardní inokulum se používá stonásobně zředěný obsah zkumavek kultivovaných přes noc (na povrch agaru se nanáší 20 000 až 10 000 buněk v cca 0,002 ml, přičemž každá miska obsahuje 20 ml agaru s nálevem z mozku a srdce).

Používá se 12 dvojnásobných ředění testované sloučeniny, přičemž počáteční koncentrace testované látky činí 200 $\mu\text{g/ml}$. Po osmáctihodinové kultivaci desek při teplotě 37 °C se pokus vyhodnotí, přičemž na izolované kolonie se nebere zřetel. Za minimální inhibiční koncentrace čili citlivost pokusného organismu se pokládá nejnižší koncentrace testované látky schopná podle vizuálního vyhodnocení úplně inhibovat růst organismu.

Při použití sloučeniny obecného vzorce II nebo její soli jako antibakteriální látky pro savce, zejména lidi, je možno tuto sloučeninu aplikovat buď samotnou nebo ji lze mísit s jinými antibioticky účinnými látkami nebo/a s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly. Příslušný nosič nebo ředidlo se volí s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu aplikace.

Tak například uvažuje-li se s orálním podáním, je možno antibakteriálně účinnou látku obecného vzorce II používat ve formě tablet, kapslí, kosočtverečných pastilek, trochejí, prášků, sirupů, elixírů, vodných roztoků a suspenzí, apod., v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Vzájemný poměr účinné látky a nosiče přirozeně závisí na chemické povaze, rozpustnosti a stabilitě účinné látky, jakož i na uvažovaném dávkování.

Jako běžně používané nosiče pro přípravu tablet k orálnímu podání je možno uvést laktózu, citronen sodný a soli fosforečné kyseliny. K přípravě tablet se rovněž používají různá desintegrační činidla, jako škrob, a kluzné látky, jako stearat hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. Vhodnými ředidly pro přípravu kapslí k orálnímu podání jsou laktóza a polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností, například polyethylenglykoly s molekulovou hmotností od 2 000 do 4 000. K přípravě vodných suspenzí pro orální podání se účinná látka kombinuje s emulgátory a suspenzačními činidly, přičemž je možno přidávat i sladidla nebo/a aromatické přísady.

K parenterální aplikaci, která zahrnuje intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenózní podání, se obvykle připravují sterilní roztoky účinné látky, jejichž pH se vhodně nastaví a pufruje. Při přípravě preparátů k intravenóznímu podání je třeba regulovat celkovou koncentraci rozpustných složek tak, aby výsledný preparát byl isotonický.

Denní dávky antibakteriálně účinných sloučenin obecného vzorce II a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí v humánní medicíně se nebudou výrazně lišit od dávek jiných klinicky používaných antibiotik penicilinového typu. Definitivní stanovení příslušné dávky pro toho kterého pacienta v humánní medicíně je věcí ošetřujícího lékaře. Dá se očekávat, že tato dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odezvě příslušného pacienta na preparát, jakož i na povaze a rozsahu infekce. Sloučeniny obecného vzorce II se budou normálně používat orálně v dávkách pohybujících se zhruba od 20 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta denně, a parenterálně v dávkách pohybujících se zhruba od 10 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta denně, kterážto celková dávka se bude obvykle podávat v několika dávkách dílčích. V některých případech může být nutné použití dávek vymykajících se z tohoto rozmezí.

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-technikou a poloha absorpčních pásů nutných pro identifikaci je udávána v cm^{-1} . NMR spektra byla měřena při 60 MHz v roztocích v deuteriochloroformu, deuterioimoxidu, perdeuterodimethylsulfoxidu nebo perdeuteroacetonu, a polohy signálů jsou vyjadřovány v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

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

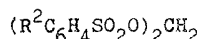
P ř í k l a d 1

Chlormethyl-6,6-dibrompenicilanát

8,0 g (22 mol) 6,6-dibrompenicilanové kyseliny se rozmíchá se 75 ml methylenchloridu, 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 methylenchloridu. 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 chlorjodmethanu, 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 ethylacetátu (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.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ 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 chlorjodmethan nahradí vždy ekvimolárním množstvím bromjodmethanu, diiodmethanu, di(methylsulfonyloxy)methanu, di(isobutylsulfonyloxy)methanu, di(n-hexylsulfonyloxy)methanu, di(benzensulfonyloxy)methanu nebo sloučeniny vzorce



ve kterém

R^2 znamená chlor v poloze 4, brom v poloze 2, jod v poloze 4, nitroskupinu v poloze 3, methylovou skupinu v poloze 4, isopropylovou skupinu v poloze 3, methoxyskupinu v poloze 4, ethoxyskupinu v poloze 3 nebo n-propoxyskupinu v poloze 4,

se získají následující sloučeniny:

brommethyl-6,6-dibrompenicilanát,
jodmethyl-6,6-dibrompenicilanát,
methylsulfonyloxymethyl-6,6-dibrompenicilanát,
isobutylsulfonyloxymethyl-6,6-dibrompenicilanát,
n-hexylsulfonyloxymethyl-6,6-dibrompenicilanát,
benzensulfonyloxymethyl-6,6-dibrompenicilanát a
 $R^2-C_6H_4$ -sulfonyloxymethyl-6,6-dibrompenicilanáty,

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

P ř í k l a d 1A

Jodmethyl-6,6-dibrompenicilanát

K 25 ml acetonu se přidá 4,15 g (10,2 mmol) chlormethyl-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 ethylacetátu, roztok se promyje třikrát vždy 25 ml vody a 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na 100 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu 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 (deuterochloroform, hodnoty δ 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 chlormethyl-6,6-dibrompenicilanátu brommethyl-6,6-dibrompenicilanát, brommethyl-6,6-dichlorpenicilanát, chlormethyl-6,6-dichlorpenicilanát, chlormethyl-6-brom-chlorpenicilanát, chlormethyl-6-chlor-6-jodpenicilanát, chlormethyl-6-brom-6-jodpenicilanát nebo brommethyl-6-brom-6-jodpenicilanát, získá se vždy odpovídající jodmethylester.

P ř í k l a d 2

Chlormethyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 7,1 g (17,4 mmol) chlormethyl-6,6-dibrompenicilanátu v 75 ml ethylacetátu, 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 ethylacetátem na objem 150 ml a při teplotě 0 °C se k ní přidá 50 ml vody. Nadbytek perkyseliny se rozloží přidávkem hydrogensířičitanu sodného, hodnota pH se hydrogenuhličitanem sodným nastaví z 2 na 7,5, organická vrstva se oddělí, promyje se 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu 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 300 g silikagelu za použití směsi toluenu a hexanu (9:1 objemově) jako elučního činidla. Získá se 5,0 g (65 %) žádaného dioxidu ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 95 až 96 °C.

1H -NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,8 (dd, 2H).

Analýza pro $C_9H_{10}NO_5SBr_2Cl$

vypočteno: 24,59 % C, 2,29 % H, 3,18 % N;
nalezeno: 24,63 % C, 2,49 % H, 3,31 % N.

Z chromatografického sloupce se izoluje 0,8 g druhé, polárnější komponenty, která je podle identifikace tvořena směsí alfa- a beta-sulfoxidů chlormethyl-6,6-dibrompenicilanátu v poměru 9:1 (podle 1H -NMR).

P ř í k l a d 2A

Jodmethyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxid

Do 40 ml acetonu se vnese 0,25 g (0,5 mmol) jodmethyl-6,6-dibrompenicilanátu, směs se míchá až do vzniku roztoku, pak se k ní přidá 10 ml vody a koncentrovanou kyselinou fosforečnou se pH směsi upraví na hodnotu 4,0. Přidá se 158 mg (1 mmol) práškového manganistanu draselného, směs se 1,25 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 100 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Výsledná směs se 6N kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2,0 a k rozkladu nadbytku oxidačního činidla se přidá hydrogensířičitan sodný (pH 2,9).

Organická vrstva se oddělí, vodná vrstva se extrahuje 50 ml ethylacetátu, spojené organické vrstvy se promyjí třikrát vždy 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,29 g bezbarvého olejovitého odparku, který se vyčistí chromatografií na 25 g silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 15 ml. Frakce č. 4 a 5 se spojí a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 0,27 g (100 %) bezbarvého olejovitého materiálu, který stáním zkrystaluje a taje při 71 až 73 °C.

1H -NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,49 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,98 (dd, 2H).

Shora popsaným postupem se za použití ekvivalentního množství manganistanu sodného nebo manganistanu vápenatého namísto manganistanu draselného získá tentýž produkt.

Pokusy připravit jodmethyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxid z chlormethylesteru získaného v příkladu 1A vedly k vzniku jodmethyl-6-alfa-brompenicilanát-1,1-dioxidu.

1H -NMR (deuterochloroform, hodnoty δ 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

Jodmethyl-6-brom-6-chlorpenicilanát-1,1-dioxid

Roztok 7,6 g (17,4 mmol) jodmethyl-6-brom-6-chlorpenicilanátu v 75 ml ethylacetátu 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 ethylacetátem 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 hydrogenuhličitanem sodným zalkalizuje z pH 2 na 7,5, organická vrstva se oddělí a promyje se 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu 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.

Příklad 4

Jodmethyl-6,6-dichlorpenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 4,09 g (0,01 mol) jodmethyl-6,6-dichlorpenicilanátu v 50 ml acetonu se přidá 2,5 ml (0,24 mol) 30% peroxidu vodíku a 1 ml 0,5M vodného roztoku wolframanu sodného. Směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se přes noc míchá při teplotě místnosti. Odpařením 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 wolframanu sodného vodný roztok molybdenanu draselného nebo chloridu zirkoničitého.

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

Příklad 5

Chlormethyl-6-beta-brompenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 3,52 g (8 mmol) chlormethyl-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 chlorethyl-6,6-dibrompenicilanát a výsledný sulfid, tj. chlormethyl-6-beta-brompenicilanát, se postupem popsaným v příkladu 2, 2A, 3 nebo 4 oxiduje na odpovídající sulfon.

Příklad 6

Jodmethyl-6-beta-brompenicilanát-1,1-dioxid

Roztok 0,12 g (0,33 mmol) chlormethyl-6-beta-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 ethylacetátu, 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 (deuteriochloroform, hodnoty δ 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).

Příklad 7

1,1-dioxid 6-alfa-brompenicilanové kyseliny

K směsi 560 ml vody, 300 ml dichlormethanu a 56,0 g 6-alfa-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 třílitrové 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 6-alfa-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 ethylacetátem.

Jak chloroformové, tak ethylacetátové 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 ethylacetátového 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 $C_8H_{10}BrNO_5S$

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

Příklad 8

1,1-dioxid 6-beta-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-6-beta-chlorpenicilanátu v 5 ml vody tak dlouho, až směs zůstane trvale fialově zbarvena manganistanem draselným. Spotřebuje se zhruba polovina shora připraveného oxidačního roztoku.

Zbarvení reakční směsi manganistanem draselným se zruší přidávkou pevného hydrogen-siřičitanu sodného, směs se zfiltruje, k filtrátu se přidá ethylacetát a pH se upraví na hodnotu 1,8. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem, spojené ethylacetátové fáze se promyjí vodou a po vysušení se odpaří ve vakuu. Získá se 118 mg sloučeniny uvedené v názvu.

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

Příklad 9

1,1-dioxid 6-beta-brompenicilanové kyseliny

K roztoku 255 mg natrium-6-beta-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 ethylacetátem, pH se upraví na hodnotu 1,7 a přidá se 330 mg hydrogensířičitanu sodného.

Po 5 min. se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové roztoky se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Ve formě bílých krystalů se získá 216 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm): 5,78 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 5,25 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 4,20 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), a 1,46 (s, 3H).

Příklad 10

Chlormethyl-6-alfa-chlorpenicilanát

K 2,35 g (0,01 mol) 6-alfa-chlorpenicilanové kyseliny, v 5,0 ml vody se přidá 5,0 ml 2N hydroxidu draselného, pak se přidá 6,0 g hydrogenuhlíčitanu draselného, 0,34 g (0,001 ml) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu, 20 ml dichlormethanu a 1,64 g (0,011 mol) chlormethyl-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.

Příklad 11

1-oxid chlormethyl-6-alfa-chlorpenicilanátu

K roztoku 8,49 g (0,03 ml) chlormethyl-6-alfa-chlorpenicilanátu ve 200 ml chloroformu se při teplotě 0 °C přidá za míchání roztok 6,12 g (0,03 mol) 3-chlorperbenzoové kyseliny se 100 ml chloroformu. V míchání se pokračuje ještě 1,5 hodiny při teplotě 0 až 5 °C. Reakční směs se zfiltruje, promyje se roztokem hydrogenuhlíčitanu 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 6-alfa-chlorpenicilanové kyseliny jedním ekvivalentem 3-chlorperbenzoové kyseliny v tetrahydrofuranu 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 6-alfa-chlorpenicilanové kyseliny se pak esterifikuje postupem popsaným v příkladu 1 za vzniku žádaného chlormethylesteru.

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

Tatáž sloučenina se získá reakcí 0,1 mol chlormethyl-6-alfa-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 zbyvajícím reakčním složkám, načež se směs nechá za míchání přes noc zchladnout. Produkt se izoluje shora popsaným způsobem.

Příklad 12

Chlormethyl-6-alfa-chlorpenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 2,83 g (0,01 mol) chlormethyl-6-alfa-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 roztřepe mezi ethylacetát a vodu o pH 6,0 a přidává se hydrogensulfát sodný až do negativního testu na přítomnost peroxidů. Hodnota pH se nastaví na 8,0, vrstvy se oddělí, organická fáze se pro-

myje 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 methanolu nebo ethanolu obsahujícím katalytické množství wolframanu sodného přidávkem dvou molekvivalentů peroxidu vodíku při teplotě od 20 do 60 °C.

P ř í k l a d 13

1,1-dioxo-6,6-dibrompenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanát

K směsi 0,232 g (0,37 mmol) tetrabutylamonium-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu a 10 ml acetonu se přidá 0,20 g (0,37 mmol) jodmethyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxidu a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá dalších 50 mg tetrabutylamonium-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu a v míchání se pokračuje ještě 30 minut. Reakční směs se zahustí k suchu a zbytek se nanese na sloupec 50 g silikagelu, který se vymývá směsí stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu, přičemž se odebírají frakce o objemu 7 ml. Frakce č. 17 až 24 se spojí a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 0,14 g (49 %) žádaného produktu ve formě nažloutlého oleje.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,4 až 5,70 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,35 (s, 5H).

IČ (v substanci): 1 810, 1 775 cm⁻¹.

Výchozí tetrabutylamonium-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanát se připraví následujícím způsobem:

Smísí se 1 g natrium-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu, 50 ml ethylacetátu a 25 ml vody, a hodnota pH se 2N kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 2,0. Organická vrstva se oddělí, promyje se 10 ml roztoku chloridu sodného a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Pěnovitý zbytek se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu, přidá se 15 ml vody a pak se přidává 40% roztok tetrabutylamoniumhydroxidu tak dlouho, až pH vodné fáze vystoupí na 8,0.

Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 20 ml methylenchloridu. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a zahustí se k suchu. Tvrdý pryskyřičnatý zbytek se trituruje dvakrát vždy s 10 ml ethylacetátu a dvakrát vždy s 10 ml ethyletheru a výsledný špinavě bílý pevný produkt se vysuší na vzduchu. Získá se 1,25 g žádané tetrabutylamoniové soli.

P ř í k l a d 14

1,1-dioxo-6,6-dibrompenicilanoyloxymethyl-6-[D-2-benzyloxykarbonylamino-2-(p-hydroxyfenyl)-acetamido]penicilanát

K směsi 101,3 g (0,25 mol) 6-[D-2-benzyloxykarbonylamino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanové kyseliny, 250 ml vody, 500 ml methylenchloridu a 84,8 g (0,25 mol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu, ochlazené na 5 °C, se za udržování teploty na 5 až 10 °C přidá 125 ml 2N hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 1 000 ml ethylacetátu, roztok se odpaří ve vakuu na objem zhruba 300 ml a přes noc se nechá v chladničce. Vysrážený tetrabutylamonium-6-[D-2-benzyloxykarbonylamino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanát se odfiltruje a vysuší se ve vakuu.

K 74,1 g (0,10 mol) tetrabutylamonium-6-[D-2-benzyloxykarbonylamino-2-(p-hydroxyfenyl)-acetamido] penicilanátu v 1 000 ml methylethylketonu se přidá 49,8 g (0,10 mol) methylsulfonyloxymethyl-6,6-dibrompenicilanát-1,1-dioxidu a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva se oddělí, promyje se ethylacetátem, spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se sírenem sodným. Po odpaření ethylacetátu ve vakuu se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 15

1,1-dioxo-6-beta-brompenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanát

K směsi 0,152 g (0,25 mmol) tetrabutylamonium-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu a 5,0 ml acetonu se přidá 0,14 g (0,25 mmol) jodmethyl-6-beta-brompenicilanát-1,1-dioxidu. Výsledná bezbarvá směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci 25 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. V intervalech po cca 30 sekundách se odebírají frakce o objemu 6 ml. Frakce č. 13 až 17 se spojí a po zahuštění ve vakuu se z nich získá 0,125 g žádaného produktu ve formě pěny.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,42 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,4 až 5,75 (m, 2H), 5,85 (široký s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,35 (s, 5H).

IČ (v substanci): 1 800, 1 775 cm⁻¹.

P ř í k l a d 16

1,1-dioxo-6-alfa-brompenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanát

Směs 0,308 g (0,5 mmol) tetrabutylamonium-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu, 0,219 g (0,485 mmol) jodmethyl-6-alfa-brompenicilanát-1,1-dioxidu a 10 ml acetonu se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na sloupci 50 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a po odpaření rozpouštědla ve vakuu se z nich získá 0,125 g (38 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,43 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 4,4 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,4 až 5,7 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,35 (s, 5H).

IČ (v substanci): 1 795, 1 775 cm⁻¹.

P ř í k l a d 17

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D-amino-2-fenyl-acetamido)penicilanát

Směs 1,2 g 5% paládia na uhlíčitěnanu vápenatém a 30 ml směsi stejných objemových dílů isopropanolu a methylenchloridu se 30 minut hydrogenuje za tlaku 0,352 MPa a pak se k ní přidá 0,25 g (0,32 mmol) 1,1-dioxo-6,6-dibrompenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu rozpuštěného ve 3 ml methylenchloridu. Výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje za tlaku 0,352 MPa, pak se katalyzátor odfiltruje a promyje se 30 ml směsi stejných dílů isopropanolu a methylenchloridu. Po zahuštění filtrátu ve vakuu se získá červenohnědě

zbarvený pevný zbytek, který po tritraci s 15 ml ethyletheru, odfiltrování, promytí 10 ml etheru a vysušení na vzduchu poskytne 0,195 g žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,5 (d, 6H), 1,6 (d, 6H), 3,55 (d, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,6 až 4,75 (m, 2H), 5,5 až 5,7 (m, 2H), 5,9 (q, 2H), 7,4 (s, 4H), 8,1 (d, 1H).

P ř í k l a d 18

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-fenylacetamido)penicilanát-hydrobromid

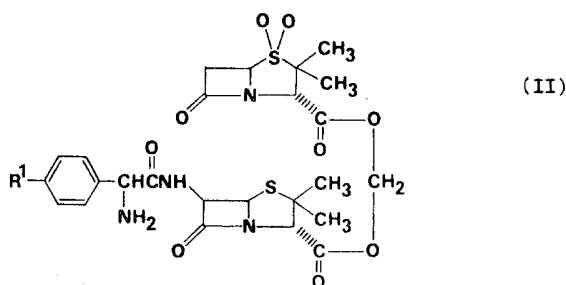
Směs 0,125 g (0,17 mmol) 1,1-dioxo-6-alfa-brompenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu, 10 ml methylenchloridu, 10 ml isopropanolu a 0,35 g 10% paladia na uhlí se 75 minut hydrogenuje za tlaku 0,352 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu na špinavě bílý pevný zbytek, který po tritraci s ethyletherem, odfiltrování, promytí etherem a vysušení v dusíkové atmosféře poskytne 78 mg sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum a $^1\text{H-NMR}$ spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu, jsou identická se spektry autentického vzorku.

Jedn hodinovou hydrogenací 100 mg 1,1-dioxo-6-beta-brompenicilanoyloxymethyl-6-(D-2-azido-2-fenylacetamido)penicilanátu za použití shora popsaného postupu se získá 68 mg téhož produktu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

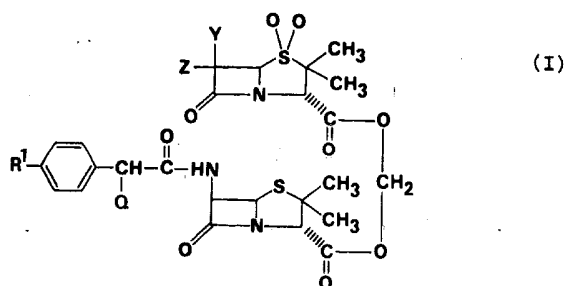
1. Způsob výroby 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(2-amino-2-fenylacetamido)penicilanátů obecného vzorce II



ve kterém

R^1 znamená vodík, nebo hydroxylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných edičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam

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,

působí vodíkem v přítomnosti katalyzátorů na bázi ušlechtilého kovu a v přítomnosti inertního rozpouštědla a výsledný produkt obecného vzorce II se popřípadě reakcí s kyselinou převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky, v nichž Q znamená skupinu N_3 nebo $NHCO_2CH_2C_6H_5$, každý ze symbolů Y a Z představuje chlor nebo brom, nebo Y znamená vodík a Z představuje chlor nebo brom a R^1 má shora uvedený význam, a jako katalyzátor na bázi ušlechtilého kovu paládium.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky, v nichž Q znamená skupinu N_3 , každý ze symbolů Y a Z představuje brom nebo Y znamená vodík a Z představuje brom a R^1 má shora uvedený význam.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky, v nichž R^1 znamená vodík a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.