



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198246

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 205/08
(C 07 D 501/10)

(22) Přihlášeno 15 06 77

(21) (PV 3959-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 06 76
(696674) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 15 05 83

(72)

Autor vynálezu

CHOU TA-SEN, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 2-chlorsulfinylazetidin-4-onů

1

Předložený vynález se týká zlepšeného postupu, při kterém se ester penicilinsulfoxidu nechává reagovat s N-chlor halogenačním činidlem při teplotě od asi 75 do asi 135 °C a v přítomnosti alkylenoxidu a kyslíčnicku vápenatého za vzniku intermediárního 2-chlorsulfinylazetidin-4-onu. Intermediární produkt po oddělení od alkylenoxidu, kyslíčnicku vápenatého a jakýchkoli produktů konverze (jak alkylenoxidu, tak kyslíčnicku vápenatého), se může cyklizovat v přítomnosti Friedel-Graftsova katalyzátoru za vzniku 3-exomethylencefamsulfoxidu.

V nedávno vydaném patentu USA číslo 3 843 682 je zveřejněn způsob přípravy esterů 3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-imido-1-azetidinyl)-3-butenové kyseliny, které jsou různě označovány jako „2-chlorsulfinyl-3-imidoazetidin-4-ony“. Tyto sloučeniny se připraví z odpovídajících esterů penicilinsulfoxidu reakcí se sulforylchloridem při teplotě od asi 75 do asi 120 °C. Sloučeniny, které se připraví tímto známým postupem jsou výlučně 3-imidosubstituované 2-chlorsulfinylazetidin-4-ony, poněvadž postup je omezen na použití esterů 6-imidopenicilinsulfoxidu, jako výchozích látek. Použití nebo možnost použití esterů 6-amidopenicilinsulfoxidu, včetně snadno získatelných penicilinsulfoxidových derivátů přirodně se vyskytujícíchho

2

penicilinu G a/nebo penicilinu V však popsána nebyla. Při pokusu o provedení reakce zveřejněné v patentu US č. 3 843 682 za použití 6-amidopenicilinsulfoxidových esterů, jako výchozích látek, získá se jako produkt složitá směs, která neobsahuje žádný 2-chlorsulfinylazetidin-4-onový produkt, nebo je jeho množství tak nepatrné, že ho nelze běžnými analytickými technikami stanovit. Tato nedávno zveřejněná metoda má proto značný nedostatek v tom, že vyžaduje, aby nebyl přítomný v poloze 6 penicilinsulfoxidové výchozí látky amidický vodík.

V belgickém patentu č. 837 040 vydaném 23. 6. 1976 je popsán způsob přípravy intermediárních sulfinylchloridů z 6-amidopenicilinsulfoxidových esterů. Podle tohoto způsobu se na penicilinsulfoxid působí N-chlorhalogenačním činidlem při teplotě od asi 75 do asi 135 °C.

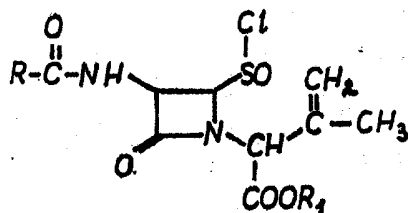
Nyní se zjistilo, že stupeň konverze 6-amidopenicilinsulfoxidu na sulfinylchlorid způsobem podle shora popsané reakce se značně snižuje, když se měřítko v jakém se reakce provádí zvýší nad typicky výzkumné laboratorní množství, například v těch případech, kdy se používá 50 g nebo více penicilinsulfoxidu, jako výchozí látky.

Vynález je založen na zjištění, že při reakci ve velkém měřítku (asi 100 mmol nebo

více) se rozsah konverze 6-amidopenicillin-sulfoxidu na odpovídající sulfinychlorid může podstatně zvýšit, když se reakce provádí v přítomnosti kyslíčnicku vápenatého.

2-Chlorsulfinylazetidin-4-ony, vyrobené způsobem podle vynálezu, se mohou uzavřením kruhu převést na 3-exomethylencefamsulfoxidové estery. Cyklizace 2-chlorsulfinylazetidin-4-onů na odpovídající 3-exomethylencefamsulfoxidy se provádí intramolekulární reakcí vyvolanou Friedel-Craftsovy katalyzátory mezi sulfinychloridem a olefinickými skupinami výchozího azetidin-4-onu. Tato reakce se obvykle provádí za použití chloridu cínického, jako Friedel-Craftsova katalyzátoru.

Vynález je tedy zaměřen na zlepšený způsob přípravy sulfinychloridů. Předmětem vynálezu je způsob přípravy 2-chlorsulfinylazetidin-4-onů obecného vzorce



kde

R₁ představuje C₄ až C₆ terc.alkyl-, butyl-, benzyl-, 4-methoxybenzyl-, C₂ až C₆ alkanoyloxymethyl-, 2-jodethyl-, 4-nitrobenzyl-, fenylacyl-, p-halogenfenacyl-, dimethyl-, allyl-, 2,2,2-trihalogenethyl-, sukcinimidoethyl-, ftalimidomethyl-, benzhydryl- nebo difenylmethylskupinu,

R představuje:

a) vodík, C₁ až C₃ alkyl-, halogenmethyl-, kyanomethyl-, benzyloxy-, 4-nitrobenzyloxy-, terc.butyloxy-, 2,2,2-trichlorethoxy-, 4-methoxybenzyloxy-, 3-(2-chlorfenyl)-5-methylisoxazolyl-4-ylskupinu,

b) skupinu R', přičemž R' představuje fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 nebo 2 atomy halogenu, chráněnou hydroxyskupinu, nitro-, kyano-, trifluormethyl-, C₁ až C₄ alkyl-, nebo C₁ až C₄ alkoxy skupinu,

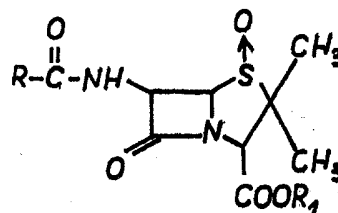
c) skupinu obecného vzorce R''-(Q)_m-CH₂-, kde R'' představuje skupinu R' definovanou shora, 1,4-cyklohexadienyl-, 2-thienyl-, nebo 3-thienylskupinu, m je číslo 0 nebo 1 a Q znamená atom kyslíku nebo síry s tou podmínkou, že když m znamená číslo 1, R'' znamená skupinu R' nebo

d) skupinu obecného vzorce R''



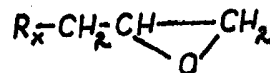
kde R'' má shora uvedený význam a R₂ představuje chráněnou hydroxyskupinu nebo

chráněnou aminoskupinu, reakcí penicillin-sulfoxidu obecného vzorce



kde

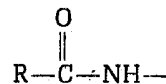
R a R₁ mají shora uvedený význam s N-chlorhalogenačním činidlem při teplotě od asi 75 °C do asi 135 °C v inertním rozpouštědle za bezvodých podmínek a za přítomnosti epoxidové sloučeniny obecného vzorce



kde

R_x představuje vodík nebo methylskupinu, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti kyslíčnicku vápenatého.

Amidová funkční skupina sulfinychloridů, připravených způsobem podle vynálezu, má obecný vzorec



Přednostní podtřídu těchto amidových funkčních skupin tvoří skupiny ve kterých R znamená:

a) vodík, C₁ až C₃ alkyl-, halogenmethyl-, kyanomethyl-, benzyloxy-, 4-nitrobenzyloxy-, terc.butyloxy-, 2,2,2-trichlorethoxy-, 4-methoxybenzyloxy-, 3-(2-chlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-ylskupinu,

b) skupinu R', přičemž R' představuje fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 nebo 2 atomy halogenu, chráněnou hydroxyskupinu, nitro-, kyano-, trifluormethyl-, C₁ až C₄ alkyl-, nebo C₁ až C₄ alkoxy skupinu, nebo

c) skupinu obecného vzorce R''-(Q)_m-CH₂-, kde R'' představuje skupinu R' definovanou shora, 1,4-cyklohexadienyl-, 2-thienyl-, nebo 3-thienylskupinu, m je číslo 0 nebo 1 a Q znamená atom kyslíku nebo síry s tou podmínkou, že když m znamená číslo 1, R'' znamená skupinu R'.

Jako specifické ilustrativní příklady významu skupiny R lze uvést:

vodík,
methyl-,
ethyl-,
n-propyl-,

isopropyl-,
chlormethyl-,
brommethyl-,
kyanmethyl-,
benzyloxy-,
4-nitrobenzyloxy-,
terc.butyloxy-,
2,2,2-trichlorethoxy-,
4-methoxybenzyloxy-,
fenyl-,
2-chlorfenyl-,

3,4-dichlorfenyl-,

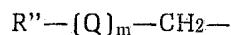
3-chlor-4-fluorfenyl-,
3-formyloxyfenyl-,
4-nitrofenyl-,
2-kyanfenyl-,
4-trifluormethylfenyl-,
3-methylfenyl-,
2-ethylfenyl-,
4-n-propylfenyl-,
4-terc.butylfenyl-,
2-methoxyfenyl-,
4-ethoxyfenyl-,
3-isopropoxyfenyl-,
4-isobutyloxyfenyl-,
1,4-cyklohexadienylmethyl-,
benzyl-,
3-brombenzyl-,
2,5-dichlorbenzyl-,
4-chloracetoxymethyl-,
2-nitrobenzyl-,
3-kyanbenzyl-,
4-trifluormethylbenzyl-,
3-methylbenzyl-,
4-n-butylbenzyl-,
2-methoxybenzyl-,
3-isopropoxybenzyl-,
fenoxymethyl-,
3-jodfenoxymethyl-,
4-fluorfenoxymethyl-,
3-benzyloxyfenoxymethyl-,
4-benzhydryloxyfenoxymethyl-,
3-trityloxyfenoxymethyl-,
4-nitrobenzyloxyfenoxymethyl-,
4-trimethylsilyloxyfenoxymethyl-,
3-nitrofenoxymethyl-,
4-kyanfenoxymethyl-,
2-trifluormethylfenoxymethyl-,
3-methylfenoxymethyl-,
4-n-propylfenoxymethyl-,
4-n-butylfenoxymethyl-,
3-methoxyfenoxymethyl-,
4-ethoxyfenoxymethyl-,
fenylthiomethyl-,
3-jodfenylthiomethyl-,
4-fluorfenylthiomethyl-,
3-benzyloxyfenylthiomethyl-,
4-benzhydryloxyfenylthiomethyl-,
3-trityloxyfenylthiomethyl-,
4-nitrobenzyloxyfenylthiomethyl-,
4-trimethylsilyloxyfenylthiomethyl-,
3-nitrofenylthiomethyl-,
4-kyanfenylthiomethyl-,
2-trifluormethylfenylthiomethyl-,
3-methylfenylthiomethyl-,
4-n-propylfenylthiomethyl-,
4-n-butylfenylthiomethyl-

3-methoxyfenylthiomethyl-,
4-ethoxyfenylthiomethyl-,
 α -(benzyhydroxy)-thien-2-ylmethyl-,
 α -(4-nitrobenzyloxy)-thien-2-ylmethyl-,
 α -(terc.butyloxykarbonylamino)-thien-2-ylmethyl-,
 α -(formyloxy)-thien-3-ylmethyl-,
 α -(benzyloxy)-thien-3-ylmethyl-,
 α -(benzyloxykarbonylamino)-thien-3-ylmethyl-,
 α -(chloracetoxymethyl)-thien-2-ylmethyl-,

α -(terc.butyloxy)-thien-2-ylmethyl-,

α -(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-thien-2-ylmethyl-,
 α -trityloxybenzyl-,
 α -(4-methoxybenzyloxy)benzyl-,
 α -(2,2,2-trichlorethoxykarbonylamino)benzyl-,
 α -(trimethylsilyloxy)-4-brombenzyl-,
 α -(benzyhydroxykarbonylamino)-3-chlorbenzyl-,
 α -(trimethylsilylamino)-4-fluorbenzyl-,
 α ,4-di-(formyloxy)benzyl-,
 α -(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-3-chloracetoxymethyl-,
 α -(4-methoxybenzyloxykarbonylamino)-4-benzhydryloxybenzyl-,
 α -benzyloxy-3-nitrobenzyl-,
 α -(4-nitrobenzyloxy)-2-kyanobenzyloxy-,
 α -(terc.butoxykarbonylamino)-4-trifluormethylbenzyl-,
 α -formyloxy-4-methylbenzyl-,
 α -benzyloxykarbonylamino-3-n-butylbenzyl-,
 α -(benzyloxykarbonylamino)-4-methoxybenzyl-,
 α -formyloxy-3-isopropoxybenzyl-,
thien-2-ylmethyl-,
thien-3-ylmethyl nebo
3-(2-chlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-ylskupinu.

Ze skupin definovaných symbolem R se dává obzvláštní přednost skupinám obecného vzorce



kde

R'', Q a m mají shora uvedený význam. Z této skupiny se dává obzvláštní přednost těm sloučeninám, ve kterých R'' představuje 2-thienyl- nebo fenylskupinu. Když R'' znamená fenylskupinu znamená Q, když m je číslo 1 přednostně kyslík.

V definici významu jednotlivých symbolů uvedené shora se používá u významů symbolu R označení chráněná aminoskupina a chráněná hydroxyskupina.

Pod označením chráněná aminoskupina se rozumí aminoskupina substituovaná některou z běžně používaných ochranných skupin, jako terc.butoxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl-, 4-methoxybenzyloxykarbonyl-, 4-nitrobenzyloxykarbonyl-, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl-, 1-methoxykarbonyl-2-propenylskupina vytvořená reakcí s methylacetace

tátem nebo trimethylsilylskupina. Další typické ochranné skupiny aminoskupiny jsou popsány J. W. Bartonem v Protective Groups

in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, vyd.

Plenum Press, New York, N. Y., 1973, kapitola 2. Jakákoliv ze skupin uvedených v této publikaci spadá do rozsahu termínu „chráněná aminoskupina“ používaného v podlohách.

Pod označením chráněná hydroxyskupina, používaným v podlohách, se rozumí snadno rozštěpitelná skupina vytvořená z hydroxyskupiny, jako je formyloxyskupina, chloracetoxyskupina, benzyloxyskupina, benzhydryloxyskupina, trityloxyskupina, 4-nitrobenzyloxyskupina nebo trimethylsilyloxyskupina. Do rozsahu významu „chráněná hydroxyskupina“ spadají i další skupiny popsané například C. B. Reeseem v Protecting Groups in Organic Chemistry, citované shora, kapitola 3.

Shora definovaný symbol R_1 ve shora uvedeném vzorci označuje ochrannou skupinu karboxylové skupiny. Pod označením „ochranná skupina karboxyskupiny“ používaným v tomto popise se rozumí karboxyskupina chráněná některou z běžně používaných ochranných skupin karboxyskupiny, kterých se používá k blokování nebo chránění funkční skupiny karboxylových kyselin sloučeniny při reakci nebo sledu reakcí, probíhajících na jiných funkčních místech sloučeniny. Takové chráněné karboxyskupiny se vyznačují tím, že jsou snadno štěpitelné hydrolyticky nebo hydrogenolyticky na odpovídající karboxylové kyseliny. Druh takových esterotvorných skupin nemá rozhodující význam, za předpokladu, že ester vytvořený pomocí těchto skupin je stálý za reakčních podmínek způsobu podle vynálezu. Jako ochranných skupin karboxyskupiny lze přirozeně použít i všech dalších známých ochranných skupin karboxyskupiny, jako jsou skupiny popsané E. Haslamem v publikaci Protective Groups in Organic Chemistry, citované shora, kapitola 5.

Jako specifické ilustrativní příklady přednostních ochranných skupin karboxyskupiny v sulfinylchloridech vyráběných způsobem podle vynálezu, lze uvést terc.butyl-, terc.amyl-, terc.hexyl-, 2,2,2-trichlorethyl-, 2,2,2-tribromethyl-, 2-jodethyl-, benzyl-, p-nitrobenzyl-, sukcinimidomethyl-, ftalimidomethyl-, p-methoxybenzyl-, benzhydryl-, acetoxymethyl-, pivaloyloxymethyl-, propionoxymethyl-, fenacyl-, p-chlorfenacyl-, p-bromfenacylskupinu apod.

Přednostními ochrannými skupinami karboxyskupiny jsou terc.butyl-, benzyl-, p-nitrobenzyl-, p-methoxybenzyl-, benzhydryl-, a 2,2,2-trichlorethylskupina, z nich jsou nejvýhodnější p-nitrobenzyl- a 2,2,2-trichlorethylskupina, zejména pak p-nitrobenzylskupina.

Ve shora uvedených definicích nejsou samozřejmě ochranné skupiny hydroxy-, amino- a karboxyskupiny popsány vyčerpá-

chránit reaktivní funkční skupiny během přípravy požadovaného produktu. Odštěpují se bez poškození zbytku molekuly. Mnohé

takové ochranné skupiny jsou běžně známe

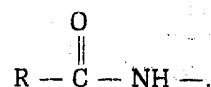
a lze jich stejně dobře jako při jiných způsobech použít i při způsobu podle vynálezu.

Jak je zřejmé, kterýkoli výchozí penicilinsulfoxid pro způsob podle vynálezu se může snadno připravit z dostupných penicilínových zdrojů, jako je přirodně se vyskytující penicilin G a/nebo penicilin V.

6-Aminopenicilanová kyselina (6-APA) se může připravit z kteréhokoli z těchto dvou přirodně se vyskytujících penicilínů odštěpením 6-acylové skupiny za použití způsobů dobře známých v tomto oboru.

Z 6-APA je možno běžně známými způsoby připravit jakoukoli z výchozích látek pro způsob podle vynálezu. Tak například 6-APA se může převést esterifikací 3-karboxyskupiny, prováděnou jakoukoli z několika běžných esterifikačních technik, na požadovaný ester.

Dále aminoskupina 6-APA se může acylovat za vzniku kterékoli skupiny definované obecným vzorcem

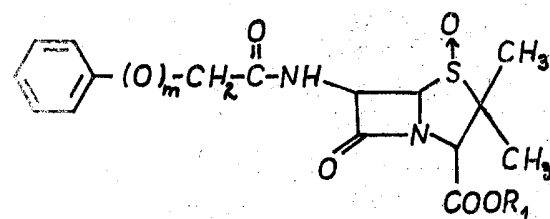


Taková acylace se provádí tak, že se 6-APA nechá reagovat s aktivovanou formou kyseliny, od níž je acylová skupina, která se má zavést, odvozena. Těmito aktivovanými formami jsou odpovídající halogenidy kyseliny, anhydridy nebo aktivované estery, jako je pentachlorfenylester.

Penicilin se dále může oxidovat na sulfoxid za použití kteréhokoli ze širokého spektra známých podmínek, například se na penicilin může působit m-chlorperoxobenzovou kyselinou nebo jodistanem sodným.

Tyto konverze, tj. štěpení za vzniku 6-APA, esterifikace, acylace a oxidace, se mohou provádět v jakémkoli pořadí, které vede k dosažení požadovaných změn struktury. Ve všech případech lze tyto konverze provést za použití technik, podmínek a reakčních činidel, které jsou snadno dosažitelné a odborníkům běžně známe.

Přednostními penicilinsulfoxidovými estery pro použití při způsobu podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce

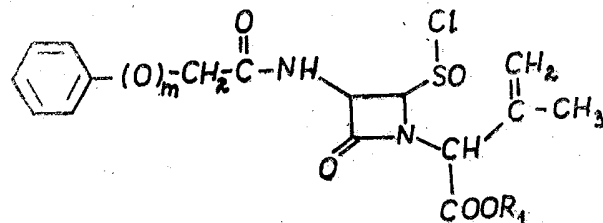


kde

m znamená číslo 0 nebo 1, přednostně číslo 1 a

R_1 představuje ochrannou skupinu karboxy skupiny ve výše uvedeném významu, přednostně p-nitrobenzylskupinu.

Odpovídající přednostní sulfinylchloridy připravené z těchto esterů způsobem podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce

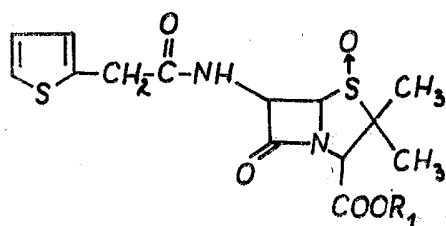


kde

m znamená číslo 0 nebo 1, přednostně číslo 1 a

R_1 představuje ochrannou skupinu karboxy skupiny ve výše uvedeném významu, přednostně p-nitrobenzylskupinu.

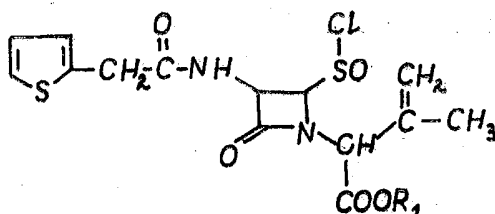
Jinými penicilinsulfoxidovými estery, které se zvláště hodí pro způsob podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce



kde

R_1 představuje ochrannou skupinu karboxy skupiny ve výše uvedeném významu, přednostně p-nitrobenzylskupinu.

Odpovídající přednostní sulfinylchloridy připravené z těchto esterů způsobem podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce



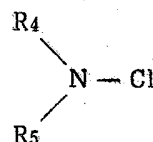
kde

R_1 představuje ochrannou skupinu karboxy skupiny ve výše uvedeném významu, přednostně p-nitrobenzylskupinu.

Sulfinylchloridy připravené způsobem podle vynálezu, vznikají interakcí mezi penicilinsulfoxidovým esterem a N-chlorhalogenačním činidlem při zvýšené teplotě.

Pod označením „N-chlorhalogenační činidlo“ se rozumí činidlo, které obsahuje alespoň jeden atom chloru přímo vázaný k atomu dusíku, přičemž zbývající skupina nebo skupiny obsažené ve struktuře činidla mají schopnost přitahovat elektrony v míře postačující pro to, aby jako vedlejší produkt při přípravě sulfinylchloridu vznikla sloučenina obsahující dusík, která má následující vlastnosti. Takto připravená sloučenina obsahující dusík musí jednak odpovídat N-chlorhalogenačnímu činidlu, s tím rozdílem, že atom chloru tohoto činidla je nahrazen vodíkovým atomem. Kromě toho musí být sloučenina obsahující dusík inertní vůči vyrobenému sulfinylchloridu a to především v důsledku vlastností skupiny přitahující elektrony.

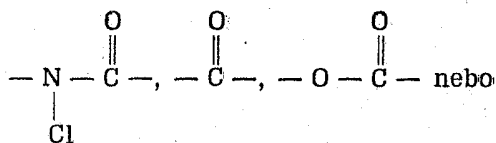
Jako N-chlorhalogenačních činidel se při způsobu podle vynálezu přednostně používá sloučenin obecného vzorce



kde

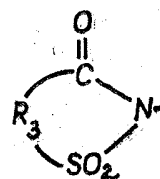
R_4 představuje vodík, chlor, C_1 až C_3 alkyl-, cyklohexyl-, feny skupinu nebo feny skupinu substituovanou chlorem, bromem, methyl-, nebo nitro skupinou a

R_5 představuje skupinu obecného vzorce $R_6 - X -$, kde R_6 představuje C_1 až C_3 alkyl-, cyklohexyl-, feny skupinu nebo feny skupinu substituovanou chlorem, bromem, methyl-, nebo nitro skupinou a X představuje skupinu vzorce



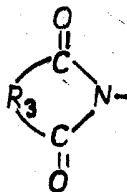
$SO_2 -$ nebo

R_4 a R_5 představují spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány heterocyklickou skupinou obecného vzorce



kde

R_3 představuje o-fenylskupinu nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$, kde n je číslo 2 nebo 3 nebo heterocyklickou skupinu obecného vzorce

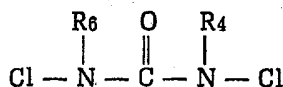


kde

R_3 má shora uvedený význam.

Do shora uvedené definice přednostních N-chlor sloučenin, vhodných pro použití při výrobě sulfinylchloridů, spadá několik typů sloučenin. Těmito N-chlor sloučeninami jsou a) močoviny, b) amidy, c) urethany, d) sulfonamidy a f) imidy.

Přednostní N-chlormočoviny, kterých lze použít podle vynálezu, lze charakterizovat obecným vzorcem



kde

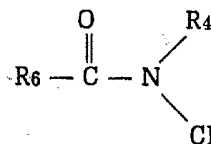
R_4 představuje vodík, chlor, C_1 až C_3 alkyl-, cyklohexyl-, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou chlorem, bromem, methyl- nebo nitroskupinou a

R_6 představuje C_1 až C_3 alkyl-, cyklohexyl-, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou chlorem, bromem, methyl-, nebo nitroskupinou.

Jako ilustrativní příklady těchto močoviny lze uvést:

N,N'-dichlor-N-methylmočovinu,
N,N'-dichlor-N-ethyl-N'-cyklohexylmočovinu,
N,N'-dichlor-N-fenylmočovinu,
N,N'-dichlor-N,N'-difenylmočovinu,
N,N'-dichlor-N-(p-tolyl)močovinu,
N,N'-dichlor-N-(m-chlorfenyl)-N'-methylmočovinu,
N,N'-dichlor-N,N'-dicyklohexylmočovinu,
N,N'-dichlor-N-isopropyl-N'-(p-tolyl)močovinu,
N,N'-dichlor-N-fenyl-N'-propylmočovinu,
N,N'-dichlor-N-cyklohexyl-N'-(p-nitrofenyl)močovinu,
N,N,N'-trichlor-N-methylmočovinu a
N,N,N'-trichlor-N-fenylmočovinu.

Přednostní N-chloramidy, kterých lze použít podle vynálezu, lze charakterizovat obecným vzorcem



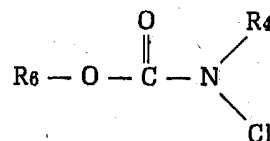
kde

R_4 a R_6 mají uvedený význam.

Jako ilustrativní příklady těchto amidů lze uvést

N-chloracetamid, N-chlorpropionamid,
N-chlor-N-methylacetamid,
N,N-dichloracetamid,
N-chlor-N-cyklohexylacetamid,
N-chlor-N-ethylbenzamid,
N-chlor-p-toluamid,
N-chlor-N-fenylpropionamid,
N-chlor-N-(m-bromfenyl)butyramid,
N-chlorhexahydrobenzamid a
N,2,4-trichloracetanilid.

Přednostní N-chlorurethany, kterých lze použít při přípravě sulfinylchloridů podle vynálezu, lze charakterizovat obecným vzorcem



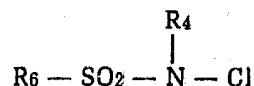
kde

R_4 a R_6 mají shora uvedený význam.

Jako ilustrativní příklady těchto urethanů lze uvést

methyl-N,N-dichlorkarbamát,
ethyl-N,N-dichlorkarbamát,
fenyl-N,N-dichlorkarbamát,
cyklohexyl-N,N-dichlorkarbamát,
methyl-N-chlorkarbamát,
ethyl-N-chlorkarbamát,
ethyl-N-cyklohexyl-N-chlorkarbamát,
fenyl-N-chlorkarbamát,
fenyl-N-fenyl-N-chlorkarbamát,
p-tolyl-N-chlorkarbamát,
m-chlorfenyl-N-methyl-N-chlorkarbamát,
cyklohexyl-N-cyklohexyl-N-chlorkarbamát,
isopropyl-N-p-tolyl-N-chlorkarbamát,
fenyl-N-propyl-N-chlorkarbamát, a
cyklohexyl-N-p-nitrofenyl-N-chlorkarbamát.

Přednostní N-chlorsulfonamidy, kterých lze použít při přípravě sulfinylchloridů podle vynálezu, lze charakterizovat obecným vzorcem



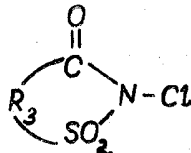
kde

R_4 a R_6 mají shora uvedený význam.

Jako ilustrativní příklady sulfonamidů, kterých lze použít jako halogenačních činidel, lze uvést

N,N-dichlorbenzensulfonamid,
N,N-dichlormethansulfonamid,
N,N-dichlorcyklohexansulfonamid,
N,N-dichlor-p-toluensulfonamid,
N-chlormethansulfonamid,
N-cyklohexyl-N-chlorbenzensulfonamid,
N-cyklohexyl-N-chlorethansulfonamid,
N-chlorbenzensulfonamid,
N-fenyl-N-chlorbenzensulfonamid,
N-chlor-p-toluensulfonamid,
N-ethyl-N-chlor-m-nitrobenzensulfonamid,
N-methyl-N-chlor-m-chlorbenzensulfonamid,
N-methyl-N-chlor-p-toluensulfonamid,
N-cyklohexyl-N-chlorcyklohexansulfonamid,
N-p-tolyl-N-chlorisopropansulfonamid,
N-propyl-N-chlorbenzensulfonamid a
N-p-nitrofenyl-N-chlorcyklohexansulfonamid.

Dalším přednostním typem N-chlor halogenačních činidel, kterých lze použít při přípravě sulfinylchloridů jsou sulfimidy obecného vzorce

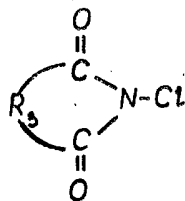


kde

R_3 představuje o-fenylenskupinu, skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Jako příklady těchto sloučenin lze uvést N-chlorimid kyseliny o-sulfobenzoové, N-chlorimid kyseliny β -sulfopropionové a N-chlorimid kyseliny γ -sulfomáselné.

Dalšími přednostními N-chlorhalogenačními činidly, vhodnými pro přípravu sulfonylchloridů podle vynálezu, jsou N-chlorimidy obecného vzorce



kde

R_3 představuje o-fenylenskupinu, skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Jako příklady těchto sloučenin lze uvést N-chlorftalimid, N-chlorsukcinimid a N-chlorglutarimid.

Mnohé z N-chlorhalogenačních činidel používaných při způsobu podle vynálezu, jsou dostupné obchodně a všechny lze připravit běžnými chemickými postupy.

Největší přednost se z N-chlor halogenačních činidel vhodných pro způsob podle vynálezu dává N-chlorimidům, zejména N-chlorsukcinimidu nebo N-chlorftalimidu a zejména N-chlorftalimidu.

Reakce penicilinsulfoxidu s N-chlorhalogenačním činidlem se provádí v přítomnosti epoxidové sloučeniny a kyslíčnicku vápenatého. Obecně se na 1 mol esteru penicilinsulfoxidu používá alespoň 1 mol až asi 1,5 mol halogenačního činidla. Může se použít i většího přebytku halogenačního činidla, nedosáhne se tím však žádné výhody.

Přednostně je proto poměr reakčních složek takový, že připadá asi 1,0 až asi 1,1 mol halogenačního činidla na mol penicilinsulfoxidového esteru. Výsledná směs, přednostně rozpuštěná ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, se zahřívá na teplotu od asi 75 do asi 135 °C. Přednostně je teplota reakce od asi 100 do asi 120 °C a nejvýhodněji od asi 102 do asi 110 °C.

Pod pojmem inertní organické rozpouštědlo, které za podmínek tvorby sulfinylchloridu v podstatě nereaguje ani s reakčními činidly ani s produkty. Vhodná inertní organická rozpouštědla jsou ta, která mají teplotu varu alespoň tak vysokou, jako je teplota reakce. Jako příklady lze uvést aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, ethylbenzen nebo kumen; halogenované uhlovodíky, jako je tetrachlormethan, chlorbenzen, bromoform, brombenzen, ethylendichlorid, 1,1,2-trichlorethan nebo ethylendibromid; uhlovodíky s otevřeným řetězcem, jako je heptan, oktan, nonan nebo dekan; a jakákoli jiná vhodná inertní rozpouštědla. Přednostní rozpouštědla jsou ta, která mají teplotu varu v rozmezí reakční teploty, při které má být reakce prováděna. Taková rozpouštědla umožňují, aby byla reakční směs udržována za varu pod zpětným chladičem, což má význam pro zajišťování regulace teploty. Obzvláště výhodné je použít jako rozpouštědla toluenu nebo 1,1,2-trichlorethanu a reakci provádět ze teploty varu tohoto rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Reakce podle vynálezu se musí provádět za bezvodých podmínek. Pod výrazem „bezvodé podmínky“ není míněno, že by musela být naprosto vyloučena veškerá vlhkost, nýbrž jen to, že reakční směs nemá obsahovat značné množství vlhkosti. Takového re-

lativního vyloučení vlhkosti se může dosáhnout mnoha známými způsoby. Halogenační činidlo obvykle není zdrojem vlhkosti zanášené do reakční směsi, poněvadž obecně reaguje s vodou. Typicky se přebytková vlhkost zanáší do reakčního systému ve formě vlhkosti obsažené v použitém rozpouštědle. Obvykle se proto rozpouštědlo předem zpracovává, aby se z něho odstranila zbytková množství vody. Rozpouštědlo se může zbavit vody v rozsahu nutném pro reakci tím, že se před použitím do reakční směsi uvede do styku se sušidlem, které váže vodu a tím ji účinně odstraňuje z rozpouštědla. Jako typického sušidla lze použít bezvodého síranu sodného, síranu hořečnatého, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, karbidu vápenatého, chloridu vápenatého, hydridu vápenatého, síranu draselného, kyslíčnicku vápenatého nebo molekulárních sít.

V případě, že se použije rozpouštědla, které tvoří s vodou azeotrop, může se vlhkost odstranit za varu pod zpětným chladičem za použití známých typů chemických zařízení, jako je Dean-Starkův nebo Barrettův odlučovač vody, ve kterých se oddělí vlhkost odstraněná ve formě azeotropu rozpouštědlového prostředí.

Výchozí ester penicilinsulfoxidu může obsahovat vlhkost. Tato vlhkost se může odstranit jakýmkoli běžným způsobem sušení, jako je například vakuové sušení při nízké teplotě, až do teploty 50 °C. Kromě toho se ester penicilinsulfoxidu může přidat k rozpouštědlu a ze směsi se může voda oddělit azeotropicky.

Směs obsahující ester penicilinsulfoxidu, N-chlor halogenační činidlo, epoxidovou sloučeninu a kyslíčnick vápenatý se obvykle zahřívá na teplotu v definovaném rozmezí po dobu od asi 0,5 do asi 4 hodin a přednostně od asi 1 do asi 2 hodin a po této době se může sulfanylchlorid izolovat z reakční směsi. Ačkoli se sulfanylchlorid může izolovat z reakční směsi, není to před provedením další reakce nutné. Jak již bylo uvedeno, sulfanylchlorid se může použít jako intermediárního produktu při přípravě 3-exomethylencefamsulfoxidu. Když se má sulfanylchlorid použít na tuto přípravu nemusí se sice z reakční směsi izolovat, ale reakční směs obsahující sulfanylchlorid je nutno před tím, než ji lze použít na přípravu 3-exomethylencefamsulfoxidu zpracovat dále uvedeným způsobem.

V mnohých případech je žádoucí přidávat do reakční směsi nealkalickou látku vázající kyseliny. To se doporučuje proto, že z nějakého důvodu, který není až dosud vysvětlen se mohou uvolňovat do reakčního systému malá množství chlorovodíku, která jsou pro reakci škodlivá. Nealkalická látka vázající kyseliny zůstává zcela inertní v normálním reakčním prostředí neobsahujícím chlorovodík, ale je aktivována do té míry, že zreaguje s jakýmkoli chlorovodíkem, kte-

rý by mohl vzniknout a tím ho odstraní z reakčního prostředí.

Typickými nealkalickými látkami vázajícími kyseliny jsou epoxidové sloučeniny, jako ethylenoxid, propylenoxid, 1,2-epoxybutan, epichlorhydrin nebo 1,2-epoxy-3-fenoxypentan. Tyto látky nemají alkalické vlastnosti, ale nicméně reagují s kyselými látkami a odstraňují je tak z reakčního systému.

Nyní se zjistilo, že když se sulfanylchloridy připravují v přítomnosti nealkalické epoxidové sloučeniny vázající kyseliny, zejména pak v přítomnosti propylenoxidu nebo 1,2-epoxybutanu, je velmi výhodné přidat kyslíčnick vápenatý do reakční směsi poněvadž podporuje konverzi penicilinsulfoxidu na požadovaný sulfanylchlorid. To je obzvláště zřejmé v těch případech, kdy se reakce provádí v rozsahu asi 50 g nebo více výchozího penicilinsulfoxidu. Zjistilo se totiž, že konverze penicilinsulfoxidu na sulfanylchlorid prováděná postupem popsaným v belgickém patentu č. 837 040 značně klesá s rostoucím měřítkem, ve kterém se reakce provádí. Výhoda, kterou vynález přináší se proto uplatňuje zejména tehdy, když se připravuje sulfanylchlorid v takovém rozsahu, že se používá alespoň asi 50 g penicilinsulfoxidu, jako výchozí látky.

Epoxidové sloučeniny je při přípravě sulfanylchloridu nutno používat v takovém množství, aby byla schopna vázat veškerý chlorovodík, který by mohl vzniknout. Ačkoli není nutno k tomuto účelu používat epoxidové sloučeniny v přebytku, obvykle se používá asi 2 až asi 10 mol, zejména asi 5 mol epoxidové sloučeniny na mol penicilinsulfoxidu. Takového přebytku lze použít bez toho, že by to mělo nepříznivý vliv na přípravu sulfanylchloridu. Přítomnost přebytku epoxidové sloučeniny se však stává významnou v těch případech, kdy se reakční směs obsahující sulfanylchlorid, používá jako taková při konverzi na odpovídající 3-exomethylencefamsulfoxid. Je proto vysoce žádoucí před uzavřením kruhu za použití Friedel-Craftsových katalyzátorů odstranit z reakční směsi obsahující sulfanylchlorid všechnu přebytkovou epoxidovou sloučeninu a všechny produkty vzniklé reakcí epoxidové sloučeniny s chlorovodíkem. To se může obvykle provést destilací reakční směsi za takových podmínek a po takovou dobu, aby se zajistilo odstranění přebytku epoxidu.

Podle vynálezu se tedy reakce penicilinsulfoxidu s N-chlorhalogenačním činidlem na sulfanylchlorid provádí v přítomnosti kombinace kyslíčnicku vápenatého a epoxidové sloučeniny. Množství kyslíčnicku vápenatého je obvykle od asi 100 do asi 500 g a přednostně od asi 200 do asi 250 g na mol výchozího penicilinsulfoxidové sloučeniny. Kyslíčnick vápenatý je přítomen v průběhu přípravy sulfanylchloridu a v průběhu odstraňování přebytkové epoxidové sloučeniny. Z výsledné reakční směsi se snadno odstraňuje filtrací.

Při typické přípravě sulfinylchloridu způsobem podle vynálezu se postupuje tak, že se smísí kyslíčník vápenatý a molární ekvivalenty penicilinsulfoxidu a N-chlorhalogenáčního činidla ve vhodném předem vysušeném rozpouštědle. Pak se přidá propylen-

oxid nebo 1,2-epoxybutan a výsledná směs se

zahřívá na požadovanou reakční teplotu po určenou dobu reakce. Přednostně se jako rozpouštědla používá takové látky, která ve spojení s množstvím propylenoxidu nebo 1,2-epoxybutanu, které je přítomno, umožňuje dosažení a udržování reakční teploty pomocí refluxu reakční směsi. Takovým vhodným rozpouštědlem je toluen. Po proběhnutí doby reakce se reakční směs rychle předestiluje, aby se odstranil přebytek, epoxidové sloučeniny. Zbývající směs se ochladí a přefiltruje. Po odpaření rozpouštědla se izoluje připravený sulfinylchlorid.

Jako příklady sulfinylchloridů, které lze připravit způsobem podle vynálezu lze uvést:

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-fenylacetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-fenoxyacetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

benzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-formamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

2,2,2-trichlorethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-acetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-butyramido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-methoxybenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-chloracetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

benzhydryl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-kyanoacetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-nitrobenzyloxykarbamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

terc.amyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-benzyloxykarbamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

terc.hexyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/terc.butylloxykarbamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

2-jodethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2',2',2'-trichlorethoxykarboxamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

acetoxymethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-methoxybenzyloxykarbamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

benzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-thienylacetamido/-1-azetidiny)]-3-

-butenolát,

terc.amyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-benzamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

fenacyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-chlorbenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-chlorfenacyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-formyloxybenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

pivaloyloxymethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-nitrobenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

isopropyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-kyanobenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

sukcinimidomethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-trifluormethylbenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

ftalimidomethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-methylbenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-methoxybenzamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/1',4'-cyklohexadienylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

2,2,2-trichlorethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-thienylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-methoxybenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-fenylacetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

2,2,2-trichlorethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-fenoxyacetamido-1-azetidiny)]-3-butenolát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2',5'-dichlorfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

benzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-bromfenoxyacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-chloracetoxifenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenolát,

isobutyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-formyloxyfenoxyacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-nitrofenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-methoxybenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-nitrofenoxyacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

benzhydryl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-kyanofenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-bromfenacyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-kyanofenoxycetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

propionoxymethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-trifluormethylfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

2,2,2-tribromomethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-trifluormethylfenoxycetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

2-jodethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-ethylfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

acetoxymethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-isopropylfenoxycetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-ethoxyfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-isopropoxyfenoxycetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/α-formyloxyfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-methoxybenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/α-benzhydroyloxyfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

benzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-thienyl-α-benzylloxyacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

benzhydryl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/α-benzhydroyloxyfenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/α-benzylloxykarbonylamino-fenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/α-terc.butylloxykarbonylamino-fenylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-thienyl-α-p-nitrobenzylloxykarbonylaminoacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-thienylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

benzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-thienylacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-methoxybenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-fenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

benzhydryl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2',5'-dichlorfenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

terc.butyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-chloracetoxifenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-nitrofenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-nitrobenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/2'-kyanofenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

p-methoxybenzyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-trifluormethylfenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

benzyl-[3-methyl-2-(3-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-2''-chlorfenyl/-5'-methylisoxazol-4'-ylkarbamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát,

acetoxymethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/3'-methylfenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát a

2,2,2-trichlorethyl-[3-methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-/4'-methoxyfenylthioacetamido/-1-azetidiny)]-3-butenoát.

Jak již bylo uvedeno, sulfinylchloridy vyrobené podle vynálezu jsou užitečnými meziprodukty, které lze uzavřením kruhu převést na odpovídající 3-exomethylencefamsulfoxidy tak, že se na sulfinylchloridy působí Friedel-Craftsovým katalyzátorem, jako například chloridem cínčitým.

Cyklizace se obvykle provádí v přítomnosti suchého inertního organického rozpouštědla. Jako prostředí pro cyklizační reakci se může použít kteréhokoli z široké řady suchých inertních organických rozpouštědel. Pod pojmem inertní organické rozpouštědlo se rozumí organické rozpouštědlo, které za podmínek cyklizace v podstatě nereaguje ani s reakčními činidly, ani s produkty. Poněvadž výchozí sulfinylchlorid, stejně tak jako jiné chloridy kyselin může podlehnout

hydrolyze a je napadnutelný i jinými protonickými sloučeninami, například alkoholy a aminy, je žádoucí z reakčního prostředí vyloučit vodu (vlhkost) a jiné takové protonické sloučeniny. Přednostně se proto používá suchého aprotického organického rozpouštědla. Stopová množství vody, jaká mohou být přítomna v obchodně dostupných sušených rozpouštědlech lze tolerovat, přednostně se však cyklizace provádí za bezvodých podmínek. Vhodnými rozpouštědly jsou například aromatické sloučeniny, jako jsou aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, dále chlorbenzen, nitrobenzen nebo nitromesitylen, halogenované alifatické uhlovodíky, jako je chloroform, methylenchlorid, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan (ethylenchlorid), 1,1,2-trichlorethan, 1,1-dibrom-2-chlorethan, a jiná rozpouštědla, která jsou známá jako rozpouštědla při reakcích Friedel-Craftsova typu mj. například sirouhlík a nitromethan. Přednostními rozpouštědly jsou aromatické uhlovodíky, zejména benzen, toluen, a xylen a zvláště toluen a halogenované alifatické uhlovodíky, zvláště methylenchlorid a ethylenchlorid.

Při provádění cyklizace azetidinosulfinylchloridu se může použít též všech rozpouštědel, kterých se používá při přípravě sulfinylchloridu. Z toho důvodu není třeba před prováděním cyklizace izolovat sulfinylchlorid z reakční směsi, ve které byl připraven. Když se však používá tohoto způsobu cyklizace je nutné, aby byla z reakční směsi obsahující výchozí sulfinylchlorid před použitím nejprve oddělena epoxidová sloučenina a pak kysličník vápenatý a všechny jejich reakční produkty. Zpracování reakční směsi se snadno provádí tak, že se reakční směs nejprve podrobí destilaci, kterou se odstraní nízkovroucí epoxidová sloučenina a pak se směs přefiltruje, aby se odstranil kysličník vápenatý a ostatní nerozpustné látky. Výsledného filtrátu se pak může přímo použít při cyklizaci katalyzované Friedel-Craftsovy katalyzátory.

Cyklizace azetidinosulfinylchloridu se provádí při teplotě v rozmezí od asi -20 do asi $+100^{\circ}\text{C}$ a přednostně od asi 10 do asi 60°C . Optimální teplota cyklizace je závislá na konkrétně použitém Friedel-Craftsově katalyzátoru. Tak například za použití chloridu cínitého probíhá cyklizace při teplotě místnosti, zatímco za použití jiných Friedel-Craftsovy katalyzátorů je někdy třeba pracovat při vyšších teplotách.

Aby se zajistilo proběhnutí cyklizace do konce, používá se na mol výchozího sulfinylchloridu alespoň jednoho ekvivalentu Friedel-Craftsova katalyzátoru. Když se použije méně než jednoho ekvivalentu Friedel-Craftsova katalyzátoru, může to mít za následek nižší konverzi produktu a část sulfinylchloridu může v takovém případě zůstat nezreagována. Typicky kolísá použité množství Friedel-Craftsova katalyzátoru od množství trochu vyššího než je jeden ekvi-

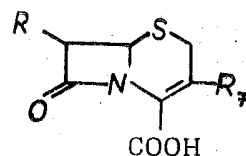
valent do množství asi 2 ekvivalentů, počítáno na mol sulfinylchloridu.

Doba reakce obvykle kolísá od asi 15 minut do asi 2 hodin, přičemž reakční doba je do určité míry závislá na konkrétně použitých reakčních činidlech, rozpouštědlech a teplotě při které se reakce provádí. Obvykle reakce proběhne do konce, když jsou reakční složky udržovány ve vzájemném styku při přednostní teplotě po asi 1 až asi 16 hodin. Průběh reakce lze snadno sledovat například srovnávací chromatografií na tenké vrstvě, kterou se určí, kdy je cyklizace dokončena.

3-Exomethylencefamsulfoxidy vyrobené cyklizací sulfinylchloridů podle vynálezu lze izolovat a přečistit za použití běžných experimentálních postupů. Těmito postupy jsou například chromatografická separace, filtrace, krystalizace, překrystalování a podobné postupy.

3-Exomethylencefamsulfoxidy připravené cyklizací jsou užitečné jako meziprodukty při přípravě antibiotických sloučenin. Sulfoxidy lze redukovat známými způsoby, typicky chloridem fosforitým nebo bromidem fosforitým v dimethylformamidu, na odpovídající 3-exomethylencefamy.

Exomethylencefamů lze použít při přípravě nových cefemových antibiotik obecného vzorce



kde

R_7 představuje například chlor, brom, nebo methoxyskupinu.

Tyto chemické konverze 3-exomethylencefamových sloučenin byly popsány v chemické literatuře [Robert R. Chauvette a Pamela A. Pennington, Journal of the American Chemical Society, **96**, 4986 (1974)].

Obecně se postupuje tak, že se 3-exomethylencefamové sloučeniny převádějí ozonolýzou při nízké teplotě na 3-hydroxycefemové sloučeniny, na které se pak může působit diazomethanem při teplotě místnosti v tetrahydrofuranu obsahujícím 1 ekvivalent triethylaminu za vzniku 3-methoxycefemových derivátů. 3-Halogencefemové sloučeniny se připraví z 3-hydroxycefemových esterů působením halogenačních činidel, jako je chlorid fosforitý nebo bromid fosforitý v N,N-dimethylformamidu.

Odpovídající cefemové kyseliny mají silný antibakteriální účinek. Lze je získat rozštěpením esterové funkční skupiny. Deesterifikace se může v závislosti na druhu ochranné skupiny provést některým ze známých postupů. Tyto postupy zahrnují 1) pů-

sobení kyselinou, jako je kyselina trifluor-octová, kyselina mravenčí nebo kyselina chlorovodíková, 2) působením zinkem a kyselinou, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina chlorovodíková a 3) hydrogenací v přítomnosti palladia, platiny, rhodia nebo jejich sloučenin v suspenzi nebo na nosiči, jako je síran barnatý, uhlík nebo alumina.

Vynález je dále ilustrován v následujících srovnávacích příkladech. Příklady mají pouze ilustrační charakter a v žádném směru nevynezuji rozsah vynálezu.

Příklad 1

Příprava p-nitrobenzyl-(7-fenoxyacetamido-3-exomethylencefam-4-karboxylát)-1-oxidu

A. Reakce v nepřítomnosti kysličníku vápenatého

1,5 litru toluenu se azeotropicky suší, přičemž se oddělí 150 ml rozpouštědla. Pak se oddělí dalších 50 ml, kterých se použije při převádění reakčních složek do reakčního systému. Zahřívání se přeruší a přidá se 50 gramů p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu a 23 gramů N-chlorftalimidu. K systému se připojí Dean-Starkův odlučovač vody a do něho se umístí směs chloridu vápenatého a kysličníku hořečnatého přibližně 1 : 1 o celkové hmotnosti 14,3 g. Směs se začne znovu zahřívát, přidá se 45 ml propylenoxidu a směs se vaří pod zpětným chladičem, při teplotě refluxu 102 °C. Po asi 70 minutách se směs vyčeří. Po 75 minutách se provede zkušební měření NMR na vzorku reakční směsi, přičemž se zjistí přítomnost intermediárního sulfinylchloridu. Po 100 minutách se odlučovač vody obsahující směs chloridu vápenatého a kysličníku hořečnatého nahradí čerstvým odlučovačem a směs se nechá destilovat. Během příštích 35 minut se oddělí 315 ml látky, přičemž teplota reakční směsi stoupne na 110,5 °C. Pak se směs během 20 minut ochladí na 10 °C. Reakční směs se přefiltruje a filtrát se přidá k předem ochlazené směsi 25 ml chloridu cínitého v toluenu. Výsledná směs se míchá přes noc, přičemž vznikne červená sraženina. Sraženina se odfiltruje a koláč se extrahuje 250 ml acetonu a 500 ml ethylacetátu. Výsledný extrakt se promyje 1 litrem vody a pak 500 ml roztoku kuchyňské soli. Organická směs se odpaří na poloviční objem a pak se za chlazení nechá krystalizovat. Výsledná směs se přefiltruje, a pevná látka se za vakua vysuší při teplotě místnosti. Získá se 22,7 g (45,4 %) sloučeniny uvedené v nadpise.

B. Reakce v přítomnosti kysličníku vápenatého

Toluen (2 litry) se azeotropicky suší, při-

čemž se oddělí 200 ml rozpouštědla. Pak se oddělí dalších 100 ml, kterých se použije pro převádění reakčních složek do reakčního systému. Přeruší se zahřívání a přidá se 50 g p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu, 22 g N-chlorftalimidu a 22 g kysličníku vápenatého. Směs se začne znovu zahřívát, přidá se 35 ml propylenoxidu, přičemž směs se vaří pod zpětným chladičem (teplota refluxu 103 až 104 °C). Směs se zahřívá 75 minut na 104 °C a pak se 30 minut destiluje. Oddělí se 545 ml látky, přičemž teplota reakční směsi vzroste na 110 °C. Výsledná směs se pak ochladí na 10 °C a přefiltruje. Filtrát se přidá ke směsi 50 ml toluenu a 25 ml chloridu cínitého předem ochlazeného na 0 °C. Výsledná směs se pak 10 hodin míchá, přičemž vznikne pevná látka. Pevná látka se odfiltruje a pak extrahuje směsí 500 ml ethylacetátu a 250 ml acetonu. Extrakt se promyje 500 ml vody, odpaří na poloviční objem a chladí přes noc. Získá se sloučenina uvedená v nadpise (28,55 g, 57,1 %).

Příklad 2

Příprava p-nitrobenzyl-(7-fenylacetamido-3-exomethylencefam-4-karboxylát)-1-oxidu

A. Reakce v nepřítomnosti kysličníku vápenatého

Toluen (2,1 litru) se vysuší destilačním oddělením asi 160 ml rozpouštědla. Dalších 50 ml toluenu se oddělí a použije pro převádění reakčních složek do reakčního prostředí. Zahřívání se přeruší a přidá se 17,1 g (34 mmol) p-nitrobenzyl-(6-fenylacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu, 7,8 g (37,4 mmol) N-chlorftalimidu a 12 ml propylenoxidu. Směs se 100 minut refluxuje při 103 °C a pak se začne destilace. Během 30 minut se oddestiluje celkem 170 mililitrů látky. Výsledná směs se ochladí na 0 až 5 °C. Získaný krystalický ftalimidový vedlejší produkt se pak odfiltruje. Filtrát se přidá do předem vychlazené směsi 8,5 ml chloridu cínitého v toluenu. Směs se míchá přes noc, a během této doby se nechá ohřát na teplotu místnosti. Výsledná pevná látka se odfiltruje a důkladně promyje toluenem. Pak se pevná látka rozpustí ve směsi 85 ml acetonu a 170 ml ethylacetátu. Roztok se pak extrahuje dvakrát 170 ml vody. Organická vrstva se oddělí, odpaří na poloviční objem, a ochladí na teplotu místnosti. Během této doby dojde ke krystalizaci. Sloučenina jmenovaná v nadpise, která tvoří produkt (4,0 g, 25 %) se izoluje filtrací.

B. Reakce v přítomnosti kysličníku vápenatého

Opakuje se reakce popsaná v odstavci A s tím rozdílem, že se do reakční směsi přidá kysličník vápenatý. Použije se následujících

množství látek: 48,5 g (100 mmol) p-nitrobenzyl-(6-fenylacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu, 48 g kysličníku vápenatého, 22 g N-chlorftalimidu, a 35 ml propylenoxidu. Získá se sloučenina uvedená v nadpise (14,9 g, 32,6 %).

Příklad 3

Příprava 2,2,2-trichlorethyl-(7-fenoxyacetamido-3-exomethylencefam-4-karboxylát)-1-oxidu

A. Reakce v nepřítomnosti kysličníku vápenatého

2 litry toluenu se suší destilačním oddělením 200 ml látky. Zahřívání se přeruší a přidá se 49,8 g (100 mmol) 2,2,2-trichlorethyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu a 20,4 g N-chlorftalimidu. Směs se zahřeje a pak se přidá 35 ml propylenoxidu. Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem při asi 103 °C po dobu asi 100 minut a pak se během 35 minut oddestiluje 705 ml směsi, přičemž teplota směsi vzroste na 103 až 110 °C. Směs se ochladí na 5 až 10 °C a pak se přefiltruje. Filtrát se přidá k předem ochlazené směsi 50 ml toluenu a 25 ml chloridu cíničitého. Výsledná směs krvavě červené barvy, která neobsahuje žádnou pevnou látku se míchá 15 minut. Během této doby se barva změní na blátovitě hnědou a vznikne malé množství pevné látky. Směs se míchá přes noc a pak se přefiltruje. Získá se světle hnědý filtrační koláč skládající se z drobtovitých částic. Koláč se rozpustí v ethylacetátu.

Ethylacetátový roztok se dvakrát promyje vodou. Organická vrstva se pak odpaří přes noc při teplotě místnosti a pak se k ní přidá methanol. Dojde ke krystalizaci. Směs se přefiltruje a promyje methanolem. Získá se 14,4 g (28,9 %) sloučeniny uvedené v nadpise.

B. Reakce v přítomnosti kysličníku vápenatého

Opakuje se reakce podle postupu A s tím rozdílem, že se k reakční směsi přidá 25 g kysličníku vápenatého. Získá se 18,6 g sloučeniny uvedené v nadpise (37,3 %).

Příklad 4

Příprava p-nitrobenzyl-(7-fenoxyacetamido-3-methylencefam-4-karboxylát)-1-oxidu (poloprovozní měřítka v aparatuře z nerezavé oceli)

A. Reakce v nepřítomnosti kysličníku vápenatého

Do 114 litrů nerezavého destilačního kotle se předloží 76 litrů toluenu. Toluén se vysuší destilačním oddělením asi 19 litrů des-

tilátů. Pak se oddestiluje dalších 14 litrů toluenu a 43 litrů toluenu zůstane v kotli. Zbývající toluén se pod dusíkem ochladí na asi 70 °C a přidá se 1,75 kg p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu. Směs se začne zahřívát a když její teplota dosáhne asi 85 °C, přidá se 1400 ml propylenoxidu. V zahřívání se pokračuje, až se směs začne vařit pod zpětným chladičem při teplotě refluxu 102 stupňů Celsia. V přibližně sedmiminutových intervalech se pak v 87,5 g dávkách přidá celkem 700 g N-chlorftalimidu. Před skončením přidávání N-chlorftalimidu se přidá 350 ml propylenoxidu. Dalších 175 ml propylenoxidu se přidá přibližně 1 hodinu po skončení přidávání N-chlorftalimidu. Směs se vaří 2,5 hodiny od prvního přidání N-chlorftalimidu pod zpětným chladičem při 100 až 102 °C.

Pak se směs o objemu 52,5 litru ochladí na asi 61 °C a zahájí se koncentrování směsi. Koncentrováním se objem směsi sníží na asi 38 litrů. Pak se směs přefiltruje do 114 litrového destilačního kotle vyloženého sklem, který obsahuje směs 875 ml chloridu cíničitého a 13 litrů toluenu, předchlazenou na -2 °C. Teplota vzroste na +14 °C a směs se chladí na 0 až 5 °C a míchá přes noc. Výsledná červená sraženina se odfiltruje a pevná látka se rozpustí ve směsi 8,75 litru acetonu a 17,5 litru ethylacetátu. Roztok se promyje 17,5 litry vody a pak 17,5 litry roztoku kuchyňské soli. Pak se roztok oddělí, zkoncentruje na 15,5 litru, ochladí na 0 až 5 °C a míchá přes noc. Výsledná směs se pak přefiltruje a oddělená pevná látka se promyje 1,75 litry ethylacetátu a vysuší při 45 až 50 °C. Získá se 389,6 g (23,7 %) sloučeniny uvedené v nadpise.

B. Reakce v přítomnosti kysličníku vápenatého

Reakce se provádí za v podstatě stejných podmínek jako jsou podmínky použité v odstavci A s tím rozdílem, že se N-chlorftalimid přidá v jedné dávce a reakce se provádí v 285 litrovém destilačním kotli z nerezavé oceli, do které se odměří a naváží následující množství látek:

144 litrů	toluenu (přečištěného dvojnásobnou destilací)
5,25 kg	kysličníku vápenatého
5,25 kg	p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu,
2415 g	N-chlorftalimidu,
4,2 litru	propylenoxidu,
2526 ml	chloridu cíničitého
	ve 39 litrech toluenu,
23,6 litru	acetonu
	a 52,5 litru ethylacetátu
105 litrů	vody.

Za použití podmínek uvedených v odstavci A se z těchto množství látek získá 2,47 kg (47,7 %) sloučeniny uvedené v nadpise.

Příklad 5

Příprava [p-nitrobenzyl-(7-fenoxyacetamido-3-methylencefam-4-karboxylát)]-1-oxidu (poloprovozní měřítka ve skleněné aparatuře)

A. Reakce v nepřítomnosti kyslíčnicku vápenatého

Do 114 litrového destilačního kotle vyloženého sklem se přidá 56 litrů toluenu. Toluenu se vysuší dvojnásobnou destilací, přičemž se oddělí asi 9 litrů destilátu. Směs se ochladí na teplotu místnosti a pak se propáchne dusíkem. Ze zbývajících toluenu se oddělí 17,5 litru destilátu, který slouží jako rozpouštědlo pro N-chlorftalimidovou reakční složku a 4,4 litru, kterých se použije pro oplachování při převádění látek do kotle. Zbýající toluen se zahřívá a když jeho teplota dosáhne asi 85 °C, přidá se 1,75 kg p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu. Po dosažení asi 90 °C se přidá 1400 ml propylenoxidu a pak 700 g N-chlorftalimidu v 17,5 litru toluenu v průběhu asi 70 minut. Během přidávání N-chlorftalimidového roztoku se přidá dalších 350 ml propylenoxidu. Po skončení přidávání N-chlorftalimidu se přidá dalších 175 ml propylenoxidu a pak dalších 150 ml propylenoxidu. Výsledná směs, která má teplotu varu asi 102 až 103 °C se vaří pod zpětným chladičem celkem 3 hodiny a 40 minut po prvním přidání N-chlorftalimidu. Pak se směs nechá zchladnout. Po dosažení asi 43 °C se směs za vakua zkoncentruje, až se objem sníží na asi 42 litrů.

Směs se přefiltruje a filtrát se přidá do 114 litrového destilačního kotle vyloženého sklem. Pak se ke směsi přidá 858 ml chloridu cíničitého a teplota směsi se zvýší ze 14 na 17 °C. Směs se míchá přes noc a během této doby vznikne červená sraženina. Sraženina se odfiltruje a promyje asi 4 litry toluenu. Červená sraženina se pak rozpustí v 8,75 litru acetonu. Pak se přidá ethylacetát (17,5 litru) a voda (17,5 litru). Výsledná směs se míchá a pak rozdělí. Organická vrstva se promyje 1,75 litru roztoku kuchyňské soli a pak se zkoncentruje na asi 16 litrů. Koncentrát se ochladí na 0 až 5 °C a pak se míchá přes noc. Výsledná směs se přefiltruje a oddělená pevná látka se promyje 1 litrem ethylacetátu a za vakua vysuší při 40 až 45 °C. Získá se 70,16 g (4,1 procenta) sloučeniny uvedené v nadpise.

B. Reakce v přítomnosti kyslíčnicku vápenatého

Do 760 litrového destilačního kotle vyloženého sklem se předloží 400 litrů toluenu

přečištěného dvojnásobnou destilací. K toluenu se přidá 14,6 kg kyslíčnicku vápenatého, 14,6 kg [p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)]-1-oxidu a 6,67 kg N-chlorftalimidu. Směs se zahřívá na 100 °C a přidá se 11,68 litru propylenoxidu během 4 minut. Směs se vaří asi 90 minut pod zpětným chladičem při teplotě 102 až 103 °C a pak se asi 45 minut koncentruje. Oddělí se asi 71 litrů látky a teplota směsi vzroste z asi 103 na asi 110 až 111 °C. Směs se pak ochladí na asi 95 °C a pak se přefiltruje do směsi 7,3 litru chloridu cíničitého v 108 litrech toluenu, ochlazené na -6 °C. Po skončení filtrace se přidá dalších 30 litrů toluenu, aby se usnadnilo úplné převedení směsi. Směs se nechá míchat přes noc při teplotě asi 17 až 20 °C. Výsledná pevná látka se odfiltruje a rozpustí v 73 litrech acetonu. K acetonovému roztoku se pak přidá 146 litrů ethylacetátu a pak 292 litry vody. Směs se míchá po dobu 5 minut a pak se rozdělí. Organická vrstva se za vakua zkoncentruje na asi 135 litrů, ochladí na 0 až 5 °C a udržuje přes noc při této teplotě. Výsledná směs se přefiltruje, pevná látka se oddělí, promyje 25 litry ethylacetátu a vysuší při 50 °C. Získá se 6,8 kg (46,9 %) sloučeniny jmenované v nadpise.

Příklad 6

Příprava p-nitrobenzyl-(7-fenoxyacetamido-3-methylencefam-4-karboxylát)-1-oxidu.

A. Reakce v nepřítomnosti kyslíčnicku vápenatého

2 litry toluenu se vysuší destilačním oddělením 200 ml destilátu. Zahřívání se přeruší a přidá se 50 g p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu a 23 g N-chlorftalimidu. Směs se zahřeje a přidá se 35 ml 1,2-epoxybutanu. Výsledná směs se vaří při asi 108 °C asi 78 minut pod zpětným chladičem a pak se 440 mililitrů směsi oddestiluje během 22 minut. Směs se ochladí na 10 °C a pak přefiltruje. Filtrát se přidá k předem ochlazené směsi asi 40 ml toluenu a 25 ml chloridu cíničitého. Výsledná směs má jasně červeně oranžovou barvu a obsahuje granulární sraženinu. Směs se míchá asi 1 hodinu za chlazení ledovou lázní a pak se přes noc míchá při teplotě místnosti. Směs se přefiltruje a filtrační koláč se rozpustí ve 150 ml methanolu. Roztok se 3,5 hodiny míchá a pak se ochladí přes noc v lednici. Získá se 22,8 g (45,6 %) sloučeniny uvedené v nadpise.

B. Reakce v přítomnosti kyslíčnicku vápenatého

Opakuje se reakce podle odstavce A s tou výjimkou, že se do reakční směsi přidá 25

gramů kysličníku vápenatého. Získá se 29,4 gramu (59,1 %) sloučeniny uvedené v nadpise.

Příklad 7

Příprava p-nitrobenzyl-(7-fenoxyacetamido-3-methylencefam-4-karboxylát)-1-oxidu

A. Reakce v nepřítomnosti kysličníku vápenatého

2 litry toluenu se vysuší destilačním oddělením 200 ml destilátu. Zahřívání se přeruší a přidá se 50 g p-nitrobenzyl-(6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-3-karboxylát)-1-oxidu a 15,2 g N-chlorsukcinimidu. Směs se zahřeje a přidá se 35 ml propylenoxidu. Výsledná směs se asi 100 minut vaří pod zpětným chladičem při asi 104 °C a pak se 725 ml směsi během 35 minut oddestiluje, přičemž teplota reakční směsi vzroste z asi 103 na 110,5 °C. Směs se ochladí na 10 °C

a pak přefiltruje. Filtrát se přidá k předem vychlazené směsi 50 ml toluenu a 25 ml chloridu cílničitého.

Směs se míchá přes noc a pak 10 minut při 5 až 10 °C. Nakonec se směs přefiltruje. Oddělená pevná látka se rozpustí ve směsi 250 ml acetonu a 500 ml ethylacetátu. Roztok se promyje 500 ml vody a odpaří na asi poloviční objem. Ke krystalizaci nedojde. Směs se naočkuje vzorkem sloučeniny uvedené v nadpise a uloží do lednice. Ke krystalizaci však nedojde ani s použitím očkovacího krystalu po 3 dnech chlazení.

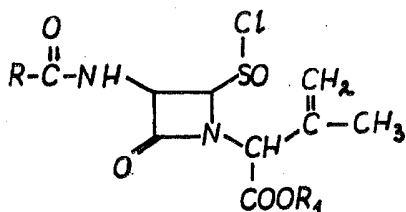
Výtěžek produktu je velmi nízký, pravděpodobně podstatně méně než 20 %.

B. Reakce v přítomnosti kysličníku vápenatého

Opakuje se reakce podle odstavce A s tím rozdílem, že se do reakční směsi přidá 25 gramů kysličníku vápenatého a použije se 16,6 g N-chlorsukcinimidu. Získá se sloučenina uvedená v nadpise (23,35 g, 46,7 %).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-chlorsulfinylazetidinu-4-onů obecného vzorce



kde

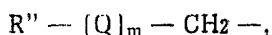
R₁ představuje C₄ až C₆ terc.alkyl-, butyl-, benzyl-, 4-methoxybenzyl-, C₂ až C₆ alkanoyloxymethyl-, 2-jodethyl-, 4-nitrobenzyl-, fenacyl-, p-halogenfenacyl-, dimethylallyl-, 2,2,2-trihalogenethyl-, sukcinimidoethyl-, ftalimidomethyl-, benzhydryl- nebo difenylmethylskupinu,

R představuje

a) vodík, C₁ až C₃ alkyl-, halogenmethyl-, kyanmethyl-, benzyloxy-, 4-nitrobenzyloxy-, terc.butyloxy-, 2,2,2-trichlorethoxy-, 4-methoxybenzyloxy-, 3-(2-chlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-ylskupinu,

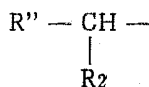
b) skupinu R', přičemž R' představuje fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 nebo 2 atomy halogenu, chráněnou hydroxyskupinu, nitro-, kyano-, trifluormethyl-, C₁ až C₄ alkyl- nebo C₁ až C₄ alkoxy-skupinu,

c) skupinu obecného vzorce



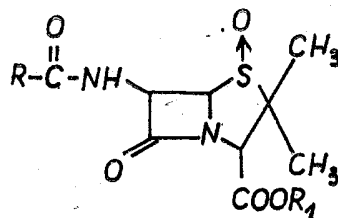
kde R'' představuje skupinu R' definovanou shora, 1,4-cyklohexadienyl-, 2-thienyl-, nebo 3-thienylskupinu, m je číslo 0 nebo 1 a Q znamená atom kyslíku nebo síry s tou podmínkou, že když m znamená číslo 1, R'' znamená skupinu R' nebo

d) skupinu obecného vzorce



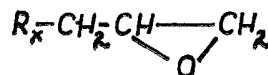
kde R'' má shora uvedený význam a R₂ představuje chráněnou hydroxyskupinu nebo chráněnou aminoskupinu

reakcí penicilinsulfoxidu obecného vzorce



kde

R a R₁ mají shora uvedený význam s N-chlorhalogenačním činidlem při teplotě od asi 75 do asi 135 °C v inertním rozpouštědle za bezvodých podmínek a za přítomnosti epoxidové sloučeniny obecného vzorce



kde

R_x představuje vodík nebo methylskupinu, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti kysličníku vápenatého.

2. Způsob podle bodů 1 vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti 100 až 500 gramů kysličníku vápenatého na mol penicilinsulfoxidu.