

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197218

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 205/08

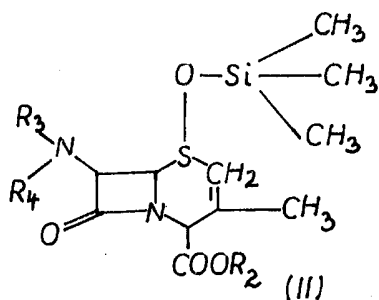
[22] Přihlášeno 10 05 73
[21] (PV 3703-77)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 10 05 72
(252078) a od 12 04 73 (349876)
Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 31 07 79
[45] Vydáno 15 05 83

[72]
Autor vynálezu CHOU TA-SEN, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

[73]
Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

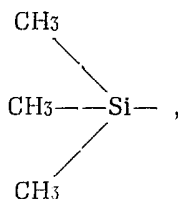
(54) Způsob výroby nových silylesterů azetidin-2-sulfenátů

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových silylesterů azetidin-2-sulfenátů obecného vzorce II



kde

R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 nových silylesterů azetidin-2-sulfenátů obecného vzorce

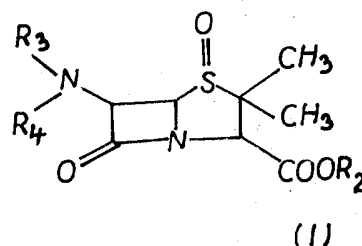


R₃ znamená atom vodíku a

2

R₄ znamená atom vodíku, fenylacetyl nebo fenoxycetyl,

nebo spolu R₃ a R₄ společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, tvoří ftalimidoskupinu, nebo 2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-fenylimidazolidin-1-yl, vyznačující se tím, že se zahřívá sulfoxid penicilinu obecného vzorce I



kde

R₂, R₃ a R₄ mají svrchu uvedený význam, v inertním, bezvodém rozpouštědle na teplotu 75 až 150 °C s vyloučením kyselého prostředí a za přítomnosti silylačního činidla, a to N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, N-trimethylsilylacetamidu, trimethylchlorsilanu, hexamethyldisilazanu nebo směsi těchto činidel.

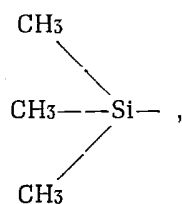
Semisyntetická výroba 7-acylamidodes-acetoxycefalosporinového antibiotika z penicilinového výchozího materiálu má velkou

důležitost od vynálezu Morina a Jacksona (US patent č. 3 275 626), kteří popisují způsob přeměny esteru sulfoxidu penicilinu na ester kyseliny desacetoxycefalosporanové. Další zlepšení tohoto způsobu bylo navrženo Robinem D. G. Cooperem v britském patentu č. 1 204 972. V tomto spisu se popisuje použití některých terciárních karboxamidů nebo některých terciárních sulfonamidů jako rozpouštědel (britský patent 1 204 394). Oba tyto způsoby jsou spojeny se zahříváním a způsobují, že sulfoxid penicilinu ve formě esteru se s daleko větší selektivitou převádí na odpovídající estery desacetoxycefalosporinu, přičemž je přece jen možno použít nižších teplot. V US patentu číslo 3 591 585 se popisuje zlepšení Cooperova způsobu tím, že se tato přeměna provádí zahříváním za kyselých podmínek a za přítomnosti terciárního karboxamidu. Tento způsob je ještě možno dále zlepšit tak, že se reakce provádí za přítomnosti kyseliny sulfonové a za přítomnosti prostředku, kterým je možno odstranit vodu, která vzniká v reakční směsi a brzdí reakci.

Mechanismem, který je předpokládán v US patentu č. 3 275 626 pro přeměnu sulfoxidu penicilinu ve formě esteru na ester kyseliny desacetoxycefalosporanové, je tvorba sulfenové kyseliny s následným rozštěpením vazby S—C₂. Mechanismus byl nyní podrobněji zjištěn a dále bylo prokázáno [R. D. G. Cooper, J. A. C. S. **92**, (1970), str. 5010 až 5011], že v podmínkách, ve kterých reakce probíhá, se vytváří tepelný rovnovážný stav mezi výchozím sulfoxidem a meziproductem, kterým je sulfenová kyselina. Jedním přístupem, kterým by bylo možno dosáhnout dovršení přeměny, by bylo převést nestálou kyselinu sulfenovou, která je meziproductem reakce na stálý a izolovatelný meziproduct. Tento meziproduct by pak bylo možno po izolaci převést na odpovídající desacetoxycefalosporin a bez izolace by pak bylo možno dále provést prakticky okamžitou přeměnu na odpovídající desacetoxycefalosporin.

Nové silylestery mají dostatečnou stálost k tomu, aby je bylo možno izolovat a popsat. Ve svrchu uvedeném vzorci je atom křemíku vázán na tři methylové skupiny.

Skupina R₂ ve svrchu uvedeném vzorci je ochranná skupina pro karboxyl. Výhodnými ochrannými skupinami jsou například alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, 2,2,2-trihalo-genethyl, nitrobenzyl nebo zbytek obecného vzorce

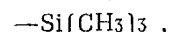


Nové silylestery jsou meziproducty pře-

měny sulfoxidu penicilinu na desacetoxycefalosporin. Jak bylo uvedeno Morinem a spolupracovníky v Journal of the American Chemical Society **91** (1969), str. 1401—1407, expanze kruhu penicilinu na cefalosporin zahrnuje v sobě oxidační štěpení vazby mezi sírou a uhlíkem za vzniku meziproductu, kterým je labilní sulfenová kyselina, která má dvojnou vazbu na uhlíkovém atomu v poloze 2. Tento meziproduct se pak mění na výslednou sloučeninu, 3-cefemcefalosporin, uzavřením kruhu. Vzhledem k rovnovážnému stavu reakce je možné, aby se nestálá kyselina sulfenová buď uzavřením kruhu změnila na výsledný cefalosporin, nebo se vrátila na penicilinovou strukturu. Z tohoto důvodu by bylo velmi výhodné převést tento meziproduct do tvaru stálého derivátu, který by pak bylo možno uvést do další reakce za vzniku žádaného cefalosporinu.

Způsob podle vynálezu lze zřetelně odlišit od dřívějších způsobů, v nichž se také užívalo sloučenin s obsahem křemíku v souvislosti se sulfoxidem penicilinu. Například v publikaci Gutowski, Tetrahedron Letters, **21** (1970), str. 1779—1782, se popisuje epimerizace esterů sulfoxidu penicilinu při reakci se silylačním činidlem při teplotě místnosti v průběhu několika dní. V belgickém patentu č. 763 104 je popsán způsob reakce sulfoxidu penicilinu jeho zahříváním na teplotu nižší než 160 °C v bezvodém prostředí a za přítomnosti sloučeniny, která obsahuje křemík a atom halogenu a za přítomnosti alespoň jedné dusíkaté zásady, která je přítomna v množství alespoň 5 molů na 1 mol sulfoxidu.

Při provádění způsobu podle vynálezu je možno užít silylačního činidla, kterým je možno dosáhnout silylaci meziproductu sulfonové kyseliny, která se vytvoří při štěpení sulfoxidu penicilinu teplem. Takové činidlo obsahuje alespoň jednu skupinu obecného vzorce



a mimoto by měla taková skupina být v molekule tohoto činidla v takové poloze, aby ji bylo možno snadno odštěpit při reakčních podmínkách a tím vytvořit silylester-azetidin-2-sulfenátu. Je možno užít i směsi těchto činidel. S výhodou lze užít takové směsi, v níž každé z těchto činidel dá vznik téže ochranné skupině. Výhodnými činidly jsou N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid, N-trimethylsilylacetamid, trimethylchlorsilan, hexamethyldisilazan nebo směsi těchto činidel.

Přeměna sulfoxidu penicilinu na silylester azetidin-2-sulfenátu se dovrší zahříváním sulfoxidu se zvoleným silylačním činidlem na teplotu 75 až 150 °C. Zahřívání sulfoxidu se provádí v inertním, v podstatě bezvodém rozpouštědle. Lze použít jakéhokoli rozpouštědla, které je inertní k sulfoxidu penicilinu a k silylačnímu činidlu a které má dostatečně vysokou teplotu varu, aby

bylo možno dosáhnout nutné reakční teploty. Vhodnými rozpouštědly jsou benzen, toluen, acetonitril, dioxan, dimethylformamid, dimethylacetamid apod. Lze rovněž užít směsí těchto rozpouštědel.

Reakční směs s obsahem sulfoxidu penicilinu se zahřívá za přítomnosti silylačního činidla na svrchu uvedenou teplotu po dobu nutnou k provedení přeměny. Tato doba může být velmi krátká i delší podle použitých reakčních složek. Obecně se směs zahřívá na 0,5 až 24 hodin. Zahřívání pravděpodobně napomáhá rozštěpení vazby mezi atomem síry a atomem uhlíku v poloze 2 za vzniku meziproductu typu kyseliny sulfenové, který je schopen reagovat se silylačním činidlem. Tím vzniká působením silylačního činidla stálý silylester tohoto meziproductu, který patří k novým sloučeninám, zahrnutým do předmětu tohoto vynálezu.

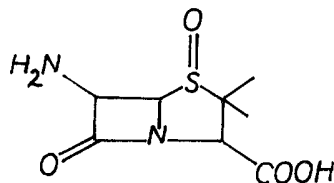
Protože pro každou skupinu kyseliny sulfenové je nutno užít jednu silylovou skupinu, je nutno užít alespoň stejné molární množství činidla jako sulfoxidu penicilinu. Některá činidla mají takovou strukturu, že poskytují 2 nebo více silylových skupin jedné molekuly. V souvislosti s tím je pak možno užít menší molární množství těchto činidel. Obecně se užívá přebytku 1,1 až 4 ekvivalenty činidla na 1 ekvivalent sulfoxidu penicilinu. Jak bude dále vysvětleno, některé výchozí sulfoxidy penicilinu mohou mít další skupiny, na kterých může probíhat silylace. V těchto případech je pak nutno užít další ekvivalent silylových skupin navíc pro každou z uvedených skupin, na nichž může k silylaci dojít.

K výrobě silylesteru podle vynálezu lze užít kteréhokoli ze svrchu uvedených silylačních činidel. Je však nutno se vyvarovat silně alkalické reakce, jinak by mohlo dojít k rozštěpení β -laktamového kruhu. Z tohoto důvodu je nutno provádět zvláště opatrně postup v těch případech, kde se jako silylačního činidla užívá silazanu. Protože použití silazanu má za následek vznik amoniaku v průběhu reakce, je třeba zajistit okamžitou neutralizaci takto vzniklého amoniaku. To je možno provádět tak, že se k reakční směsi přidá malé množství kyseliny, která reaguje s amoniakem v okamžiku jeho vzniku. Stejněho výsledku je možno dosáhnout tak, že se užije jako silylačního činidla směs silazanu a halogensilanu. Halogensilan uvolňuje halogenovodík jako vedlejší produkt tvorby esteru a tento halogenovodík reaguje s amoniakem, vznikajícím ze silazanu.

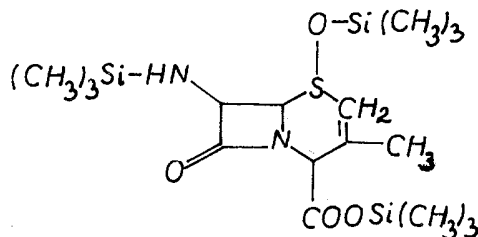
V případě, že se užije jako silylačního činidla halogensilanu, je vzhledem ke vzniku halogenovodíku také nutná opatrnost, protože za kyselých podmínek by mohlo dojít k okamžitému uzavření kruhu. Aby nemohlo dojít k této možnosti, je výhodné užít směs činidel, která obsahuje dostatečné množství silazanu k neutralizaci halogenovodíku vznikajícího amoniakem.

Silylester, který je meziproductem reakce, může být izolován z reakční směsi.

Jak již bylo uvedeno, výchozí látkou pro postup podle vynálezu je sulfoxid kyseliny 6-aminopenicilanové (APA).



V případě použití této výchozí látky jsou možné tři body pro silylaci. Způsobem podle vynálezu bude nyní připraven stabilní silylester, který je meziproductem této reakce a který vznikne štěpením výchozí sloučeniny. Meziproduct má vzorec



Způsobem podle vynálezu tedy vzniká z výchozí látky meziproduct, jehož aminogrupa i karboxylová skupina jsou vhodným způsobem chráněny. Je zřejmé, že poměr silylačního činidla k výchozímu sulfoxidu musí být takový, aby silylační činidlo přivádělo alespoň 3 silylové skupiny na každou molekulu výchozí látky.

Je rovněž možno užít jako výchozí látky sulfoxidu penicilinu, který má buď volnou aminogrupu v poloze 6, nebo volnou karboxylovou skupinu v poloze 3. V těchto případech bude požadovaný poměr silylačního činidla k sulfoxidu penicilinu takový, aby toto činidlo přivádělo alespoň dvě silylové skupiny na každou molekulu sulfoxidu.

V případě, že R_3 znamená atom vodíku, je vysoce výhodné, aby R_4 mělo význam fenylacetylové nebo fenoxycetylové skupiny.

V dříve známých publikacích jsou popsány tisíce penicilinových sloučenin. Jakýkoli sulfoxid těchto penicilinových sloučenin je možno zásadně užít jako výchozí látku při provádění způsobu podle vynálezu, přičemž tyto látky lze snadno získat známými způsoby. Například penicilin G (benzylpenicilin) nebo penicilin V (fenoxymethylpenicilin) lze převést na odpovídající sulfoxidy, které pak mohou být užity jako výchozí látky při provádění způsobu podle vynálezu. Penicilin G i penicilin V lze získat biosynteticky nebo izolací z přírodních kmenů a oba tyto deriváty lze odštěpit na 6-APA, která může být ihned oxidována a užita jako výchozí látka při provádění způsobu po-

dle vynálezu. Tato sloučenina může být sama oxidována nebo acylována v poloze 6 a/nebo esterifikována v poloze 3 známým způsobem za vzniku základních penicilínových struktur, jejich sulfoxidy lze rovněž užít jako výchozí látky.

Vynález bude ilustrován následujícími příklady.

Příklad 1

Do tříhrdlé baňky o obsahu 50 ml se vneše 752 mg (2 mmoly) 6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu. Do baňky se pak přidá 10 ml benzenu, 0,26 ml (2 mmoly) trimethylchlorsilanu a 0,21 ml (1 mmol) hexamethyldisilazanu. Výsledná směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 16 hodin na teplotu 78 až 80 °C. Reakční směs se pak odpaří ve vakuu na odparek, který obsahuje přibližně kvantitativní výtěžek trimethylsilyl-3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-methoxykarbonyl-2'-methyl-2'-propenyl)azetidin-2-sulfenátu.

Analýza pro $C_{20}H_{24}N_2O_6Si$:

vypočteno:

53,57 % C, 5,39 % H, 6,25 % N,

nalezeno:

53,76 % C, 5,55 % H, 6,42 % N.

$[\delta]_D^{27} = -164,4^\circ$ (benzen).

UV_{max}:

220 nm ($\lambda = 47\,200$),

291 nm ($\lambda = 10\,500$).

IR: 2990, 2930, 1770, 1760, 1735, 1715, 1390, 1245, 874, 845 a 705 cm^{-1} .

NMR (δ):

0,05 (s, 9H),

2,04 (s, 3H),

3,84 (s, 3H),

5,07 (dvě překrývající se s),

5,20 (6s, 1H),

5,84 (s, AB, 2H),

7,86 (m, 4H).

MS m/e: 448, 433, 359, 327, 299, 293, 262, 239, 204, 187, 172, 160, 113, 104, 89, 73.

Příklad 2

K suspenzi 376 mg methyl-6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu v 10 ml benzenu se přidá 0,25 ml N,O-bis-(trimethylsilyl)acetamidu. Výsledná reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu přibližně 78 °C přibližně 22 hodin. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a odpaří ve vakuu za vzniku hnědého pryžovitého produktu, který v NMR spektru má očekávané údaje, potvrzující vznik trimethylsilylesteru jako meziproductu.

Příklad 3

Do tříhrdlé baňky o obsahu 50 ml se vneše 752 mg (2 mmoly) methyl-6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu v 10 ml benzenu. K výsledné směsi se přidá 0,26 ml (2 mmoly) trimethylchlorsilanu a 0,21 ml (1 mmol) hexamethyldisilazanu. Výsledná směs se zahřívá pod zpětným chladičem přes noc, pak se směs zchladí na teplotu místnosti a odpaří ve vakuu, čímž vznikne čirá velmi viskózní kapalina. Tato kapalina byla zkoumána v IR světle na přítomnost β -laktamového kruhu. Hmotové spektrum prokázalo následující hodnoty m/e:

448, 433, 389, 327, 359, 299, 293, 262, 239, 204, 187, 172, 160, 152, 130, 120, 113, 104, 89 a 73.

NMR spektrum rovněž potvrdilo očekávanou strukturu trimethylsilylesteru jako meziproductu.

Příklad 4

Směs 752 mg (2 mmoly) methyl-6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu, 393 mg (3 mmoly) N-trimethylsilylacetamidu a 10 ml benzenu se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 78 °C přibližně 16 hodin. Reakční směs se pak zchladí na teplotu místnosti a odpaří ve vakuu na pevnou látku skelného vzhledu. NMR tohoto odparku mělo charakter trimethylsilylesteru.

Příklad 5

Do tříhrdlé baňky o obsahu 50 ml se vneše 994 mg (2 mmoly) p-nitrobenzyl-6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu, 10 ml benzenu, 0,26 (2 mmoly) trimethylchlorsilanu a 0,21 ml (1 mmol) hexamethyldisilazanu. Reakční směs se zahřívá za stálého míchání pod zpětným chladičem na teplotu 78 až 80 °C přibližně 16 hodin. Pak se oddělí malé množství vytvořené pevné látky filtrací. Filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá pryžovitý produkt žluté barvy, který při IR a NMR analýze je totožný s trimethylsilyl-3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-p-nitrobenzyloxykarbonyl-2'-methyl-2'-propenyl)azetidin-2-sulfátem.

NMR (CDCl_3) (δ):

0,05 (s, 9H),

2,09 (s, 3H),

5,14 (s, 1H),

5,33 (dvě překrývající se s, 2H),

5,37 (s, 2H),

5,97 (s, 2H),

7,86 (s, 4H),

7,91 (q, 4H, J = 90 a 40).

IR (CHCl_3): 3050, 2960, 1840, 1785, 1725, 1640, 1500, 1100 a 846 cm^{-1} .

Příklad 6

K 50 ml benzenu se přidá 1,75 g (5 mmolů) 6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylové kyseliny, 1,3 ml (10 mmolů) trimethylchlorsilanu a 1,05 ml (5 mmolů) hexamethyldisilazanu. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 78 až 80 °C 4,5 hodiny. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a odpaří ve vakuu, čímž se získá odparek, sestávající v podstatě z trimethylsilyl-3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-trimethylsilyloxykarbonyl-2'-methyl-2'-propenyl)azetidín-2-sulfenátu v přibližně kvantitativním výtěžku.

Analýza pro $C_{22}H_{30}N_2O_6Si_2$:

vypočteno:

52,15 % C, 5,97 % H, 5,53 % N, 6,32 % S,

nalezeno:

51,98 % C, 5,85 % H, 5,58 % N, 6,18 % S.

$[\delta]_D^{27} = -45,5^\circ$ (benzen).

IR ($CHCl_3$): 3010, 2960, 1795, 1775, 1740, 1725, 1382, 1250, 1063, 844 a 707 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) (δ):

0,05 (s, 9H),
0,37 (s, 9H),
2,05 (s, 3H),
5,01 (s, 1H),
5,12 (s, 1H),
5,20 (s, 1H),
5,84 (s, AB, 2H),
7,84 (m, 4H).

MS m/e: 506, 491, 416, 401, 388, 300, 299, 232, 230, 204, 187, 160, 147, 132, 114, 104, 73.

Příklad 7

Do tříhrdlé baňky o obsahu 250 ml se vneše 50 ml benzenu, 2,6 g (přibližně 20 mmolů) N-trimethylsilylacetamidu a 1,75 g (5 mmolů) 6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylové kyseliny. Směs se míchá 5 minut, po této době přejdou všechny látky do roztoku. Pak se směs pomalu zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 80 °C a na této teplotě se udržuje 5 minut. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, v této době dojde k vykrystalování malého množství pevné látky, která se oddělí filtrací a filtrát se odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získá odparek, který se podrobí NMR analýze, která potvrzuje, že jde o trimethylsilyl-3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-trimethylsilyloxykarbonyl-2'-methyl-2'-propenyl)azetidín-2-sulfenát.

Příklad 8

K roztoku 380 mg (1 mmol) methyl-6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-1-

-oxid-3-karboxylátu v 15 ml bezvodého toluenu, udržovaného na teplotě 40 °C se přidá 330 mg (přibližně 2 mmoly) N-trimethylsilylacetamidu a 0,023 ml (přibližně 0,2 mmolu) trimethylchlorsilanu. Výsledná směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu přibližně 111 °C přibližně 5 hodin. Reakční směs se pak zchladí na teplotu místnosti a odpaří ve vakuu, čímž se získá pryzovitá pevná látka hnědé barvy. NMR analýzou byla potvrzena přítomnost trimethylsilyl-3-fenoxyacetamido-4-oxo-1-(1'-methoxykarbonyl-2'-methyl-2'-propenyl)azetidín-2-sulfenátu.

NMR ($CDCl_3$):

0,05 (s, 9H),
2,04 (s, 3H),
3,75 (s, 3H),
4,54 (s, 2H),
5,07 (s, 2H),
5,47 (s, 1H),
5,67 (q, J = 4,5 a 8,0, 1H),
6,17 (d, J = 4,5, 1H),
7,85 (d, J = 8,0, 1H).

Příklad 9

K 25 ml směsi 60 % toluenu a 40 % acetonitrilu se přidá 1,25 g (2,5 mmolu) p-nitrobenzyl-6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu, 1,0 g (7,5 mmolu) N-trimethylsilylacetamidu a 0,19 ml (1,5 mmolu) trimethylchlorsilanu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 87 °C a na této teplotě se udržuje 20 hodin, čímž se jako žádaný meziprodukt získá methylsilylester.

Příklad 10

Ke směsi 25 ml benzenu a 18 ml dimethylacetamidu se přidá 2,5 g (5 mmolů) p-nitrobenzyl-6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu, 2 g (přibližně 15 mmolů) N-trimethylsilylacetamidu a 0,19 ml (1,5 mmolu) trimethylchlorsilanu. Reakční směs se zahřívá na teplotu varu 91 °C pod zpětným chladičem a na této teplotě se udržuje přibližně 20 hodin. Po této době se směs zchladí na teplotu místnosti, čímž se získá žádaný trimethylsilylester.

Příklad 11

Ke směsi 25 ml dimethylacetamidu a 62 ml bezvodého toluenu se přidá 1,31 g (10 mmolů) N-trimethylsilylacetamidu a 5,0 g (10 mmolů) p-nitrobenzyl-6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu. Směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 118 °C 0,5 hodiny, načež se výsledný světlehnědý roztok zchladí na 80 °C, čímž se získá žádaný trimethylsilylester.

Příklad 12

Ke směsi 50 ml benzenu a 37,5 ml dimethylacetamidu se přidá 5,0 g (10 mmolů) p-nitrobenzyl-6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu. K výslednému roztoku se přidá 1,26 ml (10 mmolů) trimethylchlorsilanu a 1,05 ml (5 mmolů) hexamethyldisilazanu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 95 °C 14,5 hodiny a výsledná tmavě červená směs se pak zchladí na teplotu místnosti, čímž se získá žádaný trimethylsilylester.

Příklad 13

Směs 5,0 g (10 mmolů) p-nitrobenzyl-6-fenoxyacetamido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu v 60 ml dioxanu se důkladně promísí a zahřeje na teplotu 40 °C. K teplé směsi se přidá 1,26 ml (10 mmolů) trimethylchlorsilanu a 1,05 ml (5 mmolů) hexamethyldisilazanu. Výsledná směs se pomalu zahřívá na teplotu 100 °C a na této teplotě se udržuje 5 hodin, v této době se barva roztoku změní ze světležluté na světlehnědou. Pak se směs zchladí na teplotu 40 °C, čímž se získá žádaný trimethylsilylester.

Příklad 14

Roztok 1,41 g (3 mmolů) p-nitrobenzyl-6-fenylacetamido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylátu ve 30 ml dioxanu se promíchá a k výslednému roztoku se přidá 17 ml bezvodého benzenu a pak 730 mg (4,5 mmolů) N-trimethylsilylacetamidu a 0,06 ml trimethylchlorsilanu. Výsledná směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 84 °C 16 hodin. Pak se roztok zchladí, čímž se získá žádaný trimethylsilylester.

Příklad 15

Ke 20 ml dioxanu se přidá 700 mg (3 mmolů) 6-aminopenicilanové kyseliny ve formě sulfoxidu a výsledná směs se zahřívá na 60 °C. K zahřátému roztoku se přidá malá kapka kyseliny trifluoroctové a pak 1,3 g (přibližně 10 mmolů) N-trimethylsilylacetamidu. Kyselina trifluoroctová se přidává k neutralizaci triethylaminu, který může být přítomen jako nečistota v N-trimethylsilylacetamidu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu varu přibližně 3 hodiny, v této době se barva směsi změní na červenohnědou, avšak směs zůstane čirá. Směs se pak odpaří ve vakuu za vzniku červenohnědého prýžovitého produktu.

Příklad 16

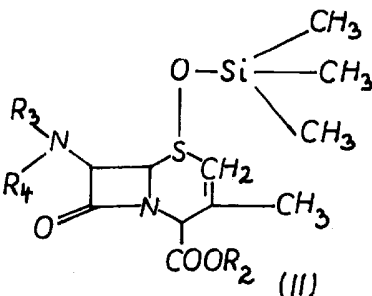
K 90 ml bezvodého benzenu se přidá 3,5 g (10 mmolů) kyseliny 6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylové a 5 g destilovaného N-trimethylsilylacetamidu. Směs se míchá při teplotě místnosti 15 minut a pak se zahřívá na teplotu varu 80 až 82 °C pod zpětným chladičem a míchá se dalších 5 hodin. Pak se směs zchladí, čímž se získá žádaný trimethylsilylester.

Příklad 17

K míchané směsi 1,75 g (5 mmolů) kyseliny 6-ftalimido-2,2-dimethylpenam-1-oxid-3-karboxylové ve 45 ml benzenu se přidá 1,3 ml (10 mmolů) trimethylchlorsilanu a 1,05 ml (5 mmolů) hexamethyldisilazanu. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu 80 °C 5 hodin. Výsledná směs s obsahem žádaného trimethylsilylesteru se přímo užije k výrobě cefalosporinu.

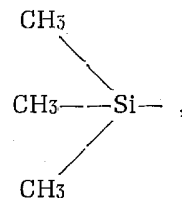
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových silylesterů azetidin-2-sulfenátů obecného vzorce II



kde

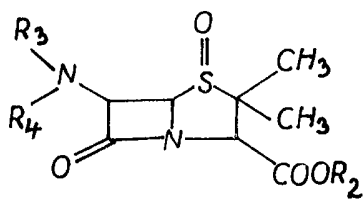
R₂ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, 2,2,2-trihalogenethyl, nitrobenzyl nebo zbytek vzorce



R₃ znamená atom vodíku, a

R₄ znamená atom vodíku, fenylacetyl nebo fenoxyacetyl

nebo spolu R₃ a R₄ společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří ftalimidoskupinu, nebo 2,2-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-fenylimidazolidin-1-yl, vyznačující se tím, že se zahřívá sulfoxid penicilinu obecného vzorce I



(I)

kde

R₂, R₃ a R₄ mají svrchu uvedený význam, v inertním, bezvodém rozpouštědle na teplotu 75 až 150 °C s vyloučením kyselého prostředí a za přítomnosti silylačního čini-

dla, a to N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, N-trimethylsilylacetamidu, trimethylchlor-silanu, hexamethyldisilazanu nebo směsi těchto činidel.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k jeho provádění užije sulfoxid penicilinu, v němž R₄ je atom vodíku, fenylacetyl nebo fenoxycetyl nebo tvoří R₃ a R₄ spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, ftalimidoskupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije sulfoxidu penicilinu, v němž R₃ a R₄ tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 2,2'-dimethyl-3-nitroso-5-oxo-4-fenylimidazolidin-1-yl.