

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801643 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801643

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.05.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.05.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.05.1979 FR 7913097

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Rhone- Poulenc Industries**, 22, Avenue Montaigne, 75008 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Farge, Daniel**, France, RANSKA, (FR)

**2 •Le Roy, Pierre**, France, RANSKA, (FR)

**3 •Moutonnier, Claude**, France, RANSKA, (FR)

**4 •Peyronel, Jean-Francois**, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Menetelmä uusien kefalosporiinien valmistamiseksi.**

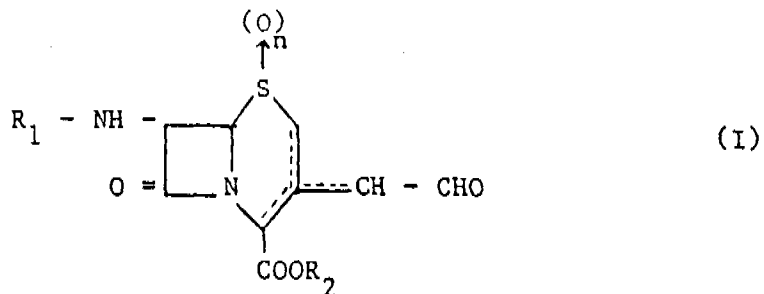
**Förfarande för framställning av nya kefalosporiner.**

27

Rhone-Poulenc Industries, 22 avenue Montaigne, 75360 Pariisi  
Cedex 08, Ranska

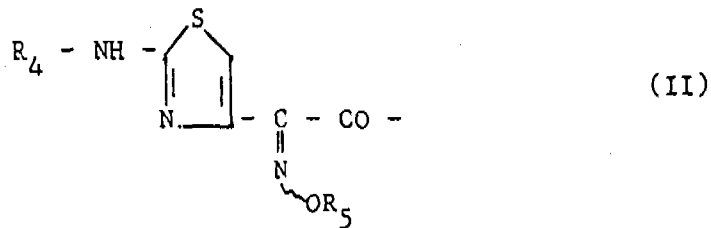
Menetelmä uusien kefalosporiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya cefalosporiner

Keksinnön kohteena on menetelmä seuraavan yleisen kaavan mukaisten uusien kefalosporiinien valmistamiseksi:



Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa  $n = 0$  tai  $1$ , esiintyy muotona oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2 tai -3, tai oksoetylideeni-3-bisyklo-oktaani, kun  $n = 0$ , ja muotona oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2 tai oksoetylideeni-3-bisyklo-oktaani, kun  $n = 1$  (nimikkeistön "Chemical Abstracts" mukaan), ja

a) symboli  $R_1$  tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



Jossa kaavassa  $R_4$  on suojaradikaali (joka on valittu t-butoksi-karbonyylin, trikloori-2,2,2-troksikarbonyylin, klooriasetyylin, triklooriasetyylin, trityylin, bentsyylin, dibentsyylin, bentsyylioksikarbonyylin, p-nitrobentsyylikarbonyylin, p-metoksibentsyylioksikarbonyylin, formyylin tai trifluoriasetyylin joukosta), ja  $R_5$  on vetyatomi, alkyyli-, vinyyli- tai syaanometyyli-radikaali tai suojar ryhmä, kuten trityyli, tetrahydropyranyyli tai metoksi-2-propyyli-2/, bentshydriyli- tai trityyliradikaalia, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli-radikaalia



jossa kaavassa  $R_6$  on vetyatomi tai alkyyli-radikaali (joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai fenyyli- tai fenoksiradikaalilla), tai fenyyli-radikaali, seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:

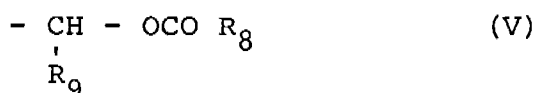


Jossa kaavassa  $R_7$  on haaraketjuinen substituomaton alkyyli-radikaali

li, jossa on yksi tai useampia substituentteja [jotka on valittu halogeeniatomien ja trialkyyilisilyyli-, fenyyli- ja substituoitudun fenyyli-radikaalin joukosta (jolloin fenyyli-radikaali on substituoitu yhdellä tai useammalla alkyylioksi-, nitro- tai fenyyli-radikaalilla)]/ vinyyli-, allyyli- tai kinolyli-radikaali}], tai nitrofenyyli-radikaalia, tai

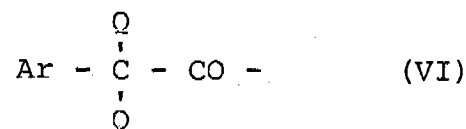
$R_1NH$  on korvattu metyleeni-iminoradikaalilla, jossa metyleeniradikaali on substituoitu dialkyyliamino- tai aryyli-ryhmällä (joka puolestaan mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla metoksi- tai nitroradikaalilla) ja

symboli  $R_2$  tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista, entsyymaattisesti helposti poistettavaa radikaalia



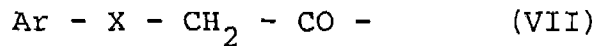
(jossa kaavassa  $R_8$  tarkoittaa alkyyli-radikaalia tai sykloheksyyli-radikaalia ja  $R_9$  tarkoittaa vetyatomia tai alkyyli-radikaalia) tai suojaradikaalia, joka on valittu metoksimetyylin, t-butyylin, bentshydryylin, p-nitrobentsyylin tai p-metoksibentsyylin joukosta, tai

b) symboli  $R_1$  tarkoittaa alkanyyli-radikaalia, jossa on 1-8 hiiliatomia, alkanyyli-radikaalia, jossa on 2-8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu kloori- tai bromiatomeilla, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli-radikaalia

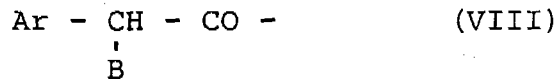


jossa kaavassa kumpikin Q on vety tai metyyli, ja Ar tarkoittaa tienyyli-2-, tienyyli-3-, furyyli-2-, furyyli-3-, pyrrolyyli-2-, pyrrolyyli-3- tai fenyyli-radikaalia [joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomeilla tai hydroksi-, alkyyli-radikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomia), alkyylioksiradikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomia), joista ainakin yksi sijaitsee fenyylin meta- tai para-asemassa],

seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli-radikaalia



jossa kaavassa X on happi tai rikki ja Ar tarkoittaa samaa kuin yllä on määritelty, tai X on rikki ja Ar tarkoittaa pyridyyli-4, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli-radikaalia



jossa kaavassa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja B tarkoittaa aminoradikaalia (joka on suojattu bentsyylioksidikarbonyyli-, alkyylioksidikarbonyyli-, syklopentyylioksidikarbonyyli-, sykloheksyylioksidikarbonyyli-, bentshydryylioksidikarbonyyli-, trityyli- tai trikloori-2,2,2-etoksidikarbonyyliryhmällä), sulforadikaalia, hydroksi- tai karboksiradikaalia [joka mahdollisesti on suojattu esteröimällä vastaavasti alkaanihapon tai alkoholin avulla (jossa on 1-6 hiiliatomia)], tai amino-5-adipyyli-radikaalia [jossa aminoryhmä on suojattu alkanyyli-radikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu klooriatomilla), ja jossa karboksiryhmä on suojattu bentshydryyli-, trikloori-2,2,2-etyyli-, t-alkyyli-ryhmällä (jossa on 4-6 hiiliatomia) tai nitrobentsyyli-ryhmällä], tai

$\text{R}_1\text{NH}$  on korvattu dikarboksyylihapon sykklisellä imidiryhmällä, ja

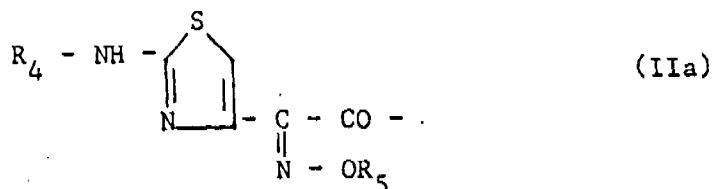
symboli  $\text{R}_2$  tarkoittaa t-alkyyli-radikaalia, jossa on 4-6 hiiliatomia, t-alsenyyli-radikaalia, jossa on 6-7 hiiliatomia, t-alsyyli-radikaalia, jossa on 6-7 hiiliatomia, bentsyyli-, metoksibentsyyli-, nitrobentsyyli-, trikloori-2,2,2-etyyli-, bentshydryyli-, sukkin-imidometyyli- tai ftaali-imidometyyli-radikaalia.

On huomattava, että edellä mainittuja radikaalien (tai seuraavassa mainittavien radikaalien) alkyyli- tai asyyliosat ovat suora- tai haaraketjuisia, ja että niissä on 1-4 hiiliatomia (ellei muuta nimenomaan mainita).

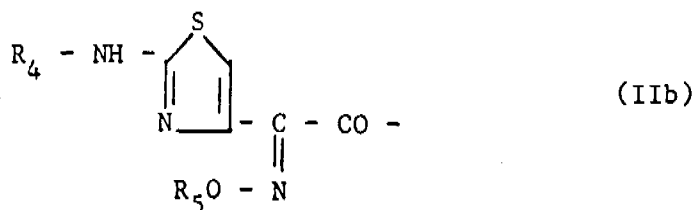
On myös huomattava, että oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2- ja -3- ja oksoetylideeni-bisyklo-oktaani-isomeerien seokset kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

On lisäksi huomattava, että yleisen kaavan (II) mukaisen radikaalin ryhmä  $-OR_5$  voi olla joko syn- tai anti-asemassa, ja että nämä isomeerit ja niiden seokset myös kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Syn-muoto voidaan kuvata kaavalla



Anti-muoto voidaan kuvata kaavalla



Symbolin  $R_1$  edellä mainituista merkityksistä esitettäköön erikoisesti seuraavat:

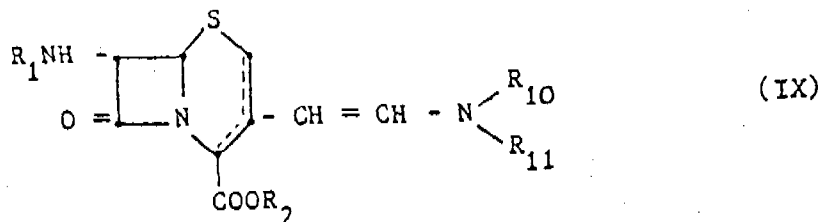
- metoksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- metoksi-imino-2-(t-butoksikarbonyyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- trietyylioksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- tetrahydropyranyylioksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- trityyli
- formyyli
- asetyyli

- klooriasetyyli
- triklooriasetyyli
- fenyyliasetyyli
- fenoksisetyyli
- bentsyyli
- t-butoksikarbonyyli
- kloori-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli
- trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli
- trikloori-2,2,2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli
- syaano-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli
- trimetyylisilyyli-2-etoksikarbonyyli
- bentsyylioksikarbonyyli
- p-metoksibentsyylioksikarbonyyli
- dimetoksi-3,5-bentsyylioksikarbonyyli
- p-nitrobentsyylioksikarbonyyli
- difenylimetoksikarbonyyli
- (bifenylyyli-4-)-2-isopropyylioksikarbonyyli
- vinyylioksikarbonyyli
- allyylioksikarbonyyli
- kinoyyli-8-oksikarbonyyli
- o-nitrofenyyli-
- p-nitrofenyyli-

Metyleeni-iminoradikaalien esimerkkeinä mainittakoon:

- dimetyyliaminometyleeni-imino
- dimetoksi-3,4-bentsylideeni-imino
- nitro-4-bentsylideeni-imino

1<sup>o</sup> Keksinnön mukaan voidaan yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $n = 0$ , valmistaa hydrolysoimalla seuraavan yleisen kaavan mukainen enamiini



(tai sen isomeerien seos), jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja  $R_{10}$  ja  $R_{11}$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat alkyyliradikaaleja (jotka mahdollisesti on substituoitu hydroksi-, alkyylioksi-, amino-, alkyylimino- tai dialkyyliminoradikaalilla) tai fenyyli- tai alkyyliradikaalia tai muodostavat yhdessä sen typpiätomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5- tai 6-ketjuisen tyydytetyn heterosyklin, jossa mahdollisesti myös on jokin muu heteroatomi, joka on valittu tyypin, hapen tai rikin joukosta, ja joka mahdollisesti on substituoitu alkyyliradikaalilla, jolloin on huomattava, että yleisen kaavan (IX) enamiini esiintyy muotona bisyklo-okteeni-2- tai -3, ja että bisyklo-okteenin 3-asemassa olevan hiiliatomin substituentilla on cis- tai trans-stereoisomeria.

Seuraavassa trans-stereoisomeria merkitään E ja cis-stereoisomeria merkitään Z.

Edullisesti hydrolysoidaan yleisen kaavan (IX) mukainen enamiini, jossa kaavassa  $R_{10}$  ja  $R_{11}$  tarkoittavat metyyli- tai alkyyliradikaalia.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa hapossa (esim. muurahais-, etikkahapossa) tai mineraalihakossa (esim. kloorivetyhapossa, rikkihapossa), jossa on liuotinta tai ei, vesiväliaineessa tai orgaanisessa väliaineessa, jolloin lämpötila on rajoissa  $-20^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislämpötila, minkä jälkeen mahdollisesti käsitellään mineraaliliemäksellä (alkalibikarbonaatilla) tai orgaanisella emäksellä (tertiäärillä amiinilla tai pyridiinillä).

Siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan orgaanisessa väliaineessa, suoritetaan hydrolyysi lisäämällä reaktioseokseen vettä. Siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan liuotuksessa, ei ole välttämätöntä, että liuotin sekoittuu happameen vesifaasiin, koska reaktiokomponenttien välinen kosketus tällöin aikaansaadaan voimakkaasti sekoittamalla.

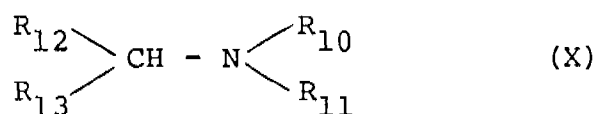
Käytettäviksi soveltuvista liuottimista mainittakoon klooratut liuottimet, etyyliasetatti, tetrahydrofuraani, asetonitriili, dimetyyliformamidi, alkoholit.

Happamessa väliaineessa suoritettu hydrolyysi antaa tapauksesta riippuen tulokseksi yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käytettyjen happojen additiosuoloja, ja nämä additiosuolat kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin.



2<sup>o</sup> Keksinnön mukaan voidaan yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $n = 1$ , valmistaa hapettamalla yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $n = 0$ , soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää, varsinkin soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 637 176 selitettyä menetelmää.

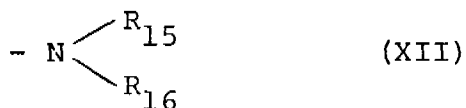
Yleisen kaavan (IX) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_{10}$  ja  $R_{11}$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty (paitsi että ne eivät tarkoita alkyyliä, joka on substituoitu hydroksilla, aminolla tai alkyyliaminolla), voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen, mahdollisesti "in situ" valmistettu yhdiste



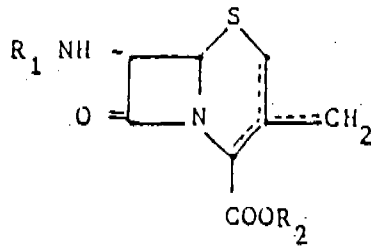
<{jossa kaavassa  $R_{10}$  ja  $R_{11}$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja  $R_{12}$  ja  $R_{13}$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, joko tarkoittavat seuraavan yleisen kaavan mukaisia ryhmiä



(jossa kaavassa  $X_2$  on vetyatomi ja  $R_{14}$  tarkoittaa alkyyli- tai fenyyli- tai fenyliradikaalia), tai tarkoittavat yleisen kaavan (XI) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $X_2$  on happi tai rikki ja toinen on seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali



{jossa kaavassa  $R_{15}$  ja  $R_{16}$  tarkoittavat samaa kuin  $R_{10}$  ja  $R_{11}$  yleisessä kaavassa (X)}, tai kumpikin tarkoittavat yleisen kaavan (XII) mukaista radikaalia}}, reagoimaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen kefalosporiinin kanssa



(XIII)

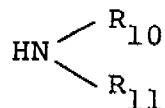
jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä on yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen yhteydessä määritelty, jolloin johdannainen esiintyy muotona metyyli-3-bisyklo-okteeni-2 tai -3 tai metyleeni-3-bisyklo-oktaani.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforitriamidissa, dimetyyliasetamidissa tai asetonitriilissä, tai näiden liuottimien seoksessa (esim. dimetyyliformamidi/tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi/dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi/eetteri tai dimetyyliformamidi/dioksaani), lämpötilassa, joka on rajoissa  $20^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislämpötila.

Valittaessa yleisen kaavan (X) mukainen yhdiste, jossa kaavassa radikaali (XII) on muu kuin  $-\text{N} R_{10} R_{11}$ , valitaan edullisesti tämä yhdiste, siten että amiini  $\text{HNR}_{15}R_{15}$  on paremmin haihtuva kuin  $\text{HNR}_{10}R_{11}$ .

Yleisen kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa  $R_{10}$  ja  $R_{11}$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat alkyyli-radikaaleja, jotka on substituoitu hydroksilla, aminolla tai alkyyliaminolla, voidaan valmistaa trans-enaminoimalla yleisen kaavan (IX) mukainen yhdiste, jossa kaavassa  $R_{10}$  ja  $R_{11}$  tarkoittavat alkyyli-radikaaleja, edullisesti metyyli-radikaalia.

Reaktio suoritetaan saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen amiini:

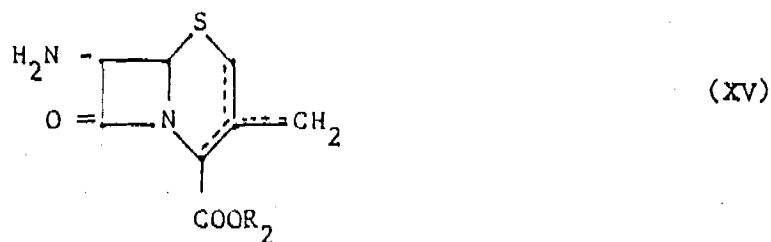


(XIV)

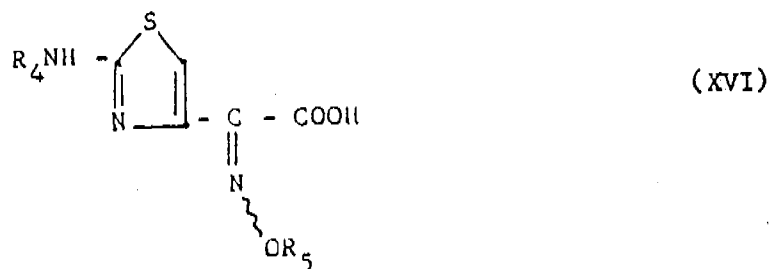
(jossa kaavassa symboleilla  $R_{10}$  ja  $R_{11}$  on vastaavat määritelmät) reagoimaan yleisen kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin reaktio suoritetaan edellä selitetyissä olosuhteissa, joita sovellettiin yleisen kaavan (X) ja yleisen kaavan (XIII) mukaisen johdannaisen välisessä reaktiossa.

Yleisen kaavan (X) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla menetelmiä, jotka ovat selittäneet H. Brederick ja kumpp. Chem. Ber. 101 41 (1968), Chem. Ber. 101, 3058 (1968) ja Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Yleisen kaavan (XIII) mukaisia kefalosporiinijohdannaisia, jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisista yhdisteistä:



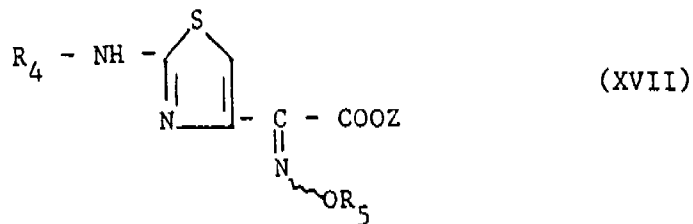
(jossa kaavassa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja kaksoissidoksen asema on määritelty samalla tavoin kuin yleisen kaavan (XIII) mukaisessa yhdisteessä), suorittamalla reaktio seuraavan yleisen kaavan mukaisen hapon avulla:



(jossa kaavassa  $R_4$  ja  $R_5$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että  $R_5$  ei tarkoita vetyä), tai tämän hapon reaktiivisen johdannaisen avulla. On huomattava, että käytettäessä yleisen kaavan (XIV) mukaisen hapon syn- tai anti-muotoa tai näiden muotojen seosta, saadaan tulokseksi vastaavasti syn-, anti-muotoa tai näiden seosta olevia yleisen kaavan (XIII) mukaisia yhdisteitä.

Yleisen kaavan (XVI) mukainen yhdiste, jonka happofunktio on vapaa, kondensoidaan yleisen kaavan (XV) mukaisen amino-7-kefalosporiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa tai kloroformissa, jolloin liuottimessa on kondensoimisyhdistettä, esim. karbodi-imidiä, (esim. disykloheksyylikarbodi-imidiä), N,N'-karbonyylidi-imidatsolia tai etoksi-2-etoksikarbonyyli-1-dihydro-1,2-kinoleiinia ja reaktio tapahtuu  $-20 - 40^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Käytettäessä yleisen kaavan (XVI) mukaisen hapon reaktiivista johdannaista, voidaan käyttää anhydridiä, seka-anhydridiä tai seuraavan yleisen kaavan mukaista reaktiivista esterä:



(jossa kaavassa  $R_4$  ja  $R_5$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, Z tarkoittaa sukkini-imido-, bentsotriatsolyyli-1-, nitro-4-fenylyli-, dinitro-2,4-fenylyli-, pentakloorifenylyli- tai ftaali-imidoradikaalia), tai reaktiivisia johdannaista, esim. yleisen kaavan (XLII) esittämää seuraavassa määriteltyä tioloesteriä tai happohalogenidia, esim. yleisen kaavan (XVI) mukaista happokloridia.

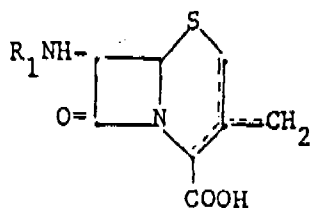
Käytettäessä anhydridiä, seka-anhydridiä tai happohalogenidia (jotka voidaan valmistaa "in situ"), suoritetaan kondensaatio inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa), klooratussa liuottimessa (esim. kloroformissa tai metyleenikloridissa), amidissa (esim. dimetyyli-formamidissa tai dimetyyliasetamidissa) tai ketonissa (esim. asetonissa), samoin kuin edellä mainittujen liuottimien seoksissa, jolloin liuottimessa on happoa sitovaa yhdistettä, kuten epoksidia (esim. propyleenioksidia) tai orgaanista typpiästä, kuten pyriidiiniä, dimetyyliaminopyriidiiniä, N-metyylimorfoliinia, tai trialkyyliamiinia (esim. trietyyliamiinia), tai orgaanisen yhdisteen vesiväliaineessa, jossa on emäksistä kondensoimisainetta, esim. natriumbikarbonaattia, jolloin reaktio suoritetaan  $-40 - 40^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Voidaan myös käyttää yleisen kaavan (XV) mukaista amino-7-kefalosporiinia soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 804 040 selitettyä menetelmää.

Käytettäessä yleisen kaavan (XVII) mukaista reaktiivista esterä tai tioloesterä suoritetaan reaktio yleensä trialkyyliamiininsa (esim. trietyyliamiinin) ja orgaanisen liuottimen, esim. dimetyyli-formamidin liuoksessa  $0-40^{\circ}\text{C}$ :ssa.

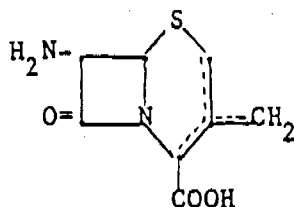
Yleisten kaavojen (XIII) ja (XV) mukaisia kefalosporiinijohdannaisia, joissa kaavoissa  $R_2$  tarkoittaa yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia, voidaan valmistaa esteröimällä vastaava happo soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää, jota käytetään esterin valmistamiseksi haposta molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Yleensä saatetaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen alkalimetallisuola tai tertiäärisen amiinin suola:

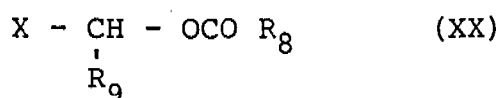


(XVIII)

jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, tai



(joissa kaavoissa kaksoissidos on määritelty, kuten yleisen kaavojen (XIII) ja (XV) mukaisten yhdisteiden yhteydessä), reagoimaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen halogenidin kanssa:



jossa kaavassa  $R_8$  ja  $R_9$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty ja X tarkoittaa halogeeniatomia, inertissä liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, 0-30°C:ssä.

Yleisen kaavan (XX) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 350 230 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XIII) mukaisten yhdisteiden suojaryhmä  $R_1$  ja/tai  $R_2$ , joissa yhdisteissä  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä kohdassa a) on määritelty, (paitsi että  $R_1$  ei tarkoita yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia ja  $R_2$  ei tarkoita yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia), samoin kuin yleisen kaavan (XV) mukaisten yhdisteiden suojaryhmät, joissa yhdisteissä  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä on kohdassa a) määritelty (paitsi että  $R_2$  ei tarkoita yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia), voidaan lisätä seuraavien yleisten kaavojen (XV), (XVIII) ja (XIX) mukaiseen kefalosporiiniin, soveltamalla jotain seuraavissa viitteissä selitetyistä menetelmistä:

kun  $R_1$  on trityyliradikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J.C. Sheehan ja kumpp., J. Amer. Chem. Soc., 84, 2983 (1962),

kun  $R_1$  on formyyliradikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J.C. Sheehan ja kumpp., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),

kun  $R_1$  on asetyyli, klooriasetyyli, triklooriasetyyli, fenyyliasetyyli, fenoksisasetyyli tai bentsyyli: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),

kun  $R_1$  on t-butoksikarbonyyliradikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet L. Moroder ja kumpp., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1651 (1976),

kun  $R_1$  on trikloori-2,2,2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J. Ugi ja kumpp., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5), 361 (1978),

kun  $R_1$  on trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli, kloori-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli, syano-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli, trimetyylisilyyli-2-etoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli, dimetoksi-3,5-bentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli, vinyylioksikarbonyyli: suorittamalla reaktio kloroformiaatin orgaanisessa vesiväliaineessa, jossa on alkalibikarbonaattia, tai soveltamalla BE-patentissa nro 788 885 selitettyä menetelmää,

kun  $R_1$  on difenylimetoksikarbonyyli: suorittamalla reaktio vastaavan atsidoformiaatin orgaanisessa vesiväliaineessa, jossa on alkalibikarbonaattia,

kun  $R_1$  on (bifenylyyli-4)-2-isopropylioksikarbonyyli: soveltamalla menetelmää, joka on selitetty julkaisussa Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),

kun  $R_1$  on kinolyyli-8-oksikarbonyyli tai alkyylioksikarbonyyli: suorittamalla reaktio vastaavalla karbonaatilla orgaanisen yhdisteen emäksisessä vesiväliaineessa,

kun  $R_1$  on o-nitrofenyyli tai p-nitrofenyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet L. Zervas ja kumpp., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3660 (1963),

kun  $R_1NH$  on korvattu dimetyyliamino-metyleeni-iminolla: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt J.F. Fitt, J. Org. Chem. 42(15), 2639 (1977),

- kun  $R_1NH$  on korvattu nitro-4-bentsylideeni-iminolla tai dimetoksi-3,4-bentsylideeni-iminolla: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt R.A. Sirestone, Tetrahedron Lett., 375 (1972),

kun  $R_2$  on metoksimetyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet S. Seki ja kumpp., Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),

kun  $R_2$  on t-butyyli: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt R.J.-Stedman, J. Med. Chem., 9, 444 (1966),

kun  $R_2$  on bentshydriyili: soveltamalla NL-patenttihakemuksessa nro 73 03263 selitettyä menetelmää,

kun  $R_2$  on p-nitrobentsyyli tai p-metoksibentsyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet R.R. Chauvette ja kumpp., J. Org. Chem., 38(17), 2994 (1973).

Yleisen kaavan (XIII) mukaisia kefalosporiinijohdannaisia, jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä kohdassa b) on määritelty, voidaan valmistaa asyloimalla yleisen kaavan (XV) mukaista amino-kefalosporiinia US-patentissa nro 4 065 620 selitetyjä menetelmiä soveltaen.

Yleisen kaavan (XVI) mukaisia happoja, jossa kaavassa  $R_5$  on vety, alkyyli tai trityyli, voidaan valmistaa soveltamalla BE-patentissa nro 850 662 selitettyä menetelmää.

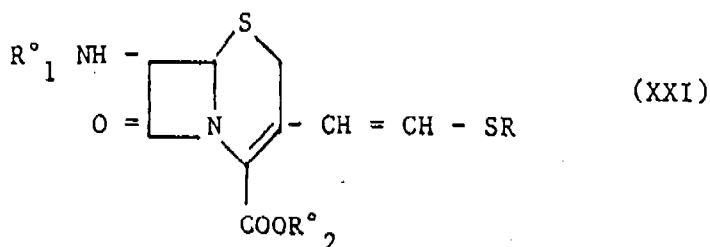
Yleisen kaavan (XVI) mukaisia happoja, jossa kaavassa  $R_5$  on vinyyli- radikaali, voidaan valmistaa soveltamalla BE-patentissa nro 869 079 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XVI) mukaisia happoja, jossa kaavassa  $R_5$  on syaanometyyli- radikaali, voidaan valmistaa soveltamalla BE-patenttihakemuksessa nro 2 812 625 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XVI) mukaisia happoja, jossa kaavassa  $R_5$  on suojaradikaali, voidaan valmistaa suojaamalla sellaisen hapon oksiimi, jossa  $R_5$  on vety, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää, joka ei vaikuta molekyylin muuhun osaan. Suojaus tehdään varsinkin trityyli-, tetrahydropyranyyli- tai metoksi-2-propyyli-2-ryhmillä.



Yleisen kaavan (I) mukaisia uusia yhdisteitä käytetään väliyhdisteinä seuraavan yleisen kaavan mukaisten tiovinyyli-3-kefalosporiinien valmistamiseksi:



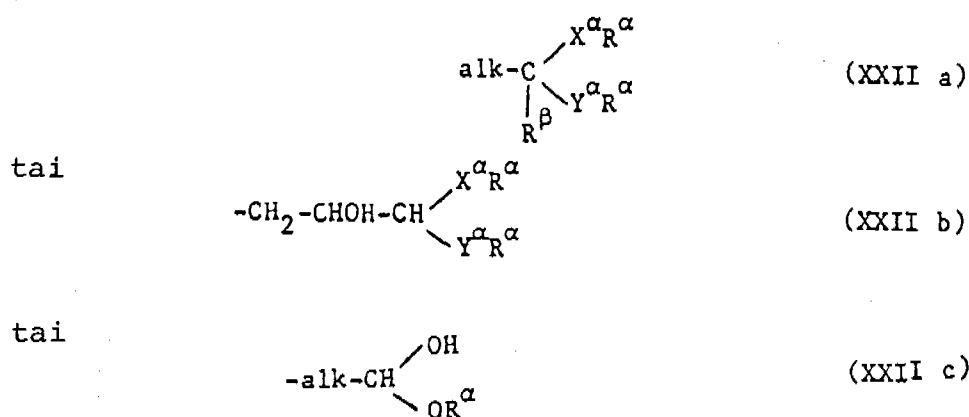
jossa kaavassa

α) symboli R on valittu seuraavien yhdisteiden joukosta:

- 1) alkyyli, L-amino-2-karboksi-2-etyyli, fenyyli,
- 2) pyridyyli-2, pyridyyli-3 tai pyridyyli-4 ja näiden N-oksidit
- 3) pyrimidinyyli-2, pyridatsinyyli-3, joka on substituoitu 6-asemaan (alkyyli-, metoksi-, amino- tai asyyliaminoradikaalilla) ja mahdollisesti N-hapetettu, tai tetratsolo[4,5-b]pyridatsinyyli-6,
- 4) diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3, joka on substituoitu 4-asemaan, triatsol-1,3,4-yyli-5 tai alkyylioksi-karbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5, jotka on substituoitu 1-asemaan:
  - a) alkyyliradikaalilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja joka on substituoinaton tai substituoitu alkyylioksi-, alkyylitio-, fenyyli-, formyyl-, karbamyyli-, alkyylkarbamyyli-, dialkyylkarbamyyli-, asyyli-, alkyylioksikarbonyyli- tai tiatsolidinyyli-2-radikaalilla,
  - b) allyyli-, dihydroksi-2,3-propyyli-, dihydroksi-1,3-propyyli-2-, formyyl-2-hydroksi-2-etyyli-, formyyl-3-hydroksi-2-propyyli-, bis-formyyl-2,3-propyyli- tai bis-formyyl-1,3-propyyli-2-radikaalilla,
  - c) alkyyliradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu hydroksilla, karbamyylioksilla, asyylioksilla (jonka asyyliosaa voi olla substituoitu amino-, alkyyliamino- tai dialkyylaminoradikaalilla), alkyylisulfinyyllillä, alkyylisulfonyyllillä,

aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, sulfoaminolla, alkyylisulfonyyliaminolla, sulfamyliaminolla, asyyliaminolla (jonka alkyyliosa mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, aminolla, alkyyliaminolla tai dialkyyliaminolla), alkyylioksidikarboonyyliaminolla, ureidolla, alkyyliureidolla, dialkyyliureidolla,

d) jonkin seuraavan kaavan mukaisella radikaalilla:



joissa kaavoissa alk on alkyleeniradikaali, jossa on 1-4 hiiliatomeja,  $X^{\alpha}$  ja  $Y^{\alpha}$  ovat samanlaiset ja tarkoittavat happi- tai rikkiatomeja, ja  $R^{\alpha}$  tarkoittaa alkyyliradikaalia, tai  $X^{\alpha}$  ja  $Y^{\alpha}$  ovat samanlaiset tai erilaiset ja tarkoittavat happi- tai rikkiatomeja, ja radikaalit  $R^{\alpha}$  yhdessä muodostavat alkyleeniradikaalin, jossa on 2 tai 3 hiiliatomeja, ja  $R^{\beta}$  tarkoittaa vetyatomia tai alkyyliradikaalia, jossa on 1-3 hiiliatomeja,

e) alkyyliradikaalilla, jossa on 1-5 hiiliatomeja, ja joka on substituoitu alkyylioksi-imino- tai hydroksi-iminoradikaalilla,

5) dialkyyli-1,4-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3, alkyyli-1-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3, alkyyli-2-diokso-5,6-tetrahydro-1,2,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3,

6) triatsol-1,3,4-yyli-5, triatsol-1,2,3-yyli-5, tai alkyyli-1-triatsol-1,2,4-yyli-5, joka on substituomaton tai substituoitu 3-asemaan alkyylioksidikarbonyylillä,

7 a) tiadiatsol-1,3,4-yyli-5, joka on substituomaton tai substituoitu alkyyli-, trifluorimetyyli-, alkyylioksi-, alkyyliitio-, hydroksialkyyliitio-radikaalilla, jonka alkyyliosassa on 2-4 hiiliatomia, alkyyliisulfonyyli-, hydroksi-, hydroksialkyyli-, karboksi-, karboksialkyyli-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, aminoalkyyli-, alkyyliaminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, asyyliamino- tai asyyliaminoalkyyliiradikaalilla,

b) diatsol-1,2,4-yyli-5, joka on substituoitu alkyyli- tai alkyylioksidiradikaalilla,

8 a) oksadiatsol-1,3,4-yyli-5, joka on substituomaton tai substituoitu alkyyli-, trifluorimetyyli-, fenyyli-, aminoalkyyli-, alkyyliaminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli- tai asyyliaminoalkyyliiradikaalilla,

b) oksatsolyyli-2 tai alkyyli-4-oksatsolyyli-2,

9) tetrasolyyli-5, joka on substituomaton tai substituoitu 1-asemaan

a) alkyyliiradikaalilla, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on substituomaton tai substituoitu alkyylioksilla, sulfolla, karboksilla, formyylillä tai sulfamyylillä,

b) alkyyliiradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu hydroksilla, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, asyyliaminolla, karboksialkyyliaminolla, sulfamyyliminolla, sulfoaminolla, ureidolla, alkyyliureidolla tai dialkyyliureidolla,

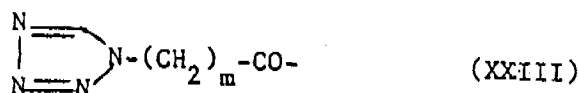
c) alkyyliiradikaalilla, jossa on 1-5 hiiliatomia, ja joka on substituoitu hydroksi-iminolla tai alkyylioksi-iminolla,

d) fenyyli-, dihydroksi-2,3-propyyli-, dihydroksi-1,3-propyyli-2-, formyylili-2-hydroksi-2-etyyli-, formylioksi-3-hydroksi-2-propyyli-, bis-formyylioksi-2,3-propyyli- tai bis-formyylioksi-1,3-propyyli-2-radikaalilla, tai

e) yleisen kaavan (XXII a) mukaisella radikaalilla, jossa  $R^b$  on vetyatomi, tai yleisen kaavan (XXII b) mukainen radikaali, jossa symboli  $R^o_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_5$  on vety tai alkyyli, vinyyli tai syaanometyyli, ja

$R_4$  tarkoittaa vetyatomia, ja symboli  $R_2^O$  tarkoittaa vetyatomia tai yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia, tai

β) symboli R tarkoittaa alkyyli- tai fenyyli- tai fenyyli- tai fenyyli-radikaalia, symboli  $R_1^O$  tarkoittaa samaa kuin  $R_1$  on edellä kohdassa b) määritelty, tai tarkoittaa atsidoasetyyli-, syanoasetyyli- tai fenyyli- tai fenyyli-radikaalia tai yleisen kaavan (VI) mukaista radikaalia, jossa Ar on fenyyli (joka on substituoitu trifluorimetyyli-, syano- tai nitroradikaaleilla, joista ainakin yksi sijaitsee meta- tai para-asemassa) tai yleisen kaavan (VIII) mukaista radikaalia, (jossa kaavassa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja B on amino, atsido, syano tai karbamyyli), tai (sydnoni)-2-alkanyyliradikaalia (jonka alkanyyli- osassa on 1-3 hiiliatomia) tai seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



jossa kaavassa  $m = 0-2$ , ja

symboli  $R_2^O$  tarkoittaa samaa kuin  $R_2$  on edellä kohdassa b) määritelty, tai tarkoittaa vetyatomia.

On huomattava, että yleisen kaavan (XXI) mukaisissa yhdisteissä on bisyklo-okteenin 3-aseman substituentilla stereoisomeria E tai Z, ja että, kun  $R_1^O$  on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali, voi tämä esiintyä syn- tai anti-muotona. Yleisen kaavan (XXI) mukaiset yhdisteet esiintyvät myös näiden isomeerimuotojen seoksina.

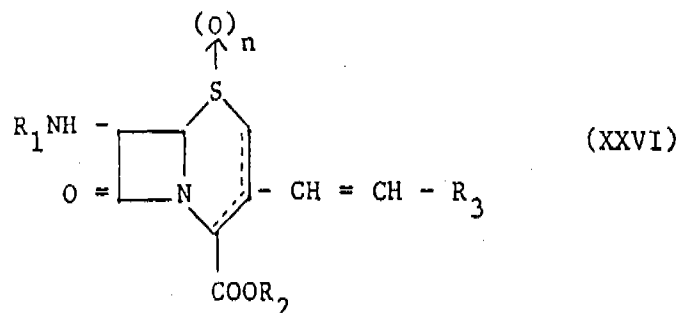
I/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

A/ Saatetaan seuraavassa lueteltua tyyppiä olevan hapon  $R'_3\text{SO}_3\text{H}$  tai  $R''_3\text{COOH}$  aktivoitunut muoto

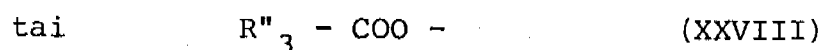


(joissa kaavoissa  $R'_3$  tarkoittaa alkyyli-, trifluorimetyyli-, trikloorimetyyliradikaalia tai fenyyiliradikaalia, joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomilla tai alkyyli- tai nitroradikaalilla,  $R''_3$  tarkoittaa samaa kuin  $R'_3$  tai tarkoittaa asyylimetyyli-, asyyli-2-etyyli-, asyyli-2-propyyli-, alkyylioksidikarbonyylimetyyli-, alkyylioksidikarbonyyli-2-etyyli- tai alkyylioksidikarbonyyli-2-propyyli-radikaalia ja Hal tarkoittaa halogeeniatomia)

reagoimaan yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen kanssa tai tämän yhdisteen isomeeriseoksen kanssa, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään ja yleisen kaavan (II) mukaisen radikaalin amiinifuntion ja/tai mahdollisesti happofunktion suojaryhmät mahdollisesti poistetaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen saamiseksi



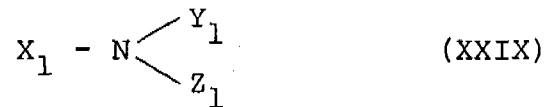
[jossa kaavassa  $n$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty,  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty tai tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_4$  on vetyatomi,  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty tai tarkoittaa vetyatomia,  $R_3$  tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



joissa kaavoissa  $R'_3$  ja  $R''_3$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty/,

jolloin tämä yhdiste esiintyy bisyklo-okteeni-2- tai -3-muotona, kun  $n = 0$ , tai bisyklo-okteeni-2-muotona, kun  $n = 1$ , ja jossa bisyklo-okteenin 3-asemassa olevan hiiliatomin substituentilla on stereoisomeria E tai Z.

Reaktio suoritetaan yleensä seuraavassa kaavassa esitettyä tyyppiä olevassa tertiäärissä emäksessä



jossa kaavassa  $X_1$ ,  $Y_1$  ja  $Z_1$  tarkoittavat alkyyli- tai fenyyli- radikaaleja, tai mahdollisesti kaksi niistä keskenään muodostavat renkaan sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet (esim. trietyyliamiinissa tai dimetyylianiiliinissa), jolloin reaktio suoritetaan klooratussa orgaanisessa liuottimessa (esim. metyleenikloridissa), esterissä (esim. etyyliasetaatissa), eetterissä (esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa), amidissa (esim. dimetyyliasetamidissa, dimetyyliformamidissa), asetonitriilissä tai N-metyyli-pyrrolidonissa, tai suoraan emäksisessä liuottimessa, esim. pyridiinissä, tai orgaanisen yhdisteen vesiliuoksessa, jossa on alkali-metallin tai maa-alkalimetallin kondensoimisyhdistettä (esim. alkalimetallibikarbonaattia, natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia), jolloin lämpötila on rajoissa  $-78^\circ\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislämpötila.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti typpi-atmosfäärissä.

Ei ole aivan välttämätöntä ennalta puhdistaa yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä (tai isomeeriseosta) tämän yhdisteen tai seoksen käyttämiseksi reaktiossa.

Muuten on huomattava, että kun  $R_1$  on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali, jossa kaavassa  $R_5$  on vetyatomi, on oksiimi suojattava edellä mainitulla ryhmällä, joka sitten voidaan poistaa seuraavassa selitetyissä olosuhteissa.

S-oksidi voidaan pelkistää DE-patenttihakemuksessa nro 2 637 176 selitetyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (II) radikaalin amiinifunktion ja happofunktion suojaradikaalit voidaan mahdollisesti poistaa joko samanaikaisesti tai vuoron perään.

Esimerkkinä mainittakoon:

1/ Amiinien suojaryhmät poistetaan:

kun on kysymys t-butoksikarbonyyli-, trityyli-, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli- tai formyyliradikaalista: käsittelemällä happamassa väliaineessa. Edullisesti käytetään trifluorietikkahappoa 0-20°C:ssa tai käytetään vedetöntä muurahaishappoa tai tämän hapon vesiliuosta tai paratolueenisulfonihappoa tai metaanisulfonihappoa asetonissa tai asetonitriilissä, jolloin lämpötila on rajoissa 20°C ja reaktioseoksen palautustislämpötila. Näissä olosuhteissa voidaan yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste saada trifluoriasetaattina, muurahaishapon solvaattina, metyyliulfonaattina tai paratolueenisulfonaattina, jolloin amiinifunktio voidaan vapauttaa soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää amiinin valmistamiseksi sen jostain suolasta molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta. Reaktio suoritetaan erikoisesti kosketuksessa ioninvaihtohartsin kanssa tai orgaanisen emäksen avulla,

- kun on kysymys trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli- tai p-nitrobentsyylioksikarbonyyliradikaalista: pelkistämällä (erikoisesti käsittelemällä sinkin avulla etikkahapossa),

- kun on kysymys klooriasetyyli- tai triklooriasetyyliradikaalista: soveltamalla kuulutetussa FR-patentissa nro 2 243 199 selitettyä menetelmää,

kun on kysymys bentsyyli-, dibentsyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliradikaalista: katalyyttisesti hydrogenoimalla,

kun on kysymys trifluoriasetyyliradikaalista: käsittelemällä emäksisessä väliaineessa.

2/ Karboksiradikaalin suojaryhmät poistetaan:

kun on kysymys t-butyyli-, p-metoksibentsyyli- tai bentshydryyliryhmästä: käsittelemällä happamassa väliaineessa edellä selitetyissä olosuhteissa aminosuojaryhmän poistamiseksi trityyliradikaalista. Kun on kysymys bentshydryyliradikaalista, voidaan reaktio suorittaa anisolin ollessa läsnä,

kun on kysymys metoksimetyyliryhmästä: käsittelemällä laimeassa happamassa väliaineessa,

kun on kysymys p-nitrobentsyyli-ryhmästä: pelkistämällä (erikoisesti käsittelemällä sinkin avulla etikkahapossa tai hydraamalla).

3/ Oksiimin suojaryhmä poistetaan:

kun on kysymys trityyli- tai tetrahydropyranyyliryhmästä: happolysoimalla, esim. trifluorietikkahapolla, muurahaishapolla tai sen vesiliuoksella, tai paratolueenisulfonihapolla,

kun on kysymys metoksi-2-propyyli-2-ryhmästä: soveltamalla BE-patentissa nro 875 379 selitettyä menetelmää.

B/ Suojaradikaali  $R_1$  tai radikaalit  $R_1$  ja  $R_2$  poistetaan mahdollisesti yleisen kaavan (XXVI) mukaisesta yhdisteestä (jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä on kohdassa a) määritelty, paitsi että se ei tarkoita yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, tai tarkoittaa amino-5-adipyyli-2-radikaalia, jonka amiini- ja happofunktiot on suojattu, tai yleisen kaavan (VI) tai (VII) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_1$  on määritelty kohdassa b), ja symbolilla  $R_2$  on vastaavat määritelmät), yleisen kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa vetyä ja  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

Suojaradikaali  $R_1$  poistetaan soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää amiinifunktion vapauttamiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Esimerkkeinä mainittakoon seuraavat menetelmät:

kun  $R_1$  tarkoittaa trityyliä, bentsyhydriidiä, triklooriasetyyliä, klooriasetyyliä, t-butoksikarbonyyliä, trikloorietoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, p-metoksibentsyylioksikarbonyyliä ja p-nitrobentsyylioksikarbonyyliä: soveltamalla edellä selitettyjä menetelmiä aminoradikaalin vapauttamiseksi yleisen kaavan (XXVI) mukaisesta yhdisteestä. Reaktiossa käytetään edullisesti p-tolueenisulfonihapon asetonitriililiuosta 0-50°C:ssa,

kun  $R_1$  tarkoittaa formyyliä, kloori-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyliä, syaano-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyliä, dimetoksi-3,5-bentsyylioksikarbonyyliä, difenyyli-2-oksikarbonyyliä, (bifenyyli-4)-2-isopropyylioksikarbonyyliä, vinyylioksikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä, kinolyyli-8-oksikarbonyyliä, o-nitrofenyyli-1,2-diolia, p-nitrofenyyli-1,2-diolia, ja

kun  $R_1NH$  on korvattu dimetyyliaminometyyleeni-iminolla, dimetoksi-3,4-bentsylideeni-iminolla tai nitro-4-bentsylideeni-iminolla: hydrolysoimalla happamassa väliaineessa,



kun  $R_1$  tarkoittaa trikloori-2,2,2-etyyliä tai trikloori-2,2,2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyliä: suorittamalla reaktio sinkin avulla etikkahapossa,

kun  $R_1$  tarkoittaa asetyyliä, bentsyyliä, fenyyliasetyyliä, fenoksisetyyliä tai suojustua amino-5-adipyyliä: soveltamalla BE-patentissa nro 758 800 selitettyä menetelmää,

kun  $R_1$  tarkoittaa trimetyylisilylietoksikarbonyyliä: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),

kun  $R_1$  tarkoittaa p-nitrobentsyylioksikarbonyyliä: hydraamalla palladiumin ollessa läsnä.

C/ Mahdollisesti asyloidaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen hapon avulla



(XXX)

[jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, kuten edellä on määritelty, tai on määritelty, kuten kohdassa b)], tai tämän hapon reaktiivisen johdannaisen avulla yleisen kaavan (XXVI) mukainen yhdiste, jossa kaavassa  $R_1$  on vetyatomi, tai tapauksesta riippuen tämän yhdisteen isomeerien seos, minkä jälkeen saatu oksidi mahdollisesti pelkistetään, ja sitten suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan yleisen kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa kaavassa  $n$  ja  $R_3$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty,  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin yllä on määritelty ja symbolilla  $R_2$  on vastaavat määritelmät.

Reaktio suoritetaan soveltamalla menetelmää, joka on edellä selitetty yleisen kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi yleisten kaavojen (XV) ja (XVI) mukaisista yhdisteistä, tai soveltamalla US-patentissa nro 4 065 620 selitettyjä menetelmiä.

Tapauksesta riippuen voidaan oksidi pelkistää ja amiinifunktion ja happofunktion suojaradikaalit poistaa edellä selitetyissä olosuhteissa.

D/ Mahdollisesti hapetetaan yleisen kaavan (XXVI) mukainen yhdiste, jossa kaavassa  $n = 0$ , yleisen kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa  $n = 1$ .

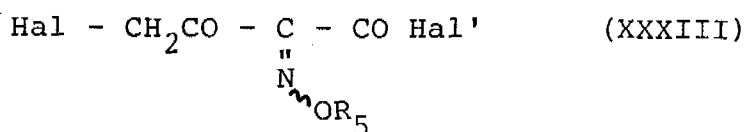


tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että se ei tarkoita vinyyliradikaalia, ja Hal tarkoittaa kloori- tai bromiatomia), minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan yleisen kaavan (XXIV) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali (jossa kaavassa  $R_4$  ja  $R_5$  tarkoittavat samaa kuin yllä on määritelty).

Reaktio suoritetaan yleensä vesiväliaineessa, orgaanisessa väliaineessa tai orgaanisen yhdisteen vesiliuoksessa, esim. seuraavissa liuottimissa tai niiden seoksissa. Liuottimien esimerkkeinä mainittakoon alkoholit, (metanoli, etanoli), ketonit (asetoni), klooratut liuottimet (kloroformi, etyleenikloridi), nitriilit (asetonitriili), amidit (dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi), eetterit (tetrahydrofuraani, dioksaani), esterit (etyyliasetatti) ja hapot (etikkahappo, muurahaishappo), jolloin läsnä on (tai ei ole läsnä) emästä, esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, karbonaatteja, alkalimetallien happamia karbonaatteja, karboksyylihapojen ja alkalimetallien suoloja (natriumformiaattia, natriumasetattia), tai tertiäärisiä amiineja (trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia tai pyridiiniä),  $-30-60^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Sulfoksidi pelkistetään ja suojaradikaalit poistetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (XXXII) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa  $R_5$  on alkyyli- tai syaanometyyliradikaali, voidaan valmistaa saatamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen happohalogenidi



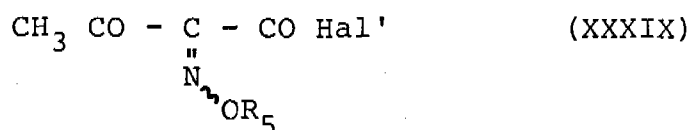
(jossa kaavassa Hal ja Hal' ovat kloori- tai bromiatomeja ja  $R_5$  on alkyyli- tai syaanometyyliradikaali) reagoimaan yleisen kaavan (XXVI) mukaisen amino-7-kefalosporiinin kanssa, jossa kaavassa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä kohdassa a) on määritelty, minkä jälkeen saatu sulfoksidi (kun  $n = 1$ ) mahdollisesti pelkistetään ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisen yhdisteen vesiväliaineessa, esim. veden ja eetterin (tetrahydrofuraanin, dioksaanin)

seoksessa, veden ja ketonin (asetonin) seoksessa, tai veden ja klooratun liuottimen (kloroformin, metyleenikloridin) seoksessa, jossa on alkalimetallin tai maa-alkalimetallin kondensoimisyhdistettä, kuten alkalimetallibikarbonaattia, (esim. natriumbikarbonaattia,  $-40-40^{\circ}\text{C}$ :ssa).

Reaktio voidaan myös suorittaa soveltamalla FR-patenttihakemuksessa nro 2 399 418 selitetyn menetelmän kaltaista menetelmää.

Yleisen kaavan (XXXIII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa halogenoimalla seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa  $\text{R}_5$  ja  $\text{Hal}'$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää halogenoitujen johdannaisten valmistamiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa  $\text{Hal}$  tarkoittaa bromiatomia, saatetaan bromi reagoimaan katalysaattorin ollessa läsnä, jolloin voidaan käyttää happokatalysaattoria, kuten bromivetyhappoa, kloorivetyhappoa, sulfonihappoja (metaanisulfonihappoa, vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa tai bentseenisulfonihappoa), mutta reaktio voidaan myös suorittaa ultraviolettivalossa.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa  $\text{Hal}$  on klooriatomi, saatetaan kloori reagoimaan edellä luetellun katalysaattorin tai sulfuryylikloridin ollessa läsnä.

Halogenointi suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, jolloin voidaan käyttää kloorattuja liuottimia (esim. metyleenikloridia, kloroformia, hiilitetrakloridia, dikloorietaania tai trikloorietaania) tai eettereitä (esim. etyylietteriä tai dioksaania), tai näiden liuottimien seosta lämpötilassa, joka on rajoissa  $-40^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila.

Yleisen kaavan (XXXIV) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa vastaavista estereistä soveltamalla FR-patenttihakemuksessa nro 2 414 508 selitettyä menetelmää.



G/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä kohdissa  $\alpha$ ) tai  $\beta$ ) on määritelty, lukuun ottamatta, että ne eivät sisällä yleisen kaavan (XXII c) mukaista substituenttia, voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen tioli (vapaana tai alkali-metallisuolana tai maa-alkalimetallisuolana)

R - SH

(XXXVII)

[jossa kaavassa radikaali R, joka on määritelty samalla tavalla kuin edellä, on suojattu asetaalina (kuten yleisissä kaavoissa (XXII a) ja (XXII B) on määritelty), kun halutaan valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista kefalosporiinia, jossa kaavassa R sisältää formyylitai asyylialkyyli-radikaalin] reagoimaan yleisen kaavan (XXVI) mukaisen kefalosporiinin johdannaisen tai sen isomeeriseoksen kanssa [jossa kaavassa  $R_1$  on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali, kuten edellä on määritelty, ja symbolilla  $R_2$  on vastaavat määritelmät, tai  $R_1$  on määritelty kuten edellä kohdassa b) ja symbolilla  $R_2$  on vastaavat määritelmät], minkä jälkeen saatu oksidi mahdollisesti pelkistetään ja suojaradikaalit poistetaan.

On huomattava, että siinä tapauksessa, että yleisen kaavan (XXXVII) mukaisen yhdisteen radikaali R voi vaikuttaa haitallisesti reaktioon, on tämä ryhmä edullisesti suojattava soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää, joka ei vaikuta molekyylin muuhun osaan (varsinkin siinä tapauksessa, että R sisältää amino-, alkyliamino-, hydroksi- tai karboksiradikaalin).

Kun on kysymys amino-, alkyliamino- tai karboksiryhmistä, tapahtuu suojaus edellä selitetyissä olosuhteissa.

Kun on kysymys hydroksiryhmistä, suoritetaan suojaus niillä radikaaleilla, jotka edellä on mainittu oksiimin suojaamisen yhteydessä, tai syklisenä asetaalina dihydroksi-2,3-propyyli- tai dihydroksi-1,3-propyyli-2-radikaalien suojaamiseksi (esim. dimetyyli-2,2-dioksolanyyli-4-metyyli- tai dimetyyli-2,2-dioksanyyli-5-radikaaleina).

On myös huomattava, että kun yleisen kaavan (XXXVII) mukaisen yhdisteen radikaalissa R on hydroksi- tai sulforadikaali, käytetään edullisesti yleisen kaavan (XXVI) mukaista sellaista yhdistettä, jossa  $n = 0$ .

Reaktio suoritetaan yleensä emäksessä, kuten pyridiinissä tai yleisen kaavan (XXIX) mukaisessa tertiäärissä orgaanisessa emäksessä, jolloin käytetään esim. di-isopropyylietyyliamiinia tai dietyylifenyyliamiinia.

Tällaisen emäksen läsnäolo ei ole välttämätön siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan yleisen kaavan (XXVII) mukaisen tiolin alkalimetallisuolalla tai maa-alkalimetallisuolalla.

Reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa tai asetonitriilissä, tai edellä mainittujen liuottimien seoksessa.

Reaktio voidaan myös suorittaa edellä mainitun liuottimen ja alkalimetallibikarbonaatin liuoksessa, jossa mahdollisesti on vettä.

Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on rajoissa  $-20^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila, jolloin valittu lämpötila riippuu käytetystä tiolista. Tästä käytetystä tiolista riippuen voi reaktioaika vaihdella rajoissa viisi minuuttia - 48 tuntia.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti typpiämfäärissä.

Haluttaessa käyttää yleisen kaavan (I) mukaista bisyklo-okteeni-3:a, jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukais- ta radikaalia, käytetään sellaista yhdistettä, jossa symboli  $R_2$  tarkoittaa muuta kuin vetyä.

Symbolin R suojaradikaali voidaan poistaa joko ennen oksidin pelkistämistä tai tämän jälkeen, ja ennen muiden suojaradikaalien poistamista, tämän poistamisen aikana tai sen jälkeen.

Oksidi pelkistetään ja suojarahmät poistetaan soveltamalla edellä selitettyjä menetelmiä.

Siinä tapauksessa, että dihydroksipropyyli- radikaalit on suo- jattu syklisinä asetaaleina, poistetaan suojaradikaalit happolysoi- malla (käyttämällä trifluorietikkahappoa, muurahaishappoa tai sen vesiliuosta, p-tolueenisulfonihappoa). Käytettäessä muurahaishappoa tai sen vesiliuosta, voi syklisenä asetaalina suo- jattujen hydrok- siradikaalien vapauttaminen ainakin osittain johtaa vastaavan muu- rahaishapon mono- tai diesterin muodostumiseen, jolloin nämä yhdis- teet voidaan tapauksesta riippuen erottaa kromatografoimalla.

Yleisen kaavan (XXII a) ja (XXII b) mukaiset suojarahmät poistetaan (kun hlautaan valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa R sisältää formyyl- tai asyylialkyyli- radikaalin):

sulfonihapon (esim. metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon) ja orgaanisen liuottimen (esim. asetonitriliin tai asetonin) liuoksessa, jossa mahdollisesti on vettä ja mahdollisesti on asetaloitavissa olevaa reaktiokomponenttia, esim. asetonia, glyksaalihappoa, bentsaldehydiä tai palorypälehappoa, jolloin lämpötila on rajoissa 20°C ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila,

tai kun radikaali R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triat-sin-1,2,4-yyli-3-radikaali: suorittamalla reaktio muurahaishapon vesiliuoksen avulla (jossa edullisesti on vähintään 10 % vettä), jolloin läsnä on piidioksidia tai ei, tai trans-asetalisoimalla edellä määritellyn asetalisoitavissa olevan reaktiokomponentin ollessa läsnä.

Yleisen kaavan (XXXVII) mukaisia tioleja, joita voidaan käyttää niiden tautomeerimuotoina, voidaan valmistaa soveltamalla jotain seuraavista menetelmistä, radikaalin R merkityksestä riippuen:

kun R on pyridyyli-3-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet H.M. Wuest ja E.H. Sakal, J. Am.Chem.Soc., 73, 1210 (1951),

kun R on oksidi-1-pyridyyli-3-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet B. Blank ja kumpp., J. Med. Chem. 17, 1965 (1974),

kun R on oksi-1-pyridyyli-4-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet R.A.Y. Jones ja kumpp., J. Chem. Soc. 2937 (1960),

kun R on pyridatsinyyli-3-radikaali, joka on substituoitu alkyyliillä tai metoksilla ja mahdollisesti on N-hapetettu: soveltamalla BE-patentissa nro 787 635 selitettyä menetelmää,

kun R on pyridatsinyyli-3-radikaali, joka on substituoitu aminolla ja mahdollisesti N-hapetettu: soveltamalla BE-patentissa nro 579 291 selitettyä menetelmää,

kun R on pyridatsinyyli-3-radikaali, joka on substituoitu asyyliaminolla ja mahdollisesti on N-hapetettu: soveltamalla menetelmiä, jotka ovat selittäneet M. Kumagai ja M. Bando, Nippon Kagaku Zasshi, 84 995 (1963) ja T. Horie ja T. Ueda, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),

kun R on tetratsolo[4,5-b]pyridatsinyyli-6-radikaali: soveltamalla BE-patentissa nro 804 251 selitettyä menetelmää,



kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, joka on substituoitu 4-asemaan, tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan radikaalilla  $R^Y$ , joka on valittu seuraavien radikaalien joukosta:

a) allyyli-, alkyyliradikaali (jossa on 1-4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu alkyylioksi-, alkyylitio-, fenyyli-, karbamyyl-, alkyylisulfonyyli-, dialkyylisulfonyyli-, asyyli-, alkyylioksikarbonyyli- tai tiatsolidinyyli-2-radikaalilla),

b) dihydroksi-2,3-propyyli- tai dihydroksi-1,3-propyyli-2-radikaali (joka mahdollisesti on suojattu syklisenä asetaalina),

c) alkyyliradikaali (jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka itse on substituoitu hydroksilla, karbamyylisulfonyylillä, dialkyylisulfonyylillä, alkyylisulfonyylillä, alkyylisulfonyyliamiinolla, sulfamyylisulfonyylillä, alkyylisulfonyyliamiinolla, sulfamyylisulfonyylillä, asyyliamiinolla (joka mahdollisesti on substituoitu), alkyylioksikarbonyyliamiinolla, ureidolla, alkyyliureidolla, dialkyyliureidolla),

d) yleisen kaavan (XXII a) tai (XXII b) mukainen radikaali,

e) hydroksi-iminoalkyyli- tai alkyylioksi-iminoalkyyli-radikaali: saattamalla alkyylioksaatti reagoimaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen tiosemikarbatsidin kanssa:



(jossa kaavassa  $R^Y$  tarkoittaa samaa kuin edellä), ja läsnä on alkalimetallialkoholaattia, esim. natriumetylaattia tai -metylaattia tai kalium-t-butylaattia, soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet M. Pesson ja M. Antoine, Bull. Soc. Chem. France (1970) 1590.

Ei ole aivan välttämätöntä puhdistaa saatua yhdistettä (eikä vapauttaa suojattuja radikaaleja) yleisen kaavan (XXI) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi tästä yhdisteestä.

Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista tiosemikarbatsidia voidaan valmistaa soveltamalla jotain niistä menetelmistä, jotka ovat selittäneet K.A. Janssen ja kumpp., Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), tai soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt Y. Kazarov ja J.Y. Potovskii, Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), jolloin on

huomattava, että kun R<sup>y</sup> sisältää aminoradikaalin, on tämä viimeksi mainittu suojattu.

Aminoradikaali suojataan ja suojaradikaali poistetaan soveltamalla tavanomaisia sinänsä tunnettuja menetelmiä, jotka eivät vaikuta molekyylin muuhun osaan. Käytetään erikoisesti t-butoksikarbonyyliryhmää, joka voidaan poistaa hydrolysoimalla hapon avulla.

Kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan alkyyli-, allyyli- tai alkyylioksi-alkyyli-radikaalilla, alkyyli-radikaalilla (jossa on 1-4 hiiliatomia), ja joka itse on substituoitu, kuten edellä kohdassa a) on määritelty (lukuun ottamatta tiatsolidinyyli-2-radikaalia), edellä kohdassa c) määritellyllä radikaalilla tai alkyylioksi-iminoalkyyli-radikaalilla: soveltamalla jotain niistä menetelmistä, jotka ovat selittäneet M. Pesson ja M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970),

kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan tiatsolidinyyli-2-alkyyllillä tai hydroksi-iminoalkyyllillä: saattamalla systeamiini tai hydroksyyliamiini reagoimaan dialkyylioksi-alkyyli-1-merkaptio-5-triatsoli-1,3,4-:n kanssa, joka voidaan valmistaa soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), käyttämällä lähtöyhdisteenä dialkyylioksi-alkyyli-4-tiosemikarbatsidia,

kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan dihydrok-2,3-propyyllillä tai dihydroksi-1,3-propyyli-2:lla (joka mahdollisesti on suojattu syklisenä asetaalina), tai R tarkoittaa yleisen kaavan (XXII a) tai (XXII b) mukaista radikaalia: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955),

kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, joka on substituoitu 4-asemaan, tai alkyylioksi-karbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai triatsol-1,3,4,5-radikaali, jotka on substituoitu 1-asemaan asyylioksi-alkyyllillä (joka mahdollisesti on substituoitu): asyloimalla vastaavasti diokso-5,6-dihydroksi-alkyyli-4-merkaptio-3-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4:ä, alkyylioksi-karbonyyli-2-hydroksi-alkyyli-1-merkaptio-5-triatsoli-1,3,4:ä tai hydroksi-alkyyli-1-merkaptio-5-triatsoli-1,3,4:ä, jonka merkaptoradikaali on ennalta suojattu [soveltamalla esim. menetelmää, jonka ovat selittäneet C.G. Kruse ja kumpp., Tet. Lett. 1725 (1976)], so-

veltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää alkoholin asyloimiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen merkaptoryhmä vaipautetaan happamassa väliaineessa,

kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, joka on substituoitu 4-asemaan, tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, jotka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyllillä tai alkyyliaminoalkyyllillä: vapauttamalla vastaavan yhdisteen amiinifuntio, joka on suojattu esim. t-butoksikarbonyyliryhmällä,

kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, joka on substituoitu 4-asemaan, alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, jotka on substituoi 1-asemaan sulfoaminoalkyyllillä: käyttämällä lähtöyhdisteenä vastaavaa yhdistettä, joka on substituoitu t-butoksikarbonyyliaminoalkyyli-3-radikaalilla, soveltamalla BE-patentissa nro 847 237 selitetyn menetelmän kaltaista menetelmää,

kun R on dialkyyli-1,4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3- tai alkyyli-1-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali: soveltamalla BE-patentissa nro 830 455 selitettyä menetelmää,

kun R on alkyyli-2-diokso-5,6-tetrahydro-1,2,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3- tai alkyyli-1-alkyylioksikarbonyyli-3-triatsol-1,2,4-yyli-5-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet M. Pesson ja M. Antoine, C.R. Acad. Sci., Ser C, 267, 25, 1726 (1968),

kun R on triatsol-1,2,3-yyli-5-radikaali: soveltamalla FR-patenttihakemuksessa nro 2 215 942 selitettyä menetelmää,

kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Jap. 75, 1149 (1955),

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka mahdollisesti on substituoitu alkyyllillä, alkyylioksilla, alkyylitiolla, alkyylisulfonyyllillä, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla tai asyyliaminolla: soveltamalla BE-patentissa nro 830 821 selitettyjä menetelmiä,

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu hydroksialkyyllillä, aminoalkyyllillä, alkyyliaminoalkyyllillä tai dialkyyliaminoalkyyllillä: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 446 254 selitettyä menetelmää,

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu karboksialkyyliradikaalilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 1 953 861 selitettyä menetelmää,

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu trifluorimetyyliradikaalilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 162 575 selitettyä menetelmää,

kun R on tidiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu karboksiradikaalilla: soveltamalla JN-patenttihakemuksessa nro 77 48666 selitettyä menetelmää,

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu asyyliaminoalkyyliradikaalilla: soveltamalla JN-patenttihakemuksessa nro 76 80857 selitettyä menetelmää,

kun R on taidaitsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu hydroksialkyylitoradikaalilla: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt G. Nannini, *Arz. Forsch.* 27 (2), 343 (1977),

kun R on tiadiatsol-1,2,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu alkyyli- tai alkyylioksiradikaalilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 806 226 selitettyä menetelmää tai julkaisussa *Chem. Ber.* 90, 184 (1957) selitettyä menetelmää,

kun R on oksadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on selitetty yleisen kaavan (XXI) kohdassa 8a): soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.* 4811 (1952),

kun R on oksatsolyyli-2- tai alkyyli-4-oksatsolyyli-2-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka edellä on selittänyt C. Bradsher, *J. Org. Chem.* 32, 2079 (1967),

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka mahdollisesti on substituoitu 1-asemaan alkyylillä, hydroksialkyylillä tai fenyyllillä: soveltamalla BE-patentissa nro 830 821 selitettyjä menetelmiä,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan alkyylioksialkyylillä: lisäämällä natriumatsotidia isotiosyanaatoalkyylioksialkyyliin orgaanisessa liuottimessa, esim. etanolissa, reaktiseoksen palautustislauslämpötilassa. Isotiosyanaatoalkyylioksialkyyliä voidaan valmistaa soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet E. Schmidt ja kumpp., *Chem. Ber.* 73 286 (1940),

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan karboksialkyyliradikaalilla: soveltamalla BE-patentissa nro 858 112 selitettyä menetelmää,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan sulfoalkyyli-radikaalilla: soveltamalla BE-patentissa nro 856 498 selitettyä menetelmää, tai menetelmää, jonka ovat selittäneet D.A. Berges ja kumpp., J. Het. Chem. 15, 981 (1978),

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyli-, alkyyliminoalkyyli-, dialkyyliminoalkyyli-radikaalilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 738 711 selitettyä menetelmää,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan sulfamyylialkyyli-, sulfamyyliaminoalkyyli- tai sulfoaminoalkyyli-radikaalilla: soveltamalla BE-patentissa nro 856 636 selitettyä menetelmää,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu asyyliminoalkyyli- tai tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalilla, joka on substituoitu hydroksilla: soveltamalla US-patentissa nro 4 117 123 selitettyä menetelmää,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan ureidoalkyyli-, alkyliureidoalkyyli- tai dialkyliureidoalkyyli-radikaalilla: käyttämällä lähtöyhdisteenä vastaavaa yhdistettä, joka on substituoitu aminoalkyyllillä (jonka merkptoradikaali on ennalta suojattu) ja suorittamalla reaktio alkalimetalli-isotiosyanaatilla, alkyli-isosyanaatilla tai dialkylikarbamyylihalogenidilla, ja sitten vapauttamalla merkptoryhmä BE-patentissa nro 847 237 selitetyissä olosuhteissa,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan karboksialkyyliminoalkyyli-radikaalilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 715 597 selitettyä menetelmää,

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan dihydroksi-2,3-propyyli-radikaalilla: soveltamalla US-patentissa nro 4 064 242 selitettyä menetelmää,

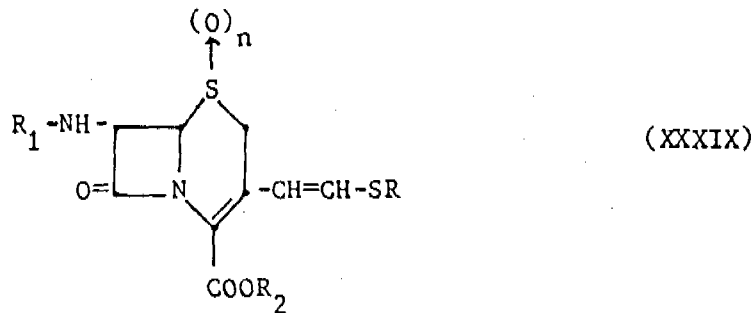
kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan dihydroksi-1,3-propyyli-2-radikaalilla: lisäämällä natriumatsotidia dimetyyli-2,2-dioksolaan-1,3-yyli-5-isotiosyanaattiin (minkä jälkeen hydroksiryhmät mahdollisesti vapautetaan),

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan yleisen kaavan (XXII a) mukaisella radikaalilla, kuten on selitetty yleisen kaavan (XXI) kohdassa 9 e) tai yleisen kaavan

(XXII b) määritelmässä, tai joka on yleisen kaavan (XXI kohdassa 9 c) määritelty radikaali: saattamalla natriumatsoditi reagoimaan vastaavan isotiosyanaatin kanssa soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt R.E. Orth, J. Pharm. Sci. 52 (9) 909 (1963), jolloin on huomattava, että siinä tapauksessa, että R sisältää hydroksi- tai hydroksi-iminoalkyyli-substituentin, on alkoholi tai oksiimi mahdollisesti suojattu esim. tetrahydropyranyylillä.

II/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R ei sisällä yleisen kaavan (XXI c) mukaista substituenttia, voidaan myös valmistaa seuraavalla tavalla:

A/ - Saatetaan yleisen kaavan (XXVII) mukainen tioli (tai jokin sen alkalimetallisuola tai maa-alkalimetallisuola) reagoimaan yleisen kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen tai tämän yhdisteen isomeeriseoksen kanssa (joko kuten kohdassa B/ on määritelty yleisen kaavan (XXVI) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_1$  on vetyatomi, tai jossa kaavassa  $R_1$  on vetyatomi ja symbolilla  $R_2$  on vastaava määritelmä), minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään (kun  $n = 1$ ) ja symbolin R suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



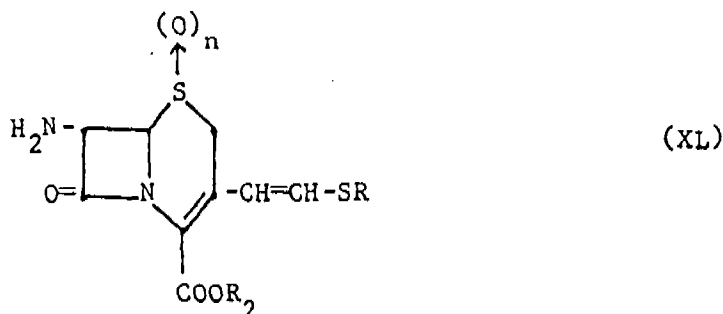
jossa kaavassa  $n$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty,  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin yllä on määritelty, ja symbolilla R on vastaavat määritelmät.

Reaktio suoritetaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXI) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi yleisen kaavan

(XXVI) mukaisesta yhdisteestä ja yleisen kaavan (XXXVII) mukaisesta tiolista.

On huomattava, että tiolin radikaali R on (tapauksesta riipuen) suojattu, kuten edellä on selitetty ja että suojaradikaalit voidaan poistaa samoin edellä selitetyissä olosuhteissa. Suojaryhmät säilytetään kuitenkin edullisesti, kunnes on valmistettu yleisen kaavan (XXI) mukainen yhdiste.

B/ - Valmistetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa  $R$ ,  $R_2$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä on selitetty, poistamalla radikaali  $R_1$  yleisen kaavan (XXXIX) mukaisesta yhdisteestä, jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa muuta kuin vetyatomia, tai mahdollisesti samanaikaisesti poistamalla tämän yhdisteen suojaradikaalit  $R_1$  ja  $R_2$ .

Reaktio suoritetaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen valmistuksen yhteydessä, jossa kaavassa  $R_1$  on vetyatomi.

C/ - Valmistetaan yleisen kaavan (XXI) mukainen tiovinyyli-3-kefalosporiini, jossa kaavassa  $R$ ,  $R_1^O$  ja  $R_2^O$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, asyloimalla yleisen kaavan (XL) mukainen amino-7-kefalosporiini seuraavan yleisen kaavan mukaisen hapon avulla:



(jossa kaavassa  $R'_1$ , joka on määritelty edellä, on mahdollisesti suojattu siinä tapauksessa, että se sisältää radikaaleja, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti reaktioon), tai tämän hapon reaktiivisen johdannaisen avulla olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XIII) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä, minkä jälkeen saatu oksidi pelkistetään (kun  $n = 1$ ) ja suojaradikaalit poistetaan.

On huomattava, että

eräissä radikaaleissa R esiintyvät amino- tai alkyylimino-radikaalit on suojattava, ja että

radikaaleissa R olevat karboksi-, hydroksi-, formyyl- tai asyylialkyyli-radikaalit voidaan suojata.

Suojaradikaalien suojaaminen ja poistaminen tehdään edellä selitetyissä olosuhteissa.

Oksidi pelkistetään ja muut suojaradikaalit poistetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

On myös huomattava, että symbolin R sisältäessä hydroksi-, sulfo-, sulfinyyli- tai sulfonyyliradikaalin, voidaan käyttää yleisen kaavan (XL) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa  $n = 0$ .

III/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R ei sisällä yleisen kaavan (XXII c) mukaista substituenttia, voidaan myös valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen tioloesteri:



jossa kaavassa  $R'_1$  joko tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, ta tarkoittaa samaa kuin  $R_1$  kohdassa B/-, ja R tarkoittaa samaa kuin yllä on määritelty, [jolloin on huomattava, että kun R sisältää amino- tai alkyyliminosubstituentin, on tämä suojattu, kun R sisältää hydroksi- tai karboksisisubstituentin, on tämä vapaa tai suojattu, ja kun R sisältää formyyl- tai asyylialkyyli-substituentin, on tämä suojattu yleisen kaavan (XXII a) tai (XXII b) mukaisena asetaalina<sup>7</sup>, reagoimaan yleisen kaavan (XXVI) mukaisen amino-7-kefalosporiinin kanssa, jossa kaavassa  $R_1$  on vetyatomi ja symbolilla  $R_2$  on vastaava määritelmä, minkä jälkeen saatu sulfoksi pelkistetään, kun  $n = 1$ , ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.



On myös huomattava, että radikaalit  $R'_1$ , jotka sisältävät ryhmän, joka voi vaikuttaa haitallisesti reaktioon, on ennalta suojattu. Sama koskee oksiimia, kun  $R'_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_5$  on vetyatomi.

Käytetään edullisesti sellaista yhdistettä, jossa  $R'_1$  ei sisällä halogenoitua substituenttia.

Samalla tavoin kuin edellä selitetyissä menetelmissä, käytetään siinä tapauksessa, että  $R$  sisältää hydroksi-, sulfo-, sulfinyyli- tai sulfonyylisubstituentin, edullisesti yleisen kaavan (XXVI) mukaista sellaista yhdistettä, jossa  $n = 0$ .

Suojaradikaalien suojaus ja vapauttaminen suoritetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

Tioloesterin ja yleisen kaavan (XXVI) mukaisen amino-7-kefalosporiinin välinen reaktio tapahtuu yleensä siten, että läsnä on happoa sitovaa yhdistettä, kuten orgaanista emästä, varsinkin pyridiiniä, tai yleisen kaavan (XXIX) mukaista orgaanista tertiääristä emästä, varsinkin trietyyliamiinia,  $N,N$ -di-isopropyyli- $N$ -etyyliamiinia, dietyylifenyyliamiinia tai  $N$ -metyylimorfoliinia.

Reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisessa liuottimessa, kuten amidissa (esim. dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa), eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa), klooratussa liuottimessa (esim. kloroformissa, metyleenikloridissa), ketonissa (esim. asetonissa) tai nitriilissä (esim. asetonitriilissä), tai näiden liuottimien seoksessa. Jossain edellä mainitussa liuottimessa voi myös olla alkalimetallibikarbonaattia ja mahdollisesti vettä.

Reaktiolämpötila on rajoissa  $-20^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislämpötila. Reaktio suoritetaan mahdollisesti typpi-atmosfäärissä.

$S$ -oksidi pelkistetään edellä selitetyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (XLII) mukaisia tioloestereitä voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen happo tai sen reaktiivinen johdannainen:



reagoimaan yleisen kaavan (XXXVII) mukaisen tiolin tai tämän tiolin alkalimetallisuolan tai maa-alkalimetallisuolan kanssa, minkä jälkeen suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Yleisessä kaavassa (XLI a)  $R'_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_4$  ja  $R_5$  tarkoittavat muuta kuin vetyä, tai  $R'_1$  on määritelty, kuten  $R_1$  kohdassa b/-.

On huomattava, että symbolien  $R'_1$  ja  $R$  amino- tai alkyyli-aminosubstituentit on suojattu, ja että hydroksi- tai karboksisisubstituentit on suojattu tai ovat vapaita.

On myös huomattava, että radikaali  $R$  on suojattu asetaalina, kun halutaan valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa  $R$  sisältää formyyl- tai asyylialkyyli- tai asyylialkyyli- tai asyylialkyyli- radikaalin.

Reaktio suoritetaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi yleisen kaavan (XV) mukaisesta yhdisteestä.

Haluttaessa valmistaa yhdistettä, jossa  $R$  sisältää karboksi- tai sulforadikaalin, saatetaan edullisesti hapon  $R'_1OH$  reaktiivinen johdannainen reagoimaan vastaavan tiolin kanssa.

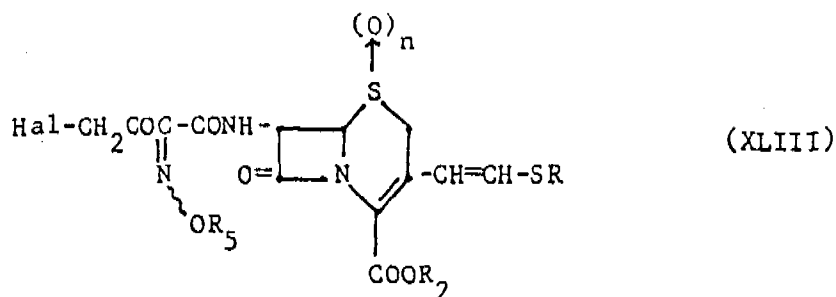
Haluttaessa valmistaa tioloesteriä, jossa  $R'_1$  on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali, kuten symbolin  $R'_1$  yhteydessä on määritelty, voidaan aminotiatsolin suojaava t-butoksikarbonyyliradikaali poistaa happamassa vedettömässä väliaineessa. Sopivasti käytetään trifluorietikkahappoa  $0-20^{\circ}C$ :ssa. Oksiimin suojaava trityyliradikaali voidaan poistaa happopolysoimalla, esim. vedettömän trifluorietikkahapon avulla.

Tapauksesta riippuen poistetaan tioloesterin hydroksisubstituentin suojaava trityyliryhmä olosuhteissa, jotka edellä on selitetty oksiimin vapauttamisen yhteydessä.

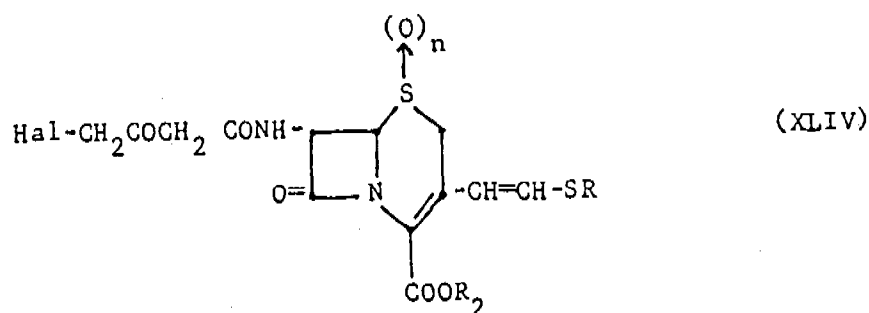
Suojaryhmät poistetaan edullisesti vasta sen jälkeen, kun tioloesteri on reagoanut yleisen kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen kanssa, kun  $R_1$  tässä kaavassa on vetyatomi.

IV/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa  $R^0_1$  tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia (kuten edellä on määritelty, paitsi että  $R_5$  ei tarkoita vinyyliradikaalia), eikä  $R$  sisällä yleisen kaavan (XXII c) mukaisista substituenttia, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Valmistetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa  $R_5$  ja  $R$  tarkoittavat samaa kuin yllä on määritelty, ja  $R_2$ ,  $Hal$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, yleisen kaavan (XL) mukaisesta yhdisteestä tai seuraavan yleisen kaavan mukaisesta yhdisteestä:

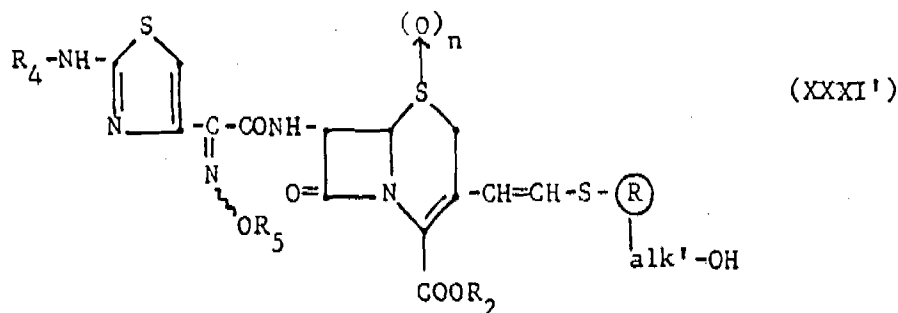


(jossa kaavassa  $Hal$ ,  $R_2$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja  $R$  tarkoittaa samaa kuin yllä on määritelty), soveltamalla menetelmiä, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXXII) mukaisen yhdisteen valmistuksen yhteydessä.

Valmistettaessa yleisen kaavan (XLIII) mukaista yhdistettä yleisen kaavan (XL) mukaisesta yhdisteestä suojataan radikaali  $R$  ennalta siinä tapauksessa, että se sisältää amino- tai alkyyliaminoradikaalin, ja  $R$  on vapaa tai suojattu, kun se sisältää hydroksi-, karboksi-, formyyl- tai asyylialkyyli-radikaalin.

Valmistettaessa yleisen kaavan (XLIII) mukaista yhdistettä yleisen kaavan (XLIV) mukaisesta yhdisteestä on radikaali  $R$  ennalta suojattu, kun se sisältää amino-, alkyyliamino- tai formyylira-





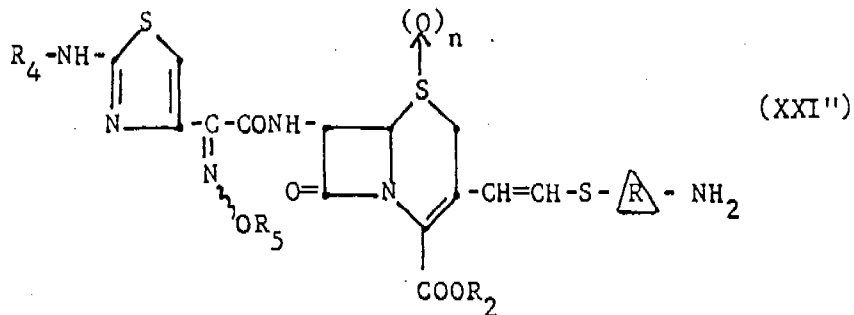
jossa kaavassa  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_2$ ,  $\textcircled{R}$  - alk' - OH ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että  $R_4$  ei tarkoita vetyä, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää esterin tai karbamaatin valmistamiseksi alkoholista molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään ja suojaradikaalit poistetaan.

Esteröiminen suoritetaan lämpötilassa, joka on rajoissa  $-50^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislämpötila, erikoisesti kondensoimalla hapon anhydridi (tai jokin muu reaktiivinen johdannainen, esim. halogenidi) inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa), klooratussa liuottimessa (esim. metyleenikloridissa), tai näiden liuottimien seoksessa, jolloin läsnä on typpiä, kuten pyridiiniä, dimetyyliamino-4-pyridiiniä tai trialkyyliamiinia (trietyyliamiinia), tai alkalimetallin kondensoimisyhdistettä (esim. natriumbikarbonaattia), minkä jälkeen saatu S-oksidi mahdollisesti pelkistetään ja suojarahmät poistetaan soveltamalla edellä selitetyjä menetelmiä.

Karbamaatti voidaan valmistaa soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää, joka ei vaikuta molekyylin muuhun osaan. Reaktio suoritetaan erikoisesti kloorisulfonyyli-isosyanaatin tai triklooriasetyylin avulla inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa tai asetonitriilissä,  $-80$ - $20^{\circ}\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen suojarahmät poistetaan.

VI/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa  $R$  tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan tai triatsol-1,3,4-yyli-5- tai alkylioksikarbonyyli-2-tiratsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, jotka on substituoitu 1-asemaan alkyyliradikaali-

lilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu sulfoamino-, alkyylisulfonyyliamino-, sulfamyyliamino-, asyyliamino-, (jonka asyyliosaa mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, aminolla, alkyyliaminolla tai dialkyyliaminolla), alkyylioksikarbonyyliamino-, ureido-, alkyyliureido- tai dialkyyliureido-ryhmällä, tai R tarkoittaa tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu asyyliamino- tai asyyliaminoalkyyli-5-radikaalilla, tai tarkoittaa oksadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu asyyliaminoalkyyli-5-radikaalilla, tai tarkoittaa tetratsolyyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan alkyyliradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu asyyliamino-, sulfamyyliamino-, sulfoamino-, ureido-, alkyyliureido- tai dialkyyliureidoryhmällä ja symboleilla  $R^{\circ}_1$  ja  $R^{\circ}_2$  on vastaavat määritelmät, jotka yhdisteet ovat niitä vastaavan amiinin funktionaalisia johdannaisia, voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisesta yhdisteestä



jossa kaavassa  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_2$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että  $R_4$  ei tarkoita vetyatomia, ja  $-\triangle R - NH_2$  tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan, triatsol-1,3,4-yyli-5- tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyli-5-radikaalilla, jonka alkyyli- osassa on 2-4 hiiliatomia, tai tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu amino- tai aminoalkyyli-5-radikaalilla, tai oksadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu aminoalkyyli-5-radikaalilla, tai tetratsolyyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyli-5-radikaalilla, jonka alkyliosassa on 2-4 hiili-

liatomia, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää amidi-, sulfamidi-, karbamaatti- tai karbamidifunktion muodostamiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen sulfoksidei mahdollisesti pelkistetään ja suojaryhmät poistetaan.

On huomattava, että yhdisteitä, jotka sisältävät sulfo-, sulfonyyli- tai sulfamyyliryhmän, valmistetaan edullisesti yleisen kaavan (XXI) mukaisesta yhdisteestä, jossa kaavassa  $n = 0$ .

Haluttaessa valmistaa yhdistettä, jonka radikaali R sisältää amino- tai hydroksiryhmän, on nämä radikaalit suojattava käytetyssä reaktiokomponentissa. Siinä tapauksessa, että  $R_5$  tarkoittaa vetyatomeja, on samoin oksiimi suojattava.

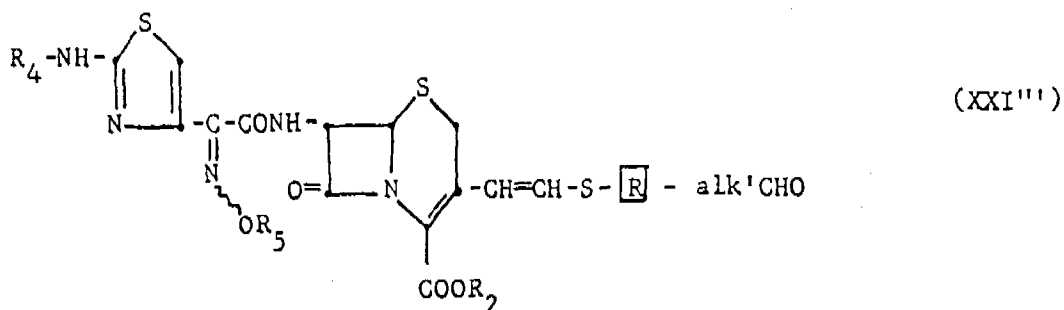
Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa radikaali R sisältää alkyylisulfonyyliamino-, sulfamyyliamino-, asyyliamino-, (substituoitu tai ei), alkyylioksi-karbonyyliamino- tai dialkyyliureidosubstituentin, suoritetaan reaktio edullisesti saattamalla vastaava kloorisulfonyylijohtannainen, happokloridi, kloroformiaatti tai dialkyylikarbamylikloridi reagoimaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XVI) mukaisen happokloridin ja yleisen kaavan (XV) mukaisen amino-7-kefalosporiinin välisen reaktion yhteydessä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa radikaali R sisältää sulfoamino-, alkyylisulfonyyliamino- tai asyyliamino-substituentin (substituoitu tai ei) voidaan reaktio suorittaa vastaavan happoanhydridin avulla olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen anhydridin reaktion yhteydessä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R sisältää asyyliaminoradikaalin (substituoitu tai ei), voidaan reaktio myös suorittaa vastaavan hapon avulla olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XVI) mukaisen hapon käytön yhteydessä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R sisältää ureido- tai alkyylureidoradikaalin, saatetaan vastaavasti alkalimetalli-isosyanaatti tai alkyyli-isosyanaatti reagoimaan vastaavan yleisen kaavan (XXI") mukaisen yhdisteen kanssa orgaanisen yhdisteen vesiväliaineessa tai orgaanisessa väliaineessa (esim. tetrahydrofuraanissa),  $-20-60^{\circ}\text{C}$ :ssa.

VII/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan, tai triatsol-1,3,4-yyli-5- tai alkyylioksidikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, jotka on substituoitu 1-asemaan, tiatsolidinyyli-2-alkyyli-3-radikaalilla, yleisen kaavan (XXII c) mukaisella radikaalilla tai hydroksi-imino-alkyyli- tai alkyylioksi-iminoalkyyli-3-radikaalilla, jonka iminoalkyyliosassa on 1-5 hiiliatomia, tai R tarkoittaa triatsolyyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan hydroksi-iminoalkyyli- tai alkyylioksi-iminoalkyyli-3-radikaalilla, jonka iminoalkyyliosassa on 1-5 hiiliatomia, ja symboleilla  $R^{\circ}_1$  ja  $R^{\circ}_2$  on vastaavat määritelmät, jotka yhdisteet ovat yleisen kaavan (XXI) mukaisen yhdisteen additiojohdannaisia, jossa kaavassa R on jokin edellä mainittu heterosykli, joka on substituoitu formyylialkyyli-3-radikaalilla (tai sen hydraattimuodolla) voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisesta yhdisteestä



jossa kaavassa  $R_2$ ,  $R_4$  ja  $R_5$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, ja -  $\square$  - alk'CHO tarkoittaa diokso-5,6-formyylialkyyli-4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-, formyylialkyyli-1-triatsol-1,3,4-yyli-5-, alkyylioksidikarbonyyli-2-formyylialkyyli-1-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai formyylialkyyli-1-tetratsolyyli-5-radikaalia, suorittamalla systeamiinin, alkoholin, hydroksyyliamiinin tai alkyylioksiamiinin additioreaktio sinänsä tunnettuja menetelmiä soveltaen karbonyloitujen funktioiden additiojohdannaisten muodostamiseksi, minkä jälkeen suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.



Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa, jolloin lämpötila on rajoissa  $20^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila.

Orgaaniset liuottimet valitaan yhdisteiden liukoisuuden perusteella. Käytettäessä yleisen kaavan (XXI''') mukaista yhdistettä, jossa kaavassa  $R_4$  ja  $R_2$  ovat muuta kuin vetyä, käytetään liuottimina sopivasti tetrahydrofuraania, asetonitriiliä, alkoholeja, ketoneja. Käytettäessä yleisen kaavan (XXI''') mukaista yhdistettä, jossa kaavassa  $R_4$  ja  $R_2$  ovat vetyatomeja, suoritetaan reaktio edullisesti esim. pyridiinissä, dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa radikaali R sisältää yleisen kaavan (XXII c) mukaisen substituentin, suoritetaan reaktio happamassa väliaineessa.

VIII/ Yleisen kaavan (XXI) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa  $R^{\circ}_2$  tarkoittaa yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_8$  ja  $R_9$  tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, voidaan myös valmistaa esteröimällä yleisen kaavan (XXI) mukainen yhdiste, jossa kaavassa  $R^{\circ}_2$  tarkoittaa vetyatomia, ja jonka amiinifunktio on ennalta suojattu, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää esterin valmistamiseksi haposta molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Reaktio suoritetaan erikoisesti olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisten kaavojen (XIII) tai (XV) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä, joissa kaavoissa  $R_2$  on yleisen kaavan (V) mukainen radikaali.

Yleisten kaavojen (XXVI), (XXXII) ja (XXXV) mukaisia yhdisteitä, joissa kaavoissa  $n = 1$ , voidaan valmistaa hapettamalla vastaavia yhdisteitä, joissa  $n = 0$ , soveltamalla DE-patenttihakemuksessa nro 2 637 176 selitettyä menetelmää.

Yleisten kaavojen (I), (IX), (XXI), (XXVI), (XXXII), (XXXV), (XXXIX), (XL), (XLII), (XLIII) ja (XLIV) mukaisten yhdisteiden isomeerit voidaan erottaa kromatografoimalla tai kiteyttämällä.

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä ja yleisen kaavan (XXI) mukaisia yhdisteitä voidaan mahdollisesti puhdistaa soveltamalla fysikaalisia menetelmiä, esim. kiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Yleisen kaavan (XXI) mukaisilla kohdassa  $\alpha$ ) määritellyillä kefalosporiinijohdannaisilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevilla suoloilla on varsin mielenkiintoisia bakteereja vastustavia ominaisuuksia. Niillä on huomattava aktiviteetti "in vitro" ja "in vivo" gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin taudinaiheuttajiin.

Käytettyinä "in vitro" ne ovat osoittautuneet tehokkaiksi 0,5 - 15  $\mu\text{g/ml}$  suuruisina konsentraatioina Staphylococcus-kantoihin, jotka ovat herkäät penisilliinille G (Staphylococcus aureus Smith), 1-30  $\mu\text{g/ml}$  suuruisina konsentraatioina Staphylococcus-kantoihin, jotka ovat resistenttejä penisilliiniin G nähden (Staphylococcus aureus MB 9), 0,001 - 1  $\mu\text{g/ml}$  suuruisina konsentraatioina bakteerin Escherichia coli (kanta Monod) ja 0,06 - 30  $\mu\text{g/ml}$  suuruisina konsentraatioina bakteeriin Klebsiella pneumoniae. Lisäksi ne ovat osoittautuneet 0,01 - 30  $\mu\text{g/ml}$  suuruisina konsentraatioina tehokkaiksi bakteeriin Proteus Morganii, ja 0,1 - 30  $\mu\text{g/ml}$  suuruisina konsentraatioina bakteeriin Enterobacter aerogenes.

Käytettyinä "in vivo" ovat ne osoittautuneet aktiivisiksi tartuntoihin, jotka kokeellisesti on aiheutettu hiiriin bakteerilla Staphylococcus aureus Smith (herkkä penisilliinille G) 0,2 - 15 mg/kg suuruisena annoksena päivässä ihonalaisesti annettuna, ja bakteeriin Escherichia coli (kanta Monod) 0,001 - 10 mg/kg suuruisena annoksena ihonalaisesti annettuna päivässä.

Yleisen kaavan (XXI) mukaisten yhdisteiden  $DL_{50}$ -arvo on rajoissa 1,5 g/kg ja yli 2,5 g/kg ihonalaisesti annettuina annoksina hiirissä.

Yleisen kaavan (XXI) kohdassa  $\beta$ ) määritellyt kefalosporiinijohdannaiset on niiden bakteereja vastustavien ominaisuuksien suhteen tai antibioottisten aineiden valmistuksen väliyhdisteinä selitetty US-patentissa nro 4 065 620.

Erikoisen mielenkiintoisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset ne yhdisteet, jossa kaavassa

a) symboli  $R_1$  tarkoittaa:

yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia,  
trityyliradikaalia,

yleisen kaavan (III) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_6$  on alkyyliradikaali, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia (ja joka mahdol-

lisesti on substituoitu fenyyli- tai fenoksiradikaalilla) tai fenyy-  
liradikaali,

yleisen kaavan (IV) mukaista radikaalia, jossa kaavassa  $R_7$   
on haaraketjuinen substituomaton alkyyliradikaali, ja symboli  $R_2$   
on suojaradikaali, tai

b) symboli  $R_1$  on yleisen kaavan (VIII) mukainen asyylliradi-  
kaali, jossa kaavassa Ar on fenyylliradikaali ja B on suojattu amino-  
radikaali, ja symbolilla  $R_2$  on vastaava merkitys, ja  $n = 0$  tai 1,  
jolloin nämä yhdisteet esiintyvät muotoina bisyklo-okteeni-2 tai bi-  
syklo-okteeni-3, kun  $n = 0$ , ja muotona bisyklo-okteeni-2, kun  $n = 1$ .

Näiden yhdisteiden joukosta käytetään erikoisen edullisesti  
yleisen kaavan (I) mukaisia niitä yhdisteitä, joissa:

a) symboli  $R_1$  on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali  
(jossa kaavassa  $R_5$  on alkyyli- tai binyylliradikaali ja  $R_4$  on tri-  
tyylliradikaali), trityylliradikaali, yleisen kaavan (III) mukainen  
radikaali, kuten yllä on määritetty, yleisen kaavan (IV) mukainen  
radikaali (jossa kaavassa  $R_7$  on haaraketjuinen substituomaton al-  
kyylliradikaali, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia), ja symboli  $R_2$  on  
bentshydriyli- tai p-nitrobentsyylliradikaali, tai

b) symboli  $R_1$  on yleisen kaavan (VIII) mukainen asyylliradi-  
kaali, jossa kaavassa Ar on fenyylliradikaali ja B on aminoradikaali,  
joka on suojattu alkyylioksikarbonyyliryhmällä, jonka alkyyli-  
osassa on 1-4 hiiliatomia, ja symboli  $R_2$  tarkoittaa bentshydriyli-  
tai nitrobentsyylliradikaalia, ja  $n = 0$  tai 1, jolloin näitä yhdis-  
teitä käytetään muotoina bisyklo-okteeni-2 tai -3, jolloin on hu-  
omattava, että radikaalien alkyliosat sisältävät 1 tai 2 hiiliato-  
mia (ellei erikoisesti ole muuta mainittu). Erikoisesti mainittakoon  
seuraavat yhdisteet:

bentshydriylioksikarbonyyli-2-t-butoksikarbonyyliamino-7-  
okso-8-(okso-2-etyyli)-3-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2,

bentshydriylioksikarbonyyli-2-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-tri-  
tyyliamino-7-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2,

bentshydriylioksikarbonyyli-2-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-fen-  
yliasetaamido-7-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2,

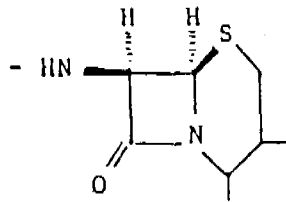
bentshydriylioksikarbonyyli-2-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-fen-  
oksiasetaamido-7-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2,

bentshydriylioksikarbonyyli-2-/metoksi-imino-2-(trityyliami-

no-2-tiatsolyyli-4)-2-asetamido-7-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-tia-5-1-bisyklo[4.2.0]okteeni-2.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat, miten keksintö voidaan toteuttaa käytännössä. Näissä esimerkeissä yhdisteet on nimetty soveltamalla "Chemical Abstracts"-nimikkeistöä.

On huomattava, että kaikilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on seuraavan yleisen kaavan mukainen stereokemia.



#### Esimerkki 1

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liutettiin 54 cm<sup>3</sup>:iin tetrahydrofuraania 2,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa. Lisättiin peräkkäin 27 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja 2,7 cm<sup>3</sup> puhdasta muurahaishappoa ja sekoitettiin reaktioseosta 40 minuuttia 25°C:ssa. Reaktioseos konsentroititiin osittain 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa ja lisättiin 200 cm<sup>3</sup> etyyliasetaattia, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin kahdesti 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, jolloin läsnä oli värinpoistohiiltä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 2,3 g oranssinväristä vaahtoa, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Liuos, jossa oli 1,02 g edellä saatua vaahtoa 100 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, jäähdytettiin -5 - -10°C:seen. Lisättiin tiiputtaen 20 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 0,35 g 85-%:ista metaklooribentsoehappoa 40 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia. Lisäyksen

päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia  $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ :ssa ja pestiin sitten  $50 \text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin puoleksi kylästettyä vesiliuosta ja sitten kolmesti  $50 \text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä. Kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja suodatettiin, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $30^{\circ}\text{C}$ :ssa. Jäännös liuotettiin uudelleen  $25 \text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia. Lisättiin  $5 \text{ g}$  piidioksidia ( $0,56 - 0,2 \text{ mm}$ ). Haihdutettiin kuiviin  $54 \text{ kPa}$  paineessa  $30^{\circ}\text{C}$ :ssa ja saatu jauhe pantiin kolonniin, jossa oli  $25 \text{ g}$  piihappogeeliä ( $0,56 - 0,2 \text{ mm}$ ), joka oli käsitelty sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella  $80:20$  tilavuusosaa (kolonnin korkeus  $21 \text{ cm}$  ja halkaisija  $2 \text{ cm}$ ). Eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla käyttämällä vuoron perään seuraavia tilavuusosamääriä:  $100 \text{ cm}^3$   $80:20$ ,  $200 \text{ cm}^3$   $70:30$ ,  $400 \text{ cm}^3$   $60:40$ ,  $400 \text{ cm}^3$   $50:50$  ja  $400 \text{ cm}^3$   $40:60$  ja eluaatti otettiin talteen  $60 \text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot  $10-21$  haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $30^{\circ}\text{C}$ :ssa. Saatiin  $0,2 \text{ g}$  2-bentshydriylioksykarbonyyli-7-t-butoksykarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenia oranssinvärisenä vaahtona.

$R_f = 0,32$ , piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos  $20:80$  tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin ( $\text{CHBr}_3$ ) tunnusomaiset vyöt ( $\text{cm}^{-1}$ )  
2720, 1800, 1720, 1050.

PMR-spektri ( $350 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina)  $1,47$  (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ );  $3,37$  ja  $3,57$  (2d, AB,  $J = 19 \text{ Hz}$ , 2H:  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ );  $3,60$  ja  $4,20$  (3d, AB,  $J = 18 \text{ Hz}$ , 2H:  $-\text{SO}-\text{CH}_2$ );  $4,56$  (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H: H asemassa 6);  $5,24$  (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H:  $-\text{CONH}-$ );  $5,82$  (dd,  $J = 10$  ja  $4 \text{ Hz}$ , 1H: H asemassa 7);  $6,87$  (s, 1H:  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ );  $7,2 - 7,5$  (signaalit yhtyneet, 19H aromaattiset);  $9,55$  (d,  $J = 1 \text{ Hz}$ , 1H:  $-\text{CHO}$ ).

2-bentshydriylioksykarbonyyli-7-t-butoksykarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okteenia, E-muotoa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli  $2,4 \text{ g}$  2-bentshydriylioksykarbonyyli-7-2-butoksykarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenia  $12 \text{ cm}^3$ :ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin kuivaa typpeä suojavaasuna käyttäen  $25^{\circ}\text{C}$ :ssa liuos,

jossa oli dimetoksidimetyyliaminometaania  $12 \text{ cm}^3$ :ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta kuumennettiin  $80^\circ\text{C}$ :ssa kolme tuntia 20 minuuttia, minkä jälkeen seos kaadettiin seokseen, jossa oli  $150 \text{ cm}^3$  etyyliasetaattia ja  $150 \text{ cm}^3$  tislattua vettä. Vesifaasi dekantoitiin ja uutettiin  $100 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kahdesti  $100 \text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin  $2,7 \text{ g}$  ruskeaa vaahtoa. Ohutlevykromatografointi (piihappogeeli, eluenttina: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 60:4 tilavuusosaa) ja infrapunaspektri osoittivat, että pääasiallisesti oli kysymys 2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin E-muodosta.

$R_f = 0,20$ , pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli  $188,6 \text{ g}$  7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia  $2 \text{ } 100 \text{ cm}^3$ :ssä asetonitriiliä lisättiin tiputtaen 45 minuutin kuluessa  $25\text{--}30^\circ\text{C}$ :ssa liuos, jossa oli  $116,5 \text{ g}$  difenyyliidiatsometania  $800 \text{ cm}^3$ :ssä asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia  $22^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen seos haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös liuotettiin uudelleen kahteen litraan etyyliasetaattia, ja liuos pestiin  $700 \text{ cm}^3$ :llä 2N kloorivetyhappoa ja sitten  $700 \text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja  $700 \text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Liuos kuivattiin natriumsulfaatin avulla, käsiteltiin aktiivihielellä ja suodatettiin, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös liuotettiin  $600 \text{ cm}^3$ :iin kiehuvaan etyyliasetaattia. Lisättiin yksi litra sykloheksaania, keitettiin palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä. Muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin kolmesti kulloinkin  $250 \text{ cm}^3$ :llä dietyylieetteriä, minkä jälkeen kuivattiin. Saatiin  $191 \text{ g}$  2-bentshydroylioksikarbon-

yyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia valkoisina kiteinä (sp.  $179^{\circ}\text{C}$ ). Emäliuokset konsentroidiin  $500\text{ cm}^3$ :iin, jolloin saatiin toisena fraktionina 32,6 g tuotetta, (sp.  $178^{\circ}\text{C}$ ).

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liutettiin 371 g 7-amino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia liuokseen, jossa oli 307 g natriumbikarbonaattia kahdessa litrassa tislattua ja kahdessa litrassa dioksaania. Lisättiin 10 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 421 g di-t-butylikarbonaattia kahdessa litrassa dioksaania. Reaktioseosta sekoitettiin 48 tuntia  $25^{\circ}\text{C}$ :ssa. Saatu suspensio konsentroidiin 2,7 kPa paineessa  $50^{\circ}\text{C}$ :ssa jäännöstilavuuteen noin kaksi litraa, minkä jälkeen laimennettiin yhdellä litralla etyyliasetaattia ja kahdella litralla tislattua vettä. Vesifaasi dekantoitiin, pestiin  $500\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia ja tehtiin happameksi pH-arvoon 2 lisäämällä 6N kloorivetyhappoa  $1\ 500\text{ cm}^3$ :ssä etyyliasetaattia. Vesifaasi uutettiin kahdesti yhdellä litralla etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin kahdesti  $250\text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Suodatettiin ja haihdutettiin liuotin 2,7 kPa paineessa  $50^{\circ}\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin 486 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia keltaisina kiteinä (sp.  $190^{\circ}\text{C}$ ), hajosivat.

### Esimerkki 2

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliamino-fenyyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 9,3 g raakaa 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia, lisättiin vuoron perään  $25^{\circ}\text{C}$ :ssa  $50\text{ cm}^3$  tislattua vettä ja  $8\text{ cm}^3$  puhdasta muurahaishappoa. Reaktioseosta sekoitettiin 50 minuuttia  $25^{\circ}\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen haihdutettiin osittain 2,7 kPa paineessa  $30^{\circ}\text{C}$ :ssa ja laimennettiin  $200\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaat-

tia. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin vuoron perään 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, minkä jälkeen jäännös kuivattiin 0,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 9 g ruskeaa vaahtoa, jonka infrapunaspektri osoitti, että pääasiallisesti oli kysymys 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyliasetamido)-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenista.

Rf = 0,55 pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaanin seos 50:50 tilavuusosaa. Lähtötuotteen Rf = 0,36.

Infrapunaspektrin (CHCl<sub>3</sub>-liuos) tunnusomaiset vyöt: 1780 cm<sup>-1</sup>  $\beta$ -laktaamikarbonyyli, 1715 cm<sup>-1</sup> useat vyöt: konjugoitunut esterikarbonyyli, karbamaatti, aldehydi, 1695 cm<sup>-1</sup> amidikarbonyyli.

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa oli 6,14 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyliasetamido)-3-metyyli-8-okso-5ptia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenia 90 cm<sup>3</sup>:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia 80°C:ssa, käsiteltiin kuivassa typpi-atmosfäärissä 3,49 g:lla bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania 30 cm<sup>3</sup>:ssä N,N-dimetyyliasetamidia. Menettelemällä, kuten esimerkissä 2, saatiin 6,27 g ruskeaa vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenia, E-muotoa.

Infrapunaspektrin (CHBr<sub>3</sub>) tunnusomaiset vyöt: 1760 cm<sup>-1</sup>  $\beta$ -laktaamikarbonyyli, 1710 cm<sup>-1</sup> konjugoitunut esterikarbonyyli, 1690 cm<sup>-1</sup> karbamaattikarbonyyli, 1610 cm<sup>-1</sup> dienamiinin kaksoisidokset hiili-hiili.



Rf = 0,33, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksiokarbonyyliaminofenyliasetamido)-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia valmistettiin DE-patenttihakemuksessa nro 2 333 256 selitetyllä tavalla.

### Esimerkki 3

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 1,07 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia, E-muotoa, 10 cm<sup>3</sup>:ssä etyyliasetaattia, lisättiin 5 cm<sup>3</sup> kloorivetyhapon 1N vesiliuosta, ja sekoitettiin tunnin ajan 25°C:ssa. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin neljästi 50 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1 g tuotetta, jonka infrapunaspektri osoitti, että oli kysymys pääasiallisesti 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenista.

Rf = 0,57, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 60:40 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr<sub>3</sub>) tunnusomaiset vyöt (cm<sup>-1</sup>) 2840, 1785, 1720.

PMR-spektri (350 MHz, CHCl<sub>3</sub>  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä: 1,47 (s, 9H: (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-); 3,24 ja 3,55 (AB, J = 18, 2H: -SCH<sub>2</sub>-); 3,50 ja 3,66 (AB, J = 16, 2H: -CH<sub>2</sub>CHO); 4,98 (d, J = 4,5, 1H: H ase-massa 6); 5,25 (d, J = 9, 1H: -CONH-); 5,65 (dd, J = 4,5 ja 9, 1H: H ase-massa 7); 6,87 (s, 1H: -CO<sub>2</sub>CH<); 7,2 - 7,5 (signaalit yhtyneet, 10H: aromaattiset); 9,54 (s, 1H: -CHO).

Liuokseen, jossa oli 0,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia ja 1,0 g trietyyliamiinia 50 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, sekoitettiin 20 minuuttia. Tämän jälkeen seos pestiin kahdesti 100 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa ja sitten

50 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, sitten 50 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin, haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 0,5 g lähtöyhdisteen ja 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenin seosta, joka seoksena voitiin tunnistaa PMR-spektrin avulla (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ miljoonasosina, J hertseinä): 4,96 (s, H<sub>2</sub>); 6,06 (s, H<sub>4</sub>); (s, -COOCH-); 9,33 (s, -CHO-).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E-muotoa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa oli 1,0 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenia 100 cm<sup>3</sup>:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia kuumennettiin 80°C:seen typpikaasussa. Sitten lisättiin nopeasti 0,86 g cm<sup>3</sup> bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania. Reaktioseosta pidettiin 80°C:ssa viisi minuuttia ja kaadettiin se sitten 50 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia. Lisättiin vielä 25 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja dekantoitiin sitten orgaaninen faasi, pestiin se neljä kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 1,10 g oranssinväristä vaahtoa, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat olevan pääasiallisesti 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E-muotoa.

R<sub>f</sub> = 0,29, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunasketrin (CHBr<sub>3</sub>) tunnusomaiset vyöt (cm<sup>-1</sup>) 3430, 3350, 2820, 1765, 1690, 1615, 1540, 1505, 1495, 1465, 1370, 1240, 940, 745, 600.

Näkyvä UV-spektri - etanoli

λ<sub>max</sub> = 390 nm ε = 29 000 (c = 2,10<sup>-5</sup> M)

Massan spektri: molekyylipeikki 535, tunnusomaiset osat m/e = 378 ja 379 (β-laktaamin leikkaus).

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-OCO-}$ , 9H); 2,89 (s,  $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ , 6H); 3,17 (AB, J = 14, -S- $\text{CH}_3$ -sefeeni, 2H); 5,02 (d, J = 4, H asemassa 6, 1H); 5,27 (dd, J = 4 ja 9, H asemassa 7, 1H); 5,60 (d, J = 9, - $\text{CONH-}$ , 1H); (d, J = 14, - $\text{CH=CH-N}$ , 1H); 6,49 (d, J = 14, - $\text{CH=CH-N}$ , 1H); 6,95 (s, - $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ , 1H); 7,2 - 7,5 (signaalit yhtyneet, aromaattiset, 10H).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenia valmistettiin esteröimällä 3,2 g 6-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenia 2,1 g:lla difenyylidiatsometaania esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 90:10-seoksesta (tilavuusosina) kiteytettynä saatiin 2,3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenia valkeina kiteinä (sp. 161°C).

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenia valmistettiin muuttamalla 8,28 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia R.B. Morinin ja kumpp. menetelmällä, J. Amer. Chem. Soc., 91 (6), 1401 (1969). Saatiin 5,4 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenia.

Sp. 200°C (hajoaa, etyyliasetaatista kiteytettynä).

Rf = 0,59, piihappogeelilevy; eluenttina etyyliasetaatin, asetonin, veden ja muurahaihappon seos 60:20:1:1-tilavuusosina.

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia valmistettiin esteröimällä 16,7 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (kuvattu esimerkissä 1) diatsometaanin eetteriliuoksella R.B. Morinin ja kumpp. mukaan, J. Amer. Chem. Soc., 91 (6), 1401 (1969). Saatiin 13,6 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia valkeina kiteinä (sp. 148°C).

Rf = 0,45, piihappogeelilevy; eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 60:40 tilavuusosaa.

Esimerkki 4

Liuosta, jossa oli 5,5 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-t-butoksi-karbonyyli-amino-3-(2-dimetyyli-amino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E-muotoa, (valmistettu esimerkissä 1 selitetyllä tavalla) 40 cm<sup>3</sup>:ssä puhdasta muurahais-happoa, pidettiin kolme minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen laimennettiin 300 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja käsiteltiin 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin vuoron perään 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kylästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 5,1 g oranssinruskehtavaa vaahtoa, jonka ominaisuudet olivat samat kuin esimerkin 3 mukaan saadun tuotteen ominaisuudet.

Esimerkki 5

2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-2-(2-oksietyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Kuumennettiin 80°C:ssa liuosta, jossa oli 8,06 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, syn-isomeeriä, 160 cm<sup>3</sup>:ssä vedetöntä N,N-dimetyyli-formamidia, lisättiin 2,26 g bis-dimetyyli-amino-t-butoksimetaania ja reaktioseosta pidettiin viisi minuuttia 80°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin 645 cm<sup>3</sup>:llä jääkylmää etyyliasetaattia ja pestiin seos neljästi 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja sitten 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin sekä haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Täten saatiin 8,1 g ruskeaa vaahtoa, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat olevan pääasiallisesti kysymys 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-3-(2-dimetyyli-aminovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeristä E.

Rf = 0,18 pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr<sub>3</sub>) tunnusomaiset absorptiovyöt: 1765 cm<sup>-1</sup> β-laktaamikarboxyyli; 1610 cm<sup>-1</sup> enamiinin kaksoissidos.

RMN-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina): 2,87 (s, 6H: (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-); 2,98 ja 3,15 (AB, J = 14 Hz, 2H, -SCH<sub>2</sub>-sefeeni); 4,08 (s, 3H =NOCH<sub>3</sub>); 5,12 (d, 4 Hz, 1H, H asemassa 6); 5,51 (dd, J = 4 ja 8 Hz, 1H, H asemassa 7); 6,42 ja 6,54 (AB, J = 14 Hz, 2H, H trans-vinyyli); 6,83 (s, 1H, H tiatsolirengas); 6,94 (s, 1H, -COOCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,01 (s, leveä, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 7,10 - 7,50 (15H aromaattiset); 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H-CONH-).

Liutettiin uudelleen 7,2 g edellä saatua vaahtoa 900 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaatia ja lisättiin 125 cm<sup>3</sup> kloorivetyhapon 1N vesiliuosta tunnin ajan 25°C:ssa sekoittaen. Orgaaninen liuos dekantoihin, pestiin 60 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 6,3 g kellertävää vaahtoa, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat, että pääasiallisesti oli kysymys 2-bentshydriyoksiokarboxyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-2-(2-oksietyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeristä.

Rf = 0,35 pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt: 1790 cm<sup>-1</sup> β-laktaamikarboxyyli; 1720 cm<sup>-1</sup> konjugoitunut esterikarboxyyli; 1680 cm<sup>-1</sup> amidikarboxyyli.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina): 3,26 ja 3,57 (AB, J = 19 Hz, 2H L -SCH<sub>2</sub>-sefeeni); 3,51 ja 3,67 (AB, J = 14 Hz, 2H: -CH<sub>2</sub>CHO); 4,08 (s, 3H: =NOCH<sub>3</sub>); 5,08 (d, J = 4 Hz, 1H: H asemassa 6); 5,97 (dd, J = 4 ja 9 Hz, 1H: H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, H tiatsolirengas); 6,83 (d, J = 9 Hz, \_CONH); 6,85 (s, 1H: -COOCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 6,99 (s, leveä, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH); 7,20 - 7,45 (15H aromaattiset); 9,57 (s, 1H -CHO).

2-bentshydriyoksiokarboxyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-3-metyyli-8-okso-5-tia-

1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeriä valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukseen, jossa oli 3,15 g 7-amino-2-bentshydriyoksi-karbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia 31,5 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin kerrallaan liuos, jossa oli 7,2 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoetikkahapponhydridiä, syn-muoto, 22,5 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia. Lämpötila nousi 8°C:sta 14°C:seen. Reaktioseosta sekoitettiin 75 minuuttia, jolloin lämpötila nousi 20°C:seen, minkä jälkeen pestiin 10 cm<sup>3</sup>:llä, 0,5N kloorivetyhappoa 10 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, ja sitten 20 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla, orgaaninen faasi pestiin vielä kahdesti 20 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös kromatografoidtiin kolonnissa, jonka halkaisija oli 3 cm ja korkeus 33 cm, ja jossa oli 125 g piihappogeeliä. Eluointi etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksilla 1,2 ja 1 litralla vastaavasti 20:80 ja 40:60 tilavuusosaa ja otettiin talteen 50 cm<sup>3</sup>:n eluaattifraktioina. Fraktiot 31-44 haihdutettiin, jolloin saatiin 2,8 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-triatsolyyli)-asetamido]-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeriä vaaleankeltaisena kiinteänä tuotteena.

7-amino-2-bentshydriyoksi-karbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia valmistettiin soveltamalla NL-patenttihakemuksessa nro 73 03263 selitettyä menetelmää.

#### Esimerkki 6

Käyttämällä lähtötuotteena 66 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa ja soveltamalla esimerkissä 4 selitettyä valmistusmenetelmää saatiin 57,9 g ruskeaa vaahtoa, jonka ominaisuudet olivat samat kuin esimerkin 2 mukaan saadun 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-(D- $\alpha$ -t-butoksikarbonyyliaminofenyliasetamido)-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin ominaisuudet.

Esimerkki 7

2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Käyttämällä lähtöaineena 1 g 3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa raakana ja soveltamalla esimerkissä 1 selitettyä valmistusmenetelmää, saatiin 0,74 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia.

Infrapunaspektrin ( $\text{CHBr}_3$ ) tunnusomaiset absorptiovyöt:  $3400 \text{ cm}^{-1}$  -NH- ja -OH (enolimuoto);  $2730 \text{ cm}^{-1}$  aldehydin -C-H;  $1780 \text{ cm}^{-1}$   $\beta$ -laktaamikarbonyyli;  $1720 \text{ cm}^{-1}$  aldehydin ja esterin konjugoituneet karbonyylit;  $1690 \text{ cm}^{-1}$  amidikarbonyyli;  $1650 \text{ cm}^{-1}$  enolimuodon hiili-hiili-kaksoissidokset;  $1520$  ja  $1345 \text{ cm}^{-1}$   $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ .

3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa voidaan raakana valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa oli 17 g 3-metyyli-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia  $100 \text{ cm}^3$ :ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin  $80^\circ\text{C}$ :seen kuivassa typpikaasussa ja käsiteltiin sen jälkeen  $10,8 \text{ cm}^3$ :llä bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania yhden minuutin ajan  $80^\circ\text{C}$ :ssa. Reaktioseos laimennettiin sitten  $400 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaatia ja  $250 \text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi dekantoiitiin, pestiin kaksi kertaa  $250 \text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä ja sitten  $250 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa ja jäännös liuotettiin uudelleen  $50 \text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia ja liuos kaadettiin tipoittain  $1600 \text{ cm}^3$ :iin isopropylioksidia. Muodostunut saostuma erotettiin, pestiin neljä kertaa  $100 \text{ cm}^3$ :llä isopropylioksidia ja kuivattiin  $1,4 \text{ kPa}$  paineessa  $25^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin  $8,6 \text{ g}$  okranväristä jauhetta, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat olevan pääasiallisesti 3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-2-(4-

nitro-bentsyylioksidikarbonyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenin E-muotoa.

Rf = 0,3 pihappogeelilevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 40:60 tilavuusosaa.

3-metyyli-2-(4-nitro-bentsyylioksidikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenia valmistettiin soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York ja Lontoo (1972) sivu 670.

#### Esimerkki 8

2-bentsyhydroylioksidikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenin valmistus

Liutettiin 25°C:ssa 1 g bentsyhydroylioksidikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenin E-muotoa 10 cm<sup>3</sup>:iin puhdasta muura-haishappoa. Saatu liuos kaadettiin seokseen, jossa oli 100 cm<sup>3</sup> etyyliasetaattia ja 100 cm tislattua vettä. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin vuoron perään 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kahdesti 50 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, minkä jälkeen liuos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Täten saatiin 0,9 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentsyhydroylioksidikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenia.

Rf = 0,37 pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm<sup>-1</sup>) 2720 aldehydin CH; 1770 β-laktamikarbonyyli.

2-bentsyhydroylioksidikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukseen, jossa oli 24 g 2-bentsyhydroylioksidikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenia 100 cm<sup>3</sup>:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia lisättiin kuivassa typpikaasussa 10 g bis-dimetyyliamino-t-butoksimet-



aania. Reaktioseosta sekoitettiin 25°C:ssa 23 tuntia ja kaadettiin se sitten seokseen, jossa oli 300 cm<sup>3</sup> etyyliasettaattia ja 700 cm<sup>3</sup> natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vesifaasi dekantoitiin ja uutettiin 250 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin 250 cm<sup>3</sup>:llä kloorivetyhapon 1N vesiliuosta, 500 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja 300 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla aktiivihiiilen läsnäollessa ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös liuotettiin 200 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja kiinnitettiin 50 g:aan piihappogeeliä. Saatu jauhe sijoitettiin kolonniin, jonka korkeus oli 60 cm ja halkaisija 5 cm ja jossa oli 415 g piihappogeeliä sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seoksessa 95:5 tilavuusosaa. Eluoiitiin viidellä litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 95:5 tilavuusosaa ja sitten viidellä litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 90:10 tilavuusosaa, sitten 7,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 70:30 tilavuusosaa (epäpuhauksien eluoimiseksi ja vielä kahdeksalla litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 60:40 tilavuusosaa. Viimeksi mainittu seos otettiin talteen ja haihdutettiin se kuiviin. Saatiin 10,4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa keltaisena kiinteänä aineena.

Rf = 0,24 piihappogeelilevy; eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

IR-spektrin (CHCl<sub>3</sub>) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm<sup>-1</sup>)  
2800, 1760, 1740, 1660, 1605.

PMR-spektri (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:inä, J hertseinä) pääsignaalit 2,85 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=CH-); 5,1 (d, J = 4 Hz, 1H, H asemassa 6); 5,65 (dd, J = 9 ja 4 Hz, 1H, H asemassa 7); 6,8 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,05 - 8,02 (signaalit yhtyneet, aromaattisia ja -CONH-).

UV-spektri (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, C = 1,9 · 10<sup>-5</sup> M, l = 1 cm)

λ max = 392 nm ε = 16 000.

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia valmistettiin puolalaisissa patenteissa nro 86 945 ja 86 946 kuvatuilla menetelmillä.

Esimerkki 9

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 25°C:ssa tunnin ajan seosta, jossa oli 2,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-binyyli)-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeeriä, E-muotoa, 70 cm<sup>3</sup> etyyliasetaatia ja 50 cm<sup>3</sup> 1N kloorivetyhappoa. Dekantoitiin, pestiin orgaaninen faasi kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 2,4 g ruskeaa vaahtoa, joka pääasiassa oli 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeeriä.

IR-spektri (KBr), luonteenomaiset absorptiovyöt (cm<sup>-1</sup>)  
1785, 1725, 1685, 1640, 1530, 1495, 1450, 1000, 950, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:inä, J hertseinä)  
3,26 ja 3,58 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,53 ja 3,69 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 4,28 (dd, J = 2 ja 6, 1H,  $\begin{matrix} -O \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ ); 4,78 (dd, J = 2 ja 17, 1H,  $\begin{matrix} -O \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ ); 5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,0 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,8 (s, 1H, tiatsolin H); 6,90 (s, 1H, -CHO).

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-iminoasetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muoto valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukseen, jossa oli 2,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeeriä 40 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamidia, lisättiin 80°C:ssa typpikaasussa 0,7 cm<sup>3</sup> t-butoksi-bis-dimetyyliaminometaania, sekoitettiin 10 minuuttia 80°C:ssa ja kaadettiin seos 250 cm<sup>3</sup>:iin

etyyliasetaatia ja 250 cm<sup>3</sup>:iin jäävettä. Faasit dekantoitiin ja orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 150 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Näin saatiin 2,5 g ruskeaa vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (KBr), luonteenomaiset absorptiovyöt (cm<sup>-1</sup>)  
1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)

2,90  $\int$ (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>) $\int$ ; 4,25 (d, J = 2 ja 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ );

4,73 (dd, J = 2 ja 14, 1H,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ ); 5,18 (d, J = 4, 1H, H

asemassa 6); 5,60 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,53 ja 6,75 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 6,88 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 7,10 (dd, J = 6 ja 14, 1H, =NHCH=).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeeriä valmistettiin kondensoimalla 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-iminoetikkahappoa (syn-isomeeri, 4,6 g) 7-ADCA-bentshydriyliesterillä (3,8 g) N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin (2,3 g) ja 4-dimetyyliamino-pyridiinin (0,05 g) läsnäollessa 40 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia 5-20°C:ssa neljä tuntia. Piihappogeelillä (200 g) metyleenikloridin avulla kromatografisesti puhdistettuna saatiin 5 g haluttua tuotetta keltaisena vaahtona.

IR-spektri (KBr), luonteenomaiset absorptiovyöt (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000, 940, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:inä, J hertseinä)

2,12 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,22 ja 3,49 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 4,25

(dd, J = 2 ja 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ ); 4,76 (dd, J = 2 ja 14, 1H,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6), 5,92 (dd, J = 4

ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,83 (s, 1H, tiatsolin H); 6,93 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 7,0 (s, 1H, -NH-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>).

2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-etikkahappo valmistettiin belgialaisen patentin nro 869 079 mukaan.

#### Esimerkki 10

3-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liukseen, jossa oli 23,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa 500 cm<sup>3</sup>:ssä etyyliasetaattia, lisättiin 250 cm<sup>3</sup> 1N kloorivetyhappoa ja sekoitettiin 90 minuuttia 25°C:ssa. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin kolmesti 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuostaja 250 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 5,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Täten saatiin 21 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-oksoetyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenia oranssinvärisenä vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6 ppm:ina, J hertseinä)  
 2,99 (d, J = 9, 1H, >NH); 3,07 ja 3,33 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
 3,50 (AB, J = 14, 2H, -CH<sub>2</sub>CHO); 4,30 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6);  
 4,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,82 (s, 1H, -CO<sub>2</sub>CH  
 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,20 - 7,60 (signaalit yhtyneet, 25H, aromaattiset);  
 9,46 (s, 1H, -CHO).

Liukseen, jossa seoksena oli 21,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenia (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeeriä (60 %) 120 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 80°C:seen lämmittäen 10,8 cm<sup>3</sup> t-butoksi-bis-dimetyyliaminometaania. Reaktioseos pidettiin viisi minuuttia 80°C:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin 500 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia. Lisättiin 250 cm<sup>3</sup> tislattua vettä, sekoitettiin, dekantoitiin orgaaninen faasi, joka pestiin kolmesti 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin 5,4 kPa paineessa

40°C:ssa. Jäännös tutkittiin ohutlevykromatografoimalla, jolloin todettiin lähtöyhdisteen olevan muuttumattomana läsnä. Tämä yhdiste liuotettiin uudelleen 100 cm<sup>3</sup>:iin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, liuos lämmitettiin 80°C:seen typpikaasussa ja pidettiin viisi minuuttia tässä lämpötilassa sen jälkeen, kun oli lisätty 6 cm<sup>3</sup> t-butoksi-bis-dimetyyliamino-2-metaania. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja käsiteltiin edellä selitetyllä tavalla. Saatiin 24 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa.

Infrapunaspektrin (CHBr<sub>3</sub>) tunnusomaiset absorptiovyöt, cm<sup>-1</sup> 3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1445, 760, 705.

PMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>, 350 MHz, δ ppm:ina, J hertseinä) 2,84 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,95 ja 3,12 (2d, J = 16, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,36 (d, J = 10, 1H, -NH-); 3,98 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,41 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,46 ja 6,72 (2d, J = 14, -CH=CH-); 6,82 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,2 - 7,6 (signaalit yhtyneet, 25H, aromaattiset).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (40 %) ja sen isomeerin 3-okteenin (60 %) seosta valmistettiin seuraavalla tavalla:

Lisättiin 15 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 12,3 g difenyyliidiatsometaania 200 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, suspensioon, jossa oli 28,8 g 2-karboksi-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (40 %) ja sen isomeerin 3-okteenin (60 %) seosta 500 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia 25°C:ssa. Liuotin haihdutettiin 5,4 kPa paineessa 30°C:ssa ja öljymäinen jäännös liuotettiin uudelleen 500 cm<sup>3</sup> etyyliasetaattia. Liuos pestiin vuoron perään 1N kloorivetyhapolla (kunnes väri hävisi) ja sitten kolmasti 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Täten saatiin 35,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeerin (60 %) seosta tahnamaisena vaahtona.

Infrapunaspektrin ( $\text{CHBr}_3$ ) tunnusomaiset absorptiovyöt,  $\text{cm}^{-1}$  3340, 1765, 1730, 1620, 1590, 1490, 1445, 745, 700.

PMR-spektri ( $\text{CDCl}_3$ , 350 MHz,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,73 (s,  $-\text{CH}_3$  3-okteeni); 2,04 (s,  $-\text{CH}_3$  2-okteeni); 3,05 ja 3,30 (2d, AB, J = 18,  $-\text{SCH}_2-$  2-okteeni); 4,20 (2d, J = 4, J asemassa 6 2-okteeni ja 3-okteeni); 4,60 (2 dd, J = 4 ja 10, J asemassa 7 2-okteeni ja 3-okteeni); 4,80 (s, H asemassa 3-okteeni); 5,75 (s, leveä; H asemassa 4 2-okteeni); 6,78 (s,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  3-okteeni); 6,89 (s,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  2-okteeni); 7,2 - 7,5 (aromaattiset).

2-karboksi-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenia (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeeriä (60 %) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa oli 42,8 g 7-amino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenia  $250 \text{ cm}^3$ :ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin  $55,6 \text{ cm}^3$  trietyyliamiinia, minkä jälkeen jäädytettiin  $-20^\circ\text{C}$ :seen. Kahden tunnin kuluessa lisättiin liuos, jossa oli 55,8 g klooritrifenyylimetaania  $250 \text{ cm}^3$ :ssä kloroformia. Reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia  $25^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen se kaadettiin  $400 \text{ cm}^3$ :iin 1N kloorivetyhappoa. Suodatettiin ja erotettiin orgaaninen faasi, joka haihdutettiin puoleen tilavuuteensa 5,4 kPa paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa ja otettiin se  $400 \text{ cm}^3$ :iin etyyliasettaattia. Vesifaasi uutettiin  $400 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasettaattia ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti  $250 \text{ cm}^3$ :llä 1N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutettiin neljästi  $500 \text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin puolikyllästettyä vesiliuosta. Nämä vesifaasit yhdistettiin ja pestiin  $300 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasettaattia, minkä jälkeen lisättiin 12N kloorivetyhappoa pH-arvoon 3, ja uutettiin kahdesti  $500 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasettaattia. Orgaaniset liuokset yhdistettiin, pestiin  $250 \text{ cm}^3$ :llä natriumklooridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 5,4 kPa paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännökseen lisättiin  $250 \text{ cm}^3$  isopropylioksidia, kiinteä tuote kuivatettiin, pestiin  $100 \text{ cm}^3$ :llä isopropylioksidia ja kuivattiin. Täten saatiin 22,2 g 2-karboksi-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteeni- (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeerin (60 %) seosta kiinteänä tahnana.

Infrapunaspektrin ( $\text{CHBr}_3$ ) tunnusomaiset absorptiovyöt,  $\text{cm}^{-1}$  3320, 3300, 2400, 1765, 1730, 1625, 1595, 1490, 1450, 750, 710.

PMR-spektri ( $\text{CDCl}_3$ , 350 MHz,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,84 (s,  $-\text{CH}_3$ , 3-okteeni); 2,16 (s,  $-\text{CH}_3$ , 2-okteeni); 3,10 ja 3,40 (2d, J = 10,  $-\text{SCH}_2$ -2-okteeni); 4,2 (2d, J = 4, H asemassa 6 2-okteeni ja 3-okteeni); 4,6 (2dd, J = 4 ja 10, H asemassa 7 2-okteeni ja 3-okteeni); 4,73 (s, H asemassa 2 3-okteeni); 5,77 (s, leveä, H asemassa 4 3-okteeni); 7,2 - 7,5 (aromaattiset).

#### Esimerkki 11

2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-oksoetyyli)-8-okso-7-fenyliasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 5,0 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-fenyliasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-isomeeriä  $130 \text{ cm}^3$ :ssä etyyliasettaattia, lisättiin  $90 \text{ cm}^3$  1N kloorivetyhappoa. Seosta sekoitettiin tunnin ajan, minkä jälkeen vesifaasi dekantoitettiin. Orgaaninen faasi pestiin kahdesti  $75 \text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja sitten  $75 \text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin kylästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihduutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 4,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-oksoetyyli)-8-okso-7-fenyliasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia kermanvärisenä vaahtona.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt,  $\text{cm}^{-1}$  3410, 2740, 1780, 1720, 1700, 1690, 1600.

PMR-spektri (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä), 3,13 ja 3,43 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2$ -); 3,37 ja 3,62 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}_2$ -CHO); 3,58 (s, leveä, 2H,  $\text{CH}_2$ -C-N<); 4,90 (d, J = 4, 1H,  $\text{H}_6$ ); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6,12 (d, J = 9, >NH); 6,78 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ <); 9,47 (s, 1H, -CHO).

Sekoitettiin 20 minuuttia liuosta, jossa oli 0,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-formyylimetyyli-8-okso-7-fenyliasetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia ja 1,0 g trietyyliamiinia  $50 \text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia. Orgaaninen faasi pestiin

kahdesti 100 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa ja sitten 50 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja lopuksi 50 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 0,5 g lähtöyhdisteen ja 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-(2-oksoetyyli)-8-okso-7-fenyylia-asetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-3-okteenin seosta, joka voitiin tunnistaa PMR-spektrillään (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 4,95 (s, H<sub>2</sub>); 5,13 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 5,56 (dd, J = 4 ja 9, H<sub>7</sub>); 4,98 (s, H<sub>4</sub>); 9,32 (s, CHO).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-fenyylia-asetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-isomeeriä valmistettiin seuraavalla tavalla.

Liuotettiin 4,6 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-fenyylia-asetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (valmistettu NL-patenttihakemuksen nro 7 303 263 mukaan) 44 cm<sup>3</sup>:iin dimetyyliformamidia 80°C:ssa. Lisättiin 30 minuutin aikana 2,68 g etoksi-bis-(dimetyyliamino)-metaania liuotettuna 2,67 cm<sup>3</sup>:iin dimetyyliformamidia. Tämän jälkeen liuos kaadettiin seokseen, jossa oli 100 cm<sup>3</sup> vettä, 100 cm<sup>3</sup> jätää ja 300 cm<sup>3</sup> etyyliasetaat-tia. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin kaksi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja sitten 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kui-viin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Näin saatiin 5,0 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-fenyylia-asetamido-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa rus-keana öljynä.

IR-spektri (CJBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm<sup>-1</sup>) 3320, 1680, 1755, 1620 ja 1540.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 2,72 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,30 ja 3,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-C-); 4,93 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>); 5,34 (dd, J = 4 ja 8, 1H, H<sub>7</sub>); 6,01 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N<); 6,11 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N<); 6,66 (s, 1H, -CH< (bentshydriyli)); 7,2 - 7,5 (m, 15H, aromaattinen); 7,56 (d, J = 8, 1H, >NH).



Esimerkki 12

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-3-(2-oksoetyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 1,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin E-isomeeriä 40 cm<sup>3</sup>:ssä etyyliasettaattia, lisättiin 28 cm<sup>3</sup> kloorivetyhapon 1N liuosta, ja täten saatua emulsiota sekoitettiin tunnin ajan. Vesifaasi dekantoitettiin, orgaaninen faasi pestiin kahdesti 25 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja sitten 25 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 1,3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-3-(2-oksoetyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia kermanvärisenä vaahtona.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset vyöt (cm<sup>-1</sup>) 3410, 2740, 1780, 1700, 1690, 1600, 1590, 1520, 1475, 1455, 1240, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,27 ja 3,57 (2d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 3,50 ja 3,72 (2d, J = 16, 2H, -CH<sub>2</sub>CHO); 4,57 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>CO-); 5,04 (d, J = 5, 1H, H asemassa 6); 5,96 (dd, J = 5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,88 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 9,60 (s, 1H, -CHO).

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin E-isomeeri valmistettiin seuraavalla tavalla:

80°C:seen kuumennettuun liuokseen, jossa oli 21 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia 400 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamidia, lisättiin 7,8 g bis-dimetyyliaminobutoksimetaania 30 sekunnin aikana. Liuos muuttui ruskean vihertäväksi. Liuosta pidettiin vielä viisi minuuttia 80°C:ssa ja kaadettiin se sitten seokseen, jossa oli 500 cm<sup>3</sup> vettä, 500 g jäätä ja 500 cm<sup>3</sup> etyyliasettaattia. Orgaaninen faasi pestiin kaksi kertaa 1 000 cm<sup>3</sup>:llä vettä, sitten 500 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 75 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia, liuos

kaadettiin 250 cm<sup>3</sup>:iin etyylietteriä, suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa, jäännös liuotettiin 50 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia ja liuos kaadettiin 250 cm<sup>3</sup>:iin isopropyylieetteriä. Muodostunut saostuma suodatettiin ja kuivattiin. Näin saatiin 11 g 2-bentshydroylioksidikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsabisyklo- $\left[4.2.0\right]$ -2-okteenin syn-isomeeriä keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), luonteenomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3320, 1765, 1690, 1615, 1540, 1500, 1460, 1240, 760, 705.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,90 (s, 6H  $\text{>N-CH}_3$ ); 2,93 ja 3,18 (2d, J = 14, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-);  
4,62 (s, leveä, 2H, -OCH<sub>2</sub>-CO-); 5,11 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6);  
5,43 (dd, J = 4 ja 8, 1H, H asemassa 7); 6,42 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N<);  
6,57 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N<); 6,85 (s, 1H, -COOCH<);  
7,92 (d, J = 8, 1H, -CONH-).

II - Seuraavat vertailuesimerkit kuvaavat, miten keksinnön mukaisiyhdisteitä voidaan käyttää välituotteina yleisen kaavan (XXI) mukaisten kefalosporiinien valmistamiseksi.

#### Vertailuesimerkki 1

Kaavan (XXI) mukaisten kefalosporiinien valmistus

Liuokseen, jossa oli 113,7 g 2-bentshydroylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\left[4.2.0\right]$ -2-okteenin E-muotoa yhdessä litrassa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 50 cm<sup>3</sup> muurahais-happoa 500 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Liuos sekoitettiin homogeeniseksi 20°C:ssa 20 minuutin aikana, minkä jälkeen liuos konsentroititiin sen tilavuuden neljäsosaksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Konsentraatti otettiin kahteen litraan etyyliasetaattia, pestiin kahdesti 500 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin 5-%:ista liuosta, kahdesti 500 ml:lla vettä ja kahdesti 500 ml:lla natriumkloridin kylästettyä liuosta, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Otettiin talteen 112,4 g raakaa tuotetta, jota käsiteltiin liuoksena 250 ml:ssa pyridiiniä 5°C:ssa 57,2 g:lla tosyylidikloridia. Liuoksen oltua 30 minuuttia 5°C:ssa ja tunnin 20°C:ssa, kaadettiin se litraan veden ja murskatun jään seosta. Vesifaasi erotettiin ja sakka pestiin 300 ml:lla tislattua vettä. Tahnamai-

nen tuote liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia, pestiin kahdesti 750 ml:lla 1N kloorivetyhappoa, kahdesti 750 ml:lla natriumbikarbonaatin liuosta ja neljästi 750 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Saatiin 121 g tuotetta, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, tummanruskeana vaahtona. Tuote oli E- ja Z-muotojen seosta.

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 180,56 g edellä selitetyissä olosuhteissa valmistettua tuotetta 1,4 litrassa metyleenikloridia, lisättiin tiipoittain kahden tunnin aikana 55,22 g 85-%:ista m-klooribentsoehappoa liuotettuna 600 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia. Seos pestiin 1,5 litralla 5-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 1,5 litralla vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa 300 cm<sup>3</sup>:n tilavuuteen. Tämä liuos puhdistettiin kromatografisesti 3 kg Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 9,2 cm, korkeus 145 cm). Eluointi peräkkäin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 15 litralla 80:20 tilavuusosaa ja 32 litralla 70:30 tilavuusosaa ja otettiin talteen 600 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 27 ja 28 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 5,56 g 2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
1,49 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,36 ja 4,04 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,81 (dd, J = 4,5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH OSO<sub>2</sub>-); 6,46 (d, J = 7, 1H, =CH OSO<sub>2</sub>-); 6,89 (s, 1H, -COOCH-); 7,77 (d, J = 9, 2H, H tosyylin ortoasemassa).

Fraktioista 29-34 saatiin 26 g Z- ja E-muotojen seosta.

Ja lopuksi fraktioista 35-58 saatiin 43 g tuotteen E-muotoa:

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,46 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,16 ja 3,81 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,8 (dd, J = 9 ja 4,5, 1H, H asemassa 7); 6,83 (d, J = 13, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$ ); 6,83 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,08 (d, J = 13, 1H,  $=\text{CH OSO}_2-$ ); 7,73 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-asemassa).

a) Kuumennettiin  $60^\circ\text{C}$ :seen yhdeksi tunniksi koko ajan sekoittaen typpikaasussa seos, jossa oli 5,44 g 2-bentshydriylioksi-karbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-dioksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa,  $40 \text{ cm}^3$  dimetyyliformamia, 1,88 g 1-metyyli-2-merkaptotetratsolia ja  $2,8 \text{ cm}^3$  N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia. Seos laimennettiin sitten  $250 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin kolme kertaa  $100 \text{ cm}^3$ :llä vettä,  $100 \text{ cm}^3$ :llä 0,1N kloorivetyhappoa, kaksi kertaa  $100 \text{ cm}^3$ :llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa  $100 \text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös kiinnitettiin  $20 \text{ g}$ :aan piihappogeeliä ja sijoitettiin  $80 \text{ g}$  Merck'in piihappogeeliä ( $0,05 - 0,2 \text{ mm}$ ) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta  $3 \text{ cm}$ , korkeus  $12 \text{ cm}$ ). Eluoiitiin peräkkäin  $250 \text{ cm}^3$ :llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 90:10-seosta (tilav.),  $500 \text{ cm}^3$ :llä 80:20-seosta (tilav.),  $1\ 000 \text{ cm}^3$ :llä 70:30-seosta (tilav.),  $2\ 000 \text{ cm}^3$ :llä 60:40-seosta (tilav.) ja  $2\ 000 \text{ cm}^3$ :llä 40:60-seosta (tilav.) ja otettiin talteen  $125 \text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 34-45 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin  $3,44 \text{ g}$  2-bentshydriylioksi-karbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiovinyyli-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa vaaleanruskeana vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
 1,48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 3,81 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,38 ja 4,03 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,75 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,85 (dd, J = 4,5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (d, J = 9,5, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,79 (d, J = 9,5, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

Sekoitettiin 16 tunnin ajan  $25^\circ\text{C}$ :ssa seosta, jossa oli 3,11 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa,  $50\text{ cm}^3$  asetonitriiliä ja 1,9 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Tämän jälkeen seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja sekoitettiin jäännös seokseen, jossa oli  $100\text{ cm}^3$  etyyliasetaatia ja  $100\text{ cm}^3$  5-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta. Faasit erotettiin toisistaan ja orgaaninen faasi pestiin  $50\text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa  $50\text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Näin saatiin 1,55 g 7-amino-2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa ruskeana vaahtona.

Rf = 0,21 [piihappogeelilevy, liuotin: dikloorietaani-metanoli 85:15 (tilavuussuhde)].

$4^\circ\text{C}$ :seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,89 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa  $10\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin 0,71 g disykloheksyyli-karbodi-imidiä. Sekoitettiin 40 minuutin ajan  $4^\circ\text{C}$ :ssa ja sitten 30 minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja suodatettiin liuos.

Tämä suodatettu liuos jäähdytettiin  $-30^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin siihen sitten 1,55 g 7-amino-2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa liuotettuna  $13\text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia, johon oli vielä lisätty  $0,43\text{ cm}^3$  trietyyliamiinia. Jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin tunti 50 minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Sitten seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja otettiin jäännös talteen.

100 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia. Tämä orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 50 cm<sup>3</sup>:llä 0,05N kloorivetyhappoa, 50 cm<sup>3</sup>:llä 1-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 25 cm<sup>3</sup>:iin sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 10:90-seosta (tilavuussuhde) ja puhdistettiin liuos kromatografisesti 300 g Merck'in piihappogeeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm, korkeus 33 cm). Eluointiin kolmella litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 10:90-seosta (tilavuussuhde) typhen paineen ollessa 40 kPa ja otettiin talteen 110 cm<sup>3</sup>:n fraktioiden. Fraktiot 9-17 haihdutettiin kuiviin ja kuivatettiin tuote, jolloin saatiin 0,98 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{1}$ -metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\sqrt{8}$ -okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin Z-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,81 (s, 3H,  $\Delta$ NCH<sub>3</sub>); 3,89 ja 4,01 (2 d, J = 19, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-);  
4,10 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,66 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,24  
(44, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,72 ja 6,76 (2 d, J 10,  
2H, -CH=CHS-); 6,98 (s, 1H, -COOCH-); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin  
asemassa 5); 7,07 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C-NH-).

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 0,93 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{1}$ -metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\sqrt{8}$ -okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin Z-muotoa, 10 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia ja 0,39 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamia, lisättiin 0,17 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja sekoitettiin 45 minuuttia samassa lämpötilassa. Seos laimennettiin 200 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 5 g:aan Merck'in piihappogeeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja

jauhe sijoitettiin 15 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 8 cm). Eluointiin ensin 100 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 75:25-seosta (tilavuussuhde), sitten 250 cm<sup>3</sup>:llä 50:50-seosta (tilavuussuhde) ja 250 cm<sup>3</sup>:llä 25:75-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 60 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Fraktiot 3-7 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 25°C:ssa, jolloin saatiin 0,74 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin Z-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CDBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 1790, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,56 ja 3,69 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,13 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,99 (dd, j = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,76 (AB, J = 11, 2H, -CH=CH S-); 6,9 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 7,01 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-).

Liuotettiin 0,67 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin Z-muotoa 3,6 cm<sup>3</sup>:iin trifluorietikkahappoa ja 0,07 cm<sup>3</sup>:iin anisolia. Seosta sekoitettiin sitten tunti 5°C:ssa ja sen jälkeen 30 minuuttia 20°C:ssa ja haihdutettiin se kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 2 cm<sup>3</sup>:iin trifluorietikkahappoa ja liuos kaadettiin samalla sekoittaen 10 cm<sup>3</sup>:iin etyylietteriä. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin 0,33 g 7- $\gamma$ -3-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin Z-muotoa trifluoriasetaattina.

Rf = 0,50  $\gamma$  piihappogeelilevy, liuotin: etyyliasetatti, asetoni, etikkahappo, vesi 50:50:10:10 (tilavuussuhde) $\gamma$ .

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,8 ja 3,85 (AB, J = 17,5, 2H,  $-\text{SCH}_2$ ); 3,93 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,0 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,26 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 10, H asemassa 7); 6,75 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,87 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,91 (d, J = 11, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-$ ); 9,34 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

b) Sekoitettiin typpikaasussa  $60^\circ\text{C}$ :ssa 1 1/2 tuntia seosta, jossa oli 40,73 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa,  $300\text{ cm}^3$  dimetyyliformamidia, 13,94 g 1-metyyli-5-merkpto-tetratsolia ja  $20,9\text{ cm}^3$  N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia. Seos laimennettiin sitten kahdella litralla etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin kolme kertaa yhdellä litralla vettä, sitten yhdellä litralla 0,1N kloorivetyhappoa, yhdellä litralla 1-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa yhdellä litralla puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa. Näin saatiin 35,7 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa ruskeana vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3410, 1800, 1715, 1505, 1370, 1050, 945, 760, 745.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,47 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 3,32 ja 4,15 (2 d, J = 17,5, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,94 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,56 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,83 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,05 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,58 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CH}-$ ).

Sekoitettiin 16 tunnin ajan  $25^\circ\text{C}$ :ssa seosta, jossa oli 34,87 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa,  $560\text{ cm}^3$  asetonitriiliä ja 21,31 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Seos haihdutettiin sitten kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa ja otettiin jäännös talteen yhteen litraan etyyliasetaattia. Seos neutralisoitiin sekoittamalla siihen  $500\text{ cm}^3$  5-%:ista natriumbikar-



bonaattiliuosta, dekantoitiin ja pestiin orgaaninen faasi kolme kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 19,59 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiofinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muoto ruskeana vaahtona.

Rf = 0,27; [piihappogeelilevy, liuotin: dikloorietaani-metanoli 85:15 (tilavuussuhde)].

α) 4°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 36,59 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa 135 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin 8,90 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitettiin 40 minuuttia 4°C:ssa ja 30 minuuttia 20°C:ssa ja suodatettiin liuos.

Tämä suodatettu liuos jäädytettiin -30°C:seen ja lisättiin siihen 19,59 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa liuotettuna 165 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia, johon oli vielä lisätty 5,8 cm<sup>3</sup> trietyyliamiinia. Jäädytysshaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 1 1/2 tuntia. Sitten seos haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen yhteen litraan etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin kaksi kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 500 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa, kaksi kertaa 250 cm<sup>3</sup>:llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä kaksi kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 100 g:aan Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja sijoitettiin saatu jauhe 700 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 61 cm). Eluointiin peräkkäin 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 80:20-seosta (tilavuussuhde), 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 70:30-seosta (tilavuussuhde), kolmella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 60:40-seosta (tilavuussuhde), kolmella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50:50-seosta (tilavuussuhde), kuudella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40:60-seosta (tilavuussuhde) ja 7,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 30:70-seosta (tilavuussuhde) ja

koottiin 600 cm<sup>3</sup>:n fraktioin. Fraktiot 27-37 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,8 kPa paineessa ja kuivattiin, jolloin saatiin 15,52 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3- $\int$ (1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1210, 1050, 945, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,28 ja 4,06 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,91 (s, 3H  $\text{NCH}_3$ );  
4,06 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,60 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,14  
(dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin  
asemassa 5); 6,94 (s, 1H, -COOCH-); 6,99 (d, J = 16, 1H,  
-CH=CHS-); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 15,17 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3- $\int$ (1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 160 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia ja 6,4 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamidia, lisättiin 2,8 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja sekoitettiin yksi tunti samassa lämpötilassa. Seos konsentroitettiin noin 20 cm<sup>3</sup>:ksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, laimennettiin yhdellä litralla etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin kaksi kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä 5-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta. Liuos kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös kiinnitettiin 50 g:aan Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja saatu jauhe sijoitettiin 250 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 37 cm). Eluointiin peräkkäin yhdellä litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatatin 75:25-seosta (tilavuussuhde), kahdella litralla 50:50-seosta (tilavuussuhde) ja kahdella litralla 25:75-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 600 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 4-6 haihdutettiin kuiviin 25°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 9,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3- $\int$ (metyyli-5-

tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3390, 1785, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1040, 940, 760, 735.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,60 ja 3,70 (AB, J = 18, 3H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,95 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,10 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,95 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,02 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,04 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CINH}-$ ); 7,05 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ); 7,37 (d, J = 16,  $=\text{CHS}-$ ).

Liuotettiin 9,32 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-3-[(1-metyyli-5-tetratsoli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $50 \text{ cm}^3$ :iin trifluorietikkahappoa ja  $1 \text{ cm}^3$ :iin anisolia. Liuosta sekoitettiin yksi tunti  $4^\circ\text{C}$ :ssa ja 30 minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja haihdutettiin se sitten kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 6,5 kPa paineessa. Jäännös otettiin kaksi kertaa talteen  $200 \text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia haihduttaen liuotin kuiviin kummallakin kerralla  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös trituroitiin  $100 \text{ cm}^3$ :ssä dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivaamisen tuloksena saatiin 4,87 g kermanväristä kiinteää ainetta, joka sisälsi 80-%:isesti haluttua tuotetta ja 20-%:isestä N-trityyli-muodossa olevaa tuotetta (PMR-spektrin mukaan).

Edellä saatu kiinteä tuote liuotettiin  $35 \text{ cm}^3$ :iin trifluorietikkahappoa ja saatu liuos kaadettiin samalla sekoittaen  $175 \text{ cm}^3$ :iin dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin 4,57 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa trifluoriasetaattinaan.

$R_f = 0,49$ ; [piihappogeelilevy, liuotin: etyyliasetaatti, asetoni, etikkahappo, vesi 50:20:10:10 (tilavuussuhde)].

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,66 ja 3,86 (2 d, J = 17, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,90 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,0 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,83 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,0 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,1 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 9,7 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

$\beta$ ) Liuokseen, jossa oli 4,4 g 7-amino-2-bentshydriylik-sikarbonyyli-3- $\int$ 2-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin E-muotoa 100  $\text{cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin 6,2 g 2-(2-trityyliami-no-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-etikkahapon syn-isomeeriä, seos jäädytettiin  $4^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin samalla sekoittaen ensin 0,1 g 4-dimetyyliamino-pyridiiniä ja sitten 1,89 g disykloheksyy-likarbodi-imidiä. Jäädytyshaude poistettiin ja sekoitusta jat-kettiin 1 1/2 tuntia  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Seos suodatettiin ja suodos haih-dutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen 500  $\text{cm}^3$ :iin etyyliasetaatia, pestiin 250  $\text{cm}^3$ :llä 1N kloo-rivetyhappoa, kaksi kertaa 100  $\text{cm}^3$ :llä 2-%:ista natriumbikarbo-naattiliuosta, kaksi kertaa 100  $\text{cm}^3$ :llä vettä ja 100  $\text{cm}^3$ :llä kyl-lästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaa-tilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Jään-nös kiinnitettiin 20 g:aan Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 70 g piihappogeeliä sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2,6 cm, korkeus 30 cm), joka oli valmistettu käyttämällä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 80:20-seosta (ti-lavuussuhde); eluointiin 500  $\text{cm}^3$ :llä sykloheksaanin ja etyyliase-taatin 80:20-seosta (tilavuussuhde), 1 000  $\text{cm}^3$ :llä 70:30-seosta ja 1 200  $\text{cm}^3$ :llä 60:40-seosta ja koottiin 60  $\text{cm}^3$ :n fraktion.

Fraktiot 33-42 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa, saatiin 2 g 2-bentshydriylik-sikarbonyyli-3- $\int$ 2-(1-met-yyli-5-tetratsolyyli)-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-oksidi-7- $\int$ 2-(2-tri-tyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kerman-värisenä jauheena.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3390, 1800, 1720, 1680, 1655, 1525, 1490, 1450, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,72 ja 3 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ); 3,96 (s, 3H  $\text{NCH}_3$ ); 4,44 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,35 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,40 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,60 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ).

$-10^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\text{[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-oksidi-7-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa$ , 17  $\text{cm}^3$  metyleenikloridia ja 0,64  $\text{cm}^3$  dimetyyliasetamia, lisättiin samalla sekoittaen 0,302  $\text{cm}^3$  fosforitrikloridia. Seosta pidettiin 10 minuuttia mainitussa lämpötilassa ja laimennettiin se sitten 500  $\text{cm}^3$ :llä etyyliasetaatia, pestiin kaksi kertaa 100  $\text{cm}^3$ :llä 5-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 100  $\text{cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 10  $\text{cm}^3$ :iin metyleenikloridia ja liuos puhdistettiin kromatografisesti 150 g pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 20 cm), joka oli valmistettu käyttäen apuna sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 65:35-seosta (tilavuussuhde). Eluointiin kahdella litralla samaa seosta paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 120  $\text{cm}^3$ :n fraktioina.

Fraktiot 6-21 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin 0,85 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\text{[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-7-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-iminoasetamido]-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa$  ker-manvärisenä jauheena.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3400, 1790, 1715, 1690, 1510, 1490, 1450, 950, 750, 710.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,43 ja 3,50 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ); 3,94 (s, 3H  $\text{NCH}_3$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,10 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,41 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,71 (s, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 6,97 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ).

Käsiteltiin liuosta, jossa oli 0,85 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 10 cm<sup>3</sup>:ssä tetrahydrofuraania, 10 cm<sup>3</sup>:llä 50-%:ista muuraishapon vesiliuosta (tilavuusprosentteina) 30 minuutin ajan 50°C:ssa. Seos haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jäännös otettiin talteen 20 cm<sup>3</sup>:iin 60°C:eista etanolia, annettiin jäähtyä, erotettiin muodostuneet kiteet suodattamalla, pestiin ne kaksi kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,24 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-hydroksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-tia-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3440, 3360, 3200, 1785, 1680, 1610, 1405.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
3,65 ja 3,91 (2 d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 4,97 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>);  
5,25 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,76 (s, 1H, H tiatsolin 5); 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-); 7,07 (d, J = 14, 1H, =CH-); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

c) Sekoitettiin 16 tuntia 20°C:ssa liuosta, jossa oli 4,06 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta 150 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, 2,28 g:n kanssa p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Liuos konsentroitettiin 10 cm<sup>3</sup>:ksi 2,7 kPa paineessa, laimennettiin sitten 150 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, pestiin 100 cm<sup>3</sup>:llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja sitten kaksi kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Saatiin 3,5 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1170, 1180, 1070, 745, 700.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,43 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,12 ja 3,75 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2$ ); 4,36 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,74 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 6,87 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CSO}_2-$ ); 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 6,99 (d, J = 12, 1H,  $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$ ); 7,40 ja 7,71 (2 d, J = 9,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ).

$4^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 7,97 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikahappoa  $100\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin samalla koko ajan sekoittaen 1,85 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitusta jatkettiin 40 minuutin ajan  $4^\circ\text{C}$ :ssa ja sitten 30 minuutin ajan  $20^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen liuos suodatettiin.

Suodatettu liuos jäädytettiin  $-30^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin siihen sitten nopeasti 3,47 g 7-amino-2-bentshydroylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $[\text{4.2.0}]$ -2-okteenin raakatuotetta (E- ja Z-muotojen seos) liuotettuna  $30\text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia, johon oli lisätty  $0,84\text{ cm}^3$  trietyyliamiinia. Jäädytyschaude poistettiin lisäyksen päätyttyä ja sekoitettiin tunti 50 minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa ja otettiin jäännös talteen  $250\text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä vettä,  $100\text{ cm}^3$ :llä 0,05N kloorivetyhappoa,  $100\text{ cm}^3$ :llä 1-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös otettiin talteen  $20\text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia, lisättiin  $3\text{ cm}^3$  sykloheksaania, suodatettiin ja käsiteltiin liuos kromatografisesti pylväällä, jossa oli 300 g Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 30 cm. Eluointi neljällä litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40:60-seosta (tilavuuksina) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin  $125\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 6-25 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa, saatiin 4,8 g 2-bentshydroylioksikarbonyyli-7- $[\text{2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $[\text{4.2.0}]$ -2-okteenin syn-isoomeerin E- ja Z-muotojen seosta kermanvärisenä vaahtona.

Suorittamalla edellä esitetyn kanssa identtinen kromatografinen käsittely, erotettiin fraktioista 12-16 1,21 g Z-isomeeria ja fraktioista 22-40 1,49 g E-isomeeriä; fraktiot 17-21 sisälsivät 0,8 g E- ja Z-muotojen seosta.

Isomeeri Z:

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,03 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ); 3,36 ja 4,07 (2 d, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,52 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,16  
(dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ );  
6,86 (s, 1H,  $-\text{CH}-\text{OCO}-$ ); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5);  
7,75 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-asemassa).

Isomeeri E:

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050, 755,  
735.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,45 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 3,77 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08  
(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,6 (d, J = 4, H asemassa 6); 6,18 (dd, J = 4  
ja 9, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,93  
(d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$ ); 7,11 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$ );  
6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,73 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-ase-  
massa).

Liutettiin 3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muoto  $30 \text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia; lisättiin  $1,2 \text{ cm}^3$  N,N-dimetyyliasetamia. Liuos pantiin kuivaan typpikaasuun, jäädytettiin  $-10^\circ\text{C}$ :seen ja käsiteltiin 0,9 g:lla fosforitrikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 90 minuutin ajan  $-10 - -5^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen se laimennettiin  $250 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaatia ja pestiin  $150 \text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kaksi kertaa  $100 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa; jäännös otettiin talteen  $20 \text{ cm}^3$ :iin metyleeni-



kloridia ja liuos käsiteltiin kromatografisesti pylväällä (korkeus 25 cm, halkaisija 5 cm), jossa oli 240 g piihappogeeliä (0,04 - 0,063 mm). Eluointi kahdella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 60:40-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 8-13 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 1,7 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

Rf = 0,52, piihappogeelilevy: eluentti sykloheksaani-etyyliasetatti 50:50 (tilavuussuhde).

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>) tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 1790, 1725, 1685, 1520, 1375, 1190, 1180, 1075, 1050, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> tosyyli); 3,33 ja 3,42 (AB, J = 19, 2H -SCH<sub>2</sub>-);  
4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,03 (s, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,87 (s, 1H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6,87 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-OSO<sub>2</sub>-);  
7,0 (s, leveä, 1H, -NH- tiatsoli); 7,78 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

$\alpha$ ) Kuumennettiin 60°C:seen typpikaasussa seos, jossa oli 0,57 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkissä 3 selitetyllä tavalla), 15 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamia ja 0,17 g 1-(2-hydroksietyyli)-5-merkpto-tetratsolia. Tähän seokseen lisättiin tiptoittain koko ajan sekoittaen 15 minuutin aikana liuos, jossa oli 0,1 cm<sup>3</sup> N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia 5 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamia. Reaktioseosta pidettiin 60°C:ssa 3,5 tuntia ja laimennettiin se sitten 100 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetattia, pestiin viisi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 5 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja puhdistettiin kromatografisesti 80 g Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 15 cm). Eluointi 300 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (tilavuussuhde

25:75) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 60 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiosta 1 saatiin 0,06 g lähtöainetta. Fraktiot 2-4 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 0,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{$ 1-(2-hydroksi-etyyli)-5-tetratsolyyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-3-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 1785, 1720, 1580, 1525, 1370, 1210, 1035, 940, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,57 ja 3,67 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,1 ja 4,35 (2 t, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,94 (dd, J = 4 ja 9, 1H, asemassa 7); 6,74 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (s, 1H, -COOCH-); 6,97 (c, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 7,00 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

Liuotettiin 0,39 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{$ 1-(2-hydroksi-etyyli)-5-tetratsolyyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 7 cm<sup>3</sup>:iin muurahaishappoa, laimennettiin liuos 4 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja kuumentettiin se 30 minuutiksi 50°C:seen. Liuoksen annettiin jäähtyä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 6,5 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös trituroitiin 10 cm<sup>3</sup>:llä di-isopropylioksidia ja saatiin suodatettuna ja kuivattuna 0,2 g 7- $\{$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\}$ -2-karboksi-3- $\{$ 1-(2-hydroksi-etyyli)-5-tetratsolyyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muodon muurahaishapposolvaattia keltaisena kiinteänä aineena.

Keitettiin palautusjäähdyttäen 50 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia 0,9 g edellä saatua tuotetta (solvaattimuodossa), poistettiin sitten suodattamalla vähäinen saostuma, annettiin liuoksen jäähtyä kaksi tuntia 20°C:ssa ja kaksi tuntia 40°C:ssa ja suodatettiin sitten. Saatiin 0,41 g edellä saatua tuotetta sisäisenä suolanaa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,63 ja 3,87 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,77 ja 4,41 (2 t, 4H,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,19 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,89 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,94 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

β) Liuotettiin 1,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa seokseen, jossa oli 30 cm<sup>3</sup> muurahaishappoa ja 10 cm<sup>3</sup> tislattua vettä. Liuos kuumennettiin 50°C:seen 30 minuutiksi. Jäähdytyksen jälkeen suodatettiin saostuma ja suodos haihdutettiin kuiviin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä. Jähmettynyt tuote suodatettiin, pestiin kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin sitten 0,7 kPa paineessa 25°C:ssa. Saatiin 0,75 g  $\gamma$ [2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa muurahaishapposolvaattina.

Rf = 0,57; piihappogeelilevy, eluenttina etyyliasetatiin, asetonin, veden ja etikkahapon seos 50:20:10:10 tilavuusosaa.

IR-spektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 3340, 4000, 2820, 2200, 1775, 1720, 1670, 1630, 1370, 1190, 1165, 1070.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> tosyylili); 3,55 ja 3,78 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,14 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,65 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO<sub>2</sub>); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,18 (s, leveä, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Liuos, jossa oli 0,1 g  $\gamma$ [2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-1-amino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin muurahaishapposolvaattia, syn-isomeerin E-muoto ja 0,02 g tiofenolia 1 cm<sup>3</sup>:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, jäähdytettiin 0°C:seen. Lisättiin tiptiittain liuos, jossa oli 0,069 g N,N-di-isopropyyli-N-etyyliamiinia 3 cm<sup>3</sup>:ssä N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseoksen annettiin lämmitä ja sitä sekoitettiin tunnin ajan 25°C:ssa. Kun liuotin haihdutettiin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa, saatiin

0,19 g jäännöstä, jonka kromatografinen tutkimus [piihappogeeli-levy; eluentti: etyyliasettaatti-asetoni-vesi-etikkahappo -seos 50:20:10:10 (tilavuusosina)] osoitti olevan 7-[2-(2-amino-4-tiat-solyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-8-okso-3-(2-fen-yyli-tio-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-iso-meerin E-muotoa.  $R_f = 0,62$ .

d) Sekoitettiin  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa typpikaasussa 17 tunnin ajan seosta, jossa oli 13,58 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-but-oksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta,  $40\text{ cm}^3$  dimetyyliformamidia,  $0,13\text{ cm}^3$  trimetyylikloorisilaania, 2,91 g 2-metyyli-5-merkaptio-1,3,4-tiadiatsolia ja  $3,85\text{ cm}^3$  N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia. Seos laimennettiin  $500\text{ cm}^3$ :llä etyyliasettaattia, pestiin peräkkäin neljä kertaa  $250\text{ cm}^3$ :llä vettä,  $250\text{ cm}^3$ :llä 0,1N kloorivetyhappoa, kaksi kertaa  $250\text{ cm}^3$ :llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta,  $500\text{ cm}^3$ :llä vettä ja kaksi kertaa  $\text{cm}^3$ :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivat- tiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa. Jäännös kiinnitettiin 50 g:aan Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 200 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 47 cm). Eluointi seuraavilla sykloheks- aanin ja etyyliasettaatin seoksilla:  $500\text{ cm}^3$  (80:20 tilavuussuhde),  $2\ 000\text{ cm}^3$  (60:40 tilavuussuhde) ja  $8\ 000\text{ cm}^3$  (40:60 tilavuussuhde) ja koottiin  $125\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 38-80 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa  $2,7\text{ kPa}$  paineessa. Näin saatiin 7,91 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksi-amino-3-[2-met-yyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tiovinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seos vaa- leanruskeana vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
E-muoto: 1,5 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,30 ja 4,15 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,7 - 5,9 (mt, 2H,  $-\text{CONH}-$  ja H asemassa 7); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOH}-$ ); 7,15 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,53 (d, J = 16, 1H,  $=\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-$ ).

E-muoto: 1,5 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,74 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,45 ja 4,11 (s d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,55 (d,  $J = 4,5$  1H, H asemassa 6); 5,7 - 5,9 (mt, 2H,  $-\text{CONH}-$  ja H asemassa 7); 6,78 (d,  $J = 10$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,88 (d,  $J = 10$ , 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

Sekoitettiin 16 tuntia  $20^\circ\text{C}$ :ssa seosta, jossa oli 7,67 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-2- $\zeta$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\zeta$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\zeta$ 4.2.0 $\zeta$ -2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta,  $120\text{ cm}^3$  asetonitriiliä ja 4,75 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Seos laimennettiin  $300\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia, pestiin  $200\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kolme kertaa  $200\text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Näin saatiin 4,32 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\zeta$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\zeta$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\zeta$ 4.2.0 $\zeta$ -2-okteenia ruskeana vaahtona.

$R_f = 0,17$ ; (piihappogeelilevy, eluentti: dikloorietaani-metanoli 85:15 tilavuussuhde).

$5^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 7,81 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa  $30\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin 1,90 g disykloheksyyli-karbodi-imidiä. Sekoitettiin 40 minuuttia  $5^\circ\text{C}$ :ssa ja sitten 30 minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja suodatettiin liuos.

Tämä liuos jäädytettiin  $-30^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin siihen sitten 4,32 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\zeta$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\zeta$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\zeta$ 4.2.0 $\zeta$ -2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta liuotettuna  $25\text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia, johon oli vielä lisätty  $1,25\text{ cm}^3$  trietyyliamiinia. Jäädytysauha poistettiin ja sekoi-tusta jatkettiin tunti viisi minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Sitten seos haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa, jäännös otettiin talteen  $300\text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia, pestiin ensin kolme kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä vettä, sitten  $100\text{ cm}^3$ :llä  $0,1\text{N}$  kloorivetyhappoa,  $100\text{ cm}^3$ :llä 1-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja lopuksi kaksi kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin  $2,7$

kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 30 g:aan Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja jauhe siirrettiin 130 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 54 cm). Eluointi peräkkäin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 500 cm<sup>3</sup> (80:20 tilavuussuhde), 1 000 cm<sup>3</sup> (60:40 tilavuussuhde), 2 000 cm<sup>3</sup> (40:60 tilavuussuhde) ja 3 000 cm<sup>3</sup> (20:80 tilavuussuhde) ja koottiin 125 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 32-49 haihdutettiin kuiviin 2,17 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 3,2 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\beta$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\beta$ -3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli $\beta$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\beta$ -okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta vaaleanruskeana vaahtona.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>.  
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä).  
Havaittiin seuraavat tärkeimmät signaalit: 2,74 ja 2,75 (2 s, totaalinen 3H, -CH<sub>3</sub>); 4,09 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5).

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,99 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\beta$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\beta$ -3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli $\beta$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\beta$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta, 30 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia ja 1,25 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamia, lisättiin 0,54 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja sekoitettiin 30 minuuttia mainitussa lämpötilassa. Seos laimennettiin 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin ensin kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta, sitten kaksi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 10 g:aan Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 50 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 23 cm). Eluointi peräkkäin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 500 cm<sup>3</sup> (75:25 tilavuussuhde), 750 cm<sup>3</sup> (50:50 tilavuussuhde), 1 000 cm<sup>3</sup> (25:75 tilavuussuhde) ja koottiin 125 cm<sup>3</sup>:n

fraktioina. Fraktiot 9-14 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,55 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenia syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä).  
Havaittiin seuraavat tärkeimmät signaalit: 2,77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);  
4,09 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 6,77 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5).

Liuotettiin 1,47 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta 8 cm<sup>3</sup>:iin trifluorietikkahappoa ja 0,15 cm<sup>3</sup>:iin anisolia. Seosta sekoitettiin tunti 5°C:ssa ja 30 minuuttia 20°C:ssa ja kaadettiin se sitten koko ajan samalla sekoittaen 35 cm<sup>3</sup>:iin dietyylieetteriä. Suodattamalla ja kuivaamalla saatiin 1 g 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta trifluoriasetaattina.

Rf = 0,50; (silikageelilevy, liuotin: etyyliasetatti, asetoni, etikkahappo, vesi 50:20:10:10 tilavuussuhde).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
E-muoto: 2,74 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,69 ja 3,83 (2 d, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,23 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,85 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,16 ja 7,32 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-).

Z-muoto: 3,88 ja 3,92 (2 d, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 6,91 (AB rajalla, 2H, -CH=CH-).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liutettiin 90,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia  $400 \text{ cm}^3$ :iin vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia. Saatu liuos kuumennettiin  $80^\circ\text{C}$ :seen typpikaasussa. Sitten lisättiin nopeasti ennalta  $80^\circ\text{C}$ :seen kuumennettu liuos, jossa oli 36,1 g bis-dimetyyliamino-7-butoksimetaania  $60 \text{ cm}^3$ :ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta pidettiin  $80^\circ\text{C}$ :ssa viisi minuuttia ja kaadettiin se sitten kolmeen litraan etyyliasetaattia. Lisättiin vielä litra tislattua vettä ja erotettiin sitten orgaaninen faasi, joka pestiin neljä kertaa yhdellä litralla tislattua vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin aktiivihiilen läsnäollessa. Suodos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin 101 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin E-muotoa oranssinvärisenä vaahtona.

Rf = 0,29; (piihappogeelilevy, sykloheksaani-etyyliasetatti 50:50 tilavuussuhde).

#### Vertailuesimerkki 2

7- $\text{[2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\text{]7}$ -2-karboksi-3-(2-fenyylitio-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 2,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\text{[2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\text{]7}$ -8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenin syn-isomeeriä  $50 \text{ cm}^3$ :ssä dimetyyliformamidia lisättiin 0,91 g bis-(dimetyyliamino)-etoksimetaania. Liuos muuttui tällöin ruskeanvihreäksi. Liuosta pidettiin 20 minuuttia  $80^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen se jäähdytettiin nopeasti ja kaadettiin  $200 \text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia, pestiin kolme kertaa  $80 \text{ cm}^3$ :llä vettä ja  $50 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Etyyliasetattifaasia, joka liuenneena sisälsi seuraavassa esimerkissä 22 selitettyä 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-7- $\text{[2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\text{]7}$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\text{[4.2.0]}$ -2-okteenia,



käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa. Tätä liuosta sekoitettiin 20°C:ssa tunnin ajan 37,5 cm<sup>3</sup>:ssä 1N kloorivetyhappoa. Vesifaasi erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin 20 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, ja sitten 20 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin aktiivihiilen läsnäollessa ja haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös liuotettiin 10 cm<sup>3</sup>:iin vedetöntä pyridiiniä. Liuos jäädytettiin 5°C:seen jäähauteella ja lisättiin siihen sitten 0,87 g tosyylikloridia ja annettiin reaktioseoksen lämmitä 20°C:seen. Puolentoista tunnin kuluttua seos kaadettiin 200 cm<sup>3</sup>:iin jäävettä. Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin kaksi kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja liuotettiin sitten 50 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia. Tämä liuos pestiin 20 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin aktiivihiilen läsnäollessa ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös, joka oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeriä E- ja Z-muotojen seosta, liuotettiin 13 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja liuos jäädytettiin -10°C:seen jää-metanolihauteella. Reaktioseokseen lisättiin 15 minuutin aikana liuos, jossa oli 0,226 g 85-%:ista m-klooriperbentsoehappoa 10 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia. Reaktioseosta pidettiin 20 minuuttia -10 - +5°C:ssa, minkä jälkeen se pestiin kaksi kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin aktiivihiilen läsnäollessa ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa.

Jäännös käsiteltiin kromatografisesti kolonnissa, jonka halkaisija oli 1,7 cm ja korkeus 21 cm ja jossa oli 26 g piihapogeeliä. Eluenttina käytettiin etyyliasetaatia ja sykloheksaanin seoksia seuraavat määrät: 120, 240, 200 ja 120 cm<sup>3</sup> (tilavuussuhteet vastaavasti: 20:80, 30:70, 40:60 ja 60:40). Eluaatti otettiin talteen 20 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 17-34 haihdutettiin, jolloin saatiin 0,88 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeriä, E- ja Z-muotojen seosta.

a) Kuumennettiin autoklaavissa  $40^{\circ}\text{C}$ :seen viideksi tunniksi seos, jossa oli 8,03 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0-2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos),  $80\text{ cm}^3$ ; dimetyyli-formamidia, 1,59 g metyylimerkaptaania ja  $1,53\text{ cm}^3$  N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia. Seos laimennettiin  $500\text{ cm}^3$ :llä etyyliasettaattia, pestiin kolme kertaa  $250\text{ cm}^3$ :llä vettä,  $100\text{ cm}^3$ :llä 0,1N kloorivetyhappoa,  $100\text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin 1-%:ista liuosta ja kaksi kertaa  $200\text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin puolikyllästettyä liuosta kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Jäännös liuotettiin  $100\text{ cm}^3$ :iin sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 50:50-seosta (tilavuussuhde) ja liuos käsiteltiin kromatografisesti 300 g Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään halkaisija 6 cm, korkeus 35 cm). Eluointi kahdeksalla litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 50:50-seosta (tilavuussuhde)  $40\text{ kPa}$  paineessa ja koottiin  $125\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 25-57 otettiin talteen ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa. Saatiin 3,7 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3-(2-metyylitio-vinyyli)-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta kermanvärisenä vaahtona.

Infrapunaspektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750, 740.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,17 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  E-muoto); 2,35 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Z-muoto); 3,23 ja 3,98 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$  E-muoto); 3,44 ja 4,3 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$  Z-muoto); 4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,58 (d, J = 9, 1H, H asemassa 6); 6,12 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,17 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$ , Z-muoto); 6,65 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$ , E-muoto); 6,88 (d, J = 19, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$ , Z-muoto); 7,15 (d, J = 15, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$ , E-muoto); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,07 (s, leveä, 1H ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ) $_3\text{CNH}-$ ).

Käsiteltiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuutin ajan liuosta, jossa oli 2,30 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3-(2-metyylitio-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta,  $25\text{ cm}^3$  metyleenikloridia ja  $1,04\text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia,  $0,46\text{ cm}^3$ :llä fosforikloridia. Seos laimennettiin  $500\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia, pestiin kaksi kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin 2-%:ista liuosta ja kaksi kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin puolikyllästettyä liuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Jäännös liuotettiin  $10\text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia ja liuos käsiteltiin kromatografisesti pylväällä, jossa oli 150 g Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) (pylvään halkaisija 4 cm, korkeus 20 cm). Eluoiitiin kahdella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 6:40-seosta (tilavuussuhde)  $40\text{ kPa}$  paineessa ja koottiin  $125\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 4-8 konsentroitiin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin 1,32 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3-(2-metyylitio-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta kermanvärisenä vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ) tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$ , 3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750, 740.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,18 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  E-muoto); 2,31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Z-muoto); 3,44 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$  E-muoto); 3,80 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$  Z-muoto); 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,06 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H asemassa 7 E-muoto); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7 Z-muoto); 6,14 (d, J = 11, 1H  $-\text{CH}=\text{CHS}-$  Z-muoto); 6,64 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$  E-muoto); 6,70 (d, J = 11, 1H,  $=\text{CHS}-$  Z-muoto); 6,79 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,93 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 6,98 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$  E-muoto).

Liuotettiin 1,26 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3-(2-metyylitiovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta  $35\text{ cm}^3$ :iin muurahaishappoa,

lisättiin 13 cm<sup>3</sup> vettä ja kuumennettiin 50°C:seen 15 minuutiksi. Annettiin jäähtyä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös trituroitiin 20 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä, suodatettiin, pestiin 20 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,63 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\gamma$ -2-karboksi-3-(2-metyylitiovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta muurahaishapposolvaattina kermanvärisenä jauheena.

Tf = 0,34 ja 0,48 (piihappogeelilevy, liuotin: etyyliasettaatti-asetoni-muurahaishappo-vesi 60:20:1:1 tilavuussuhde).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3320, 1770, 1675, 1530, 1035.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
E-muoto: 2,34 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>); 3,61 ja 3,77 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,14 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,62 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,77 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,85 (d, J = 18, 1H, -CH=CH-S-); 7,04 (d, J = 16, 1H, =CH-S-); 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Z-muoto: havaittiin etenkin seuraavat signaalit: 2,25 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 6,74 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-S-CH<sub>3</sub>) ja 6,89 (d, J = 13, 1H, =CHS-).

Liuokseen, jossa oli 8,03 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido- $\gamma$ -8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta 80 cm<sup>3</sup>:ssä 2°C:seen jäädytettyä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikaasussa 0,90 cm<sup>3</sup> tiofenolia ja sitten 1,53 cm<sup>3</sup> N-etyyli-N,N-diisopropyyliamiinia. Sekoitettiin kaksi tuntia 20°C:ssa, laimennettiin 320 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, pestiin kolmesti 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa, 150 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin 5-%:ista liuosta ja kahdesti 150 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä liuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Tuote liuotettiin 35 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja kromatografoitiin pylväässä, jossa oli 250 g Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) (pylvään halkaisija 6 cm, korkeus 30 cm). Tuote eluoiitiin neljällä litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 55:45 (tila-

vuussuhde) 40 kPa paineessa ja otettiin talteen 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 12-13 haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja saatiin 4,8 g 2-bentshydroylioksidikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{7}$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-fenyylitio-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$  $\sqrt{7}$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 2820, 1795, 1720, 1680, 1580, 1475, 1445, 1440.

PMR-spektri (350 MHz CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,93 ja 3,13 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-, E-muoto); 4,32 ja 5,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>, Z-muoto); 4,51 (d, 1H, J = 4, H asemassa 6, E-muoto); 4,56 (d, 1H, J = 4, H asemassa 6, Z-muoto); 6,10 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, E-muoto); 6,14 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, Z-muoto); 6,41 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, Z-muoto); 6,6 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-, E-muoto); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5, E-muoto); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5, Z-muoto); 6,93 (s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7,09 (s, -NH- tiatsoli).

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 4,8 g 2-bentshydroylioksidikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{7}$ -8-okso-5-oksidi-2-(2-fenyylitio-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$  $\sqrt{7}$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta, 51 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia ja 2,02 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamidia, lisättiin 0,98 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia. Sekoitettiin tunti -10°C:ssa, laimennettiin 300 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin kaksi kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä 4-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta natriumbikarbonaattiliuoksesta ja 150 cm<sup>3</sup>:llä kylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Tuote liuotettiin 30 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja liuos käsiteltiin kromatografisesti pylväällä, jossa oli 250 g Merck'in piihappogeeliä (0,02 - 0,06 mm, pylvään läpimitta 5 cm, korkeus 30 cm). Eluoi-  
ttiin kahdella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 65:35-seosta (tilavuussuhde) 40 kPa paineessa ja koottiin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 10-16 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2,6 g 2-bentshydroylioksi-karbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{7}$ -8-okso-3-(2-fenyylitio-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$  $\sqrt{7}$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta kermanvärisenä vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,42 ja 3,52 (AB, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ , E-muoto); 3,50 ja 3,88 (AB, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ , Z-muoto); 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ , E-muoto); 4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ , Z-muoto); 5,07 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, E-muoto); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, Z-muoto); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, E-muoto); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, Z-muoto); 6,41 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , Z-muoto); 6,70 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , E-muoto); 6,76 (s, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (s,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2^-$ ); 6,95 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , Z-muoto); 7,22 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , E-muoto); 7,01 (s, leveä,  $-\text{NH}$ -tiatsoli).

Liutettiin 2,6 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-fenyyliitio-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta 40  $\text{cm}^3$ :iin muurahaishappoa, laimennettiin liuos 12,5  $\text{cm}^3$ :llä vettä ja kuumennettiin se sitten 50°C:seen 20 minuutiksi. Sitten liuos jäähdytettiin ja erotettiin siitä liukenematon aineosa suodattamalla ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 6,7 kPa paineessa. Trituroitiin jäännös 50  $\text{cm}^3$ :llä etyylietteriä, suodatettiin ja pestiin 50  $\text{cm}^3$ :llä eetteriä ja kuivattiin. Saatiin 1,3 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3-(2-fenyyliitio-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta muurahaishapposolvaattina keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3320, 1775, 1680, 1530, 1380, 1045, 945, 745, 690.

PMR-spektri (DMSO  $d_6$ , 350 MHz  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,65 ja 3,94 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ , E-muoto); 3,84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,17 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, E-muoto); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, Z-muoto); 5,73 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, E-muoto); 6,61 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , Z-muoto); 6,80 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , Z-muoto); 6,98 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , E-muoto); 7,06 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ , E-muoto); 6,74 (s, H tiatsolin asemassa 5); 7,18 (leveä signaali  $-\text{NH}_3^+$  ja  $-\text{CO}_2\text{H}$ ); 8,11 (s,  $\text{HCO}_2^-$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Vertailuesimerkki 3

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -2-karboksi-8-okso-3- $\int$ (1-oksidei-2-pyridyyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 3,4 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 85 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa N,N-dimetyyli-formamidia, lisättiin 0,43 g 2-merkaptopyridiini-N-oksidia ja 0,6 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia ja sekoitettiin 30 minuuttia 25°C:ssa. Lisättiin uudestaan 0,43 g 2-merkaptopyridiini-N-oksidia ja 0,6 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia ja sekoitettiin vielä 10 minuuttia 25°C:ssa ja laimennettiin seos sitten 250 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia. Pestiin kaksi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä, sitten 200 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa ja vielä 200 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta; kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten liuotin kuiviin 40 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös (3,5 g) yhdistettiin 0,5 g:aan samalla tavalla saatua tuotetta ja käsiteltiin kromatografisesti 80 g:lla Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) (pylvään läpimitta 5 cm) eluimalla 10 litralla etyyliasetaatia ja etanolin 98:2-seosta (tilavuussuhde) 50 kPa paineessa ja koottiin 120 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktioista 2-4 saatiin 1,1 g muuttumatonta lähtöainetta. Fraktiot 4-75 haihdutettiin kuiviin 40 kPa paineessa 40°C:ssa, jolloin saatiin 1,6 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-3- $\int$ (1-oksidei-2-pyridyyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa harmaana vaahtona.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), luonteenomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,60 ja 3,69 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>);  
5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,97 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,57 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,0 (s, 2H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> ja (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 7,1 - 7,5 (signaalit yhtyneet, aromaattinen); 8,25 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Liuetettiin 2,3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-3- $\gamma$ -(1-oksidi-2-pyridyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 54 cm<sup>3</sup>:iin muurahais-happoa. Liuos laimennettiin 2l cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja sitä sekoitettiin 20 minuuttia 50°C:ssa. Seos suodatettiin kuumana, minkä jälkeen liuottimet haihdutettiin 1,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm<sup>3</sup>:llä etanolia. Etanoli haihdutettiin 40 kPa paineessa 40°C:ssa. Operaatio toistettiin kerran. Jäännös otettiin talteen 50 cm<sup>3</sup>:iin etanolia; kiinteä aine erotettiin, pestiin ensin 15 cm<sup>3</sup>:llä etanolia ja sitten kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä etyyllieetteriä ja kuivattiin sitten 1,4 kPa paineessa 25°C:ssa. Saatiin 0,98 g 7- $\gamma$ -2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-8-okso-3- $\gamma$ -(1-oksidi-2-pyridyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa harmaana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,75 ja 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,88 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>);  
5,24 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,73 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 7,05 ja 7,32 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,63 (d, J = 7, 1H, H pyridiinin asemassa 3);  
7,1 - 7,5 (signaalit yhtyneet, 4H, H pyridiinin asemassa 4 ja 5 + NH<sub>2</sub>); 7,63 (d, J = 7, 1H, H pyridiinin asemassa 3); 8,32 (d, J = 6, 1H, H pyridiinin asemassa 6); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

#### Vertailuesimerkki 4

7- $\gamma$ -2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\gamma$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin valmistus

Liukseen, jossa oli 4,9 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\gamma$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 40 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamia, lisättiin peräkkäin 22°C:ssa typpikaasussa ja koko ajan sekoittaen ensin 0,738 g 3-merkpto-6-metyyli-1-oksidi-pyridatsiinia ja sitten 0,89 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Sekoittamista



jatkettiin 15 minuuttia 25°C:ssa, minkä jälkeen seos laimennettiin 600 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, pestiin ensin kaksi kertaa 120 cm<sup>3</sup>:llä vettä, sitten 120 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa, sitten kaksi kertaa 120 cm<sup>3</sup>:llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä kaksi kertaa 120 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin sitten natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 10 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia ja liuos suodatettiin 50 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2,4 cm). Eluointiin 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja koottiin ensin 100 cm<sup>3</sup>:n väritön fraktio 1, sitten 20 cm<sup>3</sup>:n vaalean keltainen fraktio 2 ja lopuksi 350 cm<sup>3</sup>:n fraktio 3. Jälkimmäinen haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\beta$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa punaruskeana vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 1780, 1720, 1680, 1530, 1495, 1450, 1330, 1210, 1050, 1040, 1000, 945, 810, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,62 ja 3,77 (2 d, J = 18, -SCH<sub>2</sub>-); 4,09 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,03 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

Sekoitettiin 50°C:ssa 30 minuutin ajan liuosta, jossa oli 3,9 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\beta$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 60 cm<sup>3</sup> muurahaishappoa ja 24 cm<sup>3</sup> tislattua vettä. Seoksen annettiin jäähtyä 20°C:seen ja suodatettiin se ja haihdutettiin suodos kuiviin 30°C:ssa 6,5 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 50 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja toistettiin tämä operaatio kaksi kertaa. Kiinteää jäännöstä keitettiin palautusjähdyttämällä 40 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia viisi minuuttia ja suodatettiin

sitten 20°C:seen jäähtynyt suspensio. Kuivauksen jälkeen saatiin 1,96 g 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\int$ (6-metyyli-1-oksi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,33 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,70 ja 3,97 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,23 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,18 - 7,20 (signaalit yhtyneet, 5H,  $\text{CH}=\text{CH}-$  ja  $\text{NH}_3^+$ ); 7,31 ja 7,86 (2 d, J = 7, pyridatsiinin H); 9,62 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Vertailuesimerkki 5

7- $\int$ 2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\int$ (5,6-diokso-5-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 4 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-5-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkissä 1c selitetyllä tavalla) 40  $\text{cm}^3$ :ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 0,7 g 5,6-diokso-4-metyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 0,77  $\text{cm}^3$  N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Reaktioseos kuumennettiin 90 minuutiksi 60°C:seen ja laimennettiin sitten 200  $\text{cm}^3$ :llä etyyliasetaattia ja pestiin neljä kertaa 100  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä. Seos kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 40 kPa paineessa 40°C:ssa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merck'in piihappogeelillä (0,04 - 0,06 mm) (pylvään läpimitta 4 cm) eluimalla kolmella litralla etyyliasetaattia 50 kPa paineessa ja koottiin 100  $\text{cm}^3$ :n fraktioina; fraktiot 11-29 haihdutettiin kuiviin 40 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 2,8 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\int$ (5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-

2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450, 1040, 760.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,30 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  triatsiini); 3,30 ja 4,0 (AB, J = 18,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ ); 3,88 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,65 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,02 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,32 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,68 (s, 1H, tiatsolin H); 6,92 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 7,15 - 7,55 (signaalit yhtyneet, aromaattiset +  $-\text{CONH}-$  +  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$  +  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ).

$-30^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,5-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $30\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia ja  $1,1\text{ cm}^3$ :ssä N,N-dimetyyliasetami-  
dia, lisättiin  $0,53\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia ja sekoitettiin reaktioseosta kahden tunnin ajan  $-15 - -10^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen se laimennettiin  $250\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaatia. Seos pestiin kaksi kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sitten  $250\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin liuotin 40 kPa paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 120 g:lla piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 20 cm) eluimalla kahdella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 20:80-seosta (tilavuussuhde) 50 kPa paineessa ja koottiin  $100\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 4-16 haihdutettiin kuiviin 40 kPa paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin 1,75 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,41 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  triatsiini); 3,58 ja 3,68 (AB, J = 18, 2H,

-SCH<sub>2</sub>-); 4,04 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,95 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,84 (d, J = 17, 1H, -CH=CH-S-); 6,96 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 7,15 - 7,55 (signaalit yhtyneet, aromaattisia + (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH- + -CH=CH-S-); 10,8 (s, 1H, -NH- triatsiini).

1,7 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (synisomeerin E-muoto) liuotettiin 24 cm<sup>3</sup>:iin muurahaishappoa; lisättiin 16 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja kuumennettiin reaktioseos sitten 25 minuutiksi 50°C:seen, minkä jälkeen se suodatettiin kuumana ja haihdutettiin kuiviin 1,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Kiinteä tuote trituritiin 40 cm<sup>3</sup>:llä etanolia ja etanoli haihdutettiin 40 kPa paineessa 40°C:ssa, tämä toimenpide toistettiin kerran, minkä jälkeen saatu kiinteä jäännös otettiin talteen 30 cm<sup>3</sup>:iin etanolia. Liukenematon aineosa erotettiin suodattamalla, pestiin 10 cm<sup>3</sup>:lla etanolia ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä ja kuivattiin 1,4 kPa paineessa 25°C:ssa. Saatiin 0,85 g 7-[(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[(5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä kiinteänä aineena.

R<sub>f</sub> = 0,37; pihappogeelilevy; eluentti: etyyliasetatti-vesi-etikkahappo 3:2:2 (tilavuussuhde).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 3,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>, triatsiini); 3,65 ja 3,88 (AB, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,83 (d, J = 16, -CH=CH-S-); 7,11 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,20 (s, pitkä, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Vertailuesimerkki 6

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\{$  $\int$ 5,6-diokso-4-(2-metoksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tiovinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin typpikaasussa 60°C:ssa 80 minuuttia seosta, jossa oli 5,8 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkissä 3c selitetyllä tavalla) 58 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamidia, 1,3 g 4-(2-metoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 0,819 mg di-isopropylietyyliamiinia. 20°C:seen jäähtynyt seos laimennettiin 300 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, orgaaninen faasi pestiin neljä kertaa kaikkiaan 100 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 250 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia ja liuos suodatettiin 32 g piihappogeeliä sisältävällä pylväällä ja eluoitiin 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia. Eluaatti haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 5,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{$  $\int$ 5,6-diokso-4-(2-metoksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tiovinyyli $\}$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa beigen värisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,32 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,60 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>O-); 4,05 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>N<sup>-</sup>); 3,34 ja 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH<sub>2</sub>-); 4,00 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,66 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,08 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 5,3 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{[4-(2\text{-metoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triatsiini-}3\text{-yyli}]7\text{-}2\text{-tio-vinyyli}\}7\text{-}[2\text{-metoksi-}2\text{-}(2\text{-trityyliamino-}4\text{-tiatsolyyli)-asetamido}]7\text{-}8\text{-okso-}5\text{-oksidi-}5\text{-tia-}1\text{-atsabisyklo-}[4.2.0]7\text{-}2\text{-okteenin syn-isomeerin E-muotoa}$  53 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin 2,06 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamia ja sitten 0,91 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia. Sekoitettiin -10°C:ssa kaksi tuntia ja laimennettiin liuos sitten 750 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin liuos kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, haihdutettiin 50 cm<sup>3</sup>:ksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja lisättiin 200 cm<sup>3</sup> isopropyylieetteriä. Muodostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin 20 cm<sup>3</sup>:llä isopropyylieetteriä ja kuivatettiin. Näin saatiin 4,2 g kermanväristä kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaatin ja sykloheksaanin 70:30-seokseen (tilavuussuhde) ja käsiteltiin kromatografisesti Merck'in piihappogeeliä sisältävällä pylväällä (0,04 - 0,06 mm) (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 20 cm). Eluointiin 1 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatin ja sykloheksaanin 70:30-seosta (tilavuussuhde) 40 kPa paineessa ja koottiin 75 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 9-19 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 2,9 g bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{[5,6\text{-diokso-}4\text{-}(2\text{-metoksi-etyyli})-1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triatsiini-}3\text{-yyli}]7\text{-}2\text{-tio-vinyyli}\}7\text{-}[2\text{-metoksi-imino-}2\text{-}(2\text{-trityyliamino-tiatsolyyli)-asetamido}]7\text{-}8\text{-okso-}5\text{-tia-}1\text{-atsabisyklo-}[4.2.0]7\text{-}2\text{-okteenin syn-isomeerin E-muotoa}$  kermanvärisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 705.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 3,34 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,65 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>O-); 4,11 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>N<); 3,60 ja 3,68 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,06 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,11 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,95 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,93 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

Liuetettiin 2,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{5,6$ -diokso-4-(2-metoksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{2$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 50 cm<sup>3</sup>:iin muurahaishappoa, lisättiin 25 cm<sup>3</sup> vettä ja kuumennettiin seos koko ajan sekoittaen 50°C:seen 15 minuutiksi. Seos laimennettiin 25 cm<sup>3</sup>:llä vettä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa 6,5 Pa paineessa. Jäännös sekoitettiin 50 cm<sup>3</sup>:iin etanolia ja haihdutettiin kuiviin 6,5 kPa paineessa ja toistettiin tämä toimenpide vielä kaksi kertaa. Jäännöstä keitettiin palautusjäähdyttään 200 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, suodatettiin kuumana lasisintterillä, keitettiin jäännöstä uudestaan palautusjäähdyttään 100 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, suodatettiin kuumana ja yhdistettiin molemmat suodokset ja konsentroidtiin ne 20 cm<sup>3</sup>:ksi, jäähdytettiin 0°C:seen ja saatu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin. Näin saatiin 1,45 g 7- $\{2$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\}$ -2-karboksi-3- $\{5,6$ -diokso-4-(2-metoksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,36 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,56 (s, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>O-); 4,10 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>N<sup>-</sup>); 3,62 ja 3,73 (2d, l = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,96 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 7,29 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 6,70 (s, leveä 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,64 (s, 1H, =N NHCO- tai =N N =C-).

OH

4-(2-metoksietyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiinia voidaan valmistaa BE-patentissa nro 830 455 selitetyllä tavalla.

Vertailuesimerkki 7

7- $\int$ 2-(amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi- $\int$ (5,6-diokso-4-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasussa kahden tunnin ja 30 minuutin ajan seosta, jossa oli 10 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu esimerkissä lc selitetyllä tavalla) 50 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamidia, 2,56 g 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 1,9 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 600 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin kaksi kertaa 125 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 150 cm<sup>3</sup>:llä 1N kloorivetyhappoa, kaksi kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 30 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja käsiteltiin kromatografisesti Merck'in piihappogeeliä (0,02 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 7 cm, korkeus 35 cm). Eluointiin seitsemällä litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40:60-seosta (tilavussuhde) 40 kPa paineessa ja koottiin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 27-46 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Saatiin 8,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\int$ 4-(2,2-dimetoksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa beigenvärisenä vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,34 ja 4,12 (2 d, J = 18, -SCH<sub>2</sub>-); 3,40 (s, 6H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,94 - 4,06 (m, 5H, -OCH<sub>3</sub> ja  $\geq$ NCH<sub>2</sub>-); 4,60 - 4,68 (m, 2H, H asemassa 6 ja -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,07 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,82 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,96 (s, 1H, -COOCH-).



Sekoitettiin  $-10^{\circ}\text{C}$ :ssa liuosta, jossa oli 8,5 g 2-bentshydriyoksioksidikarbonyyli-3- $\{[4-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa,  $3\text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia,  $100\text{ cm}^3$  metyleenikloridia ja  $1,40\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia; tunnin ja 30 minuutin kulluttua ja kahden tunnin kulluttua lisättiin (kummallakin kerralla)  $0,7\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia. Seos laimennettiin  $600\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia, pestiin kaksi kertaa  $150\text{ cm}^3$ :llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa  $150\text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa  $2,7\text{ kPa}$  paineessa. Jäänös otettiin talteen  $50\text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia ja liuos käsiteltiin kromatografisesti  $100\text{ g}$  Merck'in pihappogeeliä ( $0,05 - 0,2\text{ mm}$ ) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta  $3\text{ cm}$ , korkeus  $25\text{ cm}$ ). Eluointi litralla etyyliasetaattia ja koottiin  $200\text{ cm}^3$ :n fraktioina.

Fraktiot 3, 4 ja 5 haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa. Saatiin  $7,5\text{ g}$  2-bentshydriyoksioksidikarbonyyli-3- $\{[4-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa oranssinvärisenä vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740.

PMR-spektri ( $350\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
 $3,40$  (s, 6H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ );  $3,54$  ja  $3,66$  (2 d, J = 18, 2H,  $\text{SCH}_2-$ );  $2,98$  (d, J = 5, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ );  $4,02$  (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  $4,65$  (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ );  $5,08$  (d, J = 4, 1H, H asemassa 6);  $5,92$  (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7);  $6,73$  (s, 1H, tiatsolin H);  $6,83$  (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ );  $6,95$  (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

1/ a) Sekoitettiin  $50^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuutin ajan liuosta, jossa oli  $1,05\text{ g}$  2-bentshydriyoksioksidikarbonyyli-3- $\{[4-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin

syn-isomeerin E-muotoa 20 cm<sup>3</sup>:ssä 98-%:ista muurahaishappoa. Seos haihdutettiin kuiviin 6,5 Pa paineessa 50°C:ssa, jäännös otettiin talteen 50 cm<sup>3</sup>:iin asetonia, haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa ja toistettiin toimenpide vielä kerran.

Saatu kiinteä aine kuumennettiin 50 cm<sup>3</sup>:ssä asetonia 60°C:seen 10 minuutiksi samalla koko ajan sekoittaen, suodatettiin suspensio jäähtyneenä, kuivattiin jäännös, jolloin saatiin 0,51 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\beta$ -(5,6-diokso-4-formyyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -(4.2.0)-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950.

PMR-spektri (350 MHz, CF<sub>3</sub>COOD,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,87 (AB, rajalla, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,30 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,20 (s, leveä, 2H,  $\beta$ NCH<sub>2</sub>-); 5,38 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,03 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CGS-); 7,50 (s, 1H, tiatsolin H); 7,72 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,74 (s, leveä, 1H, -CHO).

PMR-spektri (350 MHz, CF<sub>3</sub>COOD + D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,82 (AB, rajalla, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,26 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,10 (s, leveä, 2H,  $\beta$ NCH<sub>2</sub>-); 5,31 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,96 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 7,06 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,43 (s, 1H, tiatsolin H); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,67 (s, leveä, 1H, -CHO).

b) Voidaan myös menetellä seuraavalla tavalla.

Kuumennettiin 50°C:seen 30 minuutiksi koko ajan sekoittaen seos, jossa oli 1 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\beta$ -(4-(2,2-dimetoksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli)-7- $\beta$ -(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -(4.2.0)-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 40 cm<sup>3</sup> puhdasta muurahaishappoa, 1,27 cm<sup>3</sup> vettä ja 6 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm). Seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa ja saatu jauhe sijoitettiin sitten 20 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 -

0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 17 cm). Eluointiin etyyliasetaatin, muurahaihapon ja veden 3:1:1-seoksella (tilavuussuhde) ja koottiin 10 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 3-26 haihdutettiin kuiviin 27°C:ssa 6,5 Pa paineessa. Saatua keltainen kiinteä aine trituroitiin 60 cm<sup>3</sup>:ssä eetteriä, suodatettiin, kuivattiin jäännös, jolloin saatiin 0,4 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ -(5,6-diokso-4-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -(4.2.0) $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, jonka PMR- ja IR-spektrin ominaisuudet olivat samat kuin kohdassa (a) saadulla tuotteella.

2/ Sekoitettiin typpikaasussa seosta, jossa oli 0,297 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-2- $\beta$ -(5,6-diokso-r-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -(4.2.0) $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 10 cm<sup>3</sup> vettä ja 0,042 g natriumbikarbonaattia ja kun seos oli liuennut, se suodatettiin ja lyofilisoitiin. Näin saatiin 0,28 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ -(5,6-diokso-4-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -(4.2.0) $\gamma$ -2-okteenin natriumsuolaa, syn-isomeerin E-muotoa, aldehydihydraattina.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,54 (AB, rajalla, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 5,06 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,08 (s, 1H, -CH(OH)<sub>2</sub>); d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 6,44 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,24 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,60 (s, 0,05H, -CHO).

Tämän natriumsuolan aldehydihydraatin CF<sub>3</sub>COOD:ssa ajettu PMR-spektri osoittaa, että tässä liuottimessa tuote on aldehydimuodossa [spektri on identtinen kohdassa 1/ (a) kuvatun kanssa].

4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Valmistettiin natriummetylaattiliuos liuottamalla 4,15 g natriumia 140 cm<sup>3</sup>:iin metanolia, lisättiin 32,3 g 4-(2,2-dimetoksietyyli)-tiosemikarbatsidia ja 26,3 g etyylioksalaattia. Seosta

keitettiin palautusjäähdyttään koko ajan sekoittaen neljä tuntia ja annettiin sitten jäähtyä. Yön yli seisonut suspensio suodatettiin ja saostuma pestiin kolme kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä. Kiinteä aine liuotettiin 40 cm<sup>3</sup>:iin vettä ja liuos jäähdytettiin 4°C:seen ja säädettiin sen pH sitten arvoon 3 4N kloorivetyhapolla ja pidettiin 4°C:ssa 30 minuuttia. Suodatuksen ja kuivauksen jälkeen saatiin 12 g 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiinia valkoisena kiinteänä aineena. Sp. inst. (Kofler): 172°C (hajoaa).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 3,30 (s, 6H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,38 (d, J = 5,5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-); 4,94 (t, J = 5,5, 1H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 14,35 g hydratsiinin hydraattia 40 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisättiin tunnin aikana koko ajan sekoittaen 5-9°C:ssa 37,7 g 2,2-dimetoksi-etyyli-isotiosyanaattia. SEosta pidettiin 12 tuntia 4°C:ssa ja haihdutettiin se sitten kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatu keltainen siirappi kiteytyi siementämällä. Kiinteä aine liuotettiin 50 cm<sup>3</sup>:iin kuumaa etanolia, suodatettiin ja laimennettiin 200 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä. Seosta seisotettiin puoli vuorokautta 4°C:ssa ja suodatettiin se sitten, jolloin saatiin 32,3 g 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidia valkeana kiinteänä aineena. Sp. inst. (Kofler) = 69°C.

#### Valmistusesimerkki 8

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\int$ (5,6-diokso-5-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Valmistettiin 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\int$ 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (kuten on selitetty

vertailuesimerkissä 7) käyttäen lähtöaineina 15,06 g tosyylaattia ja 8 g 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia, 75 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamidia, kun läsnä oli 2,85 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Kromatografinen käsittely suoritettiin 250 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm, korkeus 40 cm) eluomalla viidellä litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 30:70-seosta (tilavuussuhde). Saatiin 8,35 g haluttua tuotetta punaruskeana vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,15 (t, J = 7, 6H, -CH<sub>3</sub>); 3,38 (d, J = 18, 1H, -SCH-); 3,50 ja 3,72 (2 q, AB, J = 9 ja 7, 4H, -OCH<sub>2</sub>-); 3,90 - 4,20 (signaalit yhtyneet, 6H, >NCH<sub>2</sub>-, PCH<sub>3</sub> ja -SCH-); 4,65 (d, J = 4, 1H, H ase-massa 6); 4,72 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)<sub>2</sub>); 6,04 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 11,94 (s, leveä, 1H, =NNHCO- tai -N-N=C).

OH

Sekoitettiin kahden tunnin ajan -10°C:ssa seosta, jossa oli 8,30 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\left\{ \left[ 4-(2,2\text{-dietetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli} \right] \right\}$ -2-tio-vinyyli $\left\} \right\}$ -7- $\left[ 2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido} \right]$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\left[ 4.2.0 \right]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 100 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia, 2,88 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamidia ja 1,33 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia. Meneteltiin, kuten esimerkissä 4a ja suoritettiin kromatografinen käsittely 200 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 44 cm) ja eluointiin kahdella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 30:70-seosta (tilavuussuhde). Saatiin 5,3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\left\{ \left[ 4-(2,2\text{-dietetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli} \right] \right\}$ -2-tio-vinyyli $\left\} \right\}$ -7- $\left[ 2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido} \right]$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\left[ 4.2.0 \right]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa oranssinkeltaisena vaahtona. Tuote puhdistettiin liuottamalla se 20 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaatia ja lisäämällä 100 cm<sup>3</sup> di-isopropylioksidia ja saatiin näin 4,5 g kermanväristä kiinteää ainetta.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750,  
740.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina J hertseinä)  
1,18 (t, J = 7, 6H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,52 ja 3,75 (2 q, AB, J = 7 ja 10, 4H,  
 $-\text{OCH}_2-$ ); 3,60 (d, J = 18, 1H,  $-\text{SCH}=\text{}$ ); 3,97 - 4,06 (signaalit yh-  
tyneet, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ,  $\text{NCH}_2-$ ,  $-\text{SCH}=\text{}$ ); 4,76 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}(\text{O Et})_2$ );  
5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H  
asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 (d, J = 16, 1H,  
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,92 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 6,92 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ );  
11,30 (s, leveä, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  tai  $=\text{N}-\overset{\text{OH}}{\text{N}}=\text{C}-$ ).

Kuumennettiin  $50^\circ\text{C}$ :seen 30 minuutiksi liuos, jossa oli 1 g  
2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\{[4-(2,2\text{-di}t\text{oksi-etyyli})-5,6\text{-}$   
 $\text{diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]-2\text{-tio-vinyyli}\}-$   
 $7-[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]-$   
 $8\text{-okso-5-tia-1-atsabisyklo-}[4.2.0]-2\text{-okteenin syn-isomeerin E-muo-}$   
 $\text{toa } 25 \text{ cm}^3$ :ssä puhdasta muurahaishappoa. Liuos haihdutettiin kui-  
viin  $40^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen  $20 \text{ cm}^3$ :iin  
asetonia, haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa, tois-  
tettiin tämän toimenpide kaksi kertaa, trituroitiin jäännös  $40$   
 $\text{cm}^3$ :llä asetonia, keitettiin palautusjäähdyttään 10 minuuttia sa-  
malla sekoittaen ja suodatettiin sitten jäähtynyt suspensio. Saa-  
tiin 0,6 g keltaista jauhetta, joka puhdistettiin seuraavalla ta-  
valla:

Liuotettiin 50 mg edellä saatua tuotetta  $5 \text{ cm}^3$ :iin puhdas-  
ta muurahaishappoa, lisättiin 2,5 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 -  
0,2 mm), haihdutettiin kuiviin  $30^\circ\text{C}$ :ssa 6,7 Pa paineessa. Jauhe  
sijoitettiin 5 g piihappogeeliä sisältävään pylvääseen (läpimit-  
ta 2,5 cm, korkeus 3 cm) ja eluoiitiin  $100 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasetatin,  
etikkahapon ja veden 3:2:2-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin  
 $10 \text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 2-7 haihdutettiin kuiviin  $30^\circ\text{C}$ :ssa  
6,7 Pa paineessa, jolloin saatiin 30 mg  $7-[2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})\text{-}$   
 $\text{asetamido}]-2\text{-karboksi-3-}[5,6\text{-diokso-4-formyyylimetyyli-1,4,5,6-}$   
 $\text{tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-allyyli}]-2\text{-tio-vinyyli}]-8\text{-okso-5-}$   
 $\text{tia-1-atsabisyklo-}[4.2.0]-2\text{-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ker-}$   
 $\text{manvärisenä jauheena, jonka IR- ja PMR-spektrien ominaisuudet}$   
olivat samat kuin vertailuesimerkissä 7.

4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydroatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 2,07 g natriumia 70 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa metanolia, lisättiin ensin 18,6 g 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidia ja sitten 13,15 g dietyylioksalaattia ja keitetiin seosta palautusjäähdyttären typpikaasussa neljä tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin 300 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 150 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia ja säädettiin sen pH arvoon 2 lisäämällä konentroitua kloorivetyhappoa ja jäähdytettiin seos samalla 4°C:seen. Faasit erotettiin dekantoimalla ja vesifaasi uutettiin kolme kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin orgaaninen faasi kolme kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 22,6 keltaista paksua öljyä, joka suurimmaksi osaksi oli 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia.

4-(2,2-dietoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 94 g 2,2-dietoksi-etyyli-isotiosyanaattia 150 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisättiin tunnin aikana 4°C:ssa 27,3 cm<sup>3</sup> hydratsiinin hydraattia. Sekoitettiin 20 minuuttia 4°C:ssa ja suodatettiin seos, jolloin saatiin 86 g haluttua tuotetta valkeana kiinteänä aineena, sp. 96°C.

#### Vertailuesimerkki 9

7-/(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-/(4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli)-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/(4.2.0)-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 3,7 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7-/(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-/(4.2.0)-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkin Ic mukaisella tavalla) 70 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 1,5 g 4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 0,65 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Reaktioseos kuumennettiin kolmeksi tunniksi 60-65°C:seen typpikaasussa ja laimennettiin sitten 300 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia ja pestiin kolme

kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja siitä haihdutettiin liuotin kuiviin 9,4 kPa paineessa 40°C:ssa, jolloin saatiin 3,1 g raakatuotetta.

3,7 g edellä kuvatulla tavalla saatua raakatuotetta käsiteltiin kromatografisesti Merck'in pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 30 cm) eluoitiin etyyliasetaatilla 40 kPa paineessa ja koottiin 200 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 11-32 haihdutettiin kuiviin 9,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Näin saatiin 2,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3450, 3390, 3190, 2820, 1780, 1685, 1590, 1475, 1450, 1050, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
3,62 ja 3,88 (AB, J = 16, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,83 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,41 (s, leveä, 2H, -CH<sub>2</sub>CINH<sub>2</sub>); 5,22 (d, J = 5, 1H, H asemassa 6); 5,75 (dd, J = 5 ja 9, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 ja 6,95 (AB, J = 16, -CH=CH-S-); 6,94 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,15 - 7,50 (Mt, 25H, aromaattisia); 7,71 ja 8,80 (2 s, 2 c 1H, -CONH<sub>2</sub>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>); 12,65 (s, 1H, =NN=C-OH tai =N-N-C-).

2,7 g 2-bentshydriyli-3-[(4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa liuotettiin 47 cm<sup>3</sup>:iin muurahaishappoa. Lisättiin 30 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja kuumennettiin reaktioseos sitten 30 minuutiksi 50°C:seen ja laimennettiin sitten 17 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin 0,67 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm<sup>3</sup>:llä vedetöntä etanolia, joka sitten haihdutettiin 4 kPa paineessa 40°C:ssa; tämä toimenpide toistettiin vielä kaksi kertaa. Jäännös otettiin talteen



50 cm<sup>3</sup>:iin vedetöntä etanolia. Liukenematon aine erotettiin ja pestiin 25 cm<sup>3</sup>:llä vedetöntä etanolia ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä ja kuivattiin sitten 0,67 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 1,3 g 7- $\left[2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}\right]$ -3- $\left[4\text{-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}\right]$ -2-tio-vinyyli-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\left[4.2.0\right]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa beigen värisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,63 ja 3,83 (AB, j = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,45 (s, leveä, 2H, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,90 ja 7,08 (2 d, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-); 7,32 (s, pitkä, 2H, -NH<sub>2</sub> tiatsoli); 7,70 (s, leveä, 2H, -CONH<sub>2</sub>); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>); =NN=C-OH tai =NNH-C-,  $\delta$  >12 ppm.

4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

8,33 g 4-etoksikarbonyylimetyyli-tiosemikarbatsidia  $\left[ \text{GANTE ja LANTSCH, Chem. Ber., 97, 989 (1964)} \right]$  suspendoitiin 250 cm<sup>3</sup>:iin kyllästettyä ammoniakkin etanoliliuosta ja reaktio-seosta sekoitettiin 22 tuntia 25°C:ssa. Liukenematon aineosa erotettiin, pestiin kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä alkoholia ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä; kuivattuna saatiin 6,2 g 4-karbamoyylimetyyli-tiosemikarbatsidia, sp. 188°C.

Kondensoimalla 6,8 g 4-karbamoyylimetyyli-tiosemikarbatsidia ja 6,7 g etyylioksalaattia M. Persson'in ja M. Antoine'n menetelmän, Bul.. Soc. Chim. France 1590 (1970) mukaan, saatiin 3,8 g 4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiinia.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3550, 3480, 3430, 3270, 3100, 2000, 1710, 1690, 1670, 1365, 1200.

Vertailuesimerkki 10

7- $\int$ 2-(amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\{$ 4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 4 g 4-N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinin natriumsuolaa 240 cm<sup>3</sup>:ssä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 0,63 cm<sup>3</sup> muura-haishappoa ja kuumennettiin seos sitten 60°C:seen typpikaasussa. Lisättiin sitten 8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa sekä tipoittain 10 minuutin aikana 2,8 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia liuotettuna 20 cm<sup>3</sup>:iin N,N-dimetyyliformamidia. Sekoitettiin kaksi tuntia 20 minuuttia 60°C:ssa ja laimennettiin seos sitten 600 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja uutettiin kaksi kertaa 250 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteen pestiin ensin 200 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa, sitten 200 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä 200 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (korkeus 30 cm, läpimitta 5 cm), eluointiin 2,5 litralla etyyliasetaattia ja sitten 1,5 litralla etyyliasetaatin ja metanolin seosta 95:5 (tilavuussuhde) 50 kPa paineessa. Fraktiot 32-37 (ä 100 cm<sup>3</sup>) yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 2,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{$ 4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa lohenpunaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1670, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 740.

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{$ 4-N,N-dimetyylikarbamoyylimet-

yyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 48 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin ensin 1,47 cm<sup>3</sup> N,N-dimetyyliasetamia ja sitten 0,44 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja sekoitettiin sitten kolme tuntia noin -10°C:ssa. Reaktioseos laimennettiin 100 cm<sup>3</sup>:llä metyleenikloridia ja kaadettiin 100 cm<sup>3</sup>:iin puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen faasi pestiin 100 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2,2 cm, korkeus 30 cm), eluoiitiin 600 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja koottiin 25 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Fraktiot 10-21 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 1,3 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[[4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 2,97 ja 3,40 (2 s, 2 x 3H, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,60 ja 3,75 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,73 (s, leveä, 2H, -CH<sub>2</sub>CON<); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,77 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,88 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,92 (s, 1H, -CO<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,0 - 7,6 (signaalit yhtyneet, 27H, aromaattisia, -CONH- ja -CH=CHS-); 7,81 (s, leveä, 1H, trityyliryhmän -NH-); 11,25 (s, leveä, 1H, -N=C-OH tai -N-C- triatsiini).

Lisättiin 0 cm<sup>3</sup> tislattua vettä liuokseen, jossa oli 1,3 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[[4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-

isomeerin E-muotoa 15 cm<sup>3</sup>:ssä 98-%:ista muurahaishappoa ja kuumennettiin reaktioseos 50°C:seen 45 minuutiksi. Liukenematon aineosa poistettiin suodattamalla ja haihdutettiin suodos kuiviin 1,33 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 20 cm<sup>3</sup>:ssa etanolia, joka sitten haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa. Kiinteä jäännös otettiin talteen 25 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, erotettiin ja pestiin ensin kolme kertaa 5 cm<sup>3</sup>:llä etanolia ja sitten kolme kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä etyylietteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,62 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\beta$ -2-karboksi-3- $\beta$ -(4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli- $\beta$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0- $\beta$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,88 ja 3,08 (2 s, 2 x 3H, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,61 ja 3,82 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,80 (s, leveä, 2H, -CH<sub>2</sub>CONC); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,79 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,88 ja 7,10 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); (s, leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>); 12,73 (s, 1H, -N=C-OH tai -CH-C- triatsiini).

4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-4-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinin natriumsuola valmistettiin M. Pesson'in ja M. Antoine'n Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 1590 mukaan saattamalla etyylioksalaatti reagoimaan 4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-tiosemikarbatsidin kanssa metanolissa natriummetylaatin läsnäollessa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3200, 1696, 1640, 1580, 1530.

#### Vertailuesimerkki 11

7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\beta$ -2-karboksi- $\beta$ -(5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli- $\beta$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0- $\beta$ -2-okteenin valmistus

Kuumennettiin 80°C:seen tunniksi 20 minuutiksi liuos, jossa oli 18,2 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-

(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 8,5 g 5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 3,11 cm<sup>3</sup> di-isopropylietyyliamiinia 182 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamidissa. Seos jäähdytettiin, laimennettiin 2 000 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja pestiin kolme kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti 313 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4,9 cm, korkeus 31 cm) ja eluoiitiin 2 000 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 20:80-seosta (tilavuussuhde) ja sitten 2 200 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja koottiin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 10-40 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 6,15 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040, 935, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina (J hertseinä) 1,28 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,32 ja 4,50 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,02 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,23 (q, J = 7, 2H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,60 (s, 2H, >NCH<sub>2</sub>COO-); 4,63 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,05 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,76 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,95 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 11,54 (s, 1H, =N-NHCO- tai =N-N=C-).

-10°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 6 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin

E-muotoa ja 2,27 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamidia 60 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin 1 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja pidettiin seosta -10°C:ssa tunti 20 minuuttia. Seos laimennettiin sitten 750 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, pestiin kolme kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti 35 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2,1 cm, korkeus 18 cm), eluoiitiin 0,5 litralla etyyliasettaattia ja koottiin 30 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 2-7 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 5,2 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektrti (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210, 1035, 940, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,28 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,55 ja 3,64 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,06 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,26 (q, J = 7, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,63 (s, 2H, >N-CH<sub>2</sub>COO-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,94 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,75 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,94 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 11,05 (s, 1H, =N-NHCO- tai =N-N=C-).

OH

Kuumennettiin 15 minuutiksi 50°C:seen liuos, jossa oli 5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 100 cm<sup>3</sup> 98-%:ista muurahaishappoa ja 30 cm<sup>3</sup> tislattua vettä. Seos jäädytettiin ja laimennettiin 70 cm<sup>3</sup>:llä vettä, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen kolme kertaa 50 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, joka haihdutettiin kullakin kerralla kuiviin 2,7 kPa paineessa, näin

saatu kiinteä aine suspendoitiin sitten 50 cm<sup>3</sup>:iin kiehuvaa etanolia, jäädytettiin, suodatettiin ja kuivattiin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 1,9 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\gamma$ -2-karboksi- $\zeta$ -(5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli- $\eta$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\theta$ -4.2.0- $\iota$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,22 (t, J = 7, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,60 ja 3,85 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,15 (q, J = 7, 2H, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,66 (s, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CO-); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,87 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,08 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,15 (s, leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,80 (s, 1H, =NNHCO- tai =N-N=C-).

OH

5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa oli 24,4 g etyylihydratsiino-oksalaattia 185 cm<sup>3</sup>:ssä vedetöntä etanolia, lisättiin viiden minuutin aikana 25°C:ssa etyyli-isotiosyanaattia liuotettuna 185 cm<sup>3</sup>:iin vedetöntä etanolia. Seos muuttui liuokseksi, minkä jälkeen muodostui jälleen uusi valkea saostuma. SEosta sekoitettiin 20 tuntia typpikaasussa, minkä jälkeen lisättiin 15 minuutin aikana 8,5 g natriumia liuotettuna 185 cm<sup>3</sup>:iin etanolia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttämällä neljä tuntia. Saatu punaruskea suspensio haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa ja jäännös liuotettiin lisäämällä siihen 100 cm<sup>3</sup> 4N kloorivetyhappoa ja 2 000 cm<sup>3</sup> etyyliasettaattia. Liukenematon aine erotettiin suodattamalla ja orgaaninen faasi pestiin neljä kertaa 250 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Saatiin 43 g punaruskeaa kumimaista ainetta, joka liuotettiin 300 cm<sup>3</sup>:iin kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Saatu ruskea liuos pestiin kolme kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä isopropyylieetteriä ja lisättiin siihen 1N

kloorivetyhappoa, kunnes liuoksen pH oli 1 ja uutettiin sitten 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia. Orgaaninen faasi pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin aktiivihiehen läsnäollessa ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 9,5 g 5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3500-2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
1,38 (t, J = 7, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,30 (q, J = 7, 2H, -CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 5,03 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO-); 12,50 (s, 1H, -NHCO-).

Etyyli-isotiosyanaatti voidaan valmistaa D. Hoppe'n ja R. Follman'in, Chem. Ber. 109 3047 (1976) mukaan.

#### Vertailuesimerkki 12

3- $\{[4-(3\text{-allyyli})\text{-}5,6\text{-diokso}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triatsiini}\text{-}3\text{-yyli}]\text{-}2\text{-tio-vinyyli}\}\text{-}7\text{-}[2\text{-}(2\text{-amino}\text{-}4\text{-tiatsolyyli})\text{-}2\text{-metoksi-imino-asetamido}]\text{-}2\text{-karboksi}\text{-}8\text{-okso}\text{-}5\text{-tia}\text{-}1\text{-atsabisyklo}\text{-}[4.2.0]\text{-}2\text{-okteenin valmistus}$

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasukehässä kolmen tunnin ajan seosta, jossa oli 10,04 g 2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkin 3 mukaisella tavalla) 200 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamidia, 2,22 g 4-allyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 2,1 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 600 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, pestiin kaksi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,8 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 50 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia, lisättiin 20 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jauhe sijoitettiin 200 g Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (läpimitta 6,1 cm). Eluoitiin sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seoksilla käyttämällä kaksi litraa 20:80-seosta (tilavuussuhde) ja yksi litra 10:90-seosta ja sen jälkeen



kahdella litralla etyyliasettaattia ja koottiin 120 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 8-28 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 3,7 g 3-[(4-allyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa oranssin värisenä vaahtona.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
3,60 ja 4,29 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,45 (d, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-); 5,05 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,17 - 5,27 (Mt, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,78 - 5,92 (2 Mt, 2H, H asemassa 7 ja -CH=CH<sub>2</sub>); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 8,78 (s, 1H, -NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,62 (s, 1H, =N-NH-CO- tai =N-N=C-).

-10°C:seen jäädytettyyn seokseen, jossa oli 2,34 g 3-[(4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-1,3-tiatsoli-4-yyli)-asetamido)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 0,85 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamia ja 23 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia, lisättiin 0,40 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja sekoitettiin sitten 30 minuuttia -10°C:ssa. Seos kaadettiin 250 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia, pestiin 50 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 10 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja kiinnitettiin 10 g:aan Merck'in piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) ja sijoitettiin 30 g piihappogeeliä sisältävään pylvääseen (läpimitta 1,4 cm). Eluoiitiin 500 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 20:80-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 60 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 2-4 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 1,34 g 3-[(4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-

2-tio-vinyyli}-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,57 ja 3,66 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,03 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,52 (d, J = 4, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,26 - 5,38 (2 d, 2H,  $=\text{CH}_2$ ); 5,78 - 5,88 (mt, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,86 (d, J = 16,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,96 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_3$ ); 7,05 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 11,86 (s,  $=\text{NNHCO}-$  tai  $=\text{N}-\overset{\text{OH}}{\text{N}}=\text{C}$ ):

Liuotettiin 1,34 g 3-2-4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-2-tio-vinyyli}-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muoto 13  $\text{cm}^3$ :iin muurahaishappoa, lisättiin 6,5  $\text{cm}^3$  vettä ja kuumennettiin seos  $50^\circ\text{C}$ :seen 30 minuutiksi sitä koko ajan sekoittaen. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin ja liuos haihdutettiin kuiviin  $30^\circ\text{C}$ :ssa 6,5 Pa paineessa. Jäännös otettiin talteen 50  $\text{cm}^3$ :iin etanolia, liuotin poistettiin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja toistettiin tämä toimenpide kolme kertaa. Jäännöstä keitettiin palautusjäähdyttämällä 100  $\text{cm}^3$ :ssä etanolia, poistettiin vähäinen liukenematon aine suodattamalla ja konsentroidiin suodos 50  $\text{cm}^3$ :ksi 2,7 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa ja jäähdytettiin se tunniksi  $4^\circ\text{C}$ :seen. Saostuman suodatuksen ja kuivaamisen tuloksena saatiin 0,37 g 3-2-4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-2-tio-vinyyli}-7-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,63 ja 3,80 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,88 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );

4,48 (d, J = 4, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{-}$ ); 5,19 - 5,27 (mt, 3H,  $\text{=CH}_2$  ja H asemassa 6); 5,74 - 5,92 (mt, 2H,  $\text{-CH=CH}_2$  ja H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (d, J = 16, 1H,  $\text{-CH=CHS-}$ ); 7,09 (d, J = 16, 1H,  $\text{=CHS-}$ ); 7,18 (s,  $\text{-NH}_3^+$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $\text{-CONH-}$ ); 12,61 (s, 1H,  $\text{=N-NHCO-}$  tai  $\text{=N-N=C-}$ ).

4-allyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini voidaan valmistaa BE-patentissa nro 830 455 kuvatulla menetelmällä.

### Vertailuesimerkki 13

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\{$  $\int$ 4-(2,3-dihydroksi-propyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasussa kolmen tunnin ajan seosta, jossa oli 5,02 g 2-bentshydryyliokskarboneyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 93 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamia, 1,5 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 1,05 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 200 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin neljä kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös kiinnitettiin 10 g:aan Merck'in pihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) ja sijoitettiin jauhe sitten 100 g Merck'in pihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (läpimitta 2,5 cm, korkeus 40 cm). Eluointiin 1,3 litralla etyyliasetaatia ja koottiin 60 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 6-20 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 2,48 g 2-bentshydryyliokskarboneyli-3- $\{$  $\int$ 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,32 ja 1,43 (2 s, 6H,  $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{)}$ ; 3,34 ja 4,05 (2 d, J = 18, 2H,

$\overset{\text{O}}{\uparrow}$   
 $-\text{SCH}_2-$ ); 3,74 (t, J = 6, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 3,95  
 (t, J = 6, 2H,  $\text{>N-CH}_2-$ ); 4,38 (kvint., J = 6, 1H,  $\text{>CH-O-}$ ); 4,65  
 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,06 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H ase-  
 massa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,84 (d, J = 16, 1H,  
 $-\text{CH=CHS-}$ ); 6,96 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_3$ ); 11,60 (s, 1H,  $=\text{N-NHCO-}$ ).

Sekoitettiin  $-10^\circ\text{C}$ :ssa 40 minuutin ajan seosta, jossa oli  
 2,48 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{4-(2,2\text{-dimetyyli-4-di-}$   
 $\text{oksolanyyli-metyyli)-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triat-}$   
 $\text{siini-3-yyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliami-}$   
 $\text{no-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}$ -8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo-  
 $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa,  $22,9\text{ cm}^3$  metyleeniklo-  
 ridia,  $0,85\text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia ja  $0,4\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia.  
 Seos kaadettiin  $250\text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia, pestiin ensin  $200$   
 $\text{cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sitten kaksi  
 kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä vettä ja vielä  $100\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä nat-  
 riumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin  
 ja haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa  $2,7\text{ kPa}$  paineessa. Jäännös otet-  
 tiin talteen  $20\text{ cm}^3$ :iin metyleenikloridia, lisättiin 10 g Merck'in  
 piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm), haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa  
 $2,7\text{ kPa}$  paineessa ja sijoitettiin saatu jauhe 40 g Merck'in pii-  
 happogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (läpimitta 1,5 cm,  
 korkeus 15 cm). Eluointiin  $500\text{ cm}^3$ :llä metyleenikloridia ja koot-  
 tiin  $60\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 2-7 yhdistettiin, haihdutettiin  
 kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin 1,4 g 2-bents-  
 hydriyloksikarbonyyli-3- $\{4-(2,2\text{-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyy-}$   
 $\text{li)-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliami-}$   
 $\text{no-4-tiatsolyyli)-}$   
 $\text{asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-iso-  
 meerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

Kuumennettiin  $50^\circ\text{C}$ :seen 30 minuutiksi seos, jossa oli 1,4 g  
 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{4-(2,2\text{-dimetyyli-4-dioksolanyy-}$   
 $\text{li-metyyli)-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}\}$ -  
 $\text{2-tio-vinyyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyy-}$   
 $\text{li)-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-  
 isomeerin E-muotoa,  $13\text{ cm}^3$  muurahaishappoa ja  $6,5\text{ cm}^3$  vettä.  
 Seoksen annettiin jäähtyä  $20^\circ\text{C}$ :seen, suodatettiin se ja haihdutet-

tiin kuiviin 30°C:ssa 6,7 Pa paineessa. Jäännös otettiin talteen 100 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, poistettiin liuotin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja toistettiin operaatio kaksi kertaa. Keltainen kiinteä jäännös otettiin talteen 100 cm<sup>3</sup>:iin kiehuvaa etanolia, suodatettiin, konsentroitettiin suodos 50 cm<sup>3</sup>:ksi 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, suodatettiin, pestiin kiinteä aine 20 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,49 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ -(4-(2,3-dihydroksi-propyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)- $\gamma$ -2-tio-vinyyli- $\beta$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

PMR-spektri osoitti, että tämä tuote sisälsi noin 25 % jommankumman alkoholiryhmän muurahaishappoesteriä.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (d, J = 4, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 ja 7,10 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-); muurahaishappoesteri: 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,93 ja 7,08 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).

4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuotettiin 1,12 g natriumia 50 cm<sup>3</sup>:iin vedetöntä etanolia. Lisättiin sitten typpikaasussa samalla koko ajan sekoittaen 25°C:ssa 10 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-tiosemi-karbatsidia ja sitten 10 minuutin aikana tipoittain 6,6 cm<sup>3</sup> dietyylioksalaaattia ja keitettiin palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä 20°C:seen ja laimennettiin se sitten litralla dietyylieetteriä, suodatettiin ja saatiin kuivattuna 3,7 g valkeaa kiinteää ainetta. Tuote liuotettiin 200 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja sekoitettiin sitä sitten 1N kloorivetyhapon läsnä ollessa (10 cm<sup>3</sup>). Liuos dekantoitettiin, pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Öljymäinen jäännös otettiin talteen 50 cm<sup>3</sup>:iin mety-

leenikloridia, pantiin kiteytyminen alkuun hiertämällä ja jätettiin 4°C:seen kolmeksi tunniksi. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin 1,5 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia valkeina kiteinä.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,30 ja 1,42 (2 s, 6H,  $\text{>C}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,95 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 4,50 (m, 3H,  $-\text{CHO}-$  ja  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ).

4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttären kahden tunnin ajan seosta, jossa oli 23,6 g US-patentin nro 4 064 242 mukaan valmistettua metyyli-N-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-di-tiokarbamaattia, 500  $\text{cm}^3$  absoluuttista etanolia ja 5,6 g hydratsiinihydraattia. Seos haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja jäännös otettiin talteen 100  $\text{cm}^3$ :iin dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin 15,2 h 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-tiosemikarbatsidia kerman värisenä kiinteänä aineena, joka sulii 145°C:ssa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3340, 3200, 1630, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060.

PMR-spektri (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,38 ja 1,48 (2 s, 6H,  $\text{>C}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,72 (dd, J = 5 ja 6, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ); 3,90 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 4,10 (dd, J = 6 ja 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 4,38 (m, 1H,  $\text{>CHO}-$ ); 7,78 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 7,98 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{N}<$ ).

#### Vertailuesimerkki 14

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 0,58 g 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkissä 1c selitetyllä tavalla) ja 0,31 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinin natriumsuolaa 10  $\text{cm}^3$ :ssä N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin

neljäksi tunniksi 30-60°C:seen. Jäähtynyt reaktioseos laimennettiin 150 cm<sup>3</sup>:llä etyylietteriä, saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä etetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,6 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ { $\beta$ 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\gamma$ -2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin raakatuotetta (syn-isomeeri, E-muoto) amorfisena beigen värisenä jauheena.

Rf = 0,42; pihappogeelilevy, eluenttina etyyliasetaatin, etikkahapon ja veden 60:20:20-seos (tilavuussuhde).

Tuote puhdistettiin seuraavalla tavalla: Tuote liuotettiin uudelleen 50 cm<sup>3</sup>:iin laimeaa natriumhydroksidiliuosta (pH = 8) ja säädettiin pH sitten arvoon 5 laimealla kloorivetyhapolla; vähäinen määrä liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla ja käsiteltiin saatu liuos sitten kromatografisesti XAD-2 hartsia sisältävällä pylväällä (läpimitta: 2,4 cm) eluimalla ensin litralla tislattua vettä ja sitten puhdas tuote litralla veden ja etanolin 95:5-seosta (tilavuussuhde). Haihduttamalla kuiviin 30°C:ssa 0,7 kPa paineessa ja kuivaamalla, saatiin 0,2 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ { $\beta$ 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\gamma$ -2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kirkkaan keltaisina kiteinä.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,60 (t, J = 5, 2H,  $\beta$ N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH); 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 3,92 (t, J = 4, 2H,  $\beta$ N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,65 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,39 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,17 (s, leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>); 7,37 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>).

Liuotettiin 0,13 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ { $\beta$ 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\gamma$ -2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 21 cm<sup>3</sup>:iin N/100 natriumbikarbonaattiliuosta. Liuos jäähdytettiin -80°C:seen ja lyofilisoitiin. Saatiin 0,145 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-3- $\beta$ { $\beta$ 5,6-diokso-

4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli/2-tio-vinyyli -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin natriumsuolaa (syn-isomeerin E-muoto) valkeana lyofilisaattina.

Rf = 0,28; piihappogeelilevy; eluenttina etyyliasetaatin, etikkahapon ja veden 60:20:20-seos (tilavuussuhde).

PMR-spektru (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,50 (ABselvittämätön, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,60 (t, J = 6, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,91 (t, J = 6, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,07 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,60 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,31 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,17 (s, laaja, 2H, -NH<sub>2</sub>); 7,36 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); (d, J = 9, 1H, -CONH-).

5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini valmistettiin soveltamalla M. Pesson'in ja M. Antoine'n julkaisussa Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) kuvaamaa menetelmää seuraavalla tavalla:

37 cm<sup>3</sup>:iin natriummetylaatin metanoliliuosta (valmistettu 0,85 g:sta natriumia) lisättiin 5 g 4-(2-hydroksi-etyyli)-tiosemikarbatsidia ja 5,5 cm<sup>3</sup> etyylioksalaattia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttämällä kolme tuntia. Jäähdytyksen jälkeen saostuma erotettiin suodattamalla ja pestiin kaksi kertaa 5 cm<sup>3</sup>:llä metanolilla. Näin saatiin natriumsuolan raakatuote, joka sitten liuotettiin 25 cm<sup>3</sup>:iin tislattua vettä; liuos suodatettiin ja sen pH säädettiin arvoon 2 lisäämällä 1N kloorivetyhappoa. Saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ilmassa. Saatiin 2,4 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia (sp. 230°C).

Natriumsuola valmistettiin käsittelemällä 4,73 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia metanolissa natrium-2-etyyliheksanoaatilla. Saatiin 4,7 g natriumsuolaa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1045, 835.

4-(2-hydroksi-etyyli)-tiosemikarbatsidi voidaan valmistaa Y. Kazakov'in ja I.Y. Potovskii'n julkaisussa Doklady Acad. Nauk. SSSR, 134, 824 (1960) kuvaamalla menetelmällä.



7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -8-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muoto valmistettiin seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 50°C:seen 30 minuutiksi liuos, jossa oli 5,93 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 80 cm<sup>3</sup> puhdasta muurahaishappoa ja 25 cm<sup>3</sup> vettä. Kun seos oli jäähtynyt 20°C:seen, se suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 150 cm<sup>3</sup>:iin asetonia, haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, toistettiin operaatio vielä kaksi kertaa, trituroitiin jäännös 75 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä ja suodatettiin. Saatiin 3,4 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

#### Vertailuesimerkki 15

3- $\beta$ [4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\gamma$ -2-tio-vinyyli]-7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\gamma$ -2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ [4.2.0]-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasussa kolmen tunnin ajan seosta, jossa oli 10,04 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ [4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu vertailuesimerkissä lc selitetyllä tavalla), 200 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamia, 2,76 g 4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 2,1 cm<sup>3</sup> di-isopropylietyyliamiinia. Jäähdytyksen jälkeen seos laimennettiin 800 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, orgaaninen faasi pestiin 1,2 litralla vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös trituroitiin 150 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä, erotettiin liukenematon aineosa suodattimella, jolloin saatiin kuivauksen jälkeen 9,5 g 3- $\beta$ [4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\gamma$ -2-tio-vinyyli]-2-bentshydryylioksikarbonyyli-

li-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-4-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,75 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,65 ja 3,90 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,88 (t, 2H,  $\text{NCH}_2-$ ); 5,26 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, tiatsolin H); 6,92 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,0 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,78 (t, J = 6,  $-\text{NHCOCH}_3$ ); 8,81 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,60 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{NHCO}-$  tai  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}$ ).

OH

$-10^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 9,03 g 3- $\int$ 4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli-2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $85\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin  $3,4\text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia ja  $1,49\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia. Sekoitettiin kaksi tuntia  $-10^\circ\text{C}$ :ssa ja laimennettiin seos sitten  $500\text{ cm}^3$ :llä metyleenikloridia, pestiin  $250\text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin puolikyllästettyä liuosta ja  $250\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Saatu punaruskea kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaatin, metyleenikloridin ja metanolin seokseen ( $120\text{ cm}^3 - 80\text{ cm}^3$ ) ja liuos käsiteltiin kromatografisesti Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm). Eluoiitiin 1,5 litralla etyyliasetaatin ja metanolin 95:5-seosta (tilavuussuhde)  $40\text{ kPa}$  paineessa ja koottiin  $125\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 6-10 haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin 3,33 g 2- $\int$ 4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa beigen värisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,75 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,32 (mt, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 3,62 ja 4,30  
(2 d,  $j = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (t, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  
 $-\text{OCH}_3$ ); 5,05 (d,  $J = 4$ , 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd,  $J = 4$  ja 1H,  
H asemassa 7); 6,80 (s, 1H, tiatsolin H); 6,96 (d,  $J = 16$ , 1H,  
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,12 (d,  $J = 16$ , 1H,  $=\text{CHS}-$ );  
7,98 (t,  $J = 6$ , 1H,  $-\text{NH COCH}_3$ ); 8,75 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,04  
(d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,60 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{MHCO}-$  tai  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).

OH

Liutettiin 3,15 g 3- $\{[4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]7\text{-2-tio-vinyyli}\}$ -2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 80  $\text{cm}^3$ :iin muurahaishappoa, lisättiin 30  $\text{cm}^3$  vettä ja kuumennettiin seos 60°C:seen 30 minuutiksi samalla koko ajan sekoittaen. Jäähdytynyt seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 6,5 Pa paineessa 50°C:ssa. Jäännös otettiin talteen 250  $\text{cm}^3$ :iin etanolia, haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, toistettiin tämä operaatio ja sekoitettiin kiinteää jäännös sitten 40  $\text{cm}^3$ :iin etanolia 40°C:ssa. Jäähdytyksen, suodatuksen ja kuivaamisen tuloksena saatiin 1,56 g 3- $\{[4-(2\text{-asetamidoetyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]7\text{-2-tio-vinyyli}\}$ -7- $\{2\text{-}(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})\text{-2-metoksi-imino-asetamido}\}$ -2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3500, 2500, 1775, 1710, 1685-1630, 1540, 1045, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,90 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,48 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 3,62 ja 3,73 (2 d,  
 $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,0 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,15 (d,  $J = 4$ , 1H, H  
asemassa 6); 5,82 (dd,  $J = 4$  ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 1H,  
tiatsolin H); 6,86 (d,  $J = 16$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,31 (d,  $J = 16$ ,  
1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,73 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 9,50 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ );  
12,54 (s, leveä, 1H,  $-\text{CONHN}=\text{ tai }-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).

OH

Liuetettiin 0,128 g edellä saatua tuotetta 2 cm<sup>3</sup>:iin natriumbikarbonaatin 1N-liuosta, suodatettiin ja lyofilisoitiin liuos. Saatiin 0,127 g 3- $\left[ \begin{array}{l} /4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-} \\ 1,4,5,6\text{-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli} \end{array} \right] \text{-2-tio-vinyyli} \text{-7-} \left[ \begin{array}{l} /2- \\ (2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido} \end{array} \right] \text{-2-karboksi-} \\ 8\text{-okso-5-tia-1-atsabisyklo-} \left[ \begin{array}{l} /4.2.0 \end{array} \right] \text{-2-okteenin natriumsuolaa (syn-} \\ \text{isomeeri, E-muoto)}.$

Saatiin 3,61 g 4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia  $\left[ \begin{array}{l} \text{sp. inst. (Kofler) } > 260^{\circ}\text{C} \end{array} \right]$ .

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350, 1350, 1330, 1200.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,7 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3 - 3,7 (mt, -CH<sub>2</sub>NHCO- ja H<sub>2</sub>O); 4,3 (t, 2H, -NCH<sub>2</sub>-); 7,85 (t, 1H, -NHCO-); 12,5 (m, 2H, renkaan -NH-).

Lähtöaineena käytetty tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttären kaksi tuntia liuosta, jossa oli 57,7 g metyyli-N-(2-asetamido-etyyli)-ditiokarbamaattia ja 14,6 cm<sup>3</sup> hydratsiinihydraattia 300 cm<sup>3</sup>:ssä absoluuttista etanolia. Seos jäähdytettiin 4°C:seen ja suodatettiin ja kuivattiin saostuma 30°C:ssa 6,5 Pa paineessa. Saatiin 39,5 g 4-(2-asetamido-etyyli)-tiosemikarbatsidia valkeina kiteinä  $\left[ \begin{array}{l} \text{sp. inst. (Kofler) } = 171^{\circ}\text{C} \end{array} \right]$ .

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3280, 3180, 1650, 1560-1535, 1360, 1280.

#### Vertailuesimerkki 16

3- $\left[ \begin{array}{l} /2-(2\text{-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli})-2\text{-tio-} \\ \text{vinyyli} \end{array} \right] \text{-7-} \left[ \begin{array}{l} /2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido} \end{array} \right] \text{-2-karboksi-} \\ 8\text{-okso-5-tia-1-atsabisyklo-} \left[ \begin{array}{l} /4.2.0 \end{array} \right] \text{-2-okteenin valmistus}$

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasussa kahden tunnin ja 30 minuutin ajan seosta, jossa oli 6,02 g 2-bentsihydrylioksikarbonyyli-7- $\left[ \begin{array}{l} /2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetami-} \\ \text{do} \end{array} \right] \text{-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-} \left[ \begin{array}{l} /4.2.0 \end{array} \right] \text{-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu ver-} \\ \text{tailuesimerkissä le selitetyllä tavalla), 60 cm}^3 \text{ dimetyyliform-} \\ \text{amidia, 2,27 g 2-asetamidometyyli-5-merkaptio-1,3,4-tiadiatsolia} \\ \text{ja 1,15 cm}^3 \text{ di-isopropylietyyliamiinia. Jäähtynyt seos laimennet-}$

tiin 250 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, pestiin 150 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa, 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös kiinnitettiin 20 g:aan Merck'in silikageeliä (0,05 - 0,2 mm) ja sijoitettiin 70 g Merck'in pihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2,5 cm). Eluoiitiin 2,5 litralla etyyliasettaattia kooten 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioita. Fraktiot 9-23 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 3 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,97 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 3,30 ja 4,15 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,08 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,64 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,72 (AB, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCO-); 6,14 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

-10°C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 3 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 29 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin 1,1 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamia ja 0,519 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia ja sekoitettiin sitten tunti -10°C:ssa. Seos kaadettiin sitten 250 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia, pestiin 250 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 10 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia ja puhdistettiin kromatografisesti Merck'in pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm). Eluoiitiin 2,5 litralla etyyliasettaatin ja sykloheksaanin 80:20-seosta (tilavuussuhde) 40 kPa paineessa ja koottiin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 11-21 haihdutettiin

kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 2,1 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,0 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,58 ja 3,68 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,75 (d, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,97 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,55 (t, l = 5, 1H,  $-\text{NHCO}-$ ); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,0 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,05 (s, 1H,  $\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 7,18 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ).

Liuotettiin 2,1 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 21  $\text{cm}^3$ :iin muurahaishappoa, lisättiin 12  $\text{cm}^3$  vettä ja kuumennettiin seos 50°C:seen 30 minuutiksi. 20°C:seen jäädyttyään seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 50°C:ssa 6,5 Pa paineessa, jäännös otettiin talteen 50  $\text{cm}^3$ :iin etanolia ja liuotin poistettiin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa; tämä toimenpide toistettiin kaksi kertaa ja liuotettiin jäännös sitten keittäen sitä palauttaen 50  $\text{cm}^3$ :ssä etanolia. Vähäinen liukenematon ainemäärä poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroitiin 20  $\text{cm}^3$ :ksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,75 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kerman värisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,90 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,68 ja 3,92 (2 d, J = 18,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ); 3,87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,60 (AB rajalla, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7);

6,75 (s, 1H, -OCH<sub>3</sub>); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,20 (s, 3H, -NH<sub>c</sub><sup>+</sup>); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CH-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2-asetamidometyyli-5-merkpto-1,3,4-tiadiatsoli voidaan valmistaa soveltamalla japanilaisessa patenttihakemuksessa nro 7 680 857 kuvattua menetelmää.

#### Vertailuesimerkki 17

7-/2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi-3- $\{$ 1-(2,2-dimetoksietyyli)-5-tetratsolyyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 50°C:ssa typpikaasukehässä 24 tunnin ajan seosta, jossa oli 10 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 200 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamia ja 5,75 g 1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-merkpto-tetratsolin natriumsuola. Seos laimennettiin 200 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä, dekantoitiin, pestiin kolme kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merck'in pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 30 cm). Eluoiitiin 3,8 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetatin 50:50-seosta (tilavuussuhde) ja 4,6 litralla 25:75-seosta ja koottiin 120 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 40-49 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 3,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{$ 1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-tetratsolyyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana vaahtona, jota käytettiin sellaisenaan seuraavissa reaktioissa.

Sekoitettiin -8°C:ssa 30 minuutin ajan seosta, jossa oli 3,37 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{$ 1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-tetratsolyyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 25 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia, 1,31 cm<sup>3</sup> dimetyyliasetamia ja 0,58 cm<sup>3</sup> fosforitrikloridia.

Seos laimennettiin 75 cm<sup>3</sup>:llä metyleenikloridia, pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä puolikiyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 20 cm). Eluointiin 1,8 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50:50-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 60 cm<sup>3</sup>:n fraktioina 40 kPa paineessa. Fraktiot 16-24 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,1 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{1-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5\text{-tetratsolyyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 1210, 1050, 1040, 945, 755, 705.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,31 (s, 6H,  $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,65 ja 3,91 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,83 (s, 3H,  $=\text{NOHC}_3$ ); 4,48 (d, J = 6, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 4,70 (t, J = 6,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 5,23 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, H<sub>7</sub>); 6,74 (s, tiatsolin H); 6,96 (s,  $-\text{COOCH}$ ); 7,02 ja 7,08 (2 d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,79 (s,  $-\text{NH}-$ ); 9,60 (d, J = 9,  $-\text{NHCO}-$ ).

Kuumennettiin 50°C:seen 30 minuutiksi liuos, jossa oli 1,06 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{1-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5\text{-tetratsolyyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 42 cm<sup>3</sup>:ssä muurahaishappoa. Liuos haihdutettiin kuiviin 6,5 Pa paineessa 30°C:ssa, otettiin jäännös talteen 100 cm<sup>3</sup>:iin asetonia, haihdutettiin jälleen kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja toistettiin tämä operaatio vielä neljä kertaa. Saatua keltaista kiinteää jäännöstä keitettiin palautusjäähdyttämällä 30 cm<sup>3</sup>:ssä asetonia. Seoksen annettiin jäähtyä ja suodatettiin se sitten. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,43 g 7- $\{2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}\}$ -2-karboksi-3- $\{1-(2,2\text{-dimetoksietyyli})-5\text{-tetratsolyyli}\}$ -7-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.



IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3350, 1780, 1680, 1620, 1530, 1120, 1040, 940.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,61 (s, 6H,  $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,92 (s, leveä, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,31 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,73 (d, J = 6, 2H,  $\text{NCH}_2-$ ); 5,0 (t, J = 6, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}$ ); 5,38 (d, J = 4,  $\text{H}_6$ ); 6,05 (dd, J = 4 ja 9,  $\text{H}_7$ ); 7,16 ja 7,88 (2 d, J = 16,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,50 (s, tiatsolin H).

1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-merkapto-tetratsolin natrium-suola valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttären liuosta, jossa oli 65 g natriumnitridiä 1 680  $\text{cm}^3$ :ssä 95-%:ista etanolia. Lisättiin tipoittain koko ajan sekoittaen tunnin ja 30 minuutin aikana 147,2 g 2,2-dimetoksi-etyyli-isotiosyanaattia liuotettuna 320  $\text{cm}^3$ :iin 95-%:ista etanolia ja keitettiin palautusjäähdyttären 12 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jäännös otettiin talteen 600  $\text{cm}^3$ :iin asetonilla, suodatettiin ja lisättiin litra dietyylieetteriä. Pantiin kiteytyminen alulle ja lisättiin uudestaan 2,5 litraa dietyylieetteriä. Seos jätettiin 20°C:seen 24 tunniksi ja suodatettiin sitten. Kuivauksen tuloksena saatiin 208,2 g 1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-merkapto-tetratsolin natrium-suolaa hydraattina.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3480, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1115, 1070, 1025, 790.

#### Vertailuesimerkki 18

7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-7-2-karboksi-3-[1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

-15°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,4 g edellä selitetyllä tavalla valmistettua 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-(2-okso-etyyli)-7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(vinyylioksi-imino-asetamido)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeeriä 30  $\text{cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin 0,65 g p.tolueenisulfonyylikloridia ja sen jälkeen tipoittain 10 minuutin aikana 0,44  $\text{cm}^3$  trietyyliamiinia liuotettuna 5  $\text{cm}^3$ :iin metyleenikloridia. Sekoitettiin 30 minuuttia -15°C:ssa ja annettiin seoksen lämpötilan sitten kohota 20°C:seen tunnin aikana ja laimennettiin sitten seos 50  $\text{cm}^3$ :llä metyleenikloridia, pestiin

kolme kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kolme kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa.

Jäännös otettiin talteen 5 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia, lisättiin 50 cm<sup>3</sup> di-isopropylioksidia, sekoitettiin 10 minuuttia, suodatettiin ja kuivattiin tuote, jolloin saatiin 1,6 g beigen väristä jauhetta, joka koostui pääasiassa 2-bentshydriylioksi-karbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7- $\beta$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\gamma$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -2- ja 3-okteenista E- ja Z-muotojen seosta.

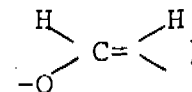
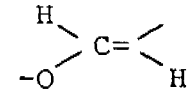
IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005, 950, 755, 705.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina ja J hertseinä)  
2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,40 ja 3,55 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
4,27 (dd, J = 2 ja 6, 1H,  $\begin{matrix} -O \\ \diagup \\ C= \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ ); 4,77 (dd, J = 2 ja 16, 1H,  $\begin{matrix} -O \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,94 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,81 (s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 7,07 (dd, J = 6 ja 16, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>); 7,74 (d, J = 8, 2H, sulfonyyliryhmän H).

-10°C:seen jäädytettiin liuokseen, jossa oli 1,6 g 2-bentshydriylioksidikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7- $\beta$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\gamma$ -5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -2- ja 3-okteenin syn-isomeerin E- ja Z-muotojen seosta 5 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin tiptoittain 10 minuutin aikana 0,33 g 85-%:ista m-klooriperbentsoehappoa liuotettuna 7 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia. Sekoitettiin tunti -10°C:ssa, laimennettiin seos 30 cm<sup>3</sup>:llä metyleenikloridia, pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 20 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 1 cm, korkeus 10 cm). Eluoi-  
ttiin 500 cm<sup>3</sup>:llä metyleenikloridia, litralla metyleenikloridin

ja etyyliasetaatin 97:3-seosta (tilavuussuhde) ja 1,5 litralla 95:5-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 25 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 14-24 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 0,45 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-[(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1195, 1180, 1070, 1050,  
1000, 945, 740, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,19 ja 3,77 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,27 (dd, J = 2 ja 6, 1H, ); 4,62 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,76 (dd, J = 2 ja 13, 1H, ); 6,20 (dd, J = 4 ja 9, 1H H asemassa 7); 6,80 (d, 1H, tiatsolin H); 6,90 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 6,92 ja 7,10 (2 d, J = 12, 2H, -CH=CH-); 7,05 (dd, J = 6 ja 13, 1H, =NOCH=); 7,73 (d, J = 8, 2H, H -OSO<sub>2</sub>-ryhmän orto-asemassa).

Kuumennettiin 60°C:seen neljäksi tunniksi seos, jossa oli 0,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-[(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 5 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamidia, 0,1 g 5-merkaptol-metyylitetratsolia ja 0,15 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 50 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, pestiin 50 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 50 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa, 50 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 50 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 1,5 cm, korkeus 15 cm). Eluointiin 2,5 litralla metyleenikloridin ja etyyliasetaatin 90:10-seosta (tilavuussuhde) 40 kPa paineessa ja koottiin 25 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 18-42 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 0,15 g 2-bentshydriyli-

oksikarbonyyli-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-5-oksi-7-/(2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido/5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/2-okteenin syn-isoomeerin E-muotoa, jonka ominaisuudet olivat seuraavanlaiset:

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450, 1215, 1045, 1005, 950, 765, 760.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,31 ja 4,05 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,92 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 4,26 (dd, J = 2 ja 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ ); 4,76 (dd, J = 2 ja 14, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ ); 4,67 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 3H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,0 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,05 (dd, J = 4 ja 6, 1H,  $-\text{OCH}=\text{}$ ); 7,10 (d, 1H,  $\cong\text{CNH}-$ ); 7,58 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ).

Sekoitettiin  $-10^\circ\text{C}$ :ssa 20 minuutin ajan seosta, jossa oli 3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-/(1-metyyli-5-tetratsoli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-5-oksi-7-/(2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido/5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/2-okteenin syn-isoomeerin E-muotoa,  $31,7 \text{ cm}^3$  metyleenikloridia,  $1,22 \text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia ja  $0,544 \text{ cm}^3$  fosforitrikloridia. Seos kaadettiin sitten  $250 \text{ cm}^3$ :iin etyyliasetaattia, pestiin  $250 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta,  $250 \text{ cm}^3$ :llä vettä ja  $250 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Tuote kiinnitettiin  $10 \text{ g}$ :aan Merck'in piihappogeeliä ( $0,06 - 0,2 \text{ mm}$ ) ja puhdistettiin kromatografisesti  $30 \text{ g}$  Merck'in silikageeliä ( $0,06 - 0,2 \text{ mm}$ ) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta  $1,5 \text{ cm}$ ). Eluointiin  $250 \text{ cm}^3$ :llä sykloheksaanin ja etyyliasetaanin  $80:20$ -seosta (tilavuussuhde),  $250 \text{ cm}^3$ :llä  $70:30$ -seosta (tilavuussuhde) ja  $250 \text{ cm}^3$ :llä  $60:40$ -seosta (tilavuussuhde) ja koottiin  $60 \text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 5-10 haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin  $1,92 \text{ g}$  2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-7-/(2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido/5-tia-1-atsabisyklo-

7-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä vaahtona.

Rf = 0,58; pihappogeelilevy, eluentti: sykloheksaani-etyyliasetatti 50:50 (tilavuussuhde).

Sekoitettiin 50°C:ssa 15 minuuttia seosta, jossa oli 1,92 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-7-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-8-okso-7-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido-5-tia-1-atsabisyklo-7-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 15 cm<sup>3</sup> muurahaishappoa ja 7 cm vettä. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 6,5 Pa paineessa 30°C:ssa. Öljymäinen jäännös otettiin talteen 100 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, haihdutettiin liuotin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja toistettiin operaatio vielä kerran. Jäännös otettiin talteen 100 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, keitettiin palautusjäähdyttämällä koko ajan sekoittaen, annettiin jäähtyä ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,72 g 7-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido-2-karboksi-3-7-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-7-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3340, 1770, 1680, 1620, 1530 ja 1380.

PMR-s-elto (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
3,64 ja 3,89 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,0 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 4,22

(dd, J = 2 ja 6, 1H,  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ ); 4,65 (dd, J = 2 ja 14, 1H,  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ ); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,96 (dd, J = 6 ja 14, 1H, -OCH=CH<sub>2</sub>); 7,13 (d, J = 16, 1H, =CH-); 9,83 (D, J = 9, 1H, -CONH-).

#### Vertailuesimerkki 19

7-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-2-karboksi-3-7-2-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-7-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 35°C:ssa kahden tunnin ajan liuosta, jossa oli 54,3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-

4.2.07-2-okteenin E-muotoa ja 30,4 g p-tolueenisulfonihappohydraattia 1,4 litrassa asetonitriiliä. Liuos haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jäännös otettiin talteen yhteen litraan etyyliasettaattia, pestiin kaksi kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä puolikylästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa puolikylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös trituroitiin 200 cm<sup>3</sup>:llä eetteriä. Näin saatiin 28,13 g 7-amino-2-bentshydroylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.07-2-okteenin E-muotoa vaaleanruskeana jauheena.

Rf = 0,32; piihappogeelilevy [metyleenikloridi-metanoli 85:15 (tilavuussuhde)].

Sekoitettiin tunnin ajan 60°C:ssa typpikaasussa seosta, jossa oli 1,16 g 7-amino-2-bentshydroylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.07-2-okteenin E-muotoa, 35 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamidia, 1,67 g 5-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetyyli-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolin syn-isomeeria ja 0,35 cm<sup>3</sup> N,N-diisopropylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 140 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia, liuos pestiin kolme kertaa 70 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivatettiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin talteen 25 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia, lisättiin 5 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm), haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja sijoitettiin jauhe 35 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2 cm). Eluointiin peräkkäin 100 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 80:20-seosta (tilavuussuhde), 250 cm<sup>3</sup>:llä 60:40-seosta (tilavuussuhde), 500 cm<sup>3</sup>:llä 40:60-seosta (tilavuussuhde), 500 cm<sup>3</sup>:llä 20:80-seosta (tilavuussuhde) ja 500 cm<sup>3</sup>:llä puhdasta etyyliasettaattia ja koottiin 60 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 17-26 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 0,56 g 2-bentshydroylioksikarbonyyli-7-2-metoksi-imino-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-2-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-2-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.07-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruusunpunaisena vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,72 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,28 ja 4,08 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,60 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,16 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,07 (s, 1H,  $-\text{NH C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 7,23 ja 7,33 (2 d, J = 16,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Liuokseen, jossa oli 5,11 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\beta$ -2-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ja 2,1  $\text{cm}^3$  dimetyyliasetamia 50  $\text{cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin  $-8^\circ\text{C}$ :ssa koko ajan sekoittaen 0,93  $\text{cm}^3$  fosforitrikloridia. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan  $-8^\circ\text{C}$ :ssa ja laimennettiin seos sitten litralla etyyliasetaattia, pestiin kaksi kertaa 250  $\text{cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 250  $\text{cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa. Tuote liuotettiin 50  $\text{cm}^3$ :iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40:60-seosta (tilavuussuhde) ja puhdistettiin kromatografisesti 150 g Merck'in pihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm). Eluoiittiin kolmella litralla edellä mainittua seosta 4 kPa paineessa ja koottiin 125  $\text{cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 10-20 haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 2,69 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\beta$ -2-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena vaahtona.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,60 ja 3,69 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,0 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 7,22 (d, J = 14, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

Sekoitettiin 50°C:ssa 15 minuuttia seosta, jossa oli 2,37 g 2-bentsyhydrioksi-karbonyyli-7- $\beta$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 30 cm<sup>3</sup> muurahaishappoa ja 14 cm<sup>3</sup> vettä. Seoksen annettiin jäähtyä ja laimennettiin se sitten 16 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin 6,5 kPa paineessa 30°C:ssa ja otettiin jäännös kolme kertaa talteen 50 cm<sup>3</sup>:iin etanolia haihduttaen kullakin kerralla liuotin kuiviin. Saatua kiinteää jäännöstä sekoitettiin 50°C:ssa 35 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia 25 minuuttia, suodatettiin, pestiin kaksi kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä etyylietteriä ja kuivattiin. Näin saatiin 1,18 g 7- $\beta$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-2-karboksi-3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ -4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,74 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,67 ja 3,94 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (2 d, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 7,12 ja 7,17 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

5- $\beta$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetyyli-tio-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolin syn-isomeeriä valmistettiin seuraavalla tavalla:

4°C:seen jäädytettyyn suspensioon, jossa oli 8,88 g  $\beta$ -2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahapon syn-isomeeriä ja 2,64 g 5-merkaptto-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolia 200 cm<sup>3</sup>:ssä etyyliasetaatia, lisättiin koko ajan sekoittaen kerralla 4,96 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitusta jatkettiin neljä tuntia 4°C:ssa, sitten suspensio suodatettiin, pestiin kaksi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 100 cm<sup>3</sup>:llä kylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla,



suodatettiin, konsentroidiin 20 cm<sup>3</sup>:ksi 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja suodatettiin. Suodos laimennettiin 200 cm<sup>3</sup>:llä petrolieetteriä, suodatettiin ja saatiin näin 6,2 g halutun tuotteen raakatuotetta keltaisena jauheena.

Puhdistaminen suoritettiin seuraavalla tavalla: edellä saatua tuotetta keitettiin palautusjäähdyttämällä 200 cm<sup>3</sup>:ssä sykloheksaania, suodatettiin kuumana, konsentroidiin suodos 30 cm<sup>3</sup>:ksi 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, suodatettiin ja saatiin näin 4,5 g 5-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetyyli-tio]-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolin syn-isomeeriä.

PMR-spektri (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 2,85 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 6,60 (s, 1H, tiatsolin H).

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

#### Vertailuesimerkki 20

7-amino-2-bentshydriyoksi-karbonyyli-3-[2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Lisättiin 0,18 g tioureaa liuokseen, jossa oli 1,4 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-7-(4-bromi-2-hydroksi-imino-3-okso-butyramido)-3-[2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 25 cm<sup>3</sup> etanolia, 25 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuraania ja 5 cm<sup>3</sup> vettä ja sekoitettiin neljä tuntia 20°C:ssa. Liuos haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös trituroitiin 10 cm<sup>3</sup>:llä vettä, pH säädettiin arvoon 7 natriumbikarbonaattiliuoksella, saostuma suodatettiin, pestiin 5 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja kuivattiin. Näin saatiin 1,3 g vaalean beigen väristä kiinteää ainetta, joka liuotettiin 10 cm<sup>3</sup>:iin kloroformia. Saatua liuos lisättiin tippa kerrallaan 100 cm<sup>3</sup>:iin isopropyylieetteriä samalla sekoittaen. Muodostunut saostuma suodatettiin, liuotettiin uudelleen 25 cm<sup>3</sup>:iin tetrahydrofuraania, suodatettiin saatua liuos aktiivihien läsnäollessa ja konsentroidiin se sitten 5 cm<sup>3</sup>:n tilavuuteen 2,7 kPa paineessa. Tähän liuokseen lisättiin sitten 25 cm<sup>3</sup> etyyliasetaatia. Muodostunut kiinteä aine suodatettiin, pestiin 10 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia ja kuivattiin. Näin saatiin 0,9 g 2-bentshydriy-

lioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-hydroksi-imino-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tia-diatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\delta$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa beigen värisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210, 950, 760, 745, 705.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,71 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Het); 3,72 ja 3,98 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,28 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,80 (l, 1H, tiatsolin H); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,05 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,26 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 9,65 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 11,85 (s, leveä, 1H,  $=\text{NOH}$ ).

Liuotettiin 0,3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\beta$ -2-hydroksi-imino-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\delta$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $6 \text{ cm}^3$ :iin 98-%:ista muurahaishappoa. Lisättiin  $6 \text{ cm}^3$  tislattua vettä ja kuumennettiin seos  $60^\circ\text{C}$ :seen 15 minuutiksi. Samennut liuos jäädytettiin, suodatettiin aktiivihiiilen läsnäollessa ja suodos haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa. Lisättiin  $10 \text{ cm}^3$  etanolia jäännökseen, haihdutettiin kuiviin  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa, toistettiin tämä operatio kaksi kertaa ja suspendoitiin jäännös sitten  $10 \text{ cm}^3$ :iin etanolia ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, jäädytettiin, suodatettiin ja kuivattiin tuote  $0,7 \text{ kPa}$  paineessa. Näin saatiin  $0,07 \text{ g}$  2-karboksi-7- $\beta$ -2-hydroksi-imino-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\gamma$ -3- $\beta$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\delta$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\beta$ 4.2.0 $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,74 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Het); 3,64 ja 3,90 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,65 (s, 1H, tiatsolin H); 7,08 (s, leveä, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 7,10 ja 7,20 (2 d, J = 14, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 9,46 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 11,28 (s, leveä, 1H,  $=\text{NOH}$ ).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(4-bromi-2-hydroksi-imino-3-okso-butyramido)-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

1,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(4-bromi-3-okso-butyramido)-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa suspendoitiin 10°C:ssa seokseen, jossa oli 23 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuraania ja 4,7 cm<sup>3</sup> vettä. Lisättiin sitten 7,8 cm<sup>3</sup> etikkahappoa, jäädytettiin seos jäällä 0°C:seen, lisättiin 0,817 g natriumnitriittiä liuotettuna 2,3 cm<sup>3</sup>:iin vettä ja annettiin reaktioseoksen lämpötilan kohota 20°C:seen neljän tunnin aikana. Saatu liuos laimennettiin 150 cm<sup>3</sup>:llä jäävettä. Saostuma erotettiin suodattamalla, liuotettiin se 100 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia, pestiin orgaaninen faasi kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 1,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(4-bromi-2-hydroksi-imino-3-okso-butyramido)-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
2,76 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Het); 4,53 (s, 2H, -COCH<sub>2</sub>Br); 5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 7,01 (s, 1H, -COOCH); 9,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 16,50 (s, leveä, 1H, =NOH).

Lisättiin 5,79 g bromia liuotettuna 3,53 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia tipoittain liuokseen 35 minuutin aikana, jossa oli 3,04 g diketeeniä 3,53 cm<sup>3</sup>:ssä -30°C:eista metyleenikloridia. Tätä liuosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa 30 minuuttia. Liuoksesta otettiin sitten yksi kymmenesosa ja lisättiin se tipoittain 10 minuutin aikana koko ajan sekoittaen liuokseen, jossa oli 1,38 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-

2-okteenin E-muotoa ja 1,11 cm<sup>3</sup> bis-trimetyylisilyliasetamidia 20 cm<sup>3</sup>:ssä -15°C-eista etyyliasetaatia ja sekoitettiin liuosta sitten tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Sitten lisättiin 20 cm<sup>3</sup> vettä, dekantoitiin, pestiin orgaaninen faasi kolme kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 1,9 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(4-bromi-3-okso-butyriamido)-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
1780, 1720, 1680, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
2,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> heterosyklinen); 3,58 ja 3,84 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,75 (s, 2H, -COCH<sub>2</sub>CO-); 4,03 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Br); 5,04 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,98 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>).

7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

suspensioon, jossa oli 9,2 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa 138 cm<sup>3</sup>:ssä 35°C:eista asetonitriiliä, lisättiin 8,43 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia liuotettuna 46 cm<sup>3</sup>:iin asetonitriiliä. Seos muuttui homogeeniseksi ja sitä pidettiin 38°C:ssa 40 minuutin ajan ja kaadettiin sitten liuokseen, jossa oli 7,44 g natriumbikarbonaattia 600 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Seos uutettiin 300 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia ja sitten kolme kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sitten kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 6,8 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa ruskeana kumimaisena aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3400, 3340, 1780, 1720, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760, 745, 700.

PMR-spektri (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,72 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  heterosyklinen); 3,46 (s, leveä, 2H,  $-\text{SCH}_2^-$ ); 4,77 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,00 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 7,00 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,18 (s, leveä, 2H,  $-\text{C}=\text{CH}-$ ).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

$-10^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 17 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin E-muotoa,  $10,9 \text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia ja  $170 \text{ cm}^3$  metyleenikloridia, lisättiin viiden minuutin aikana  $4,7 \text{ cm}^3$  fosforitrikloridia ja pidettiin seosta  $-10^\circ\text{C}$ :ssa tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin sitten  $2\ 000 \text{ cm}^3$ :llä  $0^\circ\text{C}$ :eista etyyliasetaatia, pestiin kolme kertaa  $250 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta,  $250 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 291 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4,5 cm, korkeus 37 cm) eluoimalla kolmella litralla metyleenikloridin ja etyyliasetaatin 92,5:7,5-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin  $100 \text{ cm}^3$ :n fraktioina. Tuotteen sisältävät fraktiot 12-29 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 9,25 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin E-muotoa vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700.

PMR-spektri (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,50 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  heterosyklinen); 3,68 (s, leveä, 2H,  $-\text{SCH}_2^-$ ); 5,03 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,28 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,65 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 7,00 (1H, s,  $-\text{COOCH}_2$ ).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-/(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 60°C:seen kahden tunnin ajaksi liuos, jossa oli 20 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-1,3,4-tiadiatsoliini-5-tionia ja 5,04 cm<sup>3</sup> di-isopropylietyyliamiinia 200 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyyliformamidia. Seos kaadettiin 2 000 cm<sup>3</sup>:iin jäävettä, uutettiin ensin 2 000 cm<sup>3</sup>:llä ja sitten 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, yhdistettiin orgaaniset faasit, pestiin ne 250 cm<sup>3</sup>:llä kylästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, neljä kertaa 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja vielä 250 cm<sup>3</sup>:llä kylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin aktiivihiilen läsnäollessa ja haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa. Näin saatiin 17 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-/(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/2-okteenin E-muotoa vihertävän ruskeana kumimaisena aineena. Tuote liuotettiin 60 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaatia, saostettiin 600 cm<sup>3</sup>:llä isopropylioksidia, suodatettiin ja kuivattiin. Näin saatiin haluttu tuote keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3410, 1795, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
1,50 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub> heter.); 3,30 ja 4,15  
(2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,55 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6);  
5,7 - 5,9 (m, 2H, -CONH- ja H asemassa 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>);  
7,53 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-).

#### Vertailuesimerkki 21

7-/(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido/2-karboksi-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-5-tia-atsabisyklo-/4.2.0/2-okteenin valmistus

Liuotettiin 0,51 g 7-amino-2-karboksi-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli/7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/2-okteenin E-muotoa seokseen, jossa oli 10 cm<sup>3</sup> vettä, 0,63 g

natriumbikarbonaattia ja  $7,5 \text{ cm}^3$  asetonia. Liuos jäädytettiin  $-8^\circ\text{C}$ :seen ja siihen lisättiin tiipoittain viiden minuutin aikana  $0,363 \text{ g}$  4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyryylikloridin syn-muotoa liuotettuna  $5 \text{ cm}^3$ :iin asetonia. Sekoitettiin 50 minuuttia ja annettiin lämpötilan kohota  $-8^\circ\text{C}$ :sta  $+5^\circ\text{C}$ :seen. Seos suodatettiin, asetoni haihdutettiin pois  $20^\circ\text{C}$ :ssa  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa, laimennettiin  $50 \text{ cm}^3$ :llä vettä, pestiin  $50 \text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia, laimennettiin vesifaasi  $100 \text{ cm}^3$ :llä vettä, lisättiin  $150 \text{ cm}^3$  etyyliasetaattia ja säädettiin pH arvoon  $2,3$   $4\text{N}$  kloorivetyhapolla. Orgaaninen faasi pestiin  $100 \text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa.

Näin saatu tuote liuotettiin  $5 \text{ cm}^3$ :iin etanolia ja lisättiin saatu liuos  $20^\circ\text{C}$ :ssa liuokseen, jossa oli  $0,11 \text{ g}$  tioureaa,  $5 \text{ cm}^3$  etanolia ja  $10 \text{ cm}^3$  vettä. Sekoitettiin 35 minuuttia  $20^\circ\text{C}$ :ssa, säädettiin pH sitten arvoon  $6$  lisäämällä natriumbikarbonaattia ja tehtiin seos sitten happameksi  $1 \text{ cm}^3$ :llä muurahais-happoa, haihdutettiin kuiviin  $20^\circ\text{C}$ :ssa  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa ja otettiin jäännös talteen kolme kertaa  $50 \text{ cm}^3$ :iin etanolia haihduttaen liuotin kuiviin kullakin kerralla  $20^\circ\text{C}$ :ssa  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa. Jäännös uutettiin  $250 \text{ cm}^3$ :llä etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa, suodatettiin ja konsentroititiin  $25 \text{ cm}^3$ :ksi  $20^\circ\text{C}$ :ssa  $2,7 \text{ kPa}$  paineessa, jätettiin  $15$  minuutiksi  $5^\circ\text{C}$ :seen, suodatettiin uudelleen ja pestiin kiinteä aine  $5 \text{ cm}^3$ :llä etanolia ja kaksi kertaa  $10 \text{ cm}^3$ :llä eetteriä. Näin saatiin  $0,28 \text{ g}$  7- $\gamma$ -(2-amino-4-tiatso-lyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\gamma$ -2-karboksi-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\gamma$ -8-okso-5-tia-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0- $\gamma$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena, joka oli ominaisuuksiltaan identtinen edellä vertailuesimerkissä 4 kuvattun tuotteen kanssa.

7-amino-2-karboksi-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0- $\gamma$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin  $50^\circ\text{C}$ :ssa 30 minuutin ajan seosta, jossa oli  $3 \text{ g}$  7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ -4.2.0- $\gamma$ -2-okteenin E-muotoa,  $105 \text{ cm}^3$  muurahais-happoa ja  $40 \text{ cm}^3$  vettä. Seos

haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 6,5 Pa paineessa, otettiin jäännös talteen kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:iin etanolia haihduttaen kuiviin kummallakin kerralla 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, trituroitiin saatu kiinteä tuote 50 cm<sup>3</sup>:llä etanolia, suodatettiin ja pestiin kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä.

Saatiin 1,5 g 7-amino-2-karboksi- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin E-muotoa formiaattina.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,64 ja 3,89 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,02 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 5,15 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,97 ja 7,13 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,07 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Käsiteltiin edellä selitetyllä tavalla 8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin E-muotoa liuotettuna 80 cm<sup>3</sup>:iin asetonitriiliä, 4,9 g:lla p-tolueenisulfonihappohydraattia. Käsittelyn tuloksena saatiin 5,7 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin E-muotoa vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

Sekoitettiin -20°C:ssa 10 minuutin ajan seosta, jossa oli 13,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\gamma$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\gamma$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\gamma$ [4.2.0]-2-okteenin E-muotoa, 250 cm<sup>3</sup> metyleenikloridia ja 7,65 g dimetyyliasetamia sekä 11,9 g fosforitribromidia. Seos kaadettiin voimakkaasti sekoittaen 250 cm<sup>3</sup>:iin kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, pestiin orgaaninen faasi 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 250 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä pylväällä



(pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 32 cm). Eluoitiin 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 70:30-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 7-14 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja saatiin näin 8,5 g 2-bents-hydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3340, 1790, 1705, 1690, 1510, 1160, 940, 730, 700.

4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyrykloridin syn-isomeeri valmistettiin seuraavalla tavalla:

20°C:eiseen liuokseen, jossa oli 4,08 g 2-metoksi-imino-3-okso-voihapon syn-isomeeriä 50 cm<sup>3</sup>:ssä dietyylieetteriä, lisättiin kaksi tippaa dimetyyliformamidia ja sitten tiipoittain 15 minuutin aikana 2 cm<sup>3</sup> oksalyylikloridia liuotettuna 5 cm<sup>3</sup>:iin dietyylieetteriä. Sekoitettiin tunnin ajan 20°C:ssa, lisättiin vielä yksi tippa dimetyyliformamidia ja annettiin reaktion jatkua vielä 15 minuuttia. Haihdutettiin seos kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen kaksi kertaa 30 cm<sup>3</sup>:iin petrolieetteriä ja haihdutettiin liuotin kummallakin kerralla kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Näin saatu 2-metoksi-imino-3-okso-butanoyylikloridia liuotettiin 50 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia, lisättiin tähän liuokseen 20°C:ssa 0,2 cm<sup>3</sup> 5,4N kloorivetyeetteriä ja 1,13 cm<sup>3</sup> bromia. Sekoitettiin 20 tuntia 20°C:ssa, haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 5,42 g ruskeaa öljyä, joka oli suurimmaksi osaksi 4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyryylikloridin syn-isomeeriä.

PMR-spektri (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
4,25 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,34 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

2-metoksi-imino-3-okso-voihapon syn-isomeeri valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttäen 15 tuntia seosta, jossa oli 52 g 2-metoksi-imino-3-okso-voihapon etyyliesterin syn-isomeeriä, 300 cm<sup>3</sup> etanolia ja 330 cm<sup>3</sup> 1N natriumhydroksidia. Etanoli haihdutettiin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja uutettiin jäljelle jäävä seos 150 cm<sup>3</sup>:llä metyleenikloridia. Vesifaasi käsiteltiin 1 g:lla aktiivihieiltä, suodatettiin natriumkloridilla, jäähdytettiin

4°C:seen ja säädettiin pH arvoon 2 2N kloorivetyhapolla 200 cm<sup>3</sup>:n metyleenikloridia läsnäollessa. Uutettiin vesifaasi uudestaan kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä tätä samaa liuotinta ja sitten kuusi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin toisistaan erillään 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännökset yhdistettiin ja niitä sekoitettiin voimakkaasti 80 cm<sup>3</sup>:ssä di-isopropyylioksidia neljän tunnin ajan. Saadut kiteet erotettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,9 g 2-metoksi-imino-3-okso-voihapon syn-isoomeeriä.

IR-spektri (CHCl<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035.

PMR-spektri (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 4,18 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 11,2 (s, 1H, -COOH).

2-metoksi-imino-3-okso-voihapon etyyliesterin syn-isoomeeri valmistettiin R. Bucourt'in ja kumpp. mukaan, Tetrahedron 34, 2233 (1978).

#### Vertailuesimerkki 22

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -  
3- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -3- $\int$ 4-  
(2-karbamoyyli-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-tri-  
atsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabi-  
syklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 5,5 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-  
7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -  
8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-  
okteenin syn-isoomeerin E-muotoa ja 2,08 g 5,6-diokso-4-(2-hydr-  
oksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia 150 cm<sup>3</sup>:ssä  
kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 60°C:ssa 15 minuutin  
aikana N,N-di-isopropyylietyyliamiinia liuotettuna 50 cm<sup>3</sup>:iin  
kuivaa N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin kolme  
tuntia 60°C:ssa ja laimennettiin se sitten 600 cm<sup>3</sup>:llä etyyliase-  
taattia. Orgaaninen faasi pestiin 150 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä nat-  
riumkloridiliuosta ja sitten kolme kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä tislattua  
vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Seos suodatettiin ja  
haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa ja puhdistettiin  
saatu jäännös kromatografisesti Merck'in piihappogeelillä

(0,04 - 0,06 mm) (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 30 cm) eluomalla 7,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 15:85-seosta (tilavuussuhde) 40 kPa paineessa. Eluaatti koottiin noin 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 24-70 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 3,31 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{5,6\}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{2\}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

R<sub>f</sub> = 0,33, pihappogeelilevy, eluentti sykloheksaani-etyyliasetaatia 10:90 (tilavuussuhde).

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1459, 1050, 940, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,44 ja 3,60 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,81 (mf, 2H, -CH<sub>2</sub>OH); 4,00 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,00 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,81 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,90 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 5,72 - 7,6 (signaalit yhtyneet, aromaattiset, -CONH-, CH=CHS-, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-).

Liuos, jossa oli 2,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{5,6\}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{2\}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 250 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa tetrahydrofuraania, jäädytettiin -50°C:seen ja käsiteltiin 11 cm<sup>3</sup>:llä kloorisulfonyyli-tiosyanaattia. Sekoitettiin 55 minuuttia ja annettiin lämpötilan hiljalleen kohota -5°C:seen ja lisättiin sitten 150 cm<sup>3</sup> kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 250 cm<sup>3</sup> etyyliasetaatia. Vesifaasi uutettiin 100 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia ja orgaaniset uutteen yhdistettiin ja pestiin kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivatettiin sitten magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin pois 4 kPa paineessa 40°C:ssa ja kuivatettiin tuote, jolloin saatiin 2,6 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{4\}$ -(2-karbamoyylioksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{2\}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-

okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3350, 2600, 1785, 1720, 1695, 1530, 1490, 1450, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,30 ja 3,64 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,03 ja 4,11 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$ ); 5,24 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 5,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,94 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,93 ja 7,02 (AB, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,15 - 7,60 (Mt, 25H, aromaattisia); 8,26 - 8,80 (2s, 2H,  $-\text{CONH}_2$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $\text{pCONH}-\text{C}_7$ ); 12,60 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$  tai  $-\text{N}=\text{NHC}-$  triatsiini).

Liuos, jossa oli 2,6 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-  
[4-(2-karbamoyyli-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-tri-  
tyyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-  
[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $47 \text{ cm}^3$ :ssä muurahais-  
happoa, laimennettiin  $20 \text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä ja kuumennettiin  
 $50^\circ\text{C}$ :seen 20 minuutiksi ja laimennettiin sitten vielä  $27 \text{ cm}^3$ :llä  
tislattua vettä; liukenematon aineosa suodatettiin ja suodos  
haihdutettiin kuiviin 0,07 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös tri-  
turoitiin  $50 \text{ cm}^3$ :llä vedetöntä etanolia, joka sitten haihdutet-  
tiin 4 kPa paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Tämä operaatio toistettiin vielä  
kaksi kertaa ja jäännös otettiin talteen  $40 \text{ cm}^3$ :iin etanolia,  
erotettiin, pestiin kaksi kertaa  $50 \text{ cm}^3$ :llä eetteriä ja kuivat-  
tiin. Näin saatiin 1,5 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-  
imino-asetamido]-3-[4-(2-karbamoyyli-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-  
tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-2-karboksi-8-  
okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muo-  
toa kermanvärisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,62 ja 3,82 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
4,06 ja 4,15 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ); 5,21 (d, J = 9, 1H,  
H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,50 (s,

leveä, 2H, -CONH<sub>2</sub>); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,92 ja 7,08 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7 - 7,50 (s, leveä, 2H, -NH<sub>2</sub> tiatsoli); 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>); 12,62 (s, 1H, -N=C-OH tai =HNH-C-).

0

### Vertailuesimerkki 23

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\int$ 5-6,diokso-4-(2-formyylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 18 g vertailuesimerkissä lc selitetyllä tavalla valmistettua 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 490 cm<sup>3</sup>:ssä 65°C:eista kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 7 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja sitten tiptoittain 10 minuutin aikana 2,32 g N,N-di-isopropylietyyliamiinia liuotettuna 160 cm<sup>3</sup>:iin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia 65°C:ssa ja laimennettiin se sitten kahdella litralla etyyliasetaattia ja pestiin neljä kertaa 500 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 200 g:lla Merck'in piihappogeeliä (0,2 - 0,04 mm) (pylvään läpimitta 4 cm) eluoiden sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 20:80-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin noin 250 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 6-41 haihdutettiin kuiviin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 17,16 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\int$ 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa vaaleanruskeana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,60 ja 4,28 (2 d, J = 17,5, 2 c 1H, -S(O)CH<sub>2</sub>-); 3,57 ja 3,88

(2 Mt, 2 x 2H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,04 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,84 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,77 (s, 1H, tiatsolin H); 6,96 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,96 ja 7,09 (AB, J = 16, 2 x 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,15 - 7,60 (Mt, 25H, aromaattisia); 8,72 (s, 1H,  $=\text{NN}=\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OH}$  tai  $=\text{NNH}-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ ).

$-10^\circ\text{C}$ :seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,5 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{[5,6\text{-diokso-4-(2\text{-hydroksi-etyyli})-1,4,5,6\text{-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]7\text{-2-tio-vinyyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2\text{-trityyliamino-4-tiatsolyyli})-asetamido}\}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $100\text{ cm}^3$ :ssä kuivaa tetrahyerofuraania, lisättiin  $0,38\text{ cm}^3$  trietyyliamiinia ja  $0,05\text{ g}$  4-N,N-dimetyyliamino-pyridiiniä ja sitten liuos, jossa oli  $4,9\text{ mmoolia}$  muurahaishappoanhydridiä  $10\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia (valmistettu G.A. Olah'in ja kumpp., Angew. Chem. 91 649 (1979) mukaan). Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia noin  $20^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen se suodatettiin ja laimennettiin  $450\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin  $50\text{ cm}^3$ :llä  $0,2\text{N}$  kloorivetyhappoa,  $100\text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä,  $100\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja  $100\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $4\text{ kPa}$  paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin  $2,7\text{ g}$  2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{[5,6\text{-diokso-4-(2\text{-formyylioksi-etyyli})-1,4,5,6\text{-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]7\text{-2-tio-vinyyli}\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2\text{-trityyliamino-4-tiatsolyyli})-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{4.2.0\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana jauheena.

Rf = 0,68  $\{$ piihappogeelilevy: eluenttina etyyliasetatti-metanoli 80:20 (tilavuussuhde) $\}$ .

$3,35\text{ g}$  yllä saatua raakatuotetta liuotettiin  $50\text{ cm}^3$ :iin kuivaa metyleenikloridia. Lisättiin  $1,42\text{ cm}^3$  N,N-dimetyyliasetamidia ja jäädytettiin seos  $-10^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin siihen  $0,67\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia. Sekoitettiin reaktioseosta tunti noin  $-10^\circ\text{C}$ :ssa ja käsiteltiin se sitten  $0,2\text{ cm}^3$ :llä N,N-dimetyyliasetamidia ja  $0,1\text{ cm}^3$ :llä fosforitrikloridia. Sekoittamista jatkettiin 20 minuuttia  $-10^\circ\text{C}$ :ssa ja laimennettiin reaktioseos sitten  $500\text{ cm}^3$ :llä etyyliasetaattia ja  $150\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaatti-

liuosta. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Haihduttamalla liuotin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa, saatiin 3,6 g jäännöstä, joka puhdistettiin kromatografisesti Merck'in piihappo-feeliä (0,063 - 0,04 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitä 5 cm, korkeus 30 cm) eluoimalla 40 kPa paineessa neljällä litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40:60 seosta (tilavuussuhde) ja koottiin noin 50 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 38-76 haihdutettiin kuiviin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 1,3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-[[5,6-diokso-4-(2-formyylioksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa vaaleankeltaisena jauheena.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 3,65 ja 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,10 ja 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 6,93 ja 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,1 - 7,5 (Mt, 25H, aromaattisia); 8,80 (s leveä, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>); 12,60 (s, leveä, 1H, =NN=C-OH tai =NNH-C-).

Liuos, jossa oli 1,25 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-[[5,6-diokso-4-(2-formyylioksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 15 cm<sup>3</sup>:ssä muurahais-happoa, laimennettiin 4 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja kuumennettiin 50°C:seen 25 minuutiksi ja laimennettiin 11 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä. Liukenematon aineosa suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin 0,67 kPa paineessa 30°C:ssa, jäännös trituroitiin 50 cm<sup>3</sup>:llä etanolia, joka sitten haihdutettiin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Tämä jälkimmäinen toimenpide toistettiin neljä kertaa ja sitten kiinteä jäännös otettiin talteen 20 cm<sup>3</sup>:iin etanolia, erotettiin ja pestiin kaksi kertaa 25 cm<sup>3</sup>:llä di-isopropyylieetteriä

ja kuivattiin. Tuote liuotettiin 10 cm<sup>3</sup>:iin puhdasta muurahais-  
happoa ja liuos kuumennettiin puoleksitoista tunniksi 45°C:seen  
ja haihdutettiin sitten kuiviin 0,67 kPa paineessa 40°C:ssa. Jään-  
nös trituroitiin 30 cm<sup>3</sup>:llä vedetöntä etanolia, joka haihdutet-  
tiin 4 kPa paineessa 40°C:ssa; tämä operaatio toistettiin vielä  
kaksi kertaa. Saatiin 0,54 g 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-met-  
oksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\int$ 5,6-diokso-(4-2-formyyliok-  
si-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vin-  
yyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeer-  
in E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,62 ja 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,15  
ja 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H,  
H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s,  
1H, tiatsolin H); 6,89 ja 7,10 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,16  
(s, leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>); 8,18 (s, 1H, HCOO-); 9,59 (d, J = 9, 1H,  
-CONH-C<sub>7</sub>); 12,60 (s, leveä, 1H, =NN=COH tai =NNH-C-).  
O

#### Vertailuesimerkki 24

3- $\int$ 4-(2-asetoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyly-  
li)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -  
2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 2,05 g vertailuesimerkissä 2 selite-  
tyllä tavalla valmistettua 2-bentsihydryylioksikarbonyyli-3- $\int$ 4-  
(2-hydroksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsii-  
ni-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\int$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-  
4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-  
okteenin syn-isomeerin E-muotoa 25 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa 22°C:eista tet-  
rahydrofuraania, lisättiin 0,64 g natriumbikarbonaattia ja sitten  
tipoittain 15 minuutin aikana liuos, jossa oli 0,4 cm<sup>3</sup> asetan-  
hydridiä ja 5 cm<sup>3</sup> kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten lisättiin  
0,05 g 4-dimetyyliamino-pyridiiniä liuotettuna 1 cm<sup>3</sup>:iin kuivaa  
tetrahydrofuraania ja sekoitettiin 10 minuuttia 25°C:ssa. Reak-  
tioseos laimennettiin 50 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja 120 cm<sup>3</sup>:llä



etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin peräkkäin  $80 \text{ cm}^3$ :llä  $0,5\text{N}$  kloorivetyhappoa,  $80 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä  $100 \text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin  $4 \text{ kPa}$  paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin  $2,05 \text{ g}$  raakatuotetta keltaisena jauheena.

$2,5 \text{ g}$  edellä saatua raakatuotetta puhdistettiin kromatografisesti Merck'in piihappogeeliä ( $0,04 - 0,06 \text{ mm}$ ) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta  $4 \text{ cm}$ , korkeus  $30 \text{ cm}$ ) eluimalla kolmella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin  $40:60$ -seosta (tilavuussuhde)  $40 \text{ kPa}$  paineessa ja koottiin  $100 \text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 11-26 haihdutettiin kuiviin  $4 \text{ kPa}$  paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin  $1,84 \text{ g}$  3- $\{[4-(2\text{-asetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -2-tio-vinyyli $\}$ -2-bentshydriyli-oksikarbonyyli-7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kirkkaankeltaisena jauheena.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590, 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,97 (s, 3H,  $-\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ); 3,63 ja 3,88 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2^-$ ); 3,83 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,06 (t, J = 5, 2H,  $\text{M-CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ); 4,23 (t, J = 5, 2H,  $\text{NCH}_2\text{-CHOCOCH}_3$ ); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,76 (dd, J = 4 ja 9" 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH-S-}$ ); 6,93 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 7,0 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH-S-}$ ); 7,2 - 8,5 (mt, 25H, aromaattisia); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH-}$ ); 12,58 (s leveä, 1H,  $=\text{NN}=\text{C-OH}$  tai  $=\text{NNH-C-}$ ).

Liutettiin  $1,8 \text{ g}$  3- $\{[4-(2\text{-asetoksi-etyyli})-5,8\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa  $40 \text{ cm}^3$ :iin muurahaishappoa. Lisättiin  $15 \text{ cm}^3$  tislattua vettä ja kuumennettiin reaktioseos  $60^\circ\text{C}$ :seen 30 minuutiksi, suodatettiin sitten ja haihdutettiin kuiviin  $0,67 \text{ kPa}$  paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös trituroitiin  $50 \text{ cm}^3$ :llä etanolia, joka haihdutettiin

sitten 4 kPa paineessa 40°C:ssa. Tämä toimenpide toistettiin vielä kaksi kertaa. Jäännös liuotettiin 150 cm<sup>3</sup>:iin kiehuvaa etanolia; liuos suodatettiin kuumana ja annettiin sen sitten jäähtyä ja jätettiin se kahdeksi päiväksi 5°C:seen. Kiinteä aine erotettiin ja pestiin 20 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,65 g 3- $\{$ 4-(2-asetoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa vaaleankeltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
2,0 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>-); 3,63 ja 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,08 (t, J = 5, 2H,  $\Delta$ NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 4,25  
(t, J = 5, 2H,  $\Delta$ NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa  
6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, tiat-  
solin H); 6,90 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,12 (d, J = 16, 1H,  
-CH=CHS-); 7,18 (s, leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,60 (s, J = 9, 1H,  
-CONH-C<sub>7</sub>); 12,6 (s, leveä, 1H, =NN=C-OH tai =NNH-C-).  
"O

#### Vertailuesimerkki 25

7- $\{$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\}$ -  
2-karboksi-3- $\{$ 5,6-diokso-4-(2-glysylioksi-etyyli)-1,4,5,6-  
tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-  
1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 1,12 g N-t-butoksikarbonyylylglysiiniä 30 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa metyleenikloridia, lisättiin 0°C:ssa viiden minuutin aikana 0,72 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä liuotettuna 20 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0-5°C:ssa ja suodatettiin sitten nopeasti. Suodos lisättiin tiipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 3 g vertailuesimerkissä 23 selitetyllä tavalla valmistettua 2-bentsihydrylioksikarbonyyli-3- $\{$ 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-

okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 70 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa tetrahydrofuraania, ja joka oli jäädytetty 0°C:seen. Sekoitettiin reaktioseosta 45 minuuttia 20°C:ssa ja laimennettiin se sitten 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin 200 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 3,45 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-3- $\sqrt{4-(2-N-t-butoksidikarbonyyliylioksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana jauhemaisena raakatuotteena, 3,3 g tätä raakatuotetta liuotettiin 45 cm<sup>3</sup>:iin kuivaa metyleenikloridia. Liuos jäädytettiin -10°C:seen ja käsiteltiin 1,24 cm<sup>3</sup>:llä N,N-dimetyyliasetamidia ja sitten 0,6 cm<sup>3</sup>:llä fosforitrikloridia. Reaktioseosta pidettiin puolitoista tuntia -10°C:ssa ja laimennettiin se sitten 600 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin 100 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja kaksi kertaa 200 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merck'in piihappogeeliä (0,04 - 0,63 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 30 cm) eluoimalla 40 kPa paineessa 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 10:90-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 50 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 7-22 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 1,44 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-3- $\sqrt{4-(2-N-t-butoksidikarbonyyliylioksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
1785, 1715, 1685, 1530, 1495, 1445, 1160, 1030, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
 1,36 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ ); 3,25 ja 3,86 (2 d, J = 18, 1H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
 3,65 (d, J = 9, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{NH}-$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,05 ja  
 4,26 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$ ); 5,23 (d, J = 4, 1H, H  
 asemassa 6); 5,50 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 5,76 (dd, J = 4 ja  
 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (s, 1H,  
 $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,90 ja 7 (2 d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,15 - 7,5  
 (mt, 25H, aromaattisia); 8,78 (s, leveä, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$ ); 9,60  
 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,60 (s, 1H,  $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$  tai  $=\text{NNH}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ ).

Liuos, jossa oli 1,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-  
 {4-(2-N-t-butoksikarbonyyliglysylioksi-etyyli)-5,6-diokso-  
 1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2-tio-vinyyli}-7-  
 {2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}-8-  
 okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muo-  
 toa 15  $\text{cm}^3$ :ssä muurahaishappoa, laimennettiin 4  $\text{cm}^3$ :llä tislattua  
 vettä ja kuumennettiin 50°C:seen 30 minuutiksi ja laimennet-  
 tiin sitten 11  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä. Liukenematon aineosa suod-  
 atettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin 0,67 kPa painees-  
 sa 30°C:ssa. Jäännös trituroitiin 60  $\text{cm}^3$ :llä kuivaa etanolia, jo-  
 ka sitten haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa. Tämä  
 jälkimmäinen operaatio toistettiin kaikkiaan kolme kertaa, minkä  
 jälkeen kiinteä jäännös otettiin talteen 50  $\text{cm}^3$ :iin isopropyyli-  
 eetteriä, erotettiin ja pestiin kolme kertaa 20  $\text{cm}^3$ :llä etyyli-  
 eetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,8 g 7-{2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-  
 2-metoksi-imino-asetamido}-2-karboksi-3-{5,6-diokso-4-(2-  
 glysylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-  
 2-tio-vinyyli -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-  
 isomeerin E-muotoa kirkkaankeltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
 3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
 3,51 ja 3,62 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,72 (mt, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ );  
 3,82 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,12 ja 4,40 (2 Mt, 2 x 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$ );  
 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,67 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H  
 asemassa 7); 6,44 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,72 (s, 1H, tiat-  
 solin H); 7,18 (s, leveä, 3H,  $-\text{NH}_3^+$  tiatsoli); 8,12 (s, 1H,  
 $\text{HCO}_2-$ ); 9,56 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ).

Valmistusesimerkki 26

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\{$  $\int$ 5,6-diokso-4-(2-glyssyyliamino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tial-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

5<sup>o</sup>C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 0,84 g N-t-butoksikarbonyyliyglysiiniä 20 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana 0,5 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä liuotettuna 10 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia. Sekoitettiin 30 minuuttia 5<sup>o</sup>C:ssa, suodatettiin seos ja kaadettiin suodos tipoittain 20 minuutin aikana 5<sup>o</sup>C:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,04 g 3- $\{$  $\int$ 4-(2-amino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tial-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 0,34 cm<sup>3</sup> trietyyliamiinia ja 50 mg dimetyyliaminopyridiiniä 100 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia. Lämpötilan annettiin nousta 20<sup>o</sup>C:seen samalla sekoittaen ja tunnin kuluttua seos konsentroitettiin noin 30 cm<sup>3</sup>:ksi 2,7 kPa paineessa 20<sup>o</sup>C:ssa. Seos laimennettiin 70 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kolme kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20<sup>o</sup>C:ssa. Jäännös otettiin talteen 10 cm<sup>3</sup>:iin tetrahydrofuraania ja pantiin 4<sup>o</sup>C:seen 48 tunniksi. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20<sup>o</sup>C:ssa ja jäännös trituroitiin 50 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä, suodatettiin ja kuivattiin. Saatiin 1,72 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{$  $\int$ 4-(2-t-butoksikarbonyyliyglyssyyliamino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-oksidi-5-tial-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165, 1050, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,35 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ); 3,33 (m, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ); 3,54 (t, J = 5, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ); 3,63 (d, J = 5, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{NH-}$ ); 3,6 ja 4,3 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,06 (d, J = 5, 1H,  $H_6$ ); 5,86 (dd, J = 4 ja 9, 1H,  $H_7$ ); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 ja 7,12 (2 d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH-}$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,18 (s, 1H, NH-tiatsoli); 8,0 (t, J = 5, 1H,  $-\text{COCH}_2\text{NH-}$ ); 8,75 (s, leveä, 1H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ); 9,03 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH-}$ ); 12,6 (s, 1H,  $-\text{NH}$  triatsiini).

Sekoitettiin  $-10^\circ\text{C}$ :ssa tunti ja 30 minuuttia seosta, jossa oli 1,65 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\{[4-(2-t\text{-butoksikarboonyliglysyliamino-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa,  $30\text{ cm}^3$  metyleenikloridia,  $0,56\text{ cm}^3$  dimetyyliasetamia ja  $0,5\text{ cm}^3$  fosforitrikloridia. Seos laimennettiin  $150\text{ cm}^3$ :llä metyleenikloridia, pestiin kaksi kertaa  $100\text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja kaksi kertaa  $200\text{ cm}^3$ :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin  $2,7\text{ kPa}$  paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa.

Tuote puhdistettiin 50 g Merck'in pihappogeeliä ( $0,06 - 0,2\text{ mm}$ ) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta  $2\text{ cm}$ , korkeus  $34\text{ cm}$ ). Eluoiitiin  $250\text{ cm}^3$ :llä sykloheksaanin ja etyyliasetaaatin 50:50-seosta (tilavuussuhde),  $500\text{ cm}^3$ :llä 25:75-seosta (tilavuussuhde) ja  $1,5$  litralla etyyliasetaattia ja koottiin  $60\text{ cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 9-24 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin  $0,78\text{ g}$  2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\{[4-(2-t\text{-butoksikarboonyliglysyliamino-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]$ -7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-asetamido}]$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $[4.2.0]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1520, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050, 950, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,38 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ); 3,30 (m, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ); 3,45 (d, J = 5,  $-\text{COCH}_2\text{NH-}$ ); 3,65 ja 3,88 (2 d, J = 16, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (t, J = 6, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ); 3,85 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,24 (d, J = 4,  $H_6$ ); 5,76 (dd, J = 4 ja 9,  $H_7$ ); 6,92 ja 7,00 (2 d, J = 16,  $-\text{CH=CH-}$ ); 6,93 (s,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,79 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ ); 8,80 (s,  $\text{>NH}$ -tiatsoli); 9,59 (d, J = 9,  $-\text{CONH-}$ ); 12,53 (s,  $-\text{NH}$ -triatsiini).

Sekoitettiin  $50^\circ\text{C}$ :ssa 30 minuutin ajan liuosta, jossa oli 0,73 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{[4-(2-t\text{-butoksikarbonyy- liglysyliamino-etyyli)-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}\}$ -7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa}$ ,  $15\text{ cm}^3$  muurahaishappoa ja  $15\text{ cm}^3$  vettä. Seos haihdutettiin kuiviin 0,65 Pa paineessa  $50^\circ\text{C}$ :ssa, otettiin jäännös talteen kolme kertaa  $150\text{ cm}^3$ :iin etanolia haihduttaen liuotin kullakin kerralla 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Saatu kiinteä aine otettiin sitten talteen  $25\text{ cm}^3$ :iin  $45^\circ\text{C}$ :eista etanolia, sekoitettiin 30 minuuttia, annettiin jäähtyä ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,39 g 7- $[2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-\{[5,6\text{-diokso-4-(2-glysyliamino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa

formiaattia olevana keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3700-2200, 1705, 1675, 1610, 1585, 1035, 930.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 3,2 - 3,6 (m, 8H,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  ja  $-\text{COCH}_2\text{N}$ ); 3,85 (s,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,12 (d, J = 4,  $H_6$ ); 5,68 (dd, J = 4 ja 9,  $H_7$ ); 6,35 (d, J = 16,  $-\text{CH=CH-}$ ); 6,75 (s, tiatsolin H); 7,15 (s, leveä,  $-\text{NH}_2$ ); 8,2 (s, formiaatin H); 8,6 (m,  $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ ); 9,54 (d, J = 9,  $-\text{NHCO-}$ ).

3- $\{[4-(2\text{-amino-etyyli)-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}\}$ -2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa}$  valmistettiin seuraavalla tavalla:

40°C:seen lämmitettyyn liuokseen, jossa oli 3,36 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\{$ 4-(2-t-butoksikarbonyyliamino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tiovinyyli $\}$ -7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa (valmistettu esimerkissä 28 kuvatulla tavalla) 45 cm<sup>3</sup>:ssä asetonitriiliä, lisättiin tipoitain 10 minuutin aikana 1,14 g p-tolueenisulfonihappohydraattia liuotettuna 15 cm<sup>3</sup>:iin asetonitriiliä. Sekoitettiin kaksi tuntia 40°C:ssa ja annettiin jäähtyä. Lisättiin 100 cm<sup>3</sup> puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitettiin kiivaasti tunti ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 2,73 g 3- $\{$ 4-(2-amino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tiovinyyli $\}$ -2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3250-2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,08 (m, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 3,63 ja 4,30 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,09 (t, J = 6, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 5,07 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, H<sub>7</sub>); 6,80 (s, H tiatsoli); 6,95 (s, COOCH<sub>3</sub>); 7,07 ja 7,13 (2 d, J = 16, -CH=CH-); 9,0 (d, J = 9, -NHCO-); 12,62 (s, leveä, -NH-triatsiini).

Sekoitettiin 60°C:ssa 3 1/2 tunnin ajan seosta, jossa oli 10,04 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 200 cm<sup>3</sup> dimetyyliformamidia, 3,46 g 4-(2-t-butoksikarbonyyliamino-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 2,1 cm<sup>3</sup> N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 800 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia, pestiin 400 cm<sup>3</sup>:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Tuote puhdistettiin kromatografisesti liuotettuna 50 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia 100 g Merck'in piihappogeeliä (0,06 - 0,2 mm) sisältävällä (pylvään



läpimitta 3 cm, korkeus 30 cm). Eluoiitiin 500 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50:50-seosta (tilavuussuhde), 500 cm<sup>3</sup>:llä 25:75-seosta (tilavuussuhde) ja 1,5 litralla etyyliasetaattia ja koottiin 125 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 9-12 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 7,69 g 2-bentsihydryylioksidikarbonyyli-3- $\left\{ \left[ 4-(2-t\text{-butoksidikarbonyyliamino-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli} \right] \right\}$ -2-tiovinyyli $\left\} \right\}$ -7- $\left[ 2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido} \right]$ -8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsabisyklo- $\left[ 4.2.0 \right]$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa ruskeana vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3380, 1795, 1715, 1690, 1590, 1520, 1495, 1445, 1205, 1160, 1040, 940, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,36 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,30 ja 4,65 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,38 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCO-); 3,94 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-); 4,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>ON=); 5,20 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 6,03 (dd, J = 4, H<sub>7</sub>); 6,70 (s, tiatsolin H); 6,86 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,94 (s, -COOCH<sub>3</sub>); 11,7 (s, laaja, -NH-triatsiini).

4-(t-butoksidikarbonyyliamino-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukeseen, jossa oli 0,92 g natriumia 40 cm<sup>3</sup>:ssä metanolia, lisättiin 20°C:ssa 9,37 g 4-(2-t-butoksidikarbonyyliaminoetyyli)-tiosemikarbatsidia ja tipoittain 10 minuutin aikana 5,4 g dietyylioksalaattia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä kolme tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja lisättiin siihen sitten 100 cm<sup>3</sup> vettä ja tipoittain 3 cm<sup>3</sup> väkevää kloorivetyhappoa, uutettiin seos kaksi kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, pestiin kaksi kertaa 50 cm<sup>3</sup>:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin talteen 65 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia, pantiin kiteytyminen alkuun ja jätettiin liuos kahdeksi tunniksi 20°C:seen ja suodatettiin se sitten, jolloin saatiin 4,59 g 4-(2-t-butoksidikarbonyyliamino-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia valkeina, 160°C:ssa sulavina kiteinä.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3380, 3150, 1685, 1640, 1545, 1370.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
1,45 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,32 (q, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 4,38  
(t, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 6,72 (d, J = 5, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ );  
12,3 (s, laaja, 1H,  $-\text{NH}$ -triatsiini).

4-(2-t-butoksykarbonyyliamino-etyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttären tunti 30 minuuttia seosta, jossa oli 22,53 g metyyli-N-(2-t-butoksykarbonyyli-etyyli)-ditiokarbamaattia, 90  $\text{cm}^3$  etanolia ja 4,4  $\text{cm}^3$  hydratsiinihydraattia. Liuos haihdutettiin sitten kuiviin 30°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja trituroitiin jäännös 100  $\text{cm}^3$ :llä dietyylieetteriä. Kiteytyminen alkoi tapahtua viiden minuutin kuluessa. Seos jätettiin tunniksi 20°C:seen, suodatettiin ja kuivatettiin. Saatiin 11,3 g 4-(2-t-butoksykarbonyyliamino-etyyli)-tiosemikarbatsidia heikosti ruusunpunaiseen vivahtavina valkeina kiteinä, jotka sulivat 85°C:ssa.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3450, 3350, 1700, 1620, 1545, 1510, 1390, 1370, 1250, 1225, 1160.

PMR-spektri (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,45 ja 3,80 (2t, J = 5, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ).

Liuokseen, jossa oli 17,62 g 2-t-butoksykarbonyyliamino-etyyliamiinia 110  $\text{cm}^3$ :ssä 95-%:ista etanolia, lisättiin 15,5  $\text{cm}^3$  trietyyliamiinia ja pitäen lämpötilaa 20-25°C:ssa, lisättiin tiipottain 10 minuutin aikana 6,65  $\text{cm}^3$  rikkihiiltä. Sekoitettiin tunti 30 minuuttia 22°C:ssa. Sitten lisättiin 6,85  $\text{cm}^3$  metyyli-jodidia ja sekoitettiin tunti 30 minuuttia 22°C:ssa. Seos haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jäännös otettiin talteen 200  $\text{cm}^3$ :iin etyyliasetaattia, pestiin kolme kertaa 100  $\text{cm}^3$ :llä vettä, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 23,2 g metyyli-N-(2-t-butoksykarbonyyliamino-etyyli)-ditiokarbamaattia keltaisena öljynä.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3440, 3370, 1700, 1505, 1430, 1380, 1370, 945.

PMR-spektri (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,50 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,65 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,50 ja 3,80 (2t, J = 5, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

2-t-butoksikarbonyyliamino-etyyliamiini valmistettiin N-t-butoksikarbonyyli-ftaalimidoetyyliamiinin hydratsinolyysillä:

Suspensioon, jossa oli 53,7 g N-t-butoksikarbonyyli-2-ftaalimido-etyyliamiinia  $540 \text{ cm}^3$ :ssä etanolia, lisättiin  $10,8 \text{ cm}^3$  hydratsiinin hydraattia ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 25 minuuttia. Seos jäähdytettiin sitten  $0^\circ\text{C}$ :seen ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 19,6 g N-t-butoksikarbonyyliamino-etyyliamiinia keltaisena öljynä.

IR-spektri ( $\text{CHCl}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3460, 3380, 3320, 1700, 1585, 1390, 1370, 1160, 490.

PMR-spektri (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,20 (s, leveä, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 2,80 (t, J = 5, 2H,  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ); 3,18 (t, J = 5, 2H,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ ); 5,50 (s, leveä, 1H,  $-\text{NHCO}-$ ).

#### Vertailuesimerkki 27

7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\int$ -2-karboksi-3- $\{$ 5,6-diokso-4-(2-metoksi-imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-l-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin valmistus

Keitettiin palautusjäähdyttämällä 24 tuntia seosta, jossa oli 2,9 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{$ 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-tia-l-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa,  $50 \text{ cm}^3$  tetrahydrofuraania ja 0,49 g metoksiamiinin hydrokloridia. Seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa, trituroitiin  $20 \text{ cm}^3$ :llä vettä, tuote suodatettiin, pestiin kaksi kertaa  $10 \text{ cm}^3$ :llä etanolia ja kuivattiin. Näin saatiin 0,92 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{$ 5,6-diokso-4-(2-metoksi-imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\int$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -8-okso-5-tia-l-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenia, joka oli isomeerien syn, E, syn ja anti, E, syn seos.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3700-2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950,  
745 ja 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
3,35 (s, 3H,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 3,70 ja 3,90 (2 d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
3,95 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,30 (d,  $J = 4$ , 1H, H asemassa 6); 5,88  
(dd,  $J = 4$  ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,95 ja 7,05 (2 d,  $J = 16$ ,  
2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 9,84 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,70 (s, 1H,  
 $=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$  tai  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).

OH

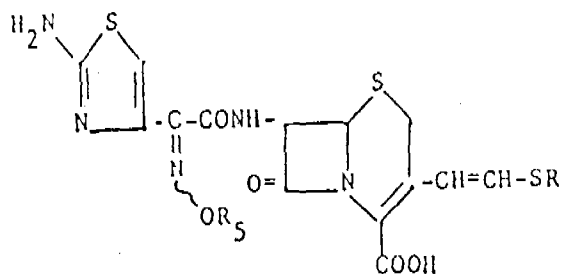
Sekoitettiin  $50^\circ\text{C}$ :ssa 30 minuutin ajan seosta, jossa oli  
0,85 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{$ 5,6-diokso-4-(2-metoksi-  
imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-  
tio-vinyyli $\}$ -7- $\{$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-  
asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenia  
(isomeerien syn, E, syn ja anti, E, syn seos),  $20 \text{ cm}^3$  muurahais-  
happoa ja  $15 \text{ cm}^3$  vettä. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin 6,5 Pa  
paineessa  $45^\circ\text{C}$ :ssa, jäännös otettiin talteen  $40 \text{ cm}^3$ :iin etanolia,  
joka haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa ja  
toistettiin tämä operaatio kaksi kertaa. Saatua keltainen kiinteä  
aine trituroitiin  $20 \text{ cm}^3$ :llä etanolia  $50^\circ\text{C}$ :ssa, annettiin seok-  
sen jäähtyä ja suodatettiin se. Näin saatiin 0,44 g 7- $\{$ 2-(2-ami-  
no-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\}$ -2-karboksi-3- $\{$ 5,6-  
diokso-4-(2-metoksi-imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-tri-  
atsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-  
 $\{$ 4.2.0 $\}$ -2-okteenia isomeerien syn, syn, E ja syn, anti, E seok-  
sena keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3700-2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
5,24 (d,  $J = 4$ , 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd,  $J = 4$  ja 9, 1H, H  
asemassa 7); 6,95 ja 7,10 (2 d,  $J = 16$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 9,77 (d,  
 $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

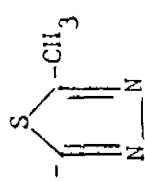
Vertailuesimerkit 28-58


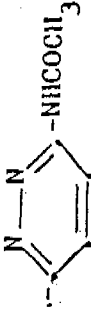
Analogisella tavalla menetellen käytettiin keksinnön mukaisia tuotteita yleisen kaavan:

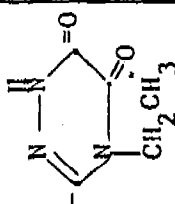
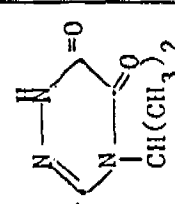


tuotteiden valmistamiseen.

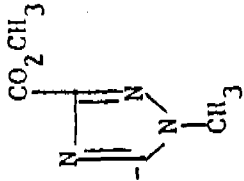
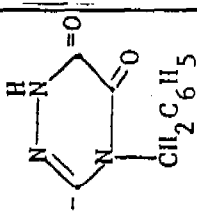
Vertaa oheiset taulukot

Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kenia	1) Infranaspektrin (KBr) tunnusmaisiet 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz cm <sup>-1</sup>
28	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>Yhdiste saatu formaattina</p> <p>1) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940.</p> <p>2) 3...3,70 (massiiv. 4H, -SCH<sub>2</sub>- kefalosporiini ja sivuketju); 3,87 (s, 3H, -O CH<sub>3</sub>); 5,15 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,65-5,72 (massiivinen, 2H, H kch.7 ja CHCOOH); 6,77 (s, tiatsolin 1H, H); 6,92 (AB, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
29	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{N} \end{array}$	-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945</p> <p>2) 1,90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,44 (t, 2H, &gt;N CH<sub>2</sub>-); 3,60 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCO-); 3,64 ja 3,76 (2d, J = 18, 2H, -S CH<sub>2</sub>-); 4,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,16 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,60 (s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 6,78 (s, tiatsolin 1H, H); 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CH S); 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,86 (t, J = 5, 1H, -NHCOCH<sub>3</sub>); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
30		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>2) 2,57 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,65 ja 3,95 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,23 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,75 (s, tiatsolin 1H, H); 7,04 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,36 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>

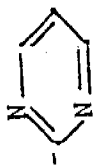
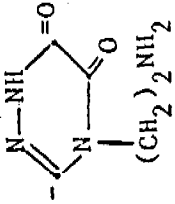
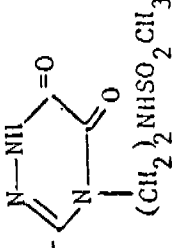
Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR, spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
31		-CH <sub>3</sub>	syn- iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3500, 2820, 2600, 1775, 1670, 1650, 1630, 1575, 1450, 1415, 1380, 1040, 940, 765</p> <p>2) 3,72 ja 3,95 (2d, J = 18, 2H, H asem. 4); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,76 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,15 (d, J = 17, 1H, -CII=CHS); 7,18 (s, 2H, amino) ; 7,44 (d, J = 16, 17, -CH=CHS) ; 7,75 ja 8,2 (d, t, 1H J = 8, pyridiinin H asem. 4) ; 8,50 (t, 1H, J = 4, pyridiinin H<sub>2</sub>) 9,50 (d, J = 9, 1H, -COMI).</p>
32		-CH <sub>3</sub>	syn- iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940</p> <p>2) 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CONH-) ; 3,72 ja 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,2 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,76 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,20 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,78 (d, J = 9, 1H, H pyridiinin asemassa 5) ; 8,12 (s, 1H, CH<sub>3</sub>COMI-) ; 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 8,27 (d, J = 9, pyridatsiinin 1H, H) ; 11,1 (s leveä, 1H, -CO<sub>2</sub>H).</p>

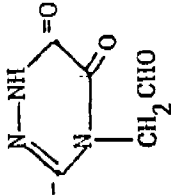
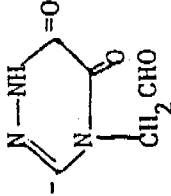
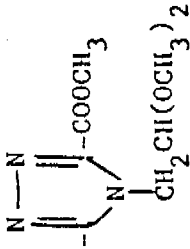
Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
33		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- neeri, E-muoto	1) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940 2) 1,22 (t, J = 7, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ; 3,65 ja 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 3,80 (q, J = 7, 2H, >NCH <sub>2</sub> -) ; 3,86 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,75 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, 3H, -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
34		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- neeri, E-muoto	1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950 2) 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) ; 3,64 ja 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) 3,85 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ) ; 4,42 (mt, 1H, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,93 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s, 3H, -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,55 (s, 1H, =NNHCO- tai =N-N=C-OH).

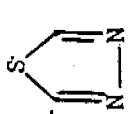
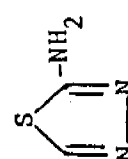
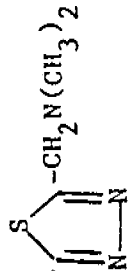


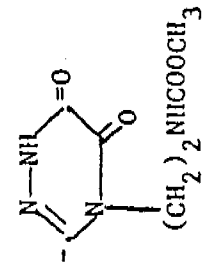
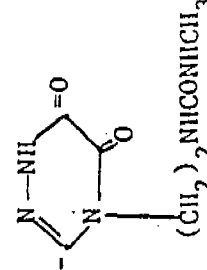
Esim	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemialla	1) Intrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
35		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945</p> <p>2) 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, &gt;NCH<sub>3</sub> tiatsoli); 5,20 (d, J = 9, 1H, H asem. 6); 5,79 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,74 (s, 1H, H tiatsoli), 6,98 ja 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-); 7,20 (s leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>).</p>
36		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945</p> <p>2) 3,58 ja 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,10 (s, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,75 (s, tiatsolin 1H, H); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,05 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20 (s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,69 (s, 1H, =NNHCO-).</p>

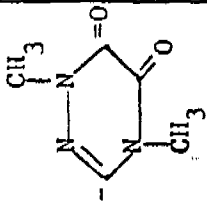
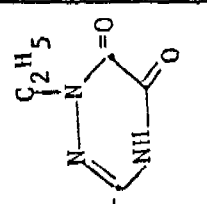
Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kenda	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
37		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 2,12 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>) ; 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH<sub>2</sub>S-CH<sub>3</sub>) ; 3,64 ja 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,0 (t, J = 7, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,73 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,92 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,15 (s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,61 (s, 1H, &gt;NNHCO-).</p>
38		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535, 1050, 950</p> <p>2) 3,62 ja 3,81 (2d, J = 18, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,97 (d, J = 3, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,17 (s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,64 (s, 1H, =NNHCO-).</p>

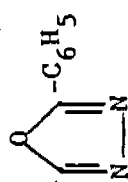
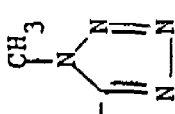
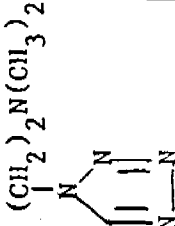
Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infranaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
39		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3320, 3200, 3100 ... 2100, 1770, 1665, 1560, 1040, 945, 770, 750 2) 3,72 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -kohd. 4); 3,86(s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ); 5,20 (d, J = 4, 1H, -H asem. 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, -H asem. 7); 6,74 (s, tiatsolisydämen 1H, -H); 7,12 ja 7,46 (2d, J = 16, 2H, trans -vinyyliprotonit); 7,14 (s, tiatsolisydämen 2H, -NH <sub>2</sub> ); 7,27 (leveä, pyrimidiinisydämen asemassa 1H, -H); 8,66 (d, J = 5, pyrimidiinisydämen 2H, -H kohd. 4 ja 6); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
40		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	Yhdiste saatu formaattina 1) 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930 2) 3,12 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ); 3,51 ja 3,60 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) 3,85 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ON=); 4,12 (t, J = 6, 2H, >NCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ); 5,12 (d, J = 4, 1H, H <sub>6</sub> ); 5,67 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H <sub>7</sub> ); 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-); 6,73 (s, tiatsolin 1H, H); 7,2 (s leveä, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 8,18 (s, formaatin 1H, H); 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-)
41		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 ja 945 2) 2,90 (s, 3H, -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,20 (mt, 2H, -CH <sub>2</sub> NH-); 3,61 ja 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -); 3,96 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ); 3,96 (t, J = 5, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -); 5,17 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,73 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,74 (s, tiatsolin 1H, H); 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,17 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusmaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, CF <sub>3</sub> COOD, δ ppm, J Hz
42		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3700, 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060, 1030 940</p> <p>2) 3,86 (s leveä, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,43 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>-) ; 5,18 (s leveä, 2H, &gt;N-CH<sub>2</sub>-) ; 5,35 (d, J = 4, 1H, H<sub>asem.</sub> 6) ; 5,88 (d, J = 4, 1H, H<sub>asem.</sub> 7) ; 7,24 ja 7,74 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 8,14 (s, tiatsolin 1H, H) ; 9,77 (s, 1H, -CHO-)</p>
43		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3700, 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045</p> <p>2) 3,77 ja 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 5,18 (s, 2H, &gt;N-CH<sub>2</sub>-) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H<sub>asem.</sub> 6) ; 6,02 (d, J = 4, 1H, H<sub>asem.</sub> 7) ; 6,84 ja 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-) ; 7,48 (s, tiatsolin 1H, H) ; 9,72 (s, 1H, -CHO-)</p>
44		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3430, 3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050, 945</p> <p>2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 4,21 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>) ; 4,29 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H<sub>asem.</sub> 6) ; 6,08 (d, J = 4, 1H, H<sub>asem.</sub> 7) ; 7,07 ja 7,95 (zd, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 7,48 (s, tiatsolin 1H, H)</p>

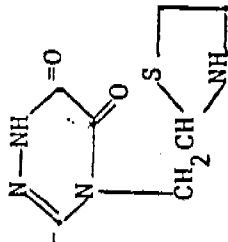
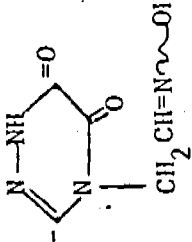
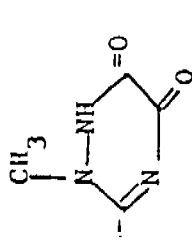
Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
45		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 2820, 1775, 1675, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750, 700 2) 3,68 ja 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,73 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,18...7,22 (massiv. 4H, -NH <sub>2</sub> - ja -CH=CH-) ; 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 9,60 (s, tiatsolin 1H, H)
46		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940 2) 3,83 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,76 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,74 (s, 1H, tiatsolin H) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,02 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s leveä, tiatsolin 2H, -NH <sub>2</sub> ) ; 7,48 (s leveä, 2H, -NH <sub>2</sub> tiadiatsoli) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
47		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	Yhdiste saatu formaattina 1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) ; 3,67 ja 3,92 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 3,88 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,28 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,76 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ) ; 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

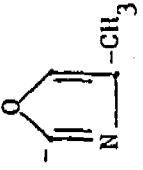
Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemialla	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
48		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945</p> <p>2) 3,55 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>) ; 3,62 ja 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85...3,93 (mt, 5H, =NOCH<sub>3</sub> ja &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,53 (s leveä, 1H, =NNICO-tai =N-C-OH)</p>
49		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 3,30 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>NH- ja &gt;NCH<sub>3</sub>-) ; 3,60 ja 3,78 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s leveä, 5H, =NOCH<sub>3</sub> ja &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,74 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,09 (t, J = 6, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,82 ja 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,52 (s, 1H, =N-NICO-tai =N-C-OH)</p>

Esiin	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 1) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
50		-CH <sub>3</sub>	syn- ja anti- iscnee- rien seos 50:50, E-muoto	<p>1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1670, 1575, 1530, 1030, 940</p> <p>2) syn-iscneeri, E-muoto</p> <p>3,35 ja 3,48 (2s, 2 x 3H, triatsiinin 2-CH<sub>3</sub>) ; 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,74 (s, 1H tiat-solin H), 6,95 ja 7,14 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,18 (s leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p> <p>anti-iscneeri, E-muoto</p> <p>3,35 ja 3,48 (2s, triatsiini 2 x 3H, 2 CH<sub>3</sub>) ; 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,98 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,95 ja 7,15 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,09 (s leveä, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>
51		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	<p>1) 3700, 2200, 1770, 1720, 1665, 1630, 1590, 1040, 945</p> <p>2) 1,25 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,71 ja 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,80...3,90 (massiiv. 5H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ja -OCH<sub>3</sub>) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,77 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,10 (s leveä, 2H, -CH=CH-) ; 7,20 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>

Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemialla	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat. cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ ppm, J Hz
52		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3400...2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710, 695 2) 3,68 ja 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -); 3,86 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ); 5,22 (d, 1H, H asem. 6); 5,82 (dd, 1H, H asem. 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin sydämen H); 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,18 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,83 (mt, 3H, -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> :n protonit p ja m); 8,0 (d, J = 7, 2H, -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> :n protonit o); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
53		-CH <sub>2</sub> CN	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380 2) 3,66 ja 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -); 4,02 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ); 5,0 (s, 2H, -OCH <sub>2</sub> -); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,89 (s, tiatsolin 1 H, H); 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
54		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	Yhdiste saatu formiaattina 1) 3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1615, 1530, 1035 2) 2,70 (s, 6H, -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2,75 (t, J = 7, 2H, -CH <sub>2</sub> N<); 3,85 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ); 3,95 (t, J = 7, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 5,16 (d, J = 4, 1H, H asem. 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asem. 7); 6,74 (s, tiatsolin 1H, H); 6,80 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,90 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)



Esim.	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tumnusmaisiet nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, CF <sub>2</sub> COOD, δ ppm, J Hz
55		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,40 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 6,04 (d, J = 4, H asem. 7) ; 7,25 ja 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 7,50 (s, tiatsolin 1H, H)
56		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meerin, E-muoto ja anti- isomee- rin, E-muoto, seos	1) 3700...3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2) 3,89 (s, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,39 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 6,04 (d, J = 4, 1H, H asem. 7) ; 7,28 ja 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 7,50 (s, tiatsolin 1H, H)
57		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3600, 2300, 1765, 1720, 1670, 1600, 1525, 1280, 1075, 1040, 930 2) 3,77 ja 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 4,0 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,41 (d, J = 4, 1H, H asem. 6) ; 6,0 (d, J = 4, 1H, H asem. 7) ; 7,50 (s, tiatsolin 1H, H)

Esim	R	R <sub>5</sub>	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm <sup>-1</sup> 2) PMR-spektri, 350 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, J Hz
58		-CH <sub>3</sub>	syn-iso- meeri, E-muoto	1) 3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700 2) 2,10 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ; 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,19 (d, 1H, H asem. 6) ; 5,78 (dd, 1H, H asem. 7) ; 6,74 (s, tiatsolisydämen 1H, H) ; 7,0 (d, J = 16, 1H, -C=C-HS-) ; 7,14 (d, J = 16, 1H, -CH=C-HS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ) ; 7,94 (s, oksatsolisydämen 1H, H) ; 9,72 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Edellä selitettyjen menetelmien avulla valmistetuista keksinnön mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa yleisen kaavan (XXVI) mukaisia yhdisteitä, joista puolestaan voidaan valmistaa yleisen kaavan (XXI) mukaisia yhdisteitä.

Vertailuesimerkki 59

Yleisen kaavan (XXI) mukaisten yhdisteiden valmistus yleisen kaavan (XXI) mukaisista yhdisteistä.

Liutettiin 2 cm<sup>3</sup>:iin pyridiiniä 52,4 mg 2-bentshydriylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo- $\sphericalangle$ 4.2.0 $\sphericalangle$ -2-okteenia. Liuos jäähdytettiin -15°C:seen, minkä jälkeen lisättiin 21 mg t-tolueenisulfonyylikloridia. Sekoitettiin viisi minuuttia -15°C:ssa ja sitten tunnin ajan -15 - 0°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 50 cm<sup>3</sup>:iin tislattua vettä. Uutettiin 50 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, ja pestiin orgaaninen faasi kahdesti 50 cm<sup>3</sup>:llä 0,1N kloorivetyhappoa ja sitten kahdesti 50 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä. Kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin liuotin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 66 mg 2-bentshydriylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sphericalangle$ 4.2.0 $\sphericalangle$ -2-okteenin Z- ja E-muotojen seosta oranssinvärisenä vaahtomaisena tuotteena.

Kromatografoimalla piihappogeelikromatolevyä käyttäen (eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuussuhde), saatiin erotetuksi kaksi muotoa:

Z-muotoa 10 mg:

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 1,49 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,36 ja 4,04 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,81 (dd, J = 4,5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO<sub>2</sub>-); 6,46 (d, J = 7, 1H, =CH-OSO<sub>2</sub>-); 6,89 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 7,77 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-asemassa).

E-muotoa 40 mg:

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1195, 1180, 1075, 935, 745.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)  
 1,48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,46 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,16 ja 3,81 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,8 (dd, J = 9 ja 4,5, 1H, H asemassa 7); 6,83 (d, J = 13, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$ ); 6,83 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,08 (d, J = 13, 1H,  $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$ ); 7,73 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto- asemassa).

Sekoitettiin 16 tuntia  $20^\circ\text{C}$ :ssa liuosta, jossa oli 4,06 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyyli-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta  $150\text{ cm}^3$ :ssä asetonitriiliä, 2,28 g:n kanssa p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Liuos konsentroidtiin  $100\text{ cm}^3$ :ksi 2,7 kPa paineessa, laimennettiin sitten  $150\text{ cm}^3$ :llä etyyliasettaattia, pestiin  $100\text{ cm}^3$ :llä 2-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja sitten kaksi kertaa  $150\text{ cm}^3$ :llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin 3,5 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta ruskeana kiinteänä aineena.

Liuokseen, joka jäädytettiin  $-10^\circ\text{C}$ :seen, ja jossa oli 1,56 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta  $40\text{ cm}^3$ :ssä metyleenikloridia, lisättiin 0,272 g trietyyliamiinia ja tämän jälkeen 0,433 g 2-tienyyli-asetyylikloridia ja otettiin reaktioseos jäädytyskylvystä. Tämän jälkeen sekoitettiin kaksi tuntia  $20^\circ\text{C}$ :ssa, pestiin seos vuoron perään  $40\text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbonaatin 5-%:ista vesiliuosta,  $40\text{ cm}^3$ :llä 1N kloorivetyhappoa ja  $40\text{ cm}^3$ :llä vettä, kuivatettiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin  $20^\circ\text{C}$ :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin  $30\text{ cm}^3$ :iin sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 50:50 tilavuusosaa ja liuos kromatografoidtiin kolonnissa, jossa oli 200 g piihappogeeliä (Merck 0,04 - 0,06 mm), ja jonka halkaisija oli 5 cm ja korkeus 28 cm. Eluoidtiin kolmella litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 50:50 tilavuusosaa, 40 kPa paineessa ja otettiin eluaatti talteen  $60\text{ cm}^3$ :n fraktioina.

Fraktiot 9-15 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 0,60 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin Z-muotoa.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3400, 1805, 1725, 1685, 1510, 1500, 1450, 1380, 1195, 1180, 1060, 610.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,67 ja 3,92 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ); 3,83 ja 3,92 (2 d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ); 4,95 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,16 (d, J = 7, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$ ); 6,65 (d, J = 7, 1H,  $=\text{CHOSO}_2-$ ); 6,86 (s, 1H,  $\text{>CHOCO}-$ ); 6,96 (mt, 2H, H tiofeenin asemassa 3 ja 4); 7,83 (d, J = 8, 2H, H tosyylin ortoasemassa); 8,48 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Fraktiot 16-32 haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 0,8 g saman tuotteen E-muotoa.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3310, 1795, 1710, 1670, 1540, 1500, 1450, 1375, 1195, 1180, 1075, 745, 700, 615, 550.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) 2,43 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,54 ja 4,36 (2d, J = 17,5, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,83 ja 3,92 (2 d, J = 14, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ); 4,95 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (d, J = 13, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$ ); 6,91 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 6,97 (mt, 2H, H tiofeenin asemassa 3 ja 4); 7,37 (d, 1H, tiofeenin asemassa 5); 7,48 (d, J = 8, 2H, H tosyylin meta-asemassa); 7,84 (d, J = 8, 2H, H tosyylin orto-asemassa); 8,53 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

a) Liuokseen, joka jäähdytettiin -10°C:seen, ja jossa oli 0,58 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin Z-muotoa 10  $\text{cm}^3$ :ssä metyleenikloridia ja 0,328  $\text{cm}^3$ :ssä dimetyyliasetamia, lisättiin 0,144  $\text{cm}^3$  fosfori trikloridia ja sekoitettiin 50 minuuttia samassa lämpötilassa. Reaktioseos otettiin 150  $\text{cm}^3$ :iin etyyliasetaatia, pestiin kahdesti 80  $\text{cm}^3$ :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 3,5  $\text{cm}^3$ :iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 80:20 tilavuusosaa ja

kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 25 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja jonka halkaisija oli 2,5 cm, korkeus 20 cm. Eluointiin 200 cm<sup>3</sup>:llä edellä mainittua seosta ja poistettiin ensimmäinen 50 cm<sup>3</sup>:n fraktio. Seuraava 150 cm<sup>3</sup>:n suuruinen fraktio haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 0,42 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa kermanvärisenä vaahtona.

Rf = 0,72 piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos, 1:4 tilavuusosaa.

2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa valmistettiin esimerkissä 25 selitetyllä tavalla.

Saatettiin keskenään kosketukseen 30 minuutin ajaksi 4°C:ssa 0,42 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-6-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa ja 10 cm<sup>3</sup> trifluorietikkahappoa. Haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin 150 cm<sup>3</sup>:iin natriumbikarbonaatin 1-%:ista vesiliuosta ja pestiin 150 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia. Vesifaasi lisättiin 150 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaattia ja tehtiin sekoittaen happameksi kloorivetyhapon 1N liuoksella siten, että pH arvo oli lähellä 2. Dekantoitiin, pestiin etyyliasetaattifaasi 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös trituroitiin 20 cm<sup>3</sup>:ssä dietyylieetteriä, minkä jälkeen suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 90 mg 2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa kermanvärisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 2700, 2200, 1775, 1715, 1670, 1520, 1375, 1190, 1180, 815, 760, 550.

PMR-spektrissä (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) havaitaan erikoisesti seuraavat signaalit: 6,12 (d, J = 7, -CH=CHOSO<sub>2</sub>-); 6,62 (d, J = 7, =CHOSO<sub>2</sub>).

b) Menettelemällä, kuten edellä kohdassa a, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,78 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tial-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa, saatiin piihappogee- lillä suoritettun suodatuksen jälkeen 0,60 g 2-bentshydriyoksi- karbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyy- li)-5-tial-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa kermanväri- senä jauheena.

Rf = 0,70, piihappogeeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 1:4 tilavuusosaa.

Menettelemällä, kuten edellä kohdassa a, mutta käyttämäl- lä lähtöaineena 600 mg 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-7- (2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tial-atsabi- syklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa, saatiin 70 mg 2-karboksi-8- okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tial- atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa kermanvärisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$  3380, 2700, 2200, 1775, 1715, 1675, 1525, 1370, 1190, 1180, 815, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) havaittiin seuraavat pääsignaalit: 2,43 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,65 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,65 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$ ); 7,17 (d, J = 9,  $=\text{CHOSO}_2-$ ).

#### Vertailuesimerkki 60

Esimerkin 3 mukaisen tuotteen käyttäminen

Liuotettiin 10,15 g esimerkin 3 mukaista tuotetta 100  $\text{cm}^3$ :iin vedetöntä pyridiiniä ja liuos jäädytettiin  $-10^\circ\text{C}$ :seen. Lisättiin sekoittaen 15 minuutin kuluessa tiputtaen 1,57 g asetyyliklori- dia  $-10^\circ\text{C}$ :ssa. Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia  $0-13^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen seos haihdutettiin kuiviin 1,4 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös laimennettiin 150  $\text{cm}^3$ :llä etyyliasetaattia ja 100  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä. Vesifaasi dekantoitettiin ja uutettiin 150  $\text{cm}^3$ :llä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pes- tiin 100  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä, kahdesti 100  $\text{cm}^3$ :llä kloorive- tyhapon 1N vesiliuosta ja 50  $\text{cm}^3$ :llä tislattua vettä. Kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin 2,7 kPa paineessa  $30^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös liuotettiin uudelleen 200  $\text{cm}^3$ :iin metyleenikloridia. Saatuun liuokseen lisättiin 100 g piihappogeeeliä

(0,56 - 0,2 mm), ja liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatu jauhe pantiin kolonnin päähän (halkaisija 4,5 cm), jossa kolonnissa oli 200 g piihappogeeliä (0,56 - 0,2 mm). Elu-  
oitiin 500 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaat-  
in seosta, 90:10 tilavuusosaa. Tämän jälkeen elu-  
oitiin kolmella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaat-  
in seosta, 80:20 tilavuusosaa ja eluaatti otettiin talteen 100 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 6-14 yh-  
distettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 3,35 g oranssinväristä vaahtoa. Tämä vaahto liuotettiin seokseen, jossa oli 75 cm<sup>3</sup> sykloheksaania ja 13 cm<sup>3</sup> etyyliasetaat-  
tia. Liuos jäähdytettiin 4°C:seen, jolloin erottui kiteitä, jotka kuivattiin ja pestiin 10 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaat-  
in seosta, 90:10 tilavuusosaa ja tämän jälkeen 10 cm<sup>3</sup>:llä syklo-  
heksaania ja kuivattiin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa. Tällöin saa-  
tiin 2,3 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydryylioksidikarbonyyli-  
7-t-butoksidikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-  
okteenin E-isomeeriä kellertävänkeltaisina kiteinä.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup> 3420, 1780, 1765, 1720, 1635, 1500, 1450, 1395, 1370, 1200, 605.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); 2,15 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 3,57 (AB, J = 17, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H asemassa 5); 5,62 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 5,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 6,95 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-); 7,02 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-O-); 7,64 (d, J = 14, 1H, =CH-O-).

Emäliuoksista saatiin 1,25 g edellä esitetyn tuotteen ja sen Z-isomeerin seosta keltaisena vaahtona.

Uudelleen kromatografoimalla tämä tuote, saatiin eristetyk-  
si Z-isomeeri:

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); 2,11 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 3,25 ja 3,32 (AB, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,25 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 5,62 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,01 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-O-); 6,96 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-); 7,10 (d, J = 7, 1H, =CH-O-).

Fraktiot 15-31 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 3,68 g keltaista



vaahtoa, joka oli 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2- ja -3-okteenien Z- ja E-isomeerien seosta.

Sekoitettiin 16 tuntia 20°C:ssa seosta, jossa oli 1,65 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa, joka oli valmistettu esimerkissä 5 selitetyllä tavalla, 1,14 g monohydratoitua p-tolueenisulfonihappoa ja 50 cm<sup>3</sup> asetonitriiliä. Seos liuotettiin 50 cm<sup>3</sup>:iin natriumbikarbonaatin 5-%:ista liuosta, uutettiin 50 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia, erotettiin orgaaninen faasi ja pestiin se kahdesti 20 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 1,26 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa tummanpunaisena öljynä.

Rf = 0,62, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina etyyliasetaatte.

Liuokseen, joka jäädytettiin -10°C:seen, ja jossa oli 2,3 g raakaa 3-(2-asetoksi-vinyyli)-7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa 40 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, jossa oli 0,71 cm<sup>3</sup> trietyyliamiinia, lisättiin kerrallaan 0,63 cm<sup>3</sup> 2-tienyyli-asetyylikloridia. Sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa, laimennettiin seos 100 cm<sup>3</sup>:llä metyleenikloridia, pestiin 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 20 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin 5-%:ista vesiliuosta, 20 cm<sup>3</sup>:llä 1N kloorivetyhappoa ja 40 cm<sup>3</sup>:llä vettä, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Tuote liuotettiin 20 cm<sup>3</sup>:iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatte seosta, 50:50 tilavuusosaa, ja liuos kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 50 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja jonka halkaisija oli 2,5 cm ja korkeus 43 cm. Eluoiitiin 700 cm<sup>3</sup>:llä samaa liuotinseosta ja otettiin eluaatti talteen 30 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 6 ja 7 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,60 g kermanväristä vaahtoa.

Tämä vaaho liuotettiin kuumana 2 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaat-  
tia, laimennettiin 2 cm<sup>3</sup>:llä sykloheksaania ja annettiin kiteytyä.  
Suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,59 g 3-(2-asetok-  
si-vinyyli)-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-  
asetamido)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa.

Epästabiili sulamispiste (Kofler) 180°C.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3400, 3340, 1780, 1760, 1715, 1680, 1630, 1505, 1370, 1195.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm:ina, J hertseinä)  
2,15 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 3,45 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 2H,  
-CH<sub>2</sub>CO-); 5 (d, J = 5, 1H, H asemassa 6); 5,83 (dd, J = 9 ja 5,  
1H, H asemassa 7); 6,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H,  
(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-); 6,95 - 7,05 (mt, 2H, tiofeenin 3- ja 4-asemassa);  
7 (d, J = 13, -CH=CH-O-); 7,59 (d, J = 13, =CH-O-).

Sekoitettiin kaksi tuntia 4°C:ssa liuosta, jossa oli 0,78 g  
3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-7-(2-  
tienyyli-asetamido)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muo-  
toa 8 cm<sup>3</sup>:ssä trifluorietikkahappoa ja 0,8 cm<sup>3</sup>:ssä anisolia.  
Haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jäännös tritu-  
roitiin 20 cm<sup>3</sup>:ssä dietyylieetteriä, suodatettiin ja kuivattiin.  
Saatiin 0,48 g raakaa ruskeaa kiintää tuotetta.

Tämä tuote puhdistettiin liuottamalla se 200 cm<sup>3</sup>:iin nat-  
riumbikarbonaatin 1-%:ista vesiliuosta, minkä jälkeen pestiin  
kahdesti 20 cm<sup>3</sup>:llä dietyylieetteriä, tehtiin happameksi pH-ar-  
voon 2 kloorivetyhapon 1N liuoksella ja uutettiin kolmesti  
15 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi erotettiin ja kui-  
vattiin natriumsulfaatin avulla, minkä jälkeen jäännös haihdutet-  
tiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 0,18 g  
3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-  
5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa kermanvärisenä  
jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3320, 1775, 1760, 1670, 1640, 1530, 1370, 1200, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
2,18 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 3,65 ja 3,82 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,66 (dd, J = 4 ja 9, 1H,  
H asemassa 7); 6,33 (d, J = 4, H tiofeenin asemassa 5); 6,81 (d,

J = 13, 1H, -CH=CH-O-); 6,94 (mt, 2H, H tiofeenin asemassa 3 ja 4); 7,68 (d, J = 13, 1H, =CH-O-); 9,12 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Vertailuesimerkki 61

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-(t-butoksiokarbonyyli-D, $\alpha$ -fenyyliglysyliamino)-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Menettelemällä, kuten vertailuesimerkissä 1, mutta käyttämällä lähtöaineena 63,8 g edellä esimerkissä 2 selitetyissä olosuhteissa valmistettua ruskeaa vaahtoa ja 20,5 g tosylikloridia 180 cm<sup>3</sup>:ssä pyridiiniä, saatiin 68 g seosta, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-(D, $\alpha$ -t-butoksiokarbonyyliamino-fenyli-asetamido)-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z- ja E-muotoja.

Liukseen, joka oli jäädytetty -5°C:seen, ja jossa oli 14,3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-(t-butoksiokarbonyyli-D, $\alpha$ -fenyyliglysyliamino)-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2- tai -3-okteenin E- ja Z-muotojen seosta 120 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, lisättiin tiputtaen ja sekoittaen 30 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 3,66 g m-klooribentsoehappoa 30 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia. Tämän jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen pestiin kahdesti 250 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin 2-%:ista vesiliuosta ja kolmesti 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, kuivatettiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Saatiin 15 g jäännöstä, joka kiinnitettiin 50 g:aan piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm) ja jauhe pantiin kolonniin, jossa oli 250 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), jonka kolonnin korkeus oli 30 cm ja halkaisija 4,5 cm. Kolonnia käsiteltiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 80:20 tilavuusosaa. Eluointiin vuoron perään litralla samaa seosta ja kahdella litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 60:40 tilavuusosaa ja eluaatti otettiin talteen 200 cm<sup>3</sup>:n fraktioina.

Fraktiot 8-12 haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 8,9 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-(t-butoksiokarbonyyli-D, $\alpha$ -fenyyliglysyliamino)-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä)

E-muoto: 1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,45 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,49 ja 4,34 (2 d, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,93 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,37 (d, J = 8,  $\text{>CHC}_6\text{H}_5$ ); 5,97 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (d, 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$ ); 6,91 (s, 1H,  $\text{COOCH}$ ); 8,38 (d, J = 8, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 7,83 (d, J = 8, 2H, H tosyylin orto-ase-  
massa).

Z-muoto: 2,40 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,62 ja 3,85 (2 d, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,98 (d, J = 4, H asemassa 6); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, H asemassa 7); 6,14 (d, J = 6, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHSO}_2-$ ); 6,64 (d, J = 6, 1H,  $=\text{CHOSO}_2-$ ).

#### Vertailuesimerkki 62

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-mesylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liutettiin edellä selitetyissä olosuhteissa 12,9 g enamiinin happohydrolyysin tuloksena saatua tuotetta 50  $\text{cm}^3$ :iin pyridiiniä. Jäähdytettiin  $-7^\circ\text{C}$ :seen ja lisättiin sekoittaen 2,4  $\text{cm}^3$  metaanisulfokloridia. Sekoitettiin 1 1/2 tunnin ajan  $-10^\circ\text{C}$ :ssa ja tunnin ajan  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Seos kaadettiin 500  $\text{cm}^3$ :iin jäävettä, suodatettiin, pestiin sakka 50  $\text{cm}^3$ :llä vettä, minkä jälkeen sakka liutettiin 250  $\text{cm}^3$ :iin etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi pestiin kahdesti 100  $\text{cm}^3$ :llä 1N kloorivetyhappoa ja kahdesti 100  $\text{cm}^3$ :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Jäännös otettiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seokseen (80:20 tilavuusosaa) ja liuos kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 100 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm) ja jonka halkaisija oli 2,8 cm, korkeus 42 cm. Eluoiitiin kolmella litralla edellä mainittua seosta ja eluaatti otettiin talteen 100  $\text{cm}^3$ :n fraktioina. Fraktiot 9-21 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa  $20^\circ\text{C}$ :ssa. Saatiin 5,7 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-mesylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia keltaisena vahtona, joka oli E- ja Z-muotojen seosta.

Kiteyttämällä 15 cm<sup>3</sup>:stä dietyylieetteriä, saatiin 1,85 g keltaista kiteistä tuotetta, jonka rakenne vastasi E-isomeerin rakennetta.

IR-spektri (CHBr<sub>3</sub>), tunnusomaiset absorptiovyöt cm<sup>-1</sup>  
3420, 1790, 1720, 1510, 1380, 1370, 1185, 1085, 770.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä)  
1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); 3,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-); 3,48 ja 3,57 (2 d, J = 17,5, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 5,02 (d, J = 5, 1H, H asemassa 6); 5,25 (d, J = 9, -CONH-); 5,66 (dd, J = 5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,94 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 6,96 ja 7,04 (2 d, J = 13, 2H, -CH=CH-).

#### Vertailuesimerkki 63

3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Hydrolysoitiin 42 g esimerkissä 1 selitetyllä tavalla valmistettua 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa seoksessa, jossa oli 770 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuraania, 391 cm<sup>3</sup> tislattua vettä ja 39,1 cm<sup>3</sup> puhdasta muuraishaappoa, soveltamalla esimerkissä 1 selitettyä menetelmää. Täten saatiin 39,1 g oranssinruskeaa vaahtoa, joka liuotettiin uudelleen 385 cm<sup>3</sup>:iin pyridiiniä. Liuos jäädytettiin -10°C:seen ja siihen lisättiin tiputtaen 15 minuutin kuluessa 6,04 cm<sup>3</sup> asetyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia -10°C:ssa ja sitten 2 1/2 tuntia -10 - +20°C:ssa, minkä jälkeen seos kaadettiin kolmeen litraan jää-vesiseosta. Sakka erotettiin linkoamalla, pestiin kahdesti litralla tislattua vettä ja liuotettiin tämän jälkeen uudelleen 1 050 cm<sup>3</sup>:iin metyleenikloridia. Orgaaninen liuos pestiin litralla tislattua vettä ja kahdesti 200 cm<sup>3</sup>:llä 1N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuos haihdutettiin osittain 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa jäännöstilavuuteen 700 cm<sup>3</sup>. Jäädytettiin -10°C:seen ja lisättiin tiputtaen 20 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 12,8 g m-klooribentsoehappoa 380 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 40 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen se pestiin kahdesti 200 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin

kyllästettyä vesiliuosta ja 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä. Tämän jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin, liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 41,3 g ruskeaa vaahtoa, joka kiinnitettiin 200 g:aan pihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja pantiin kolonniin, jonka halkaisija oli 5 cm ja jossa oli 400 g pihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm) sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksessa (70:30 tilavuusosaa). Tämä seos eluoiitiin 1,7 litralla em. seosta ja eluaatti otettiin talteen 300 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 21-29 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 13,2 g jäännöstä. Jäännös trituroitiin 100 cm<sup>3</sup>:llä isopropylioksidiä ja kiinteä tuote lingottiin ja kiteytettiin uudelleen 50 cm<sup>3</sup>:stä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 70:30 tilavuusosaa. Täten saatiin 7,8 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa valkoisina kiteinä. Sp. 210°C.

R<sub>f</sub> = 0,38 pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cp); 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-); 3,24 ja 3,96 (2 d, J = 19, 2H, -S(O)-CH<sub>2</sub>-); 4,53 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,72 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 5,74 (d, J = 9, 1H, >NH); 6,94 (s, 1H, -COOCH); 7,30 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OCO-); 7,60 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OCO-).

Eluoiitiin tämän jälkeen fraktioista 30-56 7,5 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenien E- ja Z-muotojen seosta.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm:ina, J hertseinä) Z-isomeerille havaittiin mm. seuraavat signaalit: 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-); 3,41 ja 4,30 (2 d, J = 21, 2H, -S(O)CH<sub>2</sub>-); 6,95 (d, J = 10, 1H, -CH=CHOCO-); 7,58 (d, J = 10, 1H, -CH=CHOCO-).

Vertailuesimerkki 64

2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7-2- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ 7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2- ja -3-okteenin valmistus

Esimerkin 5 mukaista tuotetta voidaan käyttää seuraavasti:

Liuos, jossa oli 0,833 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ 7-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenia ja 0,228 p-tolueenisulfonyylikloridia 16 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, jäädytettiin jääkylvyssä 3<sup>o</sup>C:seen. Liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 0,155 cm<sup>3</sup> trietyyliamiinia 8 cm<sup>3</sup>:ssä metyleenikloridia, minkä jälkeen liuoksen annettiin olla vielä 20 minuuttia 3<sup>o</sup>C:ssa. Tämän jälkeen lämpötilan annettiin 30 minuutin kuluessa nousta noin 20<sup>o</sup>C:seen. Reaktioseos pestiin nyt kahdesti 20 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30<sup>o</sup>C:ssa. Jäännös liuotettiin 2 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasetaatia ja suodatettiin, jolloin läsnä oli aktiivihiihtä, laimennettiin 15 cm<sup>3</sup>:llä isopropyylioksidia ja suodatettiin. Saatiin 0,550 g sakkaa, jossa seoksena pääasiallisesti oli 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ 7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

PMR-spektrin (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina, J hertseinä) tunnusomaiset absorptiovyöt: 3,37 ja 3,49 (AB, J = 19, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-sefeemi); 5,07 (d, J = 4, H asemassa 6); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, H asemassa 7); ja 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\int$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ 7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -3-okteenin syn-isomeerin E-muotoa:

PMR-spektrin (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm:ina) tunnusomaiset absorptiovyöt: 5,07 (s, 1H, H asemassa 7); 5,32 (d, J = 4 Hz, H asemassa 6); 5,68 (dd, J = 4 ja 9 Hz, H asemassa 7); 6,19 (s, 1H, H asemassa 4).

Vertailuesimerkki 65

2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 10 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-oksoetyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenia ja 3,14 g p-tolueenisulfonyylikloridia 80 cm<sup>3</sup>:ssä tetrahydrofuraania, jäähdytettiin -10°C:seen ja käsiteltiin sitten 2,1 cm<sup>3</sup>:llä trietyyliamiinia, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 2 1/2 tuntia 10-20°C:ssa. Tämän jälkeen seos laimennettiin 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasetaattia. Täten saatu liuos pestiin vuoron perään kahdesti 150 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä ja sitten 200 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen dekantoitiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Saatu jäännös haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa ja suodatettiin piihappogeeliä (0,067 - 0,2 mm) sisältävässä kolonnissa, jonka korkeus oli 40 cm ja halkaisija 4 cm. Eluenttina käytettiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 1:1 tilavuusosaa. Eluaatti otettiin talteen 125 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 2-7 yhdistettiin ja haihdutettiin 4 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 9 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/-2-okteenin E- ja Z-muotojen 2:1 seosta. Tämä tuote liuotettiin 60 cm<sup>3</sup>:iin kuivaa metyleenikloridia. Liuos jäähdytettiin -10°C:seen, minkä jälkeen viiden minuutin kuluessa lisättiin liuos, jossa oli 2,25 g 85-%:ista metaklooriperbentsoehappoa 25 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa metyleenikloridia. Reaktioseos sai olla 30 minuuttia -10°C:ssa, minkä jälkeen se suodatettiin ja suodos pestiin 150 cm<sup>3</sup>:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 100 cm<sup>3</sup>:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Liuotin haihdutettiin kuiviin 8 kPa paineessa 40°C:ssa ja jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jonka korkeus oli 40 cm ja halkaisija 6 cm ja jossa oli piihappogeeliä (0,04 - 0,06 mm). Eluoiitiin 4,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 25:75 tilavuusosaa 50 kPa paineessa ja eluaatti otettiin talteen 120 cm<sup>3</sup>:n fraktioina. Fraktiot 21-24 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa,



jolloin saatiin 315 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin E- ja Z-muotojen 70:30 seosta kiinteänä tahnana.

IR-spektri ( $\text{CHBr}_3$ ), tunnusomaiset absorptiovyöt  $\text{cm}^{-1}$   
3340, 1790, 1720, 1190, 1175, 1070, 1050, 550.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina hertseinä)

a) E-isomeeri

2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -); 2,77 ja 3,45 (2 d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SOCH}_2-$ ); 3,50 (d,  $J = 12$ , 1H, NH); 3,52 (d,  $J = 4$ , 1H, H asemassa 6); 4,84 (dd,  $J = 4$  ja 12, 1H, H asemassa 7); 6,75 ja 6,90 (2 d,  $J = 12$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ); 6,88 (s, 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}$ ); 7,2 - 7,60 (aromaattiset).

b) Z-isomeeri

2,42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,02 ja 3,75 (2 d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SOCH}_2-$ ); 3,49 (d,  $J = 4$ , 1H, H asemassa 6); 3,50 (d,  $J = 12$ , 1H,  $\text{>NH}$ ); 4,84 (dd,  $J = 4$  ja 12, 1H, H asemassa 7); 6,23 ja 6,31 (2 d,  $J = 7$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ); 6,85 (s, 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}$ ); 7,2 - 7,60 (aromaattiset).

Liuokseen, jossa oli 23,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin E-muotoa  $500 \text{ cm}^3$ :ssä etyyliase-taattia, lisättiin  $250 \text{ cm}^3$  1N kloorivetyhappoa ja sekoitettiin 90 minuuttia  $25^\circ\text{C}$ :ssa. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin kolmesti  $250 \text{ cm}^3$ :llä tislattua vettä,  $100 \text{ cm}^3$ :llä natriumbikarbo-naatin kyllästettyä vesiliuosta ja  $250 \text{ cm}^3$ :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin natrium-sulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 5,4 kPa paineessa  $40^\circ\text{C}$ :ssa. Täten saatiin 21 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-3-(2-oksoetyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenia oranssinvärisenä vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm:ina,  $J$  hertseinä)

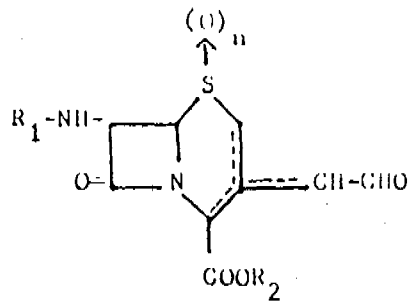
2,99 (d,  $J = 9$ , 1H,  $\text{>NH}$ ), 3,07 ja 3,33 (2 d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,50 (AB,  $J = 14$ , 2H,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4,30 (d,  $J = 4$ , 1H, H asemassa 6); 4,75 (dd,  $J = 4$  ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,82 (s, 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 7,20 - 7,60 (signaalit yhtyneet, 25H, aromaattiset); 9,46 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ).

Liuokseen, jossa seoksena oli 21,8 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-

/4.2.07-2-okteenin (40 %) ja sen 3-okteenin isomeeriä (60 %) 120 cm<sup>3</sup>:ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 80°C:seen lämmittäen 10,8 cm<sup>3</sup> t-butoksi-bis-dimetyyliaminometaania. Reaktioseos pidettiin viisi minuuttia 80°C:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin 500 cm<sup>3</sup>:iin etyyliasettaattia. Lisättiin 250 cm<sup>3</sup> tislattua vettä, sekoitettiin, dekantoitiin orgaaninen faasi, joka pestiin kolmesti 250 cm<sup>3</sup>:llä tislattua vettä, minkä jälkeen kuivatettiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin 5,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös tutkittiin ohutlevykromatografoimalla, jolloin todettiin lähtöyhdisteen olevan muuttumattomana läsnä. Tämä yhdiste liuotettiin uudelleen 100 cm<sup>3</sup>:iin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, liuos lämmitettiin 80°C:seen typpikaasussa ja pidettiin viisi minuuttia tässä lämpötilassa sen jälkeen, kun oli lisätty 6 cm<sup>3</sup> t-butoksi-bis-dimetyyliamino-2-metaania. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin 500 cm<sup>3</sup>:llä etyyliasettaattia ja käsiteltiin edellä selitetyllä tavalla. Saatiin 24 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentsihydryylioksidikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.07-2-okteenin E-muotoa.

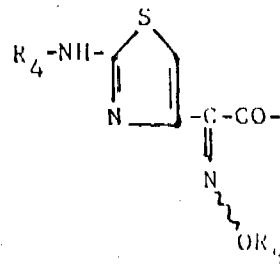
## Patenttivaatimukset:

1. Uusi kefalosporiini, t u n n e t t u siitä, että sen yleinen kaava on

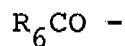


jossa kaavassa  $n = 0$  tai  $1$ ,

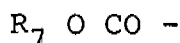
a) symboli  $R_1$  tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



(syn- tai anti-muotona) (jossa kaavassa  $R_4$  on suojaradikaali ja  $R_5$  on vetyatomi, alkyyli-, vinyyli- tai syaanometyyliradikaali, tai suojaryhmä), bentshydryyli- tai trityyliradikaali, seuraavan yleisen kaavan mukainen asyyiliradikaali

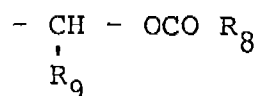


jossa kaavassa  $R_6$  on vetyatomi tai alkyyliradikaali (joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai fenyyli- tai fenoksiradikaalilla), tai fenyyiliradikaali, seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



<<{jossa kaavassa  $R_7$  on haaraketjuinen substituoidun alkyyliradikaali tai suora- tai haaraketjuinen alkyyliradikaali, jossa on yksi tai useampia substituentteja [jotka on valittu halogeeniatomien ja syaano-, trialkyylisilyyli-, fenyyli- ja substituoidun fenyyiliradikaalin joukosta (substituoitu yhdellä tai useammalla alkyylioksi-, nitro- tai fenyyiliradikaalilla)], vinyyli-, allyyli- tai kinolyyliradikaali}>>, tai nitrofenyylitioradikaalia, tai  $R_1\text{NH-}$  on korvattu metyleeni-iminoradikaalilla, jossa metyleeniradikaali on substituoitu dialkyyliamino- tai aryyli-ryhmällä (joka puolestaan mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla metoksi- tai nitroradikaalilla), ja

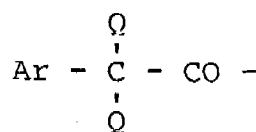
symboli  $R_2$  tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista, entsymaattisesti helposti poistettavaa radikaalia:



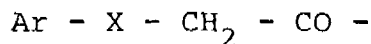
(jossa kaavassa  $R_8$  tarkoittaa alkyyliradikaalia tai sykloheksyyiliradikaalia ja  $R_9$  tarkoittaa vetyatomia tai alkyyliradikaalia) tai suojaradikaalia, joka on valittu metoksimetyyli-, t-butyyli-, bentsihydryyli-, p-nitrobentsyyli- tai p-metoksibentsyyiliradikaalin joukosta, tai

b) symboli  $R_1$  tarkoittaa alkanyyliradikaalia, jossa on 1-8 hiiliatomia, alkanyyliradikaalia, jossa on 2-8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu kloori- tai bromiatomeilla,

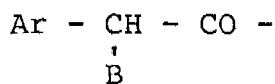
seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyiliradikaalia



jossa kaavassa kumpikin Q on H tai metyyli, ja Ar tarkoittaa tienyyli-2-, tienyyli-3-, furyyli-2-, furyyli-3-, pyrrolyyli-2-, pyrrolyyli-3- tai fenyyli- tai fenyyli- tai fenyyli-<sup>1</sup> radikaalia [joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomeilla tai hydroksi-, alkyyli- tai alkyyli- radikaaleilla (joissa on 1-3 hiiliatomeja) tai alkyylioksiradikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomeja), joista vähintään yksi sijaitsee fenyylin meta- tai para-asemassa<sup>7</sup>, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli- radikaalia



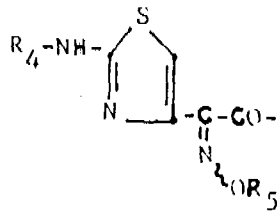
jossa kaavassa X on happi tai rikki ja Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, tai X tarkoittaa rikkiä ja Ar tarkoittaa pyridi- yli-4:ää, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli- radikaalia



jossa kaavassa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja B tarkoittaa suojattua aminoradikaalia (suojattu bentsoyli- oksikarbonyyli-, alkyyli- oksikarbonyyli-, syklopentyli- oksikarbonyyli-, syklo- heksyyli- oksikarbonyyli-, bentshydryyli- oksikarbonyyli-, trityyli- tai trikloori-2,2,2- etoksikarbonyyli- ryhmillä), sulforadikaalia, hydrok- si- tai karboksiradikaalia [jotka mahdollisesti on suojattu esteröi- mällä vastaavasti alkaanihapon avulla tai alkoholin avulla (jossa on 1-6 hiiliatomeja)] tai amino-5- adipyyli- radikaalia [jossa aminoryh- mä on suojattu alkanyyli- radikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomeja ja joka mahdollisesti on substituoitu klooriatomilla), ja jossa karbok- siryhmä on suojattu bentshydryyli-, trikloori-2,2,2- etyyli-, t- alk- yyli- ryhmällä (jossa on 4-6 hiiliatomeja), tai nitrobentsyyli- ryhmällä] tai R<sub>1</sub>NH on korvattu dikarboksyyli- hapon sykklisellä imidiryhmällä, ja R<sub>2</sub> tarkoittaa t- alkyyli- radikaalia, jossa on 4-6 hiiliatomeja, t- alken- yyli- radikaalia, jossa on 6 tai 7 hiiliatomeja, t- alkynyli- radikaalia, jossa on 6 tai 7 hiiliatomeja, bentsoyli-, metoksibentsoyli-, nitro- bentsoyli-, trikloori-2,2,2- etyyli-, bentshydryyli-, sukkini- imido- metyyli- tai ftaali- imidometyyli- radikaalia, jolloin edellä mainitut alkyyli- tai asyyli- radikaalit tai niiden

alkyyli- tai asyyliosat ovat (ellei erikoisesti muuta mainita) suora- tai haaraketjuisia ja sisältävät 1-4 hiiliatomia, ja yhdiste esiintyy oksietyyli-3-bisyklo-okteeni-2- tai -3-muotoina tai oksoetylideeni-3-bisyklo-oktaani-muotona, kun  $n = 0$ , ja oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2- tai oksoetylideeni-3-bisyklo-okteeni-muotona, kun  $n = 1$ , samoin kuin näiden isomeerien seoksina.

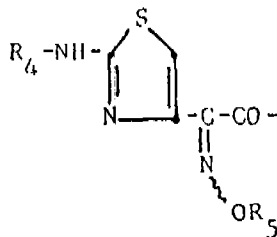
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen uusi yhdiste, t u n n e t t u siitä, että  $n$  ja  $R$  tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1,  $R_1$  tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



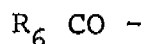
(syn- tai anti-muotona), jossa kaavassa  $R_4$  on t-butoksikarbonyyli-, trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli-, klooriasetyyli-, triklooriasetyyli-, trityyli-, bentsyyli-, dibentsyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli-, formyyl- tai trifluoriasetyyliradikaali, ja  $R_5$  on vetyatomi tai alkyyli-, trityyli-, tetrahydropyranyyli- tai metoksi-2-propyyli-2-radikaali.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen uusi yhdiste, t u n n e t t u siitä, että  $n$  tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1,

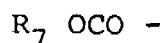
a) symboli  $R_1$  on seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali



kuten patenttivaatimuksessa 1 tai 2 määritelty,  
trityyliradikaali, seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali:

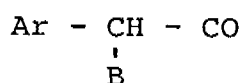


jossa kaavassa  $R_6$  on alkyyli- tai aryyli- radikaali, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia (ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyli- tai metoksy- radikaalilla) tai fenyyli- radikaali, seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali:



jossa kaavassa  $R_7$  on haaraketjuinen, ei-substituoitu alkyyli- radikaali, ja symboli  $R_2$  on suojaradikaali, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, tai

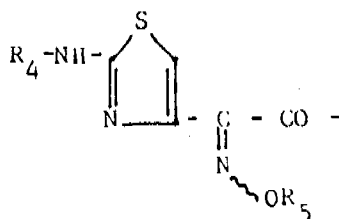
b) symboli  $R_1$  on seuraavan yleisen kaavan mukainen asyyli- radikaali:



jossa kaavassa Ar tarkoittaa fenyyli- radikaalia ja B tarkoittaa suo- jattua aminoradikaalia, ja symbolilla  $R_2$  on edellä patenttivaati- muksessa 1 esitetty määritelmä, jolloin yhdiste esiintyy bisyklo- okteeni-2- tai -3-muotona, kun  $n = 0$ , ja bisyklo-okteeni-2-muotona, kun  $n = 1$ , samoin kuin sen isomeerien seoksina.

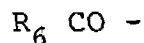
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen uusi yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että n tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1

a) symboli  $R_1$  on seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali:

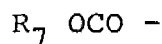


(jossa kaavassa  $R_5$  on alkyyli- tai vinyyliradikaali, ja  $R_4$  on trityyliradikaali)

trityyliradikaali, seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali:

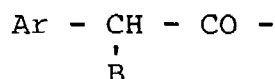


jossa kaavassa  $R_6$  tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 3, seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali:



jossa kaavassa  $R_7$  on haaraketjuinen substituimaton alkyyliradikaali, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, ja symboli  $R_2$  on bentshydryyli- tai p-nitrobentsyylliradikaali, tai

b) symboli  $R_1$  on seuraavan yleisen kaavan mukainen asyylliradikaali:



jossa kaavassa Ar on fenyylliradikaali ja B on aminoradikaali, joka on suojattu alkyylioksikarbonyyliryhmällä, jonka alkyliosassa on 1-4 hiiliatomia, ja

symboli  $R_2$  on bentshydryyli- tai nitrobentsyylliradikaali, jolloin yhdiste esiintyy bisyklo-okteeni-2- tai -3-muotona, kun  $n = 0$ , ja bisyklo-okteeni-2-muotona, kun  $n = 1$ , samoin kuin niiden isomeerien seoksina.

5. Bentshydryylioksikarbonyyli-2-t-butoksikarbonyyliamino-7-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2.

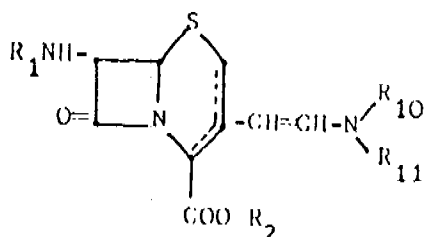
6. Bentshydryylioksikarbonyyli-2-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-trityyliamino-7-fenyyliasetamido-7-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2.

8. Bentshydryylioksikarbonyyli-2-okso-8-(okso-2-etyyli)-3-trityyliamino-7-fenoksiasetamido-7-tia-5-atsa-1-bisyklo/4.2.0/okteeni-2.



9. Bentshydriylioksikarbonyyli-2- $\sqrt$ metoksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsilyyli-4)-2-asetamido $\sqrt$ -7-okso-8-(okso-2-etyyli)-3.

10. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 tai 2, ja  $n = 0$ , t u n n e t t u siitä, että hydrolysoidaan seuraavan yleisen kaavan mukainen enamiini

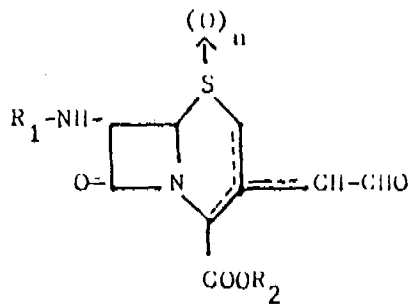


(tai sen isomeerien seos), jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 tai 2 on määritelty, ja  $R_{10}$  ja  $R_{11}$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat alkyyliradikaaleja (jotka mahdollisesti on substituoitu hydroksi-, alkylioksi-, amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoradikaalilla), tai fenyyli-radikaalia, tai muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tyydytetyn heterosyklin, jossa on 5 tai 6 ketjua, ja joka mahdollisesti sisältää toisen heteroatomin, joka on valittu tyypen, hapen tai rikin joukosta, ja joka mahdollisesti on substituoitu alkyyliradikaalilla, jolloin tämä yhdiste esiintyy bisyklo-okteeni-2- tai -3-muotona, ja bisyklo-okteenin 3-aseman hiiliatomisubstituentilla on E- tai Z-stereoisomeria, minkä jälkeen saadun yhdisteen isomeerit mahdollisesti erotetaan.

11. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 tai 2, ja  $n = 1$ , t u n n e t t u siitä, että hapetetaan patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, jossa  $n = 0$ , soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää sulfoksidin valmistamiseksi sulfidista molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen saadun yhdisteen isomeerit mahdollisesti erotetaan.

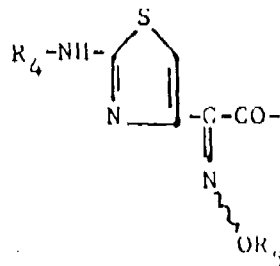
## Patentkrav:

1. Ny cefalosporin, k ä n n e t e c k n a d därav, att den motsvarar den allmänna formeln

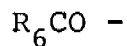


i vilken formel  $n = 0$  eller  $1$ ,

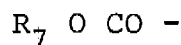
a) symbolen  $R_1$  betecknar en radikal med den allmänna formeln



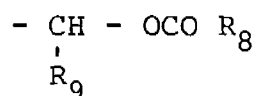
(i syn- eller antiform), (och i vilken formeln  $R_4$  är en skyddsradikal och  $R_5$  är en väteatom, en alkyl-, vinyl- eller cyanometylradikal, eller en skyddsgrupp), en benzhydryl- eller tritylradikal, en acylradikal med den allmänna formeln



i vilken formel  $R_6$  är en väteatom eller en alkyllradikal (eventuellt substituerad med en eller flere halogenatomer eller med en fenyl- eller fenoxylradikal), eller en fenylradikal, en radikal med den allmänna formeln

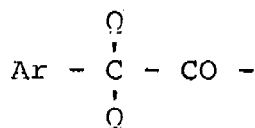


<{i vilken formel  $R_7$  är en osubstituerad alkyllradikal med förgrenad kedja eller en alkyllradikal med rak eller förgrenad kedja och med en eller flere substituenten [vald bland halogenatomerna och en cyano-, trialkylsilyl-, fenylradikal och en substituerad fenylradikal (substituerad med en eller flere alkyloxi-, nitro- eller fenylradikaler)], en vinyl-, allyl- eller kinolyllradikal}>, eller en nitrofenyltioradikal, eller  $R_1\text{NH}$  är ersatt med en metyleniminoradikal, där metylenradikalen är substituerad med en dialkylamino- eller arylgrupp (som själv eventuellt är substituerad med en eller flere metoxi- eller nitroradikaler), och symbolen  $R_2$  betecknar en radikal som lätt kan elimineras enzymatiskt, med den allmänna formeln

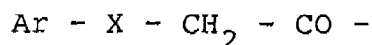


(i vilken formel  $R_8$  betecknar en alkyllradikal eller en cyklohexylradikal och  $R_9$  betecknar en väteatom eller en alkyllradikal), eller en skyddsradikal, vald bland en metoximetyl-, t-butyl-, benzhydryl-, p-nitrobenzyl- eller en p-metoxibenzylradikal, eller

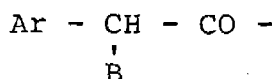
b) symbolen  $R_1$  betecknar en alkanyllradikal med 1-8 kolatomer, en alkanyllradikal med 2-8 kolatomer och substituerad med klor- eller bromatomer, en acyllradikal med den allmänna formeln



i vilken formel vardera Q är H eller metyl och Ar betecknar en tienyl-2-, tienyl-3-, furyl-2-, furyl-3-, pyrrolyl-2-, pyrrolyl-3- eller en fenylnradikal [eventuellt substituerad med halogenatomer eller hydroxi-, alkyl- (innehållande 1-3 kolatomer), eller alkyloxiradikaler (innehållande 1-3 kolatomer), varav minst en är belägen i meta- eller paraposition i fenylen],  
en acylradikal med den allmänna formeln



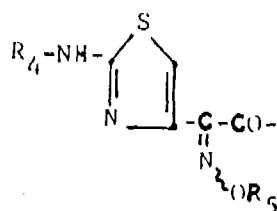
i vilken formel X är syre eller svavel och Ar betecknar detsamma som ovan definierats, eller X betecknar svavel och Ar betecknar pyridyl-4 en acylradikal med den allmänna formeln



i vilken formel Ar betecknar detsamma som ovan definierats och B betecknar en skyddad aminoradikal [skyddad med en benzyloxikarbonyl-, alkyloxikarbonyl-, cyklopentyloxikarbonyl-, cyklohexyloxikarbonyl-, benzhydryloxikarbonyl-, trityl- eller triklor-2,2,2-etoxikarbonylgrupp], en sulforadikal, en hydroxi- eller karboxiradikal [eventuellt skyddade genom förestring respektive med en alkansyra eller en alkohol (innehållande 1-6 kolatomer)],  
eller en amino-adipylradikal [i vilken aminogruppen är skyddad med en alkanylnradikal (innehållande 1-3 kolatomer och eventuellt substituerad med en kloratom), och i vilken karboxigruppen är skyddad med en benzhydryl-, triklor-2,2,2-etyl-, t-alkyl-, (innehållande 4-6 kolatomer) eller en nitrobenzylgrupp], eller  $\text{R}_1\text{NH}$  är ersatt med en cyklisk imidgrupp i en dikarboxylsyra, och  
symbolen  $\text{R}_2$  betecknar en t-alkylradikal med 4-6 kolatomer, en t-alkenylradikal med 6 eller 7 kolatomer, en t-alkynylradikal med 6 eller 7 kolatomer, en benzyl-, metoxybenzyl-, nitrobenzyl-, triklor-2,2,2-etyl-, benzhydryl-, succiniimidometyl- eller ftalimidometylradikal,

varvid ovannämnda alkyl- eller acylradikaler eller deras alkyl- eller acyldelar (förutom då särskilt är nämnt) har raka eller förgrenade kedjor och innehåller 1-4 kolatomer, varvid föreningen föreligger i oxoetyl-3-bisyklo-okten-2- eller -3-form eller i oxoetyliden-3-bisyklo-oktan-form då  $n = 0$ , och i oxoetyl-3-bisyklo-okten-2- eller oxoetyliden-3-bisyklo-oktan-form då  $n = 1$ , ävensom i form av blandningar av deras isomerer.

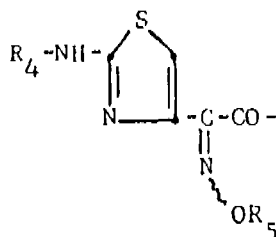
2. Ny förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $n$  och  $R_2$  betecknar detsamma som i patentkravet 1 definierats,  $R_1$  betecknar en radikal med den allmänna formeln



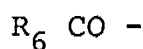
(i syn- eller antiform), i vilken formel  $R_4$  är en t-butoxikarbonyl-, triklor-2,2,2-etoxikarbonyl-, kloracetyl-, trikloroacetyl-, trityl-, benzyl-, dibenzyl-, benzyloxikarbonyl-, p-nitrobenzyloxikarbonyl-, p-metoxibenzyloxikarbonyl-, formyl- eller trifluoracetylradikal, och  $R_5$  är en väteatom eller en alkyl-, trityl-, tetrahydropyranyl- eller metoxi-2-propyl-2-radikal.

3. Ny förening enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $n$  betecknar detsamma som definierats i patentkravet 1,

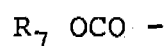
a) symbolen  $R_1$  är en radikal med den allmänna formeln



som definierats i patentkravet 1 eller 2,  
en tritylradikal, en radikal med den allmänna formeln:

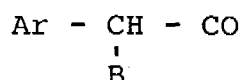


i vilken formel  $R_6$  är en alkyllradikal med 1 eller 2 kolatomer (eventuellt substituerad med en fenyl- eller en fenoxiradikal) eller en fenylradikal, en radikal med den allmänna formeln



i vilken formel  $R_7$  är en osubstituerad alkyllradikal med förgrenad kedja, och symbolen  $R_2$  är en skyddsradikal som definierats i patentkravet 1, eller

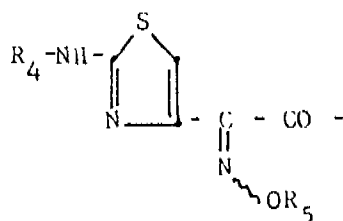
b) symbolen  $R_1$  är en acyllradikal med den allmänna formeln



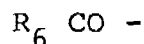
i vilken formel Ar betecknar en fenylradikal och B betecknar en skyddad aminoradikal, och symbolen  $R_2$  har motsvarande definition som ovan definierats i patentkravet 1, varvid föreningen föreligger i bicyklo-okten-2- eller -3-form då  $n = 0$ , och i bicyklo-okten-2-form då  $n = 1$ , ävensom i former blandningar av deras isomerer.

4. Ny förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a d därav, att n betecknar detsamma som i patentkravet 1 definierats,

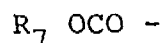
a) symbolen  $R_1$  är en radikal med den allmänna formeln



(i vilken formel  $R_5$  är en alkyl- eller vinylradikal, och  $R_4$  är en tritylradikal), en tritylradikal, en radikal med den allmänna formeln

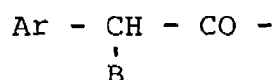


(i vilken formel  $R_6$  betecknar detsamma som i patentkravet 3 definierats), en radikal med den allmänna formeln



(i vilken formel  $R_7$  är en osubstituerad alkylradikal med förgrenad kedja, innehållande 3 eller 4 kolatomer), och symbolen  $R_2$  är en benzhydryl-, p-nitrobenzylradikal, eller

b) symbolen  $R_1$  är en acylradikal med den allmänna formeln



i vilken formel Ar är en fenylradikal och B är en aminoradikal som är skyddad med en alkyloxikarbonylgrupp, vars alkyldel innehåller 1-4 kolatomer, och

symbolen  $R_2$  är en benzhydryl- eller nitrobenzylradikal, varvid föreningen föreligger i bicyklo-okten-2- eller -3-form, då  $n = 0$ , och i bicyklo-okten-2-form då  $n = 1$ , ävensom i former blandningar av deras isomerer.

5. Benzhydryloxikarbonyl-2-t-butoxikarbonylamino-7-oxo-8-(oxo-2-etyl)-3-tia-5-aza-1-bicyklo/4.2.0/okten-2-.

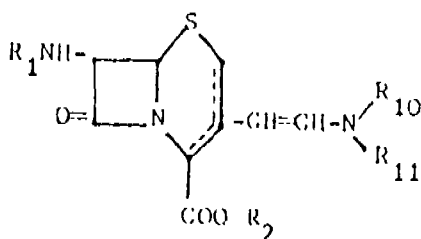
6. Benzhydryloxikarbonyl-2-oxo-8-(oxo-2-etyl)-3-tritylamino-7-tia-5-aza-1-bicyklo/4.2.0/okten-2-.

7. Benzhydryloxikarbonyl-2-oxo-8-(oxo-2-etyl)-3-fenylacet-amido-7-tia-5-aza-1-bicyklo/4.2.0/okten-2-.

8. Benzhydryloxikarbonyl-2-oxo-8-(oxo-2-etyl)-3-fenoxiacet-amico-7-tia-5-aza-1-bicyklo/4.2.0/okten-2-.

9. Benzhydryloxikarbonyl-2- $\left[ \begin{array}{l} \text{metoxi-imino-2-(tritylamino-2-} \\ \text{tiazolyl-4)-2-acetamido} \end{array} \right]$ -7-oxo-8-(oxo-2-etyl)-3-tia-5-aza-1-bicyklo- $\left[ 4.2.0 \right]$ okten-2-.

10. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1 eller 2, där  $R_1$  och  $R_2$  betecknar detsamma som i patentkravet 1 eller 2 är definierat, och  $n = 0$ , k ä n n e t e c k - n a t därav, att man hydrolyserar en enaminn med den allmänna formeln



(eller en blandning av dess isomerer), i vilken formel  $R_1$  och  $R_2$  är definierade som i patentkravet 1 eller 2, och  $R_{10}$  och  $R_{11}$ , som är lika eller olika, betecknar alkylradikaler (eventuellt substituerade med en hydroxi-, alkyl-, amino-, alkylamino- eller en dialkylaminoradikal) eller en fenylradikal, eller tillsammans med kväveatomen till vilken de fogats bildar en mättad heterocykel med 5 eller 6 kedjor, innehållande eventuellt en annan heteroatom, vald bland kväve, syre eller svavel, och eventuellt substituerad med en alkylradikal, och som föreligger i bicyklo-okten-2- eller -3-form, och vars substituent vid kolatomen i 3-positionen i bicyklo-oktenen har stereoisomeri E eller Z, varefter man eventuellt separerar isomererna från den erhållna föreningen.

11. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1 eller 2, där  $R_1$  och  $R_2$  betecknar detsamma som i patentkravet 1 eller 2 är definierat, och  $n = 1$ , k ä n n e t e c k - n a t därav, att man oxiderar en förening enligt patentkravet 1 eller 2, där  $n = 0$ , med tillhjälp av vilket som helst i och försigt känt förfarande för framställning av en sulfoxid utgående från en sulfid utan att påverka resten av molekylerna, och sedan eventuellt separerar isomererna ur den erhållna föreningen.