



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207656

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 17 02 76
(21) (PV 971-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 20 03 75
(33808) Japonsko
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 513/04

(72) Autor vynálezu

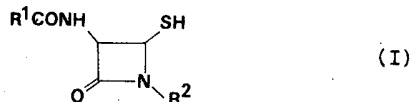
TSUJI TERUJI, TAKATSUKI, HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO, YOSHIOKA MITSURU,
TOYONAKA, NARISADA MASAYUKI, IBARAKI, TANIDA HIROSHI, KOMENO TAICHIRO,
OSAKA a NAGATA WATARU, NISHINOMIYA (JAPONSKO)

(73) Majitel patentu

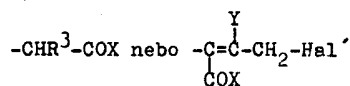
SHIONOGI & Co., Ltd., OSAKA (JAPONSKO)

(54) Způsob přípravy 2-oxo-3-acylamino-4-merkptoazetidínů

Předložený vynález se týká způsobu přípravy 2-oxo-3-acylamino-4-merkptoazetidínů obecného vzorce I



kde R¹ je benzyl nebo fenoxymethyl,
R² je atom vodíku nebo skupiny vzorců



kde R³ je isopropenyl nebo atom vodíku,
X je 1-morfolinyl, hydroxyl, methyl, dimethylaminoskupina, 1-piperidinyl,
Hal' je atom halogenu,
X je p-nitrobenzyl, 2,2,2-trichlorethoxyskupina, p-nitrobenzyloxyskupina,
benzyloxyskupina, terc.butoxyskupina, difenylmethoxyskupina,

který se vyznačuje tím, že se thiazolinový kruh sloučenin obecného vzorce II

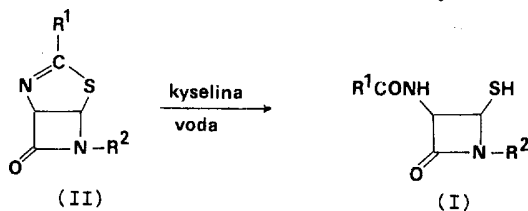


kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, štěpí kyselinou, jako je například kyselina chloristá, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina oxalová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová a chlorid rtuťnatý v přítomnosti alespoň 1 molekulárního ekvivalentu vody v rozpouštědle, jako je například dichlormethan, chloroform, aceton, benzen, ethylacetát, dioxan, tetrahydrofuran, methanol nebo ethanol při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou pojmenovat jako 7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]-hept-2-eny.

Výchozí materiál se může připravit například z odpovídajících esterů penicilin-1-oxidu působením methylfosfitů nebo reakcí jeho produktů běžně známými metodami.

Rozklad azetidinothiazolinové sloučeniny vodnou kyselinou je nová obecná reakce pro získání 4-merkapt-3-karboxy-acylamino-2-oxoazetidinových derivátů podle reakčního schéma



kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam.

Může se provádět také reakcí thiazolinoazetidinu vzorce II s kyselinou a vodou. Reakce vody je nutná pro štěpení thiazolinového kruhu za vzniku 4-merkapt- a 3-acylaminoazetidínového kruhu. Výhodná kyselina zahrnuje minerální kyseliny (například halogenovodíkové kyseliny, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou, kyselinu chloristou, kyselinu chlornou), sulfonovou kyselinu (například alkansulfonovou kyselinu, arylsulfonovou kyselinu, arylalkylsulfonovou kyselinu, zejména alfa-halogenalkansulfonovou kyselinu, alfa-halogenkarboxylovou kyselinu, polykarboxylovou kyselinu, s výhodou kyseliny s disociační konstantou alespoň 0,01).

Přesnější jsou tyto kyseliny silnými kyselinami, jako je například chloristá kyselina, trifluoroctová kyselina, trichloroctová kyselina, dichloroctová kyselina, trifluormethansulfonová kyselina, trichlormethansulfonová kyselina, kyselina fluoroboritá, kyselina chlorovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina benzensulfonová, kyselina toluensulfonová, kyselina brombenzensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová apod.

Reakce se může provádět v rozpouštědlech, která zahrnují uhlovodíky (pentan, hexan, benzen, toluen apod.), halogenované uhlovodíky (methylenchlorid, chloroform, chlorid uhlíčitý, dichlorbenzen, atd.), estery (ethylacetát, butylacetát, methylbenzoát, apod.), ketony (aceton, cyklohexanon, benzofenon apod.), ethery (diethylether, ethylenglykol, dimethylether, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, morfolin, anisol apod.), alkoholy (methanol, ethanol, ethylenglykol, benzylalkohol apod.), karboxylové kyseliny (kyselina octová, kyselina propionová apod.), báze (butylamin, triethylamin, pyridin, pikolin apod.), amidy (dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylfosforamid apod.), nitrily (acetonitril, benzonitril apod.), nitrované uhlovodíky, sulfoxidy (dimethylsulfoxid apod.), voda a jejich směsi.

Výhodnějšími rozpouštědly jsou polární rozpouštědla schopná rozpouštět vodu a kyselinu (například ethery, ketony, alkoholy, amidy, sulfoxid, voda), rozpouštědla schopná rozpouštět výchozí materiál II (například halogenované uhlovodíky, estery, ethery, ketony) a jejich směsi.

Jestliže se používá silná kyselina, mohou probíhat vedlejší reakce, například rozklad azetidionového kruhu. Výtěžek se může zlepšit výběrem reakčních podmínek, například koncentrací, teplotou, reakční dobou apod. Obecně reakce probíhá při teplotě místnosti rychle, někdy během 10 minut až 1 hodiny a získá se požadovaná sloučenina ve vysokém výťažku.

Produkty jsou nestabilní vůči alkáliím a oxidaci. Proto se reakce a zpracování provádějí bez vystavování reakční směsi těmto podmínkám.

Některé výchozí sloučeniny se připravují následujícími postupy:

P ř í p r a v a 1

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

Produkt neobsahuje geometrický isomer v poloze alfa. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 780, 1 730 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 2.60, s, 3H, 3.18, s, 3H, 4.58 + 4.88, ABq, (14Hz), 2H, 5.24, s, 2H, 5.92 + 6.08, ABq, (5Hz), 2H, 6.73 - 8.20, m, 9H.

P ř í p r a v a 2

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo [3,2,0] hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (940 mg) v dimethylformamidu obsahujícím 10 % tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá toluen-p-sulfonylchlorid (456 mg). Po ochlazení na -70 °C se roztok smísí s triethylaminem (0,3 ml). Reakční směs se nechá ohřát pomalu na teplotu místnosti, nalije se do vody, a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získaný odparek se chromatografuje na silikagelu s 10 % vody použitím benzenu a 5 % ethylacetátu. Získá se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo [3,2,0] hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-toluen-p-sulfonyloxyethyliden)acetát (644 mg). IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 785, 1 735 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 2.45, s, 3H, 4.75 + 4.20, ABq, (14Hz), 2H, 5.15, s, 2H, 5.77, s, 2H, 8.30 - 6.60, m, 13H.

P ř í p r a v a 3

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

Produkt je směsí (asi 1:1) geometrických isomerů substituentu v poloze alfa. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 768, 1 685, 1 612, 1 603 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 1.90, s, 1H, 2.42, s, 1H, 3.17 - 3.43, m, 4H, 3.52 - 3.83, m, 4H, 4.87, s, 2H, 5.21, s, 2H, 5.58 - 6.00, m, 2H, 6.80 - 8.22, m, 9H.

P ř í p r a v a 4

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

Produkt je směsí isomerů substituentu v poloze alfa.

NMR: δ CDCl₃ 1.88 + 2.42, s, 3H, 3.1 - 3.9, m, 8H, 4.73, ABq, (12Hz), 2H, 4.95, s, 2H, 5.7 - 6.2, m, 2H, 6.8 - 7.5, m, 5H.

P ř í p r a v a 5

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

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

IR v CHCl₃ 1 783, 1 732, 1 642, 1 612, 1 600 cm⁻¹. NMR: δ CDCl₃ 1.95, s, 1H, 2.47, s, 2H, 3.68, s, 1H, 3.80, s, 2H, 4.54 + 4.86, ABq, (14Hz), 4/3H, 4.86, s, 2/3H, 5.25, s, 3H, 5.73 - 6.03, m, 2H, 6.70 - 8.16, m, 9H.

P ř í p r a v a 6

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

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

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

P ř í p r a v a 7

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

Produkt neobsahuje geometrický isomer v poloze alfa.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 784, 1 728, 1 700, 1 614 cm^{-1} . NMR: δ^{CHCl_3} 2.58, s, 3H, 3.00, s, 3H, 3.79, s, 2H, 5.18, s, 2H, 5.85 + 6.00, ABq, (5Hz), 2H, 7.22, s, +8.23, m, 9H.

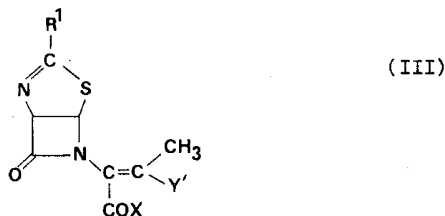
Příprava 8

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

Produkt neobsahuje geometrické isomery v poloze alfa.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 778, 1 695, 1 615 cm^{-1} . NMR: δ^{CHCl_3} 2.37, s, 3H, 3.00 - 3.73, m, 8H, 3.86, s, 2H, 5.20, s, 3H, 5.73 + 5.88, ABq, (5Hz), 2H, 7.15 - 8.28, m, 9H.

Tyto produkty jsou také nové a odpovídají následujícímu vzorci III



kde R^1 má význam uvedený výše, Y' je uhlíkatá acyloxyskupina obsahující do 12 atomů uhlíku, disubstituovaná aminoskupina obsahující 2 až 20 atomů uhlíku nebo aromatická nebo alifatická sulfonylskupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku a X je hydroxyskupina nebo skupina chránící karboxylovou skupinu.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

K roztoku 3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu (200 mg) ve směsi methylenchloridu (8 ml) a acetonu (8 ml) se přidá 30% vodný roztok kyseliny chlořisté (1,0 ml) a směs se míchá 40 minut při teplotě místnosti. Po zředění přebytkem vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a zahustí. Jako odparek se získá bílý krystalický 4beta-merkapt-3beta-fenoxycetamido-2-oxoazetidin, t. t. 137 až 138°C . $[\alpha]_D^{23} +38,0 \pm 3,0^\circ$ [$c = 0,261$, CHCl_3 a $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (4:1)].

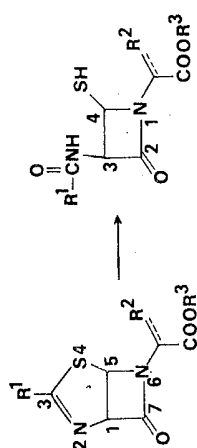
IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3 290, 3 200, 2 562, 1 757, 1 658, 1 549 cm^{-1} . NMR: $\delta^{\text{d}_6\text{-DMSO}}$ 3,17, brs, 1H, 4,58, s, 2H, 5,00, brs, 1H, 5,32, dd, (9; 5Hz), 1H, 6,80 - 7,43, m, 6H.

Příklad 2

K roztoku esteru R^3 alfa-[3-substituované(R^1)-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-substituované(R^2)-octové kyseliny (5) v rozpouštědle se přidá kyselina a směs se míchá při uvedené teplotě uvedenou dobu. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a získá se požadovaný ester (R^3) alfa-[4-merkapt-3-substituovaná amino (R^1 -CONH)-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-substituované (R^2) octové kyseliny.

Tabulka I udává reakční podmínky a tabulka II udává fyzikální konstanty produktu. V tabulce I je uveden hmotnostní výtěžek surových produktů. Produkty jsou podle analýzy chromatografií na tenké vrstvě a podle NMR-spektra téměř čisté. Některé z nich byly čištěny krystalizací.

Tabulka I



(II)

(I)

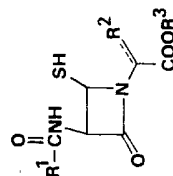
Reakce č.	R ¹	R ²	R ³	(mg)	Rozpouštědlo (ml)	Kyselina (ml)	Teplota	Reakční dobu (min)	Výtěžek (mg)	Sloučenina č.
1	Ø-OCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	4 0,8	t. m.	50	214	1
2	Ø-OCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	4 0,5	t. m.	60	203	1
3	Ø-OCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	4 1,0	t. m.	330	35	1
4	Ø-OCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	THF	5 1,0	t. m.	50	105	1
5	Ø-OCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	4 1,0	t. m.	240	125	1
6	Ø-OCH ₂ -	CH ₂ Br =C-N O	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	227	C ₆ H ₄ CH ₃ COOC ₂ H ₅	2 4,0	70 °C	30	10	6
7	Ø-OCH ₂ -	CH ₃ =COH	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	4 0,8	t. m.	35	220	2
8	Ø-OCH ₂ -	CH ₃ =COH	-CH ₂ CCl ₃	293	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	5 1,0	t. m.	30	310	3

T a b u l k a I - pokračování

Reakce č.	(II)		R ³	(mg)	Rozpouštědlo (ml)	Kyselina (ml)	Teplota	(I)	
	R ¹	R ²						Reakční dobu (min)	Výtě- žek (mg)
9	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	221	THF	30% HClO ₄ 0,5	t. m.	45	231
10	Ø-OCH ₂ -	-H	-C(CH ₃) ₃	200	THF	30% HClO ₄ 1,0	t. m.	15	226
11	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{C}=\text{N} \end{array}$ 	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	227	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO	30% HClO ₄ 0,8	t. m.	15	192
12	Ø-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{CH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	THF	30% HClO ₄ 0,5	t. m.	30	221

Ø je fenyl, THF značí tetrahydrofuran, t. m. je teplota místnosti a TsOH je p-toluensulfonová kyselina.

T A B U L K A I I



Slouče- nina č.	R ¹	R ²	R ³	T. t.	IČ: v CHCl ₃ max	NMR: δ CDCl ₃ (číslo v závorkách značí interakční konstanty v Hz)
1	PhOCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{CH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	44 až 46 °C	3 415, 2 557, 1 776, 1 748, 1 693, 1 517	1,93s ₃ H, 2,12d(8,5)1H, 4,57s ₂ H, 4,87s ₁ H, 5,03brs ₁ H, 5,17brs ₁ H, 5,29s ₂ H, ca. 5,5m ₂ H, 6,83-8,25m ₁ OH. [α] _D ²⁰ -74,2° (c=0,271, CHCl ₃).
2	PhOCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{OH} \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 425, 2 568, 1 776, 1 692, 1 522	2,13d(9)1H, 2,20s ₃ H, 4,55s ₂ H, 5,30s ₂ H, ca. 5,30m ₂ H, 6,78-8,20m ₁ OH, 12,60s ₁ H.
3	PhOCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{OH} \end{array}$	-CH ₂ CCl ₃	pěna	3 425, 2 565, 1 779, 1 694, 1 519	2,10d(9,5)1H, 2,26s ₃ H, 4,90+4,55- ABq(12)2H, 5,52-5,05m ₂ H, 6,73-4,40m ₆ H, 11,92s ₁ H.

T a b u l k a II - pokračování

Slouže- nina č.	R ¹	R ²	R ³	T. t.	IČ: ν max	NMR: δ CDCl ₃ (číslo v závorkách značí interakční konstanty v Hz)
4	PhOCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 425, 2 564, 1 773, 1 726, 1 693, 1 522	2,12d(9)1H, 2,25+2,08s+6H, 4,50s2H, 5,20s2H, 5,35-5,08m2H, 6,70-6,10m10H.
5	PhOCH ₂ -	-H	-C(CH ₃) ₃	polopevná látka	3 415, 2 550, 1 775, 1 740, 1 694, 1 513	1,45s9H, 2,00d(10)1H, 4,08+3,58ABq(17) 2H, 4,49s2H, 5,15dd(4,5;10)1H, 5,55dd (4,5; 8)1H, 6,70-7,35m5H, 7,83d(8)1H.
6	PhOCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{COH} \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 400, 1 780, 1 692, 1 610, 1 603	2,25d(10)1H, 4,25d(2)2H, 4,58s2H, 5,20- -5,37m4H, 6,84-8,24m9H, 12,1s1H.
7	PhCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 418, 2 550, 1 771, 1 747, 1 678, 1 521	1,87s3H, 2,05d(8)1H, 3,58s2H, 4,77s1H, 4,95s1H, 5,10brs1H, 5,27s2H, 7,10-8, 12m10H, 5,4m2H.

V reakcích č. 3 a 6 se požadované sloučeniny získají v nízkém výtěžku spolu s velkým množstvím výchozího materiálu a vedlejších produktů.

P ř í k l a d 3

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-isopropenylacetátu (200 mg) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá kyselina šťavelová (200 mg) a voda (0,5 ml) a směs se míchá tři hodiny při teplotě místnosti. Chromatogram reakční směsi vykazuje přítomnost p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxy-acetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-isopropenylacetátu a výchozího materiálu.

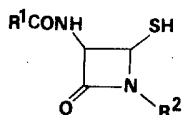
P ř í k l a d 4

Postupem podle příkladu 2 se připraví následující sloučeniny:

- (1) 4-merkapt-3-thienylacetamido-2-oxo-1-acetylazetidin z 6-acetyl-3-thienylmethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,
- (2) 4-merkapt-3-benzamido-2-oxo-1-trifluoracetylazetidin z 6-trifluoracetyl-3-fenyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,
- (3) 4-merkapt-3-acetamido-2-oxo-1-methylazetidin z 3,6-dimethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,
- (4) 4-merkapt-3-(alfa-fenyl-alfa-chloracetamido)-2-oxo-1-karbethoxykarbonylazetidin z 6-karbethoxykarbonyl-3-fenylchlormethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,
- (5) alfa-[4-merkapt-3-formamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-isopropyliden octová kyselina z alfa-[7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-isopropyliden octové kyseliny a
- (6) 4-merkapt-3-benzylthiokarbonylamino-2-oxo-1-p-toluensulfonylazetidin z 3-benzyl-thio-6-p-toluensulfonyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy 2-oxo-3-acylamino-4-merkaptazetidinů obecného vzorce I



(I)

kde R¹ je benzyl nebo fenoxymethyl,

R² je atom vodíku nebo skupiny vzorců -CHR³-COX nebo $\begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{Hal}' \\ | \\ \text{COX} \end{array}$

kde

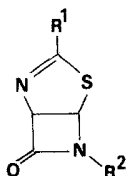
R³ je isopropenyl nebo atom vodíku,

Y je 1-morfolinyl, hydroxyl, methyl, dimethylaminoskupina, 1-piperidinyl,

Hal' je atom halogenu

X je p-nitrobenzyl, 2,2,2-trichloréthoxyskupina, p-nitrobenzyloxyskupina, benzyloxy-skupina, terc.butoxyskupina, difenylmethoxyskupina

vyznačený tím, že se thiazolinový kruh sloučenin obecného vzorce II



(II)

kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, štěpí kyselinou, jako je například kyselina chloristá, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina oxalová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová a chlorid rtuťnatý v přítomnosti alespoň 1 molekulárního ekvivalentu vody v rozpouštědle, jako je například dichlormethan, chloroform, aceton, benzen, ethylacetát, dioxan, tetrahydrofuran, methanol nebo ethanol při teplotě -10°C až 70°C .

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako kyselina použije kyselina s disociační konstantou alespoň 0,01.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě od 10°C do 50°C .