

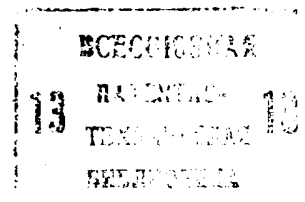


СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1424737** **A3**

(51) 4 C 07 D 487/04

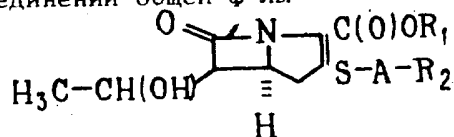
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ



ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

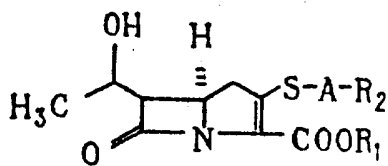
- (21) 3711600/23-04
(22) 07.03.84
(31) 557295
(32) 01.12.83
(33) US
(46) 15.09.88. Бюл. № 34
(71) Бристоль-Мейерз Компани (US)
(72) Пьер Декстрейз (СА)
(53) 547.712.22.07(088.8)
(56) Патент ФРГ № 3312533,
кл. С 07 D 499/00, 1983.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
КАРБАПЕНЕМА
(57) Изобретение касается производных
карбопенема, в частности получения
соединений общей ф-лы



где R_1 - H, $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ или алкил при наличии противоиона; R_2 - пиридинный, или замещенные пиридинный, имидазолий, тиоморфолиний, пиперазиний, морфолиний; A - этилен, незамещенный или замещенный CH_2 , обладающих антибактериальной активностью и используемых в медицине. Цель - упрощение процесса. Последний ведут в одну стадию из соответствующего кетозифира, дифенилфосфата диизопропиламина и производного меркаптана (МП) в среде органического растворителя при температуре от -15°C до комнатной, лучше при $(-15)-(15)^\circ\text{C}$. В качестве МП используют тиол $\text{HS}-\text{A}-\text{R}_1$, где A и R_1 имеют указанные значения. Новый исходный тиол является легкодоступным соединением, позволяющим вести процесс в одну стадию. 2 з.п. ф-лы.

(19) **SU** (11) **1424737** **A3**

Изобретение относится к способам получения производных карбапенема общей формулы



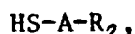
где R_1 - водород, паранитробензильная или аллильная защитная группа при наличии также противоиона;

R_2 - пиридиный или замещенные пиридиный, имидазолий, тиоморфолиний, пиперазиний, морfolиний;

A - этилен, незамещенный или замещенный метилом, циклогексил,

обладающих антибактериальными свойствами.

Целью изобретения является упрощение процесса за счет использования в качестве исходного продукта менее дорогого и легкодоступного тиола общей формулы



где A и R_2 имеют указанные значения.

Пример 1. Получение 3-/2/1-пиридиный/этилтио/-6 α -/1-/R/-оксипиридины/7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

A. 1-/2-Меркаптоэтил/пиридиныйметансульфонат.

В суспензию пиридиныйметансульфоната в пиридине, полученную при помощи добавления по каплям метан(моно)сульфокислоты (1,95 мл, 0,03 моль) в пиридин (8,0 мл, 0,099 моль) при охлаждении, добавляют этиленсульфид (1,96 мл, 0,033 моль). Полученную в результате смесь перемешивают при 55°C в течение 16 ч и концентрируют при пониженном давлении до густого сиропа, который смешивают с несколькими миллилитрами воды. Раствор сливают на верхнюю часть колонны (40 x 16 см) из μ -бондапэка C-18, которая элюируется водой. Лиофилизация соответствующих фракций дает бесцветный сироп 6,5 г (91%).

B. 1-/2-Меркаптоэтил/пиридиныйхлорид.

Метод A. Водный раствор неочищенного 1-/2-меркаптоэтил/пиридиныйметансульфоната (9,4 г, 0,04 моль) сливают на верхнюю часть колонны (2,5 x 41 см)

из пермута S-1 Cl⁻. Колонна элюируется водой со скоростью 0,5 мл/мин, соответствующие фракции соединяют и в результате лиофилизации получают желтоватый сироп 7,0 г (100%), который используется на следующей стадии.

Метод B. В предварительно охлажденный (ледяная ванна) пиридин (5,6 мл, 70 моль) добавляют хлоргидрат пиридина (4,05 г, 35 ммоль) в сульфид этилена (2,1 мл, 35 ммоль). Смесь нагревают до 65°C и перемешивают 75 мин, в результате чего получают двухфазную систему. Более легкую фазу удаляют. Оставшееся масло промывают простым эфиром (5 x 10 мл) и обрабатывают глубоким вакуумом, в результате чего получают искомое соединение (90-100%), которое используют на следующей стадии.

C. Паранитробензил-3-[2-/1-пиридиный/этилтио]-6 α -[1-/R/-оксипиридины/7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатхлорид.

Раствор паранитробензил-6 α -[1-/R/-оксипиридины/3,7-диоксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (6,09 г, 17,5 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) охлаждают до +5°C в атмосфере азота и обрабатывают последовательно диизопропилэтиламино (3,65 мл, 21,0 ммоль) и дифенилхлорфосфатом (4,34 мл, 21,0 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают 30 мин при 5°C, охлаждают до -5°C и обрабатывают последовательно раствором неочищенного 1-/2-меркаптоэтил/пиридиныйхлорида (4,3 г, 24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) и по каплям диизопропилэтиламино (3,65 мл, 21,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, охлаждают до -30°C и перемешивают еще 15 мин. Твердое вещество отделяют фильтрацией и промывают холодным (-30°C) ацетонитрилом (5,77 г, 65%). Фильтрат и промывочную жидкость соединяют и разбавляют простым эфиром (150 мл). Верхний слой декантируется, а смолу растворяют в воде (40 мл), содержащей достаточное количество ацетонитрила для того, чтобы получить раствор, который сливается на верхнюю часть колонны (3 x 10 см) из μ -бондапэка C-18. Затем колонну элюируют смесью 10% ацетонитрила - 90% воды (150 мл) и смесью 50% ацетонитрила - 50% воды (100 мл). Соответствующие

фракции соединяют и лиофилизуют после того, как ацетонитрил был удален под вакуумом, что дает в результате желтоватый порошок. Его ЯМР-спектр указывает на присутствие искомого соединения, смешанного с некоторым количеством паранитробензил-3/2-/1-пиридиний/этилтио/-6α-/1/R/-оксиэтил/-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата (2:1). Порошок растворяют в воде (в минимальном количестве) и пропускают через колонну (1,5 x 21 см) из пермута S -1Cl⁻ с водой. Лиофилизация соответствующих фракций дает 1,8 г (20%) искомого соединения.

Д. Паранитробензил 3-[2-/1-пиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

Раствор паранитробензил-6α-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (0,174 г, 0,50 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере азота и обрабатывают последовательно диизо-пропилэтиламином (0,150 мл, 0,60 ммоль) и дифенилхлорфосфатом (0,124 мл, 0,60 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивают 30 мин при 0°C и обрабатывают последовательно раствором 1-(2-меркаптоэтил)пиридиний метансульфоната (0,170 г, 0,72 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) и диизо-пропилэтиламином (0,150 мл, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин, разбавляют холодной (0°C) водой (7 мл) и сливают на верхнюю часть колонны (1,5 x 6,4 см) из μ-бондапэка C-18. Колонна элюируется смесью ацетонитрила (25-50%) в воде (75-50%). Соответствующие фракции соединяют и лиофилизуют после того, как ацетонитрил удален под вакуумом, в результате чего получают желтоватый порошок (0,33 г, 92%).

Е. 3-[2-/1-Пиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Метод А. В раствор паранитробензил-3-[2-/1-пиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-карбоксилат дифенилфосфата (0,16 г, 0,22 ммоль) в "мокром" тетрагидрофуране (10 мл) добавляют простой эфир (10 мл), кали-

евый фосфатный буфер моноосновного гидрата окиси натрия с pH 7,4 (16 мл, 0,05 М) и 10%-ный палладий на древесном угле (0,16 г). Полученную в результате смесь подвергают гидрогенизации при давлении 2,812 кг/см² в течение 1 ч при 25°C. Две фазы разделяют и органическую фазу экстрагируют водой (2 x 3 мл). Водные растворы соединяют, промывают простым эфиром (2 x 10 мл) и сливают на верхнюю часть колонны (1,5 x 6,2 см) из μ-бондапэка C-18 после того, как следы органических растворителей удалены под вакуумом. Элюирование колонны водой дает после лиофилизации соответствующих фракций желтоватый порошок (0,062 г, 84%).

Метод В. В раствор хлорида паранитробензил-3-[2-/1-пиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата (5,77 г, 11,4 ммоль) в калиевом фосфатном буфере моноосновного гидрата окиси натрия (170 мл, 0,2 М, pH 7,22) добавляют тетрагидрофуран (30 мл), простой эфир (30 мл) и 10%-ный палладий на древесном угле (5,7 г). Полученную в результате смесь подвергают гидрогенизации при 22°C при давлении 2,812 кг/см² в течение 1 ч и фильтруют на прокладке Целита. Прокладку промывают водой (2 x 15 мл). Фильтрат и промывочную жидкость соединяют и разбавляют простым эфиром (100 мл). Водную фазу отделяют, промывают простым эфиром (3 x 100 мл) и сливают на верхнюю часть колонны (4,5 x 20 см) из μ-бондапэка C-18 после того, как под вакуумом были удалены все органические растворители. Элюирование колонны водой, а затем смесью 1% ацетонитрила в воде дает после лиофилизации соответствующих фракций 2,48 г (65%) искомого соединения в виде желтоватого порошка. Аналитические данные идентичны тем, что были проведены для соединения, полученного методом А.

Пример 2. Получение 3-[2-/1-3,5-диметилпиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. В суспензию 3,5-лутидиний метансульфоната в 3,5-лутидине, полученную при помощи добавления метан(моно)сульфокислоты (0,65 мл, 0,010 моль) в холодный 3,5-лутидин

(2,51 мл, 0,022 моль) добавляют сульфид этилена (0,655 мл, 0,011 моль). Полученную в результате смесь перемешивают в атмосфере азота при 55°C в течение 24 ч, охлаждают до 23°C и разбавляют водой (5 мл) и простым эфиром (5 мл). Органический слой отделяют, а водный раствор промывают простым эфиром (6 x 4 мл). Следы простого эфира удаляют под вакуумом, а раствор наносят на верхнюю часть колонны (2,5 x 6,0 см) из μ -бондапэка C-18. Колонна элюируется водой, в результате лиофилизации соответствующих фракций получают бесцветный сироп (2,4 г, 91%).

Рассчитано: С 44,09; Н 6,66; N 5,14; S 23,54.

$C_{10}H_{17}NO_3S_2 \cdot 0,5H_2O$

Найдено: С 44,26; Н 6,49; N 5,17; S 24,18.

В. Паранитробензил 3-[2-/1-/3,5-диметилпиридиний/-этилтио]-6 α -[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло-/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор паранитробензил 6 α -[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло-/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (0,523 г, 1,50 ммоль) в ацетонитриле (6,0 мл), который поддерживают в атмосфере азота, добавляют диизопропилэтиламин (0,314 мл, 1,8 ммоль), а затем дифенилхлорфосфат (0,373 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 30 мин и обрабатывают раствором 1-/2-меркаптоэтил-/3,5-диметил-пиридинийметансульфоната (0,493 г, 1,87 ммоль) в ацетонитриле (1,9 мл), а затем диизопропилэтиламином (0,314 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, разбавляют холодной (0°C) водой (26 мл) и сливают на верхнюю часть колонны (7,0 x 3,5 см) из μ -бондапэка C-18. Элюирование колонны смесью 25-50% ацетонитрила - 75-50% воды после лиофилизации соответствующих фракций дает 1,01 г (90%) искомого соединения в виде желтоватого порошка.

Рассчитано: С 58,03; Н 5,26; N 5,48; S 4,18.

$C_{37}H_{36}N_3O_{10}SP \cdot H_2O$

Найдено: С 57,98; Н 5,05; N 5,22; S 4,34.

С. 3-[2-/1-/3,5-Диметилпиридиний/-этилтио]-6 α -[1-/R/-оксиэтил]-

-7-оксо-1-азабицикло-/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор паранитробензил-3-[2-/1-/3,5-диметилпиридиний/этилтио]-6 α -[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло-/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат дифенилфосфата (0,600 г, 0,80 ммоль) в "мокром" тетрагидрофуране (36 мл) добавляют простой эфир (36 мл), калиевый фосфатный буфер моноосновного гидрата окиси натрия (0,05 М, pH 7,4, 44 мл) и 10%-ный палладий на древесном угле (0,60 г). Полученную в результате смесь затем подвергают гидрогенизации при давлении 2,812 кг/см² и температуре 28°C в течение 1,25 ч. Органический слой отделяют и экстрагируют буфером (2 x 5 мл). Водные слои соединяют, фильтруют через прокладку Целита, промывают простым эфиром (40 мл), обрабатывают под вакуумом с тем, чтобы удалить следы органических растворителей, и сливают на верхнюю часть колонны (2,5 x 10,0 см) из μ -бондапэка C-18. Элюирование колонны водой и лиофилизация соответствующих фракций дает искомое соединение (0,186 г, 64%) в виде желтоватого порошка.

Пример 3. Получение (5R,6S)-3-[2-/3-оксиметилпиридино/этил]-тио/-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло-/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 3-Оксиметил-1/2-меркаптоэтил/пиридинийтрифторметансульфонат.

Трифторметан(моно)сульфокислоту (1,327 мл, 0,015 моль) добавляют по каплям в 3-пиридинметанол (2,91 мл, 0,030 моль), а затем в смесь добавляют сульфид этилена (0,89 мл, 0,015 моль). Полученную в результате смесь нагревают (масляная ванна) до 50-70°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную смесь затем переносят в H₂O (15 мл) и экстрагируют при помощи CH₂Cl₂ (5 x 5 мл). Водную фазу концентрируют под вакуумом, а затем наносят на колонну обращенно-фазовой хроматографии C₁₈. Элюирование водой, а затем выпаривание соответствующих фракций дает серо-желтое масло. Этот материал снова подвергается хроматографии, в результате чего получают почти бесцветное масло. После сушки под вакуумом (P₂O₅) это дает искомый продукт (4,50 г, 94%) в виде вязкого масла.

В. Паранитробензил-(5R,6S)-3-[2-
-/3-оксиметилпиридиний]этилтио/-6-
-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицик-
ло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Б раствор паранитробензил-/5R,
6S/-6-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-
-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбок-
силата (0,174 г, 0,50 ммоль) в 2 мл
сухого ацетонитрила добавляют диизо-
пропилэтиламин (0,096 мл, 0,55 ммоль)
при 0°C в атмосфере азота. Затем по
каплям добавляют дифенилхлорфосфат
(0,114 мл, 0,55 ммоль) и реакционную
смесь перемешивают при 0°C в течение
30 мин. Затем добавляют раствор 3-ок-
симетил-1-/2-меркаптоэтил/пиридиний-
трифторметансульфоната (0,223 г,
0,70 ммоль) в 0,50 мл ацетонитрила и
диизопропилэтиламин (0,122 мл,
0,70 ммоль). После выдерживания при
0°C в течение 30 мин реакционную
смесь концентрируют под вакуумом, а
полученную в результате желтую смолу
переносят в воду (для ускорения раст-
ворения смолы добавляют достаточное
количество ацетонитрила). Этот раст-
вор наносят на колонну обращенно-фа-
зовой хроматографии С-18, которую за-
тем элюируют смесью 15% ацетонитрила
Н₂O. В результате лиофилизации соот-
ветствующих фракций получают продукт
(0,305 г, 81%) в виде твердого веще-
ства бежевого цвета.

С. (5R,6S)-3-[2-/3-оксиметилпир-
идиний/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-
-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-
-2-карбоксилат.

В раствор паранитробензил (5R,6S)-
-3-/2-/3-оксиметилпиридиний/этилтио/-
-6-/1-/R/-оксиэтил/-7-оксо-1-азаби-
цикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат
дифенилфосфата (0,145 г, 0,194 ммоль)
в 10 мл ТГФ, содержащего 5 капель во-
ды, добавляют 6,0 мл фосфатного бу-
фера (0,05 М, pH 7,4), 0,145 г 10%-
ного палладия на древесном угле и
10 мл простого эфира. Смесь подвергают
гидрогенизации (Парр) при давлении
2,812 кг/см² в течение 1 ч, а за-
тем фильтруют через прокладку Целита.
Фильтровальную лепешку промывают не-
большим количеством воды и простого
эфира, а затем водную фазу отделяют
и экстрагируют простым эфиром. Водный
раствор затем охлаждают до 0°C, обес-
печивают pH 7,0 при помощи буфера с
pH 7,4. После удаления остаточных ле-
тухих материалов под вакуумом водный

раствор наносят на колонну обращенно-
фазовой хроматографии С-18, которую
затем элюируют водой. В результате
лиофилизации соответствующих фракций
получают продукт (36 мг, 51%) в виде
светло-желтого твердого вещества. В
результате очистки с использованием
обращенно-фазовой жидкостной хромато-
графии под высоким давлением получают
чистый продукт (31 мг, 41%) в виде
твердого вещества.

Пример 4. Получение (5R,6S)-
-3-[2-/4-оксиметилпиридиний/этил-
тио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-
бицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбок-
силата.

А. 4-Оксиметил-1-/2-меркаптоэтил/-
пиридинийтрифторметансульфонат.

В раствор 4-пиридинметанола
(1,635 г, 0,015 моль) в 10 мл CH₂Cl₂
при 0°C в атмосфере азота по каплям
добавляют трифторметан(моно)сульфо-
кислоту (1,327 мл, 0,015 моль). Жел-
товато-коричневое масло быстро отде-
ляется. В эту смесь добавляют допол-
нительный эквивалент 4-пиридинмета-
нола (1,635 г, 0,015 моль) и раство-
ритель удаляют при пониженном давле-
нии, в результате чего получают мас-
ло. В это масло добавляют сульфид
этилена (0,891 мл, 0,015 моль) и по-
лученную в результате однородную
смесь нагревают (масляная ванна) при-
мерно до 60°C в течение 3 ч. Затем
реакционную смесь переносят в 15 мл
воды и водный раствор промывают при
помощи CH₂Cl₂ (5x5 мл). После удаления
остаточного органического растворителя
под вакуумом водный раствор сливают на
колонну обращенно-фазовой хроматогра-
фии С-18. В результате элюирования
водой и последующего выпаривания со-
ответствующих фракций получают масло,
которое затем сушат под вакуумом над
Р₂O₅, при этом получают искомый про-
дукт (4,64 г, 97%) в виде бесцветно-
го масла.

В. Паранитробензил [5R,6S]-3-[2-
-/4-оксиметилпиридиний/этилтио]-6-
-[1-/R/-оксиэтил/-7-оксо-1-азабицик-
ло/3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатдифе-
нилфосфат.

В раствор паранитробензил /5R,
6S/-6-[1-/R/-оксиэтил/-3,7-диоксо-
-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбок-
силата (0,348 г, 1,0 ммоль) в 5 мл

сухого ацетонитрила при 0°C в атмосфере азота добавляют по каплям диизопропилэтиламин (0,191 мл, 1,1 ммоль), а затем дифенилхлорфосфат (0,228 мл, 1,1 ммоль). Полученный в результате раствор желтовато-золотистого цвета перемешивают при 0°C в течение 40 мин. В этот раствор добавляют раствор 4-оксиметил-1-/2-меркаптоэтил/пиридиний трифторметансульфоната (0,447 г, 1,4 ммоль) в 1 мл ацетонитрила, а затем диизопропилэтиламин (0,191 мл, 1,1 ммоль). Красновато-черную смолу отделяют из реакционной смеси. После выдерживания в течение 20 мин при 0°C реакционную смесь фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток переносят в минимальный объем смеси ацетонитрил - вода (1:1) и затем наносят на колонну обращенно-фазовой хроматографии С-18. В результате элюирования смесью 25% ацетонитрил - вода и последующей лиофилизации соответствующих фракций получают продукт (0,353 г, 47%) в виде твердого вещества кремового цвета.

С. /5R,6S/-3-[2-/4-Оксиметилпиридиний/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Смесь паранитробензил /5R,6S/-3-[2-/4-оксиметилпиридиний/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат-дифенилфосфата (0,348 г, 0,465 ммоль) и 10%-ного палладия на древесном угле (0,35 г) в 11 мл фосфатного буфера (0,05 М, pH 7,4), 5 мл ТГФ и 10 мл простого эфира подвергают гидрогенизации при давлении 2,812 кг/см² в течение 1,25 ч. Затем смесь фильтруют через прокладку Целита, а водную фазу промывают простым эфиром (3х). Затем pH водного раствора обеспечивают на уровне 7,0 при помощи дополнительного количества буфера с pH 7,4. После удаления остаточных летучих материалов под вакуумом водный раствор наносят на колонну обращенно-фазовой хроматографии С-18. В результате элюирования смесью 2% ацетонитрил - вода и последующей лиофилизации получают желто-коричневое твердое вещество. Этот материал подвергают хроматографии (С-18, обращенная фаза/H₂O), в результате чего получают искомый про-

дукт (0,060 г, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5. Получение 3-[2-/1-/2-метилпиридиний/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-карбоксилата.

А. 1-/2-Меркаптоэтил/-2-метилпиридинийметансульфонат.

В суспензию 2-метилпиридинийметансульфоната в 2-метилпиридине, полученную в результате добавления метан(моно)сульфокислоты (0,65 мл, 0,050 моль) в холодный 2-метилпиридин (2,17 мл, 0,022 моль), добавляют сульфид этилена (0,655 мл, 0,011 моль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 55°C в течение 21 ч, охлаждают до 23°C и разбавляют водой (5 мл). Водный раствор промывают простым эфиром (6 х 4 мл), обрабатывают под вакуумом с целью удаления следов органических растворителей и сливают на верхнюю часть колонны (2,5 х 10,0 см) из μ -бондапэка С-18. Колонну элюируют водой, соответствующие фракции подвергают лиофилизации, в результате чего получают 2,13 г (85%) искомого соединения.

В. Паранитробензил-3-[2-/1-/2-метилпиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор паранитробензил-6α-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (0,523 г, 1,50 ммоль) в ацетонитриле (6 мл), который поддерживается в атмосфере азота, добавляют диизопропилэтиламин (0,314 мл, 1,80 ммоль), а затем дифенилхлорфосфат (0,373 мл, 1,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 0°C и обрабатывают раствором 1-/2-меркаптоэтил/-2-метилпиридинийметансульфоната (0,530 г, 2,16 ммоль) в ацетонитриле (18 мл), а затем диизопропилэтиламино (0,314 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, разбавляют холодной (0°C) водой (26 мл) и сливают на верхнюю часть колонны (3,5 х 7,0 см) из μ -бондапэка С-18. В результате элюирования колонны смесью 25% ацетонитрила - 75% воды и смесью 50%

ацетонитрила - 50% воды получают после лиофилизации соответствующих фракций 1,06 г (96%) искомого соединения в виде желтоватого порошка.

С. 3-[2-1-2-Метилпиридиний//этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор паранитробензил-3-[2-1-2-метилпиридиний//этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата (0,66 г, 0,90 ммоль) в "мокром" тетрагидрофуране (34 мл) добавляют простой эфир (34 мл), калиевый фосфатный буфер моноосновного гидрата окиси натрия (0,15 М, 16,5 мл, рН 7,22) и 10%-ный палладий на древесном угле (0,66 г). Полученную в результате смесь подвергают гидрогенизации при давлении 2,812 кг/см² при 23°C в течение 1,25 ч. Органический слой отделяют и экстрагируют буфером (2 x 6 мл). Водные слои соединяют, фильтруют через прокладку Целита, промывают простым эфиром (40 мл), обрабатывают под вакуумом с целью удаления следов органических растворителей и сливают на верхнюю часть колонны (2,5 x 10 см) μ-бондапэка С-18. В результате элюирования колонны водой и лиофилизации соответствующих фракций получают искомое соединение (0,098 г, 31%) в виде желтоватого порошка.

Пример 6. Получение 3-[2-1-4-метилпиридиний//этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 1-/2-Меркаптоэтил/-4-метилпиридинийметансульфонат.

В суспензию 4-пиколинийметансульфоната в 4-пиколине, полученную при помощи добавления метан(моно)сульфокислоты (0,65 мл, 0,010 моль) в 4-пиколлин (2,14 мл, 0,022 моль), при охлаждении добавляют сульфид этилена (0,655 мл, 0,011 моль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 55°C в течение 24 ч, охлаждают до 23°C и разбавляют водой (5 мл) и простым эфиром (10 мл). Органический слой отделяют, а водный слой промывают простым эфиром (5 x 5 мл) и наносят на верхнюю часть колонны (2,5 x 10 см) из μ-бондапэка С-18 после того, как предварительно при понижен-

ном давлении были удалены следы простого эфира. В результате элюирования смесью 15% ацетонитрила - 85% воды колонны получают после лиофилизации соответствующих фракций бесцветный сироп (2,66 г, 100%).

В. 1-/2-Меркаптоэтил/-4-метилпиридиний и паратолуолсульфонат.

В суспензию пара-толуол(моно)сульфокислоты (1,72 г, 0,01 моль) в бензоле (6,5 мл) добавляют 4-пиколлин (1,17 мл, 0,012 моль). Полученную в результате смесь перемешивают в атмосфере азота при 23°C в течение 30 мин, обрабатывают сульфидом этилена (0,65 мл, 0,011 моль) и перемешивают при 75°C в течение 24 ч. Еще добавляют сульфид этилена (0,65 мл, 0,011 моль) и перемешивание продолжают еще 24 ч при 75°C. Реакционную смесь охлаждают до 23°C и разбавляют водой (5 мл) и простым эфиром (8 мл). Водный слой отделяют и промывают простым эфиром (3 x 8 мл). Следы органических растворителей удаляют под вакуумом, а соединение подвергают хроматографии на μ-бондапэке С-18 с использованием воды в качестве элюирующего растворителя, в результате получают 2,94 г (90%) искомого соединения в виде бесцветного сиропа.

С. Паранитробензил-3-[2-1-/4-метилпиридиний//этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор паранитробензил-6α-/1-/R/-оксиэтил/3,7-диоксо-1-азабицикло/3.1.0/гептин-2-карбоксилата (0,522 г, 1,5 ммоль) в ацетонитриле (6 мл), поддерживаемый в атмосфере азота, добавляют диизопропилэтиламин (0,314 мл, 1,8 ммоль), а затем дифенилхлорфосфат (0,373 мл, 1,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 45 мин и обрабатывают по каплям раствором 1-/2-меркаптоэтил/-4-метилпиридиний метансульфоната (0,539 г, 2,16 ммоль) в ацетонитриле (1,8 мл), а затем диизопропилэтиламином (0,314 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, разбавляют холодной (0°C) водой (24 мл) и сливают на верхнюю часть колонны (2,5 x 8,5 см) из μ-бондапэка С-18. В результате элюирования колонны сначала смесью 25% ацетонитрила - 75% воды (100 мл), затем смесью 50% ацетонитрила - 50%

воды (100 мл) и в результате лиофилизации соответствующих фракций получают 0,91 г (83%) искомого соединения в виде желтоватого порошка.

Рассчитано: С 56,84; Н 5,17; N 5,52; S 4,21.

$C_{36}H_{36}N_5O_{10} \cdot SP \cdot 1,5H_2O$

Найдено: С 56,89; Н 5,13; N 5,19; S 4,41.

D. 3-[2-/1-/4-Метилпиридиний/-этилтио]-6-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор паранитробензил 3-[2-/1-/4-метилпиридиний-этилтио]-6-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата (0,587 г, 0,80 ммоль), в "мокром" тетрагидрофуране (30 мл) добавляют простой эфир (30 мл), калиевый фосфатный буфер моноосновного гидрата окиси натрия (0,15 М, 14,7 мл, pH 7,22) и 10%-ный палладий на древесном угле (0,59 г). Полученную в результате смесь подвергают гидрогенизации при давлении 2,812 кг/см² и температуре 23°C в течение 1,25 ч. Органический слой отделяют и экстрагируют буфером (2 x 6 мл). Водные экстракты соединяют, фильтруют через прокладку Целита, промывают простым эфиром (3 x 20 мл), обрабатывают под вакуумом с целью удаления следов органических растворителей и сливают на верхнюю часть колонны (2,5 x 10 см) из μ -бондапэка С-18. В результате элюирования водой и лиофилизации соответствующих фракций получают 0,136 г (49%) искомого соединения в виде желтоватого порошка.

Пример 7. Получение /5R/3-/2-/4-Метилтиопиридинио/этилтио/-/6S/-/1R/-оксиэтил/-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 4-Метилтиопиридин.

4-Меркаптопиридин (5,55 г, 50,0 ммоль, Эдрич) растворяется в кипящем абсолютном EtOH (50 мл). Нерастворимый материал удаляют фильтрацией через Целит. Фильтрат нагревают с целью повторного растворения, и когда он нагревается до 50°C, одной порцией добавляют метилиодид (3,17 мл, 51,0 ммоль, Эдрич). Смесь охлаждают с целью кристаллизации. Фильтрация твердого вещества дает 6,77 г

(26,7 ммоль, выход 53,5%) искомого соединения в виде иодгидрата.

Иодгидрат (6,33 г, 25,0 ммоль) растворяют в H₂O (40 мл), а нерастворимый материал удаляют и промывают водой (10 мл). В фильтрат добавляют при 0-5°C таблетку NaOH (5 г) и экстрагируют при помощи Et₂O (3 x 25 мл), насыщая водный слой хлористым натрием. Соединенные органические экстракты промывают соляным раствором (x 2), сушат (MgSO₄) и выпаривают, в результате чего получают 2,92 г (23,4 ммоль, общий выход 50%) искомого соединения в виде масла.

В. 4-Метилтио-N-/2-меркаптоэтил/-пиридинийметансульфонат.

4-Метилтиопиридин (2,75 г, 22,0 ммоль) медленно добавляют в метансульфокислоту (0,65 мл, 10,5 ммоль) при охлаждении в ледяной ванне. В этот раствор добавляют сульфид этилена (0,66 мл, 11,0 ммоль, Эдрич) и смесь нагревают до температуры 50-60°C, которую поддерживают 21 ч. Во время реакции твердое вещество переходит в раствор. После охлаждения реакционную смесь растворяют в воде (5 мл) и промывают Et₂O (5 x 4 мл). Мутный водный слой фильтруют через Целит, а фильтрат подвергают очистке при помощи обращенно-фазовой хроматографической колонны на силикагеле (С-18 μ -бондапэк, 10 г), которая элюируется водой. Собирают фракции объемом 10 мл. Фракции 2 и 3 соединяют и вновь подвергают очистке при помощи обращенно-фазовой колонны для хроматографии. Фракция 2 дает 1,258 г (2,48 ммоль, выход 42,6%) искомого соединения в виде вязкого масла.

Метансульфокислоту и сульфид этилена предварительно подвергают дистилляции.

С. Хлорид /5R/-паранитробензил-3-[2-/4-метилтиопиридино/-этилтио]-/6S/-/1R/-оксиэтил/-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

В раствор /5R/-паранитробензил-3-7-диоксо-/6S/-/1R/-оксиэтил/-1-азабицикло/3.2.0/гептан-/2R/-карбоксилата (475 мг, 1,36 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,24 мл, 1,4 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляют при 0-5°C азотдифенилхлорфосфат (0,29 мл, 1,41 ммоль). Смесь перемешивают при 0-5°C в течение 30 мин. В эту смесь

добавляют маслянистую суспензию 4-метилтио-N-2-меркаптоэтил/пиридинийметансульфоната (678 мг, 1,45 ммоль, чистота 60%) в CH_3CN (1,5 мл), а затем диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивают при 0-5°C в течение 1 ч. Сразу же после добавления основания образуется желтоватый осадок. Осадок выделяют фильтрацией и промывают холодным CH_3CN (3 мл), в результате чего получают 413 мг желтоватого твердого вещества. Он растирается с 10% MeOH в воде (5 мл) с тем, чтобы получить 341 мг (0,618 ммоль, выход 45,4%) искомого соединения в виде белых кристаллов, т.пл. 118-120°C:

Рассчитано: С 50,56; Н 4,95; N 7,37.

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Найдено: С 50,63; Н 4,72; N 6,89.

D. /5R/-3-2-/4-Метилтиопиридино/этилтио/-/6S/-[1R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

/5R/-паранитробензил-3-/2-/4-метилтиопиридино/этилтио/-/6S/-[1R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатхлорид (380 мг, 0,688 ммоль) растворяют в ТГФ (31,5 мл) и фосфатном растворе (31,5 мл) и фосфатном буфере с pH 7,40 (31,5 мл, 0,05 M Фишер) и разбавляют при помощи Et_2O (31,5 мл). Этот раствор смешивают с 10%-ным Pd/C (380 мг, Энгельхард) и подвергают гидрогенизации при давлении 2,461 кг/см² на вибраторе Парра при комнатной температуре в течение 1 ч. Водный слой фильтруют через Целит с целью удаления катализатора, а затем прокладку Целита промывают водой (2 x 5 мл). Фильтрат и промывочную жидкость соединяют и промывают при помощи Et_2O (2 x 30 мл). Водный слой обрабатывают под вакуумом с целью удаления органических растворителей и подвергают очистке на обращенно-фазовой хроматографической колонне (С-18 μ -бондапэк, 13 г, Уотерз Ассошиэйтс), которую элюируют водой. Фракции, содержащие поглощение в УФ-спектре в диапазоне 307 нм, собирают (примерно 1 л) и в результате лиофилизации получают 127 мг (0,334 ммоль, выход 48,5%) искомого соединения в виде желтого порошка.

Пример 8. Получение 3-[2-/3-метокси-1-пиридиний/этилтио]-6 α -[1'-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

A. 1-/2-Меркаптоэтил/-3-метокси-пиридинийметансульфонат.

В предварительно охлажденный (5°C) метоксипиридин (698 мг, 6,4 ммоль) по каплям добавляют метан(моно)сульфокислоту (0,216 мл, 3,05 ммоль) и сульфид этилена (0,19 мл, 3,2 ммоль). Затем смесь нагревают до 60°C и выдерживают при этой температуре 18 ч, охлаждают до 20°C, разбавляют водой (10 мл) и промывают простым эфиром (3 x 10 мл). Водную фазу обрабатывают под глубоким вакуумом 15 мин, а затем сливают на обращенно-фазовую хроматографическую колонну С-18. Искомое соединение элюируют водой. Соответствующие фракции соединяют и выпаривают под глубоким вакуумом, в результате чего получают искомый тиол (61,6 мг, выход 76,3%).

B. Паранитробензил-3-[2-/3-метокси-1-пиридинийхлорид/этилтио]-6 α -[1'-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Холодный (0°C) раствор паранитробензил-6 α -[1'-/R/-оксиэтил]-3,7-ди-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (1,04 г, 3 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) обрабатывают по каплям диизопропилэтиламином (0,63 мл, 3,6 ммоль) и дифенилхлорфосфатом (0,75 мл, 3,6 ммоль) и перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Полученный в результате этанолфосфат обрабатывают 1-2-/меркаптоэтил/-3-метоксипиридинийметансульфонатом (1,14 г, 4,30 ммоль) в CH_3CN (7 мл), диизопропилэтиламином (0,63 мл, 4,30 ммоль), перемешивают 30 мин и охлаждают до температуры -10°C, которую поддерживают 30 мин. Твердое вещество, которое выпадает в осадок из смеси, выделяют фильтрацией, промывают холодным ацетонитрилом (2 мл) и сушат, в результате получают искомое соединение (1,32 г, выход 82%).

C. 3-[2-(3-Метокси-1-пиридиний/этилтио)-6 α -[1'-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Раствор паранитробензил-3[2-/3-метокси-1-пиридинийхлорид/-этилтио]-6 α -[1'-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-

бицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата (600 мг; 1,12 ммоль) в ТГФ (25 мл, простом эфире (25 мл) и фосфатном буфере с pH 7,4 (0,1 М, 25 мл) подвергается гидрогенизации на вибраторе Парра с использованием 10%-ного Pd/C (1,1 г) в течение 1 ч при давлении 2,812 кг/см². Смесь разбавляют простым эфиром и водную фазу фильтруют через фильтровальную бумагу. Водный слой промывают простым эфиром (2 x 20 мл), обрабатывают под вакуумом и сливают на обращенно-фазовую хроматографическую колонну на силикагеле. Искомое соединение элюируют водой, содержащей 2 и 5% ацетонитрила. Соответствующие фракции соединяют и подвергают лиофилизации, в результате чего получают желтое твердое вещество, которое вновь подвергают очистке при помощи жидкостной хроматографии высокого давления, в результате чего получают пенемкарбоксилат (150 мг, 38%).

Пример 9. Получение /5R;6S/-3-[2-/3-метилтиопиридинио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 3-Метилтио-1-/2-меркаптоэтил-/пиридинийхлорид.

В раствор 3-метилтиопиридина (2,00 г, 0,016 моль) в 10 мл простого эфира добавляют 15 мл 1N раствора HCl и смесь помещают на вибратор. Водную фазу отделяют, промывают 10 мл простого эфира и затем выпаривают. Остаточный хлоргидрат затем сушат под вакуумом (P₂O₅), в результате чего получают белое твердое вещество. В этот твердый хлоргидрат добавляют 3-метилтиопиридин (1,88 г, 0,015 моль) и сульфид этилена (0,89 мл, 0,015 моль) и полученную в результате смесь нагревают (масляная ванна) до температуры 55-65°C в атмосфере азота, которая поддерживается 15 ч. В результате получают слегка мутную маслянистую жидкость, которая переносится в 125 мл воды, затем ее промывают при помощи CH₂Cl₂. Водный раствор концентрируют примерно до 25 мл, а затем несколько капель ацетонитрила добавляют для того, чтобы сделать смесь гомогенной. Полученный в результате водный раствор наносится на обращенно-фазовую хроматографическую колонну C-18. Элюирование водой и последующее выпаривание соответствующих

фракций дает искомый продукт (2,66 г, 80%) в виде серо-желтого вязкого масла.

В. Паранитробензил/5R,6S/-3-[2-/3-метилтиопиридинио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатхлорид.

Раствор паранитробензил/5R,6S/-6-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (0,522 г, 1,50 ммоль) в 7 мл сухого ацетонитрила охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют диизопропилэтиламин (0,287 мл, 1,65 ммоль). В полученный в результате желто-коричневый раствор добавляют по каплям дифенилхлорофосфат (0,342 мл, 1,65 ммоль), реакционную смесь выдерживают при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляют диизопропилэтиламин (0,313 мл, 1,80 ммоль) и раствор 3-метилтио-1-/3-меркаптоэтил/пиридинийхлорида (0,398 г, 1,80 ммоль) в 0,70 мл сухого ДМФ. Примерно через 1 мин после того, как добавление закончено, осадок отделяют из реакционной смеси и затем охлаждают до температуры -10°C, которая поддерживается 10 мин, в результате чего получают твердую массу оранжевого цвета. Это твердое вещество растирают с ацетонитрилом и остаток отделяют фильтрацией. Остаток промывают ацетонитрилом, затем ацетоном и сушат под вакуумом, в результате чего получают продукт (0,455 г, 55%) в виде твердого вещества кремового цвета. Собранный фильтрат выпаривают, получают желтое масло, которое переносят в минимальный объем ацетонитрила и охлаждают до температуры 0°C, которую поддерживают 30 мин. В результате фильтрации этой смеси получают дополнительно 1,139 г продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Общий выход 0,594 г (72%).

С. /5R,6S/-3-[2-/3-Метилтиопиридинио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В смесь паранитробензил /5R,6S/-3-[2-/3-метилтиопиридинио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатхлорида (0,551 г, 1,0 ммоль) и 10%-ного палладия на древесном угле (0,55 г) в 25 мл фосфатного буфера (0,05 М, pH 7,4) добавляют 5 мл ТГФ

и 25 мл простого эфира. Эту смесь подвергают гидрогенизации (Парр) при давлении 2,812 кг/см² в течение 1 часа. Далее реакционную смесь фильтруют через Целит и фильтровальную ленту промывают водой и простым эфиром. Водную фазу отделяют и промывают дополнительным количеством простого эфира (3 х). После удаления остаточных органических растворителей под вакуумом водный раствор охлаждают до 0°C и pH обеспечивается на уровне 7,0 при помощи насыщенного водного раствора NaHCO₃. Этот раствор сразу же наносят на обращенно-фазовую хроматографическую колонну С-18. В результате элюирования водой и последующей лиофилизации соответствующих фракций получают 0,25 г ярко-желтого твердого вещества. Этот материал вновь подвергают очистке при помощи обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления, в результате чего получают искомым продукт (0,210 г, 55%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 10. Получение 3-[2-/1-/2,6-диметилпиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 1-/2-Меркаптоэтил-/2,6-диметилпиридинийметансульфонат.

Смесь 2,6-диметилпиридина (19,2 мл, 0,165 моль) и метан(моно)сульфокислоты (3,27 мл, 0,050 моль) перемешивают 42 ч при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C реакционную смесь разбавляют простым эфиром (45 мл) и водой (30 мл). Два слоя разделяются, и органический слой экстрагируют водой (2 х 5 мл). Водные слои соединяют, фильтруют через прокладку Целита, промывают простым эфиром (2 х 15 мл) обрабатывают под вакуумом с целью удаления следов органических растворителей и сливают на верхнюю часть колонны (3,0 х 12 см) из μ-бондапэка С-18. В результате элюирования смесью 3% ацетонитрила - 97% воды получают после лиофилизации соответствующих фракций 2,5 г неочищенного искомого соединения в виде сиропа. Он вновь подвергается очистке при помощи жидкостной хроматографии высокого давления (μ-бондапэк С-18), в результате чего получают 0,90 г (7%) искомого соединения.

В. Паранитробензил-3-[2-/1-/2,6-дифенилпиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-карбоксилатдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор паранитробензил-6α-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-ди-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата (0,658 г, 1,89 ммоль) в ацетонитриле (6 мл), который поддерживают в атмосфере азота, добавляют диизопропилэтиламин (0,394 мл, 2,26 ммоль) и дифенилхлорфосфат (0,468 мл, 2,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 30 мин и обрабатывают раствором 1-/2-меркаптоэтил-/2,6-диметилпиридинийметансульфоната (0,720 г, 2,73 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), затем диизопропилэтиламино (0,994 мл, 2,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, разбавляют холодной (0°C) водой (27 мл) и сливают на верхнюю грань колонны (2,5 х 9,0 см) из μ-бондапэка С-18. В результате элюирования смесью ацетонитрил - вода и лиофилизации соответствующих фракций получают 0,92 г (65%) искомого соединения.

С. 3-[2-/1-/2,6-диметилпиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор паранитробензил-3-[2-/1-/2,6-диметилпиридиний/этилтио]-6α-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат дифенилфосфата (0,80 г, 1,07 ммоль) в "мокром" тетрагидрофуране (42 мл) добавляют простой эфир (42 мл), калиевый фосфатный буфер моноосновного гидрата окиси натрия (0,15 М, pH 7,22, 21 мл) и 10%-ный палладий на древесном угле (0,8 г). Полученную в результате смесь подвергают гидрогенизации в течение 1 ч при давлении 2,812 кг/см² и температуре 23°C и фильтруют через прокладку Целита. Два слоя разделяются, а органический слой экстрагируют буфером (3 х 8 мл). Водную фазу соединяют, промывают простым эфиром (50 мл), обрабатывают под вакуумом с целью удаления следов органического растворителя и сливают на верхнюю часть колонны (3,0 х 10,2 см) из μ-бондапэка С-18. В результате элюирования колонны смесью 5% ацетонитрила - 95% воды и лиофилизации соответствующих фракций по-

лучают искомое соединение (0,246 г, 63%) в виде желтоватого порошка.

Рассчитано: С 55,51; Н 6,47; N 7,19.

$C_{16}H_{22}N_2O_4S \cdot 1,5H_2O$

Найдено: С 55,14; Н 6,23; N 6,46.

Пример 11. Получение /5R,6S/-3-[2-/2-метилтио-3-метилимидазолио/-этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 2-Метилтио-3-метил-1/2-меркаптоэтил/имидазолийтрифторметансульфонат.

Трифторметан(моно)сульфокислоту (1,38 мл, 0,015 моль) добавляют по каплям в 2-метилтио-1-метилимидазол (4,0 г, 0,03 моль) при 0°C в атмосфере азота. Затем добавляют сульфид этилена (0,9 мл, 0,015 моль), смесь нагревают до 55°C в атмосфере азота и выдерживают при этих условиях 24 ч. Реакционную смесь растирают в порошок с простым эфиром (3 х), а остаток переносят в ацетон, фильтруют и выпаривают. В результате получают продукт (4,2 г, 82%) в виде полукристаллического твердого вещества, который используют как таковой без последующей очистки.

В. Паранитробензил/5R,6S/-3-[2-/2-метилтио-3-метилимидазолио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат дифенилфосфата.

В раствор паранитробензил/5R,6S/-6-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата (1,40 г, 4,0 ммоль) в 50 мл сухого ацетонитрила при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляют диизопропилэтиламин (0,76 мл, 4,4 ммоль), а затем дифенилхлорфосфат (0,91 мл, 4,1 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч добавляют диизопропилэтиламин (0,76 мл, 4,4 ммоль), а затем добавляют по каплям раствор 2-метилтио-3-метил-1-/2-меркаптоэтил/имидазолийтрифторметансульфоната (2,0 г, 5,9 ммоль) в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем концентрируют под вакуумом, в результате чего получают смолу. Эту смолу переносят в воду и наносят на обращенно-фазовую колонну С-18. В результате элюирования водой,

затем смесью 20% ацетонитрила - вода, и, наконец, смесью 30% ацетонитрила - вода после лиофилизации соответствующих фракций получают искомый продукт (0,90 г, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества.

С. /5R,6S/-3-[2-/2-метилтио-3-метилимидазолио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор паранитробензил /5R,6S/-3-[2-/2-метилтио-3-метилимидазолио/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата (1,20 г, 1,56 ммоль) в смеси 70 мл ТГФ, 70 мл простого эфира и 31 мл фосфатного буфера (0,05 М, рН 7,4) добавляют 1,2 г 10%-ного палладия на древесном угле. Эту смесь подвергают гидрогенизации (Парр) при давлении 2,461 кг/см² в течение 55 мин. Реакционную смесь затем фильтруют через Целит, а фильтровальную решетку промывают водой и простым эфиром. Водную фазу отделяют, охлаждают до 0°C, а рН обеспечивается на уровне 7,0 при помощи насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. После удаления остаточных органических растворителей под вакуумом водный раствор наносят на обращенно-фазовую хроматографическую колонну С-18. В результате элюирования водой, а затем смесью 8% ацетонитрила - H_2O после лиофилизации соответствующих фракций получают 0,25 г твердого вещества. Этот материал вновь подвергают очистке при помощи обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления, в результате чего получают искомый продукт (0,114 г, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Пример 12. Получение /5R,6S/-3-[2-/3-аминопиридино/этилтио/-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 3-Амино-1-/2-меркаптоэтил/пиридинийхлорид.

3-Аминопиридин (1,50 г, 0,016 моль) помещают в 15 мл 1 метанолового раствора HCl и полученный в результате раствор выпаривают, в результате чего получают хлоргидрат в виде масла. В это масло добавляют 3-аминопиридин (1,32 г, 0,015 моль) и сульфид этилена (0,89 мл, 0,015 моль), а полученную в результате смесь нагревают (масляная ванна) до температуры 60-

65°C в атмосфере азота, которую под-
держивают 2 ч. Добавляют еще один эк-
вивалент сульфида этилена (0,89 мл,
0,015 моль) и нагревание продолжают
при 55-65°C в течение 65 ч. Реакцион-
ную смесь промывают CH_2Cl_2 , а затем
переносят в воду (25 мл). Водный рас-
твор наносят на обращенно-фазовую
хроматографическую колонну С-18, ко-
торую затем элюируют водой. Выпари-
вание соответствующих фракций дает
искомый продукт (1,26 г, 44%) в виде
бесцветного вязкого масла.

В. Паранитробензил [5R,6S]-3-[2-
-/3-аминопиридиinio/этилтио]-6-[1-
-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло-
3.2.0 гепт-2-ен-2-карбоксилатдифе-
нилфосфат.

В раствор паранитробензил /5R,6S/-
-6-/1-/R/-оксиэтил/-3,7-диоксо-1-аза-
бицикло/3.2.0/гептан-2-карбоксилата
(0,696 г, 2,0 ммоль) в 10 мл сухого
ацетонитрила при 0°C в атмосфере азо-
та по каплям добавляют диизопропил-
этиламин (0,382 мл, 2,2 ммоль), за-
тем дифенилхлорфосфат (0,457 мл,
2,2 ммоль). После перемешивания при
0°C в течение 30 мин добавляют рас-
твор 3-амино-1-/2-меркаптоэтил/пири-
динийхлорида (0,475 г, 2,5 ммоль) в
1 мл сухого ДМФ, затем дополнительное
количество диизопропилэтиламина
(0,435 мл, 2,5 ммоль). Реакционную
смесь выдерживают при 0°C в течение
1,5 ч, а затем концентрируют под ва-
куумом. Полученную в результате смолу
переносят в смесь ацетонитрил - вода
(1:1) и наносят на обращенно-фазовую
хроматографическую колонну С-18. В
результате элюирования водой, затем
смесью 20% ацетонитрила - вода и пос-
ледующей лиофилизации соответствующих
фракций получают искомый продукт
(0,730 г, 50%) в виде твердого веще-
ства бежевого цвета.

С. /5R,6S/-3-/2-/3-аминопириди-
нио/этилтио/-6-/1-/R/-оксиэтил/-7-ок-
со-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-
карбоксилат.

В смесь паранитробензил /5R,6S/-
-3-/2-/3-аминопиридиinio/этилтио/-6-
-/1-/R/-оксиэтил/-7-оксо-1-азабицик-
ло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатдифе-
нилфосфата (0,730 г, 1,0 ммоль) и
10%-ного палладия на древесном угле
(0,7 г) в 25 мл фосфатного буфера
(0,05 М, pH 7,4) добавляют 8 мл ТГФ
и 20 мл простого эфира. Затем эту

смесь подвергают гидрогенизации
(Парр) при давлении 2,812 кг/см² в
течение 1 ч. Полученную в результате
смесь фильтруют через прокладку Це-
лита, а фильтровальную лепешку промы-
вают водой и простым эфиром. Водную
фазу отделяют, промывают простым эфи-
ром (2), а затем остаточные летучие
материалы удаляются под вакуумом.
Водный раствор сразу же наносят на
обращенно-фазовую хроматографическую
колонну С-18, которую элюируют водой.
В результате лиофилизации соответ-
ствующих фракций получают 0,45 г не
совсем белого твердого вещества. Этот
материал вновь подвергают очистке при
помощи обращенно-фазовой жидкостной
хроматографии высокого давления, в
результате чего получают искомый про-
дукт (0,123 г, 35%) в виде твердого
вещества цвета слоновой кости.

Пример 13. Получение /5R,6S/-
3-[1-/S/-метил-2-/1-пиридиний/этил-
тио]-6-/1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-
бицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксила-
та (А) и /5R,6S/3-[1-/R/-метил-2-/1-
-пиридиний/этилтио]-6-[1-/R/-окси-
этил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/-
гепт-2-ен-2-карбоксилата (В).

А. d1-1-/2-Меркапто-2-метилэтил/пи-
ридинийметансульфонат, d1-1-/2-мер-
капто-1-метилэтил/пиридинийметансуль-
фонат.

Метан(моно)сульфокислоту (1,95 мл,
0,030 моль) медленно добавляют в хо-
лодный пиридин (7,83 мл, 0,097 моль),
а полученную в результате смесь пере-
мешивают при 40°C в течение 15 мин,
обрабатывают d1-пропиленсульфидом
(2,59 мл, 0,033 моль) и перемешивают
при 60°C в атмосфере азота 90 ч. Пи-
ридин удаляют под вакуумом, остаток
смешивают с водой и подвергают очист-
ке при помощи хроматографии (жидкост-
ная хроматография высокого давления,
бондапэк С-18). Соответствующие фрак-
ции соединяют и подвергают лиофили-
зации, в результате чего получают
d1-1-/2-меркапто-2-метилэтил/пириди-
нийметансульфонат (1,14 г, 15%) в ви-
де бесцветного сиропа.

Рассчитано: С 37,88; Н 6,71;
N 4,91; S 22,47.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Найдено: С 37,49; Н 6,85; N 4,86;
S 22,09.

Получают также d1-1-/2-меркапто-
-1-метилэтил/пиридинийметансульфонат

(0,82 г, 11%) в виде бесцветного сиропа.

Рассчитано: С 39,11; Н 6,56;

N 5,07.

$C_9H_{15}NO_3S_2 \cdot 1,5H_2O$

Найдено: С 39,13; Н 5,92; N 5,20.

В. /5R,6S/паранитробензил 3-[1-
-R,S/-метил-2-/1-пиридиний/-этил-
тио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-
бицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбокси-
латдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор /5R,6S/
паранитробензил-6-[1-/R/-3,7-диок-
со-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2-кар-
боксилата (0,523 г, 1,5 ммоль) в аце-
тонитриле (6 мл), который содержат
в атмосфере азота, добавляют диизо-
пропилэтиламин (0,314 мл, 1,8 ммоль),
а затем дифенилхлорфосфат (0,373 мл,
1,8 ммоль). Реакционную смесь пере-
мешивают 30 мин и обрабатывают рас-
твором d1-1/2-меркапто-2-метилэтил/пи-
ридинийметансульфоната (0,539 г,
2,16 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и
диизопропилэтиламин (0,314 мл,
1,8 ммоль). Реакционную смесь пере-
мешивают при 0°C в течение 1 ч, раз-
бавляют холодной водой (0°C, 25 мл)
и подвергают хроматографии на бонда-
пэке C-18, имеющем форму колонны
(2,5 x 8,5 см), с использованием 25-
50% ацетонитрила в воде в качестве
элюирующих растворов, в результате
чего получают 1,07 г (97%) искомого
соединения в виде желтоватого порошка
после лиофилизации.

Рассчитано: С 57,52; Н 6,10;

N 5,59; S 4,27.

$C_{36}H_{36}N_3O_{10}SP \cdot H_2O$

Найдено: С 57,76; Н 4,96; N 5,36;
S 4,35.

С. /5R,6S/3-[1-/R и S /метил-2-
-/1-пиридиний/этилтио]-6-[1-/R/-окси-
этил/-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-
-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор /5R,7S/паранитробензил-
-3-[1-/R,S/метил-2-/1-пиридиний/этил-
тио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-
бицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбокси-
латдифенилфосфата (0,60 г, 0,82 ммоль)
в "мокром" тетрагидрофуране (33 мл)
добавляют простой эфир (33 мл), кали-
евый фосфатный буфер моноосновного
гидрата окиси натрия (17 мл, 0,15 N,
pH 7,22) и 10%-ный палладий на дре-
весном угле (0,60 г). Полученную в
результате смесь подвергают гидроге-
низации в течение 1 ч при давлении

2,812 кг/см² и температуре 23°C. Два
слоя разделяются, и органический слой
экстрагируют водой (3 x 7 мл). Вод-
ные слои соединяют, фильтруют через
прокладку Целлита, промывают простым
эфиром (3 x 20 мл) и подвергают хро-
матографии на бондапэке C-18 в фор-
ме колонны (2,5 x 9,5 см) с исполь-
зованием воды в качестве элюирующего
агента, в результате чего получают
0,18 г (63%) смеси диастереоизомеров.
Два диастереоизомера разделяют при
помощи жидкостной хроматографии вы-
сокого давления (преп. бондапэк C-18)
с использованием воды в качестве элю-
ирующего растворителя: изомер с малым
временем удерживания, 0,068 г (23%),
соединение В, изомер с более продол-
жительным временем удерживания,
0,081 г (28%), соединение А.

Пример 14. Получение /5R,
6S/3-[2-[(S)-/1-пиридиний/]-1-/S/-
-циклогексилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-
-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-
-ен-2-карбоксилата (А) и /5R,6S/3-
-[2-[/R/-/1-пиридиний/]-1-/R/-цикло-
гексилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-ок-
со-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-
-карбоксилата (В).

А. d1-1-/2-Меркапто-1-циклогек-
сил/пиридинийметансульфонат.

Метан(моно)сульфоокислоту (0,65 мл,
0,01 моль) добавляют по каплям в пи-
ридин (2,42 мл, 0,03 моль) при охлаж-
дении. Смесь перемешивают в атмосфе-
ре азота в течение 10 мин, обрабаты-
вают d1-циклогексенсульфидом (1,377 г,
чистота 85%, 0,0102 моль) и переме-
шивают при 72°C в течение 25 ч. Избы-
ток пиридина удаляют под вакуумом,
а следы отгоняют с использованием
воды. Остаток смешивают с водой и
подвергают хроматографии через колон-
ну из преп. бондапэка C-18 (5 x 13 см)
с использованием 0-2% ацетонитрила
в воде в качестве элюирующего раство-
рителя, после лиофилизации получают
бесцветный сироп, 1,57 г (53%).

Рассчитано: С 46,88; Н 6,88;

N 4,56.

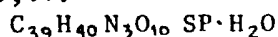
$C_{12}H_{19}NO_3S_2 \cdot H_2O$

Найдено: С 46,61; Н 6,46; N 4,65.

В. /5R,6S/паранитробензил-3-[2-
-/R или S/-/1-пиридиний]-1-/R или
S/-циклогексилтио]-6-/1-/R/-окси-
этил/-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-
-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор /5R,6S/-
 паранитробензил-6-[1-/R/-оксиэтил]-
 -3,7-диоксо-1-азабицикло[3.2.0]геп-
 тан-2-карбоксилата (1,37 г, 3,93 ммоль) в
 ацетонитриле (15 мл), который под-
 держивают в атмосфере азота, добав-
 ляют диизопропилэтиламин (0,822 мл,
 4,7 ммоль) и дифенилхлорфосфат
 (0,979 мл, 4,7 ммоль). Полученный
 в результате раствор перемешивают
 30 мин и обрабатывают раствором
 dl-1-/2-меркапто-1-циклогексил/пири-
 динийметансульфоната (1,64 г,
 5,66 ммоль) в ацетонитриле (4,7 мл),
 а затем диизопропилэтиламином
 (0,822 мл, 4,7 ммоль). Реакционную
 смесь перемешивают при 0°C в течение
 1 ч, разбавляют холодной (0°C) водой
 (75 мл) и подвергают хроматографии
 на преп. бондапэке C-18 с использо-
 ванием 25-50% ацетонитрила в воде в
 качестве элюирующего растворителя,
 после лиофилизации соответствующих
 фракций получают 1,9 г (53%) иско-
 мого соединения.

Рассчитано: C 59,16; H 5,35;
 N 5,31.



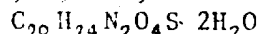
Найдено: C 58,95; H 5,15; N 5,57.

C. /5R,6S/-3-[2-[/R или S/-/1-пи-
 ридиний/]-1-/R или S/-циклогексил-
 тио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-
 бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбокси-
 лат.

В раствор /5R,6S/паранитробензил-
 -3-[2-[/R или S/-/1-пиридиний/]-1-/R
 или S/-циклогексилтио]-6-[1-/R/-ок-
 сиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]-
 гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата
 (1,85 г, 2,34 ммоль) в "мокром" тет-
 рагидрофуране (96 мл) добавляют прос-
 той эфир (96 мл), калиевый фосфатный
 буфер моноосновного гидрата окиси
 натрия (0,15 М, pH 7,22, 50 мл) и
 10%-ный палладий на древесном угле
 (1,9 г). Полученную в результате
 смесь подвергают гидрогенизации при
 температуре 23°C, давлении 2,812 кг/
 /см² в течение 1,25 ч. Органический
 слой отделяют и промывают водой
 (3 x 20 мл). Водные растворы фильт-
 руют через прокладку Целита, промы-
 вают простым эфиром (2 x 60 мл), об-
 рабатывают под вакуумом с целью уда-
 ления следов органических раствори-
 телей и подвергают хроматографии на
 колонне из преп. бондапэка C-18
 (4,5 x 9 см) с использованием 0-5%

ацетонитрила в воде в качестве элюи-
 рующего растворителя, после лиофили-
 зации получают 0,705 г (76%) смеси
 диастереоизомеров. Диастереоизомеры
 разделяют при помощи жидкостной хро-
 матографии высокого давления (преп.
 бондапэк C-18) с использованием аце-
 тонитрила (4%) в воде в качестве элю-
 ирующего растворителя, диастереоизо-
 мер с малым временем удерживания,
 соединение А (0,29 г, 31%).

Рассчитано: C 56,59; H 6,55;
 N 6,60; S 7,55.



Найдено: C 56,83; H 6,47; N 6,59;
 S 7,43.

Получают также диастереоизомер с
 более продолжительным временем удер-
 живания, соединение В (0,35 г, 38%).

Пример 15. А. /5R/Аллил-3-
 -[/2-пиридиниоэтил/тио]-/6S/-[1R/-ок-
 сиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]-
 гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В раствор /5R/аллил-3,7-диоксо-
 -/6S/-[/1R/-оксиэтил]-1-азабицикло-
 [3.2.0]гептан-/2R/-карбоксилата
 (473 мг, 1,87 ммоль) в CH₃CN (6 мл)
 добавляют при температуре примерно
 -10°C в атмосфере азота диизопро-
 пилэтиламин (0,42 мл, 2,4 ммоль), а
 затем дифенилхлорфосфат (0,50 мл,
 2,4 ммоль). Смесь перемешивают при
 0°C в течение 30 мин, затем охлаждают
 до температуры -15°C. В эту смесь
 добавляют маслянистую суспензию
 N-/2-меркаптоэтил/пиридинийхлорида
 (527 мг, 3,00 ммоль) в CH₃CN (1 мл),
 содержащем 5 капель ДМФ, затем ди-
 изопропилэтиламин (0,42 мл, 2,4 ммоль).
 Смесь перемешивают при -15°C в тече-
 ние 30 мин, а затем разбавляют водой
 (20 мл). Эту смесь непосредственно
 подвергают очистке на обращенно-фазо-
 вой хроматографической силикагелевой
 колонне, элюирование осуществляют во-
 дой (200 мл), смесями 10% CH₃CN/H₂O
 (100 мл), 20% CH₃CN/H₂O (100 мл),
 30% CH₃CN/H₂O (100 мл), 40% CH₃CN/H₂O
 (100 мл). Соответствующие фракции со-
 бирают, органический растворитель
 удаляют под вакуумом и после лиофили-
 зации получают 786 мг (1,26 ммоль,
 выход 67,3%) искомого соединения в
 виде коричневатого порошка.

В. /5R/-3-[/2-пиридиниоэтил/тио]-
 -/6S/-[/1R/-оксиэтил]-7-оксо-1-аза-
 бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбокси-
 лат.

В раствор /5R/аллил-3-[2-пиридиниозтил/тио]-/6S/-[1R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата (156 мг, 0,25 ммоль) в CH_3CN (2 мл) последовательно добавляют при температуре приблизительно 22°C раствор 2-этилгексаноата калия в EtOAc (0,5 М, 0,6 мл, 0,3 ммоль), трифенилфосфин (15 мг, 0,057 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладий (15 мг, 0,013 ммоль). Смесь перемешивают при температуре примерно 22°C в атмосфере азота 2 ч. После добавления безводной Et_2O (7 мл) фильтрацией отделяют осадок, промывают безводной Et_2O (7 мл) и сушат под вакуумом, в результате чего получают 101 мг коричневатого твердого вещества. Его подвергают очистке при помощи обращенно-фазовой хроматографической колонны (С-18 ПрепПАК, 12 г, Уотерз Ассосиэйтис) с использованием воды в качестве элюента. Соответствующие фракции (фракции с 7 по 12, каждая объемом 20 мл) собирают и подвергают лиофилизации, в результате чего получают 53 мг (0,16 ммоль, выход 64%) искомого соединения в виде желтоватого порошка.

Пример 16. Получение 3-[2-/N-метил-тиоморфолиний/этилтио]-6α-/1'-/R/-оксиэтил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. N-метил-N-/2-меркаптоэтил/тиоморфолиний метансульфонат.

В предварительно охлажденный (ледяная ванна) N-метилтиоморфолин (5,00 г, 42,7 ммоль) добавляют метан(моно)сульфокислоту (1,47 мл, 20,5 ммоль) и сульфид этилена (1,30 г, 1,30 мл, 21,4 ммоль, 21,4 ммоль). Смесь нагревают до температуры 65°C, которую поддерживают 24 ч, и разбавляют водой (25 мл). Водный раствор промывают диэтиловым простым эфиром (3 х 25 мл), обрабатывают под вакуумом и сливают на колонну обращенно-фазовой хроматографии из силикагеля; искомое соединение элюируют водой. Соответствующие фракции собирают и выпаривают, в результате чего получают тиол в виде масла (4,80 г, выход 86%).

В. Паранитробензил-3-[2-/N-метил-тиоморфолинийдифенилфосфат/этилтио]-6α-/1'-/R/-оксиэтил]-7-оксо-

-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Холодный (ледяная ванна) раствор паранитробензил-6α-/1'-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата (557 мг, 1,60 ммоль) в CH_3CN (8 мл) обрабатывают добавлением по каплям диизопропилэтиламина (0,336 мл, 1,92 ммоль) и дифенилхлорфосфата (0,400 мл, 1,92 ммоль) и перемешивают 30 мин. Реакционную смесь обрабатывают N-метил-N-/2-меркаптоэтил/-тиоморфолинийметансульфонатом (893 мг, 2,29 ммоль) в CH_3CN (4 мл) и диизопропилэтиламино (0,336 мл, 1,92 ммоль) и перемешивают 30 мин. Раствор разбавляют водой (20 мл) и сливают на колонну обращенно-фазовой хроматографии из силикагеля. Искомое соединение элюируют смесью 50% ацетонитрила - вода. Соответствующие фракции соединяют, обрабатывают под вакуумом в течение 2 ч и подвергают лиофилизации, в результате чего получают искомое соединение (1,01 г, выход 85%).

С. 3-[2-/N-метил-тиоморфолиний/этилтио]-6α-/1'-/R/-оксиэтил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат.

Раствор паранитробензил-3-[2-/N-метилтиоморфолинийдифенилфосфат/этилтио]-6α-/1'-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата (1,31 г, 1,7 ммоль) в 0,1 М фосфатном буфере с pH 7,4 (48,8 мл), тетрагидрофуране (20 мл) и диэтиловом простом эфире (20 мл) подвергают гидрогенизации над 10%-ным Pd/C (1,5 г) на вибраторе Парра в течение 1 ч при давлении 2,812 кг/см². Реакционную смесь разбавляют диэтиловым простым эфиром (40 мл), и фазы разделяются. Органическую фазу промывают водой (2 х 5 мл). Водные фазы соединяют, фильтруют через фильтровальную бумагу, промывают диэтиловым простым эфиром (2 х 20 мл) и обрабатывают вакуумом. Водный раствор сливают на колонну обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле и искомый карбапенем элюируют смесью 5% ацетонитрила - вода. Соответствующие фракции соединяют и подвергают лиофилизации, в результате чего получают искомое соединение в виде аморфного твердого вещества (205 мг, 31%).

Пример 17. Получение /5R,6S/-3-[2-/1-метилморфолино-этилтио]-6-[/R/-1-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата.

А. 1-метил-1-/2-меркаптоэтил/морфолинийтрифторметансульфонат.

В N-метилморфолин (3,29 мл, 0,030 моль) добавляют по каплям трифторметан(моно)сульфокислоту (1,327 мл, 0,015 моль) при 10°C, затем сульфид этилена (0,89 мл, 0,015 моль). Полученный в результате желто-коричневый раствор нагревают (масляная ванна) до 50-60°C в атмосфере азота и выдерживают при этих условиях 18 ч. Летучие материалы затем удаляют под вакуумом, а полученное остаточное масло переносят в 10 мл воды. Водный раствор промывают простым диэтиловым эфиром (3 x 5 мл), а затем остаточный органический растворитель удаляют под вакуумом. Полученный в результате водный раствор наносят на колонну обращенно-фазовой хроматографии C-18, которую затем элюируют водой, смесью 5% ацетонитрила - вода и смесью 10% ацетонитрила - вода. В результате выпаривания соответствующих фракций получают более твердое вещество, которое сушат под вакуумом (P₂O₅), при этом получают искомый продукт (1,92 г, 41%).

В. Паранитробензил/5R,6S/-3-[2-/1-метилморфолино/этилтио]6[/R/-1-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В раствор паранитробензил /5R,6S/-6-[1R/-1-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата (0,348 г, 1,0 ммоль) в 25 мл сухого ацетонитрила добавляют по каплям диизопропилэтиламин (0,191 мл, 1,1 ммоль), а затем дифенилхлорфосфат (0,228 мл, 1,1 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч добавляют диизопропилэтиламин (0,226 мл, 1,3 ммоль) полученный в результате энолфосфат, а затем 1-метил-1-/2-меркаптоэтил/морфолинийтрифторметансульфонат (0,373 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч, а затем концентрируют под вакуумом. Остаточный материал переносят в воду и наносят затем на колонну обращенно-фазовой хроматографии C-18. В результате элюирования водой, затем смесью

20% ацетонитрила - вода и смесью 30% ацетонитрила - вода и последующей лиофилизации соответствующих фракций получают искомый продукт (0,360 г, 40%) в виде аморфного твердого вещества.

С. /5R,6S/-3-[2-/1-метилморфолино/этилтио]-6-[/R/-1-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-карбоксилат.

В раствор паранитробензил /5R,6S/-3-[2-/1-метилморфолино/этилтио]-6-[/R/-1-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфата (0,360 г, 0,49 ммоль) в 13 мл фосфатного буфера (0,05 М, pH 7,4) добавляют 0,36 г 10%-ного палладия на древесном угле, 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл простого диэтилового эфира. Эту реакционную смесь подвергают гидрогенизации (Парр) при давлении 2,250 кг/см² в течение 1 ч. Смесь фильтруют через Целит, а затем фильтровальную прокладку промывают водой и простым диэтиловым эфиром. Водную фазу отделяют, ее pH обеспечивается на уровне 7,0 добавлением фосфатного буфера с pH 7,4. После удаления остаточных органических растворителей под вакуумом водный раствор наносят на колонну обращенно-фазовой хроматографии C-18. В результате элюирования водой и лиофилизации соответствующих фракций получают 0,130 г аморфного твердого вещества. Этот материал подвергают повторной очистке при помощи обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления, в результате чего получают чистый продукт (0,058 г, 34%) в виде аморфного твердого вещества.

Пример 18. Получение /5R,6S/-3-[2-/1,4-диметил-пиперазиний/-этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-карбоксилата.

А. 1-/2-Ацетилтиоэтил/-1,4-диметилпиперазинийбромид.

Раствор 2-бромэтилтиолацетата (2,20 г, 0,012 моль) и 1,4-диметилпиперазина (1,95 мл, 0,014 моль) в ацетоне (4 мл) перемешивают при 50°C в течение 65 ч. После охлаждения до 25°C жидкую фазу декантируют, при этом остается смола, которую растирают дважды с простым диэтиловым эфиром, в результате получают гидроско-

пичный желтоватый порошок (3,2 г, 90%).

В. Хлоргидрат 1,4-диметил-1-/2-меркаптоэтил/пиперазиний бромид.

Раствор 1-/2-ацетилтиоэтил/-1,4-диметилпиперазиний бромид (1,1 г, 3,7 ммоль) в 6 N растворе хлористоводородной кислоты (4 мл) нагревают до 80°C в атмосфере азота и при этих условиях выдерживают в течение 1 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают белый порошок (0,41 г, 38%).

Рассчитано: С 31,03; Н 7,16; N 9,05; S 10,35.

$C_8H_{20}N_2SBrCl \cdot H_2O$

Найдено: С 31,62; Н 7,46; N 9,19; S 10,19.

С. /5R,6S/Паранитробензил/3-[2-/1,4-диметил-1-пиперазиний/-этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло [3.2.0] гепт-2-ен-2-карбоксилатдифенилфосфат.

В холодный (0°C) раствор /5R,6S/паранитробензил-6-[1-/R/-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло [3.2.0] гептан-2-карбоксилата (0,465 г, 1,33 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), поддерживаемый в атмосфере азота, добавляют диизопропилэтиламин (0,33 мл, 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 30 мин и обрабатывают суспензией хлоргидрата 1,4-диметил-1-/2-меркаптоэтил/-пиперазинийбромид (0,40 г, 1,37 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) - воде (1 мл) и диизопропилэтиламином (0,278 мл, 1,59 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при 5°C в смесь добавляют холодную воду (15 мл). Полученный в результате раствор подвергают хроматографии над Преп-Пак-500/С-18 (Уотерз-Ассо-сизйтс) в форме колонны (2,5 x 7,5 см) с использованием 25-35% ацетонитрила в воде в качестве элюирующих растворителей, в результате после лиофилизации получают желтоватый порошок (0,50 г, 50%).

Д. /5R,6S/-3-[2-/1,4-диметил-1-пиперазиний/этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло [3.2.0] гепт-2-ен-2-карбоксилат.

В раствор /5R,6S/паранитробензил-3-[2-/1,4-диметил-1-пиперазиний/-этилтио]-6-[1-/R/-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло [3.2.0] гепт-2-ен-2-карбоксилат дифенилфосфата (0,47 г, 0,623 ммоль) в "мокром" тетрагидро-

фуране (25 мл) добавляют простой диэтиловый эфир (25 мл), калиевый фосфатный буферный раствор моноосновного гидрата окиси натрия (13 мл, pH 7,22) и 10%-ный палладий на древесном угле (0,47 г). Полученную в результате смесь подвергают гидрогенизации при 23°C и давлении 2,812 кг/см² в течение 1 ч. Два слоя разделяются, и органический слой экстрагируют водой (2 x 7 мл). Водные слои соединяют, фильтруют через прокладку Целита, промывают простым диэтиловым эфиром (2 x 15 мл) и подвергают хроматографии на колонне (2,5 x 9,5 см) с использованием воды в качестве элюирующего растворителя, в результате чего получают 0,097 г (43%) искомого продукта после лиофилизации.

Пример 19. Получение /5R,6S/-3-[2-/1,4,4-триметил-1-пиперазиний/-этилтио]-6-[1R-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло [3.2.0] гепт-2-ен-2-карбоксилатхлорида.

А. 1-/2-Ацетилтиоэтил/-1,4,4-триметилпиперазинийбромидйодид.

Суспензию 1-/2-ацетилтиоэтил/-1,4,4-диметилпиперазинийбромид (1,48 г, 5,0 ммоль) в изопропиловом спирте (10 мл) обрабатывают метилиодидом (0,373 мл, 6,0 ммоль) и нагревают до температуры 55-60°C, которая поддерживается 30 ч. Растворители выпаривают при пониженном давлении, остаток растирают в гексане, а твердое вещество отделяют фильтрацией (1,85 г). Твердое вещество растворяют в горячей воде (8 мл) и раствор разбавляют ацетоном до образования мутности (70-80 мл). В результате двух последовательных кристаллизаций получают 1,5 г искомого соединения (68%) с т.пл. 220-225°C (разлож.).

Рассчитано: С 30,08; Н 5,51; N 6,38.

$C_{11}H_{24}N_2OSBr$ 1

Найдено: С 30,48; Н 5,53; N 6,86.

В. 1-/2-Меркаптоэтил/-1,4,4-триметилпиперазинийбисхлорид.

Смесь 1-/2-ацетилтиоэтил/-1,4,4-триметилпиперазинийбромидйодида (1,84 г, 4,19 ммоль) и 6 N раствора хлористоводородной кислоты (15 мл) нагревают до 57°C в атмосфере азота и выдерживают при этих условиях 2,5 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении до сухого состояния. Твердое вещество суспендируют в воде

(10 мл) и тщательно перемешиваемую суспензию обрабатывают пермутитом S-1 Cl⁻ - вплоть до получения раствора. Раствор сливают на колонну (1,2 x 60 см) из пермутита S-1 Cl⁻. Колонну элюируют водой (1,5 мл/мин). Соответствующие фракции соединяют и подвергают лиофилизации, в результате чего получают белый порошок (0,93 г), 10 т.пл. 190-191°C, 85%.

Рассчитано: С 39,34; Н 8,62; N 10,20; S 11,67.

C₉H₂₂N₂S Cl₂ · 0,75H₂O

Найдено: С 39,48; Н 8,39; N 10,55; S 11,15.

С. /5R,6S/паранитробензил-3-[2-/1,4,4-триметил-1-пиперазиний/этилтио]-6-[1R-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилат-бисхлорид.

В холодный (5°C) раствор /5R,6S/паранитробензил-6-[1R-оксиэтил]-3,7-диоксо-1-азабицикло/3.2.0/гептан-2R-карбоксилата (0,94 г, 2,7 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), который поддерживают в атмосфере азота, добавляют диизопропилэтиламин (0,557 мл, 3,2 ммоль) и дифенилхлорфосфат (0,663 мл, 3,2 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают при 5°C в течение 30 мин и обрабатывают диизопропилэтиламином (0,599 мл, 3,44 ммоль) и водным раствором (4 мл) 1-/2-меркаптоэтил/-1,4,4-триметилпиперазинийбисхлорида (0,90 г, 3,44 ммоль). Через 1,25 ч добавляют диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль) и перемешивание продолжают еще 2 ч. Часть ацетонитрила удаляют при пониженном давлении, а полученную в результате красную смесь подвергают хроматографии с использованием 25-75% ацетонитрила в воде в качестве элюирующего растворителя, при этом получают желтоватый порошок (1,4 г) после лиофилизации. Порошок растворяют в воде и раствор пропускают через колонну (1,2 x 58 см) из пермутита S-1 Cl⁻ с использованием воды в качестве элюирующего агента. В результате лиофилизации соответствующих фракций получают 1,17 г порошка, который вновь подвергают очистке с использованием колонны Преп-Пак-500/С-18, в результате лиофилизации соответствующих фракций получают желтоватый порошок (0,80 г, 53%).

Рассчитано: С 46,51; Н 6,56; N 8,68; S 4,97; Cl 10,98.

C₂₅H₃₆N₄O₆SCl₂ · 3H₂O

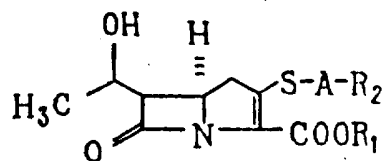
Найдено: С 46,31; Н 6,18; N 8,57; S 5,36; Cl 11,37.

Д. /5R,6S/-3-[2-/1,4,4-триметил-1-пиперазиний/этилтио]-6-[1R-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатхлорид.

Смесь /5R,6S/паранитробензил-3-[2-/1,4,4-триметил-1-пиперазиний/этилтио]-6-[1R-оксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло/3.2.0/гепт-2-ен-2-карбоксилатбисхлорида (0,40 г, 0,68 ммоль), фосфатного буфера (30 мл, 0,05 М, рН 7,0), тетрагидрофурана (10 мл), простого эфира (30 мл) и 10%-ного палладия на древесном угле (0,40 г) подвергают гидрогенизации при температуре 23°C и давлении 2,461 кг/см² в течение 1 ч. Две фазы разделяются. Органическую фазу экстрагируют водой (10 мл). Водную фазу фильтруют через прокладку Целита, промывают простым эфиром (10 мл), концентрируют под вакуумом до объема 10 мл и подвергают хроматографической обработке на колонне Преп-Пак-500/С-18 (2,2 x 11 см) с использованием воды в качестве элюирующего растворителя, в результате чего получают 70 мг (25%) искомого продукта после лиофилизации.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производных карбапенема общей формулы I

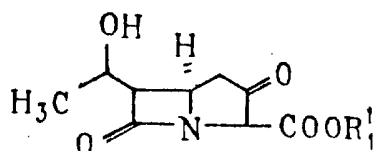


где R₁ - водород, паранитробензильная или аллильная защитная группа при наличии также противоиона;

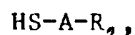
R₂ - пиридиний или замещенные пиридиний, имидазолий, тиоморфолиний, пиперазиний, морфолиний;

A - этилен, незамещенный или замещенный метилом, циклогексил,

исходя из кетозфира общей формулы II



где R'_1 - указанная защитная группа, дифенилхлорфосфата, диизопропилэтиламина, инертного органического растворителя и производного меркаптана, со снятием в случае необходимости карбоксизащитной группы, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, в качестве производного меркаптана используют тиол общей формулы III



где A и R_2 имеют указанные значения, и взаимодействие кетозфира общей формулы II с дифенилхлорфосфатом в присутствии диизопропилэтиламина в среде инертного органического растворителя и производного меркаптана осуществляют в одну стадию.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс проводят при температуре от -15°C до комнатной.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что процесс проводят при температуре от -15 до $+15^\circ\text{C}$.

Составитель И.Бочарова

Редактор М.Циткина

Техред М.Ходанич

Корректор В.Романенко

Заказ 4699/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4