



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

Zgłoszono: 84 06 08 (P. 248115)

Int. Cl.⁴ C07D 499/00
A61K 31/545

Pierwszeństwo: 83 06 10 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 04 09

Opis patentowy opublikowano: 89 05 31

Twórca wynalazku: ———

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu penemo-2-karboksyłowego-3

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu penemo-2-karboksyłowego-3, podstawionego w pozycji 2, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków. Związki wytwarzane zgodnie z wynalazkiem mają cenne właściwości przeciwbakteryjne.

Podstawiony w pozycji 2 grupą metylową kwas penemo-2-karboksyłowy-3 oraz jego estry są znane z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4 155 912. Wytwarza się je przez prowadzoną w podwyższonej temperaturze cyklizację estru kwasu 2-/4-ecetylotio-2-keto-1-azetydynylo/ -2-fosforanylidenooctowego, zwłaszcza estru p-nitrobenzylowego i następnie usuwanie grupy estrowej przez katalityczne uwodornianie.

Podobny sposób wytwarzania związków 2-penemowych, a mianowicie cyklizacja estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-acylotio-2-keto-1-azetydynylo/ -fosforanylidenooctowego w obecności katalitycznej ilości hydrochinonu, jest znany z belgijskiego opisu patentowego nr 866 845.

Z publikacji w J. Am. Chem. Soc. **101**, 2 210 (1979) znany jest sposób wytwarzania związków 2-penemowych polegający na tym, że przez reakcję 4-acetoksyazetydynonu-2 z dwuestrem kwasu 1,1-dwutiomalonowego wytwarza się odpowiedni sekolaktam, to jest dwutioketenoacetal azetydynonu, który następnie bromuje się za pomocą N-bromoimidu kwasu bursztynowego i otrzymany dwubromotioketenoacetal azetydynonu cyklizuje się za pomocą dwuizopropylamidku litu, w obecności soli miedziawej.

Zgodnie ze zgłoszeniem do patentu europejskiego nr 636, podstawione w pozycji 2 rodnikami alkilowymi związki 2-penemowe wytwarza się przez cyklizację estrów 2-/4-chlorowco-2-keto-1-azetydynylo/ -3-alkilowych kwasu 3-chlorowcoakrylowego w obecności siarkowodoru.

Według zgłoszenia do patentu europejskiego nr 2210, związki penemowe podstawione w pozycji 2 grupą R, taką jak grupa alkilowa, alkoksylowa, alkilotio, aryłowa lub grupa heterocykliczna, wytwarza się przez reakcję 2-keto-4-acetoksyazetydynonu z estrem kwasu 3-tionopropionowego w obecności zasady, po czym otrzymany 2-keto-4-/2-karboksyester-1-R-podstawiony/ winylenotioazetydynon chlorowcuje się i wytworzony w odpowiedni 2-keto-4,2-karboksyester-2

chlorowco-1-R-podstawiony winyloenotioazetydynon cyklizuje w obecności mocnej zasady, np. dwuizopropylamidku litu. Wadą tych znanych sposobów jest ich stosunkowo niska wydajność produktu, przy czym w większości procesy te są skomplikowane.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik 1-hydroksyalkilowy o 1 lub 2 atomach węgla, ewentualnie zawierający grupę zabezpieczającą grupę hydroksylową, taką jak grupa benzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, alliloksykarbonylowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowa lub trójalkilosililowa, w której każdy z rodników alkilowych ma 1–6 atomów węgla, R₁ oznacza grupę o wzorze (alk)-G, (alk)-G₁ lub CH/G₂/2, w których to wzorach (alk) oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, G w pierwszym z tych wzorów oznacza atom wodoru, grupę /C₁—C₅/-alkoksyłową, grupę 2-/alkoksy/-etoksyłową o 3–7 atomach węgla, grupę fenoksyłową, tiofenoksyłową, azydową, N-alkoksyalkanoiloaminową o 3–10 atomach węgla, grupę 2-/N-alkanoiloamino/-etoksyłową o 4–8 atomach węgla, grupę aminokarbonyłową, aminokarbonyloksyłową lub fenyłową, G₁ w drugim z tych wzorów oznacza pięcio- albo sześcioczłonowy pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, zawierający 1 lub 2 atomy tlenu, 1 lub 2 atomy azotu, atom siarki, atom azotu i atom tlenu, albo tlenu azotu i atom siarki, przy czym ten pierścień pięcioczłonowy może być podstawiony rodnikiem /C₁—C₄/-alkilowym, grupą formylową, grupą alkanoiloaminową o 2–5 atomach węgla, grupą /C₁—C₄/-alkoksyłową, grupą tiazolilolotio lub grupą azydową, a G₂ w trzecim z tych wzorów oznacza grupę /C₁—C₄/-alkoksyłową, R₂ we wzorach 1 oznacza atom wodoru, grupę estrową, która łatwo ulega hydrolizie in vivo, albo grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, taką jak grupa benzyłowa, p-nitrobenzyłowa, allilowa lub 2,2,2-trójchloroetoksyłowa, a X oznacza atom tlenu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również farmakologicznie dopuszczalne sole związków o wyżej opisanym wzorze 1. Związki o wzorze 1 wytwarza się poprzez nowe związki przejściowe o wzorze 3 i 7. Zgodnie z wynalazkiem, w pierwszym etapie (a) procesu odsiarcza się pierwszy β-laktam o wzorze 6, w którym X, R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza rodnik alkilowy o 1–7 atomach węgla, rodnik alkilowy podstawiony grupą alkoksyłową o 1–4 atomach węgla, rodnikiem fenyłowym, rodnikiem pirydylowym albo grupą benzotiazolilową taką jak 2-benzotiazolilową, zaś i oznacza liczbę zero lub 1, otrzymując drugi β-laktam o wzorze 7, w którym X, R, R₁, R₂, R₄ oraz i mają wyżej podane znaczenie. W drugim etapie (b) procesu laktam o wzorze 7 poddaje się chlorowcowaniu, otrzymując trzeci β-laktam o wzorze 3, w którym X, R, R₁ oraz R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₅ oznacza atom chloru, bromu lub jodu. W trzecim etapie (c) procesu według wynalazku laktam o wzorze 3 poddaje się cyklizacji, otrzymując związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

W zakres wynalazku wchodzi reakcje, w których do zabezpieczania grup hydroksylowych stosuje się grupę benzyloksykarbonyłową, p-nitrobenzyloksykarbonyłową, alliloksykarbonyłową, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyłową lub grupę trójalkilosililową, w której każdy z rodników alkilowych ma 1–6 atomów węgla. Gdy grupą zabezpieczającą grupę hydroksylową jest grupa trójalkilosililowa, wówczas proces może obejmować dodatkowy etap usuwania tej grupy zabezpieczającej za pomocą związku czteroalkiloamoniowego, w którym każdy z rodników alkilowych ma 1–7 atomów węgla. Jako związek czteroalkiloamoniowy korzystnie stosuje się fluorek czteroalkiloamoniowy. Grupą zabezpieczającą grupę karboksylową może być grupa benzyłowa, p-nitrobenzyłowa, allilowa lub 2,2,2-trójchloroetylowa.

W procesie według wynalazku grupą zabezpieczającą grupę aminową może być grupa benzyloksykarbonyłowa, p-nitrobenzyloksykarbonyłowa, alliloksykarbonyłowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyłowa lub razem z aminowym atomem azotu może to być zabezpieczona grupa azydowa. Proces może obejmować dodatkowy etap usuwania grupy zabezpieczającej grupę hydroksylową, karboksylową lub aminową przez uwodornianie za pomocą cynku lub przez traktowanie tetrakis-/trójfenylofosfino/-palladem.

W etapie (a) procesu można stosować zasadę albo zasadę i związek trójwartościowego fosforu. Korzystną zasadą jest tu wodorek sodowy, a jako związek trójwartościowego fosforu korzystnie stosuje się trójalkilofosfinę, trójarylofosfinę lub fosforyn trójalkilowy, a zwłaszcza trójfenylofosfinę.

W etapie (c) procesu można stosować zasadę, korzystnie trójalkiloaminę, w której każdy rodnik alkilowy ma 1–4 atomów węgla, albo wodorotlenek czteroalkiloamoniowy, w którym każdy z rodników alkilowych ma 1–7 atomów węgla. Najkorzystniejszą zasadą jest tu dwuizopropylometryloamina.

Sposób według wynalazku obejmuje wytwarzanie związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, X oznacza atom tlenu, R₁ oznacza grupę metylową, etylową, 2-metoksyetylową, 2-etoksyetylową, 1-metoksypropyl-2-ową, dwu-/metoksymetylo/-metylową, 2-/2-metoksyetoksy/-etylową, 2-azydoetylową, aminokarbonylometylową, 1-/aminokarbonylo/-etyl-1-ową, 1-/N-metyloaminokarbonylo/-etyl-1-ową, 1-[N-/2-metoksyetylo/-aminokarbonylo]-etyl-1-ową, 2-/aminokarbonyloksy/-etylową, 2-/N-metyloaminokarbonyloamino/-etylową, 2-/metoksymetylokarbonyloamino/-etylową, 2-/acetyloaminoacetyloamino/-etylową, 2-/2-acetyloaminoetoksy/-etylową, 1-acetyloaminopropyl-2-ową, 2-/acetyloamino/-etylową, 2-azydocykloheksyloową, 2-metoksy-cykloheksyloową, 2-formyloaminocykloheksyloową, 2-acetyloaminocykloheksyloową, 2-/N-metyloaminokarbonyloamino/-cykloheksyloową, 2-metoksycyklopentylową, 1-acetoksyazetydynyl-3-ową, 1-acetylopirolidynyl-3-ową, 1-etylo-karbonylopirolidynyl-3-ową, 1-formylopirolidynyl-3-ową, piperidon-2-yl-3-ową, 3-tetrahydrofuranylową, 2-tetrahydrofuranylometylową, 2-/1-imidazolilo/-etylową, 2-/4-metoksykarbonylo-1,2,3-triazolilo/-etylową, 2-/4,5-dwumetoksykarbonylo-1,2,3-triazolilo/-etylową, 2-/4-aminokarbonylo-1H-1,2,3-triazolilo/-etylową, 1,3-dioksolan-2-ylometylową, 1,3-dioksolan-4-ylometylową, 2,2-dwumetylo-1,3-dioksolan-4-ylometylową, 3-metylo-1,3-oksazolid-2-on-4-ylometylową, 2-/2H-1,2,3,4-tetrazolilo-2/-etylową, 2-piperydonyl-5-ową, 1-metylopiperydon-2-yl-3-ową, 1-formylopiperydyl-3-ową, 1-formylopiperydyl-4-ową, 1-acetylopiperydyl-3-ową, 1-fenoksymetylokarbonylopiperydyl-3-ową, 1-etylokarbonylopiperydyl-3-ową, 1-aminokarbonylopiperydyl-3-ową, 1-aminokarbonylometylopiperydon-2-yl-3-ową, 2-perhydropyrimidynonyl-5-ową, 1,3-dioksanyl-5-ową, 2-fenyl-1,3-dioksanyl-5-ową, 2-metoksymetylo-1,3-dioksanyl-5-ową, 2-fenoksyetylową, 2-tiofenoksyetylową, 2-fenyletylową, 2-/2-tienylo/-etylową, 2-/2-piperidylo/-etylową, 3-/3-pirydylo/-propylową, 2-/pirazolinyl/-etylową, 2-/4-metylotiazolilo-5/-etylową, 2-/o-ftalimido/-etylową, 2-/2-tiazolilolio/-etylową, 2-/N-metyloanilino/-etylową, 2-/2-tetrahydropiranyloksy/-etylową, 2-tetrahydropiranylometylową, 2-/1-morfolino/-etylową, 2-azydo-2-fenyletylową, 1-acetylo-2-pirolidylometylową, 2-/2-pirolidonylo-1/-etylową, 2-/2-pirydyniloamino/-etylową, 2-/2-furanoiloamino/-etylową, 2-/2-imidazolidynon-1-ylo/-etylową, 2-piperydonylo-3- albo 2-/2-piperydonylo-1-acetyloamino/-etylową, a R₂ korzystnie oznacza grupę p-nitrobenzylową.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się również związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 1-hydroksyetylową lub grupę 1-hydroksyetylową podstawioną grupą zabezpieczającą grupę hydroksyloową, X oznacza atom tlenu, R₁ oznacza grupę 1-formylopiperydynyl-3-ową, 1,3-dioksanyl-5-ową, 1,3-dioksanyl-2-ową, 1,3-dioksolanyl-2-ową, 1,3-dioksolanyl-4-ową, 1,3-dioksolanyl-4-metylową, piperydynon-2-yl-3-ową, piperydynon-2-yl-5-ową, pirolidynon-2-yl-3-ową, 1-metoksypropyl-2-ową, 2-metoksyetylową, 3-metylo-1,3-oksazolidynon-2-ylo-4-metylową, 3-tetrahydropiranylometylową, 1-metylo-2-piperydynylometylową lub 2-/4-acetylo-1-piperazylo/-etylową, a R₂ korzystnie oznacza grupę p-nitrobenzylową.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się również związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, X oznacza atom tlenu, R₁ oznacza grupę 2-azydoetylową, 2-aminoetylową, 1-azydopropyl-2-ową, 1-aminopropyl-2-ową, 1-p-nitrobenzylloksykarbonylopiperydynyl-3-ową, 3-piperydynylową, 1-p-nitrobenzylloksykarbonylopirolidynilo-2-metylową, 2-pirolidynylometylową lub 2-aminocykloheksyloową, a R₂ korzystnie oznacza grupę p-nitrobenzylową.

Wynalazek obejmuje również sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę alkanoiloksymetylową o 3–8 atomach węgla, grupę 1-/alkanoiloksy/-etylową o 4–9 atomach węgla, grupę 1-metylo-1-/alkanoiloksy/-etylową o 5–10 atomach węgla, grupę alkoksykarbonyloksymetylową o 3–6 atomach węgla, grupę 1-/alkoksykarbonyloksy/-etylową o 4–7 atomach węgla, grupę 1-metylo-1-/alkoksykarbonyloksy/-etylową o 5–8 atomach węgla, grupę N-/alkoksykarbonylo/-aminometylową o 3–9 atomach węgla, grupę 1-[N-/alkoksykarbonylo/-amino]-etylową o 4–10 atomach węgla, grupę 3-ftalidylową, 4-krotonolaktonylową, γ -butyrolakto-

nyl-4-ową albo grupę karboksyalkilokarbonyloksymetylową o 4–12 atomach węgla. Oba laktamy o wzorach 7 i 3, w których podstawniki mają wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi i sposób ich wytwarzania wchodzi w zakres wynalazku.

Związki o wzorze 1 są przydatne jako środki przeciwbakteryjne lub jako produkty wyjściowe do wytwarzania związków o działaniu przeciwbakteryjnym. Związki te zawierają dwupierścieniowy szkielet o wzorze 2, który w dalszym ciągu opisu określa się jako „penem-2” i w którym numeracja atomów w pierścieniach jest taka, jaką podano we wzorze 2.

Gdy we wzorze 1 podstawnik R nie oznacza atomu wodoru, lecz ma inne, wyżej podane znaczenie, wówczas położenie atomów wodoru w pozycjach 5 i 6 może być cis lub trans. Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się oba te izomery oraz ich mieszaniny. Izomery trans na ogół nadają się bardziej do celów farmakologicznych. Izomery cis związków o wzorze 1 można łatwo przeprowadzić w izomery trans. Oczywiście, związki o wzorze 1 mogą występować w postaci licznych izomerów optycznie czynnych i wynalazek obejmuje wytwarzanie takich izomerów i ich mieszanin.

Stosowane wyżej określenie podstawnika R₂ jako grupy estrowej, która łatwo ulega hydrolizie in vivo, oznacza nietoksyczne grupy estrowe, które szybko ulegają odszczepieniu w krwi ssaków lub w tkankach, dając odpowiedni wolny kwas, to jest związek o wzorze 1, w którym R₂ oznacza atom wodoru. Przykładami takich grup estrowych R₂ są grupy takie jak grupa alkanoiloksymetylowa o 3-8 atomach węgla, grupa 1-/alkanoiloksy/-etylowa o 4-9 atomach węgla, grupa 1-metylo-1-/alkanoiloksy/-etylowa o 5-10 atomach węgla, grupa alkoksykarbonyloksymetylowa o 3-6 atomach węgla, grupa 1-/alkoksykarbonyloksy/-etylowa o 4-7 atomach węgla, grupa 1-metylo-1-/alkoksykarbonyloksy/-etylowa o 5-8 atomach węgla, grupa N-/alkoksykarbonylo/-aminometylowa o 3-9 atomach węgla, grupa 1-[N-/alkoksykarbonylo/-amino]-etylowa o 4-10 atomach węgla, grupa 3-ftalidylowa, 4-krotonolaktonylowa i γ -butyrolaktonyl-4-owa. Inną klasę estrów hydrolizujących łatwo in vivo stanowią estry karboksyalkilokarbonyloksymetylowe o 4-12 atomach węgla. Z estrami tymi można też stosować farmakologicznie dopuszczalne kationy.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 ilustruje schemat A, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z tym jednak, że podstawnik R₁ nie zawiera pierwszorzędowych ani drugorzędowej grupy aminowej. Gdy R₁ zawiera takie grupy jest to przypadek specjalny, omówiony niżej.

Zgodnie ze schematem A, związki o wzorze 1 wytwarza się przez cyklizację związków o wzorze 3. Proces ten prowadzi się działając na związek o wzorze 3 zasadą, np. dziesięciokrotnym nadmiarem trójalkiloaminy, w której każdy rodnik alkilowy zawiera 1-4 atomów węgla, np. trójetyloaminą lub dwuizopropylloetyloaminą albo nadmiarem wodorotlenku czteroalkiloamoniowego, w którym każdy z rodników alkilowych ma 1-4 atomów węgla. Reakcję tę prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak chloroform, tetrahydrofuran lub dwuchlorometan, zwykle w temperaturze około 0–40°C, korzystnie w temperaturze około 25°C, przy czym zazwyczaj reakcja dobiega końca w ciągu kilku godzin, np. 2-24 godz. Po zakończeniu reakcji cyklizacji usuwa się chlorowodorek aminy przez wymywanie wodą i uzyskuje produkt po oddzieleniu rozpuszczalnika, np. przez odparowanie.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 3 ilustruje schemat B. Zgodnie z wynalazkiem, związki te wytwarza się przez chlorowcowanie związków o wzorze 7, w którym R, R₁, R₂, R₄, X oraz i mają wyżej podane znaczenie. Na przykład, związek o wzorze 7, w którym i oznacza liczbę zero, chloruje się działając na ten związek chlorem w ilości 1 równoważnika molowego lub większej, w środowisku chlorowanego węglowodoru, takiego jak dwuchlorometan, chloroform lub czterochlorek węgla, w temperaturze od około -40°C do 5°C, korzystnie około -20°C. Reakcja trwa 1-2 godzin, po czym produkt uzyskuje się przez odparowanie rozpuszczalnika. Związki o wzorze 3, w którym R₅ oznacza atom chloru, otrzymuje się zwykle w postaci produktów o konsystencji oleistej i stosuje je bezpośrednio, bez oczyszczania, do wytwarzania związków o wzorze 1.

Można też stosować inne, odpowiednie środki chlorujące, a poza tym R₅ może być nie tylko chlorem. Związki o wzorze 3 wytwarza się przez chlorowcowanie, np. bromowanie bromem, związków o wzorze 7. W związkach o wzorze 3 R₅ może też oznaczać inną grupę dającą się odszczepiać, co umożliwi cyklizację związku o wzorze 3.

Związki o wzorze 7 wytwarza się przez odsiarczanie związków o wzorze 6, w którym R, R₁, R₂, R₄, X oraz i mają wyżej podane znaczenie. Odsiarczanie to prowadzi się działając na związek o

wzorce 6 około 1 równoważnikiem molowym mocnej zasady, takiej jak wodorek sodowy, w obojętnym rozpuszczalniku, np. w tetrahydrofuranie, w temperaturze od około -10°C do 5°C , korzystnie około 0°C . Reakcja trwa zwykle około 1-2 godzin, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się około 1 równoważnik molowy kwasu octowego i wyosobnia produkt przez oddzielenie rozpuszczalnika. Aczkolwiek produkt ten można stosować bezpośrednio do wytwarzania związków o wzorze 3, to jednak przeważnie oczyszcza się go, stosując znane metody, np. chromatografię na żelu krzemionkowym.

W większości przypadków, przy przeprowadzaniu związków o wzorze 6 w związki o wzorze 7 korzystnie jest stosować dodatek 1 równoważnika molowego związku trójwartościowego fosforu, takiego jak trójalkilofosfina, np. trójbutylofosfina lub trójcykloheksylofosfina, trójarylofosfina, np. trójfenylofosfina, fosforyn trójalkilowy, np. fosforyn trójmetylowy lub trójetylowy. Korzystnie stosuje się trójfenylofosfinę i dodaje ją do mieszaniny reakcyjnej przed dodaniem mocnej zasady.

Związki o wzorze 6 wytwarza się ze związków o wzorze 5, przez sprzężanie z ksantogeanem o wzorze 8a lub z trójtiowęglanem o wzorze 8b. We wzorach 4 i 8 M^{+} oznacza kation metalu, np. sodu lub potasu, a R_1 ma wyżej podane znaczenie. Proces sprzężania prowadzi się kontaktując równomolowe ilości związku o wzorze 5 i związku o wzorze 8a lub 8b, w dwufazowym środowisku wodno-organicznym, takim jak mieszanina dwuchlorometanu z wodą, w obecności katalizatora przenoszenia faz w ilości 1 molowego równoważnika lub mniejszej. Jako katalizator stosuje się np. chlorek benzylotrójetyloamoniowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze około $0-30^{\circ}\text{C}$, korzystnie około 0°C , w ciągu 1-2 godzin. Produkt reakcji znajduje się w fazie organicznej i wyosobnia go przez oddzielenie tej fazy i odparowanie rozpuszczalnika. Otrzymany produkt można oczyszczać znanymi sposobami, stosowanymi do oczyszczania β -laktamów, np. stosując chromatografię na żelu krzemionkowym.

Proces wytwarzania związków o wzorze 5 ilustruje schemat C. Związki te wytwarza się przez chlorowcowanie związków o wzorze 13, w którym R , R_1 , R_2 , R_4 oraz i mają wyżej podane znaczenie. Jako środki chlorowcujące stosuje się np. chlorek tionylu, chlorek metanosulfonylu lub bromek metanosulfonylu. W przypadku chlorku tionylu reakcję chlorowania prowadzi się traktując roztwór związku o wzorze 13 w tetrahydrofuranie małym nadmiarem molowym chlorku tionylu, w obecności aminy z zasadą przestrzenną, takiej jak 2,6-lutydyna, w temperaturze około 0°C . Reakcja ta przebiega szybko i po upływie około 15 minut wyosobnia się produkt przez przesączenie i odparowanie tetrahydrofuranu z przesączu.

Związki o wzorze 13 wytwarza się przez sprzężanie związku o wzorze 12, w którym R , R_4 oraz i mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 10. Proces sprzężania prowadzi się utrzymując mieszaninę obu tych związków w benzenie w temperaturze wrzenia, z równoczesnym stałym odprowadzaniem wody i etanolu na drodze destylacji azeotropowej. Odmiana tego sposobu polega na tym, że związek o wzorze 12, w którym R korzystnie oznacza grupę 1-hydroksyetylową lub hydroksymetylową, w której grupa hydroksylowa jest zabezpieczona np. grupą p-nitrobenzyloksykarbonylową, poddaje się reakcji z wodzianem albo z hemiacetalem aldehydu benzyloksykarbonylomrówkowego, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 13, w którym R_2 oznacza grupę benzylową. Korzystnie stosuje się wodzian aldehydu p-nitrobenzyloksykarbonylomrówkowego i poddaje go w temperaturze około 80°C reakcji ze związkiem o wzorze 12 w aprotycznym rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, a zwłaszcza benzen.

Związki azetydynowe o wzorze 12 wytwarza się z odpowiedniej 4-acetoksy-2-ketoazetydyny o wzorze 11, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Związek o wzorze 11 poddaje się reakcji z solą sodową tiolu. Związek o wzorze 10 wytwarza się przez okresowe odszczepianie kwasu z estru kwasu winowego o wzorze 9, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie. Związki o wzorach 9 i 11 wytwarza się znanymi sposobami.

Związki o wzorach 12 i 13, w których i oznacza liczbę zero, to jest związki będące siarczkami, można drogą utleniania przeprowadzać w związki, w których i oznacza liczbę 1, to jest w sulfotlenki. Do utleniania stosuje się takie środki utleniające jak nadjodan sodowy, ozon lub korzystnie kwas m-chloronadbenzoesowy. W tym ostatnim przypadku reakcję prowadzi się zwykle w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak dwuchlorometan, w temperaturze od około -30°C do 0°C , korzystnie około -20°C .

Związki o wzorze 12, w którym R oznacza grupę 1-hydroksyalkilową, ewentualnie zabezpieczoną, można wytwarzać na drodze reakcji, których przebieg przedstawia schemat D, stosując jako produkt wyjściowy znany dwubromopenam o wzorze 14. Związek ten poddaje się reakcji wymiany z chlorkiem III-rzęd. butylomagnezowym w temperaturze od około -90°C do około -40°C , korzystnie około -76°C , w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak toluen, tetrahydrofuran lub eter dwuetylowy. Można też stosować inne reagenty organometaliczne. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną traktuje się in situ odpowiednim aldehydem, stosując aldehyd octowy w przypadku, gdy R oznacza grupę 1-hydroksyetylową, a aldehyd mrówkowy, gdy R oznacza grupę hydroksymetylową. Aldehyd dodaje się do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze około -80°C do -60°C , korzystnie w temperaturze około -76°C w przypadku aldehydu octowego.

Otrzymany bromohydroksypenam o wzorze 15 uwodornia się w celu usunięcia bromu z pozycji 6. Jako katalizatory uwodorniania korzystnie stosuje się szlachetne metale, takie jak platyna i pallad. Odpowiednim katalizatorem jest tu np. pallad na węglanie wapniowym. Reakcję prowadzi się w środowisku protycznym, takim jak mieszanina 1 : 1 metanolu z wodą lub wody z tetrahydrofuranem, przy czym pierwsza z tych mieszanin jest odpowiedniejsza. Reakcję prowadzi się pod ciśnieniem około 1013–4050 hPa, korzystnie 4050 hPa, w temperaturze około $0-30^{\circ}\text{C}$, zwłaszcza około 25°C .

W uwodornionym związku o wzorze 16 zabezpiecza się grupę hydroksylową, np. za pomocą grupy zabezpieczającej o wzorze R_8CO , takiej jak grupa benzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, alliloksykarbonylowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowa itp. W celu zabezpieczenia grupy hydroksylowej, związek o wzorze 16 poddaje się reakcji z odpowiednim chlorkiem, bromkiem lub jodkiem ugrupowania, które ma stanowić grupę zabezpieczającą. Na przykład, chlorek p-nitrobenzyloksykarbonylu poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 16 w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak dwuchlorometan, w temperaturze około $0-30^{\circ}\text{C}$, korzystnie około 25°C .

Otrzymany alkanoilopenam o wzorze 17 traktuje się octanem rtęciowym w kwasie octowym, w temperaturze około 90°C , otrzymując związek olefinowy o wzorze 18. Związek ten przeprowadza się w związek o wzorze 12 przez ozonizowanie w temperaturze około -80°C do około -40°C , korzystnie około -76°C , w obojętnym rozpuszczalniku. Produktu reakcji nie wyosobnia się, lecz traktuje alkanolem, np. metanolem, otrzymując pochodną azetydyny o wzorze 12.

Grupę hydroksylową w związku o wzorze 16 można też zabezpieczać za pomocą trójalkilochlorowosilanu o wzorze 21, w którym podstawniki R_9 są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, a Q oznacza atom chloru, bromu lub jodu. Na przykład, do zabezpieczania grupy hydroksylowej stosuje się dwumetylo-III-rzęd.butylochlorosilan i reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego proton aminowy, takiego jak imidazol w polarnym, aprotycznym rozpuszczalniku, np. w dwumetyloformamidzie, w temperaturze około $5-40^{\circ}\text{C}$, korzystnie około 25°C , otrzymując związek o wzorze 19, w którym grupa hydroksylowa jest zabezpieczona grupą trójalkilosililową. Działając na związek o wzorze 19 octanem rtęciowym, jak w opisanym wyżej przypadku ze związkiem o wzorze 17, otrzymuje się związek olefinowy o wzorze 20. Na drodze ozonizacji związku o wzorze 20, jak w przypadku związku o wzorze 18, wytwarza się związek o wzorze 12, w którym R oznacza pochodną trójalkilosililową grupy 1-hydroksyetylowej lub hydroksymetylowej.

Ksantogeniany o wzorze 4 wytwarza się z odpowiedniego alkoholu o wzorze $\text{R}_1\text{-OH}$ i dwusiarczku węgla, w obecności mocnej zasady. Na przykład, alkohol $\text{R}_1\text{-OH}$ poddaje się w znany sposób reakcji z równomolową ilością wodoru sodowego lub III-rzęd.butanolanu potasowego, a następnie dodaje się mały nadmiar dwusiarczku węgla. Trójtiowęglany o wzorze 8 wytwarza się w podobny sposób, stosując zamiast alkoholu odpowiedni merkaptan o wzorze $\text{R}_1\text{-SH}$.

Przemianę związków o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, w związki, w których R_2 oznacza atom wodoru, można prowadzić znanymi sposobami. Na przykład, gdy R_2 oznacza grupę benzylową lub p-nitrobenzylową, korzystnie stosuje się znaną reakcję hydrogenolizy i prowadzi ją w zwykły sposób. Na przykład, roztwór związku o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, miesza się lub wstrząsa w atmosferze wodoru lub mieszaniny wodoru z obojętnym gazem rozcieńczającym, np. z azotem lub argonem, w obecności katalizatora hydrogenolizy, np. metalu szlachetnego, takiego jak pallad na węgla-

nie wapniowym. Odpowiednimi rozpuszczalnikami w tym procesie hydrogenolizy są niższe alkohole, takie jak metanol, etery, takie jak tetrahydrofuran i dioksan, estry o małym ciężarze molowym, takie jak octan etylu i octan butylu, a także woda lub mieszaniny tych rozpuszczalników. Zazwyczaj jednak wybiera się taki rozpuszczalnik, w którym produkt wyjściowy jest rozpuszczalny.

Hydrogenolizę prowadzi się zwykle w temperaturze około 25°C i pod ciśnieniem od około 500 do 5000 hPa. Katalizator stosuje się w ilości wynoszącej od około 10% do 100% w stosunku wagowym do ilości produktu wyjściowego, ale można też stosować ilości jeszcze większe. Reakcja trwa zwykle około 1 godziny, po czym wytworzony związek o wzorze 1, w którym R_2 oznacza atom wodoru, wyosobnia się przez przesączenie i odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Jeżeli jako katalizator stosuje się pallad na węglanie wapniowym, to często otrzymuje się produkt w postaci soli wapniowej. Związki o wzorze 1 można oczyszczać znanymi sposobami, stosowanymi w przypadku związków będących β -laktamami. Na przykład, oczyszcza się metodą filtracji żelowej na preparacie Sephadex lub przez przekrystalizowywanie.

Jeżeli w związkach o wzorze 1 R_1 oznacza grupę 1-hydroksyetylową lub hydroksymetylową zabezpieczoną grupą będącą pochodną grupy benzylowej, np. grupą p-nitrobenzyloksykarbonylową, to te grupy zabezpieczające można usuwać na drodze wyżej opisanej hydrogenolizy.

W związkach o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 1-hydroksyetylową lub hydroksymetylową zabezpieczoną grupą trójalkilosililową, wówczas taką grupę zabezpieczającą usuwa się korzystnie przed procesem hydrogenolizy, mającym na celu usunięcie grupy R_2 , zabezpieczającej grupę karboksylową. Grupę trójalkilosililową można usuwać za pomocą fluorku czteroalkiloamoniowego, w którym każdy z rodników alkilowych ma 1-7 atomów węgla. Reakcję taką prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika eterowego, takiego jak tetrahydrofuran, w temperaturze około 25°C.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 zawiera pierwszorzędową grupę aminową, można wytwarzać z odpowiadających im związków azydowych, drogą hydrogenolizy. Hydrogenolizę tę prowadzi się w warunkach opisanych wyżej przy omawianiu usuwania ze związków o wzorze 1 grupy R_2 , zabezpieczającej grupę karboksylową, np. grupy p-nitrobenzylowej. Reakcję tę należy jednak prowadzić aż do chwili, gdy reakcja z wodorem zakończy się całkowicie. Jak z tego wynika, jeżeli związek o wzorze 1, w którym R_1 zawiera grupę azydową, poddaje się opisanej wyżej hydrogenolizie, to hydrogenoliza częściowa prowadzi do związków o wzorze 1, w którym R_1 zawiera grupę azydową, natomiast hydrogenoliza wyczerpująca prowadzi do związków o wzorze 1, w którym grupa azydowa w podstawniku R_1 ulega przekształceniu w pierwszorzędową grupę aminową.

Pierwszorzędowe lub drugorzędowe grupy aminowe można też zabezpieczać odpowiednimi grupami zabezpieczającymi. Szczególnie korzystną klasę takich grup zabezpieczających stanowią grupy benzyloksykarbonylowe, takie jak grupa benzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, alliloksykarbonylowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowa itp. Odpowiedni chlorek lub bromek benzyloksykarbonylowy, np. chlorek p-nitrobenzyloksykarbonylowy, można poddawać reakcji z aminą w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak dwuchlorometan, w obecności trzeciorzędowej aminy, w temperaturze od około -25°C do 25°C, korzystnie około 0°C. Grupę zabezpieczającą grupę aminową, taką jak grupa p-nitrobenzyloksykarbonylowa, można usuwać opisaną wyżej metodą hydrogenolizy.

Związki o wzorze 1 mają charakter kwasów i tworzą sole z substancjami zasadowymi. Wytwarzanie takich soli wchodzi w zakres wynalazku. Sole te można wytwarzać zwykłymi sposobami, takimi jak kontaktowanie związków kwasowych z zasadowymi, zwykle w stosunku stechiometrycznym, w środowisku wodnym, niewodnym lub częściowo wodnym. Wytworzone sole wyosobnia się przez filtrację, strącanie w środowisku, w którym sole te nie rozpuszczają się, odparowywanie rozpuszczalnika, a w przypadku roztworów wodnych przez liofilizację. Składniki zasadowe stosowane do wytwarzania tych soli mogą być organiczne lub nieorganiczne i obejmują amoniak, aminy organiczne, wodorotlenki, węglany, wodorowęglany, wodoroki i alkoholany metali alkalicznych, jak również wodorotlenki, węglany, wodoroki i alkoholany metali ziem alkalicznych.

Przykładami takich zasad są aminy pierwszorzędowe, takie jak n-propyloamina, n-butyloamina, anilina, cykloheksyloamina, benzyloamina i oktyloamina, aminy drugorzędowe, takie jak dwuetyloamina, morfina, pirolidyna i piperydyna, aminy trzeciorzędowe, takie jak trójetyloamina, N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina i 1,5-diazabicyklo[4,3,0]-nonen-5, wodorotlenki, takie jak

Tabela 1

R ₁	NMR (ppm)
piperydynon-2-yl-5	1,0-1,56 (c, 6H); 2,0-2,72 (c, 6H); 3,36 (m, 1H); 3,58 (c, 2H); 4,8-5,32 (c, 8H); 6,1 (b, 1H); 7,48 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
1-formylopiperydył-3 (IR: 5,64, 5,70, 5,97 μm) (CHCl ₃)	1,0-2,2 (c, 10H); 2,6 (m, 2H); 3,1-4,1 (c, 5H); 4,95-5,4 (c, 7H); 5,5 (m, 1H); 7,5 (m, 4H)
1-metoksypropyl-2	1,04-1,6 (c, 9H); 2,6 (m, 2H); 3,3 (s) i 3,26-3,6 (c, 6H); 4,96-5,4 (c, 7H); 5,66 (c, 1H); 7,5 (m, 4H); i 8,2 (m, 4H)
1,3-dioksolanilo-2-metyl	1,0-1,58 (c, 6H); 2,6 (m, 2H); 3,4 (m, 1H); 3,98 (b, 4H); 4,5 (d, 2H); 4,9-5,44 (c, 8H); 7,52 (m, 4H); i 8,2 (m, 4H)
pirolidynon-2-yl-3	0,98-1,66 (c, 6H); 2,26-3,0 (c, 4H); 3,0-3,56 (c, 3H); 4,75-5,46 (c, 8H); 5,9 (b, 1H); 7,5 (m, 4H); i 8,2 (m, 4H)
3-metylo-1,3-oksazolidynon-2-ylo-4-metyl	1,0-1,56 (c, 6H); 2,54 (m, 2H); 2,86 (s, 3H); 3,4 (m, 1H); 3,9-5,42 (c, 12H); 7,5 (m, 4H); i 8,2 (m, 4H)
1,3-dioksolanilo-4-metyl	1,02-1,68 (c, 6H); 2,58 (m, 2H); 3,42 (m, 1H); 3,6-4,66 (c, 5H); 4,68-5,4 (c, 9H); 7,54 (m, 4H); i 8,2 (m, 4H)
2-metoksyetyl	1,06-1,58 (c, 6H); 2,6 (m, 2H); 3,36 (s) i 3,26-3,8 (c, 6H); 4,54-5,4 (c, 8H); 6,52 (s, 1H); 7,5 (m, 4H); i 8,2 (m, 4H)

Przykład III. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etylotioketo-2-azetydinylo-1/-2-/ etoksytiokarbonylo/-octowego. Do roztworu 3,5 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotioketo-2-azetydinylo-1/-2-/ etoksytiokarbonylotio/-octowego w 100 ml tetrahydrofuranu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C 545 mg 50% dyspersji wodoru sodowego w oleju mineralnym i miesza dalej w temperaturze 0-5°C w ciągu 1 godziny, po czym wkrapla się roztwór 713 mg kwasu octowego w 5 ml tetrahydrofuranu. Otrzymaną mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wytrząsa z mieszaniną 100 ml chloroformu i 50 ml rozcieńczonego kwasu solnego. Warstwę chloroformową oddziela się, płucze ją kolejno 50 ml wody, 50 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i 50 ml wody, po czym suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując podany w tytule przykładu produkt w postaci lepkiej cieczy o barwie żółtej. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym (150 g), elując mieszaniną chloroformu z octanem etylu 95 : 5. Frakcje zawierające produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,8 g ciekłego produktu o barwie żółtej. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,56 μm, a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje pasma absorpcyjne przy 1,0-1,6 (m, 6H); 2,35-3,68 (m, 4H); 4,6 (q, 2H); 5,1 (m, 1H); 5,2 i 5,3 (ss, 3H); 7,46 (d, 2H) i 8,3 (d, 2H) ppm.

Przykład IV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, przez odsiarczenie odpowiednich ksantogenianów o wzorze 6, wytwarza się związki o wzorze 7, w którym R oznacza

atom wodoru, X oznacza atom tlenu, R₄ oznacza rodnik etylowy, i oznacza liczbę zero, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 2. Podane w tej tabeli widma IR mierzono dla roztworów w chloroformie, a widma NMR dla roztworów w deuteriochloroformie.

Tabela 2

R ₁	IR (mikrometry)	NMR (ppm)
2-metoksyetyl	5,56	1,2 (t, 3H); 2,36- 3,86 (m, 9H); 4,7 (m, 2H); 5,1 (m, 1H); 5,25 5,35 i 5,4 (sss, 3H); 7,55 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)
2-fenoksyetyl	5,66	1,15 (m, 3H); 2,34-3,62 (m, 4H); 4,24 (m, 2H); 4,7 -5,2 (m, 3H); 5,24 (s, 2H); 5,34 i 5,48 (ss, 1H); 6,7-7,68 (m, 7H); 8,14 (d, 2H)
2-tiofenoksyetyl	5,66	1,0-1,4 (m, 3H); 2,3-3,9 (m, 6H); 4,45-5,35 (m, 6H); 7,1-7,62 (m, 7H); 8,16 (d, 2H)
2-fenylloetyl	5,66	1,2 (t, 3H); 2,3-3,65 (m, 6H); 4,6-5,14 (m, 3H); 5,28 i 5,32 (ss, 3H); 7,15-7,65 (m, 7H); 8,22 (d, 2H)
2-azydoetyl	4,77 5,66	1,22 (t, 3H); 2,4-3,86 (m, 6H); 4,62-5,25 (m, 3H); 5,3 i 5,4 (ss, 3H); 7,58 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)

Przykład V. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etoksytioketo-2-azetydinylo-1/-2-/ 2-acetamidoetoksytiokarbonylo/-octowego. Do roztworu 1,02 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotioetoketo-2-azetydinylo-1/-2-/ 2-acetamidoetoksytiokarbonylotio/-octowego i 514 mg trójfenylofosfiny w 25 ml tetrahydrofuranu dodaje się mieszając w temperaturze około 0°C 101 mg 50% dyspersji wodoru sodowego w oleju mineralnym i miesza dalej w temperaturze około 0°C w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się 0,14 ml kwasu octowego. Otrzymany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 50 ml chloroformu, płucze roztwór wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,58 g stałej pozostałości. Produkt ten chromatografuje się na 100 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną octanu etylu z metanolem 95 : 5. Frakcje zawierające produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 500 mg związku podanego w tytule przykładu. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,66 i 5,98 μm, a widmo NMR w deuteriochloroformie przy 1,2 (m, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,4 i 3,9 (m, 6H); 4,7 (m, 2H); 5,13 (m, 1H); 5,28, 5,36 i 5,44 (sss, 3H); 7,0 (m, 1H); 7,64 (d, 2H) i 8,3 (d, 2H) ppm.

Przykład VI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, przez odsiarczenie odpowiednich związków o wzorze 6, wytwarza się związki o wzorze 7, w którym R oznacza atom wodoru, X oznacza atom tlenu, R₄ oznacza rodnik etylowy, i oznacza liczbę zero, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 3. Dla związków tych podane w tabeli widma IR mierzono w roztworach w chloroformie (wyjątki zaznaczono w tabeli), a widma NMR w deuteriochloroformie (wyjątki zaznaczono w tabeli).

Tabela 3

R ₁	IR (mikrometry)	NMR (ppm)
2-etoksyetyl	5,63	1,08-1,45 (m, 6H); 2,4-3,95 (m, 8H); 4,58 (m, 2H); 5,17 (m, 1H); 5,27, 5,38 i 5,43 (sss, 3H); 7,58 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)
2-[2-/metoksy/-etoksy]-etyl	5,63	1,22 (t, 3H); 2,38-4,0 (m, 13H); 4,7 (m, 2H); 5,12 (m, 1H); 5,25, 5,36, 5,42 (s, 3H); 7,58 (d, 2H); 8,22 (d, 2H):
2-/morfolino/-etyl	5,64	1,2 (t, 3H); 2,32-3,8 (m, 14H); 4,62 (t, 2H); 5,1 (m, 1H); 5,2 i 5,3 (s, 3H); 7,52 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
2-/2-tienylo/-etyl	5,64	1,16 (t, 3H); 2,3-3,6 (m, 6H); 4,5-5,16 (m, 3H); 5,2, 5,24 i 5,28 (sss, 3H); 6,8-7,68 (m, 5H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-pirydylo/-etyl	5,66	1,18 (t, 3H); 2,3-3,6 (m, 6H); 4,7-5,18 (m, 3H); 5,2 i 5,25 (ss, 3H); 6,96-7,85 (m, 5H); 8,2 (d, 2H); 8,5 (m, 1H)
2-/pirazolilo-1/-etyl	5,62	1,18 (m, 3H); 2,3-3,68 (m, 4H); 4,36-5,12 (m, 5H); 5,2 i 5,26 (ss, 3H); 6,22 (m, 1H); 7,34-7,7 (m, 4H); 8,2 (d, 2H)
2-/4-metylotiazolilo-5/-etyl	5,63	1,2 (t, 3H); 2,3-3,7 (m, 9H); 4,7 (m, 2H); 4,96-5,38 (m, 4H); 7,72 (d, 2H); 8,22 (d, 2H); 8,62 (s, 1H)
2-/2-ketoimidazolidynylo-1/-etyl	5,66 5,88	1,22 (m, 3H); 2,38-3,78 (m, 10H); 4,62 (m, 2H); 5,12 (m, 1H); 5,26 i 5,36 (ss, 3H); 7,6 (d, 2H); 8,28 (d, 2H)
2-/2-ketopirolidynylo-1/-etyl	5,65	1,2 (m, 3H); 1,7-3,8 (m, 12H); 4,62 (m, 2H); 5,1 (m, 1H); 5,2, 5,25 i 5,3 (sss, 3H); 7,56 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
2-/2-tiazolilotio/-etyl	5,66	1,01-1,4 (m, 3H); 2,35-3,74 (m, 6H); 4,66-5,4 (m, 6H); 7,36-7,7 (m, 4H); 8,2 (d, 2H)
2-metoksykypentyl	5,66	1,0-1,4 (m, 3H); 1,6-2,0 (m, 6H); 2,0-4,0 (m, 5H); 3,3 (s, 3H); 5,2 (m, 1H); 5,3 (m, 2H); 5,6 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

1	2	3
2-metoksycykloheksyl	5,65	1,0-2,2 (m, 11H); 2,2-4,0 (m, 5H); 3,4 (s, 3H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (d, 2H); 5,5 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-azydocykloheksyl	4,76 5,66	1,0-2,0 (m, 11H); 2,0-4,0 (m, 5H); 5,2 (m, 1H); 5,3 (d, 2H); 5,4 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-azydocyklopentyl	4,76 5,63	1,0-1,4 (m, 3H); 1,6-2,0 (m, 6H); 2,2-3,8 (m, 4H); 4,1 (m, 1H); 5,2 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,4 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
3-tetrahydrofuranyl	5,65	1,0-1,4 (t, 3H); 2,0-3,8 (m, 6H); 3,8-4,1 (m, 4H); 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 6,9 (m, 1H); 7,8 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopirolidynyl-2	5,65	1,0-1,4 (m, 5H); 2,0 (s, 3H); 2,2-4,0 (m, 8H); 5,2 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 5,9 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopiperydynyl-3	5,66	1,0-1,4 (m, 3H); 1,4-2,0 (m, 4H); 2,0 (s, 3H); 2,2-4,0 (m, 8H); 5,2 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,6 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydrofuranylometyl	5,65	1,0-2,4 (m, 3H); 1,6-2,1 (m, 4H); 2,2-3,8 (m, 4H); 3,8-4,1 (m, 3H); 4,6 (d, 2H); 5,2 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-pirydinoiloamino/-etyl	5,64 5,98	1,15 (m, 3H); 2,5 (q, 2H); 2,8-4,05 (c, 4H); 4,7 (m, 2H); 4,92-5,35 (c, 4H); 7,2-8,7 (c, 9H)
1-formylopiperydydyl-3	5,64 5,72	1,03 (t, 3H); 1,44-2,26 (c, 4H); 2,38-4,1 (c, 8H); 4,7-5,7 (c, 5H); 7,56 (d, 2H); 7,82-8,36 (c, 3H)
N-metyloaminokarbonylometyl	5,68 5,98	1,2 (m, 3H); 2,6 (q), 2,76 (d) i 2,16-3,7 (c, 7H); 4,8-5,44 (c, 6H); 7,56 (c, 3H); 8,2 (d, 2H)
1-/aminokarbonylo/-etyl	5,67 5,92 (CH ₂ Cl ₂)	1,07-1,7 (c, 6H); 2,32-3,84 (c, 4H); 4,74-5,4 (c, 4H); 5,7 (q, 1H); 6,14 (b, 1H); 7,13 (b, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,15 (d, 2H)

1	2	3
2-/metoksymetylokarbonylo- amino/-etyl	5,66 5,96 (CH ₂ Cl ₂)	1,26 (m, 3H); 2,66 (q, 2H); 2,9-4,1 (c, łącznie 9H) w tym 3,45 (s, 3H); 3,76 (q, 2H), 3,9 (s, 2H); 4,7 (m, 2H); 5,14 (m, 1H); 5,3 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 7,1 (b, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/aminokarbonyloksy/-etyl	5,65 5,76 (CH ₂ Cl ₂)	1,18 (m, 3H); 2,58 (m, 2H); 2,8-5,1 (c, 8H); 5,2 (d, 1H); 5,3 (s, 2H); 7,55 (m, 2H); 8,2 (d, 2H);
1,3-dwumetoksypropyl-2	5,65	1,25 (m, 3H); 2,5 (m, 2H); 2,84-3,9 (c, 12H); w tym 3,35 (5,6H); 4,9-5,46 (c, 4H); 5,8 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,28 (d, 2H)
2-/2-furylokarbonyloamino/- etyl	5,64 6,0 (CH ₂ Cl ₂)	1,25 (m, 3H); 2,6 (q, 2H); 2,8-4,0 (c, 4H); 4,74 (m, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,24 (d, 1H); 5,34 (s, 2H); 6,5 (m, 1H); 7,0 (b, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1,3-dioksanyl-5	5,62	1,2 (t, 3H); 2,33-3,5 (c, 4H); 4,04 (m, 4H); 4,66-5,44 (c, 7H); 7,5 (m, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-metylopiperydydon-2-yl-3	5,66 6,04	1,22 (m, 3H); 1,7-2,2 (c, 4H); 2,6 (m, 2H); 2,96 (5,3H); 3,0-3,65 (c, 4H); 4,8-5,46 (c, 4H); 5,86 (m, 1H); 7,56 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-/aminokarbonylometylo- piperydydon-2-yl-3/	5,68 6,0	1,2 (m, 3H); 1,7-4,4 (c, 12H); 4,8-5,4 (c, 5H); 6,0 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-acetyloaminoetoksy/-etyl	5,68 6,0 (CH ₂ Cl ₂)	1,25 (m, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,6 (m, 2H); 2,8-4,0 (c, 8H); 4,62 (m, 2H); 4,95- 5,4 (c, 4H); 6,44 (b, 1H); 7,52 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-piperidydonyl-3	5,68 5,98	1,2 (m, 3H); 1,6-3,66 (c, 8H); 4,8-5,4 (c, 5H); 6,4 (b, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-pirolidonyl-3	5,66 5,85	1,2 (m, 3H); 2,36-3,8 (c, 8H); 4,9-5,5 (c, 5H); 7,6 (c, 3H); 8,2 (m, 2H) (DMSO-d ₆)
2-piperidydonyl-5	5,64 6,0	1,24 (m, 3h); 2,0-3,8 (c, 11H); 5,05 (m, 1H); 5,2 (m, 1H); 5,3 (5,2H); 7, 2(b, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

1	2	3
3-metylo-1,3-oksazolidon-2-ylo-4-metyl	5,66	1,24 (m, 3H); 2,6 (q, 2H); 2,9 (s, 3H); 3,1-4,8 (c, 7H); 5,0 (m, 1H); 5,22 (m, 1H); 5,35 (s, 2H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1,3-dioksolanilo-4-metyl	5,64 (CH ₂ Cl ₂)	1,24 (m, 3H); 2,6 (m, 2H); 2,82-4,6 (c, 7H); 4,9 (d, 2H); 5,1 (m, 1H); 5,24 (d, 1H); 5,34 (s, 2H); 7,56 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)

Przykład VII. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-chloro-3-p-nitrobenzylloksykarbonyloksyetyloketo-2-azetydynilo-1/-2-/1,3-dioksanyl-5-oksytiokarbonylo/-octowego. Roztwór 6,90 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotio-3-p-nitrobenzylloksykarbonyloksyetyloketo-2-azetydynilo-1/-2-/1,3-dioksanyl-5-oksytiokarbonylo/-octowego w 110 g chlorku metylenu chłodzi się w atmosferze azotu do temperatury — 20°C i dodaje 98 ml 0,1 m roztworu chloru w czterochlorku węgla, po czym miesza się w temperaturze — 20°C w ciągu 75 minut, a następnie pozostawia do ogrzania się do temperatury 0°C. Otrzymany roztwór płucze się kolejno 75 ml nasyconego roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego o temperaturze 5°C, 75 ml wody o temperaturze 5°C i 75 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodowego. Organiczną fazę suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 5,97 g związku podanego w tytule przykładu w postaci surowego produktu. Widmo NMR produktu w deuteriochloroformie wykazuje absorpcję przy 1,5 (d, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,8-4,14 (c, 5H), 4,75 (s, 2H), 4,98-5,5 (c, 6H), 5,8-6,2 (c, 1H), 7,5 (m, 4H), 8,2 (m, 4H) ppm.

Przykład VIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VII wytwarza się związki o wzorze 3, w którym R oznacza grupę p-nitrobenzylloksykarbonyloksyetylową, R₅ oznacza atom chloru, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, X oznacza atom tlenu, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 4. Podane w tej tabeli widma NMR związków mierzono w deuteriochloroformie.

Tabela 4

R ₁	NMR (ppm)
1-formylopiperydyl-3 IR (chloroform: 5,6 5,7 i 5,97 mikrometrów	1,3-2,14 (c, 7H); 3,1-4,1 (c, 5H); 4,83-5,36 (c, 7H); 5,75-6,12 (c, 1H); 7,4 (m, 4H); 7,94 (b, 1H); 8,1 (m, 4H)
1-metoksypropyl-2	1,1-1,6 (c, 6H); 3,18-3,8 (c, 7H); 4,9-5,4 (c, 6H); 5,96 (c, 1H); 7,48 (m, 4H); 8,14 (m, 4H)
1,3-dioksolanilo-2-metyl	1,5 (m, 3H); 3,5-4,0 (c, 5H); 4,3 (c, 2H); 5,0-5,4 (c, 7H); 6,0 (c, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
2-pirolidynonyl-3	1,5 (m, 3H); 2,5 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,7 (m, 1H); 4,86-5,4 (3,7H); 6,0 (m, 1H); 7,48 (c, 5H); 8,18 (m, 4H)
2-piperydynonyl-5	1,5 (m, 3H); 1,9-2,94 (c, 4H); 3,3-3,94 (c, 3H); 4,7-5,5 (c, 7H); 5,9 (c, 1H); 6,6 (b, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
3-metylo-1,3-oksazolidynon-2-ylo-4-metyl	1,5 (m, 3H); 2,92 (c, 3H); 3,3- 5,4 (c, 12H); 5,9 (c, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)

c.d. tab. 4

2-metoksyetyl	1,5 (m, 3H); 3,32 (s) i 3,1 3-3,4 (c, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,96-4,6 (c, 3H); 5,1-5,4 (c, 5H); 6,0 (c, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,16 (m, 4H)
1,3-dioksolnylo-4-metyl	1,5 (d, 3H); 3,5-4,52 (c, 6H); 4,75-5,42 (c, 8H); 6,95 (c, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)

Przykład IX. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-chloro-2-ketoazetydinylo-1/-2-/etoksytiokarbonylo/-octowego. Do roztworu 214 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotioketo-2-azetydinylo-1/-2-/etoksytiokarbonylo/-octowego w 20 ml dwuchlorometanu wkrapla się w temperaturze około 0°C 8,5 ml 0,1 m roztworu chloru w dwuchlorometanie, po czym miesza dalej w tej samej temperaturze w ciągu 45 minut, a następnie rozcieńcza 30 ml dwuchlorometanu. Otrzymany roztwór płucze się kolejno 40 ml wody, 40 ml nasyconego roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego i 40 ml wody, po czym suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 387 mg związku podanego w tytule przykładu. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,6 i 5,72 μm , a widmo NMR w deuteriochloroformie przy 1,4 (m, 3H), 3,0-3,8 (m, 2H), 4,3 (q, 3H), 5,32 i 5,35 (ss, 3H), 5,88 (m, 1H), 7,4 (d, 2H) i 8,2 (d, 2H).

Przykład X. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX, przez chlorowanie odpowiednich związków o wzorze 7, w którym R oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, R₄ oznacza rodnik etylowy i oznacza liczbę zero, X oznacza atom chloru, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 5, wytwarza się związki o wzorze 3, w którym R, R₁, R₂ oraz X mają wyżej podane znaczenie, a R₅ oznacza atom chloru. Podane w tabeli 5 widma IR związków o wzorze 3 oznaczano w roztworach w chloroformie, a widma NMR w deuteriochloroformie, o ile nie zaznaczono w tabeli inaczej.

Tabela 5

R ¹	IR (mikrometry)		NMR (ppm)
	1	2	3
2-metoksyetyl	5,62 5,72	3,0-3,8 (m, 7H); 4,18- 4,7 (m, 2H); 5,2, 5,22 i 5,25 (sss, 3H); 5,86 (m, 1H); 7,4 (d, 2H); 8,05 (d, 2H)	
2-etoksyetyl	5,6 5,7	1,25 (m, 3H); 3,0-3,94 (m, 6H); 4,25-4,86 (m, 2H); 5,38 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)	
2-/2-metoksyetoksy/-etyl	5,6 5,7	3,0-4,0 (m, 11H); 4,4 (m, 2H); 5,1-5,4 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)	
2-fenoksyetyl	5,6 5,7	3,0-3,86 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,4-5,0 (m, 2H); 5,16, 5,22 i 5,26 (sss, 3H); 5,94 (m, 1H); 6,64-7,72 (m, 7H); 8,1 (m, 2H)	
2-fenolotioetyl	5,6 5,7	3,0-3,95 (m, 4H); 4,35 (m, 2H); 4,82 (s, 1H); 5,3 i 5,35 (s, 2H); 5,9 (m, 1H); 7,12-7,7 (m, 7H); 8,2 (d, 2H)	

1	2	3
2-azydoetyl	4,76 5,66	3,0-3,8 (m, 4H); 4,2-4,8 (m, 2H); 5,18-5,5 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 8,17 (d, 2H)
2-/acetamino/-etyl	5,58 5,7 5,97 (CH ₂ Cl ₂)	2,02 (s, 3H); 2,98-3,98 (m, 4H); 4,2-5,82 (m, 2H); 5,38 (m, 3H); 5,98 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,24 (d, 2H)
2-/morfolino/-etyl	5,6 5,7	2,4-3,94 (m, 12H); 4,4 (m, 2H); 5,3, 5,34 (s, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-fenyloetyl	5,6 5,72	2,9-3,86 (m, 4); 4,45 (m, 2H); 5,16-5,4 (m, 3H); 5,9 (s, 1H); 7,15-7,65 (m, 7H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-tienylo/-etyl	5,6 5,7	2,98-3,8 (m, 4H); 4,34 (m, 2H); 5,18, 5,22 (s, 3H); 5,9 (m, 1H); 6,7-7,15 (m, 3H); 7,4 (d, 2H); 8,1 (d, 2H)
2-/2-pirydylo/-etyl	5,6 5,7	3,0-3,8 (m, 4H); 4,6 (m, 2H); 5,3 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,3-7,9 (m, 5H); 8,16 (d, 2H); 8,52 (m, 1H)
2-/1-pirazolilo/-etyl	5,64	3,0-3,6 (m, 2H); 4,32-5,06 (m, 4H); 5,22 (m, 3H); 5,88 (m, 1H); 6,2 (m, 1H); 7,3-7,64 (m, 4H); 8,18 (d, 2H)
2-/4-metylotiazolilo-5/-etyl	5,6 5,8	2,34-3,62 (m, 7H); 4,7 (m, 2H); 5,3 i 5,35 (ss, 3H); 5,96 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H); 8,7 (s, 1H)
2-/2-ketoimidazolidynylo-1/-etyl	5,6 5,7 1705	3,0-3,9 (m, 8H); 4,66 (m, 2H); 5,4 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
2-/2-ketopirolidynylo-1/-etyl	5,58 5,67 5,94	1,7-3,8 (m, 10H); 4,64 (m, 2H); 5,36 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-tiazolilotio/-etyl	5,6 5,7	3,0-3,8 (m, 4H); 4,56 (m, 2H); 5,35 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,46-7,84 (m, 4H); 8,3 (d, 2H)
2-metoksycyklopentyl	5,6 5,72	1,4-2,0 (m, 6H); 3,0-4,0 (m, 3H); 3,2 (s, 3H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 6,0 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-metoksycykloheksyl	5,58 5,7	1,0-1,8 (m, 8H); 3,0-3,8 (m, 3H); 3,3 (s, 3H); 4,8 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

1	2	3
2-azydocykloheksyl	4,76 5,6 5,7	1,4-2,2 (m, 8H); 3,0-3,8 (m, 3H); 5,4 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-azydocyklopentyl	4,76 5,6 5,7	1,4-2,0 (m, 6H); 3,0-4,0 (m, 3H); 5,3 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
3-tetrahydrofuranyl	5,58 5,67	2,0-2,4 (m, 2H); 3,0-3,8 (m, 2H); 3,8-4,2 (m, 4H); 5,4 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopirolidynyl-3	5,6 5,7	1,2-1,4 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 3,0-4,0 (m, 6H); 5,3 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopiperydynyl-3	5,6 5,7	1,5-2,2 (m, 4H); 2,3 (d, 3H); 3,0-4,2 (m, 6H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydrofuranylometyl	5,6 5,8	1,8-2,2 (m, 4H); 3,0-3,8 (m, 5H); 4,2 (s, 2H); 5,4 (s, 2H); 6,0 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydropiranylometyl	5,6 5,7	1,2-2,0 (m, 6H); 3,0-4,58 (m, 7H); 5,33 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,57 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
1-acetylopirolidynylo-2-metyl	5,6 5,7	1,76-2,58 (m, 7H); 3,0-3,84 (m, 4H); 3,96-4,7 (m, 3H); 5,3 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)
2-/2-pirydnoiloamino/-etyl	5,56 5,9	3,80-4,1 (c, 4H); 4,3-4,95 (m, 2H); 5,36 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,35-8,8 (c, 9H)
1-formylopiperydylo-	5,6 5,72 (CH ₂ Cl ₂)	1,5-2,3 (c, 4H); 2,8-4,2 (c, 6H); 4,6-6,07 (c, 5H); 7,56 (m, 2H); 7,82-8,34 (c, 3H)
N-metyloaminokarbonylometyl	5,6 5,96	2,82 (d, 3H); 3,28-3,98 (m, 2H); 4,56-5,42 (c, 5H); 6,0 (m, 1H); 7,6 (c, 3H); 8,24 (d, 2H)
1-/aminokarbonylo/-etyl	5,6 5,9 (CH ₂ Cl ₂)	1,6 (d, 3H); 3,1-3,9 (m, 2H); 4,83-5,52 (c, 4H); 5,82 (m, 1H); 6,3 (b, 1H); 7,5 (c, 3H); 8,2 (d, 2H)
2-/metoksymetylokarbonylo-amino/-etyl	5,62 5,98 (CH ₂ Cl ₂)	2,92-4,8 (c, 11H); 5,35 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 7,2 (b, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,3 (d, 2H)

1	2	3
2-/aminokarbonyloksy/-etyl	5,6 5,78	3,2-5,2 (c, 8H); 5,3 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,2 (d, 2H)
1,3-dwumetoksypropyl-2	5,58	2,9-3,84 (c, 12H); w tym 3,34 (s, 6H); 5,3 (m, 3H); 5,68-6,18 (c, 2H); 7,6 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)
2-/2-furylokarbonyloamino/-etyl	5,57 6,0 (CH ₂ Cl ₂)	3,0-4,04 (c, 4H); 4,5 (m, 2H); 5,4 (m, 3H); 5,98 (m, 1H); 6,5 (m, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,6 (c, 4H); 8,25 (m, 2H)
1,3-dioksanyl-5	5,6	3,0-4,3 (c, 6H); 4,63-5,42 (c, 5H); 6,0 (c, 1H); 7,5 (m, 2H); 8,18 (d, 2H)
1-metylopiperdydon-2-yl-3	5,62 6,02	1,7-2,34 (c, 4H); 2,84 i 2,94 (s, 3H); 3,0-3,64 (c, 4H); 4,8-5,5 (c, 4H); 5,9 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 8,2 (m, 2H)
1-/aminokarbonylometylo/-piperdydon-2-yl-3	5,6 6,0	1,72-2,4 (c, 4H); 3,16-4,44 (c, 6H); 4,8-5,5 (c, 4H); 5,94 (m, 1H); 7,1 (b, 2H); 7,52 (m, 2H); 8,18 (d, 2H)
2-/2-acetyloaminoetoksy/-etyl	5,62 6,0 (CH ₂ Cl ₂)	2,06 (s, 3H); 3,0-4,0 (c, 8H); 4,4 (m, 2H); 5,3 (m, 3H); 6,0 (m, 1H); 6,25 (b, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
2-piperydynyl-3	5,6 5,98 (CH ₂ Cl ₂)	1,6-2,4 (c, 4H); 2,9-3,9 (c, 4H); 4,76-5,4 (c, 4H); 5,9 (m, 1H); 6,8 (b, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-pirolidynonyl-3	5,6 5,85 (CH ₂ Cl ₂)	2,0-3,9 (c, 6H); 4,9-5,5 (c, 4H); 5,9 (m, 1H); 7,45 (c, 3H); 8,1 (d, 2H)
2-piperydynonyl-5	5,6 6,0	1,85-2,6 (c, 4H); 3,0-3,8 (c, 5H); 5,3 (m, 3H); 5,82 (m, 1H); 6,6 (b, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)
3-metylo-1,3-oksazolidynon-2-ylo-4-metyl	5,6 6,0	2,9 (m, 3H); 3,15-4,84 (c, 7H); 5,34 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)
1,3-dioksolanylo-4-metyl	5,6 (CH ₂ Cl ₂)	3,0-4,4 (c, 7H); 4,86 (d, 2H); 5,3 (m, 3H); 5,9 (m, 1H); 7,56 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

Przykład XI. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 6-p-nitrobenzylotoksykarbonyloksyetylo -2-/1,3-dioksanyl-5-oksy/-penemo-2-karboksyowego-3 w postaci izomerów cis i trans. Roztwór 6,75 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-chloro-3-p-nitrobenzylotoksykarbonyloksyetyloketo-2-azytydynylo-1/-2-/1,3-dioksanyl-5-oksytiokarbonylo/-octowego i 17,0 ml dwuizopropyluety-

foaminy w 30 ml chlorku metylenu miesza się w temperaturze 25°C, w atmosferze azotu, w ciągu 3 godzin, po czym mieszaninę rozcieńcza się 150 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór prze-mywa kolejno 2 porcjami po 150 ml 1 n kwasu solnego, 150 ml wody i 150 ml nasyconego roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego. Następnie roztwór w chlorku metylenu suszy się nad Na₂SO₄, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując 15% roztworem octanu etylu w eterze dwuetylowym. Otrzymuje się 1,25 g izomeru cis związku podanego w tytule przykładu oraz 480 mg izomeru trans tego związku.

Widmo NMR izomeru cis w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,6 (d, 3H), 3,9-4,3 (c, 6H), 4,84 (s, 2H), 5,0-5,4 (c, 5H), 5,76 (d, 1H), 7,55 (m, 4H) i 8,22 (m, 7H) ppm. Widmo NMR izomeru trans w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,5 (d, 3H), 3,8-4,38 (c, 6H), 4,84 (s, 2H), 5,0-5,5 (c, 5H), 5,62 (d, 1H), 7,6 (m, 4H) i 8,2 (m, 4H) ppm.

Przykład XII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI i stosując odpowiednie 4-chloroazetyldyno-octany o wzorze 3 otrzymuje się izomery trans i cis związków o wzorze 1, w którym R oznacza grupę p-nitrobenzyloksykarbonyloksyetylową, X oznacza atom tlenu, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 6.

Tabela 6

R ₁	NMR (ppm)
1-formylopiperydyl-3 (trans) IR w chloroformie: 5,64; 5,70 i 5,97 μm	1,3-2,2 (c, 7H); 2,94- 4,4 (c, 5H); 4,7-5,4 (c, 6H); 5,6 (m, 1H); 7,5 (m, 4H); 7,9 (b, 1H); 8,13 (m, 4H)
1-formylopiperydyl (cis) IR w chloroformie: 5,58; 5,71 i 5,97 μm	1,3-2,2 (c, 7H); 3,0- 4,46 (c, 5H); 4,64-5,45 (c, 6H); 5,82 (m, 1H); 7,52 (m, 4H); 7,96 (b, 1H); 8,2 (m, 4H)
1,3-dioksolanylo-4-metyl izomer trans	1,5 (d, 3H); 3,6-4,4 (c, 6H); 4,95 (d) i 4,7- 5,4 (c, 7H); 5,6 (d, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,18 (m, 4H);
1,3-dioksolanylo-4-metyl izomer cis	1,6 (d, 3H); 3,68-4,45 (c, 6H); 4,95 (d, 2H); 5,05- 5,4 (c, 5H); 5,74 (d, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
1-metoksypropyl-2 izomer trans	1,2-1,6 (c, 6H); 3,35 (s, 3H); 3,5 (d, 2H); 3,9 (m, 1H); 4,2 (b, c, 1H); 4,9-5,4 (c, 5H); 5,6 (d, 1H); 7,54 (m, 4H); 8,18 (m, 4H)
1-metoksypropyl-2 izomer cis	1,14-1,7 (c, 6H); 3,36 (s, 3H); 3,5 (d, 2H); 4,1 (m, 1H); 4,3 (b, c, 1H); 5,0-5,4 (c, 5H); 5,7 (d, 1H); 7,54 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
1,3-dioksolanylo-2-metyl izomer trans	1,5 (d, 3H); 3,8-4,12 (c, 5H); 4,2 (b, 2H); 5,0- 5,44 (c, 6H); 5,62 (d, 1H); 7,56 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
1,3-dioksolanylo-2-metyl izomer cis	1,6 (d, 3H); 3,8-4,12 (c, 5H); 4,2 (d, 2H); 5,0- 5,5 (c, 6H); 5,75 (d, 1H); 7,52 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
2-pirolidynonyl-3 izomer trans	1,5 (d, 3H); 2,5 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,7 (m, 1H); 4,9-5,4 (c, 5H); 5,54-5,65 (d, 1H); 7,1 (b, 1H); 7,52 (m, 4H); 8,18 (m, 4H)

R ₁	NMR (ppm)
2-pirolidynonyl-3 izomer cis	1,6 (d, 3H); 2,44 (m, 2H); 3,34 (m, 2H); 4,06 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,9-5,4 (c, 5H); 7,5 (m, 4H); 8,18 (m, 4H)
2-piperydynonyl-5 izomer trans	1,5 (d, 3H); 1,86-2,68 (c, 4H); 3,56 (c, 2H); 3,86 (m, 1H); 4,56 (c, 1H); 5,0- 5,32 (c, 5H); 5,6 (d, 1H); 6,6 (b, 1H); 7,48 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
2-piperydynonyl-5 izomer cis	1,6 (d, 3H); 1,9-2,68 (c, 4H); 3,6 (c, 2H); 4,1 (m, 1H); 4,62 (c, 1H); 4,9-5,46 (c, 5H); 5,76 (d, 1H); 7,0 (b, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
3-metylo-1,3-oksazolidynon-2- ylo-4-metyl izomer trans	1,48 (d, 3H); 2,9 (s, 3H); 3,76-4,46 (c, 6H); 4,95- 5,36 (c, 5H); 5,62 (d, 1H); 7,52 (m, 4H); 8,2 (m, 4H)
3-metylo-1,3-oksazolidynon-2- ylo-4-metyl izomer cis	1,58 (d, 3H); 2,9 (s, 3H); 3,8-4,44 (c, 6H); 4,94- 5,30 (c, 5H); 5,74 (d, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,18 (m, 4H)
2-metoksyetyl izomer trans	1,48 (d, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,62 (m, 2H); 3,86 (m, 1H); 4,3 (m, 2H); 5,0-5,36 (c, 5H); 5,56 (d, 1H); 7,46 (m, 4H); 8,16 (m, 4H)
2-metoksyetyl izomer cis	1,6 (d, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,64 (m, 2H); 3,9-4,4 (c, 3H); 5,1-5,36 (c, 5H); 5,7 (d, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,18 (m, 4H)

Przykład XIII. Izomer trans estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-p-nitrobenzylotoksykarbonyloksyetylo-2- /1,3-dioksanyl-5-oksy/-penemo-2-karboksyowego-3. Roztwór 960 mg izomeru cis estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-p-nitrobenzylotoksykarbonyloksyetylo-2- /1,3-dioksanyl-5-oksy/-penemo-2-karboksyowego-3 i 96 mg hydrochinonu w 150 ml toluenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i w atmosferze azotu w ciągu 90 minut, po czym chłodzi mieszaninę do temperatury 25°C i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml octanu etylu, płucze kolejno 2 porcjami po 100 ml 1 n roztworu wodnego NaOH, 100 ml wody i 100 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodowego, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując 15% roztworem octanu etylu w eterze dwuetylowym. Otrzymuje się 425 mg izomeru cis i 300 mg izomeru trans związku podanego w tytule przykładu.

Przykład XIV. Ester p-nitrobenzylowego kwasu 2-etoksyphenemo-2-karboksyowego-3. Do roztworu 387 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-chloro-2-ketoazetydynylo-1 /-2-/etoksytiokarbonylo/-octowego w 20 ml dwuchlorometanu dodaje się 1,74 ml dwuizopropylotolaminy, miesza w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym rozcieńcza 30 ml dwuchlorometanu. Otrzymany roztwór płucze się kolejno 2 porcjami po 40 ml rozcieńczonego kwasu solnego i 2 porcjami po 40 ml wody, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt o konsystencji lepkiej cieczy o barwie żółtej chromatografuje się na 35 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną chloroformu z octanem etylu 95 : 5. Frakcje zawierające produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 100 mg związku podanego w tytule

przykładu. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,6 i 5,88 mikrometru, a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje absorpcję przy 1,45 (t, 3H), 3,21-4,1 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 5,25 (d, 2H), 5,6 (m, 1H), 7,5 (d, 2H) i 8,1 (d, 2H) ppm.

Przykład XV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIV, stosując odpowiednie związki o wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, R₅ oznacza atom chloru i X oznacza atom tlenu, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 7, wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R, R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie. W tabeli tej podano również widma NMR oraz IR otrzymanych związków, przy czym jeżeli nie zaznaczono inaczej, widma NMR mierzono w deuteriochloroformie.

Tabela 7

R ₁	IR (μm)	NMR (ppm)
1	2	3
2-metoksyetyl	5,57 5,88 (CHCl ₃)	3,25-4,0 (m, 7H); 4,3 (t, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,65 (m, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-etoksyetyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	1,16 (t, 3H); 3,2-4,08 (m, 6H); 4,32 (m, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,62 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-metoksyetoksy/-etyl	5,6 5,7 5,88	3,22-4,1 (m, 11H); 4,36 (m, 2H); 5,32 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-fenoksyetyl	5,57 5,88 (CHCl ₃)	3,2-4,0 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 4,55 (m, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,7 (m, 1H); 6,75- 7,42 (m, 5H); 7,5 (d, 2H); 8,1 (d, 2H)
2-fenylotioetyl	5,57 5,88 (CH ₂ Cl ₂)	3,2-4,0 (m, 6H); 5,3 (d, 2H); 5,65 (m, 1H); 7,1-7,7 (m, 7H); 8,2 (d, 2H)
2-azydoetyl	4,76 5,56 5,88 (CHCl ₃)	3,25-4,06 (m, 4H); 4,3 (t, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 7,55 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-acetamidoetyl	5,58 5,88 6,0 (CHCl ₃)	1,95 (s, 3H); 3,22-4,4 (m, 6H); 5,3 (d, 2H); 5,65 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)
2-morfolinoetyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	2,3-3,0 (m, 6H); 3,16- 4,1 (m, 6H); 4,34 (t, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,66 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,8 (d, 2H)
2-fenylotetyl	5,58 5,88	3,15-4,05 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 5,36 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 7,14-7,62; (m, 7H); 8,25 (d, 2H)
2-/2-tienylotetyl	5,58 5,86 (CHCl ₃)	3,0-4,1 (m, 4H); 4,36 (t, 3H); 5,3 (d, 2H); 5,6 (m, 1H); 6,74-7,3 (m, 3H); 7,5 (d, 2H); 8,14 (d, 2H)
2-/2-pirydyloetyl/	5,58 5,88 (CHCl ₃)	3,1-4,06 (m, 4H); 4,66 (t, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 7,04-7,82 (m, 5H); 8,26 (d, 2H); 8,62 (m, 1H)

1	2	3
2-/1-pirazoliloetyl/	5,58 5,88 (CH ₂ Cl ₂)	3,2-4,04 (m, 2H); 4,54 (m, 4H); 5,32 (d, 2H); 5,62 (m, 1H); 6,25 (m, 1H); 7,2- 7,7 (m, 4H); 8,2 (d, 2H)
2-/4-metylo-5-tiazolilo/ etyl	5,57 5,87 (CH ₂ Cl ₂)	2,42 (s, 3H); 3,06-4,08 (m, 3H); 4,38 (t, 2H); 5,32 (d, 2H); 5,65 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H); 8,6 (s, 1H)
2-/2-keto-1-imidazolidynylo/ etyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	3,04-3,8 (m, 8H); 4,28 (m, 2H); 5,24 (d, 2H); 5,6 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,1 (d, 2H)
2-/2-keto-1-pirolidynylo/ etyl	5,58 5,98 (CHCl ₃)	1,7-2,6 (m, 4H); 3,3- 4,5 (m, 8H); 5,34 (d, 2H); 5,7 (m, 1H); 7,62 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)
2-/2-tiazolilolio/-etyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	3,35-4,1 (m, 4H); 4,5 (t, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,72 (m, 1H); 7,46-7,8 (m, 4H); 8,2 (d, 2H); (DMSO-d ₆)
2-metoksycyklopentyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	1,4-2,0 (m, 6H); 3,3 (s, 3H); 2,8-4,0 (m, 2H); 3,7-4,1 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,7 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-metoksycykloheksyl	5,60 5,85 (CHCl ₃)	1,2-2,0 (m, 8H); 2,8- 4,0 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,8-4,2 (m, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,6 (s, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-azydocykloheksyl	4,76 5,65 5,85 (CHCl ₃)	1,2-2,0 (m, 8H); 3,0- 4,0 (m, 4H); 5,3 (d, 2H); 5,7 (q, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-azydocyklopentyl	4,75 5,65 5,85 (CHCl ₃)	1,4-2,0 (m, 6H); 2,9- 4,0 (m, 3H); 4,3 (m, 1H); 5,2 (d, 2H); 5,6 (q, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydrofuranyl	5,58 5,85 (CHCl ₃)	2,0-2,4 (m, 2H); 2,9- 4,0 (m, 2H); 3,4-4,1 (m, 4H); 4,9 (m, 1H); 5,3 (d, 2H); 5,7 (q, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,3 (d, 2H)
1-acetylopirolidynyl-3	5,58 5,85 (CHCl ₃)	1,2-1,6 (m, 4H); 2,0 (s, 3H); 3,4-4,0 (m, 4H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 5,7 (s, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopiperydynyl-3	5,58 5,85 (CHCl ₃)	1,2-2,0 (m, 4H); 2,0 (s, 3H); 3,0-4,4 (m, 7H); 5,3 (s, 2H); 5,7 (s, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydrofuranylometyl	5,60 5,86 (CHCl ₃)	1,8-2,1 (m, 4H); 2,9- 4,0 (m, 2H); 3,8-4,1 (m, 3H); 4,2 (s, 2H); 5,3 (d, 2H); 5,6 (q, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

1	2	3
2-tetrahydropiranylometyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	1,14-1,96 (m, 6H); 3,16-4,28 (m, 7H); 5,3 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopirolidynylo-2-metyl	5,58 5,88 (CHCl ₃)	1,7-2,3 (m, 7H); 3,22-4,02 (m, 4H); 4,02-4,52 (m, 3H); 5,34 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
2-/2-pirydynoiloamino/-etyl	5,57 5,85 6,0 (CHCl ₂ Cl ₂)	3,23-4,6 (c, 6H); 5,4 (d, 2H); 5,62 (m, 1H); 7,25-8,7 (c, 9H)
1-formylopiperydylo-3 diastereoizomer		1,08-2,3 (c, 4H); 3,04-4,44 (c, 7H); 5,3 (d, 2H); 5,6 (m, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,93 (d, 1H); 8,14 (d, 2H)
1-formylopiperydylo-3 diastereoizomer o większej polarności		1,1-2,66 (c, 4H); 3,1-4,47 (c, 7H); 5,3 (s, 2H); 5,7 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,2 (d, 2H)
N-metyloaminokarbonylometyl	5,56 5,84 5,92 5,97 (CHCl ₃)	2,8 (d, 3H); 3,3-3,84 (m, 2H); 4,6 (s, 2H); 5,32 (d, 2H); 5,7 (m, 1H); 7,62 (c, 3H); 8,2 (d, 2H)
1-aminokarbonyloetyl	5,56 5,85 5,95 (CHCl ₃)	1,46 (d, 3H); 3,12-4,08 (m, 2H); 4,68 (q, 1H); 5,34 (d, 2H); 5,72 (m, 1H); 7,5 (b, 2H); 7,7 (d, 2H); 8,26 (d, 2H); (DMSO-d ₆)
2-/metoksymetylokarbonyloamino/-etyl	5,58 5,96 (CH ₂ Cl ₂)	3,45 (s, 3H); 3,5-4,1 (c) i 3,95 (s, 2H); (razem 6H); 4,35 (t, 2H); 5,4 (d, 2H); 5,7 (c, 1H); 7,15 (b, 1H); 7,64 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)
2-aminokarbonyloksyetylo	5,58 5,78 5,88 (CHCl ₃)	3,2-4,5 (c, 6H); 5,25 (m, 2H); 5,64 (m, 1H); 6,25 (b, 2H); 7,5 (d, 2H); 8,1 (d, 2H)
1,3-dwumetoksypropyl-2	5,57 5,84 (CHCl ₃)	3,34 (s, 6H); 3,3-4,2 (c, 6H); 4,4 (m, 1H); 5,26 (d, 2H); 5,6 (m, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,14 (d, 2H);
2-/2-furylokarbonyloamino/-etyl	5,56 5,84 6,0 (CHCl ₃)	3,2-4,5 (c, 6H); 5,3 (d, 2H); 5,6 (m, 1H); 6,42 (m, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,15 (d, 2H)
1,3-dioksanyl-5	5,57 5,88 (CHCl ₃)	3,23-4,37 (c, 7H); 4,8 (s, 2H); 5,29 (d, 2H); 5,64 (m, 1H); 7,57 (d, 2H); 8,14 (d, 2H)
1-metylopiperydynon-2-yl-3	5,57 5,88 6,0 (CHCl ₃)	1,7-2,4 (c, 4H); 2,94 (s, 3H); 3,18-3,8 (c, 4H); 4,56 (m, 1H); 5,3 (d, 2H); 5,65 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

1	2	3
1-/aminokarbonylometylo/- piperydynon-2-yl-3	5,57 5,88 6,0 (CHCl ₃)	1,7-2,4 (c, 4H); 3,1- 4,1 (c, 6H); 4,6 (m, 1H); 5,26 (m, 2H); 5,6 (m, 1H); 6, 1 (b, 1H); 6,5 (b, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-acetyloaminoetoksy/-etyl	5,56 5,88 6,0 (CHCl ₃)	1,9 (s, 3H); 3,1-4,1 (c, 8H); 4,3 (m, 2H); 5,62 (m, 1H); 7,1 (b, 1H); 5,24 (m, 2H); 7,54 (d, 2H); 8,12 (d, 2H)
2-piperydynonyl-3	5,57 5,88 5,98 (CHCl ₃)	1,6-2,4 (c, 4H); 3,0-4,1 (c, 4H); 4,54 (m, 1H); 5,28 (m, 2H); 5,7 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,85 (b, 1H); 8,2 (d, 2H)
2-pirolidynonyl-3	5,55 5,85 5,9 (CHCl ₃)	2,02 (m, 2H); 3,06-4,06 (c, 4H); 4,86 (m, 1H); 5,3 (d, 2H); 5,74 (m, 1H); 7,5 (b, 1H); 7,64 (d, 2H); 8,22 (d, 2H) (DMSO-d ₆)
2-piperydynonyl-5	5,57 5,85 6,0 (CHCl ₃)	1,9-2,3 (c, 4H); 3,22- 4,14 (c, 5H); 5,25 (s, 2H); 5,74 (m, 1H); 7,4 (b, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
3-metylo-1,3-oksazolidon-2- ylo-4-metyl	5,57 5,7 5,88 (CHCl ₃)	2,9 (s, 3H); 3,24-4,5 (c, 7H); 5,2 (d, 2H); 5,6 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 8,1 (d, 2H)
1,3-dioksolanylo-4-metyl	5,57 5,88 (CHCl ₃)	3,2-4,5 (c, 7H); 4,9 (d, 2H); 5,26 (d, 2H); 5,64 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

Przykład XVI. Sól wapniowa kwasu 2-etoksypenemo-2-karboksyłowego-3. Zawiesinę 140 mg 5% palladu na węglanie wapniowym w 10 ml wody wytrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem około 3800 hPa aż do ustania pochłaniania wodoru, po czym dodaje się 140 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-etoksypenemo-2-karboksyłowego-3 w 10 ml tetrahydrofuranu i wstrząsa dalej w atmosferze wodoru, pod ciśnieniem 3800 hPa, w ciągu 1 godziny. Następnie odsącza się katalizator i z przesączu odparowuje tetrahydrofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór wodny płucze się octanem etylu i liofilizuje, otrzymując 50 mg związku podanego w tytule przykładu, jako bezpostaciowego ciała stałego. Widmo IR (KBr) produktu wykazuje absorpcję przy 5,7 μm , a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,4 (t, 3H), 3,2-4,4 (m, 4H) i 5,58 (m, 1H) ppm.

Przykład XVII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVI wytwarza się sole związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, R₂ oznacza jon wapniowy, X oznacza atom tlenu, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 8. Podane w tej tabeli widma IR produktów, o ile nie zaznaczono inaczej, oznaczano w pastalkach KBr, a widma NMR w DMSO-d₆.

Tabela 8

R ₁	IR (μm)	NMR (ppm)
1	2	3
2-metoksyetyl	5,7	3,25 (s, 3H); 3,2-4,1 (m, 4H); 4,2 (m, 2H); 5,5 (m, 1H)

1	2	3
2-etoksyetyl	5,65	1,1 (t, 3H); 3,2-3,88 (m, 6H); 4,22 (m, 2H); 5,56 (m, 1H)
2-/2-metoksyetoksy/-etyl	5,65 (CHCl ₃)	3,16-3,86 (m, 11H); 4,22 (m, 2H); 5,56 (m, 1H)
2-fenoksyetyl	5,75	3,2-4,0 (m, 2H); 4,2 (m, 2H); 4,42 (m, 2H); 5,54 (m, 1H); 6,76 (m, 5H)
2-fenylotioetyl	5,7	3,14-3,9 (m, 4H); 4,22 (m, 2H); 5,52 (m, 1H); 7,04-7,56 (m, 5H)
2-azydoetyl	4,75 5,7	3,3-3,98 (m, 4H); 4,3 (m, 2H); 5,66 (m, 1H)
2-acetamidoetyl	5,65 6,10	1,82 (s, 3H); 3,18-4,1 (m, 6H); 5,56 (m, 1H); 9,0 (m, 1H)
2-morfolinoetyl	5,65 (CHCl ₃)	2,32-2,7 (m, 6H); 3,26-3,98 (m, 6H); 4,22 (m, 2H); 5,62 (m, 1H)
2-fenylotetyl	5,75	2,98 (m, 2H); 3,3-4,0 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 5,58 (m, 1H); 7,3 (s, 5H)
2-/2-tienylot/-etyl	5,75	3,1-3,88 (m, 4H); 4,3 (m, 2H); 5,54 (m, 1H); 6,94 (m, 2H); 7,34 (m, 1H)
2-/pirydylo-2-etyl/	5,75	3,02-3,92 (m, 2H); 4,46 (m, 2H); 5,54 (m, 1H); 7,14-7,44 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 8,5 (m, 1H)
2-/pirazolilo-1-etyl/	5,65	3,1-3,9 (m, 2H); 4,46 (m, 4H); 5,54 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,8 (m, 1H)
2-/4-metylotiazolilo-5/-etyl	5,65	2,36 (s, 3H); 2,96-4,0 (m, 4H); 4,3 (m, 2H); 5,56 (m, 1H); 8,8 (s, 1H)
2-/2-ketoimidazolidynylo-1/-etyl	5,75	2,96-3,8 (m, 8H); 4,14 (m, 2H); 5,58 (m, 1H)
2-/2-ketopirolidynyl-1/	5,65	1,6-2,46 (m, 4H); 3,0-4,44 (m, 8H); 5,56 (m, 1H)
2-/2-tiazolilotio/-etyl	5,65	3,22-3,96 (m, 4H); 4,4 (m, 2H); 5,58 (m, 1H); 7,72 (m, 2H)
2-metoksyklopentyl	5,65 6,25 (DMSO)	
2-metoksykloheksyl	5,65 6,25 (DMSO)	
2-azydocykloheksyl	4,75 5,65 6,25 (DMSO)	

1	2	3
2-aminocyklopentyl	5,65 6,25 (DMSO)	
2-tetrahydrofuranyl	5,65 6,25 (DMSO)	
1-acetylopirolidynyl-3	5,7 6,20	
1-acetylopiperydynyl-3	5,65 6,10 6,15 (DMSO)	
2-tetrahydrofuranylometyl	5,65 6,25 (DMSO)	
2-tetrahydropiranylometyl	5,65	0,98-1,88 (m, 6H); 3,04-4,22 (m, 7H); 5,56 (m, 2H)
1-acetylopirolidynyl-2-metyl	5,62	1,7-2,14 (m, 7H); 3,08 (m, 7H); 5,54 (m, 1H)
2-/2-pirydynoiloamino/-etyl	5,65 6,0	3,15-3,9 (c, 4H); 4,25 (m, 2H); 5,55 (m, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,65 (m, 1H); 9,05 (m, 1H)
1-formylopiperydył-3	5,68 5,93 (DMSO)	
N-metyloaminokarbonylometyl	5,65 6,0	2,62 (d, 3H); 3,2-3,94 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 5,64 (m, 1H)
1-aminokarbonyloetyl	5,65 5,9 6,25	1,42 (d, 3H); 3,1-4,0 (m, 2H); 4,6 (m, 1H); 5,7 (m, 1H)
2-metoksymetylokarbonyloaminoetyl	5,65 6,05	3,1-4,3 (c) i 3,3 (s, 3H) (łącznie 11H); 5,58 (m, 1H); 8,46 (b, 1H)
2-aminokarbonyloksyetyl	5,75 5,85	3,2-4,7 (c, 6H); 5,56 (m, 1H); 6,6 (b, 2H)
1,3-dwumetoksypropyl-2	5,7	3,4 (s, 6H); 3,3-3,94 (c, 6H); 4,48 (m, 1H); 5,66 (m, 1H) (DMSO-d ₆ i D ₂ O)
2-/2-furylokarbonyloamino/-etyl	5,65 6,2	3,2-3,9 (c, 4H); 4,2 (m, 2H); 5,58 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 9,18 (m, 1H)
1,3-dioksanyl-5	5,65	3,2-4,4 (c, 7H); 4,82 (s, 2H); 5,56 (m, 1H)
1-metylopiperydynon-2-yl-3	5,6 6,1	1,64-2,28 (c, 4H); 2,84 (s, 3H); 3,15-3,9 (c, 4H); 4,66 (m, 1H); 5,58 (m, 1H)
1-/aminokarbonylometylo/-piperydynol-2-yl-3	5,7 6,0 6,1	1,7-2,36 (c, 4H); 3,14-4,06 (c, 6H); 4,74 (m, 1H); 5,56 (m, 1H); 7,14 (b, 1H); 7,56 (b, 1H)
2-/2-acetyloaminoetoksy/-etyl	5,7 6,0	1,82 (s, 3H); 3,06-4,42 (c, 10H); 5,58 (m, 1H); 8,08 (b, 1H)

1	2	3
piperydynon-2-yl-3	5,7 6,1	1,5-2,3 (c, 4H); 2,94-4,0 (c, 4H); 4,6 (m, 1H); 5,56 (m, 1H); 8,16 (b, 1H)
pirolidynon-2-yl-3	5,65 5,90	
piperydynon-2-yl-5	5,7 6,1	1,78-2,46 (c, 4H); 3,1-4,2 (c, 5H); 5,6 (m, 1H); 7,56 (b, 1H)
3-metylo-1,3-oksazolidon-2-ylo-4-metyl	5,65	2,8 (m, 3H); 3,2-4,54 (c, 7H); 5,6 (m, 1H)
1,3-dioksolanylo-4-metyl	5,7	3,2-4,4 (c, 7H); 4,86 (d, 2H); 5,56 (m, 1H)

Przykład XVIII. Sól wapniowa kwasu trans-6-hydroksyetylo-2-/1,3-dioksolanyl-5-oksy/-penemo-2-karboksylowego-3. Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVI, przez hydrogenolizę estru p-nitrofenylowego kwasu trans-6-p-nitrobenzyl-oksykarbonyloksyetylo-2-/1,3-dioksolanyl-5-oksy/-penemo-2-karboksylowego-3. Widmo IR produktu w KBr wykazuje absorpcję przy 2,93 i 5,65 μm .

Przykład XIX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVI, z odpowiednich związków podanych w tabeli 6 wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksyetylową, X oznacza atom tlenu, R₂ oznacza jon wapniowy, a R₁ ma znaczenie podane w tabeli 9, w której podano także widma IR wytworzonych związków, oznaczone w KBr.

Tabela 9

R ₁	IR (μm)			
	1	2	3	4
1-formylopiperydylo-3 (trans)		2,92	5,64	6,0
1,3-dioksolanylo-4-metyl (trans)		2,94	5,65	
1-metoksypropyl-2 (trans)		2,92	5,7	
1,3-dioksolanylo-2-metyl (trans)		2,92	5,7	
2-pirolidynonylo-3 (trans)		2,9	5,7	5,9
2-piperydynonylo-5 (trans)		2,94	5,7	6,0
3-metylo-1,3-oksazolidynon-2-ylo-4-metyl (trans)		2,92	5,56	5,72
2-metoksyetyl (trans)		2,9	5,7	

Przykład XX. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydynylo-1-/2-etoksytiokarbonylotio/-octowego. Do mieszaniny 3,2 g etyloksantogenianu potasowego, 5,4 g chlorku benzylotrójetyloamoniowego w 100 ml wody i 50 ml dwuchlorometanu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C roztwór 7,12 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydynylo-1-/2-chlorooctowego w 75 ml dwuchlorometanu i miesza w temperaturze 0-5°C w ciągu 1 godziny. Następnie oddziela się fazę organiczną, fazę wodną ekstrahuje 100 ml dwuchlorometanu, wyciąg łączy z oddzielną fazą organiczną, płucze roztwór kolejno 75 ml rozcieńczonego kwasu solnego, 75 ml nasyconego roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego i 75 ml wody, po czym suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na 200 g żelu krzemionkowego, eluując chloroformem z octanem etylu 95 : 5. Frakcje zawierające produkt odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,3 g związku podanego w

tytule przepisu. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy $5,66\ \mu\text{m}$, a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,02-1,6 (m, 6H); 2,35-3,65 (m, 4H), 4,4-5,1 (m, 3H), 5,3 (s, 2H), 6,3 i 6,4 (ss, 1H), 7,4 (d, 2H) i 8,2 (d, 2H) ppm.

Przykład XXI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XX przez reakcję estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydinylo-1/-2-chlorooctowego z odpowiednim ksantogianem o wzorze $\text{K}^+\text{R}_1\text{-O-/C=S-/S}^-$, w którym R_1 ma znaczenie podane w tabeli 10, wytwarza się związki o wzorze 6, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Podane w tabeli 10 widma IR produktów mierzono w roztworach w chloroformie, a widma NMR w deuteriochloroformie.

Tabela 10

R_1	IR (μm)	NMR (ppm)
1	2	3
2-metoksyetyl	5,66	1,23 (t, 3H); 2,4-3,84 (m, 9H); 4,56-5,14 (m, 3H); 5,3 (s, 2H); 6,24 i 6,3 (ss, 1H); 7,42 (d, 2H); 8,16 (d, 2H)
2-etoksyetyl	5,65	1,0-1,4 (m, 6H); 2,4-3,9 (m, 8H); 4,6-5,18 (m, 3H); 5,34 (s, 2H); 6,3 i 6,36 (ss, 1H); 7,52 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)
2-/2-metoksyetoksyetyl/	6,63	1,22 (t, 3H); 2,4-4,0 (m, 13H); 4,62-5,2 (m, 3H); 5,33 (s, 2H); 6,34 i 6,4 (ss, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)
2-fenoksyetyl	5,66	1,2 (m, 3H); 2,3-3,55 (m, 4H); 4,2 (m, 2H); 4,6-5,1 (m, 3H); 5,22 (s, 2H); 6,2 i 6,3 (ss, 1H); 6,68-7,56 (m, 7H); 8,12 (d, 2H)
2-fenylotioetyl	5,66 5,7	1,22 (t, 3H); 2,38-3,9 (m, 6H); 4,6-5,14 (m, 3H); 5,3 (s, 2H); 6,3 i 6,42 (ss, 1H); 7,2-7,68 (m, 7H); 8,2 (d, 2H)
2-azydoetyl	4,76 5,6	1,22 (t, 3H); 2,38-3,82 (m, 6H); 4,6-5,14 (m, 3H); 5,3 (s, 2H); 6,3 i 6,4 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-acetamidoetyl	5,66 6,0	1,3 (t, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,46-3,9 (m, 6H); 4,5-5,35 (m, 3H); 5,42 (s, 2H); 6,43 i 6,56 (ss, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,32 (d, 2H)
2-morfolinoetyl	5,66	1,25 (t, 3H); 2,4-3,86 (m, 14H); 4,6-5,26 (m, 3H); 5,36 (s, 2H); 6,36 i 6,42 (ss, 1H); 7,57 (d, 2H); 8,22 (d, 2H)

1	2	3
2-fenylloetyl	5,66	1,25 (t, 3H); 2,38-3,7 (m, 6H); 4,65-5,12 (m, 3H); 5,34 (s, 2H); 6,36 i 6,5 (ss, 1H); 7,15-7,75 (m, 7H); 8,26 (d, 2H)
2-/tienylo-2/-etyl	5,64	1,2 (t, 3H); 2,35-3,7 (m, 6H); 4,6-5,1 (m, 3H); 5,26 (s, 2H); 6,25 i 6,38 (ss, 1H); 6,7-7,26 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 8,14 (d, 2H)
2-/pirydylo-2/-etyl	5,63	1,2 (t, 3H); 2,36-3,56 (m, 6H); 4,6-5,1 (m, 3H); 5,22 (s, 2H); 6,2 i 6,33 (ss, 1H); 6,9 -7,7 (m, 5H); 8,14 (d, 2H); 8,46 (m, 1H)
2-/pirazolilo-1/-etyl	5,62	1,2 (m, 3H); 2,2-3,7 (m, 4H); 4,42-5,22 (m, 5H); 5,32 (s, 2H); 6,2-6,5 (m, 2H); 7,4-7,75 (m, 4H); 8,24 (d, 2H)
2-/4-metylotiazolilo-5/-etyl	5,64	1,24 (t, 3H); 2,36-3,64 (m, 9H); 4,68-5,18 (m, 3H); 5,38 (s, 2H); 6,38 i 6,5 (ss, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,28 (d, 2H); 8,64 (s, 1H)
2-/2-ketoimidazolidynylo-1/-etyl	5,66 5,88	1,2 (t, 3H); 2,36-3,8 (m, 10H); 4,5-5,12 (m, 3H); 5,32 (s, 2H); 6,32 i 6,45 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-ketopirolidynylo-1/-etyl	5,66 5,98	1,25 (t, 3H); 1,7-3,8 (m, 12H); 4,58-5,1 (m, 3H); 5,26 (s, 1H); 6,3 i 6,4 (ss, 2H); 7,46 (d, 2H); 8,18 (d, 2H)
2-/2-tiazolilotio/-etyl	5,65	1,20 (t, 3H); 2,36-3,78 (m, 6H); 4,72-5,2 (m, 3H); 5,33 (ss, 1H); 6,32 i 6,42 (ss, 2H); 7,4-7,72 (m, 4H); 8,22 (d, 2H)
2-metoksycyklopentyl	5,62	1,0-1,2 (m, 3H); 1,4-2,0 (m, 6H); 2,2-4,0 (m, 5H); 3,3 (s, 3H); 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,7 (m, 1H); 6,2 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-metoksycykloheksyl	5,62	1,0-2,0 (m, 11H); 2,2-4,0 (m, 5H); 3,3 (s, 3H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (m, 2H); 5,6 (m, 1H); 6,3 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-azydocykloheksyl	4,75	1,0-2,2 (m, 11H); 2,2-4,0 (m, 5H); 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,5 (m, 1H); 6,4 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

1	2	3
2-azydocyklopentyl	4,75 5,65	1,0-1,5 (m, 3H); 1,6-2,2 (m, 6H); 2,2-4,0 (m, 4H); 4,2 (m, 1H); 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,6 (m, 1H); 6,3 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
3-tetrahydrofuranyl	5,65	1,0-1,6 (m, 3H); 2,0 4,0 (m, 6H); 4,0 (m, 4H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 6,0 (m, 1H); 6,4 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetylopirolidynyl-3	5,66	1,0-1,4 (m, 5H); 2,0 (d, 3H); 2,2-4,0 (m, 8H); 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,9 (m, 1H); 6,4 (ss, 2H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-acetopiperidynyl-3	5,66	1,0-1,2 (m, 3H); 1,4-2,0 (m, 4H); 2,0 (s, 2H); 2,2-4,0 (m, 8H); 5,0 (m, 1H); 5,2 (s, 2H); 5,4 (m, 1H); 6,3 (ss, 1H); 7,4 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydrofuranylometyl	5,66	1,0-1,2 (m, 3H); 1,6-2,2 (m, 4H); 2,2-4,0 (m, 4H); 3,8-4,1 (m, 3H); 4,6 (m, 2H); 5,0 (m, 1H); 5,4 (s, 2H); 6,4 (ss, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-tetrahydropiranylometyl	5,66	1,02-2,04 (m, 9H); 2,36-4,08 (m, 7H); 4,46 (d, 2H); 4,74, 5,0 (m, 1H); 5,24 (s, 2H); 6,18 i 6,27 (ss, 1H); 7,42 (d, 2H); 8,14 (d, 2H)
1-acetylopirolidynyl-2-metyl	5,66	1,22 (t, 3H); 1,7-2,3 (m, 7H); 2,4-3,67 (m, 6H); 4,22-5,16 (m, 4H); 5,35 (s, 2H); 6,32 i 6,42 (ss, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/piperidynoilo-2-amino/-etyl	5,66 5,98	1,25 (t, 3H); 2,6 (q, 2H); 2,8-4,05 (c, 4H); 4,75 (m, 2H); 4,95-5,35 (c, 4H); 7,2-8,7 (c, 9H)
1-formylopiperydy-3	5,65 5,72	1,27 (t, 3H); 1,46-2,27 (c, 4H); 2,4-4,1 (c, 8H); 4,7-5,6 (c, 4H); 6,3 6,46 (s, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,88-8,36 (3H)
N-metyloaminokarbonylometyl	5,7 5,98	1,2 (m, 3H); 2,3-3,68 (c, 7H); 4,68-5,38 (c, 5H); 6,16, 6,34 (s, 1H); 6,78 (b, 1H); 7,4 (d, 2H); 8,1 (d, 2H)
1-aminokarbonyloetyl	5,68 5,9	1,06-1,74 (c, 6H); 2,36-3,7 (c, 4H); 4,76-5,4 (c, 3H); 5,6-6,8 (c, 4H); 7,54 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)

1	2	3
2-metoksymetylokarbonyloamino-etyl	5,66 5,96 (CH ₂ Cl ₂)	1,22 (t, 3H); 2,62 (q, 2H); 3,0-3,95 (c, łącznie 9H) w tym 3,4 (s, 3H); i 3,9 (s, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,8-5,2 (c, 1H); 5,32 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 7,1 (b, 1H); 7,55 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-aminokarbonyloksyetyl	5,66 5,76	1,2 (m, 3H); 2,6 (q, 2H); 2,9-3,6 (c, 2H); 4,34 (m, 2H); 4,75 (m, 2H); 5,05 (b, 3H); 5,3 (s, 2H); 6,36 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1,3-dwumetoksypropyl-2	5,65	1,25 (m, 3H); 2,6 (m, 2H); 2,8-4,3 (c, 12H); w tym 3,35 (s, 6H); 4,8 i 5,06 (m, 1H); 5,34 (s, 2H); 5,9 (m, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 8,26 (d, 2H)
2-/2-furylokarbonyloamino/-etyl	5,68 6,0	1,22 (m, 3H); 2,58 (q, 2H); 2,8-3,96 (c, 4H); 4,65 (m, 2H); 4,8-5,2 (c, 1H); 5,25 (s, 2H); 6,36 (c, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,26 (b, 1H); 7,5 (c, 3H); 8,2 (d, 2H)
1,3-dioksanyl-5	5,66	1,22 (t, 3H); 2,38-3,6 (c, 4H); 4,06 (m, 4H); 4,66-5,58 (c, 6H); 6,16, 6,37 (s, 1H); 7,46 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-metylopiperydynon-2-yl-3	5,66 6,02	1,2 (m, 3H); 1,76-2,34 (c, 4H); 2,6 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,0-3,6 (c, 4H); 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 6,06 (m, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,52 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
1-/aminokarbonylometylo/- piperydynon-2-yl-3	5,68 5,98	1,2 (m, 3H); 1,7-5,32 (c, 16H); 6,0 (b, 2H); 6,24 i 6,38 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)
2-/2-acetyloaminoetoksy/-etyl	5,68 6,0	1,26 (m, 3H); 2,64 (q, 2H); 2,86-4,0 (c, 8H); 4,72 (m, 2H); 4,8 i 5,05 (m, 1H); 5,34 (s, 2H); 6,38 (d, 1H); 6,4 (b, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,24 (d, 2H)
piperydynon-2-yl-3	5,66 5,98	1,2 (m, 3H); 1,7-3,6 (c, 8H); 4,75-5,35 (c, 4H); 6,34 (d, 1H); 6,74 (b, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,25 (d, 2H)
pirolidynon-2-yl-3	5,66 5,85	1,24 (m, 3H); 2,05-3,62 (c, 8H); 4,7-5,2 (c, 2H); 5,26 (s, 2H); 6,2 i 6,3 (d, 1H); 7,44 (c, 3H); 8,1 (d, 2H)
piperydynon-2-yl-5	5,65 6,0	1,24 (t, 3H); 2,0-3,78 (c, 11H); 4,8 i 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 6,25 i 6,42 (s, 1H); 6,96 (b, 1H); 7,5 (d, 2H); 8,2 (d, 2H)

Przykład XXIV. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etylotio-3-p- nitrobenzylksykarbonyloksyetylo -2-ketoazetydinylo-1/-2-chlorooctowego . Roztwór 11,3 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotio-3-p- nitrobenzylksykarbonyloksyetylo -2-ketoazetydinylo-/-2-hydroksyooctowego i 3,02 ml 2,6-lutydiny w 175 ml bezwodnego tetrahydrofuranu chłodzi się do temperatury 0°C w atmosferze azotu, po czym do roztworu wkrapla się 1,75 ml chlorku tionylu i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 20 minut, a następnie przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, roztwór płucze kolejno 200 ml 1 n kwasu solnego, 200 ml nasyconego roztworu wodnego NaHCO₃ i 200 ml nasyconego roztworu wodnego NaCl, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 11,6 g związku podanego w tytule przykładu, o konsystencji oleistej. Widmo NMR produktu w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,04-1,6 (c, 6H), 2,6 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,8-5,4 (c, 6H), 5,85, 5,9, 5,98 i 6,1 (s, 1H), 7,5 (m, 4H) i 8,2 (m, 4H) ppm.

Przykład XXV. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydinylo-1/-2-chlorooctowego. Do roztworu 6,8 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydinylo-1/-2-hydroksyowego w 200 ml tetrahydrofuranu dodaje się, mieszając w temperaturze 0-5°C, 2,98 ml 2,6-dwumetylopirydiny, a następnie w ciągu 5 minut wkrapla się roztwór 1,73 ml chlorku tionylu w 20 ml tetrahydrofuranu. Miesza się dalej w temperaturze 0-5°C w ciągu 15 minut, po czym przesącza, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 200 ml dwuchlorometanu. Roztwór płucze się kolejno rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 7,12 g związku podanego w tytule przykładu. Produkt ma konsystencję lepkiej cieczy o barwie żółtej. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,63 μm, a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,3 (t, 3H), 2,47-3,7 (m, 4H), 4,9-5,3 (m, 1H), 5,4 (s, 4H), 6,06 i 6,08 (ss, 1H), 7,58 (d, 2H) i 8,22 (d, 2H) ppm.

Przykład XXVI. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2—/4-etylotio-2-ketoazetydinylo-1/-2-hydroksyooctowego. Roztwór 12,3 g 4-etylotio-2-ketoazetydiny i 25,5 g etylohemiacetalu glioksolanu p-nitrobenzylowego w 900 ml utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, odprowadzając równocześnie wodę i etanol na drodze destylacji azeotropowej w aparacie Dean-Starka. Następnie z mieszaniny odparowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza pozostałość w 700 ml dwuchlorometanu, płucze roztwór trzykrotnie wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 32,5 g związku podanego w tytule przykładu, w postaci produktu półstałego o barwie żółtej. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,65 μm, a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,25 (t, 3H), 2,35-3,62 (m, 4H), 4,3 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,22 i 5,54 (ss, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,5 (d, 2H) i 8,2 (d, 2H) ppm.

Przykład XXVII. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etylotio-3-p- nitrobenzylksykarbonyloksyetylo -2-ketoazetydinylo-1/-2-hydroksyooctowego. Mieszaninę 8,15 g etylohemiacetalu glioksolanu p-nitrobenzylowego, 9,0 g 4-etylotio-3-p- nitrobenzylksykarbonyloksyetylo -2-ketoazetydiny i 350 ml benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 20 godzin, stosując oddzielacz wody Dean-Starka, po czym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 700 ml dwuchlorometanu, płucze roztwór 2 razy wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 15,0 g związku podanego w tytule przykładu. Produkt ma konsystencję półstałą i barwę żółtawą. Jego widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,02-1,52 (c, 8H), 2,6 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 4,1 (b, 1H), 4,78-5,56 (c, 5H), 7,48 (d, 4H) i 8,18 (d, 4H) ppm, a widmo IR w dwuchlorometanie wykazuje absorpcję przy 5,62 i 5,8 μm.

Przykład XXVIII. 4-etylotio-2-ketoazetydina. Do roztworu 8,0 g wodorotlenku sodowego w 200 ml wody, ochłodzonego do temperatury 0-5°C, dodaje się 15,5 ml etanotolu i miesza w ciągu 5 minut, po czym dodaje się w 1 porcji roztwór 25,8 g 4-acetoksy-2-ketoazetydiny w 200 ml dwuchlorometanu i miesza w ciągu 90 minut. Następnie, za pomocą 6 n kwasu solnego zakwasza się roztwór do wartości pH 6, oddziela warstwę organiczną i warstwę wodną ekstrahuje dwuchlorometanem. Wyciąg łączy się z oddzieloną fazą organiczną, płucze wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad Na₂SO₄. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 23,4 g związku podanego w tytule, mającego konsystencję oleistą.

Przykład XXIX. Etylohemiacetal gliksolanu p-nitrobenzylu. Roztwór 32,0 g estru dwu/p-nitrobenzylowego/ kwasu winowego w 850 ml tetrahydrofuranu miesza się w temperaturze 0–5°C i dodaje w 1 porcji 26,0 g kwasu nadjodowego, po czym miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 2 godzin i przesącza. Do przesącza dodaje się 100 ml etanolu, odparowuje otrzymany roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 700 ml chloroformu i płucze kolejno 5 razy stężonym roztworem wodnym tiosiarczanu sodowego i 2 razy wodą, a następnie suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 25,5 g produktu podanego w tytule, o konsystencji lepkiej cieczy.

Przykład XXX. 2-morfolinoetyloksantogenian sodowy. Do roztworu 4,91 g N-/2-hydroksyetylo/-morfoliny w 250 ml bezwodnego tetrahydrofuranu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej 1,79 g 50% dyspersji wodorku sodowego w oleju mineralnym, przy czym wytwarza się osad. Miesza się w ciągu 30 minut i dodaje 2,75 ml dwusiarczku węgla, powodując rozpuszczenie się powstałego osadu. Miesza się dalej w ciągu 30 minut i w tym czasie ponownie powstaje osad. Do mieszaniny dodaje się 200 ml bezwodnego eteru, odsącza osad, przemywa go eterem i suszy, otrzymując 8,8 g związku podanego w tytule.

Przykład XXXI. 2-/2-ketopirolidyno/-etyloksantogenian potasowy. Do roztworu 5,16 g N-/2-hydroksyetylo/-2-ketopirolidyny w 100 ml bezwodnego tetrahydrofuranu dodaje się mieszając, w pokojowej temperaturze 4,48 g III-rzęd.butanolanu potasowego, powodując powstawanie gumowatego osadu. Miesza się dalej w ciągu 2 godzin, po czym dodaje 100 ml bezwodnego eteru, powodując wytrącanie się gumowatego osadu. Następnie oddziela się rozpuszczalnik przez dekantację i osad suszy pod silnie obniżonym ciśnieniem, otrzymując 5,0 g związku podanego w tytule, o konsystencji piany.

Przykład XXXII. 4-etylotio-3-p-nitrobenzylloksykarbonyloksyetylo-2-ketoazetydyna. Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 572 mg wodorotlenku sodowego w 50 ml wody dodaje się 1,32 ml etanoliolu, a po upływie 10 minut dodaje się roztwór 5,02 g 4-acetoksy-3-/p-nitrobenzylloksykarbonyloksyetylo /-2-ketoazetydyny w 100 ml dwuchlorometanu i miesza energicznie w temperaturze 0°C w ciągu 30 minut i w temperaturze 25°C w ciągu 3 godzin. Następnie oddziela się fazę organiczną, a fazę wodną ekstrahuje 2 porcjami po 70 ml dwuchlorometanu. Wyciągi łączy się, płucze 70 ml wody i 70 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodowego, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując chloroformem z octanem etylu 5 : 1. Otrzymuje się 4,15 g związku podanego w tytule przykładu.

Przykład XXXIII. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydynylo-1-/2-[2-etoksyetylotio/tiokarbonylo/-tio]-octowego. Roztwór 3,58 g 2-etoksyetylotrójtiowęglanu potasowego i 3,7 g chlorku benzylotrójtioamoniowego w 100 ml chlorku metylenu chłodzi się w atmosferze azotu do temperatury 0°C po czym do tego roztworu wkrapla się roztwór 5,3 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 2-/4-etylotio-2-ketoazetydynylo/-2-chlorooctowego w 50 ml chlorku metylenu, miesza w ciągu 1 godziny i następnie płucze mieszaninę 3 porcjami po 50 ml wody, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,6 g oleistego produktu. Produkt ten chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując 5% roztworem octanu etylu w chloroformie i otrzymuje się 2,3 g związku podanego w tytule, o konsystencji oleistej. Widmo IR produktu w chloroformie wykazuje absorpcję przy 5,65 μm, a widmo NMR w deuteriochloroformie wykazuje piki przy 1,2 (m, 6H), 2,34-3,77 (c, 10H), 4,7 i 4,98 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,62 i 6,86 (s, 1H), 7,43 (m, 2H) i 8,16 (m, 2H) ppm.

Przykład XXXIV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXXIII i działając na związki o wzorze 5, w którym R oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę p-nitrobenzylową, R₄ oznacza rodnik etylowy, R₇ oznacza atom chloru, a i oznacza liczbę zero, trójtiowęglanem potasowym zawierającym grupę R₁ o znaczeniu podanym w tabeli 12, otrzymuje się związki o wzorze 6, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. W tabeli 12 podano widma IR tych związków mierzone w chloroformie, a w jednym zaznaczonym przypadku w dwuchlorometanie oraz widma NMR mierzone w deuteriochloroformie.

Tabela 12

R ₁	IR (μm)	NMR (ppm)
1	2	3
etyl	5,66	1,26 (m, 6H); 2,4-3,62 (c, 6H); 4,7, 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 6,58, 6,92 (s, 1H); 7,48 (m, 2H) i 8,2 (m, 2H)
3-fenylopropyl	5,68	1,2 (m, 3H); 2,02 (m, 2H); 2,35-3,6 (c, 8H); 4,7 i 4,97 (m, 1H); 5,22 (s, 2H); 6,6 i 6,87 (s, 1H); 7,12 (m, 5H); 7,4 (m, 2H) i 8,1 (m, 2H)
metyl	5,64	1,22 (m, 3H); 2,6 (m, 2H); 2,8 (s, 3H); 3,02-3,88 (m, 2H); 4,78 i 5,02 (m, 1H); 5,34 (s, 2H); 6,7 i 6,94 (s, 1H); 7,52 (d, 2H)
2-acetyloaminoetyl	5,65 i 5,98	1,22 (m, 3H); 1,96 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 3,0-3,72 (c, 6H); 4,8, 5,02 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); 6,36 (b, 1H); 6,7 i 6,9 (s, 1H); 7,54 (m, 2H) i 8,24 (m, 2H)
2-metoksyetyl	5,67	1,24 (m, 3H); 2,6 (m, 2H); 3,25 (s) i 3,0-3,75 (c, 9H); 4,64 i 5,0 (m, 1H); 5,3 (s, 2H); 6,9 i 7,22 (s, 2H); 7,48 (m, 2H) i 8,2 (m, 2H)
2-metylotiazolilo-5-etyl	65	1,26 (t, 3H); 2,42 (s) i 2,3-3,8 (c, 11H); 4,76 5,0 (m, 1H); 5,34 (s, 2H); 6,67, 6,93 (s, 1H); 7,5 (d, 2H) i 8,2 (s, 2H)
propyl	5,66	1,16 (m, 6H); 1,76 (m, 2H); 2,62 (m); 2,86-3,86 (c, 4H); 4,76 i 5,0 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); 6,7 i 6,9 (s, 1H); 7,46 (d, 2H) i 8,2 (d, 2H)
1,3-dioksolanilo-2-metyl	5,64	1,22 (m, 3H); 2,17-4,08 (c, 10H); 4,57-5,4 (c, 4H); 6,66, 6,9 (s, 1H); 7,5 (m, 2H) i 8,2 (m, 2H)
2-pirolidon-2-ylo-1-etyl	5,64 i 6,02	1,24 (m, 3H); 1,82-3,68 (c, 14H); 4,8, 5,05 (m, 1H); 5,35 (s, 2H); 6,7, 6,94 (s, 1H); 7,55 (m, 2H) i 8,24 (m, 2H)
2-/2-furanoiloamino/-etyl	5,65 i 6,03 (CH ₂ Cl ₂)	1,2 (m, 3H); 2,24-3,78 (c, 8H); 4,58-5,02 (c, 1H); 5,24 (s, 2H); 6,36 (m, 1H); 6,57, 6,8 (s, 1H) i 6,98 (d, 1H)
2,2-dwuetoksyetyl	5,65	1,22 (m, 9H); 2,4-4,34 (c, 10H); 4,5-5,4 (c, 4H); 6,66, 6,9 (m, 1H); 7,5 (m, 2H) i 8,23 (m, 2H)

	1	2	3
2-/p-nitrobenzylo- ketokarbonyloamino/-etyl	5,66 i 5,8	1,22 (c, 3H); 2,38-3,74 (c, 8H); 4,67-5,4 (c, 5H); 6,67, 6,92 (s, 1H); 7,53 (c, 5H) i 8,28 (m, 4H)	
2-pirydylo-2-etyl	5,66	1,2 (m, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,9-3,94 (c, 6H); 4,66, 4,94 (m, 1H); 5,2 (s, 2H); 6,6, 6,83 (s, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,44 (c, 3H); 8,14 (m, 2H) i 8,45 (m, 1H)	

Przykład XXXV. Etylohemiacetal gliksalanu p-nitrobenzyloвого. Do ochłodzonego do temperatury 0–5°C roztworu 32,0 g estru dwu/p-nitrobenzylowego/ kwasu winowego w 850 ml tetrahydrofuranu dodaje się, mieszając, w 1 porcji 26,0 g kwasu nadjodowego i miesza się dalej w tej samej temperaturze w ciągu 2 godzin, po czym przesącza. Do przesącza dodaje się 100 ml etanolu, odparowuje roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 700 ml chloroformu i płucze kolejno 5 razy stężonym roztworem wodnym tiosiarczanu sodowego i 2 razy wodą, a następnie suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 25,5 g związku podanego w tytule, o konsystencji lepkiej cieczy.

Przykład XXXVI. 2-etoksyetylotrójtiowęglan potasowy. Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 6,79 g III-rzęd. butanolanu potasowego w 300 ml bezwodnego tetrahydrofuranu dodaje się w atmosferze azotu 6,42 g eteru 2-merkaptioetyloetyloвого i otrzymaną zawiesinę miesza w temperaturze 25°C w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C, wkrapla 4,4 ml dwusiarczku węgla, miesza w temperaturze 25°C w ciągu 30 minut i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 300 ml eteru dwuetyloвого, odsącza osad i przemywa go eterem. Po wysuszeniu w atmosferze azotu otrzymuje się 12,6 g związku podanego w tytule, o barwie żółtej.

W podobny sposób, stosując odpowiednie merkaptany, wytwarza się następujące trójtiowęglany potasowe: 1,3-dioksolanylo-2-metylowy, 2-/p-nitrobenzyloksykarbonyloamino/-etylowy, 2-/4-metylotiazolilo-5/-etylowy, 2-acetyloaminoetylowy, 2-pirydylo-2-etylowy, 2-/2-furanoiloamino/-etylowy i 2-pirolidon-2-ylo-1-etylowy.

Przykład XXXVII. Trójtiowęglan 2-metoksyetylo-sodowy. Do roztworu 1,62 g metanolanu sodowego w 75 ml bezwodnego etanolu, ochłodzonego do temperatury 0°C, wkrapla się w atmosferze azotu roztwór 4,02 g 2-metoksyetylotiooctanu w 25 ml bezwodnego etanolu i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny, po czym wkrapla się 2,36 g dwusiarczku węgla i otrzymany roztwór o barwie żółtej miesza się w temperaturze 25°C, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się heksanem, dekantuje, rozciera z eterem i odsącza osad, otrzymując 3,7 g związku podanego w tytule. Produkt jest ciałem stałym o barwie żółtej.

W podobny sposób, stosując odpowiednie tiooctany, wytwarza się następujące trójtiowęglany sodowe: 1,3-dwuoksolanylo-2-metylowy, 2-/p-nitrobenzyloksykarbonyloamino/-etylowy, 2-/4-metylotiazolilo-5/-etylowy, 2-acetyloaminoetylowy, 2-pirydylo-2-etylowy, 2,2-dwuetyloksyetylowy, 2-/2-furanoiloamino/-etylowy i 2-pirolidon-2-ylo-1-etylowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu penemo-2-karboksyloвого-3 o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik 1-hydroksyalkilowy o 1 lub 2 atomach węgla, ewentualnie zawierający grupę zabezpieczającą grupę hydroksylową, taką jak grupa benzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, alliloksykarbonylowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowa lub trójalkilosililowa, w której każdy z rodników alkilowych ma 1-6 atomów węgla, R₁ oznacza grupę o wzorze /alk/-G, /alk/-G₁ lub CH/G₂/₂, w których to wzorach (alk) oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, G w pierwszym z tych wzorów oznacza atom wodoru, grupę (C₁–C₅)-alkoksyloową, grupę 2-/alkoksy/-etoksyloową o 3-7 atomach węgla, grupę fenoksyloową,

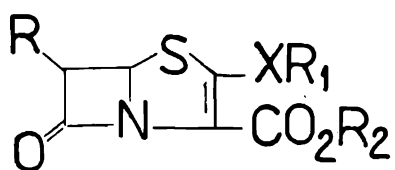
tiofenoksylową, azydową, N-alkoksyalkanoiloaminową o 3-10 atomach węgla, grupę 2-/N-alkanoiloamino/-etoksylową o 4-8 atomach węgla, grupę aminokarbonylową, aminokarbonyloksylową lub fenylową, G_1 w drugim z tych wzorów oznacza pięcio- albo sześcioczłonowy pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, zawierający 1 lub 2 atomy tlenu, 1 lub 2 atomy azotu, atom siarki, atom azotu i atom tlenu, albo atom azotu i atom siarki, przy czym ten pierścień pięcioczłonowy może być podstawiony rodnikiem (C_1-C_4) alkilowym, grupą formylową, grupą alkanoiloaminową o 2-5 atomach węgla, grupą (C_1-C_4)-alkoksylową, grupą tiazolilolio lub grupą azydową, a G_2 w trzecim z tych wzorów oznacza grupę (C_1-C_4)-alkoksylową, R_2 we wzorze 1 oznacza atom wodoru, grupę estrową, która łatwo ulega hydrolizie *in vivo*, albo grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, taką jak grupa benzylowa, p-nitrobenzylowa, allilowa lub 2,2,2-trójchloroetoksylowa, a X oznacza atom tlenu, **znamienny tym**, że w pierwszym etapie procesu odsiarcza się pierwszy β -laktam o wzorze 6, w którym R, R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza rodnik alkilowy o 1-7 atomach węgla lub rodnik alkilowy podstawiony grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, grupą fenylową, grupą pirydylową lub grupą benzotiazolilolową, zaś i oznacza liczbę zero albo 1, po czym otrzymany drugi β -laktam o wzorze 7, w którym R, R_1 , R_2 , R_4 , X oraz i mają wyżej podane znaczenie, poddaje się chlorowcowaniu, a następnie wytworzony trzeci β -laktam o wzorze 3, w którym R, R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza atom chloru, bromu lub jodu, cyklizuje się, ewentualnie usuwa grupy zabezpieczające i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie zawierającym grupę hydroksylową zabezpieczoną grupą trójalkilosililową, usuwa się grupę zabezpieczającą, działając fluorkiem tetraalkiloamoniowym, w którym każdy z rodników alkilowych ma 1-7 atomów węgla.

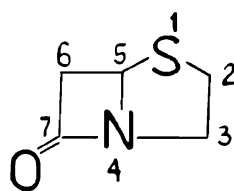
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że usuwa się grupę zabezpieczającą grupę hydroksylową, grupę karboksylową lub grupę aminową, przez uwodornianie cynkiem lub traktowanie tetrakis-/trójfenylofosfino/-palladem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w pierwszym etapie procesu stosuje się zasadę lub zasadę i związek trójwartościowego fosforu.

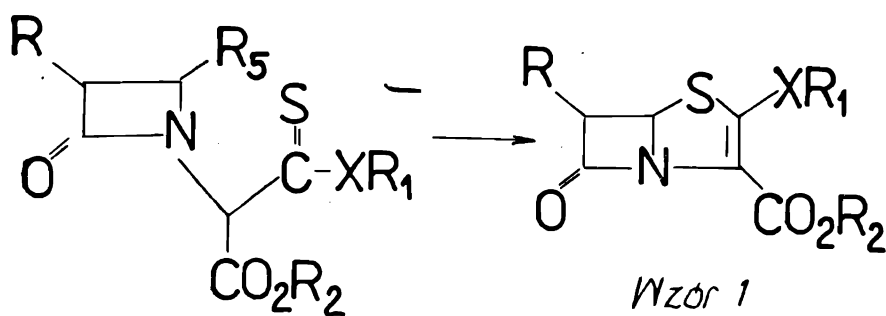
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w etapie cyklizacji stosuje się zasadę.



Wzór 1



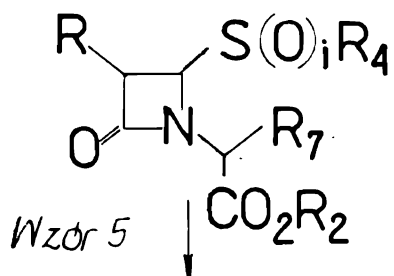
Wzór 2



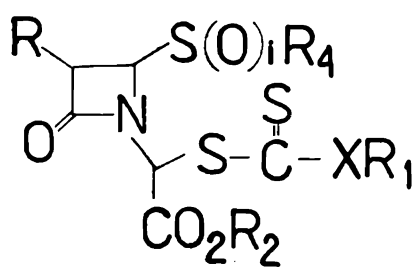
Wzór 3

Wzór 1

Schemat A



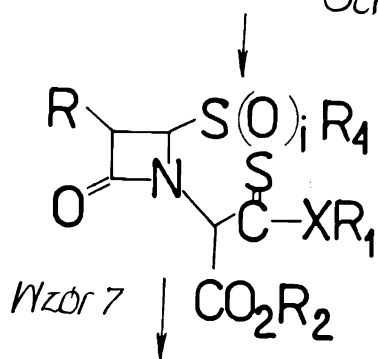
Wzór 5



Wzór 6

Schemat B cd.

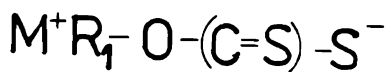
Schemat B cd.



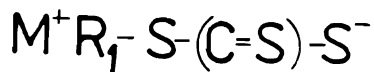
Wzór 7

Związek o wzorze 3

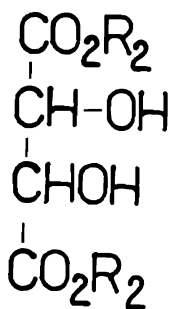
Schemat B



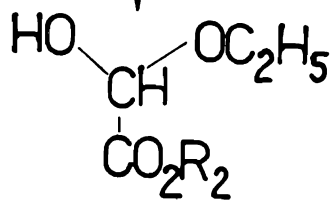
Wzór 4:



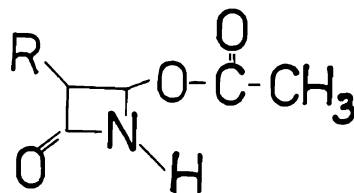
Wzór 8*



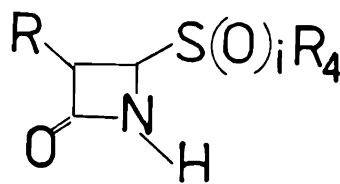
Wzór 9



Wzór 10



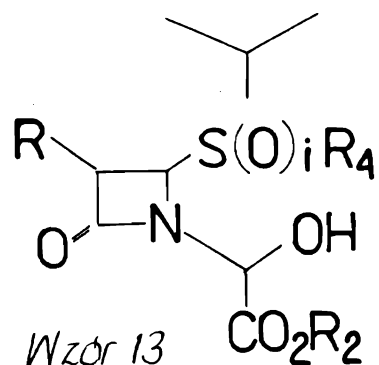
Wzór 11



Wzór 12

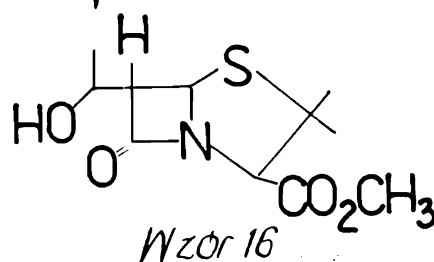
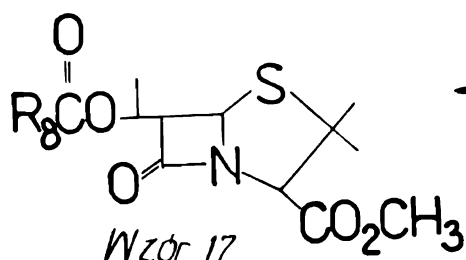
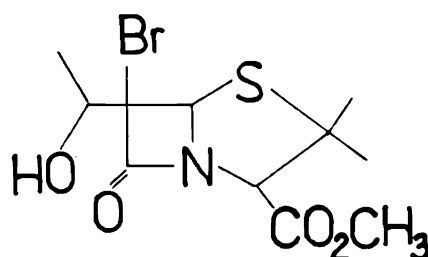
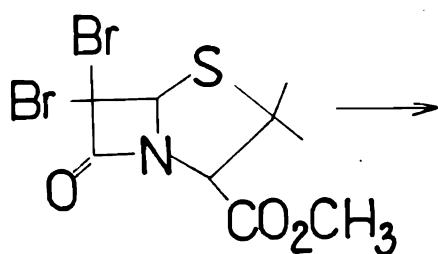
Schemat C cd.

Schemat C cd.



Związek o wzorze 5

Schemat C



Schemat D cd.

