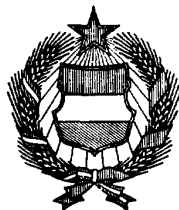


MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181780

Bejelentés napja: 1980. III. 05. (513/80)

Unió elsőbbsége:
1979. III. 06. (79 01774), Hollandia

Közzététel napja: 1983. II. 28.

Megjelent: 1985. V. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 D 501/24



Feltaláló:

Bruyner Cornelis Adrianus vegyész, Koudekerk a/d Rijn, Hollandia

Szabadalmaz:

Gist-Brocades N. V., Delft,
Hollandia

Eljárás cefém-4-karbonsavszármazékok előállítására szolgáló közbülső vegyületek előállítására

1

A találmány tárgya eljárás olyan új 3-bróm-metil-7-amino-3-cefém-4-karbonsavszármazékok előállítására, amelyek ismert és új antibiotikumok szintéziséhez közbülső vegyületekként használhatók.

A találmány szerinti új vegyületek szerkezetét az I általános képlet fejezi ki; ebben a képletben

- R₁ benzamido-, formamido-, fenilacetamido- vagy fenoxiacetamidocsoportot,
R₂ hidrogén- vagy brómatomot és
R₃ egy II általános képletű szililcsoportot jelent, és ebben az utóbbi csoportban
R', R'' és R''' egymástól függetlenül legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek. Az 1- és 7-helyzetben levő szubsztituensek β -konfigurációjúak.

Az I általános képletnek megfelelő szerkezetű vegyületeket régebben, többek között a 70.04479, 70.12532 és 72.12992 számú holland nyilvánosságra hozott szabadalmi bejelentésekben már ismertettek; ezeknek a vegyületeknek a képletében R₂ rendszerint hidrogénatomot jelent, és R₃-at könnyen hidrolizálható észtercsoportként definiálják. Az elsőként említett leírásban ez az észtercsoport mindig közönséges karbonsavészterekből származik, a két másik leírásban megemlítik ugyan az illető karboxilcsoportnak szililcsoporttal való védelmének lehető-

2

ségét, de ténylegesen alig alkalmazták. Ezekben az ismert leírásokban egyáltalán nem említene meg, vagy kifejezetten nem jellemeznék olyan I általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R₃ II általános képletű szililcsoportot jelent.

Az előbb említett típusú vegyületekben a szililcsoporttal való védelem használata határozottan előnyösebb, mint a szokásos karbonsav-védőcsoportok alkalmazása, főleg azért, mert a szilil-védőcsoportot nagyon egyszerűen, azaz in situ végzett hidrolízissel lehet eltávolítani, például közvetlenül azután, hogy a 3'-helyzetben levő brómatomot egy másik szubsztituenssel helyettesítettük; ezt a továbbiakban részletesen ismertetjük.

Azok az I általános képletű 3'-bróm-szubsztituált vegyületek, amelyek képletében R₂ hidrogénatomot jelent, ismert és új antibiotikumok előállítási eljárásaiban felhasználható közbülső vegyületek, mert a brómatomot a 3'-helyzetben ismert – és rendszerint egyszerű – módon lehet olyan nukleofil szubsztituenssel kicserélni, amely szubsztituens a megfelelő szubsztituálatlan dezacetoxicefalosporinok 3-metilcsoportjába közvetlenül bevezetni nem lehet.

Azokat az I általános képletű 2,3'-dibróm-szubsztituált dezacetoxicefalosporinokat tehát, amelyek képletében R₂ brómatomot jelent, viszonylag egyszerű módon lehet részlegesen brómmentesíteni, és ezáltal a 2-helyzetű brómatomot hidrogénatommal helyettesíteni, amint a 78200174.7 számú európai szabadalmi leírás ismerteti. Így tehát az I

181780

általános képletű 2,3'-dibróm-szubsztituált dezacet-oxicefalosporinokat az előzetes, szelektív brómentesítés után a 3'-nukleofil csoporttal szubsztituált dezacetoxicefalosporinok előállításához szintén közbülső termékeként lehet felhasználni.

Az I általános képletű vegyületekben a 3'-helyzetű brómatom helyettesítését (adott esetben a 2'-helyzetű brómatom előzetes eltávolítása után) különféle típusú, olyan nukleofil csoportokkal lehet végrehajtani, amelyek értékes antibiotikumokat vagy antibiotikusan értékes cefalosporinok előállításához alkalmas közbülső vegyületeket szolgáltatnak; ezeket a módszereket az irodalomban, többek között a 70 12532 számú holland nyilvánossághozott szabadalmi bejelentésben már kimerítően ismertették. Ezenfelül az I általános képletű vegyületeket új, 3'-nukleofil szubsztituált cefalosporinok hagyományos módon végzett előállítási eljárásaiban is fel lehet használni.

Az I általános képletű új vegyületek ismert módon is előállíthatók. Alkalmas kiindulási anyagként például a megfelelő III általános képletű szubsztituálatlan, védetlen cefalosporinszulfoxidokat – ebben a képletben R_1 a fenti jelentésű – használhatjuk.

Ezeket a védőcsoport-mentes vegyületeket előnyösen előbb szokásos módon olyan megfelelő vegyülettel alakítjuk, amelyben a karboxilcsoportot a brómozási reakció végrehajtása előtt könnyen eltávolítható csoporttal, például terc-butilcsoporttal védjük.

A brómozást valamely szokásos brómozószerrel, például N-brómszuczinimiddel, alkalmas szerves közegben és ultraibolya vagy látható fény besugárással hajtjuk végre.

Az ilyen brómozási reakcióban általában a IV általános képletű, megfelelő 3'-bróm-szubsztituált vegyületek és a 2,3'-dibrómszubsztituált vegyületek keverékei keletkeznek – ebben a képletben R_1 és R_2 a fenti jelentésűek, és R_3 karboxilcsoportot védő csoportot jelent –.

A reakciókeverékben levő 3'-brómszubsztituált és 2,3'-dibrómszubsztituált termékek arányát a kiindulási anyagok és a brómozási reakció folyamán alkalmazott egyéb körülmények határozzák meg.

Mindkét bróm-szubsztituált terméket a reakciókeverékből például preparatív nagynyomású kromatografálással kovasavgélen különíthetjük el. Kívánt esetben a 2,3'-dibróm-szubsztituált termékeket (a brómozott reakciókeverékből való elválasztás előtt vagy után) a 78200174.7 számú európai szabadalmi leírásban ismertett módszerrel a megfelelő, olyan IV általános képletű, 2-szubsztituálatlan 3'-bróm-szubsztituált vegyületekké alakíthatjuk, amelyek képletében R_2 hidrogénatomot jelent.

Az így kapott IV általános képletű bróm-szubsztituált vegyületeket – ebben a képletben R_1 és R_3 a fenti jelentésűek, és R_2 hidrogén- vagy brómatomot jelent – ezután ismert módon, például trifluor-ecetsavval hidrolizálhatjuk, és az így kapott megfelelő V általános képletű, szabad karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket – ebben a képletben R_1 és R_2 a már megadott jelentésűek – ezután ismert módon szililezhetjük; így az I általános képletű új vegyületeket kapjuk. Azok az V általános képletű

vegyületek, amelyek képletében R_2 brómatomot jelent, szintén új vegyületek.

A következő példák az I általános képletű vegyületek előállítását közelebbről szemléltetik. Más megjelölés híján az infravörös spektrumokat káliumbromidos diszperzióban határoztuk meg. A magmágneses rezonancia spektrumokat más megjelölés híján 60 MHz-nél vizsgáltuk; belső standardként tetrametilszilánt használtunk, és a kémiai eltolódást δ -értékeként jelöltük. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg.

1. példa

a) 103,2 g diciklohexilkarbodiimid, 43,5 g terc-butanol és 1,1 g réz(I)-klorid keverékét 3 napig szobahőmérsékleten tároljuk. A kapott reakciókeveréket 200 ml diklórmétánban feloldjuk, és az oldatot keverés közben hozzácepegtetjük 35 g 7-benzamido-3-metil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 500 ml diklórmétánnal készült szuszpenziójához, majd a keverést szobahőmérsékleten 24 óra hosszat tovább folytatjuk. A keletkezett N,N'-diciklohexilkarbamidot szűrővel elválasztjuk, és diklórmétánnal mossuk. A mosófolyadékkal egyesített szüredéket 2 n sósavval, majd telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és végül vízzel kétszer mossuk. A diklórmétános oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz toluolt adunk. A kapott kristályokat szűrővel elválasztjuk, és toluollal mossuk. Diklórmétán és toluol elegyéből átkristályosítva, 19,6 g 7-benzamido-3-metil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (CDCl_3): 1,56 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 3,11; 3,41; 3,52; 3,83 (ABq, 2H, J 18,5 Hz); 4,65 (széles, 1H), 6,25 (dd, 1H, J 4,5 és 9,5 Hz); 7,37–7,97 (m, 5H); 7,56 (d, 1H, J 9,5 Hz).

Infravörös spektruma: 3400, 1770, 1715, 1685, 1520, 1030 cm^{-1} .

b) 40 g 7-benzamido-3-metil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxid 2 liter, 1:1 arányú diklórmétán és ecetsav elegyével készült oldatát jégfürdőben hűtjük, és két, 150 wattos volfrám lámpával megvilágítva 2 óra alatt összesen 28 g N-brómszuczinimidet részletekben hozzáadunk. A besugárzást további 3 óra hosszat folytatjuk. A kapott reakcióelegyet háromszor vízzel, majd telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, és végül újra vízzel mossuk.

A szerves fázist 5 g aktívszénnel kezeljük, és utána magnéziumszulfáton szárítjuk. Szűrővel való elválasztás után a szüredéket vákuumban bepároljuk. A kapott maradék – amint az előzőekben említettük – főleg a fent jelzett vegyületek keverékéből áll, és ezt a keveréket alkotórészeire úgy választjuk szét, hogy kovasavgélen preparatív nagynyomású kromatografálást végzünk, és 12:1 arányú diklórmétán és acetoneleggyel eluálunk. Ily módon egyrészt 10,4 g 7-benzamido-3-brommetil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk;

PMR-spektruma ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 1,57 (s, 9H); 3,44; 3,74; 3,79; 4,09 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,26; 4,51; 4,67; (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,90 (d,

1H, J 4,8 Hz); 6,20 (dd, 1H, J 4,8 és 9,5 Hz); 7,35–7,96 (m 5H); 7,85 (d, 1H, J 9,5 Hz).

Infravörös spektruma: 3330, 1795, 1715, 1645, 1520, 1030 cm^{-1} .

Másrészt 8,7 g 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (CDCl_3 + $\text{DMSO}-D_6$): 1,59 (s, 1H); 4,17; 4,34; 4,58; 4,75 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,34 (d, 1H, J 5 Hz); 5,73 (s, 2H); 6,35 (dd, 1H, J 5 és 9,5 Hz); körülbelül 7,34–7,98 (m, 5H); 7,71 (d, 1H, J 9,5 Hz).

Infravörös spektruma: 3380, 1790, 1725, 1680, 1520, 1050 cm^{-1} .

c) 6,25 g 7-benzamido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot szobahőmérsékleten hozzáadunk 25 ml trifluorecetsavhoz. A reakcióelegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd a trifluorecetsavat vákuumban ledesztilláljuk. A maradékhoz 20 ml diklórmétán adunk, és a bepárlást megismételjük. A kapott maradékhoz 25 ml dietilétert adunk, majd a kivált kristályokat szűrővel elválasztjuk, dietiléttel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

Kissé sárgás színű szilárd termék alakjában 5,77 g 7-benzamido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk. A vegyület jellemzői a következők:

PMR-spektruma ($\text{DMSO}-D_6$): 3,95 (s, 2H); 4,49; 4,78 (ABq, 2H, J 10 Hz); 5,13 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,14 (dd, 1H, J 4,5 és 8 Hz); 7,4–8,1 (m, 5H); 8,56 (d, 1H, J 8 Hz).

Infravörös spektruma: 3385, 3280, 2550, 1785, 1720, 1642, 1605, 1580, 1515, 998 cm^{-1} .

d) 12,5 g 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot 50 ml trifluorecetsavban szobahőmérsékleten 15 percig keverünk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 25 ml diklórmétán adunk, és a bepárlást megismételjük. A maradékhoz dietiléter és heptán 1:1 arányú elegyét adjuk hozzá, majd a kialakult kristályokat szűrőn elválasztjuk, és ugyanilyen oldószer-eleggyel mossuk, mire csaknem színtelen szilárd termék alakjában 9,6 g 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk. A vegyület jellemző adatai a következők:

PMR-spektruma ($\text{DMSO}-D_6$): 4,55 (s, 2H); 5,52 (d, 1H, J 5,2 Hz); 6,18 (dd, 2H, J 5,2 és 7,5 Hz); 6,20 (s, 1H); körülbelül 7,4–8,1 (m, 5H); 8,90 (d, 1H, J 7,5 Hz).

Infravörös spektruma: 3400, 3315, 2565, 1800, 1725, 1660, 1620, 1600, 1580, 1515, 1052, 997 cm^{-1} .

e) 0,97 g 7-benzamido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 30 ml vízmentes diklórmétánnal készült szuszpenzióhoz nitrogénáram átvezetése közben 258 mg hexametildisilazánt adunk. A reakciókeverék hőmérsékletét vízfürdő alkalmazásával 20°-on tartjuk. Miután a kissé barnás színű oldatot 2 óra hosszat kevertük, bepároljuk. Az illékony alkotórészeket 0,5 Torr nyomáson távolítjuk el.

Ily módon 1,05 g 7-benzamido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxidot kapunk. Jellemző adatai a következők:

PMR-spektruma (CDCl_3): 0,39 (s, 9H); 3,47; 3,95 (ABq, 2H, J 18,7 Hz); 4,31; 4,93 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,71 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,37 (dd, 1H, J 4,5 és 9,5 Hz); 7,2–8,0 (m, 6H).

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3410, 1806, 1712, 1675, 1250, 1058, 843 cm^{-1} .

f) 0,29 g 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 10 ml toluóllal készült szuszpenzióhoz 5 Torr nyomáson, szobahőmérsékleten 15 perc alatt hozzácsépegtetünk 6 ml toluóban oldott 94 mg hexametildisilazánt. A reakciókeveréket ezután további 1,5 óra hosszat ugyanilyen körülmények között keverjük, majd a toluolt 0,5 Torr nyomáson ledesztilláljuk.

Sárgásbarna szilárd termék alakjában 0,31 g 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxidot kapunk.

Jellemző adatai a következők:

PMR (CDCl_3): 0,39 (s, 9H); 4,26; 4,84 (ABq, 2H, J 10 Hz); 5,39 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,72 (s, 1H); 6,46 (dd, 1H, J 4,5 és 9,5 Hz); 7,3–8,0 (m, 6H).

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3420, 1810, 1712, 1678, 1253, 1053, 1010, 850 cm^{-1} .

2. példa

a) 30 g 7-formamido-3-metil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidnak ecetsav és diklórmétán 1:1 arányú, 1600 ml elegyével készült jéghideg oldatához 3 óra alatt részletekben hozzáadunk 27 g N-brómszukcinimidet, és közben a reakciókeveréket két, 150 wattos volfrám lámpával besugározzuk. Összesen 4 óra hosszat tartó besugárzás után a reakciókeveréket vízzel háromszor, majd nátriumhidrogénkarbonát telített oldatával és végül újra vízzel mossuk. A szerves fázist aktívszénnel kezeljük, magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrővel elválasztjuk, és a szüredéket bepároljuk. A maradékot preparatív nagynyomású kromatográfia segítségével elválasztjuk, és 4:1 arányú diklórmétán és aceton eleggyel eluálunk.

A megfelelő frakciók bepárlása után egyrészt 10,7 g 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk a következő jellemzőkkel:

PMR-spektruma (CDCl_3 + nyomnyi mennyiségű $\text{DMSO}-D_6$): 1,54 (s, 9H); 3,78 (s, 2H); 4,38 és 4,65 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,90 (d, 1H, J 5 Hz); 5,99 (dd, 1H, J 5 és 9,5 Hz); 8,22 (d, 1H, J 9,5 Hz); 8,30 (s, 1H).

Infravörös spektruma: 3310, 1785, 1720, 1690, 1520, 1025 cm^{-1} ,

másrészt 12,7 g 2-bróm-3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk a következő jellemzőkkel:

PMR-spektruma (CDCl_3 + $\text{DMSO}-D_6$): 300 MHz: 1,57 (s, 9H); 4,35; 4,38; 4,61; 4,65 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,35 (d, 1H, J 5 Hz); 5,90 (s, 1H); 6,14 (dd, 1H, J 5 és 9 Hz); 8,28 (s, 1H); 8,46 (d, 1H, J 9 Hz).

Infravörös színekepe: 3280, 1805, 1730, 1690, 1510, 1060 cm^{-1} .

b) 10 g 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot 40 ml trifluoecetsavban szobahőmérsékleten 15 percig keverünk, majd a reakciókeveréket vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz 25 ml diklórmétánt adva, a bepárlást megismételjük. A kapott maradékhoz dietilétert adunk, a kialakult kristályokat szűrőn szivattással elválasztjuk, és dietiléttel mossuk. A csaknem színtelen szilárd terméket vákuumban szárítjuk.

Ily módon 8,54 g 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk. Jellemzői a következők:

PMR-szinképe: (DMSO₄-D₆): 3,88 (s, 2H); 4,47; 4,77 (ABq, 2H, J 9,8 Hz); 5,00 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,01 (dd, 1H, 5,2 és 9,5 Hz); 8,25 (s, 1H); 8,48 (d, 1H, J 9,5 Hz); 10,60 (s, 1H).

Infravörös spektruma: 3292, 2635, 2580, 1787, 1719, 1650, 1528, 1002, 993 cm⁻¹.

c) 10 g 2-bróm-3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot 40 ml trifluoecetsavban szobahőmérsékleten 15 percig keverünk. Az oldószert vákuumban ledestilláljuk, a maradékhoz 25 ml diklórmétánt adunk, és a bepárlást megismételjük. Az így kapott maradékhoz heptán és dietiléttel 1:1 arányú elegyét adjuk hozzá, majd a kissé sárgás kristályokat szűrőn szivattással elválasztjuk, és ugyanilyen oldószereleggyel mossuk.

Ily módon 9,57 g 2-bróm-3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk. Jellemzői a következők:

PMR-spektruma (DMSO-D₆): 4,55 (s, 2H); 5,45 (d, 1H, J 5,3 Hz); 6,13 (dd, 1H, J 5,3 és 9 Hz); 6,23 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,67 (d, 1H, J 9 Hz); 11,03 (s, 1H).

Infravörös spektruma: 3350, 2920, 2550, 1800, 1725, 1685, 1510, 1059, 993 cm⁻¹.

d) Az 1. példa e) szakasza szerint eljárva, de 0,60 g 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot 265 mg hexametildiszilazánnal keverés közben szobahőmérsékleten 2,25 óra hosszát reagáltatva, 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxidot kapunk.

Kitermelés: 640 mg. A vegyület jellemzői a következők:

PMR-spektruma (CDCl₃): 0,39 (s, 9H); 3,49; 3,96 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,34; 4,86 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,60 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,18 (dd, 1H, J 4,5 és 10,5 Hz); 7,25 (d, 1H, J 10,5 Hz); 8,42 (s, 1H).

Infravörös spektruma (CHCl₃): 3498, 1802, 1700, 1252, 1055, 1045, 850 cm⁻¹.

e) 244 mg 2-bróm-3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 10 ml vízmentes toluollal készült szuszpenzióját olajszivattyú segítségével 5 Torr nyomáson tartjuk, és közben egy óra alatt hozzásepegtetjük 82 mg hexametildiszilazán toluollal készült oldatát. A reakciókeverék hőmérsékletét vízfürdő segítségével 20°-on tartjuk. A hexametildiszilazán hozzásepegtetésének befejezése után a keverést ugyanilyen körülmények között további egy óra hosszát folytatjuk, majd a reakciókeveréket 0,5 Torr nyomáson szárazra pároljuk.

Ily módon 220, kissé sárgásbarna színű szilárd terméket kapunk, ennek magmáneses rezonancia spektruma és infravörös spektruma a 2-bróm-3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxid szerkezetének felel meg.

PMR-spektruma (CDCl₃): 0,43 (s, 9H); 4,30; 4,90 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,33 (d, 1H, J 5 Hz); 5,73 (s, 1H); 6,32 (dd, 1H, J 5 és 9 Hz); 7,08 (d, 1H, J 9 Hz); 8,47 (s, 1H).

Infravörös spektruma: (CHCl₃): 3400, 1811, 1709, 1252, 1053, 999, 848 cm⁻¹.

3. példa

a) 4,6 g 2-bróm-3-metil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxid 350 ml diklórmétánnal készült jéghideg oldatához 1,75 óra alatt részletekben hozzáadunk 3,05 g N-bróm-szukcinimidet, és közben a reakciókeveréket egy 150 wattos volfrámlámpa segítségével besugározzuk. Az N-bróm-szukcinimid hozzáadásának befejezése után a besugárzást egy további óra hosszát folytatjuk, majd a narancsszínű oldatot vákuumban alacsony hőmérsékleten bepároljuk. A kapott maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. Kezdetben metilénklorid és acetone 72 : 1 arányú elegyével, majd metilénklorid és acetone 49 : 1 arányú elegyével eluálunk.

Az alkalmas frakciókat bepárolva, száraz maradékként 1,4 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk. Jellemző adatai a következők:

PMR-spektruma (CDCl₃): 1,55 (s, 9H); 3,58 (s, 2H); 4,16; 4,61 (ABq, 2H, J 11 Hz); 5,10 (d, 1H, J 5 Hz); 5,52 (s, 1H); 6,07 (dd, 1H, J 5 és 10 Hz); 6,76 (d, 1H, J 10 Hz); 7,26 (s, 5H).

Infravörös spektruma: 3350, 3260, 1790, 1705, 1670, 1500, 1060 cm⁻¹.

b) 5,6 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot 40 ml trifluoecetsavban feloldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 15 percig keverjük, majd az oldószert vákuumban ledestilláljuk. A maradékhoz dietilétert adva, a bepárlást megismételjük. A maradékhoz dietilétert adunk, és a kristályokat szűrővel elválasztjuk.

Igy kissé sárgás szilárd termék alakjában 4,72 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk. Jellemzői a következők:

PMR-spektruma (DMSO-D₆): 3,60 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 5,29 (d, 1H, 4,5 Hz); 5,87 (dd, 1H, J 4,5 és 7,5 Hz); 6,09 (s, 1H); 7,20 (s, 5H); 8,53 (d, 1H, J 7,5 Hz).

Infravörös spektruma: 3340, 1790, 1730, 1705, 1620, 1525, 1040 cm⁻¹.

c) 37,3 g 3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxid 130 ml trifluoecetsavval készült oldatát szobahőmérsékleten 15 percig keverjük, majd az oldószert vákuumban ledestilláljuk. A maradékhoz 100 ml 1,2-diklóretánt adva, a bepárlást megismételjük. A száraz maradékhoz dietilétert adunk, a kristályokat szűrőn elválasztjuk, dietiléttel mossuk, és vákuumban szá-

rítjuk, mire csaknem szintelen szilárd termék alakjában 33,7 g 3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk. Jellemző adatai a következők:

PMR-spektruma (DMSO-D₆): 3,52 és 3,80 (ABq, 2H, J 14,5 Hz); 3,85 (s, 2H); 4,46, 4,79 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,95 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,83 (dd, 1H, J 4,5 és 8 Hz); 7,33 (m, 5H); 8,42 (d, 1H, J 8 Hz);
Infravörös szinképe: 3280, 3035, 1788, 1755, 1730, 1660, 1638, 1530, 1498, 1454, 1001, 1079 cm⁻¹.

d) 1,00 g 3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 30 ml, vízmentes és lényegileg alkoholmentes diklórmetánnal készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten nitrogénáram átvezetése közben 258 mg hexametildiszilazánt adunk. 20 perc alatt víztiszta, kissé barnás színű oldatát kapunk. A nitrogénáram átvezetését összesen 2 óra hosszat folytatjuk, majd az oldószert és a többi illékony alkotórészt 0,5 Torr nyomáson eltávolítjuk. Így sárgásbarna por alakjában 1,14 g 3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxidot kapunk. Jellemzői a következők:

PMR-spektruma (CDCl₃): 0,30 (s, 9H); 3,31, 3,72 (ABq, 2H, J 18 Hz); 3,57 (s, 2H); 4,20, 4,75 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,43 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,00 (dd, 1H, J 4,5 és 9 Hz); 6,95 (d, 1H, J 9 Hz); 7,27 (s, 5H).

Infravörös spektruma (CHCl₃): 3400, 3275, 1803, 1768, 1709, 1690, 1055, 1048, 848 cm⁻¹.

e) A 2. példa e) szakasza szerint eljárva, 0,30 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidból és 107 mg hexametildiszilazánból kissé barna színű, szilárd termék alakjában 0,33 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenilacetamido-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxidot kapunk.

PMR spektruma (CDCl₃): 0,36 (s, 9H); 3,64 (s, 2H); 4,20 és 4,78 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,17 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,58 (s, 1H); 6,17 (dd, 1H, J 4,5 és 9,5 Hz); 6,78 (d, 1H, J 9,5 Hz); 7,34 (s, 5H);

Infravörös spektruma (CHCl₃): 3400, 1809, 1710, 1685, 1380, 1055, 998, 843 cm⁻¹.

4. példa

a) 21,8 g 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot 500 ml diklórmetán és 500 ml ecetsav elegyében feloldunk, és közben a reakcióelegyen nitrogénáramot vezetünk át. Az oldatot jégfürdőben hűtjük, és 150 wattos volfrám lámpa segítségével egy és fél óra hosszat besugározzuk, és 9,7 g N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá. Ezután a reakciókeveréket 1,5 liter vízzel kétszer, majd 0,5 liter, telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal és végül 1 liter vízzel mossuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrővel elválasztjuk, és a szüredéket 50 ml-re bepároljuk. A maradékot kavasavgélen nagy nyomással kromatografálva és az eluálásra diklórmetán és acetone 12:1

arányú elegyét használva, majd a megfelelő frakciókat szárazra párolva, 3,2 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (CDCl₃): 1,58 (s, 9H); 4,23, 4,71 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,61 (s, 2H); 5,26 (d, 1H, J 5 Hz); 5,62 (s, 1H); 6,29 (dd, 1H, J 5 és 10,5 Hz); 6,8–7,6 (m, 5H); 7,90 (d, 1H, J 10,5 Hz).

IR spektruma (CHCl₃): 3385, 1810, 1727, 1703, 1505, 1490, 1380, 1370, 1150, 1060, 1000 cm⁻¹.

Az ezután következő frakciókat bepárolva, 5,5 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (CDCl₃ + DMSO-D₆): 1,55 (s, 9H); 3,81 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,97 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,07 (dd, 1H, J 4,5 és 10 Hz); 6,8–7,5 (m, 5H); 8,08 (d, 1H, J 10 Hz).

Infravörös szinképe: 3365, 1790, 1720, 1695, 1520, 1065 cm⁻¹.

b) 1,2 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidot 8 ml trifluorecetsavban 15 percig keverünk, majd az oldatot szárazra pároljuk. A maradékhoz 20 ml 1,2-diklóretánt adunk, és a bepárlást megismétljük. A maradékhoz 5 ml dietilétert és 50 ml heptánt adunk, és a kapott terméket szűrőn, szívatással elválasztjuk. Vákuumban szárítva, csaknem szintelen kristályok alakjában 1,1 g 2-bróm-3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (DMSO-D₆): 4,39 és 4,57 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,66 (s, 2H); 5,40 (d, 1H, J 4,8 Hz); 6,11 (dd, 1H, J 4,8 és 9 Hz); 6,18 (s, 1H); 6,7–7,5 (m, 5H); 8,24 (d, 1H, J 9 Hz);

Infravörös spektruma: 3475, 1803, 1727, 1696, 1520, 1490, 1230, 1053, 996 cm⁻¹.

c) A 3. példa c) szakasza szerint eljárva, 2,3 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butilészter-1-oxidból 2,0 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (DMSO-D₆): 3,87 (s, 2H); 4,44 és 4,72 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,66 (s, 2H); 5,01 (d, 1H, J 4,8 Hz); 6,03 (dd, 1H, J 4,8 és 9,5 Hz); 6,8–7,5 (m, 5H); 8,11 (d, 2H, J 9,5 Hz); körülbelül 10,5 (s, széles, 1H).

Infravörös spektruma: 3275, 1780, 1770, 1722, 1675, 1530, 1233, 1218, 1175, 996 cm⁻¹.

d) A 3. példa d) szakasza szerint eljárva, 525 mg 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidból és 138 mg hexametildiszilazánból 600 mg 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-trimetilszililészter-1-oxidot kapunk.

PMR-spektruma (CDCl₃): 0,35 (s, 9H); 3,35 és 3,82 (ABq, 2H, J 18,5 Hz); 4,25 és 4,72 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,50 (s és d, 3H); 6,08 (dd, 1H, J 4,5 és 9,8 Hz); 6,7–7,5 (m, 5H); 7,82 (d, 1H, J 9,8 Hz).

Infravörös spektruma (CHCl₃): 3380, 1807, 1702, 1388, 1372, 1255, 1062, 1050, 1003, 848 cm⁻¹.

e) A 2. példa e) szakasza szerint eljárva, 330 mg 2-bróm-3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidból és 101 mg hexametildiszila-

zánból 300 mg, kissé barnás színű 2-bróm-3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-trimetil-szililészter-1-oxidot kapunk. A kapott vegyület jellemzői a következők:

PMR-spektruma (CDCl_3): 0,39 (s, 9H); 4,17 és 4,75 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,55 (s, 2H); 5,19 (d, 1H, J 5 Hz); 5,54 (s, 1H); 6,26 (dd, 1H, J 5 és 10 Hz); 6,7–7,5 (m, 5H); 7,77 (d, 1H, J 10 Hz);

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3390, 1810, 1710, 1700, 1380, 1253, 1060, 1000, 848 cm^{-1} .

5. példa

Az 1. példa d) szakasza szerint előállított 312 mg 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 25 ml 1,2-diklóretánnal készült szuszpenzióhoz nitrogénáram átvezetése közben hozzáadunk 123 mg tri-n-propilklórszilánt, majd a reakciókeveréket jégfürdőben hűtjük, és 15 perc alatt hozzátépetjük 64 mg trietilamin 4 ml 1,2-diklóretánnal készült oldatát. A kapott víztiszta, kissé sárgás színű oldatot szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékhoz 7 ml dietilétert adunk. A keletkezett szuszpenziót centrifugáljuk, a víztiszta folyadékot elválasztjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot fél óra hosszat 0,5 Torr nyomáson tartva, 210 mg 7-benzamido-2-bróm-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-tri-n-propil-szililészter-1-oxidot kapunk. Jellemzői a következők:

PMR-spektruma (CDCl_3): 0,4–1,7 (m, 21H); 4,24 és 4,72 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,30 (d, 1H, J 4,8 Hz); 5,65 (s, 1H); 6,33 (dd, 1H, 4,8 és 9,5 Hz); 7,1–7,8 (m, 6H).

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3420, 1820, 1715, 1690, 1625, 1510, 1490, 1385, 1260, 1070, 1015, 840 cm^{-1} .

6. példa

Az 1. példa c) szakasza szerint előállított 0,5 g 7-benzamido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid 30 ml 1 : 1 arányú toluol-1,2-diklóretán-eleggyel készült szuszpenzióhoz keverés és nitrogénáram átvezetése közben -10° -on hozzáadjuk 188 mg terc-butil-dimetilklórszilánnal az előbb említett oldószerkeleggyel készült oldatát. Ezután fél óra alatt hozzátépetjük 109 mg trietilaminnak 24 ml, előbb említett oldószerkeleggyel készült oldatát. A hozzáadás befejezése után a keverést -10° -on 0,25 óra hosszat, majd 20° -on 2 óra hosszat tovább folytatjuk. A reakciókeveréket vákuumban bepároljuk, a száraz maradékhoz 10 ml dietilétert adunk, és a csapadékot centrifugálással elválasztjuk.

A felülúszó folyadékot bepárolva és a maradékot 0,5 Torr nyomáson szárítva, 0,1 g 7-benzamido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-terc-butil-dimetil-szililészter-1-oxidot kapunk. A vegyület jellemzői a következők:

PMR-spektruma (CDCl_3): 0,38 (s, 6H); 0,97 (s, 9H); 3,45 és 3,92 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,24 és 4,86; 4,32 és 4,98 (2ABq, 2H, J 10,5 és 12 Hz); 4,67 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,27 (dd, 1H, J 4,5 és 9 Hz); 7,1–7,9 (m, 6H).

6

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3410, 1805, 1710, 1675, 1630, 1505, 1485, 1385, 1260, 1050, 1005, 840 cm^{-1} .

7. példa

Az 5. példa szerint járunk el, de a 2. példa b) szakasza szerint előállított 0,35 g 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot 0,33 g trihexilklórszilánnal és 0,1 g trietilaminnal 1,2-diklóretánban reagáltatunk, mire 0,26 g 3-brómmetil-7-formamido-3-cefém-4-karbonsav-trihexil-szililészter-1-oxidot kapunk.

Az így előállított vegyület jellemzői a következők:

PMR spektruma (CDCl_3): 0,3–1,8 (m, 39H); 3,38 és 3,85 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,15 és 4,84; 4,24 és 4,93 (2ABq, 2H, J 10,5 és 12 Hz); 4,52 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,83 (dd, 1H, J 4,5 és 9,5 Hz); 7,18 (d, 1H, 9,5 Hz); 8,20 (s, 1H).

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3400, 1805, 1700, 1080, 1060, 1005 cm^{-1} .

8. példa

Az 5. példa szerint járunk el, de kiindulási anyagként a 4. példa c) szakasza szerint előállított 0,31 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot, 90 mg terc-butil-dimetilklórszilánt és 59 mg trietilamint 1,2-diklóretánban használunk, mire 0,18 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-terc-butil-dimetil-szililészter-1-oxidot kapunk.

A vegyület jellemzői a következők:

PMR-spektruma (CDCl_3): 0,36 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 3,35 és 3,82 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,25 és 4,63; 4,30 és 4,77 (2ABq, 2H, J 10,5 és 12 Hz); 4,50 (s és d, 3H); 6,05 (dd, 1H, J 4,5 és 10 Hz); 6,7–7,4 (m, 5H); 7,85 (d, 1H, J 10 Hz).

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3395, 1810, 1710, 1260, 1700, 1075, 1060, 1015, 840 cm^{-1} .

9. példa

Az 5. példa szerint járunk el, de kiindulási anyagként a 4. példa c) szakasza szerint előállított 0,40 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-1-oxidot, 129 mg klórmethyl-dimetil-klórszilánt és 85 mg trietilamint 1,2-diklóretánban használunk, mire 0,12 g 3-brómmetil-7-fenoxiacetamido-3-cefém-4-karbonsav-klórmethyl-dimetil-szililészter-1-oxidot kapunk.

A vegyület jellemzői a következők:

PMR-spektruma ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-D_6$): 0,50 (s, 6H); 3,05 (s, 2H); 3,79 (s, széles, 2H); 4,42 és 4,73 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,56 (s, 2H); 4,90 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,06 (dd, 1H, J 4,5 és 10 Hz); 6,7–7,5 (m, 5H); 7,98 (d, 1H, J 10 Hz).

Infravörös spektruma (CHCl_3): 3390, 1810, 1705, 1260, 1080, 1020, 855 cm^{-1} .

65

Szabadalmi igénypont:

Eljárás az I általános képletű 7-amido-3-brómmetil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid-szililészterek előállítására – ebben a képletben

R₁ benzamido-, formamido-, fenilacetamido- vagy fenoxiacetamidocsoportot,

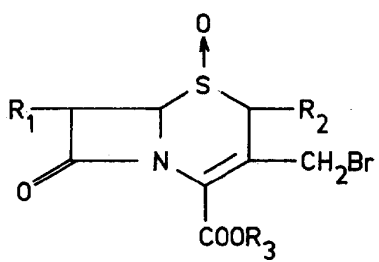
R₂ hidrogén- vagy brómatomot és

R₃ egy II általános képletű szililcsoportot jelent, és 10
ebben a képletben R', R'' és R''' egymástól függetlenül legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénatommal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent –

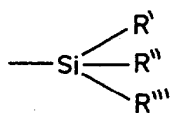
azzal jellemezve, hogy egy III általános képletű 7-amido-3-metil-3-cefém-4-karbonsav-1-oxid – ebben a képletben R₁ a fenti jelentésű – karboxilcsoportját könnyen lehasítható védőcsoporttal, előnyösen terc-butilcsoporttal megvédjük, a kapott, védett vegyületet brómozzuk, majd a IV általános képletű 3-bróm-, illetve 2,3-dibróm-szubsztituált származékot – ebben a képletben R₁ és R₂ a fenti jelentésű, és R₃' kilépő karboxil-védőcsoportot, előnyösen terc-butilcsoportot jelent – hidrolizáljuk, és a kapott, V általános képletű, szabad karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet – ebben a képletben R₁ és R₂ a fenti jelentésű – ismert módon, előnyösen egy megfelelő szilán- vagy szilazán-származékkal szililezzük.

1 rajz 5 képlettel

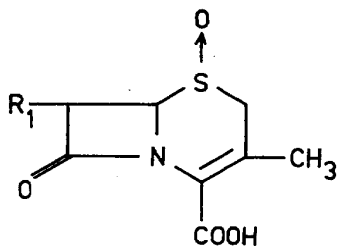
1/1



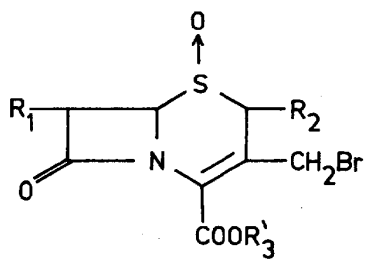
I



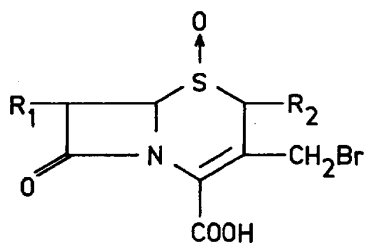
II



III



IV



V