



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207655

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 513/04

(22) Přihlášeno 17 02 76
(21) (PV 7629-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 21 02 75
(22229) Japonsko

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 06 84

(72) Autor vynálezu

TSUJI TERUJI, TAKATSUKI, HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO, YOSHIOKA MITSURU,
TOYONAKA, NARISADA MASAYUKI, IBARAKI, TANIDA HIROSHI, KOMENO TAICHIRO,
OSAKA a NAGATA WATARU, NISHINOMIYA (JAPONSKO)

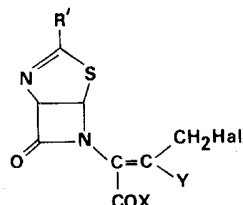
(73) Majitel patentu

SHIONOGI & Co., Ltd., OSAKA (JAPONSKO)

(54) Způsob přípravy halogenovaných 7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo-
[3,2,0]hept-2-enů

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy halogenovaných 7-oxo-4-thia-2,6-diazabi-
cyklo[3,2,0]-hept-2-enů obecného vzorce Ib



(Ib)

kde

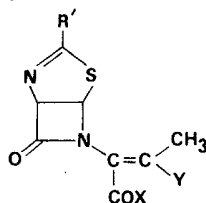
R' je benzyl nebo fenoxymethyl,

Y je 1-morfolinyl a 1-piperidinyl,

X je 2,2,2-trichlorethoxyskupina, benzyloxyskupina, p-nitrobenzyloxyskupina, difenyl-
methoxyskupina a

Hal je atom halogenu,

který se vyznačuje tím, že se halogenuje sloučenina obecného vzorce IIb



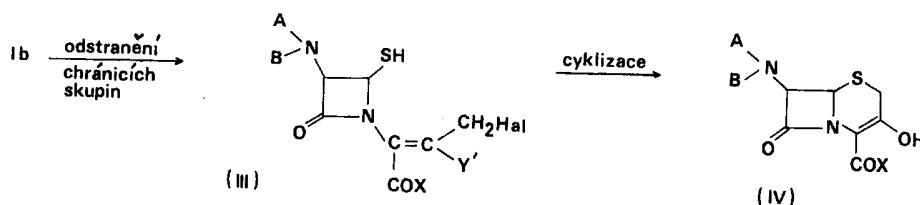
(IIb)

kde R', X a Y mají výše uvedený význam,

207655

reakcí s alespoň jedním molárním ekvivalentem molekulárního halogenu, N-halogenamidu nebo N-halogenimidu jakožto halogenačními činidly v halogenovaném uhlovodíku, jako je například dichlormethan, chloroform nebo chlorid uhličitý, v etheru, jako je například tetrahydrofuran, nebo v di-nižší alkyl-nižší alkanamidu, jako je například dimethylformamid nebo v jejich směsi při teplotě -50°C až $+50^{\circ}\text{C}$.

Sloučeniny obecného vzorce Ib jsou nové sloučeniny, které jsou cennými meziprodukty pro přípravu Δ^3 -cefemů (IV) podle následujícího reakčního schématu.



kde R' , Hal, X a Y mají význam uvedený výše a Y' je hydroxylová skupina a A a B jsou atomy vodíku nebo skupina chránící aminoskupinu.

Ve výše uvedených vzorcích je ABN skupina aminoskupina nebo substituovaná aminoskupina. Uvedená substituovaná aminoskupina může být acylaminoskupina, hydrokarbylaminoskupina, hydrokarbylidenaminoskupina, silylaminoskupina, sulfenylaminoskupina nebo obdobné běžné chránící skupiny obsahující do 20 atomů uhlíku, používané v chemii cefalosporinů nebo penicilinů.

Příklady acylů v těchto acylaminoskupinách jsou anorganické acyly, jako jsou uhlikaté acyly (například alkoxykarbonyl, arylalkoxykarbonyl nebo aryloxykarbonyl), sírový acyl, fosforečný acyl (například dialkoxyfosfynyl, dialkoxythiofosfynyl, nebo alkoxyaminofosforyl) a organické acyly, jako je alkanoyl, cykloalkanoyl, arylalkanoyl, aroyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl nebo alkylfosfonyl. Tyto skupiny mohou být tam, kde je to možné, přerušeny heteroatomem v řetězci nebo mohou být nenasycené nebo substituované, například atomem halogenu (například fluoru, chloru nebo bromu), dusíkatými funkčními skupinami (například aminoskupinou, hydrazinoskupinou, azidoskupinou, alkylaminoskupinou, alkylidenaminoskupinou, acyliminoskupinou, iminoskupinou, nebo nitroskupinou), kyslíkovými funkčními skupinami (například hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, arylalkoxyskupinou, aryloxyskupinou, acyloxyskupinou nebo oxoskupinou), sirnými funkčními skupinami (například merkaptoskupinou, silylthioskupinou, arylalkylthioskupinou, arylthioskupinou, acylthioskupinou, thioxoskupinou, sulfo skupinou, sulfonylskupinou, sulfinylskupinou, alkoxysulfonylskupinou nebo aryloxysulfinylskupinou), uhlikatými funkčními skupinami (například alkylem, alkenylem, arylalkylem, aroylem, karboxyskupinou, karbonylskupinou, karbamoylem, alkanoylem, aroylem, aminoalkylem, arylalkanoylem, nebo kyanoskupinou) nebo fosforečnými funkčními skupinami (například fosfonoskupinou nebo fosforylskupinou). A a B mohou též dohromady tvořit diacylovou skupinu vicesytné kyseliny (například ftaloylskupinu, pyridin-2,3-dikarbonylskupinu, maleinoylskupinu nebo sukcinoylskupinu).

Výhodnějšími skupinami tohoto acylu mohou být acyly penicilinového postranního řetězce (například fenylacetyl, fenoxycetyl, heptanoyl) nebo acyly, které jsou převeditelné na skupiny výhodné pro antibakteriální účinek konečných produktů (například atom vodíku, N-terc.butoxy-2-fenylglycinaminoskupinu, alfa-(1-karbomethoxy-1-isopropen-2-yl)-amino-alfa-fenylglycyl, 4-fenyl-2,2-dimethyl-5-exo-1,3-dimidazolidin-1-yl, alfa-difenylmethoxykarbonyl-alfa-fenylacetamidoskupinu).

Uhlovodíkové skupiny, které mohou být reprezentovány symboly A a/nebo B mohou být snadno odštěpitelné alifatické uhlovodíkové skupiny obsahující od 1 do 20 atomů uhlíku (například alkyl, alkenyl, arylalkyl nebo jiné alifatické uhlovodíkové skupiny) nebo snadno

odštěpitelné monocyklické aromatické uhlovodíkové skupiny (například fenyl nebo pyrimidyl). Tyto skupiny mohou tam, kde je to možné, být přerušeny heteroatomem v řetězci nebo mohou být nenasycené nebo substituované substituentem (například atomem halogenu nebo dusíkatými funkčními skupinami, kyslíkatými funkčními skupinami, sirnými funkčními skupinami, uhlíkatými funkčními skupinami nebo fosforečnými funkčními skupinami). A a B mohou také tvořit dohromady dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu (například alkylen, arylalkylen, alkyliden, arylalkyliden, alfa-halogen- nebo alkoxyarylalkyliden, diarylmethyliden nebo cykloalkyliden), které mohou tam, kde je to možné, být přerušeny heteroatomem v řetězci nebo mohou být substituovány substituentem uvedeným výše, nebo které mohou být nenasycené.

Jestliže skupina A je acyl a skupina B je uhlovodík, mohou být spojeny dohromady spolu s atomem dusíku vázaným v poloze 7 cefemového kruhu a tvořit tak cyklickou skupinu (například 4-oxo-3-imidazolidinylový kruh).

Silylová (například trialkylsilylová) a sulfenylová (například fenylsulfenylová nebo o-nitrofenylsulfenylová skupina), které mohou být reprezentovány symboly A a/nebo B jsou běžné chránicí skupiny pro aminoskupinu.

Příklady acylových skupin A a B ve výše uvedeném vzorci jsou následující skupiny:

1. alkanoyl obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku
2. halogenalkanoyl obsahující od 2 do 5 atomů uhlíku,
3. azidoacetyl,
4. kyanosacetyl,
5. acylové skupiny vzorce



kde Q a Q' jsou atomy vodíku nebo metyly a Ar je fenyl, dihydrofenyl nebo monocyklická heterocyklická aromatická skupina obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry a které mohou být substituovány inertní skupinou, například alkylem nebo alkoxyem obsahujícím od 1 do 3 atomů uhlíku, chlorem, bromem, jodem, fluorem, trifluormethylem, hydroxylem, kyanoskupinou, aminomethylem, aminoskupinou nebo nitroskupinou,

6. acylové skupiny vzorce



kde G je atom kyslíku nebo síry a Ar, Q, Q' mají význam uvedený výše,

7. acylové skupiny vzorce



kde Ar má význam uvedený výše a

T je i) aminoskupina, amoniová skupina, aminoskupina, substituovaná běžnými skupinami chránícími aminoskupinu, jako je benzyloxykarbonylskupina, alkoxykarbonylskupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, cyklopentyloxykarbonylskupina, cyklohexyloxykarbonylskupina, benzyldihydroxykarbonylskupina, cyklopropylmethoxykarbonylskupina, methansulfonylethoxykarbonylskupina, trifenylmethyl, 2,2,2-

-trichlorethoxykarbonylskupina, guanidylkaramoylskupina, případně substituovaná ureidokarbonylskupina, alkanoyl obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, pyronkarbonylskupina, thiopyronkarbonylskupina, pyridonkarbonylskupina, homocyklický nebo heterocyklická, monocyklický aromatický acyl, případně substituovaný hydroxylem, nižší alkanoyloxyskupinou obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku, atomy halogenu, trifluormethylskupinou nebo alkylem obsahujícím od 1 do 3 atomů uhlíku, aminoalkyl obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl nebo alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkyl obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku nebo aminoskupina chráněná ve formě ftalimidoskupiny nebo enaminů odvozených od acetoacetátů, acetylacetonu, acetacetamidu nebo acetoacetonitrilu,

- ii) hydroxyskupina nebo acyloxyskupina obsahující od 1 do 7 atomů uhlíku,
- iii) karboxyskupina nebo alkoxykarbonylskupina obsahující od 2 do 7 atomů uhlíku, indanyloxykarbonylskupina, fenoxycarbonylskupina nebo
- iv) azidoskupina, kyanoskupina, karbamoylskupina, alkoxysulfonylskupina, sulfo- skupina, nebo alkoxysulfonylskupina.

8. 2-sydnon-3-alkanoyl obsahující od 3 do 5 atomů uhlíku,

9. (2- nebo 4-pyridon-1-yl)acetyl,

10. 5-aminoadipoyl, 5-aminoadipoyl s chráněnou aminoskupinou aroylem nebo alkanoylem s 1 až 10 atomy uhlíku, chloralkanoylem s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylem s 2 až 10 atomy uhlíku nebo 5-aminoadipoyl s chráněnou karboxyskupinou benzhydrylem, 2,2,2-trichlor- ethylem, trialkylsilylem, alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, nitrobenzylem nebo methoxybenzy- lem a

11. acyly vzorce



kde L je snadno odštěpitelná, případně substituovaná uhlovodíková skupina obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku (například 2,2,2-trichlorethyl), isobornyl, terc.butyl, 1-methyl- cyklohexyl, 2-alkoxy terc.butyl, benzyl, p-nitrobenzyl nebo p-methoxybenzyl).

Alternativně A a B mohou tvořit dohromady diacylskupinu odvozenou od vícesytné kyseliny s 4 až 12 atomy uhlíku, alkyliden obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylmethyli- den obsahující od 7 do 9 atomů uhlíku.

Ve výše uvedeném, příklady Ar skupin jsou furyl, thienyl, pyrrol, oxazolyl, isoxazo- ly, oxadiazolyl, oxatriazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, thiatriazolyl, pyra- zolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, fenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazi- nyl, triazinyl a dihydrofenyl, z nich každý je případně substituovaný atomem halogenu, alkylem s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylem, aminomethylem nebo alkoxyem s 1 až 3 atomy uhlíku.

Postup podle předloženého vynálezu se může provádět reakcí sloučeniny vzorce IIb s molekulárním halogenem, N-halogenamidem nebo N-halogenimidem jakožto halogenačním činid- lem. Reprezentativní halogenační činidla přísluší do níže uvedených kategorií.

1. X'_2

X'_2 , BrCl, IBr, $C_6H_5I \cdot X'_2$, $C_5H_5N \cdot HX' \cdot X'_2$, $C_6H_5N(CH_3)_2 \cdot X' \cdot X'_2$,

2. = NX'

(alkyl)₄NX'.X'₂, (acyl)NHX', (acyl)₂NX',

kde alkyl nebo acyl obsahuje do 7 atomů uhlíku a X' je atom chloru, bromu nebo jodu.

Jestliže se tato halogenační činidla používají jako taková, která působí přes radikál halogenu, provádí se reakce působením tepla, světla, peroxidu, (perkyseliny, peroxidu, hydroperoxidu apod.), azosloučeniny (azobisisobutyronitrilu apod.) nebo jiného iniciátoru volných radikálů.

Jestliže se tato halogenační činidla používají jako taková, která působí přes kationty halogenu, provádí se reakce případně v přítomnosti činidla zachycujícího kyseliny (organické nebo anorganické báze, například uhličitán sodný, pyridin, chinolin, lutidin, diethylamin, triethylamin apod.). Oniový ion vznikající výchozí sloučeniny se snadněji halogenuje za vzniku požadované sloučeniny ve vyšším výtěžku za mírných podmínek.

Jestliže se tato halogenační činidla používají přes karbanionty výchozí sloučeniny, pak se výchozí sloučeniny nechají reagovat s činidlem vytvářejícím anion (hydridy alkalických kovů, amidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, lithium dialkylamin, hexaalkyldisilazan lithný, trialkylamin, Grignardova činidla apod.) za vzniku karbaniontu, načež se provede reakce s halogenačním činidlem. Reakce se provádí v halogenovaném uhlovodíku, etheru nebo amidu jako rozpouštědlech při teplotě od -50 °C do +50 °C, s výhodou od -25 °C do 0 °C tak, aby se zabránilo vedlejším reakcím.

Rozpouštědla zahrnují halogenované uhlovodíky (methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorbenzen apod.), ethery (diethylether, ethylenglykol, dimethylether, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, morfolin, anisol apod.), amidy (dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylfosfortriamid apod.) a jejich směsi.

Během reakce může proběhnout cis-trans isomerisace na substituentu v alfa-poloze geometrického isomeru, přičemž tato reakce je zahrnuta v rozsahu předloženého vynálezu.

Cyklizace se může provádět reakcí sloučenin obecného vzorce III s

- i) kyselinou
- ii) bází nebo
- iii) rozpouštědlem, případně v přítomnosti katalyzátoru. Výchozí sloučeniny mají tendenci cyklizovat se téměř automaticky a za různých mírných podmínek, přičemž cefemové sloučeniny se mohou izolovat v dobrém výtěžku.

Kyseliny použité zahrnují minerální kyselinu (například kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou, kyselinu chloristou, kyselinu siřičitou), sulfonové kyseliny (například alkansulfonovou kyselinu, arylsulfonovou kyselinu), fosfonovou kyselinu, karboxylové kyseliny (například kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu halogenalkanovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu ftalovou) a ostatní organické nebo anorganické kyseliny nebo jejich sole se slabou bází (jako jsou například aromatické nebo alifatické báze, amoniak, kovy alkalických zemin, hliník, stříbro) nebo sole těchto kyselin s běžnými bázemi včetně solí alkalických kovů. Lewisovy kyseliny se mohou také použít, s výhodou v aprotickém rozpouštědle.

Báze použité pro bázecké prostředí zahrnují s výhodou tyto slabé báze. Silné báze (například hydroxid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu, terc.hydroxid amonný), se mohou použít za určitých mírných podmínek, neboť rozkládají výchozí nebo konečné sloučeniny, zejména beta-laktamy. Rovněž tak se mohou použít Lewisovy báze.

Katalyzátor pro cyklizaci může být neutrální nebo alkalický silikagel, kysličník hliní, diatomická hlínka, florisil a ostatní katalyzátory.

V některých případech cyklizace může probíhat působením rozpouštědla (například rozpouštědla vysoké polaritě včetně amidů, jako je hexamethylfosfortriamid, dimethylformamid, formamid apod., alkoholů a vody). V některých případech polární rozpouštědla urychlují reakci. Předpokládá se, že reakce je výsledkem katalýzy halogenovodíkem produkovaným počáteční reakcí.

Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle za zahřívání nebo chlazení nebo při teplotě místnosti. V případě potřeby se reakční médium míchá v prostředí inertního plynu.

Výhodnými rozpouštědly jsou polární rozpouštědla, například alkoholy, karboxylové kyseliny, amidy, nitrily, nitrouhlovodíky, sulfoxidy, vodná rozpouštědla a rozpouštědla schopná vysocce rozpouštět výchozí materiály, například estery, ethery, halogenované uhlovodíkové rozpouštědla, která někdy usnadňují reakci. Reakce obecně probíhají rychle při teplotě místnosti a ve vysokých výtěžcích se získávají požadované cefemové nebo cefamové sloučeniny.

Konečným produktem je 3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylová kyselina nebo 3-oxocefam-4-karboxylová kyselina obecného vzorce IV. V některých případech substituenty v poloze 3 nebo 7 cefemového kruhu se mění během reakce, nebo zpracování a jako výsledek jsou odpovídající substituenty ve výchozích a vzniklých látkách různé. Případně tyto substituenty se mohou převést zpět nebo převést na jiné běžně známými metodami.

Halogenace, odstranění chránicí skupiny a cyklizace se mohou provádět v jednom stupni, jmenovitě bez izolace meziproduktů a bez odstraňování reakčních rozpouštědel.

Některé výchozí materiály se připravují následujícími postupy.

P ř í p r a v a 1

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (504 mg) v tetrahydrofuranu (8 ml) se přikape za chlazení ledem methansulfonylchlorid (0,13 ml) a triethylamin (0,23 ml). Po třech hodinách se směs odpaří a zbude odparek, který se rozpustí v methylenchloridu, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním zbytku chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody (15 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (5:1) se získá p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát (353 mg). Bezbarvá pěna.

Produkt neobsahuje geometrický isomer v poloze alfa. $\text{IČ: } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} 1780, 1730 \text{ cm}^{-1}$.
NMR: δ_{CDCl_3} 2.60, s, 3H, 3.18, s, 3H, 4.58 + 4.88, ABq, (14 Hz), 2H, 5.24, s, 2H, 5.92 + 6.08, ABq, (5 Hz), 2H, 6.73 - 8.20, m, 9H.

P ř í p r a v a 2

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (940 mg) v dimethylformamidu obsahujícím 10 % tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá p-toluensulfonylchlorid (456 mg). Po ochlazení na -70°C se roztok smísí s triethylaminem (0,3 ml). Reakční směs se nechá ohřát pomalu na teplotu místnosti, nalije se do vody, a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získaný produkt se chromatografuje na silikagelu s 10 % vody použitím benzenu s 5 % ethylacetátu. Získá se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-toluen-p-sulfonyloxyethyliden)acetát (644 mg).
 $\text{IČ: } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} 1785, 1735 \text{ cm}^{-1}$. NMR: δ_{CDCl_3} 2.45, s, 3H, 4.75 + 4.20, ABq, (14 Hz), 2H, 5.15, s, 2H, 8.30 - 6.60, m, 13 H.

P ř í p r a v a 3

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]alfa-(1-methansulfonylethyliden)acetátu (298 mg) v benzenu (3 ml) se přidá morfolin (0,095 ml) při 7 až 10 °C. Po 130 minutách se reakční směs filtruje a filtrát se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (284 mg). Pěna. Výtěžek 97,1 %.

Produkt je směsí (asi 1:1) geometrických isomerů substituentu v poloze alfa.
 IČ: v CHCl_3 1 768, 1 685, 1 612, 1 603 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 1.90, s, 1H, 2.42, s, 1H, 3.17 - 3.43, m, 4H, 3.52 - 3.83, m, 4H, 4.87, s, 2H, 5.21, s, 2H, 5.58 - 6.00, m, 2H, 6.80 - 8.22, m, 9H.

P ř í p r a v a 4

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu (1,52 g) v benzenu (30 ml) se při teplotě pod 10 °C přidá morfolin (0,48 ml). Po jednodinovém míchání se směs promyje vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získaného zbytku chromatografií na silikagelu se získá 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (0,76 g). Výtěžek 50 %.

Produkt je směsí isomerů substituentu v poloze alfa.

NMR: δ CDCl_3 1.88 + 2.42, s, 3H, 3.1 - 3.9, m, 8H, 4.73, ABq, (12 Hz), 2H, 4.95, s, 2H, 5.7 - 6.2, m, 2H, 6.8 - 7.5, m, 5H.

P ř í p r a v a 5

K míchanému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (500 mg) v tetrahydrofuranu (20 ml) se za chlazení ledem přikape methylchlorformiát (200 mg) a triethylamin (216 mg). Po jedné hodině se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methoxykarbonyloxyethyliden)acetát (546 mg). Pěna. Výtěžek 97 %.

Produkt je směsí (asi 2:1) geometrických isomerů v poloze alfa.

IČ: v CHCl_3 1 783, 1 732, 1 642, 1 612, 1 600 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 1.95, s, 1H, 2.47, s, 2H, 3.68, s, 1H, 3.80, s, 2H, 4.54 + 4.86, ABq, (14 Hz), 4/3H, 4.86, s, 2/3H, 5.25, s, 3H, 5.73 - 6.03, m, 2H, 6.70 - 8.16, m, 9H.

P ř í p r a v a 6

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (450 mg) v methylenchloridu (7 ml) se přidá při teplotě -25 °C methansulfonylchlorid (0,093 ml) a triethylamin (0,48 ml) a směs se udržuje při této teplotě 40 minut. K vzniklému roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu se přikape morfolin (0,112 ml) a směs se míchá 1,3 hodiny. Reakční směs se promyje vodou, vysuší a odpařením získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s 10 % vody a získá se 2,2,2-trichlorethyl-alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (205 mg).

Produkt je směsí (asi 1:1,6) geometrických isomerů v poloze alfa.

NMR: δ CDCl₃ 1.67, s, +2.35, s, (3H), 2.83 - 4.00, m, 8H, 2.31, s, 2H, 4.45 + 4.88, q, (12Hz), 4.47 + 4.83, q, (12Hz), (2H), 5.60 - 6.12, m, 2H, 7.22, s, +7.23, s, (5H).

P ř í p r a v a 7

K míchanému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (680 mg) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá za chlazení ledem methansulfonylchlorid (0,18 ml) a triethylamin (0,31 ml) a reakční směs se míchá jednu hodinu. Vyloučené krystaly se odfiltrují a filtrát se odpaří. Čištěním odparku (800 mg) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (25 g) se získá z frakcí eluovaných benzenem a ethylacetátem (2:1) p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát (609 mg). Výtěžek 76,6 %.

Produkt neobsahuje geometrický isomer v poloze alfa.

IČ: ν CHCl₃ 1 784, 1 728, 1 700, 1 614 cm⁻¹.

NMR: δ CDCl₃ 2,58, s, 3H, 3.00, s, 3H, 3.79, s, 2H, 5.18, s, 2H, 5.85 + 6.00, ABq, (5Hz), 2H, 7.22, s, +8.23, m, 9H.

P ř í p r a v a 8

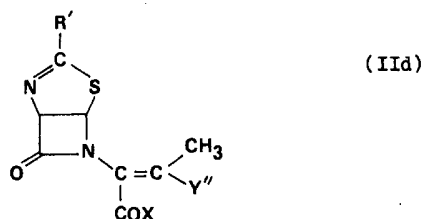
K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu (609 mg) v methylenchloridu (3 ml) se při -15 °C přidá morfolin (0,2 mol) a směs se míchá 50 minut při této teplotě. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získané pěny (569 mg) se chromatografií na silikagelu (25 g) získá z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (452 mg). Výtěžek: 75,5 %. Pěna.

Produkt neobsahuje geometrické isomery v poloze alfa.

IČ: ν CHCl₃ 1 778, 1 695, 1 615 cm⁻¹.

NMR: δ CDCl₃ 2.37, s, 3H, 3.00 - 3.73, m, 8H, 3.86, s, 2H, 5.20, s, 3H, 5.73 + 5.88, ABq, (5Hz), 2H, 7.15 - 8.28, m, 9H.

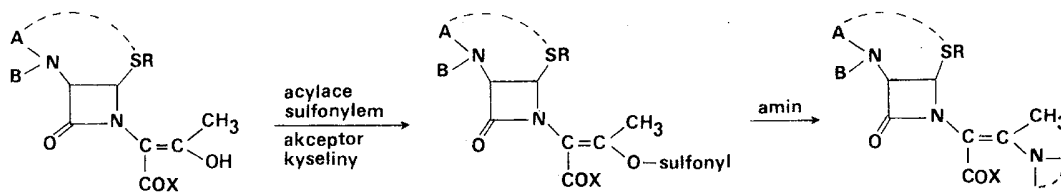
Tyto produkty jsou také nové a odpovídají následujícímu vzorci IIId,



kde R' a X mají význam uvedený výše, Y'' je uhlíkatá acyloxyskupina obsahující do 12 atomů uhlíku, disubstituovaná aminoskupina obsahující 2 až 20 atomů uhlíku nebo aromatická nebo alifatická sulfonylskupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku.

Výhodné skupiny pro Y'' jsou cyklopropylmethoxykarboxyskupina, karbobenzoxyskupina, methoxykarboxyskupina, alkylaminoskupina s 4 až 8 atomy uhlíku, morfolin-4-yl, dialkylaminoskupina s 2 až 6 atomy uhlíku, alkansulfonyloxyskupina s 1 až 12 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupina s 4 až 20 atomy uhlíku a pro R' benzyl a fenoxymethyl.

Sloučeniny II_d, kde Y'' je disubstituovaná aminoskupina, se mohou připravit následujícími reakcemi běžnými způsoby, jak jsou uvedeny v přípravách výše.



kde A, B, R a X mají význam uvedený výše, a přerušovaná čára znamená v případě, že R a B jsou atomy vodíku, a „a“ je karboxylová acylová skupina, že substituenty mohou být spojeny a tvořit azetidinothiazolinový bicyklický kruh, při teplotě od -30 °C do 0 °C.

Postup se může provádět v jedné nádobě, zejména není nutné izolovat meziprodukty a odstraňovat reakční rozpouštědla v kterémkoli ze stupňů pro přípravu enaminu.

Příprava enaminů výše uvedeným způsobem a halogenace, odstranění chránicí skupiny thiolu a cyklizace se mohou také provádět v jedné nádobě jmenovitě bez izolace kteréhokoli meziprodktu nebo i bez odstranění kteréhokoli rozpouštědla během reakce, přičemž se získá až do 80 % nebo více cefemové sloučeniny ze sloučeniny II_d, kde Y'' je hydroxyl. Jinými slovy, reakce se může provádět jednoduše jako jedna reakce. V případě rozpouštědel se vybírá takové rozpouštědlo, které je vhodné pro veškeré reakce. Typickými příklady jsou etherická rozpouštědla (například tetrahydrofuran, tetrahydropyran a dioxan), amidická rozpouštědla (například dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosfortriamid) a halogenovaná uhlovodíková rozpouštědla (například chloroform, methylenchlorid a dichloroethan).

Jak bylo uvedeno výše, předložený vynález je jednoduchý postup vycházející z levných penicilinů pro přípravu klíčových meziproductů 3-hydroxy-3-cefemových sloučenin ve vysokém výtěžku.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (939 mg) v tetrahydrofuranu (14 ml), roztok se ochladí na -40 °C, přidá se triethylamin (0,67 ml) a methansulfonylchlorid (0,187 ml) a reakční směs se míchá 30 minut při -40 °C a 30 minut při 0 °C. K tomuto roztoku se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se míchá dvě hodiny při 0 °C, přidá se N-bromsukcinimid (393 mg) po 1,5 hodinovém míchání při 0 °C se zředí vodou (100 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Získaný extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpařením se získá pěna (1,349 g), která se čistí chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody a získá se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-methansulfonyl-alfa-acetylacetát (81,7 mg, výtěžek 7,5 %), p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (956,8 mg, 77,5 %) a p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (120,5 mg, výtěžek 11,2 %).

P ř í k l a d 2

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (278 mg) v methylenchloridu, roztok se ochladí na -20 °C, za míchání se přidá methansulfonylchlorid (0,05 ml) a triethylamin (0,20 ml) a reakční směs se míchá 10 minut v atmosféře argonu. K tomuto roztoku se přidá za chlazení morfolin (0,062 ml) a míchá se 15 minut. Pak se přidá N-chlorsukcinimid (97 mg) reakční

směs se míchá dvě hodiny při -20°C , promyje vodou, vysuší se a odpaří. Čištěním získaného odparku (368 mg) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (18,4 g) se použitím směsi benzenu a ethylacetátu (1:1) získá p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-chlorethyliden)acetát (106 mg, 31,2 %) a p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (134 mg, 42,0 %).

P ř í k l a d 3

Rozpustí se p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-on-6-yl]-1-hydroxyethyliden)acetát (940 mg) v dichlormethanu (14 ml), roztok se ochladí na -25°C , přidá se triethylamin (0,97 ml) a methansulfonylchlorid (0,187 ml) a reakce se nechá probíhat 1,5 hodiny. K tomuto roztoku se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se udržuje na -25°C jednu hodinu a přidá se roztok bromu v chloridu uhličitém (3,2 mmol bromu). Po 30 minutách se reakční směs promyje 5 % vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, a vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získaného zbytku (1 457 mg) se chromatografií na silikagelu, obsahujícím 10 % vody (100 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (2:1), získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-methansulfonyl-alfa-(dibromacetyl)acetát (132,8 mg, 8,8 %) a p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (1 033,5 mg, 83,7 %).

P ř í k l a d 4

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (940 mg) v dichlormethanu (14 ml), roztok se ochladí na -25°C , přidá se triethylamin (0,61 ml) a methansulfonylchlorid (0,17 ml), a reakční směs se míchá 1,5 hodiny. K roztoku se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se 1,5 hodiny udržuje na -25°C , přidá se brom (2,2 mmol) rozpuštěný v chloridu uhličitém (2,2 ml) a po 30 minutách při -25°C se přidá 5 % vodný roztok hydrogenuhlitanu sodného, promyje se vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získaného zbytku (1,134 g) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (100 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (3:1) se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (852,6 mg, 69 %) a p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-methansulfonyl-alfa-acetylacetát (1 332,2 mg, 12,2 %).

P ř í k l a d 5

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (827 mg) v methylenchloridu (10 ml), roztok se ochladí na -20°C , přidá se roztok methansulfonylchloridu (1 M v methylenchloridu, 2,2 ml) a roztok triethylaminu (1 M v methylenchloridu, 2,2 ml), reakční směs se míchá 90 minut, ochladí se na -25°C , přidá se morfolin (0,35 ml), míchá se 65 minut, přidá se N-bromsukcinimid (340 mg) a reakční směs se míchá jednu hodinu. Reakční směs se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Čištěním zbytku chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody (30 g) se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (710 mg). Výtěžek 65 %.

P ř í k l a d 6

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (940 mg) v tetrahydrofuranu (14 ml), přidá se triethylamin (0,61 ml) a methansulfonylchlorid (0,172 ml) a reakční směs se míchá jednu hodinu při -5 až -20°C . K vzniklému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-

-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)-acetátu, se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se míchá 1,5 hodiny při -15 až -20 °C, a dvě hodiny při 0 °C, a získá se roztok p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, který se ochladí na -15 °C, přidá se pyridin (0,174 ml a pak po 5 minutách roztoku bromu v chloridu uhličitém (1 mol/litr, 2,1 ml) reakční směs se míchá 15 minut při stejné teplotě, nalije se do vody (50 ml) a extrahuje se ethylacetátem (50 ml). Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá 1,7 g odparku. Čištěním odparku chromatografií na silikagelu s 10 % vody se z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát (1,109 g, výtěžek 89,7 %), a p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyl)-alfa-methansulfonylacetát (85 mg, výtěžek 7,7 %).

Obdobná reakce za použití N,N-dimethylformamidu (14 ml) místo tetrahydrofuranu poskytlne stejné produkty (910 mg, 73,6 % a 100 mg, 9,0 %).

P ř í k l a d 7

Suspenduje se p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-ethyliden]-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (2,265 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) a přikape se k němu roztok triethylaminu (1,11 g) a methansulfonylchloridu (630 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) při teplotě 1 až 2 °C a reakční směs se míchá 25 minut. K vzniklému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu, se přidá roztok morfolinu (480 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml), a reakční směs se míchá 15 minut a získá se roztok p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, který se ochladí na -20 °C, přidá se pyridin (396 mg) a roztok bromu v chloridu uhličitém (1 mol/litr, 5 ml), po 15 minutách se nalije do zředěné kyseliny chlorovodíkové, extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním získaného odparku chromatografií na silikagelu (50 g) se z frakcí eluovaných směsí benzenu s 10 % ethylacetátu získá p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát (2,36 g). Výtěžek 78 %.

Produkt se bez izolace z roztoku může zředit 5% kyselinou ahlorovodíkovou (10 mol ekvivalentů) a methanolem a mícháním 3 hodiny při teplotě místnosti se získá p-nitrobenzyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve více než 70 % výtěžku.

P ř í k l a d 8

Rozpustí se difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (4,84 g) v tetrahydrofuranu (60 ml), roztok se ochladí na -20 °C, přidá se za míchání triethylamin (2,84 ml) a k žlutému roztoku se přikape methansulfonylchlorid (0,82 ml) a reakční směs se nechá reagovat 30 minut. K vzniklému roztoku difenylmethyl-alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu se přidá morfolin (0,96 ml) při -40 °C, reakční směs se míchá 3,5 hodiny, přidá se pyridin (0,77 ml) k vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, ochlazenému na -40 °C, se přidá brom, (0,49 ml), reakční směs se míchá 30 minut a získá se difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát ve výše než 70% výtěžku. K tomuto roztoku se přikape 5% kyselina chlorovodíková (72 ml) a methanol (60 ml) reakční směs se míchá tři hodiny při teplotě místnosti a nechá se stát přes noc v lednici. Reakční směs se odpaří, odparek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Čištěním získaného odparku (5,83 g) chromatografií na silikagelu s 10 %

vody (150 g) se z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (4:1 po krystalizaci z n-hexanu) získá difenylmethyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (3,51 g), t. t. 93 až 96 °C. Výtěžek: 70 %. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 410, 1 782, 1 674, 1 610 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 3.20, s, 2H, 3.64, s, 2H, 4.97, d, (4Hz), 1H, 5.66, dd, (9:4), 1H, 6.77, d, (9Hz), 1H, 6.90, s, 1H, 7.35, m, 15H.

P ř í k l a d 9

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (452 mg) v methylenchloridu (5 ml), přidá se N-bromsukcinimid (170 mg) při -20 °C a reakční směs se míchá 80 minut, nalije se do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním získaného zbytku (461 mg) chromatografií na silikagelu (25 g) se z frakce eluované směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) získá p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát (289 mg).

Výtěžek 54,5 %. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 770, 1 690, 1 610 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 3.00 - 3.74, m, 8H, 5.52, s, 2H, 4.47, +4.71, ABq, (13Hz), 2H, 5.23, s, 2H, 5.68, d, (4Hz), 1H, 5.94, d, (4Hz), 1H, 7.20 - 8.25, m, 9H.

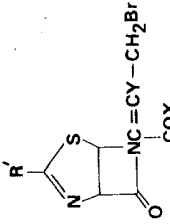
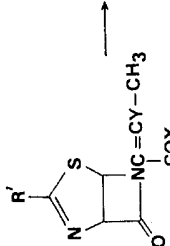
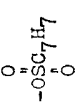
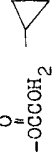
P ř í k l a d 10

Rozpustí se derivát azetidinoctové kyseliny (1) v rozpouštědle, případně se přidá přísada, přidá se bromační činidlo a nechá se reagovat uvedenou dobu při uvedené teplotě. Roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří.

Čištěním získaného odparku chromatografií na silikagelu obsahujícího 10 % vody a odpařením frakcí obsahujících požadovanou sloučeninu se získá bromovaný derivát azetidinoctové kyseliny (2). Reakční podmínky jsou uvedeny v tabulce I a fyzikální konstanty jsou uvedeny v tabulce II.

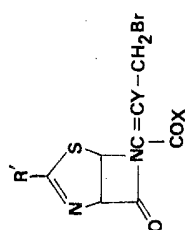
T a b u l k a I

Tabulka I

Č.	R'	(1)		(2)			
		X	Y	(mg)	Bromční žinidlo (mg)	Rozpouštědlo (ml)	Přísada
1	-CH ₂ OPh	-OCH ₂ CCl ₃		762	NBS 278	CHCl ₃ 40	 
2	-CH ₂ OPh	-OCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		234	NBS 85	CHCl ₃ 3	
3	-CH ₂ Ph	-OCH ₂ CCl ₃		200	NBS 80	CHCl ₃ 10	
4	-CH ₂ OPh	-OCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		312	Br ₂ 40	tetrahydrofuran + CCl ₄ 2 + 0,5	
5	-CH ₂ OPh	-OCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		494	Br ₂ 40	tetrahydrofuran + CCl ₄ 8,6 + 0,96	

NBS značí N-bromosukcinimid a LHDS je lithiuhexamethyldisilazan

Tabulka II



Sloučenina č.	R'	X	Y	IČ (ν_{max} CHCl_3 cm^{-1})	NMR (δ CDCl_3) (čísla v závorkách značí interakční konstanty v Hz)
1	$-\text{CH}_2\text{OPh}$	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	$-\text{OOC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ olej	1 795, 1 700	2,50s2H; 4,22+4,71ABq(14)2H; 4,81s2H; 5,19s2H; 5,75s2H.
2	$-\text{CH}_2\text{OPh}$	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	$-\text{OOCCH}_2$ pěna	1 785, 1 732 1 600, 1 172	0,30-1,07m5H; 3,88-4,78m6H; 5,27s2H; 5,97d2H; 6,77-7,53m7H; 8,17d2H.
3	$-\text{CH}_2\text{OPh}$	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	$-\text{N}$ žlutý olej	1 775, 1 690	3,30m4H; 3,73m4H, 4,50+4,95ABq(14)2H; 4,87s2H; 5,25s2H; 5,75+5,96ABq(4)2H; 6,66-8,23m9H.
4	$-\text{CH}_2\text{OPh}$	$-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{N}$	1 780, 1 700 1 550	3,05-3,95m8H; 4,67ABq2H; 4,78ABq2H; 4,95s2H; 5,83-6,15m2H; 6,82-7,48m5H.
5	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{N}$	1 780, 1 700 1 615, 1 600, 1 550	2,85-3,25m4H; 3,25-3,82m4H; 3,89s2H; 4,29-5,02m4H; 5,72-5,92m2H; 7,25s5H.
6	$-\text{CH}_2\text{OPh}$	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	$-\text{N}$	1 774, 1 695 1 605	3,34m4H; 3,69m4H; 4,59+4,87ABq(14)2H; 4,83s2H; 5,23s2H; 5,77+6,00ABq(4)2H; 6,80-8,20m9H.

Příklad 11

Difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (4,84 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (60 ml), ochladí se na -20°C , za míchání se přidá triethylamin (2,84 ml), k žlutému roztoku se přikape methansulfonylchlorid (0,82 ml) a nechá se reagovat 30 minut. K vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu se při -40°C přidá morfolin (0,96 ml) míchá se 3,5 hodiny a k vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, ochlazenému na -40°C , se přidá pyridin (0,77 ml), potom brom (0,49 ml) a reakční směs se míchá 30 minut. Získá se difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát. Při teplotě místnosti se během 3 hodin přikape za míchání 5% kyselina chlorovodíková (72 ml) a methanol (60 ml) a reakční směs se nechá stát přes noc v lednici. Odparek získaný odpařením reakční směsi se rozpustí v methylenchloridu, promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Získaný odparek (5,83 g) se čistí chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody (150 g) a z frakcí eluovaných směsí benzenem a ethylacetátem (4:1) se získá difenylmethyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (3,51 g), který po krystalizaci z n-hexanu má t. t. 93 až 96°C . Výtěžek 70 %. $I\check{C}$: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 410, 1 782, 1 674, 1 610 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 3,20s2H, 3,64s2H, 4,97d(4Hz)1H, 5,66dd (9:4Hz)1H, 6,77d(9Hz)1H, 6,90s1H, 7,35m15H.

Příklad 12

K míchané suspenzi p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (9,06 g) v tetrahydrofuranu (120 ml) se v atmosféře dusíku přidá triethylamin (5,68 ml) při teplotě -20°C a získá se čirý roztok. K tomuto roztoku se přidá methansulfonylchlorid (1,65 ml) a reakční směs se míchá 30 minut při stejné teplotě, načež se přidá morfolin (1,92 ml), směs se ohřeje na 0°C a míchá se 5 hodin. Po ochlazení na -30 až -35°C se přidá pyridin (1,54 ml) a brom (3,12 g) a reakční směs se míchá 20 minut, ohřeje se na teplotu lázně ledu a vody, přidá se 5% kyselina chlorovodíková (144 ml) a methanol (120 ml). Po 3 hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs nechá stát přes noc při 0°C . Vyloučené krystaly se odfiltrují a získá se p-nitrobenzyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (6,678 g); t. t. 201°C . Výtěžek 71 %.

Příklad 13

K roztoku benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (1,424 g) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá při teplotě -30 až -20°C triethylamin (0,96 ml) a methansulfonylchlorid (0,28 ml), reakční směs se míchá 55 minut a získá se benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát, pak se přidá morfolin (0,40 ml) a reakční směs se míchá 5 hodin při -10°C až 3°C a získá se benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát. Po ochlazení na -35°C až -30°C se přidá pyridin (0,27 ml) a brom v chloridu uhličitém (1 mmol/ml; 3,2 ml), reakční směs se míchá 20 minut a získá se benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát, přidá se 5% kyselina chlorovodíková (13 ml) a methanol (50 ml) a stáním přes noc při 0°C se provede hydrolýza a cyklizace a získá se požadovaný cefemový produkt. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbylý roztok se extrahuje ethylacetátem. Získaný extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vodou, vysuší síranem sodným a čistí chromatografií na silikagelu obsahujícího 10 % vody. Frakce obsahující požadovaný produkt se spojí a odpaří. Krystalizací odparek ze směsi methanolu, etheru a hexanu se získá benzyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát, t. t. 149 až 162°C . NMR: δ^{CDCl_3} 3,28d2H, 3,63s2H, 4,98d(5Hz)1H, 5,30s2H, 5,60dd(5;8Hz)1H, 6,37d(8Hz)1H, 7,4s+7,4s10H, 11,6brs1H. $I\check{C}$: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 420, 1 785, 1 680, 1 615 cm^{-1} .

P ř í k l a d 14

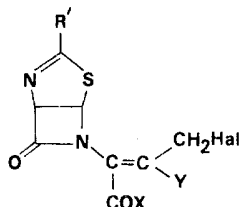
K roztoku benzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (2,12 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) se při -30°C přidá triethylamin (1,42 ml) a methansulfonylchlorid (0,41 ml), reakční směs se míchá 70 minut a získá se benzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(methansulfonyloxyethyliden)acetát, pak se přidá morfolin (0,6 ml) a reakční směs se míchá 4 hodiny a 50 minut při 0°C . Získá se benzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát, ke kterému se po ochlazení na -50°C přidá pyridin (0,385 ml) a brom (0,25 ml) a po 30 minutovém míchání se získá benzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-bicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát, ke kterému se přidá 5% kyselina chlorovodíková (36 ml) methanol (42,5 ml) a tetrahydrofuran (12,5 ml) a získá se čirý roztok. Rztok se zahustí a vzniklý roztok se extrahuje ethylacetátem, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahuštěním se získá odparek (2,31 g). Čištěním odparku chromatografií na silikagelu obsahujícího 10 % vody se získá benzyl 7beta-fenoxycetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (1,11 g), t. t. 126 až 127°C .

P ř í k l a d 15

Při teplotě -30 až -20°C se k roztoku benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (2,014 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) přidá triethylamin (1,36 ml) a methansulfonylchlorid (0,40 ml) a reakční směs se míchá 45 minut. Získá se benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát, přidá se piperidin (0,60 ml), reakční směs se míchá 4 hodin při -10°C až 0°C a získá se benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-piperidinoethyliden)acetát, po ochlazení na -30 až -25°C se přidá pyridin (0,38 ml) a roztok bromu v chloridu uhličitém (1 mmol/ml; 4,5 ml) a reakční směs se míchá 20 minut za vzniku benzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-piperidino-2-bromethyliden)acetátu, ke kterému se přidá 5% kyselina chlorovodíková (18 ml) a methanol (70 ml) a reakční směs se udržuje přes noc při 0°C , aby se provedla hydrolýza a cyklizace za vzniku cefemového produktu. Za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo a vzniklý roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vodou, vysuší síranem sodným a čistí chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří. Krystalizací odparku ze směsi methanolu, etheru a hexanu se získá benzyl 7beta-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (1,014 g), t. t. 149 až 162°C .

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

17. Způsob přípravy halogenovaných 7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enů obecného vzorce Ib



(Ib)

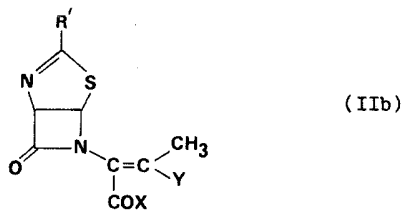
kde R' je benzyl nebo fenoxymethyl,

Y je 1-morfolinyl a 1-piperidinyl,

X je 2,2,2-trichlorethoxyskupina, benzyloxyskupina, p-nitrobenzyloxyskupina, difenylmethoxyskupina a

Hal je atom halogenu,

vyznačený tím, že se halogenuje sloučenina obecného vzorce IIb



kde R', X a Y mají výše uvedený význam,
reakcí s alespoň jedním molárním ekvivalentem molekulárního halogenu, N-halogenamidu nebo N-halogenimidu jakožto halogenačními činidly v halogenovaném uhlovodíku, jako je například dichlormethan, chloroform nebo chlorid uhličitý, v etheru, jako je například tetrahydrofuran, nebo v di-nižší alkyl-nižší-alkalenamidu, jako je například dimethylformamid nebo v jejich směsi při teplotě -50 °C až +50 °C.