(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
207 865 B

(21) A bejelentés száma: 4578/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 07. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
87 201323 1987. 07. 13. EP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/NL 88/00035
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 89/00572

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 501/18
C 07 D 501/40
A 61 K 31/545

(40) A közzététel napja: 1990. 07. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1993. 06. 28. SZKV 93/06

(72) Feltalálók:
Verweij, Jan, Leiden (NL)
de Koning, Jan Jakobus, Rijswijk (NL)
Witkamp, Hendrik Adrianus, Pijnacker (NL)

(73) Szabadalmas:
Gist-Brocades N.V., Delft (NL)

(74) Képviselő:
S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás 3-exometilén-cefám-származékok előállítására

(57) KIVONAT

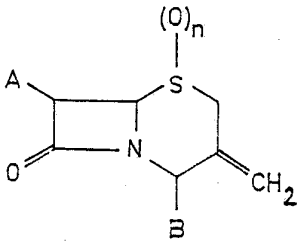
A találmány tárgya új eljárás az (1) általános képletű 3-metilén-cefám-származékok – ahol
A amino- vagy védett aminocsoport,
B karboxil- vagy védett karboxilcsoport; és
n = 0, 1 vagy 2 – előállítására.

A találmány szerint az (1) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy

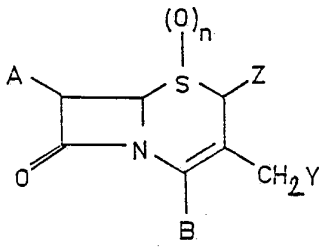
a) egy (2) általános képletű 3-(foszfónio-metil)-3-cefém-származékot – ahol Y halogénatom, Z hidrogénatom vagy halogénatom, és R_1, R_2 és R_3 egymástól függetlenül alkil-, aril- vagy aralkil-csoportok – valamilyen szervetlen só 7-nél magasabb pH-jú vizes oldatával vagy szuszpenziójával reagáltatnak; vagy

b) egy (3) általános képletű 3-(halogén-metil)-3-cefém-származékot egy (4) általános képletű foszfin-származékkal (2) általános képletű vegyületté alakítanak, és a reakcióelegyből való izolálás után; vagy

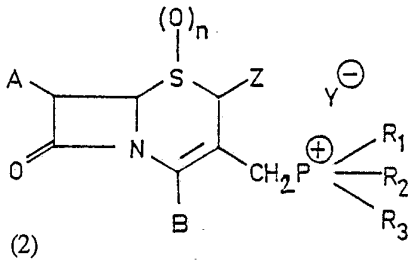
c) izolálás nélkül valamilyen szervetlen só 7-nél magasabb pH-jú oldatával vagy szuszpenziójával reagáltatnak.



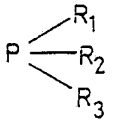
(1)



(3)



(2)



(4)

A leírás terjedelme: 14 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 207 865 B

A találmány tárgya új eljárás az (1) általános képletű 3-exometilén – a képletben
A jelentése aminocsoport vagy védett aminocsoport;
B jelentése karboxilcsoport vagy annak sója, illetve védett karboxilcsoport; és
n értéke 0, 1 vagy 2 lehet –
előállítására.

Ezek a 3-exometilén-cefám-származékok – a vegyületeket a továbbiakban 3-metilén-cefám-származékoknak nevezzük – különböző, gyógyászatilag hasznosítható, félszintetikus antibiotikumok köztitermékei. Például a 3-metilén-cefám-1-oxidok (ezeket 3-metilén-1-oxo-cefám-vegyületeknek is nevezik) átalakíthatók 7–ADCA–, azaz 7-amino-dez(acetil-oxi)-cefalosporánsav- és 7–ACA-, vagyis 7-amino-cefalosporánsav-származékokká, valamint más, 3-[(acil-oxi)-metil]-, illetve 3-[(heteroaril-tio)-metil]-cefalosporin-származékokká. Némelyik ezek közül a származékok közül közvetlenül hasznosítható gyógyszerkészítmények hatóanyagaként, másokat pedig további kémiai átalakítással tehetünk gyógyászati felhasználásra alkalmassá.

Több szintézisút is ismeretes a 3-metilén-cefám-vegyületek előállítására, azonban ezek csaknem kizárólag a 3-metilén-cefám-szulfidok előállítására korlátozódnak.

A 4 354 022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint a 3-metilén-cefám-szulfoxidokat többek között úgy állítják elő, hogy egy 3-(halogén-metil)-3-cefám-szulfidot valamilyen fém, például cink, ón vagy vas és bizonyos ammóniumsók, így ammónium-halogenidek, ammónium-karbonát és ammónium-acetát keverékével reagáltatnak. Megjegyzendő, hogy a 3-(halogén-metil)-3-cefám-vegyületek közül példát csak a klór-metil-származékra adnak meg.

Egy másik közleményben [Chem. Pharm. Bull., *36* 528–591 (1988)] leírják a 7-amino-3-metilén-cefám-4-karbonsav előállítását, miszerint a megfelelő 3-{[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio]-metil}-3-cefém-vegyületet cinkkel, savas vizes, vagy vízmentes semleges közegben redukálják.

Más ismert eljárások szerint a 3-metilén-cefám-szulfidok előállíthatók 3-[(acetil-oxi)-metil]-, 3-merkapto-metil- és 3-(karbamoil-oxi)-cefém-szulfidokból.

A 3-metilén-1-oxo-cefám-származékok előállítására is találunk példát az irodalomban [Synth. Comm., *16*, 649–652 (1986)]. E szerint a megfelelő 3-[(acetil-oxi)-metil]-cefám-vegyületet aktivált cinkporral és ammónium-kloriddal redukálják.

A jelen találmány tárgyát képező új eljárás jó kitermeléssel, nagy tisztaságú 3-metilén- és 3-(halogén-metilén)-cefám-vegyületek előállítását teszi lehetővé.

Azt találtuk ugyanis, hogy meglepő módon, ezek a 3-metilén-cefám-vegyületek a megfelelő 3-(foszfonio-metil)-3-cefám-származékokból nagyon előnyösen állíthatók elő.

A találmány tárgya eszerint eljárás a (2) általános képletű 3-(foszfónio-metil)-3-cefám-származékok – a képletben az A, B és *n* szimbólumok a bevezetőben megadott jelentésűek, Y jelentése halogénatom, Z jelentése hidrogénatom vagy Y jelentésével azonos, R_1, R_2 és R_3 pedig azonos vagy különböző alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent – átalakítására a megfelelő (1) általános képletű 3-metilén-, illetve 3-(halogén-metil)-cefám-származékokká, amelyek képletében, A, B jelentése, valamint *n* értéke a fenti.

A definíció szerinti védett aminocsoport alatt jelen leírásban olyan aminocsoport értendő, amely egy megfelelő, a cefalosporin-, illetve penicillin vegyületben a 7-, illetve 6-helyzet megvédésére általánosan alkalmazott védőcsoporttal van szubsztituálva, például acil-amino-, fenil-(rövid szénláncú alkil)-amino-, (ciklo)alkil-amino-, (ciklo)alkilidén-amino-csoport és hasonlók.

Megfelelő acil-amino-csoportok az alifás, aromás és heteroaromás acil-amino-csoportok, amelyeknek az acilcsoport része például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluolil-, fenil-acetil-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport és még folytathatnánk a sort, lehet.

Jelen találmány oltalmi köre lényegében kiterjed mindazon csoportokra, amelyekről a már említett 4 354 022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban is beszámolnak, vagy amelyek azoktól eltérőek ugyan, de a cefalosporinok vagy penicillinek kémiájában jártas szakemberek körében ismertek.

Védett karboxilcsoport alatt jelen leírás szóhasználata szerint olyan karboxilcsoportot kell érteni, amely egy megfelelő, a cefalosporin-, illetve penicillinkémiában a 4-, illetve 3-helyzet megvédésére általánosan alkalmazott védőcsoporttal van szubsztituálva. Példaképpen, mint védett karboxilcsoportot említhetjük az észtereket, így a metil-, etil-, propil- vagy butil-, elsősorban a terc-butil-észtert, amely tetszőlegesen szubsztituált is lehet, mint például a 4-nitro-benzil-észtert, a difenil-metil-észtert és hasonlókat. Ismét hivatkozunk a már említett 4 354 022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásra.

Az (1) általános képletű vegyületek, valamint a kiindulási vegyületek és köztitermékek sóiként a szokásos, nem mérgező sókat tartjuk megfelelőnek; például azokat, amelyeket a fentebb már említett 4 354 022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban is felsorolnak.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül jelentősek a 3-metilén-cefám- és 3-metilén-1,1-dioxo-cefám-származékok, de mindenekelőtt a 3-metilén-1-oxo-cefám-vegyületek.

A találmány értelmében a fenti kémiai átalakítás érdekében akkor járunk el megfelelően, ha egy (2) általános képletű foszfóniumsóhoz adjuk valamilyen szervetlen só vizes szuszpenzióját vagy oldatát, amelynek pH-ját előzetesen valamely 7 feletti értékre állítottuk.

Megfelelő szervetlen sók az ónsók, például az ón(II)- vagy ón(IV)-halogenidek; a sztannitok, például nátrium-sztannit; továbbá a nátrium-, kálium-, alumínium-, bór-, foszfor-, cink és tellursók, különösen a halogenidek, valamint mindezek keverékei. Előnyösek az

ón(II)-kloridok és -bromid, valamint a sztannitok, de mindenekelőtt az ón(II)-klorid.

A szervetlen sókat célszerűen kevés vízben oldjuk vagy szuszpendáljuk, majd valamilyen erős bázisként viselkedő hidroxidoldattal az elegy pH-ját előnyösen 9-re, vagy ennél nagyobb értékre állítjuk. Az így készített szuszpenziót vagy oldatot adjuk ezután a cefemvázas foszfóniumvegyülethez, amelyet célszerűen valamilyen oldószerben feloldunk. A célnak megfelelő oldószer például elsősorban a tetrahidrofurán, de használhatunk metilén-dikloridot vagy acetonitrilt is. A reakció egyébként erős bázis hatására szervetlen só jelenléte nélkül is végbemegy.

A reakció körülményei nem feltétlenül meghatározóak, az optimális feltételeket kísérleti úton határozhatjuk meg. A hőmérséklet általában 0 °C és az elegy forráspontja közötti tartományba esik, kedvező a 40 °C körüli érték. A reakcióidőt széles tartományban változtathatjuk, általában azonban néhány perc és pár óra közötti időtartam, többnyire 1–2 óra lehet. A termék elkülönítése és tisztítása a szokásos technikai megoldásokkal történhet, például a reakcióelegyet semlegesítjük, vízzel nem vagy rosszul elegyedő oldószerrel az anyagot extraháljuk, mossuk, bepároljuk, ismét feloldjuk és így tovább.

Bázis jelenlétében a foszfóniumsót hordozó szénatom átalakulása axometiléncsoporttá mindenképpen meglepő volt, merthogy inkább foszforánszármazék keletkezésére lehetett számítani.

A (2) általános képletű cefámvázas foszfóniumvegyületek – beleértve a szulfidokat, szulfoxidokat és szulfonokat – tudomásunk szerint újak, és így a találmány lényeges elemét képezik. Ezeket a vegyületeket könnyen előállíthatjuk a megfelelő (3) általános képletű, adott esetben 2-helyzetben halogénatommal szubsztituált 3-(halogén-metil)-3-cefám-vegyület – a képletben az A, B, Y, Z és *n* szimbólumok az előzőekben megadott jelentésűek – és valamilyen foszfin alkalmas oldószerben kivitelezett reakciójával. A foszfinok lehetnek többek között trialkil-foszfinok, ahol az alkilcsoport 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénhidrogéncsoport; triaril- vagy triaralkil-foszfinok, mindkét esetben beleértve az egy vagy több csoporttal szubsztituált származékokat is, azonban mind közül legkedvezőbb a trifenil-foszfin. A 4-helyzetű karboxilcsoportot alkalmas védőcsoporttal célszerű megvédeni. Oldószerként tetrahidrofurán a legmegfelelőbb. Bár a reakciókörülmények tekintetében nincsenek kritikus paraméterek, akkor járunk el helyesen, ha a reagáltatást kevéssel a szobahőmérséklet feletti hőmérsékleten, mintegy 40 °C-on, néhány órán át, általában 3 óra hosszat, inert atmoszférában végezzük.

Egy kívánt cefemvázas foszfóniumvegyületet ezenkívül előállíthatunk egy másik hasonló foszfóniumszármazékból úgy, hogy a molekulában egy vagy több csoportot átalakítunk. Például egy 3-(foszfónio-metil)-3-cefám-szulfid-származékot előállíthatunk a megfelelő 3-(foszfónio-metil)-3-cefám-szulfoxid-származékból, ha azt például foszfor-trikloriddal reagáltatjuk.

Az előállított cefámvázas foszfóniumvegyületek elkülönítésére és tisztítására a szokásos laboratóriumi módszereket alkalmazhatjuk; ilyenek például a centrifugálás, mosás, szárítás.

A cefemvázas foszfónium-vegyületek közül azok a (2) általános képletű vegyületek a jelentősebbek, amelyek képletében Z jelentése hidrogénatom, és Y jelentése brómatom. Különösen fontosak továbbá azok, amelyek képletében a fentieken kívül *n* értéke 1, és R_1, R_2, valamint R_3 jelentése fenilcsoport.

A kiindulási vegyületek, vagyis az adott esetben 2-helyzetben halogénatommal szubsztituált 3-(halogén-metil)-3-cefám-származékok – beleértve a szulfidokat, szulfoxidokat és szulfonokat – vagy ismert vegyületek, vagy analóg vegyületek előállítására kidolgozott eljárásokkal állíthatók elő. Ezzel kapcsolatban például az EP–A–0 015 629 és az EP–A–0 034 394 számú leírásokra hivatkozhatunk. Célszerűen 3-(bróm-metil)-3-cefám-származékokat használunk kiindulási vegyületként, amelyeket könnyen előállíthatunk például a 3-metil-3-cefám-származékok brómozásával.

Brómozószerként az N-bróm-szukcinimidet részesítjük előnyben, amellyel a brómozást valamilyen nem hidrolizáló oldószerben, például metilén-dikloridban vagy metilén-diklorid és ecetsav elegyében, célszerűen valamilyen iniciátor – e célra legmegfelelőbb a fény – alkalmazásával végezzük. N-bróm-szukcinimiddel fény hatására a brómozás alacsony, 0 °C körüli hőmérsékleten, általában néhány perctől pár óráig terjedő időtartam alatt megy végbe. A szokásos reakcióidő 1–4 óra. A reakció folyamán esetleg képződő melléktermékét, nevezetesen a 2-bróm-3-(bróm-metil)-3-cefám-származékot kívánt esetben 2-helyzetben dehalogénezhetjük alkalmas reagens, például valamilyen foszfit, előnyösen tributil-foszfit hozzáadásával. A brómozott terméket, vagyis a 3-(bróm-metil)-3-cefám-vegyületet a szokásos laboratóriumi módszerekkel nyerjük ki, illetve tisztítjuk.

Más, adott esetben 2-helyzetben halogénatommal szubsztituált 3-(halogén-metil)-3-cefám-származékokat hasonló eljárásokkal, amelyek kivitelezése átlagos szakértelmet igényel, állíthatunk elő.

A találmány szerinti eljárás egy lényeges eleme, hogy az (1) általános képletű 3-metilén-származékokat közvetlenül is előállíthatjuk a (3) általános képletű 3-(halogén-metil)-3-cefám-származékokból kiindulva a (2) általános képletű foszfóniumvegyületeken keresztül anélkül, hogy az utóbbi köztiterméket izolálnánk. A reakciókörülmények lényegében azonosak az előzőekben az (1) általános képletű vegyületeknek a (2) általános képletű 3-(foszfónio-metil)-3-cefám-származékokból, illetve ezeknek 3-(halogén-metil)-3-cefám-származékokból történő előállítása kapcsán már részletesen tárgyaltakkal.

Az alábbiakban következő példák a találmány szerinti eljárás illusztrálására szolgálnak, és semmilyen módon nem tekinthetők korlátozó érvényűnek. Nem végeztünk kísérleteket a hozamok optimalizálása végett.

Az 1–5. példákban néhány, kiindulási anyagként

használt új 3-(bróm-metil)-cefém-származék, a 6–12. példákban a 3-(foszfónio-metil)-cefém-vegyületek előállítását mutatjuk be. A 13–22. példákban ismertetjük a 3-exometilén-cefám-származékoknak a fenti foszfónium-vegyületekből történő előállítását, míg a 23–29. példák a 3-exometilén-cefám-származékok foszfóniumsókon keresztül történő, úgynevezett „one-pot", azaz egyetlen reakcióedényben, a köztitermék izolálása nélkül kivitelezhető szintézisét mutatják be.

1. példa

terc-Butil-{(6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-cefám-4-karboxilát} előállítása terc-butil-{(6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-1,1-dioxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

6 g (14,27 mmól) terc-butil-{(6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-1,1-dioxo-3-cefám-4-karboxilát} 90 ml metilén-dikloriddal készült oldatához száraz nitrogéngáz atmoszférában 3,5 g (19,66 mmól) N-bróm-szukcinimidet adunk, és 0 °C-on, 26 fénycsővel (Philips 03T; 20 W) besugározva 60 percen át keverjük. Az oldatot ezután vízzel semlegesre mossuk, a vizes fázist egyszer visszamossuk metilén-dikloriddal, majd a szerves fázist egyesítve szárítjuk és kis térfogatra bepároljuk. A maradékot kovasavgélen (Kieselgel H 60) egy preparatív Yobin–Yvon oszlopon kromatografáljuk, amelynek során az eluálást toluol és etil-acetát 5 : 1 arányú elegyével végezzük. A dietil-éterrel eldörzsölt termék 94%-os tisztaságú, tömege 1,43 g.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3420, 3000, 1790, 1720, 1680, 1600, 1500, 1260, 1230, 1040, 1020, 990, 820, 700 és 680.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 1,54 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 3,72 és 4,08 (ABq, 2H, J = 19,0 Hz), 4,19 és 4,48 (ABq, 2H, J = 10,8 Hz), 4,81 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 6,13 (dd, 1H, J = 4,6 és 10,2 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,3 (m, 5H).

2. példa

(4-Nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát} előállítása (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

100 ml metilén-diklorid és 100 ml ecetsav elegyében feloldunk 1 g (2,1 mmól) (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát}-ot, hozzáadunk 620 mg (3,4 mmól) N-bróm-szukcinimidet, és 4 °C hőmérsékleten, száraz nitrogéngáz alatt, 150 W teljesítményű wolframlámpával besugározva 90 percig keverjük az elegyet. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, miközben kevés toluolt adunk hozzá, majd a maradékot hideg nátrium-hidrogén-szulfit-oldattal mossuk. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege: 1,0 g.

PMR-spektrum (360 MHz; CF_3COOD; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,59 és 4,05 (ABq, 2H, J = 19 Hz), 3,65 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,84 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,31, 5,38 (ABq, 2H, J = 15,6 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,0–8,2 (m, 9H).

3. példa

(4-Nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát} előállítása (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

2,6 g (4,27 mmól) 82%-os tisztaságú (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát} 150 ml metilén-diklorid és 150 ml ecetsav elegyével készült oldatához 1,85 g (10,39 mmól) N-bróm-szukcinimidet adunk, és száraz nitrogéngáz alatt, 0 °C-on, 150 W-os wolframszálas izzóval besugározva, 200 percen át keverjük az elegyet. Az oldószer ledesztillálása után a maradékot feloldjuk metilén-dikloridban, az oldatot mossuk vízzel és foszfát-pufferrel, majd bepároljuk. A maradékot dietil-éter és 40–60 °C forráspontú petroléter elegyével eldörzsölve 2,17 g 67%-os tisztaságú, a címben megnevezett terméket kapunk. A kitermelés 48%.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,81 és 4,02 (ABq, 2H, J = 18,5 Hz), 4,53 és 4,59 (ABq, 2H, J = 9,8 Hz), 4,67 (s, 2H), 5,06 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 6,11 (d, 1H, J = 4,4 és 9,8 Hz), 6,96 és 7,16 (m, 5H), 7,73 és 8,25 (ABq, 4H, J = 8,3 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 9,8 Hz).

4. példa

Metil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát} előállítása metil-{(1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

2,3 g (6,1 mmól) metil-{(1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát} 50 ml metilén-diklorid és 50 ml ecetsavval készült oldatához 1,5 g N-bróm-szukcinimidet adunk, és száraz nitrogéngáz atmoszférában, 0 °C-on, 150 W teljesítményű wolframlámpával megvilágítva, 60 percen át keverjük az elegyet. Ezután hozzáadunk 0,3 ml tributil-foszfitot és folytatjuk a keverést –5 °C hőmérsékleten további 4 óra hosszat. A reakcióelegyet 500 ml metilén-diklorid és 100 ml víz keverékére öntjük, elválasztjuk a két fázist, a metilén-dikloridos oldatot négyszer 100 ml vízzel mossuk, majd a vizes részt visszamossuk 100 ml metilén-dikloriddal, és végül az egyesített oldószeres fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsölve kapjuk a címben megnevezett terméket, amelynek tömege 2,55 g, és amely 58%-os tisztaságú. A kitermelés 53%.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3380, 2955, 1790, 1728, 1697, 1599, 1522, 1495, 1435, 1375, 1305, 1240, 1174, 1098, 1065, 1020, 735 és 690.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$–DMSO–d_6 3 : 1; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,81 és 3,90 (ABq, 2H, J = 18,0 Hz), 3,91 (s, 3H); 4,41 és 4,59 (ABq, 2H, J = 10,1 Hz), 4,60 (s,

2H), 4,99 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 6,10 (dd, 1H, J = 4,5 és 10,1 Hz), 6,9–7,3 (m, 5H), 8,04 (d, 1H, J = 10,1 Hz).

5. példa

(4-Nitro-benzil)-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát] előállítása (4-nitro-benzil)-[(1S,6R,7R)-7-(formil-amino)-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát]-ból

2 g (5,84 mmól) (4-nitro-benzil)-[(1S,6R,7R)-7-(formil-amino)-3-metil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát] 150 ml metilén-diklorid és 150 ml ecetsav elegyével készült oldatához adunk 1,4 g (7,8 mmól) N-bróm-szukcinimidet, és 0 °C-on, száraz nitrogéngáz alatt, 150 W-os wolframlámpával megvilágítva 60 percig keverjük az elegyet. Ezt követően hozzáadunk 0,2 ml (0,7 mmól) tributil-foszfitot, és –5 °C-on további 15 percen át keverjük, majd bepároljuk. A párlási maradékot metilén-diklorid és etil-acetát elegyében oldjuk, vízzel mossuk, és betöményítjük. A kivált kristályokat szűrjük, dietil-éterrel és 40–60 °C forráspontú petroléterrel mossuk, aminek eredményeképpen 1,6 g 79%-os tisztaságú terméket kapunk. A kitermelés 61%.

Intfavörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3280, 1780, 1730, 1720, 1665, 1522, 1386, 1350, 1260, 1242, 1172, 1030, 852, 739, 696 és 620.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,82 és 3,99 (ABq, 2H, J = 18,6 Hz), 4,52 és 4,62 (ABq, 2H, J = 10,2 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 5,45 és 5,50 (ABq, 2H, J = 13,6 Hz), 6,04 (dd, 1H, J = 4,9 és 9,8 Hz), 7,73 és 8,25 (ABq, 4H, J = 8,7 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 9,8 Hz).

6. példa

(6R,7R)-4-(terc-Butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása terc-butil-{(6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

1 g (2 mmól) terc-butil-{(6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-cefám-4-karboxilát} (1. példa szerinti vegyület), 20 ml tetrahidrofurán és 800 mg (3,1 mmól) trifenil-foszfin elegyét nitrogéngáz alatt, 40 °C-on 3 óra hosszáig kevertetjük. A terméket centrifugálva és dietil-éterrel mosva, majd szárítva, 1,54 g 85%-os tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: 91%.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3400, 2980, 2855, 1800, 1710, 1690, 1500, 1440, 1370, 1335, 1300, 1155, 1135, 1110, 1000, 840, 750, 720, 692, 540 és 500.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$); tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 1,24 (s, 9H), 3,29 (d, 1H, J = 19 Hz), 3,62 (s, 2H), 5,13 és 5,75 (2xt, 2H, J = 14,4 és 14,4 Hz), 5,14 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,49 (dd, 1H, J = 19,0 és 5,4 Hz), 6,12 (dd, 1H, J = 4,5 és 10,1 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,2–7,8 (m, 20H).

7. példa

(1S,6R,7R)-7-[(Fenil-acetil)-amino]-4-{[(4-nitro-benzil)-oxi]-karbonil}-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

447 mg, a 2. példa szerint előállított (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}, 600 mg trifenil-foszfin és 15 ml tetrahidrofurán elegyét 40 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük. Bepárolva és dietil-étert adva a maradékhoz, a keletkezett csapadékot szűrjük, aminek eredményeképpen 600 mg 57%-os tisztaságú cím szerinti vegyületet kapunk.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3400, 1795, 1724, 1680, 1520, 1438, 1349, 1255, 1170, 1111, 1030, 853, 739, 720, 690 és 500.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,50 (d, 1H, J = 19,4 Hz), 3,60 (s, 2H), 4,84 (dd, 1H, J = 19,4 és 4,5 Hz), 4,98 és 5,11 (ABq, 2H, J = 13,3 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,11 és 5,45 (2xt, 2H, J = 14,4 és 14,4 Hz), 6,06 (dd, 1H, J = 4,4 és 10,1 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,2–8,3 (m, 14H).

8. példa

(1S,6R,7R)-7-[(Fenoxi-acetil)-amino]-4-{[(4-nitro-benzil)-oxi]-karbonil}-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

1,73 g (2 mmól) 67%-os tisztaságú, a 3. példa szerint előállított (4-nitro-benzil)-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát} 55 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 1,58 g (6 mmól) trifenil-foszfint adunk, és az elegyet nitrogéngáz alatt, 40 °C-on, 3 órán át keverjük. Éjszakán át állni hagyjuk, majd dietil-étert adunk a reakcióelegyhez, aminek következményeként 2,29 g, a címben megnevezett, 59%-os tisztaságú terméket kapunk. A kitermelés: 80%.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3400, 1800, 1725, 1700, 1605, 1592, 1524, 1495, 1442, 1390, 1350, 1300, 1245, 1175, 1114, 1070, 1035, 755, 695 és 510.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,51 (d, 1H, J = 19,5 Hz), 4,54 (s, 2H), 4,97 (dd, 1H, J = 19,5 és 5,9 Hz), 5,00 és 5,14 (ABq, 2H, J = 13,2 Hz), 5,13 és 5,51 (2xtr, 2H, J = 14,6 és 17,1 Hz), 5,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,16 (dd, 1H, J = 4,9 és 10,7 Hz), 6,94, 7,02 és 7,29 (m, 5H), 7,44 és 8,18 (ABq, 4H, J = 8,8 Hz), 7,5–7,9 (m, 15H).

9. példa

(1S,6R,7R)-7-[(Fenoxi-acetil)-amino]-4-(metoxi-karbonil)-1-oxo-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása metil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

1,37 g (1,74 mól) 58%-os tisztaságú, a 4. példában

leírtak szerint előállított metil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}, 1,18 g (4,5 mmól) trifenil-foszfin és 15 ml tetrahidrofurán elegyét 40 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Ezután dietil-étert adunk az elegyhez, és a keletkezett csapadékot centrifugálással elkülönítjük. Ilyen módon 1,93 g 64%-os tisztaságú cím szerinti terméket kapunk. A kitermelés: 99%.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3390, 1795, 1720, 1691, 1530, 1490, 1438, 1370, 1297, 1260, 1240, 1170, 1110, 1028, 750, 720, 690 és 500.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,56 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), J = 19,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 4,88 (dd, 1H, J = 19,0 és 5,9 Hz), 5,09 és 5,52 (2xt, 2H, J = 14,6 és 17,1 Hz), 5,20 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,13 (dd, 1H, J = 4,9 és 10,3 Hz), 6,93, 7,02 és 7,29 (m, 5H), 7,5–8,0 (m, 15H).

10. példa

(1S,6R,7R)-4-[(Difenil-metoxi)-karbonil]-7-(formil-amino)-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása (difenil-metil)-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát]-ból

2 g (2,94 mmól) 74%-os tisztaságú (difenil-metil)-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát] (lásd 3 769 277 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 3 g trifenil-foszfin és 50 ml tetrahidrofurán elegyét nitrogéngáz alatt, 40 °C-on, 16 órán át keverjük. Dietil-étert adva az elegyhez 2,97 g 73%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk. A kitermelés: 73%.

Infravörös színkép (KBr: cm^{-1}): 3400, 3060, 2970, 2860, 1795, 1690, 1500, 1460, 1370, 1250, 1160, 1110, 745, 690 és 500.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,60 (d, 1H, J = 19,1 Hz), 4,97 (dd, 1H, J = 19,1 és 5,4 Hz), 5,17 és 5,49 (2xt, 2H, J = 14,7 és 14,1 Hz), 5,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,14 (dd, 1H, J = 4,9 és 10,3 Hz), 6,48 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 7,1–7,9 (m, 25H), 8,17 (s, 1H).

11. példa

(1S,6R,7R)-4-(terc-Butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása terc-butil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ból

24,2 g (44,6 mmól) 89%-os tisztaságú terc-butil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil-1-oxo-3-cefám-4-karboxilát}-ot 250 ml tetrahidrofuránban 40 °C-ra melegítünk. Beadagolunk 14,4 g (55 mmól) trifenil-foszfint, 2 óra hosszat keverjük az elegyet, majd hozzáadunk 250 ml dietil-étert. A kivált csapadékot szűrjük, mossuk dietil-éterrel és szárítjuk, aminek eredményeképpen 37,3 g 84%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk. A kitermelés: 94%.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 1795, 1710, 1690, 1620, 1505, 1445, 1365, 1310, 1280, 1265, 1160, 1115, 1040, 1005, 840, 745, 725 és 700.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard: δ ppm): 1,23 (s, 9H), 3,41 (dd, 1H, J = 18,7 és 2,0 Hz), 3,58 (s, 2H), 4,87 (dd, 1H, J = 18,7 és 5,4 Hz), 4,95 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 5,14 (dd, 1H, J = 14,4 és 17,6 Hz), 5,48 (dd, 1H, J = 14,4 és 13,7 Hz), 6,06 (dd, 1H, J = 5,0 és 10,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,2–7,9 (m, 20H).

12. példa

(6R,7R)-4-(terc-Butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromid előállítása (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromidból

1,85 g (2,23 mmól), a 12. példa szerinti (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromidot 25 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk, 0 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 0,35 ml (4 mmól) foszfor-trikloridot. A tiszta éles reakcióelegyhez 30 perc múlva 20 ml vizet adunk. 4 N nátrium-hidroxid-oldattal a pH-ját 5-re állítjuk, és ezen a pH-értéken tartva további 45 percen át keverjük. Ezt követően 20 ml etil-acetáttal összerázzuk, a vizes részt mossuk még kétszer 10 ml etil-acetáttal, majd az egyesített szerves fázist magnézium-acetáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot eldörzsölve és szárítva, 1,73 g 82%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk. A kitermelés: 87%.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 1786, 1710, 1676, 1630, 1540, 1445, 1380, 1310, 1280, 1160, 1115, 1010, 845, 730 és 700.

PMR-spektrum (360 MHz, $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard: δ ppm): 1,22 (s, 9H), 3,10 (dd, 1H, J = 18,9 és 2,1 Hz), 3,98 (dd, 1H, J = 18,9 és 5,9 Hz), 3,63 és 3,70 (ABq, 2H, J = 14,7 Hz), 4,79 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 5,01 és 5,29 (2xtr, 2H, J = 14,6 és 14,7 és 13,9 Hz), 5,62 (dd, 1H, J = 4,6 és 8,8 Hz), 7,1–7,8 (m, 20H).

13. példa

terc-Butil-{(1S,4R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1,1-dioxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromidból

385 g ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenziójának pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk, majd hozzáadjuk 765 mg (0,85 mmól) 85%-os tisztaságú, a 7. példa szerint előállított (6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefám-bromidhoz, amelyet előzőleg 15 ml tetrahidrofuránban felszuszpendáltunk. A reakcióelegyet 90 percen keresztül 40 °C-on keverjük, miközben a pH-ját 9-es értéken tartjuk, majd a reakcióidő leteltével a pH-t 7-re állítva, etil-acetáttal összerázzuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk és bepároljuk. A maradékot feloldva acetonban és az oldat-

hoz dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adva 510 mg, a címben megnevezett terméket kapunk, amely a PMR-spektrum tanúsága szerint 25% kiindulási vegyületet tartalmaz. A kitermelés: 45%.

14. példa

(4-Nitro-benzil)-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (1S,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-4-{[(nitro-benzil)-oxi]-karbonil}-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

262 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenziójának pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk, és hozzáadjuk 548 mg (0,38 mmól) 57%-os tisztaságú, a 8. példában leírtak szerint előállított (1S,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-4-{[(4-nitro-benzil)-oxi]-karbonil}-1-oxo-4-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromid 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. A reakcióelegyet 40 °C-on kevertetjük 90 percig, majd a pH-ját 7-re állítva etil-acetátra öntjük. Elválasztás után a szerves fázist négyszer vízzel, majd sóoldattal mossuk, a vizes oldatokat visszamossuk etil-acetáttal, és az egyesített oldószeres fázist bepároljuk. A címben megnevezett vegyületet úgy kapjuk meg, hogy a párlási maradékot feloldjuk acetonban, dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk hozzá és centrifugáljuk. A termék szerkezetét NMR-spektroszkópiás úton bizonyítottuk.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,51 és 3,64 (ABq, 2H, J = 15,6 Hz), 3,71 és 3,89 (ABq, 2H, J = 14,4 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,32, 5,39 és 5,72 (3xs, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,1–8,3 (m, 10H).

15. példa

(4-Nitro-benzil)-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-4-{[(4-nitro-benzil)-oxi]-karbonil}-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek a pH-ját előzetesen 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítottuk, hozzáadjuk 840 mg (0,59 mmól) 59%-os tisztaságú, a 9. példa szerinti (1S,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-4-{[(4-nitro-benzil)-oxi]-karbonil}-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromid és 15 ml tetrahidrofurán elegyéhez. 90 percnyi 40 °C-on és 9-es pH-n folytatott keverés után a reakcióelegyet etil-acetátra öntjük, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk acetonban. A dietil-éter és 40–60 °C forráspontú petroléter hozzáadásakor keletkező csapadékot centrifugálva 330 mg terméket kapunk. A vegyület szerkezetét NMR-spektroszkópiás módszerrel igazoltuk.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,77 és 3,97 (ABq, 2H, J = 14,4 Hz), 4,67 (s, 2H), 5,12 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,34, 5,53 és 5,67 (3xs, 3H), 5,42 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H, J = 4,4 és 10,2 Hz), 6,9–8,3 (m, 10 Hz).

16. példa

Metil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-4-(metoxi-karbonil)-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenziójának pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk, és hozzáadjuk 720 mg (0,64 mmól), 15 ml tetrahidrofuránban szuszpendált, 64%-os tisztaságú (1S,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-4-(metoxi-karbonil)-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidhoz, amelyet a 10. példában leírtak szerint állíthatunk elő. A reakcióelegyet 40 °C-on 90 percen keresztül kevertetjük, majd a pH-ját, amelyet a reagáltatás alatt 9 értéken tartottunk, 7-re állítjuk. Ezután etil-acetáttal összerázzuk az elegyet, a szerves fázist négyszer egymás után vízzel, majd sóoldattal mossuk, a vizes oldatokat visszamossuk etil-acetáttal, és végül az oldószeres fázist egyesítve bepároljuk. A maradékot feloldjuk acetonban és az oldathoz dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adva centrifugálással kapjuk a címben megnevezett terméket. A vegyület szerkezetét NMR-spektroszkópiás úton igazoltuk.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,70 (s, 3H), 3,79 és 3,93 (ABq, 2H, J = 14,2 Hz), 4,62 (s, 2H), 5,11 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,34, 5,41 és 5,71 (3xs, 3H), 5,80 (dd, 1H, J = 4,4 és 10,2 Hz), 6,9–7,6 (m, 5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 10,2 Hz).

17. példa

(Difenil-metil)-[(1S,4R,6R,7R)-7-(formil-amino)-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát] előállítása (1S,6R,7R)-4-[(difenil-metoxi)-karbonil]-7-(formil-amino)-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenziójának pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk, és hozzáadjuk 765 mg (0,73 mmól) 73%-os tisztaságú, a 11. példa szerinti (1S,6R,7R)-4-[(difenil-metoxi)-karbonil]-7-(formil-amino)-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromid 15 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához. 9-es pH-n tartva a reakcióelegyet 90 percen át 40 °C-on kevertetjük, majd a pH-ját 7-re állítjuk és 100 ml etil-acetáttal összerázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, a vizes részt visszamossuk etil-acetáttal, majd az oldószeres fázisokat egyesítve bepároljuk. A maradékot feloldjuk acetonban és dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk hozzá. Centrifugálással 260 mg terméket különítünk el, amely trifenil-foszfin-oxid és a címben megnevezett vegyület keveréke, 53,4%-os mennyiségben tartalmazva az utóbbit. A kitermelés: 45%.

18. példa

terc-Butil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-ace-

til)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból ón(II)-klorid–víz (1/2) jelenlétében

750 mg (0,84 mmól), a 12. példa szerinti, 84%-os tisztaságú (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromid 15 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához hozzáadjuk 385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenzióját, amelynek a pH-ját előzőleg 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítottuk. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, és 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 9 értéken tartva a pH-ját, 20 percen át keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük az elegyet és pH 7-re semlegesítjük, majd 60 ml etil-acetátra öntjük. Elválasztva a vizes fázist, háromszor 30 ml etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az etil-acetátos oldatot, amely nagynyomású folyadékkromatográfiás meghatározás szerint 96%-ban a címben megnevezett vegyületet tartalmazza, szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk acetonban, és az oldatból a terméket dietil-éter, valamint 40–60 °C forráspontú petroléter hozzáadásával kicsapjuk. A centrifugálással elkülönített, majd kimosott és megszárított termék 68%-os tisztaságú, tömege 470 mg. A kitermelés: 94%.

19. példa

terc-Butil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-4-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

A) A 18. példában leírt eljárást ón(II)-klorid–víz (1/2) hozzáadása nélkül megismételjük. A reagáltatást 2 órán át, 35 °C-on, az elegy pH-ját 9-es értéken tartva végezzük. Az oldatban meghatározva a kitermelés 39%. A szokásos módon eljárva, 200 mg 20%-os tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk. Az izolált termékre számított kitermelés: 12%.

B) A 18. példában leírt eljárást megismételjük, azonban a reakcióelegyhez ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 400 mg ón(IV)-bromidot adunk. 35 °C-on 90 percnyi reagáltatás után az oldatban mért hozam 92%, a címben megnevezett vegyületre számolva, amelynek 540 g-nyi mennyiségét tudjuk kinyerni. A termék 55%-os tisztaságú. Az izolált termékre számítva a kitermelés: 87%.

C) A 18. példában bemutatott eljárást megismételjük, azonban a reakcióelegyhez ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 0,2 ml ón(IV)-kloridot adunk. A reagáltatást 35 °C-on 2 óra hosszat folytatjuk, amikor is az oldatban meghatározva, a cím szerinti vegyület hozama: 82%. Izolálva a terméket, 370 mg 70%-os tisztaságú anyagot kapunk, amelynek alapján a kitermelés: 76%.

D) A 18. példában leírt eljárást megismételjük, azonban ón(II)-klorid–víz (1/1) helyett 250 mg dinátrium-hidrogén-foszfátot adunk a reakcióelegyhez. 35 °C-on 2 órán át folytatva a reagáltatást, az oldatban mért kitermelés: 88%. A szokásos módon feldolgozva a reakcióelegyet, 360 mg 77%-os tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk. Az izolált termékre számított kitermelés: 82%.

E) A 18. példában megadott eljárást ismételjük, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett a reakcióelegyhez egy nátrium-sztannitot tartalmazó párlási maradékot adunk, amelyet úgy állítunk elő, hogy 450 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) és 80 ml 0,1 n nátrium-hidroxid-oldat elegyét szárazra pároljuk. A kapott 800 mg tömegű maradékból 680 g-ot adunk a kiindulási vegyület tetrahidrofurános szuszpenziójához, és 40 °C-on 1 óra hosszat reagáltatjuk. Ilyen módon 570 mg 48%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk, és az izolált anyagra számított kitermelés: 80%.

F) A 18. példában leírt eljárást megismételjük, azonban ón(II)-klorid helyett „in situ" előállított nátrium-sztannittal végezzük a reagáltatást. Eszerint úgy járunk el, hogy a cefem-bromid-származék 750 mg-nyi mennyiségét 15 ml tetrahidrofuránban szuszpendáljuk, és hozzáadjuk 385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2), valamint 100 mg nátrium-klorid 5 ml vízzel készült oldatát, amelynek pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal előbb 9-re állítjuk. A reakcióelegyet 40 °C-ra melegítjük, és 1 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 9-es értéken tartva a pH-ját, 90 percig keverjük. Szobahőmérsékletre hűtve az elegyet, 7-es pH-ra semlegesítjük és összerázzuk 60 ml etil-acetáttal. A nem elegyedő fázisokat szétválasztjuk, a vizes részt háromszor 30 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk. Az oldatot, amely nagynyomású folyadékkromatográfiás meghatározás szerint a címben megnevezett vegyületet 92%-os tisztaságban tartalmazza, szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk acetonban, és a terméket dietil-éterrel, illetve 40–60 °C-on forró petroléterrel kicsapjuk. Centrifugálva, mosva, majd szárítva, a cím szerinti termék tömege 490 mg, tisztasága 61%. A kitermelés 88%.

G) A 18. példában leírtak szerint járunk el, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 175 mg nátrium-bromidot adunk a reakcióelegyhez. 2 órán át 35 °C-on reagáltatva az anyagokat, az oldatban mért kitermelés 86%. Feldolgozva a reakcióelegyet, 360 mg 51%-os tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk. Az izolált termékre számított kitermelés 79%.

H) A 18. példában közölt eljárást ismételjük meg olyan módon, hogy ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 100 mg nátrium-kloridot adunk a reakcióelegyhez. 35 °C-on 90 percnyi reagáltatás után az oldatban mért kitermelés 86%. A szokásos módon 610 mg 44%-os tisztaságú, cím szerinti terméket különíthetünk el. A kitermelés az izolált vegyületre 79%.

I) A 18. példában közölt eljárást ismételjük meg, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 230 mg alumínium-kloridot alkalmazunk reagensként. 40 °C-on 90 percig reagáltatva az anyagokat, az oldatban mért kitermelés 83%. A reakcióelegyet feldolgozva, 600 mg 46%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk, amelynek alapján a kitermelés: 81%.

J) A 18. példában leírtak szerint járunk el, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 0,14 ml bór-trikloridot

adunk a reakcióelegyhez. 2 órán át 35 °C-on reagáltatva az anyagokat, az oldatban mért kitermelés 77%. A címben megnevezett vegyületet elkülönítve, annak tömege 370 mg, tisztasága 67%. A kipreparált anyagra számított kitermelés: 67%.

K) A 18. példában leírtak szerint járunk el, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 0,14 ml foszfor-trikloridot adunk a reakcióelegyhez. A reagáltatást 35 °C-on 2 órán át folytatjuk, aminek eredményeként az oldatban mért kitermelés 84%. A szokásos módon feldolgozva az elegyet, 380 mg 73%-os tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk. Az izolált termékre számított kitermelés: 82%.

L) A 18. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 250 mg cink-kloridot adunk a reakcióelegyhez. 40 °C-on 90 percnyi reakcióidő után az oldatban a termék mennyiségét nagynyomású folyadékkromatográfiával meghatározva, a kitermelés: 88%. A kipreparált, cím szerinti vegyület tömege: 531 mg, tisztasága 53%. A kitermelés: 82%.

M) A 18. példában megadottak szerint járunk el, azonban ón(II)-klorid–víz (1/2) helyett 435 mg tellurtetraklorid jelenlétében végezzük a reagáltatást 30 °C hőmérsékleten, 2 órán át. Az így kapott, cím szerinti vegyület tömege 302 mg, tisztasága 48%. A kitermelés 57%.

N) A 18. példában leírtak szerint járunk el, azonban a reagenst úgy készítjük, hogy 385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenzióját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 12-re lúgosítjuk, és a beadagolás előtt 15 percig keverjük. A reakcióelegyet ezután 40 °C-ra melegítjük, és a pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 10,5 értéken tartjuk 45 percen át, mialatt a keverést folytatjuk. Az elegyet etil-acetátra öntjük, pH 7-re semlegesítjük és a nem elegyedő fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist szárazra pároljuk, a maradékot feloldjuk acetonban és dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk hozzá. A kivált szilárd termék a címben megnevezett vegyület, amelynek tömege szárítás után 500 mg, tisztasága 68%. A kitermelés: 100%.

20. példa

terc-Butil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

A) 750 mg (0,84 mmól) 84%-os tisztaságú, a 11. példa szerint előállított (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidot feloldunk 15 ml acetonitrilben, és hozzáadjuk 385 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 9-re állítjuk. A reakcióelegyet 40 °C-ra melegítjük, és miközben a pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 9 értéken tartjuk, 90 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten hűtjük. Centrifugálás után a maradékot etil-acetáttal kétszer extraháljuk, és az extraktumot, amely nagynyomású folyadékkromatográfiás meghatározás szerint 66% cím szerinti vegyületet tartalmaz, sóoldattal mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot acetonban feloldjuk és dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk hozzá. A kivált szilárd anyagot elkülönítve 56%-os hozammal kapjuk a címben megnevezett vegyületet, amelynek tömege 540 mg, tisztasága: 35%.

B) 1,5 g (1,68 mmól) 84%-os tisztaságú, 11. példa szerinti (1S,6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-bromid 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatához adjuk 770 mg ón(II)-klorid–víz (1/2) 10 ml vizes szuszpenzióját, amelynek pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk. A reakcióelegyet 40 °C-ra melegítjük és 90 percen át keverjük, miközben 1 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával a pH-t 9-es értéken tartjuk. Ezután etil-acetátra öntve az elegyet, az oldószeres fázist elválasztjuk, nátrium-klorid-oldattal mossuk és szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk acetonban, petrolétert adunk hozzá, majd a kivált szilárd anyagot összegyűjtjük és megszárítjuk. Az így kapott, cím szerinti vegyület tömege: 1,08 g, tisztasága 21%. A kitermelés: 33%.

21. példa

terc-Butil-{(4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-cefám-4-karboxilát} előállítása (6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromidból

729 mg (0,79 mmól) 79%-os tisztaságú (6R,7R)-4-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-[(trifenil-foszfónio)-metil]-3-cefém-bromid és 15 ml tetrahidrofurán elegyéhez nitrogéngáz atmoszférában, keverés közben beadagoljuk 385 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek a pH-ját előzőleg 9-re állítjuk. A hőmérsékletet 40 °C-ra emeljük, és a pH-t 9–9,5 értéken tartva folytatjuk a keverést 90 percen át. A reakcióelegyet ezután etil-acetátra öntjük, a rétegeket különválasztjuk, és a keletkezett, cím szerinti vegyület mennyiségét a szerves fázisban meghatározzuk. A kitermelés: 95%.

22. példa

terc-Butil-{(4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-cefám-4-karboxilát} előállítása terc-butil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát}-ból

5 g (9,2 mmól) 89%-os tisztaságú terc-butil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát} 150 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben, 40 °C-on 4 g (15,3 mmól) trifenil-foszfint adunk. Miközben az oldatot 40 °C-on folyamatosan keverjük, fokozatosan kiválik a foszfóniumsó, fehér csapadék formájában. 2 óra elteltével a szuszpenziót 2 °C-ra hűtjük és 1,3 g (14,9 mmól) foszfor-trikloridot adunk hozzá. 90 percen át 2 °C-on keverjük az elegyet, majd a tiszta oldatot pH 9,5-re lúgosítjuk 4 n nátrium-hidroxid-oldattal, és folytatjuk a kevertetést 30 °C hőmérsékleten további

60 percig. Ezután a reakcióelegy pH-ját 1 n sósavval 6,8-ra állítjuk, két részletben, összesen 400 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, toluol és butil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével végezve az eluálást. Ilyen módon két frakciót különítünk el, amelyek közül a másodikat szárazra párolva és dietil-éterrel eldörzsölve, 50%-os hozammal, 1,81 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Infravörös színkép (KBr; cm^{-1}): 3300, 1780, 1742, 1670, 1550, 1382, 1340, 1280, 1160, 940, 735 és 710.

PMR-spektrum (360 MHz; $CDCl_3$; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 1,45 (s, 9H), 3,15 és 3,63 (2xd, 2H, J = 13,2 Hz), 3,61 (s, 1H), 4,92 és 5,17 (3s, 3H), 5,36 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,30 (m, 5H).

23. példa

terc-Butil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása terc-butil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát}-ból

150 ml tetrahidrofuránban feloldunk 3,85 g (7,01 mmól) terc-butil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát}-ot, és nitrogéngáz alatt hozzáadunk 3,9 g (15 mmól) trifenil-foszfint. Az elegyet 3 óra hosszat 40 °C-on keverjük, majd hozzáadjuk 3,85 g ón(II)-klorid 50 ml vizes szuszpenzióját, amelynek a pH-ját előbb 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Folytatjuk a keverést további 90 percen át, miközben az elegy pH-ját 9,5 értéken, a hőmérsékletét pedig 40 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet 200 ml etil-acetáttal összerázzuk, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes részt háromszor egymás után etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist sóoldattal mosva, és az oldatban a címben megnevezett vegyület mennyiségét nagynyomású folyadékkromatográfiával meghatározva, a kitermelés 98%-nak adódik. Az oldatot vákuumban bepároljuk kisebb térfogatra, aktív szénnel derítjük, szűrjük és szárazra pároljuk, majd a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. Az oldathoz 40–60 °C forráspontú petrolétert adva, majd a keletkezett csapadékot szűrve, mosva és szárítva, 6,31 g 41,5%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk. A kitermelés: 93%.

24. példa

terc-Butil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása terc-butil-{(1S,6R,7R)-7-[(2-bróm-2-fenil-acetil)-amino]-3-(bróm-metil)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát}-ból

15 ml tetrahidrofuránban felszuszpendálunk 565 mg terc-butil-{(1S,6R,7R)-7-[(2-bróm-2-fenil-acetil)-amino]-3-(bróm-metil)-1-oxo-3-cefem-4-karboxilát}-ot, és nitrogéngáz alatt hozzáadunk 720 mg trifenil-foszfint, 2 óra hosszat 40 °C-on kevertetjük az elegyet, majd beadagoljuk 385 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk be a pH-ját, 90 percen át folytatjuk a keverést, miközben az elegy pH-ját 9,5 értéken, a hőmérsékletét pedig 40 °C-on tartjuk. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetátra öntjük, a nem elegyedő rétegeket szétválasztjuk és a vizes részt háromszor egymás után etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített, szerves fázist sóoldattal mossuk. A címben megnevezett vegyületre számított kitermelés az oldat nagynyomású folyadékkromatográfiás analízise alapján: 30%. Az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot feloldjuk acetonban, és dietil-étert, valamint 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk hozzá. A kivált csapadékot szűrjük, mossuk és szárítjuk, aminek eredményeképpen 750 mg 15%-os tisztaságú, cím szerinti terméket kapunk. A kitermelés: 27%.

25. példa

terc-Butil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metilén-1,1-dioxo-cefám-4-karboxilát} előállítása terc-butil-{(6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-cefém-4-karboxilát}-ból

15 ml tetrahidrofuránban feloldunk 240 mg (0,48 mmól), az 1. példa szerinti terc-butil-{(6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenil-acetil)-amino]-1,1-dioxo-3-cefém-4-karboxilát}-ot, és hozzáadunk 262 mg (1 mmól) trifenil-foszfint. A reakcióelegyet 40 °C-on 16 órán át keveredni hagyjuk, majd beadagoljuk 185 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenzióját, amelynek előzőleg a pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk. 90 percen át kevertetjük az elegyet, miközben annak pH-ját 1 n nátrium-hidroxi-oldat adagolásával tartjuk 9-es értéken. Ezt követően pH 7-re semlegesítjük az elegyet, etil-acetáttal összerázzuk, a fázisokat elválasztjuk, és az oldószeres fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, végül bepároljuk. A maradékot acetonban oldjuk fel, dietil-étert és 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk az oldathoz, majd centrifugáljuk, és a terméket szárítjuk, aminek eredményeképpen 190 mg 59%-os tisztaságú, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A kitermelés: 60%.

26. példa

terc-Butil-[(1S,4R,6R,7R)-3-(formil-amino)-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát] előállítása terc-butil-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát]-ból

200 mg (0,5 mmól) terc-butil-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát] 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben 400 mg trifenil-foszfint adunk. 5 óra hosszat 40 °C-on keverjük az elegyet, majd hozzáadjuk 200 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vizes szuszpenzióját, amelynek pH-ját a beadagolást megelőzően 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk. 90 percen át 40 °C-on keverjük az elegyet, miközben annak pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 9-es értéken tartjuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. Ezután az elegy pH-ját 7-re állítjuk, összerázzuk etil-acetáttal, a

rétegeket különválasztjuk és a vizes részt háromszor extraháljuk etil-acetáttal, majd az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk. Az oldatot szárazra párolva, 242 mg 46%-os tisztaságú, cím szerinti vegyületet kapunk. A termék 47% trifenil-foszfint tartalmaz, a kitermelés: 52%.

27. példa

(4-Nitro-benzil)-[(1S,4R,6R,7R)-7-(formil-amino)-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát] előállítása (4-nitro-benzil)-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát]-ból

475 mg (0,79 mmól) 79%-os tisztaságú, az 5. példában leírtak szerint előállított (4-nitro-benzil)-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát] és 15 ml tetrahidrofurán elegyéhez 530 mg (2,0 mmól) trifenil-foszfint adunk, és 6 óra hosszat 40 °C-on keverjük. Ezután a kapott szuszpenzióhoz adjuk 385 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek pH-ját előbb 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk, és folytatjuk a keverést 40 °C-on, 90 percen át, miközben gondoskodunk arról, hogy a pH mindvégig 9 legyen. A reakcióelegyet pH 7-re semlegesítve etil-acetátra öntjük, a szerves fázist négyszer vízzel, majd sóoldattal mossuk, a vizes részt etil-acetáttal visszamossuk, és az egyesített etil-acetátos oldatot bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk acetonban, dietil-étert és 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk hozzá, majd centrifugáljuk. A kapott, cím szerinti termék szerkezetét NMR-spektroszkópiás vizsgálattal igazoltuk.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,82 és 3,95 (ABq, 2H, J = 14,4 Hz), 5,09 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,34, 5,49 és 5,74 (3xs, 3H), 5,42 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H, J 7 4,4 és 10,2 Hz).

28. példa

Metil-{(1S,4R,6R,7R)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát} előállítása metil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát}-ból

460 mg, a 4. példa szerint előállított metil-{(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-[(fenoxi-acetil)-amino]-2-oxo-3-cefém-4-karboxilát} és 15 ml tetrahidrofurán elegyéhez 390 mg (1,5 mmól) trifenil-foszfint adunk, és az így kapott szuszpenzióhoz adjuk 385 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek a pH-ját előtt 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A reakcióelegyet 40 °C-on kevertetjük 90 percen át, miközben gondoskodunk arról, hogy annak pH-ja állandóan 9 legyen, majd ezt követően pH 7-re semlegesítjük és etil-acetátra öntjük. A szerves fázist négyszer vízzel, majd sóoldattal mossuk, a vizes részt etil-acetáttal visszamossuk, és az egyesített etil-acetátos oldatot bepároljuk. A maradékot feloldjuk acetonban, dietil-étert és 40–60 °C forráspontú petrolétert adunk az oldathoz, végül centrifugáljuk. Az így kapott, cím szerinti vegyület szerkezetét NMR-spektroszkópiás vizsgálattal igazoltuk.

PMR-spektrum (360 MHz; DMSO–d_6; tetrametil-szilán belső vonatkoztatási standard; δ ppm): 3,70 (s, 3H), 3,79 és 3,93 (ABq, 2H, J = 14,2 Hz), 4,62 (s, 2H), 5,11 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,34, 5,41 és 5,71 (3xs, 3H), 5,80 (dd, 1H, J = 4,4 és 10,2 Hz), 6,9–7,6 (m, 5H), 8,27 (d, 1H, J = 10,2 Hz).

29. példa

(Dimetil-fenil)-[(1S,4R,6R,7R)-7-(formil-amino-3-metilén-1-oxo-cefám-4-karboxilát] előállítása (difenil-metil)-[(1S,6R,7R)-3-(bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát]-ból

500 mg (0,74 mmól) 74%-os tisztaságú (dimetil-fenil)-[(1S,6R,7R)-bróm-metil)-7-(formil-amino)-1-oxo-3-cefém-4-karboxilát] (lásd a 3 769 277 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást), 780 ml trifenil-foszfin és 15 ml tetrahidrofurán elegyéhez adjuk 385 mg ón(II)-klorid-víz (1/2) 5 ml vízzel készült szuszpenzióját, amelynek pH-ját az adagolást megelőzően 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. 40 °C-on 90 percig keverjük az elegyet, miközben annak pH-ját 9 értéken tartjuk, majd 7-es pH-júra semlegesítjük és 100 ml etil-acetáttal összerázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, a vizes oldatokat etil-acetáttal visszamossuk, majd az egyesített oldószeres fázist bepároljuk. A maradék acetonos oldatához dietil-étert és 40–60 °C forráspontú petrolétert adva, majd centrifugálva, 550 mg terméket kapunk, amely trifenil-foszfin-oxid és a címben megnevezett vegyület keveréke; az utóbbi aránya 37%. A kitermelés: 64%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (1) általános képletű 3-metilén-cefám-származékok – a képletben

A jelentése aminocsoport vagy acil-, fenil-(kevés szénatomos alkil)-, cikloalkil- vagy cikloalkilidén-csoporttal védett aminocsoport,

B jelentése karboxicsoport vagy észter formájában védett karboxicsoport, és

n értéke 0, 1 vagy 2 –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (2) általános képletű 3-(foszfónio-metil)-3-cefém-származékot – a képletben

A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott,

Y jelentése halogénatom,

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

R_1, R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül alkil-, aril- vagy aralkilcsoport –

adott esetben oldószerben egy szervetlen só vízzel készített oldatával vagy szuszpenziójával, amelynek pH-ját előzetesen 7 fölé állítottuk, reagáltatunk, vagy

b) egy (3) általános képletű vegyületet – a képletben

A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott;

Y jelentése halogénatom; és

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom –

egy (4) általános képletű foszfinszármazékkal –

a képletben

R_1, R_2 és R_3 azonosak vagy különbözők, és jelentésük alkil-, aril- vagy aralkil-csoport –
egy (2) általános képletű 3-(foszfónio-metil)-3-cefém-származékká reagáltatunk, és a kapott (2) általános képletű vegyületet izolálás után az a) eljárás szerint egy szervetlen só vizes oldatával vagy szuszpenziójával reagáltatjuk; vagy

c) egy (3) általános képletű vegyületet –
a képletben
A, B, Y, Z és n jelentése az előbb megadott –
egy (4) általános képletű foszfinszármazékkal –
a képletben
R_1, R_2 és R_3 jelentése az előbb megadott –
egy (2) általános képletű 3-(foszfónio-metil)-3-cefém-származékká reagáltatunk, és a (2) általános képletű vegyületet elkülönítés nélkül ugyanabban a reakcióelegyben egy szervetlen só vízzel készített oldatával vagy szuszpenziójával reagáltatjuk, amelynek pH-ját előzőleg 7 fölé állítottuk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 13.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (2) általános képletű vegyületet egy nátrium-, kálium-, alumínium-, bór-, foszfor-, cink-, ón- vagy tellur-sóval reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 13.)

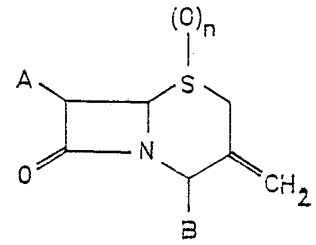
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (2) általános képletű vegyületet ón(II)-kloriddal vagy -bromiddal vagy valamilyen sztannittal reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 13.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szervetlen sót a (2) általános képletű vegyülettel 9 fölötti pH-n reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 13.)

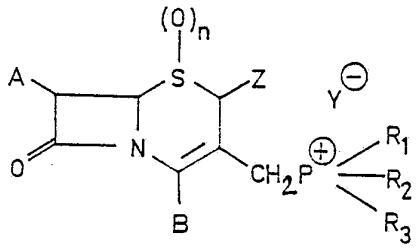
5. Az 1. igénypont szerinti b) vagy c) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (3) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelynek képletében Y jelentése brómatom, és Z jelentése hidrogénatom. (Elsőbbsége: 1988. 07. 13.)

6. Az 1. igénypont szerinti b) vagy c) vagy az 5. igénypont szerinti eljárások bármelyike, *azzal jellemezve*, hogy (4) általános képletű vegyületként trifenil-foszfint reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 13.)

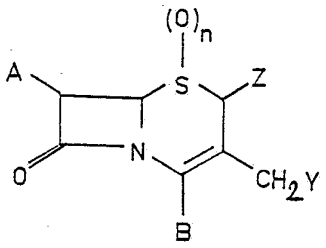
7. Eljárás az (1) általános képletű 3-metilén-cefám-származékok – a képletben
A jelentése aminocsoport vagy acil-, fenil-(kevés szénatomos alkil)-, cikloalkil- vagy cikloalkilidén-csoporttal védett aminocsoport,
B jelentése karboxicsoport vagy észter formájában védett karboxicsoport, és
n értéke 0, 1 vagy 2 –
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (3) általános képletű vegyületet – a képletben A, B és n a fenti jelentésű, Y halogénatom és Z hidrogén- vagy halogénatom – trifenil-foszfinnal bázikus közegben reagáltatunk a képződött (2) általános képletű vegyület elkülönítése nélkül. (Elsőbbsége: 1987. 07. 13.)



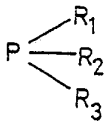
(1)



(2)



(3)



(4)