

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801642 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801642

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.05.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.05.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

23.05.1979 FR 7913097

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Rhone- Poulenc Industries, 22, Avenue Montaigne, 75008 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Farge, Daniel, France, RANSKA, (FR)

2 • Le Roy, Pierre, France, RANSKA, (FR)

3 • Moutonnier, Claude, France, RANSKA, (FR)

4 • Peyronel, Jean-Francois, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

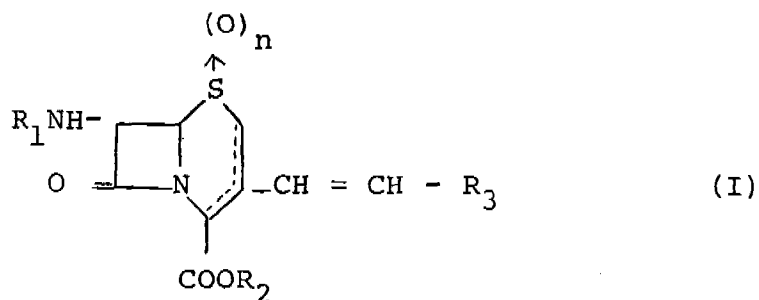
Menetelmä uusien vinyyli-3 kefalosporiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya vinyl-3 kefalosporiner.

Rhone-Poulenc Industries, 22 avenue Montaigne, 75360 Pariisi
Cedex 08, Ranska

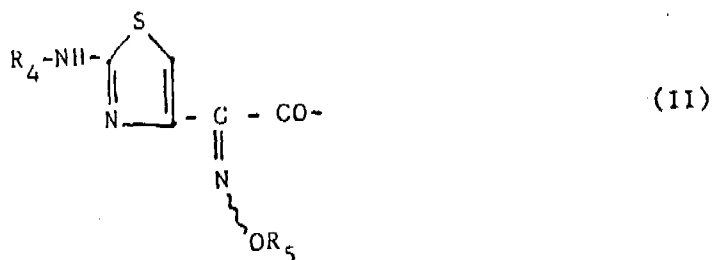
Menetelmä uusien vinyyli-3-kefalosporiinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya vinyl-3-cefalosporiner

Keksinnön kohteena on menetelmä seuraavan yleisen kaavan
mukaisten uusien vinyyli-3-kefalosporiinien ja niiden suolojen
valmistamiseksi:



Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa
 $n = 0$ tai 1 , esiintyvät muotoina bisyklo-okteeni-1 tai -2 (Chemical
Abstract'in nimkkeistön mukaan), kun $n = 0$, tai muotona bisyklo-
okteeni-2, kun $n = 1$, jolloin bisyklo-okteenin 3-asemassa olevan

hiiliatomin substituentti osoittaa cis- tai trans-stereoisomeriaa, ja a) symboli R_1 tarkoittaa vetyatomia, seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



Jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai suojaradikaali, (joka on valittu t-butoksikarbonyylin, trikloori-2,2,2-etoksikarbonyylin, klooriasetyylin, triklooriasetyylin, trityylin, bentsyylin, dibentsyylin, bentsyylioksikarbonyylin, t-nitrobentsyylioksikarbonyylin, p-metoksibentsyylioksikarbonyylin, formyylin ja trifluoriasetyylin joukosta), ja R_5 on vetyatomi, alkyyli-, vinyyli-, syaanometyyli-radikaali tai suojaryhmä, kuten trityyli, tetrahydropyranyyli tai metoksi-2-propyyli-2)]

seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyliiradikaalia



jossa kaavassa R_6 on vetyatomi tai alkyyliradikaali, (joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, tai fenyyli- tai fenoksiradikaalilla), tai fenyyli,

seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



Jossa kaavassa R_7 on substituoimaton haarautunut alkyyliradikaali tai suora- tai haaraketjuinen alkyyliradikaali, jossa on yksi tai useampia substituentteja j jotka on valittu halogeeniatomien ja syano-, trialkyylisilyyli-, fenyyli- ja substituoitujen fenyyliiradikaalien joukosta, (jolloin fenyyli on substituoitu esim. yhdellä tai useammalla alkyylioksi-, nitro- tai fenyyliiradikaalilla)]

vinyyli, allyyli tai kinolyyli/} tai nitrofenyyli- tai nitroradikaali, tai R_1NH- on korvattu metyleeni-iminoradikaalilla, jossa metyleeni-radikaali on substituoitu dialkyyliamino- tai aryyli-ryhmällä (joka puolestaan itse on substituoitu yhdellä tai useammalla metoksi- tai nitroradikaalilla), ja

symboli R_2 tarkoittaa vetyatomia tai seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia, joka voidaan helposti poistaa entsyymaattisin keinoin



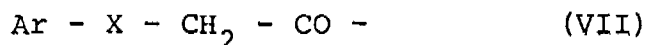
[jossa kaavassa R_8 tarkoittaa alkyyli- tai sykloheksyyli-radikaalia, ja R_9 tarkoittaa vetyatomia tai alkyyli- tai metoksimetyyli-, t-butyli-, bentshydryyli-, p-nitrobentsyyli- tai p-metoksibentsyyli-radikaalia, tai

b) symboli R_1 tarkoittaa vetyatomia, alkanyyli- tai alkanyyli- radikaalia, jossa on 1-8 hiiliatomia, alkanyyliä, jossa on 2-8 hiiliatomia, (ja joka on substituoitu kloori- tai bromiatomeilla), atsidoasetyyli-, syanoasetyyli- tai syanoasetyyli- radikaalia,

seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli- tai asyyli- radikaalia



jossa kaavassa kumpikin Q on H tai metyyli, ja Ar tarkoittaa tienyyli-2-, tienyyli-3-, furyyli-2-, furyyli-3-, pyrrolyyli-2-, pyrrolyyli-3- tai fenyyli- tai fenyyli- radikaalia [joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomeilla tai trifluorimetyleeni-, hydroksi-, alkyyli- tai alkyyli- radikaaleilla (joissa on 1-3 hiiliatomia), alkyylioksidiradikaalia (jossa on 1-3 hiiliatomia), syano- tai nitroradikaalia, joista ainakin yksi sijaitsee fenyylin meta- tai para-asemassa],



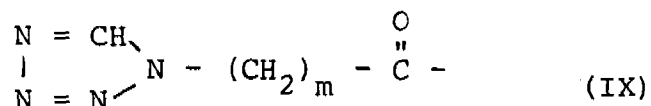
jossa kaavassa X on happi tai rikki ja Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, tai X tarkoittaa rikkiä ja Ar on pyridyyli-4, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyylliradikaalia



jossa kaavassa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja B tarkoittaa aminoradikaalia, amina, joka on suojattu [bentsyyli-oksikarbonyyli-, alkyylioksikarbonyyli-, syklobentsyylioksikarbonyyli-, sykloheksyylioksikarbonyyli-, bentshydryylioksikarbonyyli-, trityyli- tai trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyliryhmällä], sulforadikaalia, hydroksi- tai karboksiradikaalia [joka mahdollisesti on suojattu esteröimällä joko alkaanihapon tai alkoholin avulla (jossa on 1-6 hiiliatomia)], atsido-, syaano- tai karbamyylliradikaalia,

tai (sydoni-3-)-2-alkanyylliradikaalia (jonka alkanyylliosassa on 1-3 hiiliatomia)

tai seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia



jossa kaavassa m on 0-2,

tai amino-5-adipyylliradikaalia [jossa aminoryhmä mahdollisesti on suojattu alkanyylliradikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu klooriatomilla), ja jossa karboksiryhmä on suojattu bentshydryyli-, trikloori-2,2-etyyli-, t-alkyyli- (jossa on 4-6 hiiliatomia) tai nitrobentsyylliryhmällä],

tai R_1NH on korvattu dikarboksyylihapon syklisellä imidiryhmällä ja symboli R_2 tarkoittaa t-alkyylliradikaalia, jossa on 4-6 hiiliatomia, t-alsenyylliradikaalia, jossa on 6 tai 7 hiiliatomia, t-alkynyyliradikaalia, jossa on 6 tai 7 hiiliatomia, bentsyyli-, metoksibentsyyli-, nitrobentsyyli-, trikloori-2,2,2-etyyli-,

Symbolin R_1 edellä mainituista merkityksistä mainittakoon erikoisesti seuraavat:

- metoksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- metoksi-imino-2-(t-butoksikarbonyyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- trityylioksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetyyli
- tetrahydropyranyylioksi-imino-2-(trityyliamino-2-tiatsolyyli-2)-2-asetyyli,
- trityyli
- formyyli
- asetyyli
- klooriasetyyli
- triklooriasetyyli
- fenyyliasetyyli
- fenokiasetyyli
- bentsyyli
- tertiobutoksikarbonyyli
- kloori-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli
- trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli
- trikloori-2,2,2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli
- syaano-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli
- trimetyylisilyyli-2-etoksikarbonyyli
- bentsyylioksikarbonyyli
- p-metoksibentsyylioksikarbonyyli
- dimetoksi-3,5-bentsyylioksikarbonyyli
- p-nitrobentsyylioksikarbonyyli
- difenyylimetoksikarbonyyli
- (difenylyyli-4)-2-isopropylioksikarbonyyli
- vinyylioksikarbonyyli
- allyylioksikarbonyyli
- kinolyyli-8-oksikarbonyyli
- o-nitrofenyyli
- p-nitrofenyyli

Metyleeni-iminoradikaalien esimerkkeinä mainittakoon:

- dimetyyliaminometyleeni-imino
- dimetoksi-3,4-bentsylideeni-imino
- nitro-4-bentsylideeni-imino.

I - Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä {/[joissa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty,

a_1) R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty kohdassa a, lukuunottamatta että R_1 ei tarkoita vetyä, tai

b_1) R_1 tarkoittaa alkanyyliradikaalia, jossa on 1-8 hiiliatomia, alkanyyliradikaalia, jossa on 2-8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu kloori- tai bromiatomeilla, yleisen kaavan (VI) mukais-
ta asyytiradikaalia, jossa Q on H tai metyyli, ja Ar tarkoittaa tienyyli-2-, tienyyli-3-, furyyli-2-, furyyli-3-, pyrrolyyli-2-, pyrrolyyli-3- tai fenyytiradikaalia, [jollain fenyyli mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomeilla tai hydroksiradikaalilla, alkyy-
liradikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomia) tai alkyylioksiradikaalil-
la (jossa on 1-3 hiiliatomia), joista ainakin yksi sijaitsee fenyy-
lin meta- tai para-asemassa],

yleisen kaavan (VII) mukaista asyytiradikaalia

yleisen kaavan (VIII) mukaista asyytiradikaalia,

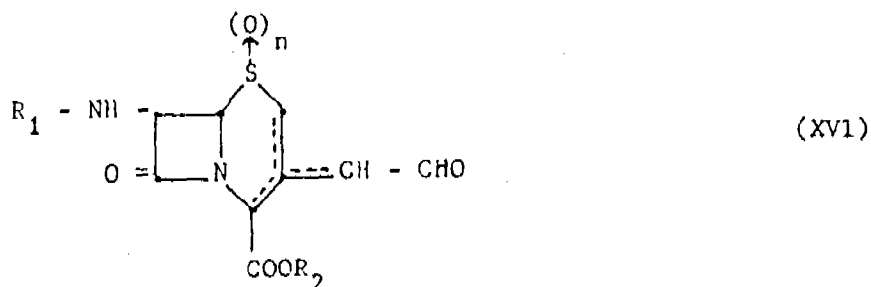
jossa kaavassa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, ja B tarkoittaa aminoradikaalia, joka on suojattu [bentsyylioksi-
karbonyyli-, alkyylioksikarbonyyli-, syklopentylioksikarbonyyli-,
sykloheksyylioksikarbonyyli-, bentshydrylioksikarbonyyli-, trityyli-
tai trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyliryhmällä], sulforadikaalia,
hydroksi- tai karboksiradikaalia, [joka mahdollisesti on suojattu
esteröimällä alkaanihapon tai alkoholin avulla (jossa on 1-6 hiili-
atomia)] tai

amino-5-adipyytiradikaalia [jossa aminoryhmä mahdollisesti on suojattu alkanyyliradikaalilla (jossa on 1-3 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu klooriatomilla), ja jossa karboksi-
ryhmä on suojattu bentshydryyli-, trikloori-2,2,2-etyyli-, t-alkyyli-
ryhmällä (jossa on 4-6 hiiliatomia) tai nitrobentsyyli-ryhmällä],
tai R_1NH on korvattu dikarboksyylihapon sykklisellä imidiryhmällä, ja
 R_2 tarkoittaa samalla kuin edellä kohdassa b) on määritetty] voi-
daan valmistaa saattamalla R'_3SO_3H - tai R''_3COOH -hapon aktiivinen
muoto, joka on tyyppiä



Näissä kaavoissa R'_3 ja R''_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty ja Hal tarkoittaa halogeeniatomia⁷,

reagoimaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen kanssa



jossa kaavassa n tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, jolloin reaktiotuote esiintyy muotona oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2 tai -3 tai oksoetylideeni-3-bisyklo-oktaani, kun $n = 0$, ja muotona oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2 tai oksoetylideeni-3-bisyklo-oktaani, kun $n = 1$, ja R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty (paitsi että se ei tarkoita yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa R_4 on vety), ja R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty (paitsi että se ei tarkoita vetyä), tai reagoimaan tämän yhdisteen isomeerien seoksen kanssa, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään ja tapauksesta riippuen yleisen kaavan (II) mukaisen radikaalin amiinifunktion ja/tai mahdollisesti happofunktion suojaryhmät poistetaan, kun halutaan saada yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa amiini- ja/tai happofunktiot ovat vapaat.

On huomattava⁷ että symbolin R_1 tarkoittaessa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_5 on vetyatomi, on oksiimi suojattava edellä mainitulla ryhmällä, minkä jälkeen oksiimi voidaan poistaa seuraavassa mainituissa olosuhteissa.

Reaktio suoritetaan yleensä siten, että läsnä on seuraavan tyyppin mukaista tertiääristä emästä



jossa kaavassa X_1 , Y_1 ja Z_1 tarkoittavat alkyyli- tai fenyyli- radikaaleja, tai mahdollisesti molemmat keskenään muodostavat renkaan

sen typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, (esim. trietyyliamiinin tai dimetyylianiilin ollessa läsnä), klooratussa orgaanisessa liuottimessa (esim. metyleenikloridissa), esterissä (esim. etyyliasetaatissa), eetterissä (esim. dioksaanissa, tetrahydrofuuranissa), amidissa (esim. dimetyyliasetamidissa, dimetyyliformamidissa tai heksametyylifosforitriamidissa), asetonitriilissä tai N-metyylipyrrolidonissa, tai suoraan emäksisessä liuottimessa, esim. pyridiinissä, tai reaktio voidaan suorittaa orgaanisen yhdisteen vesiliuoksessa, jossa on emäksistä kondensoimisyhdistettä (alkalibikarbonaattia, esim. natrium- tai kaliumbikarbonaattia), jolloin lämpötila on rajoissa -78°C ja reaktioseoksen palautustislämpötila.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti typpi atmosfäärissä. S-oksidi voidaan pelkistää olosuhteissa, jotka on selitetty DE-patenttihakemuksessa 2 637 176.

Tapauksesta riippuen voidaan yleisen kaavan (II) mukaisen radikaalin amiinidunktion ja happofunktion suojaradikaalit poistaa yhdessä tai kahdessa vaiheessa.

Esimerkkinä mainittakoon:

1/ - Amiinien suojaryhmät poistetaan

- kun on kysymys t-butoksikarbonyyli-, trityyli-, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli- tai formyyliradikaalista: käsittelemällä happamassa väliaineessa. Sopivasti käytetään trifluorietikkahappoa, ja reaktio suoritetaan $0-20^{\circ}\text{C}$:ssa, tai käytetään vedetöntä muuraishaishappoa tai muuraishaishapon vesiliuosta, tai paratolueenisulfonihappoa tai metaanisulfonihappoa asetonissa tai asetonitriilissä, jolloin lämpötila on rajoissa 20°C - reaktioseoksen palautustislämpötila. Näissä olosuhteissa yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan saada trifluoriasetaattina, muuraishaishapon solvaattina, metyyliisulfonaattina tai paratolueenisulfonaattina, joista amiinifunktio voidaan poistaa soveltamalla mitä tahansa ennestään tunnettua menetelmää, jolloin amiini saadaan käyttämällä lähtöyhdisteenä jotain sen suolaa vaikuttamatta molekyylin muuhun osaan. Reaktio suoritetaan erikoisesti saattamalla yhdiste kosketukseen ioninvaihtohartsin kanssa, tai orgaanisen emäksen avulla.

- kun on kysymys trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli- tai p-nitrobentsyylioksikarbonyyliradikaalista:

pelkistämällä (erikoisesti käsittelemällä sinkin avulla etikkahapossa),

- kun on kysymys klooriasetyyli- tai triklooriasetyyliradikaalista: soveltamalla menetelmää, joka on selitetty kuulutetussa FR-patentissa nro 2 243 199,

- kun on kysymys bentsyyli-, dibentsyyli- tai bentsyylioksikarbonyylistä: katalyyttisesti hydrogenoimalla,

- kun on kysymys trifluoriasetyyliradikaalista: käsittelemällä emäksisessä väliaineessa,

2/ - Karboksiradikaalin suojaryhmät poistetaan:

- kun on kysymys t-butyyl-, p-metoksibentsyyli- tai bentshydryyliryhmästä: käsittelemällä happamassa väliaineessa samoissa olosuhteissa, jotka edellä selitettiin aminon trityyliradikaalin poistamisen yhteydessä.

Siinä tapauksessa, että on kysymys bentshydryyliradikaalista voidaan reaktio suorittaa anisolin ollessa läsnä

- kun on kysymys metoksimetyyliryhmästä: käsittelemällä laimennetussa happamassa väliaineessa,

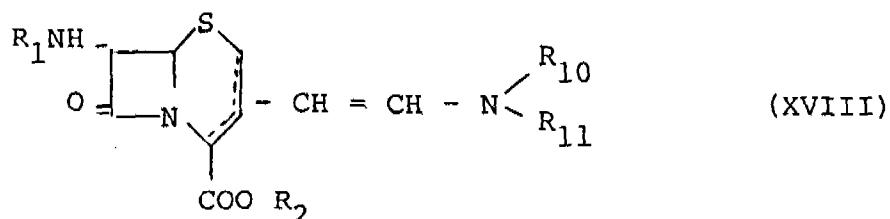
- kun on kysymys p-nitrobentsyyli-ryhmästä: pelkistämällä (erikoisesti käsittelemällä sinkin avulla etikkahapossa tai hydraamalla).

3/ - Oksiimin suojaryhmä poistetaan:

- kun on kysymys trityyli- tai tetrahydropyranyyliryhmästä: asyloimalla, esim. trifluorietikkahapon, muurahaishapon (vesiliuoksena tai ei) tai paratolueenisulfonihapon avulla,

- kun on kysymys metoksi-2-propyyli-2-ryhmästä: soveltamalla BE-patentissa 875 370 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XVI) mukaisia yhdisteitä, joissa $n = 0$, voidaan valmistaa hydrolysoimalla seuraavan yleisen kaavan mukainen enamiini:



tai sen isomeerien seos, jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä yleisen kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen yhteydessä, ja R_{10} ja R_{11} , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat alkyyli-radikaaleja, jotka mahdollisesti on substituoitu hydroksi-, alkyylioksi-, amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliamino-radikaalilla) tai fenyyliä, tai muodostavat yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tyydytetyn 5- tai 6-ketjuisen heterosyklin, joka mahdollisesti sisältää jonkin toisen hetero-atomin, joka on valittu typen, hapen tai rikin joukosta, ja mahdollisesti on substituoitu alkyyli-radikaalilla, jolloin on huomattava, että yleisen kaavan (XVIII) mukainen enamiini esiintyy muotona bisyklo-okteeni-2- tai -3, ja että bisyklo-okteenin asemassa -3 olevan hiili-atomin substituentilla on cis- tai trans-stereoisomeria.

Edullisesti hydrolysoidaan yleisen kaavan (XVIII) mukainen enamiini, jossa R_{10} ja R_{11} tarkoittavat metyyli-radikaalia.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa hapossa (esim. muuraishapossa, etikkahapossa), tai mineraalihapossa (esim. kloorivetyhapossa, rikkihapossa), jolloin läsnä on liuotinta tai ei, vesiväliainetta tai orgaanista väliainetta, jolloin lämpötila on rajoissa noin -20°C ja reaktioseoksen palautustislämpötila, minkä jälkeen mahdollisesti käsitellään mineraalilemällä (alkalibikarbonaatilla) tai orgaanisella emäksellä (tertiäärisellä amiinilla tai pyridiinillä).

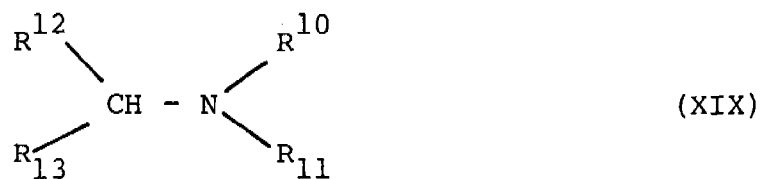
Siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan orgaanisessa väliaineessa, suoritetaan hydrolyysi lisäämällä vettä reaktioseokseen. Siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan liuottimen läsnäollessa, ei ole välttämätöntä, että liuotin sekoittuu hapon vesifaasiin, koska reaktiokomponenttien välinen kosketus tällöin aikaansaadaan nopeasti sekoittamalla.

Käytettäviksi soveltuvista liuottimista mainittakoon klooratut liuottimet, etyyliasetaatti, tetrahydrofuraani, asetonitriili, dimetyyli-formamidi, alkoholi. Ei ole aivan välttämätöntä puhdistaa valmistettua yleisen kaavan (XVI) mukaista yhdistettä tämän käyttämiseksi yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Yleisen kaavan (XVI) mukaisia yhdisteitä, joissa $n = 1$, voi-

daan valmistaa hapettamalla yleisen kaavan (XVI) mukaisia yhdisteitä, joissa $n = 0$, soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 637 176 selitettyä menetelmää.

Niitä yleisen kaavan (XVIII) mukaisia yhdisteitä, joissa R_{10} ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty (lukuunottamatta, että ne eivät tarkoita hydroksilla, aminolla tai alkyyliaminolla substituoitua alkyyliä) voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen, mahdollisesti "in situ" muodostettu yhdiste



{jossa kaavassa R_{10} ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja R_{12} ja R_{13} , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, joko tarkoittavat seuraavan yleisen kaavan mukaisia ryhmiä

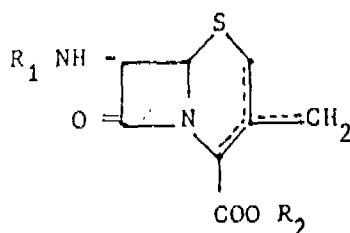


(jossa kaavassa X_2 on vetyatomi ja R_{14} tarkoittaa alkyyli- tai fenyyli- tai fenyyliradikaalia), tai tarkoittavat yleisen kaavan (XX) mukaista radikaalia, jossa kaavassa X_2 on happi tai rikki ja toinen on seuraavan yleisen kaavan mukainen radikaali



{jossa kaavassa R_{15} ja R_{16} tarkoittavat samaa kuin R_{10} ja R_{11} yleisessä kaavassa (XIX)}, tai vielä tarkoittavat kumpikin yleisen kaavan (XXI) mukaista radikaalia},

reagoimaan seuraavan yleisen kaavan kefalosporiinijohdannaisen kanssa



(XXII)

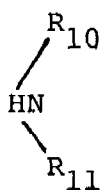
jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelly yleisen kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen yhteydessä, jolloin johdannainen saadaan muotona metyyli-3-bisyklo-okteeni-2- tai -3 tai metyleeni-3-bisyklo-oktaani.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforitriamidissa, dimetyyliasetamidissa tai asetonitriilissä tai liuottimien seoksessa (dimetyyliformamidi/tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi/dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi/eetteri tai dimetyyliformamidi/dioksaani), jolloin lämpötila on rajoissa 20°C ja reaktioseoksen palautustislämpötila.

Haluttaessa saada yleisen kaavan (XIX) mukainen yhdiste, jossa kaavassa radikaali (XXI) on toinen kuin $-N R_{10}R_{11}$, valitaan sopivasti sellainen yhdiste, että amiini $HN R_{15}R_{16}$ on paremmin haihtuva kuin $HN R_{10}R_{11}$.

Yleisen kaavan (XVIII) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R_{10} ja R_{11} , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat alkyyliradikaaleja, jotka on substituoitu hydroksilla, aminolla tai alkyyliaminolla, voidaan valmistaa trans-enaminoimalla ja käyttämällä lähtöyhdisteenä yleisen kaavan (XVIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R_{10} ja R_{11} tarkoittavat alkyyli-, sopivasti metyyli- alkyyliradikaaleja.

Reaktio suoritetaan saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen amiini

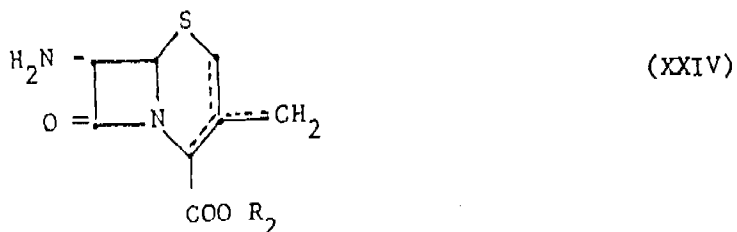


(XXIII)

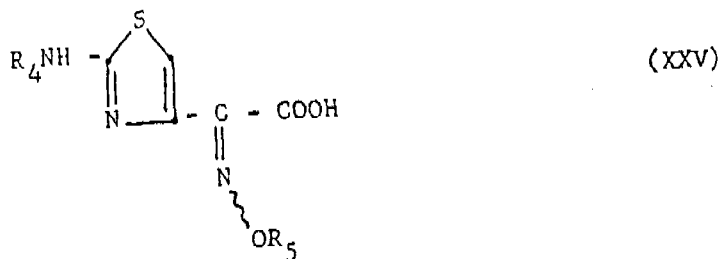
(jossa kaavassa R_{10} ja R_{11} on vastaavasti määritelty) reagoimaan yleisen kaavan (XVIII) mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktio voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin edellä on selitetty yleisen kaavan (XIX) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (XXII) mukaisen johdannaisen välisen reaktion yhteydessä.

Yleisen kaavan (XIX) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla menetelmiä, jotka ovat selittäneet H. Brederick ja kumpp., Chem. Ber. 101 41 (1968), Chem. Ber. 101, 358 (1968) ja Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Yleisen kaavan (XXII) mukaisia kefalosporiinijohdannaisia, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukaiset lähtöyhdisteet



[jossa kaavassa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty yleisen kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen yhteydessä, ja kaksoissidoksen asema on määritelty kuten yleisen kaavan (XXII) mukaiselle yhdisteelle] reagoimaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen hapon kanssa

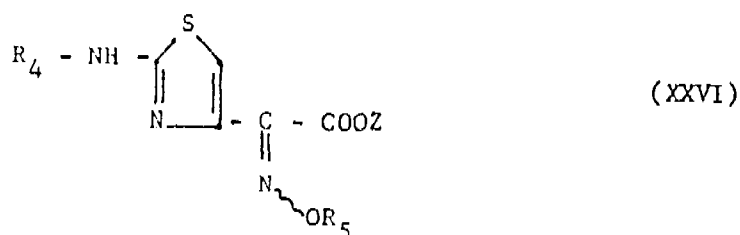


[jossa kaavassa R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritel-

ty, paitsi että ne eivät tarkoita vetyä/ tai tämän hapon reaktiivisen johdannaisen kanssa. On muistettava, että muotoina syn, anti tai näiden seoksina esiintyvä yleisen kaavan (XXV) mukainen happo antaa tulokseksi vastaavasti muotona syn, anti tai näiden seoksena esiintyviä yleisen kaavan (XXII) mukaisia yhdisteitä.

Yleisen kaavan (XXV) mukaisen yhdisteen, jonka happofunktio on vapaa, ja yleisen kaavan (XXIV) mukaisen amino-7-kefalosporiinin välinen kondensaatioreaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuotimessa, esim. dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa tai kloroformissa, jolloin liuotimessa on kondensoimisainetta, esim. karbodi-imidiä (esim. di-sykloheksyylikarbodi-imidiä), N,N'-karbonyyli-diimidatsolia tai etoksi-2-etoksikarbonyyli-1-dihydro-1,2-kinoleiiniä. Reaktio suoritetaan -20 - 40°C:ssa.

Käytettäessä yleisen kaavan (XXV) mukaisen hapon reaktiivista johdannaista voidaan käyttää seuraavan yleisen kaavan mukaista anhydridiä, anhydridiseosta tai reaktiivista esterä



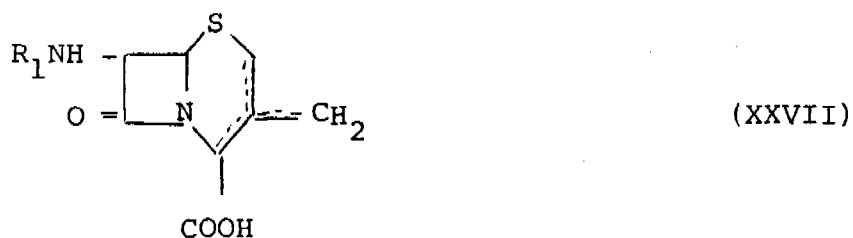
7 Jossa kaavassa R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, Z tarkoittaa sukkinimido-, bentsotriatsolyyli-1, nitro-4-fenyyl-, dinitro-2,4-fenyyl-, bentskloorifenyyli- tai flali-imido-radikaalia/ tai myös reaktiivisia johdannaisia, esim. seuraavassa esitetyn yleisen kaavan (XLV) mukaista tioloesteriä tai happokloridia, esim. yleisen kaavan (XXV) mukaista happokloridia.

Käytettäessä anhydridiä, anhydridiseosta tai happohalogeniä (joka voidaan valmistaa "in situ") suoritetaan kondensaatio inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa), klooratussa liuottimessa (esim. kloroformissa tai metyleenikloridissa), amidissa (esim. dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa) tai ketonissa (esim. asetonissa), tai edellä mainittujen liuottimien seoksissa, joissa on happoa sitovaa yhdistettä, kuten epoksidia (esim. propyleenioksidia), tai orgaanista typpiä, esim. pyridiiniä, dimetyyliaminopyridiiniä, N-metyyliformaliinia tai trialkyyliamiinia (esim. trietyyliamiinia), tai orgaanisen yhdisteen vesiliuoksessa, jossa on emäksistä kondensoimisainetta, esim. natriumbikarbonaattia, jolloin reaktio suoritetaan $-40 - 40^{\circ}\text{C}$:ssa. Voidaan myös käyttää yleisen kaavan (XXIV) mukaista kefalosporiinia, joka on ennalta silyloitu soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 804 040 selitettyä menetelmää.

Käytettäessä yleisen kaavan (XXIV) mukaista reaktiivista esterä tai tioloesterä, suoritetaan reaktio yleensä orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, jossa on trialkyyliamiinia (trietyyliamiinia), jolloin lämpötila on $0-40^{\circ}\text{C}$.

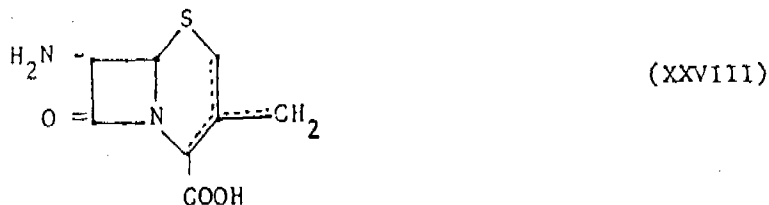
Yleisten kaavojen (XXII) ja (XXIV) mukaisia kefalosporiini johdannaisia, joissa kaavoissa R_2 tarkoittaa yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia, voidaan valmistaa esteröimällä vastaava happo, jolloin sovelletaan mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää esterin valmistamiseksi haposta, ilman että molekyylin muu osa muuttuu.

Yleensä saatetaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen tertiäärin amiinin suola tai alkalisuola



[jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty yleisen kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen yhteydessä] tai seuraavan yleisen

yleisen kaavan mukainen yhdiste



[joissa kaavoissa kaksoissidoksen asema on määritelty kuten yleisten kaavojen (XXII) ja (XXIV) mukaisia yhdisteitä varten, ja tapauksesta riippuen radikaalin R_1 amiinifunktio on suojattu], reagoimaan seuraavan yleisen kaavan halogenidin kanssa



jossa kaavassa R_9 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty ja X tarkoittaa halogeeniatomia, inertissä liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, ja lämpötilan ollessa 0-30°C.

Yleisen kaavan (XXIX) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 350 230 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XXII) mukaisten yhdisteiden suojaryhmät R_1 ja/tai R_2 , joissa kaavoissa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä kohdassa a₁) on määritelty, [lukuunottamatta että R_1 ei tarkoita yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia eikä R_2 tarkoita yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia], ja yleisen kaavan (XXIV) mukaisten yhdisteiden suojaryhmät, jossa kaavassa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kohdassa a₁) on määritelty, [paitsi että R_2 ei tarkoita yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia] voidaan liittää yleisen kaavan (XXIV), (XXVII) tai (XXVIII) mukaiseen kefalosporiinin soveltamalla jotain seuraavissa viitteissä mainittua menetelmää:

-Kun R_1 on trityyliradikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J. C. Sheehan ja kumpp., J. Amer. Chem. Soc., 84 2893 (1962)

- kun R_1 on formyyliradikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J.C. Sheehan ja kumpp., J. Amer. Chem. Soc. 90 1156 (1958)

- kun R_1 on asetyyli, klooriasetyyli, triklooriasetyyli, fenyyliasetyyli, fenoksisetyyli tai bentsyyli: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972)

- kun R_1 on t-butoksikarbonyyliradikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet L. Moroder ja kumpp., Hopppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 1651 (1976),

- kun R_1 on trikloori-2,2,2-pdimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J. Ugi ja kumpp., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5) 361 (1978),

- kun R_1 on trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli, kloori-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli, syaano-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyli, trimetyylisilyyli-2-etoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli, dimetoksi-3,5-bentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli, vinyylioksikarbonyyli: saattamalla kloroformiaatti reagoimaan orgaanisessa väliaineessa, jossa on alkalibikarbonaattia, tai soveltamalla BE-patentissa 788 885 selitettyä menetelmää,

- kun R_1 on difenyylietoksikarbonyyli: saattamalla vastaava atsidoformiaatti reagoimaan orgaanisessa vesiväliaineessa, jossa on alkalibikarbonaattia,

- kun R_1 on (bifenyyli-4)-2-isopropyylioksikarbonyyli: soveltamalla menetelmää, joka on selitetty julkaisussa Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),

- kun R_1 on kinolyyli-8-oksikarbonyyli tai allyylioksikarbonyyli: saattamalla vastaava karbonaatti reagoimaan emäksisessä orgaanisessa vesiväliaineessa,

- kun R_1 on o-nitrofenyyli- tai p-nitrofenyyli-: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet L. Zervas ja kumpp., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3660 (1963),

- kun R_1NH on korvattu dimetyyliaminometyleeni-iminolla: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet J.F. Fitt, J. Org. Chem. 42(15), 2639 (1977),

- Kun R_1NH on korvattu nitro-4-bentsylideeni-iminolla tai dimetoksi-3,4-bentsylideeni-iminolla: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt R.A. Sirestone, Tetrahedron Lett., 375 (1972),

- kun R_2 on metoksimetyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet S. Seki ja kumpp., Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),

- kun R_2 on p-butyli: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt R.J. Stedman, J. Med. Chem., 9, 444 (1966),

- kun R_2 on bentshydryyli: soveltamalla NL-patenttihakemuksessa 73 03263 selitettyä menetelmää,

- kun R_2 on p-nitrobentsyyli ja p-metoksibentsyyli: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet R.R. Chauvette ja kumpp., J. Org. Chem. 38(17) 2994 (1973).

Yleisen kaavan (XXII) mukaisia kefalosporiinijohdannaisia, jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä kohdassa b_1), voidaan valmistaa asyloimalla yleisen kaavan (XXIV) mukainen amino-7-kefalosporiini soveltamalla US-patentissa 4 065 620 selitettyjä menetelmiä.

Yleisen kaavan (XXV) mukaisia happoja, jossa kaavassa R_5 on vety, alkyli tai trityyli, voidaan valmistaa soveltamalla BE-patentissa 850 662 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XXV) mukaisia happoja, jossa kaavassa R_5 on vinyyliradikaali, voidaan valmistaa soveltamalla BE-patentissa 869 079 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XXV) mukaisia happoja, jossa kaavassa R_5 on syaanometyyliradikaali, voidaan valmistaa soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 812 625 selitettyä menetelmää.

Yleisen kaavan (XXV) mukaisia happoja, jossa kaavassa R_5 on suojaradikaali, voidaan valmistaa suojaamalla tällaisen hapon oksidilla, jossa R_5 on vety, soveltamalla mitä tahansa ennestään tunnettua menetelmää, joka ei vaikuta molekyylin muuhun osaan. Suojaus suoritetaan erikoisesti trityyli-, tetrahydropyranyyli- tai metoksi-2-propyyli-2-tyhmillä.

II/- Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä, ja R_1 tarkoittaa vetyä, voidaan keksinnön mukaan valmistaa eliminoimalla radikaali R_1 , tai mahdollisesti samanaikaisesti eliminoimalla radi-

kaalit R_1 ja R_2 yleisen kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä [jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty kohdassa a_1), paitsi että se ei tarkoita yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, eikä amino-5-adipyyliiradikaalia, jonka amiini- ja happofunktio on suojattu, eikä yleisen kaavan (IV) tai (V) mukaista radikaalia, kuten R_1 on määritelty kohdassa b_1)] ja R_2 on vastavasti määritelty.

Suojaradikaali R_1 voidaan poistaa soveltamalla mitä tahansa tunnettua menetelmää amiinifunktion vapauttamiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Esimerkkinä mainittakoon seuraavat menetelmät:

- kun R_1 tarkoittaa trityyliä, bentshydryyliä, triklooriasetyyliä, klooriasetyyliä, t-butoksikarbonyyliä, trikloorietoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, p-metoksibentsyylioksikarbonyyliä tai p-nitrobentsyylioksikarbonyyliä: soveltamalla edellä mainittuja menetelmiä aminoradikaalin vapauttamiseksi yleisen kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä p-tolueenisulfonihappoa asetonitriilissä, ja lämpötila on 0-50°C,

- kun R_1 tarkoittaa formyyliä, kloori-2-metyyli-1,1-etoksikarbonyyliä, syaano-2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyliä, dimetoksi-3,5-bentsyylioksikarbonyyliä, difenyylimetoksikarbonyyliä, (bifenyyli-4)-2-isopropyylioksikarbonyyliä, vinyylioksikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä, kinolyyli-8-oksikarbonyyliä, o-nitrofenyyliä, p-nitrofenyyliä, tai kun ryhmän R_1NH asemesta on dimetyyliaminometyleeni-imino, dimetoksi-3,4-bentsylideeni-imino tai nitro-4-bentsylideeni-imino: hydrolysoimalla happamassa väliaineessa,

- kun R_1 tarkoittaa trikloori-2,2,2-etyyliä tai trikloori-2,2,2-dimetyyli-1,1-etoksikarbonyyliä: suorittamalla käsittely sinkin avulla etikkahapossa,

- kun R_1 tarkoittaa asetyyliä, bentsyyliä, fenyyliasetyyliä, fenoksiasetyyliä tai suojattua amino-5-adipyyliä: soveltamalla BE-patentissa 758 800 selitettyä menetelmää,

- kun R_1 tarkoittaa trimetyylisilylietoksikarbonyyliä: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),

- kun R_1 tarkoittaa p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliä: hydraamalla palladiumin ollessa läsnä.

III/- Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä [jossa kaavassa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, R_1 tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, kuten edellä on määritelty, tai kuten edellä on määritelty kohdassa b), lukuunottamatta vetyä, ja symbolilla R_2 on vastaavat merkitykset] voidaan keksinnön mukaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen happo



(XXX)

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, tai tämän hapon reaktiivinen johdannainen, reagoimaan yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R_1 on vetyatomi, tai tapauksesta riippuen tämän yhdisteen isomeeriseoksen kanssa, minkä jälkeen saatu oksidi mahdollisesti pelkistetään ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Menetellään edellä selitetyn menetelmän kaltaisella tavalla yleisen kaavan (XXII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi yleisten kaavojen (XXIV) ja (XXV) mukaisista yhdisteistä, tai sovelletaan US-patentissa 4 065 620 selitettyjä menetelmiä.

Tapauksesta riippuen voidaan oksidi pelkistää, samoin kuin amiinifunktion ja happofunktion suojaradikaalit poistaa edellä selitetyissä olosuhteissa yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi yleisen kaavan (XVI) mukaisesta yhdisteestä.

IV/- Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa $n = 1$, voidaan keksinnön mukaan valmistaa hapettamalla yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa $n = 0$.

Hapettaminen voidaan suorittaa soveltamalla mitä tahansa tunnettua menetelmää, joka ei vaikuta molekyylin kuuhun osaan, erikoisesti soveltamalla DE-patentissa 2 637 176 selitettyä menetelmää.

V/ - Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on kohdassa a) määritelty, ja R_2 on yleisen kaavan (V) mukainen radikaali, voidaan valmistaa esteröimällä yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_2 on vetyatomi, sovel-

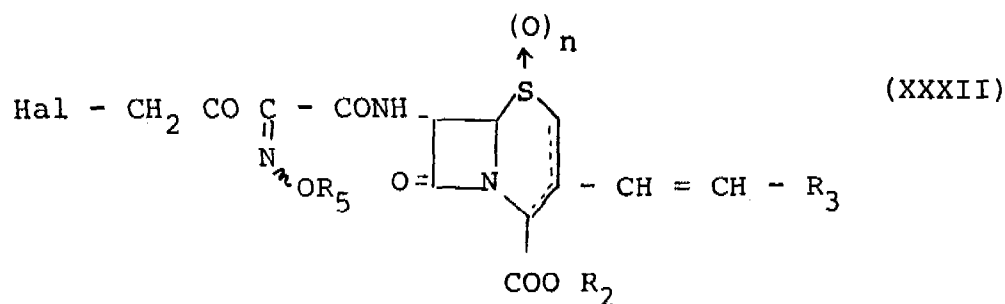
tamalla mitä tahansa tunnettua menetelmää esterin valmistamiseksi haposta molekyylin muuhun osaan hajoamatta.

Reaktio suoritetaan yleensä siten, että yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tertiäärin amiinin suola tai alkalisuola saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (XXIX) mukaisen halogenidin kanssa edellä selitetyissä olosuhteissa yleisten kaavojen (XXII) tai (XXIV) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa kaavoissa R_2 tarkoittaa yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia.

VI/- Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia (jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että se ei tarkoita klooriasetyyliä eikä triklooriasetyyliä, ja R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että se ei tarkoita vinyyliradikaalia), voidaan keksinnön mukaan myös valmistaa saatamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen tiokarbamidi



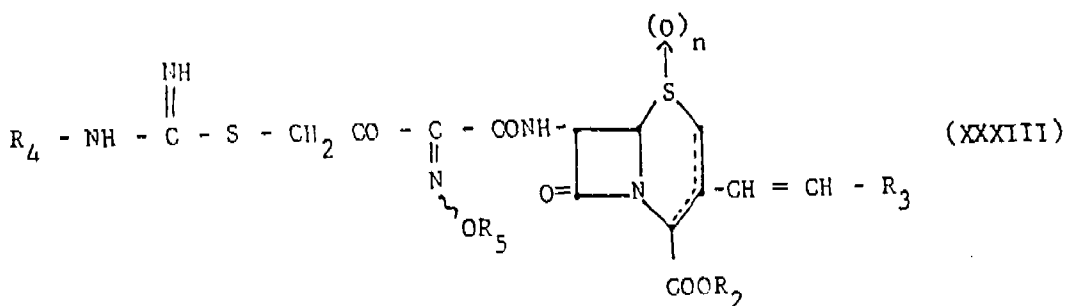
jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, reagoimaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen tai tämän yhdisteen isomeeriseoksen kanssa



jossa kaavassa R_2 tarkoittaa samaa kuin kohdassa a) on määritelty, ja R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja Hal tarkoittaa kloori- tai bromiatomia, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään (kun $n = 1$) ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Reaktio suoritetaan yleensä vesiväliaineessa, tai orgaanisessa väliaineessa, tai orgaanisen yhdisteen vesiliuoksessa, jolloin käytetään esim. liuottimia tai liuotinseoksia, esim. alkoholeja (metanolia, etanolia), ketoneja (asetonia), kloorattuja liuottimia (kloroformia, etyleenikloridia), nitriilejä (asetonitriiliä), amideja (dimetyyliformamidia, dimetyyliasetamidia), eettereitä (tetrahydrofuraania, dioksaania), estereitä (etyyliasetattia) tai happoja (etikkahappoa, muurahaishappoa), jolloin läsnä on tai ei ole läsnä emästä, esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, karbonaatteja, alkalimetallien happamia karbonaatteja, karboksyylihappojen suoloja ja alkalimetallien suoloja (natriumformiaattia, natriumasetattia), tai tertiäärisiä amiineja (trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia tai pyridiiniä), jolloin lämpötila on rajoissa $-30-60^{\circ}\text{C}$.

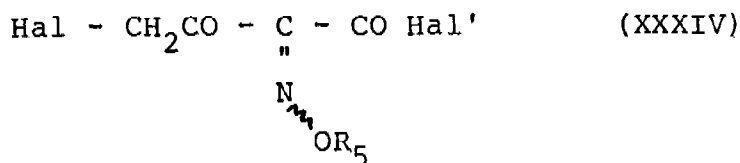
Kun reaktio suoritetaan emäksen ollessa läsnä, menetellään tämän emäksen luonteesta ja sen lisäystä määrästä riippuen siten, että joko eristetään tai ollaan eristämättä seuraavan yleisen kaavan mukainen väliyhdiste



(jossa kaavassa R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin yllä on määritelty), joka tällöin voidaan syklistoida happamassa väliaineessa.

Sulfoksidi pelkistetään ja suojaradikaalit poistetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (XXXII) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_5 tarkoittaa alkyyli- tai syaanometyyliradikaalia, voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen happohalogenidi

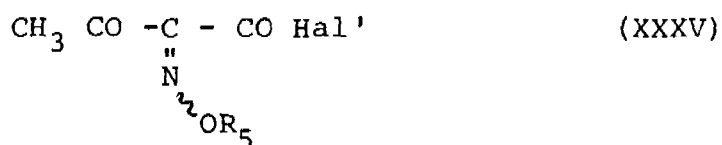


(jossa kaavassa Hal ja Hal' tarkoittavat kloori- tai bromiatomeja, ja R₅ on alkyyli- tai syaanometyyliradikaali), reagoimaan yleisen kaavan (I) mukaisen amino-kefalosporiinin kanssa, jossa kaavassa R₂ tarkoittaa samaa kuin edellä on kohdassa a) määritetty, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään (kun n = 1) ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa vesiväliaineessa, esim. eetterin (tetrahydrofuraanin, dioksaanin) ja veden seoksessa, veden ja ketonin (asetonin) seoksessa, tai veden ja klooratun liuottimen (kloroformin, metyleenikloridin) seoksessa, jolloin on läsnä jotain alkalista kondensoimisyhdistettä, esim. alkalibikarbonaattia (esim. natriumbikarbonaattia), ja lämpötila on rajoissa -40 - 40°C.

On myös mahdollista soveltaa FR-patenttihakemuksessa 2 399 418 selitetyn menetelmän kaltaista menetelmää.

Yleisen kaavan (XXXIV) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa halogenoimalla seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa R₅ ja Hal' tarkoittavat samaa kuin yllä on määritetty, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää halogenoitujen johdannaisten valmistamiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXIV) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa Hal tarkoittaa bromiatomia, saatetaan bromi reagoimaan katalysaattorin ollessa läsnä, joko käyttämällä happo-katalysaattoria, esim. bromivetyhappoa, kloorivetyhappoa, sulfonihappoja (metaanisulfonihappoa, vedetöntä p-tolueenisulfonihappoa

tai bentseenisulfonihappoa), tai suorittamalla reaktio ultraviolettivalossa.

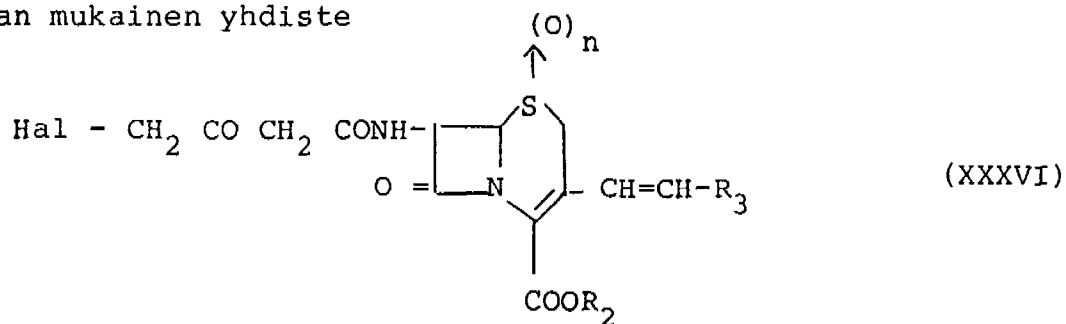
Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXIV) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa Hal on klooriatomi, saatetaan kloori reagoimaan esim. yllämainitun katalyysaattorin tai sulfuryylikloridin ollessa läsnä.

Halogenointi suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, esim. klooratussa liuottimessa (esim. metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, dikloorietaanissa tai trikloorietaanissa) tai eetterissä (esim. etyylietterissä tai dioksaanissa), tai näiden liuottimien seoksessa, jolloin lämpötila on rajoissa -40°C ja reaktioseoksen palautustislämpötila.

Yleisen kaavan (XXXV) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa vastaavista estereistä soveltamalla FR-patenttihakemuksessa 2 414 508 selitettyä menetelmää.

Itse estereitä voidaan puolestaan valmistaa soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet R. Bucourt ja kumpp., Tetrahedron, 34 2233 (1978).

Yleisen kaavan (XXXII) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_5 on vetyatomi, voidaan valmistaa nitrosoimalla seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste

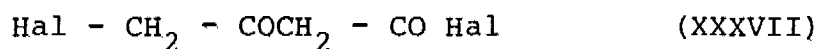


jossa kaavassa R_2 , R_3 , Hal ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, soveltamalla FR-patenttihakemuksessa 2 399 488 selitetyn menetelmän kaltaista menetelmää, minkä jälkeen mahdollisesti sulfoksidi pelkistetään ja suojaradikaalit poistetaan.

Yleisen kaavan (XXXII) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_5 on suojaradikaali, voidaan valmistaa suojaamalla yleisen kaavan (XXXII) mukaisen yhdisteen oksiimi, jossa kaavassa R_5 on vetyatomi.

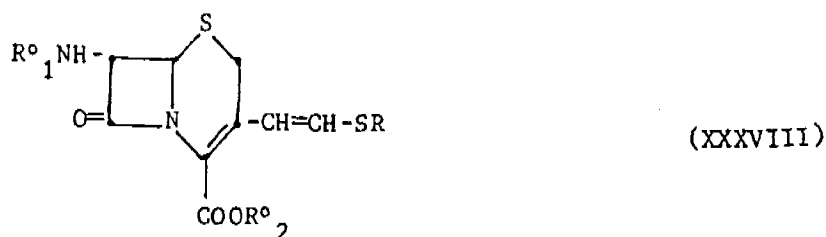
Yleisen kaavan (XXXVI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa

yleisen kaavan (I) mukaisesta amino-7-kefalosporiinista, jossa kaavassa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty kohdassa a), saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa Hal tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja joka voidaan muodostaa "in situ", reagoimaan yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen kanssa olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXXIV) mukaisen yhdisteen kondensoimisen yhteydessä, tai soveltamalla FR-patenttihakemuksessa 2 399 418 selitetyn menetelmän kaltaista menetelmää.

Yleisen kaavan (I) mukaisia uusia yhdisteitä käytetään väliyhdisteinä seuraavan yleisen kaavan mukaisten tiovinyyli-3-kefalosporiinien valmistamiseksi



jossa kaavassa

- ω) symboli R on valittu seuraavien yhdisteiden joukosta:

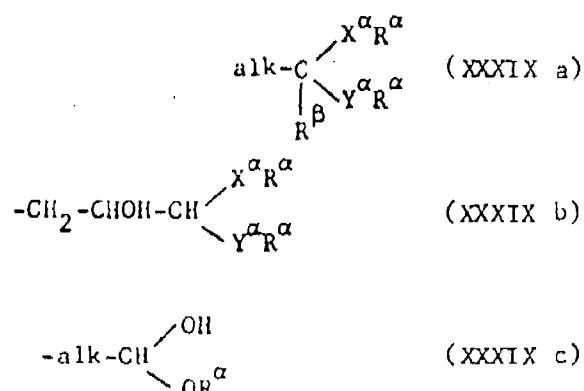
- 1) alkyyli-, L-amino-2-karboksi-2-etyyli tai fenyyli
- 2) pyridyyli-2-, pyridyyli-3 tai pyridyyli-4, joka mahdollisesti on N-hapetettu
- 3) pyrimidinyyli-2, pyridatsinyyli-3, joka 6-asemaan on substituoitu (alkyyli-, metoksi-, amino- tai asyyliaminoradikaalilla), ja mahdollisesti on N-hapetettu tai tetratsolo-[4,5-b]-pyridatsinyyli-6,
- 4) diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3, joka on substituoitu 4-asemaan, triatsol-1,3,4-yyli-5 tai alkyylioksi-karbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5, jotka on substituoitu 1-asemaan:
 - a) alkyyliradikaalilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja joka on

substituoimaton tai substituoitu alkyylioksi-, alkyylitio-, fenyyli-, formyyli-, karbamyyli-, alkyylikarbamyyli-, dialkyylikarbamyyli-, asyyli-, alkyylioksikarbonyyli- tai tiatsolidinyyli-2-radikaalilla,

b) alyyli-dihydroksi-2,3-propyyli-, dihydroksi-1,3-propyyli-2-, formyyli-2-hydroksi-2-etyyli-, formyylioksi-3-hydroksi-2-propyyli-, bis-formyylioksi-2,3-propyyli- tai bis-formyylioksi-1,3-propyyli-2-radikaalilla,

c) alkyyliradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu hydroksi-, karbamyylioksi-, asyylioksi- (jonka asyyliosa voi olla substituoitu amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliamino-radikaalilla), alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, sulfamino-, alkyylisulfonyyliamino-, sulfamyyliamino-, asyyliamino-, (jonka asyyliosa mahdollisesti on substituoitu hydroksi-, amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliamino-radikaalilla), alkyylioksikarbonyyliamino-, ureido-, alkyyliureido-, dialkyyliureidoradikaalilla,

d) jonkin seuraavan kaavan mukaisella radikaalilla



jossa kaavassa alk on alkyleeniradikaali, jossa on 1-4 hiiliatomia, X^{α} ja Y^{α} ovat samanlaiset ja tarkoittavat happi- tai rikkiatomeja, ja R^{α} tarkoittaa alkyyliradikaalia, tai X^{α} ja Y^{α} ovat samanlaiset tai erilaiset, ja tarkoittavat happi- tai rikkiatomeja, ja radikaalit R^{α} muodostavat yhdessä alkyleeniradikaalin, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia, ja R^{β} tarkoittaa vetyatomia, alkyyliradikaali, jossa on 1-3 hiiliatomia,

e) alkyyliradikaalilla, jossa on 1-5 hiiliatomia, ja joka on substituoitu alkyylioksi-imino- tai hydroksi-iminoradikaalilla,

5) dialkyyli-1,4-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-

yyli-3-alkyyli-1-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-alkyyli-2-diokso-5,6-tetrahydro-1,2,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3

6) triatsol-1,3,4-yyli-5, triatsol-1,2,3-yyli-5 tai alkyyli-1-triatsol-1,2,4-yyli-5, joka on substituoimaton tai substituoitu 3-asemaan alkyylioksikarbonyylillä,

7) a) tiadiatsol-1,3,4-yyli-5, joka on substituoimaton tai substituoitu alkyyli-, trifluorimetyyli-, alkyylioksi-, alkyyllitio-, hydroksialkyyllitio-, jonka alkyyliosassa on 2-4 hiiliatomia, alkyyli-sulfonyyli-, hydroksi-, hydroksialkyyli-, karboksi-, karboksi-alkyyli-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, aminoalkyyli-, alkyyliaminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, asyyliamino- tai asyyliaminoalkyyli-radikaalilla,

b) tiadiatsol-1,2,4-yyli-5, joka on substituoitu alkyyli- tai alkyylioksiradikaalilla,

8) a) oksadiatsol-1,3,4-yyli-5, joka on substituoimaton tai substituoitu alkyyli-, trifluorimetyyli-, fenyyli-, aminoalkyyli-, alkyyliaminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli- tai asyyliaminoalkyyli-radikaalilla,

b) oksatsolyyli-2 tai alkyyli-4-oksatsolyyli-2,

9) tetratsolyyli-5, joka on substituoimaton tai substituoitu 1-asemaan

a) alkyyli-radikaalilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja joka on substituoimaton tai substituoitu alkyylioksi-, sulfo-, karboksi-, formyyl- tai sulfamyyli-radikaalilla,

b) alkyyli-radikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu hydroksi-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, asyyliamino-, karboksialkyyliamino-, sulfamyyliamino-, sulfoamino-, ureido-, alkyyliureido- tai dialkyyliureidoradikaalilla,

c) alkyyli-radikaalilla, jossa on 1-5 hiiliatomia, ja joka on substituoitu hydroksi-imino- tai alkyylioksi-iminoradikaalilla,

d) fenyyli-, dihydroksi-2,3-propyyli-, dihydroksi-1,3-propyyli-2- tai formyyl-2-hydroksi-2-etyyli-radikaalilla, tai

e) yleisen kaavan (XXXIX) mukaisella radikaalilla, jossa kaavassa R^β on vetyatomi, tai yleisen kaavan (XXXIX b) mukaisella radikaalilla, jossa kaavassa symboli R_1^O tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa R_5 on vety tai alkyyli, vinyyli tai

kun radikaali R sisältää amino-, alkyylimino-, hydroksi- tai karbonyyliradikaalin).

Kun on kysymys amino-, alkyylimino- tai karboksiryhmistä, tapahtuu suojaus edellä selitetyissä olosuhteissa.

Kun on kysymys hydroksiryhmästä, suoritetaan suojaus niillä radikaaleilla, jotka edellä on mainittu oksiimin suojaamisen yhteydessä, tai syklisen asetaalin muodossa dihydroksi-2,3-propyyli- tai dihydroksi-1,3-propyyli-2-radikaalien suojaamiseksi (esim. dimetyyli-2,2-dioksolanyyli-4-metyyli- tai dimetyyli-2,2-dioksanyyli-5-radikaaleina).

On myös huomattava, että symbolin R_5 tarkoittaessa vetyatomia, suojataan sopivasti oksiimi (edellä selitetyissä olosuhteissa).

Muuten on huomattava, että yleisen kaavan (XL) mukaisen yhdisteen radikaalin R sisältäessä hydroksi- tai sulforadikaalin, on edullisesti käytettävä yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa $n = 0$.

Reaktio suoritetaan yleensä emäksen, kuten pyridiinin, tai yleisen kaavan (XVII) mukaisen orgaanisen tertiäärisen emäksen ollessa läsnä. Käytetään esim. di-isopropylietyyliamiinia tai dietyylifenyyliamiinia.

Tällaisen emäksen läsnäolo ei ole välttämätöntä siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan yleisen kaavan (XL) mukaisen tiolin alkalimetallisuolalla tai maa-alkalimetallisuolalla.

Reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa tai asetonitrilissä, tai edellä mainittujen liuottimien seoksessa.

On myös mahdollista suorittaa reaktio edellä mainitussa liuottimessa, jossa on alkalimetallibikarbonaattia ja mahdollisesti vettä.

Reaktiolämpötila on rajoissa -20°C ja reaktioseoksen palautustislämpötila, jolloin valittu lämpötila riippuu käytetystä tiolistä. Tästä tiolistä riippuen kestää reaktio 5 minuutista 48 tuntiin.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti typpi-atmosfäärissä:

Haluttaessa käyttää yleisen kaavan (I) mukaista bisykl-okteeni-3:a, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukais-

ta radikaalia, käytetään edullisesti sellaista yhdistettä, jossa R_2 tarkoittaa muuta kuin vetyä.

Symbolin R suojaradikaali voidaan poistaa joko ennen oksidin pelkistämistä tai tämän jälkeen, ja ennen muiden suojaradikaalien poistamista, tämän poistamisen aikana tai sen jälkeen.

Oksidi pelkistetään ja suojaryhmät poistetaan soveltamalla edellä selitettyjä menetelmiä.

Siinä tapauksessa, että dihydroksipropyyliradikaalit on suojattu syklisinä asetaaleina, poistetaan suojaradikaalit asyloimalla (jolloin käytetään trifluorietikkahappoa, muurahaishappoa tai sen vesiliuosta, p-tolueenisulfonihappoa).

Käytettäessä muurahaishappoa tai sen vesiliuosta voidaan syklisenä asetaalina suojatut hydroksyyli- ja alkyyliradikaalit vapauttaa ainakin osittain muurahaishapon vastaavien mono- tai diesterien avulla, jotka tapauksesta riippuen voidaan erottaa kromatografoimalla.

Yleisten kaavojen (XXXIXa) ja (XXXIX b) mukaiset suojaryhmät poistetaan (kun halutaan saada yleisen kaavan (XXXVIII) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R sisältää formyyl- tai asyylialkyyli- radikaalin):

- sulfonihapon (esim. metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon) ollessa läsnä orgaanisessa liuotuksessa (esim. asetonitrilissä tai asetonissa), jossa mahdollisesti on vettä ja mahdollisesti on asetalisoitavissa olevaa reaktiivista yhdistettä, esim. asetonia, glyoksaalihappoa, bentsaldehydiä tai palorypäleehappoa, jolloin lämpötila on rajoissa 20°C ja reaktiseoksen palautustislämpötila,

- kun radikaali R on dioksi-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, suoritetaan reaktio muurahaishapon vesiliuoksen avulla (jossa sopivasti on vähintään 10 % vettä), jolloin liuoksessa mahdollisesti on piidioksidia, tai trans-asetalisoidaan edellä määritellyn asetalisoitavissa olevan reaktiokomponentin ollessa läsnä.

Yleisen kaavan (XL) mukaisia tioleja, (joita voidaan käyttää niiden tautomeereinä) voidaan valmistaa soveltamalla jotain seuraavaa menetelmää, riippuen radikaalin R merkityksestä:

- kun R on pyridyyli-3-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet H.M. Wuest ja E.H. Sakal, J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951),

- kun R on oksidi-1-pyridyyli-3-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet B. Blank ja kumpp., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),

- kun R on oksidi-1-pyridyyli-4-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet R.A.Y. Jones ja kumpp., J. Chem. Soc. 2937 (1960),

- kun R on pyridatsinyyli-3-radikaali, joka on substituoitu alkyylillä tai metoksilla, ja joka mahdollisesti on N-hapetettu: soveltamalla BE-patentissa 787 635 selitettyä menetelmää,

- kun R on pyridatsinyyli-3-radikaali, joka on substituoitu aminolla ja mahdollisesti N-hapetettu: soveltamalla BE-patentissa 579 291 selitettyä menetelmää,

- kun R on pyridatsinyyli-3-radikaali, joka on substituoitu asyyliaminolla ja mahdollisesti N-hapetettu: soveltamalla menetelmiä, jotka ovat selittäneet M. Kumagai ja M. Bando, Nippon Kagaku Zasshi, 84 995 (1963) ja T. Horie ja T. Ueda, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),

- kun R on tetratsolo- $\left[4,5-b\right]$ -pyridatsinyyli-6-radikaali: soveltamalla BE-patentissa 804 251 selitettyä menetelmää,

- kun R on dioksi-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, joka on substituoitu asemaan, tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5, joka on substituoitu -asemaan radikaalilla, R^V , joka on valittu seuraavien radikaalien joukosta:

a) allyyli-, alkyyliradikaali, (jossa on 1-4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu alkyylioksi-, alkyylitio-, fenyyli-, karbamyli-, alkylikarbamyli-, dialkylikarbamyli-, asyyli-, alkyylioksikarbonyyli- tai tiatsolidinyyli-2-radikaalilla),

b) dihydroksi-2,3-propyyli- tai dihydroksi-1,3-propyyli-2-radikaali, (joka mahdollisesti on suojattu syklisenä asetaalina),

c) alkyyliradikaali $\left[$ jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka itse on substituoitu hydroksi-, karbamylioksi-, dialkyyliamino-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfonyyliamino-, sulfa-myyliamino-, (joka mahdollisesti on substituoitu), alkyylioksikarbonyyliamino-, ureido-, alkyyliureido-, dialkyyliureidoradikaalilla

d) yleisen kaavan (XXXIX a tai XXXIX b) mukainen radikaali,

e) hydroksi-iminoalkyyli- tai alkyylioksi-iminoradikaali:

saattamalla alkyylioksalaatti reagoimaan seuraavan kaavan yleisen mukaisen tiosemikarbatsidin kanssa:



jossa kaavassa $R^{\vee}$ tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty), ja läsnä on alkalialkoholaattia, esim. natriumetylaattia tai -metylaattia, tai kalium-t-butylaattia, jolloin sovelletaan menetelmää, jonka ovat selittäneet M. Pesson ja M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France (1979) 1590.

Ei ole aivan välttämätöntä puhdistaa saatua yhdistettä (eikä vapauttaa suojattuja radikaaleja) yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi tästä yhdisteestä.

Yleisen kaavan (XLI) mukaisia tiosemikarbatsidia voidaan valmistaa soveltamalla menetelmiä, jotka ovat selittäneet K. A. Janssen ja kumpp., Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), tai soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet Y. Kazarov ja J.Y. Potovskiĭ Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), jolloin on huomattava, että symbolin $R^{\vee}$ sisältäessä aminoradikaalin, on tämä viimeksi mainittu suojattu.

Aminoradikaali suojataan ja suojaradikaali poistetaan soveltamalla tavanomaisia menetelmiä, jotka eivät vaikuta molekyylin muuhun osaan. Käytetään erikoisesti p-butoksikarbonyyliryhmää, joka voidaan poistaa hapon avulla hydrolysoimalla.

- Kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan: alkyyli-, allyyli- tai alkyylioksialkyyli- radikaalilla, alkyyliradikaalilla (jossa on 1-4 hiiliatomia), ja joka puolestaan on substituoitu edellä kohdassa a) määritellyllä tavalla (lukuunottamatta tiatsolidinyyli-2-radikaalia),

radikaalilla, joka on määritelty edellä kohdassa c),

tai alkyylioksi-iminoalkyyli- radikaalilla:

soveltamalla jotain niistä menetelmistä, jotka M. Pesson ja M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970); ovat selittäneet,

- kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substi-

tuoitua 1-asemaan tiatsolidinyyli-2-alkyyylillä tai hydroksi-imino-alkyyylillä: saattamalla vastaavasti systeamiini ("cysteamine") tai hydroksyyliamiini reagoimaan dialkyylioksi-alkyyli-1-merkaptio-5-triatsoli-1,3,4:n kanssa, joka voidaan valmistaa soveltamalla menetelmää, jonka on selittäneet M. Kanoaka, J. Pharma. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), jolloin lähtöyhdisteenä käytetään dialkyylioksi-alkyyli-4-tiosemikarbatsidia,

- kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan dihydroksi-2,3-propyyylillä tai di-hydro-1,3-propyyli-2:lla, (joka mahdollisesti on suojattu syklisenä asetaalina), tai R tarkoittaa yleisen kaavan (XXXIX a tai XXXIX b) mukaista radikaalia: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt M. Kanoaka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955),

- kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3, joka on substituoitu 4-asemaan tai alkylioksi-karbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan asyylioksi-alkyyylillä (joka mahdollisesti on substituoitu): asyloimalla vastaavasti diokso-5,6-hydroksialkyyli-4-merkaptio-3-tetrahydro-1,4,5,6-triatsiini-1,2,4:ä alkylioksi-karbonyyli-2-hydroksialkyyli-1-merkaptio-5-triatsoli-1,3,4:ä tai hydroksialkyyli-1-merkaptio-5-triatsoli-1,3,4:ä joiden merkaptoradikaali on ennalta suojattu (esim. tavalla, jonka ovat selittäneet C.G. Kruse ja kumpp., Tet. Lett. 1725 (1976), tai soveltamalla mitä tahansa ennestään tunnettua menetelmää alkoholin asyloimiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen merkaptoryhmä vapautetaan happamassa väliaineessa,

- kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3, joka on substituoitu 4-asemaan tai alkylioksi-karbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai triatsol-1,3,4-yyli-5-, joka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyylillä tai alkyliaminoalkyyylillä: vapautetaan vastaavan yhdisteen amiinifunktio, joka on suojattu esim. t-butosikarbonyyliryhmällä,

- kun R on diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali, joka on substituoitu 4-asemaan alkylioksi-karbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5, tai triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, jotka on substituoitu 1-asemaan sulfoaminoalkyyylillä: käytetään

lähtöyhdisteenä vastaavaa yhdistettä, joka on substituoitu t-butoksikarbonyyliaminoalkyyli-1,4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3- tai alkyyli-1-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali: soveltamalla BE-patentissa 847 237 selitettyä menetelmää,

- kun R on dialkyyli-1,4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3- tai alkyyli-1-diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaali: soveltamalla BE-patentissa 830 455 selitettyä menetelmää,

- kun R on alkyyli-2-diokso-5,6-tetrahydro-1,2,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3- tai alkyyli-1-alkyylioksikarbonyyli-3-triatsol-1,2,4-yyli-5-radikaali, soveltamalla menetelmää, jonka ovat selittäneet M. Pesson ja M. Antoine, C.R. Acad. Sci., Ser C, 267, 25, 1726 (1968),

- kun R on triatsol-1,2,3-yyli-5-radikaali: soveltamalla menetelmää, joka on selitetty FR-patenttihakemuksessa 2 215 942,

- kun R on triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt M. Kanoaka, J. Pharm. Soc. Jap. 75, 1149 (1955),

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka mahdollisesti on substituoitu alkyyylillä, alkyylioksilla, alkyyliitiolla, alkyyli-sulfonyylillä, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, tai asyyliaminolla: soveltamalla BE-patentissa 830 821 selitettyjä menetelmiä,

kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu hydroksialkyyylillä, aminoalkyyylillä, alkyyliaminoalkyyylillä tai dialkyyliaminoalkyyylillä: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 446 254 selitettyä menetelmää,

- kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu karboksialkyyli-1,4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalilla: soveltamalla DE-patentissa 1 953 861 selitettyä menetelmää,

- kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu trifluorimetyyli-1,4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 162 575 selitettyä menetelmää,

- kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu karboksiradikaalilla: soveltamalla JP-patenttihakemuksessa 77 48666 selitettyä menetelmää,

- kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu asyyliaminoalkyyli-radikaalilla: soveltamalla JP-patenttihakemuksessa 76 80857 selitettyä menetelmää,

- kun R on tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu hydroksialkyyli-radikaalilla: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt G. Nannini, *Arz. Forsch.* 27, (2) 343 (1977),

- kun R on tiadiatsol-1,2,4-yyli-5-radikaali, joka on substituoitu alkyyli- tai alkyylioksilla: soveltamalla DE-patenttihakemuksessa 2 806 226 selitettyä menetelmää, tai menetelmää, joka on selitetty julkaisussa *Chem. Ber.* 90, 184 (1957),

kun R on oksadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaali, joka on selitetty yleisen kaavan (XXXVIII) määritelmän kohdassa 8a/: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.* 4811 (1952),

kun R on oksatsolyyli-2- tai alkyyli-4-oksatsolyyli-2-radikaali: soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt C. Bradsher, *J. Org. Chem.* 32, 2079 (1967),

kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka mahdollisesti on substituoitu 1-asemaan alkyyli- tai hydroksialkyyli- tai fenyyli-: soveltamalla BE-patentissa 830 821 selitettyjä menetelmiä,

- kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka 1-asemaan on substituoitu alkyylioksialkyyli-: lisäämällä natriumatsotidia isotiosyanatoalkyylioksialkyyliin, jolloin reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, esim. etanolissa, ja käytetään reaktio-seoksen palautustislämpötilaa.

Isotiosyanatoalkyylioksialkyyliä voidaan valmistaa soveltamalla menetelmä, jonka ovat selittäneet E. Schmidt ja kumpp., *Chem. Ber.* 73 286 (1940),

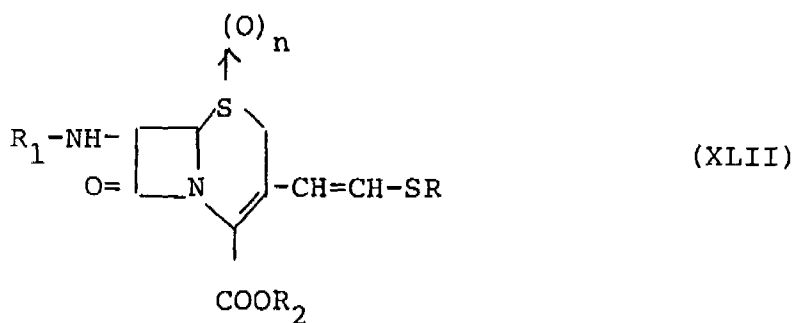
- kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan karboksialkyyli-radikaalilla: soveltamalla BE-patentissa 858 112 selitettyä menetelmää,

- kun R on tetratsolyyli-5-radikaali, joka on substituoitu 1-asemaan sulfoalkyyli-radikaalilla, soveltamalla menetelmää, joka on selitetty BE-patentissa 856 498 tai menetelmää, jonka ovat selittäneet D.A. Berges ja kumpp., *J. Het. Chem.* 15, 981 (1978),

jolloin on huomattava, että siinä tapauksessa, että R sisältää hydroksi- tai hydroksi-iminoalkyyli-substituentin, on alkoholi tai oksiimi mahdollisesti suojattava esim. tetrahydropyranyyliryhmällä.

II^O - Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalo-
losporiineja, jossa kaavassa R ei sisällä yleisen kaavan (XXXIX c)
mukaista substituenttia, voidaan myös valmistaa seuraavasti:

Saatetaan yleisen kaavan (XL) mukainen tioli (tai jokin sen
alkalisuola tai maa-alkalisuola) reagoimaan yleisen kaavan (I) mukai-
sen yhdisteen tai isomeeriseoksen kanssa [kuten kohdassa II] - on
määriteltä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
jossa kaavassa R₁ on vetyatomi, tai jossa R₁ on vetyatomi ja R₂:lla
on vastaava määritelmä, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollises-
ti pelkistetään (kun n = 1) ja symbolin R suojaradikaalit mahdolli-
sesti poistetaan seuraavan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen valmis-
tamiseksi

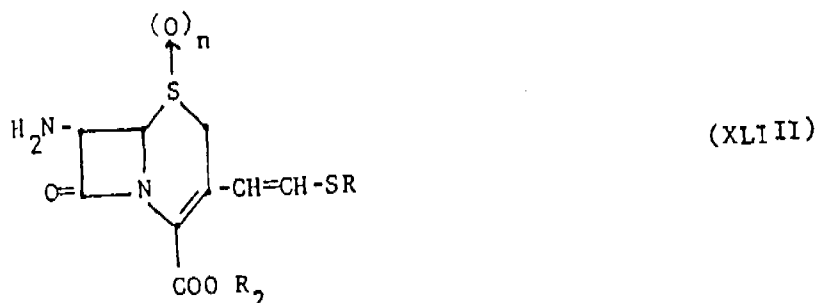


[jossa kaavassa n tarkoittaa samaa kuin edellä on määriteltä,
R₁ ja R₂ tarkoittavat kuten kohdassa II] - on määriteltä, ja R on
määriteltä vastaavasti.

Reaktio suoritetaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty
yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi yleisen
kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä ja yleisen kaavan (XL) mukaises-
ta tiolista.

On huomattava, että tiolin radikaali R on (tapauksesta riip-
puen) suojattu, kuten edellä on selitetty, ja että suojaradikaalit
voidaan poistaa edellä selitetyissä olosuhteissa. On kuitenkin
edullisempaa säilyttää suojaryhmät kunnes on saatu yleisen kaavan
(XXXVIII) mukainen yhdiste.

Valmistetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste:



jossa kaavassa R , R_2 ja tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, poistamalla yleisen kaavan (XLII) mukaisesta yhdisteestä radikaali R_1 siinä tapauksessa, että tämä radikaali R_1 tarkoittaa muuta kuin vetyatomia, ja poistamalla mahdollisesti samanaikaisesti tämän yhdisteen suojaradikaalit R_1 ja R_2 .

Reaktio suoritetaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 on vetyatomi.

Tällöin valmistetaan yleisen kaavan (XXXVIII) mukainen tiovinyyli-3-kefalosporiini, jossa kaavassa R , R_1^O ja R_2^O tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, asyloimalla yleisen kaavan (XLI II) mukainen amino-7-kefalosporiini seuraavan yleisen kaavan mukaisen hapon avulla



jossa kaavassa R_1^O , joka tarkoittaa samaa kuin edellä on määritetty, mahdollisesti on suojattu siinä tapauksessa, että se sisältää radikaaleja, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti reaktioon, tai tämän hapon reaktiivisen johdannaisen avulla olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXIII) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä, minkä jälkeen saatu oksipelkistetään (kun $n = 1$) ja poistetaan suojaradikaalit.

On huomattava, että

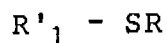
- eräissä radikaaleissa R esiintyvät amino- tai alkyylia-minoradikaalit on suojattava, ja että

- radikaaleissa R olevat karboksi-, hydroksi-, formyylitai asyylialkyyli-radikaalit voidaan suojata.

Radikaalien suojaus ja suojaradikaalien poistaminen suoritetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

On myös huomattava, että kun R sisältää hydroksi-, sulfo-, sulfinyyli- tai sulfonyylisubstituentin, käytetään edullisesti yleisen kaavan (XLIII) mukaista yhdistettä, jossa $n = 0$.

III^o/ - yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R ei sisällä yleisen kaavan (XXXIX c) mukaista substituenttia, voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukainen tioloesteri



(XLV)

jossa kaavassa R'_1 joko tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, tai on määritelty kuten R_1 kohdassa b/-, ja R on määritelty kuten edellä [edellyttäen, että kun R sisältää amino- tai alkyyliaminosubstituentin, on tämä suojattu; kun R sisältää hydroksi- tai karboksisubstituentin, on tämä vapaa tai suojattu, ja kun R sisältää formyylitai asyylialkyyli-substituentin, on tämä suojattu yleisen kaavan (XXXIX a tai XXXIX b) mukaisena asetaalina], reagoimaan yleisen kaavan (I) mukaisen amino-7-kefalosporiinin kanssa, jossa kaavassa R_1 on vetyatomi, ja R_2 on määritelty vastavasti, minkä jälkeen saatu sulfoksidi pelkistetään, kun $n = 1$, ja tapauksesta riippuen suojaradikaalit poistetaan.

On myös huomattava, että ne radikaalit R'_1 , jotka sisältävät ryhmän, joka voi haitallisesti vaikuttaa reaktioon, on ennalta suojattu. Sama koskee oksiimia, kun R'_1 tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_5 on vetyatomi.

Käytetään myös edullisesti sellaista yhdistettä, jossa R'_1 ei sisällä halogenoitua substituenttia.

Siinä tapauksessa, että R sisältää hydroksi-, sulfo-, sulfinyyli- tai sulfonyylisubstituentin, käytetään samalla tavoin kuin edellä selitetyissä menetelmissä edullisesti yleisen kaavan (I) mukaista sellaista yhdistettä, jossa $n = 0$.

Suojaradikaalit suojataan ja poistetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

Tioliesterin ja yleisen kaavan (I) mukaisen amino-7-kefalosporiinin välinen reaktio tapahtuu yleensä happoasitovan yhdisteen, kuten orgaanisen emäksen ollessa läsnä ja varsinkin pyridiinin tai yleisen kaavan (XVII) mukaisen teritäärisen orgaanisen emäksen, varsinkin trietyyliamiinin, N,N-di-isopropyyli-N-etyyliamiinin, dietyylifenyyliamiinin tai N-metyylimorfoliinin ollessa läsnä.

Reaktio suoritetaan sopivasti orgaanisessa liuottimessa, kuten amidissa (esim. dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa), eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa), klooratussa liuottimessa (esim. kloroformissa, metyleenikloridissa), ketonissa (esim. asetonissa) tai nitriilissä (esim. asetonitriilissä), tai näiden liuottimien seoksessa. Reaktio voidaan myös suorittaa siten, että jossain edellä mainitussa liuottimessa on alkali-bikarbonaattia, ja mahdollisesti myös on vettä.

Reaktiolämpötila on rajoissa -20°C ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila. Reaktio suoritetaan mahdollisesti typpiatmosfäärissä.

S-oksidi pelkistetään edellä selitetyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (XLV) mukaisia tioloestereitä voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan happo tai tämän hapon johdannainen



reagoimaan yleisen kaavan (XL) mukaisen tiolin kanssa (tai tämän tiolin alkalisuolan tai maa-alkalisuolan kanssa), minkä jälkeen suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Yleisessä kaavassa (XLIV a) R' tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_4 ja R_5 ovat muuta kuin vetyä, tai R'_1 on määritelty kuten R_1 kohdassa b/.

On huomattava, että symbolien R'_1 ja R amino- tai alkyyli-aminosubstituentit on suojattu, ja että hydroksi- tai karboksi-substituentit ovat vapaat tai suojatut.

On myös huomattava, että radikaali R on suojattu asetaali-muotona, kun halutaan valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R sisältää formyyl- tai asyylialkyyli-radikaalin.

Reaktio suoritetaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi yleisen kaavan (XXIV) mukaisesta yhdisteestä ja yleisen kaavan (XXIV) mukaisesta reaktiivisesta esteristä.

Haluttaessa valmistaa yhdistettä, jossa R sisältää karboksi- tai sulforadikaalin, saatetaan sopivasti hapon R'_1OH reaktiivinen johdannainen reagoimaan vastaavan tiolin kanssa.

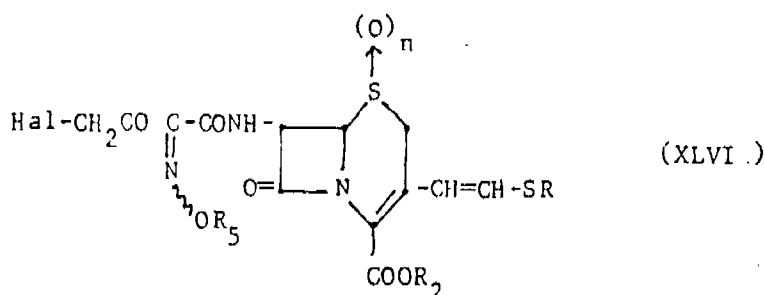
Haluttaessa valmistaa tioloesteriä, jossa R'_1 on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali, kuten on määritelty radikaalin R'_1O yhteydessä, voidaan aminotiatsolin suojaava t-butoksikarbonyyli-radikaali poistaa vedettömässä happoväliaineessa suoritettun reaktion avulla. Tällöin käytetään edullisesti fluorietikkahappoa, ja reaktiolämpötila on $0-20^{\circ}C$. Oksiimin suojaava trityyliradikaali voidaan poistaa asyloimalla, esim. käyttämällä vedetöntä trifluori-etikkahappoa.

Tioloesterin hydroksisubstituentin suojaava trityyliryhmä poistetaan tapauksesta riippuen olosuhteissa, jotka yllä on selitetty oksiimin vapauttamisen yhteydessä.

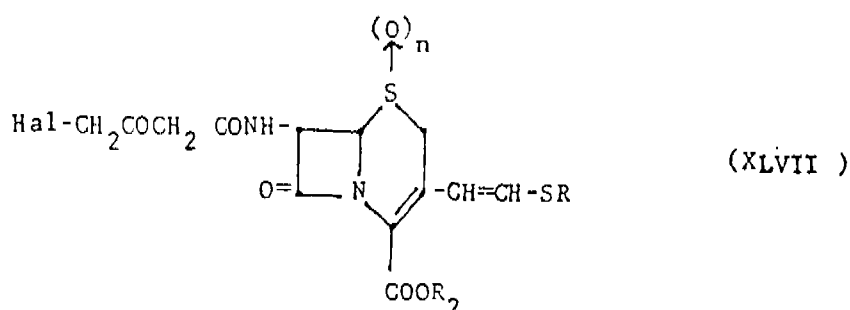
Suojaryhmät poistetaan sopivasti vasta sen jälkeen, kun on suoritettu tioloesterin ja yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen välinen reaktio siinä tapauksessa, että R_1 on vetyatomi.

IV^O- Yleisen kaavan (XXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R'_1O tarkoittaa yleisen kaavan (II) mukais- ta radikaalia, (kuten edellä on määritelty, lukuunottamatta että R_5 ei tarkoita vinyyli- radikaalia), ja R ei sisällä yleisen kaavan (XXXIX c) mukaista substituenttia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Valmistetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa R_5 ja R tarkoittavat samaa kuin yllä on määritelty, ja R_2 , Hal ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, käyttämällä lähtöyhdisteenä yleisen kaavan (XLIII) mukaista yhdistettä tai seuraavan yleisen kaavan mukaista yhdistettä



[Jossa kaavassa Hal, R₂ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on selitetty ja R tarkoittaa samaa kuin yllä on selitetty], sovelta-
malla menetelmiä, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXXII)
mukaisen yhdisteen valmistuksen yhteydessä.

Valmistettaessa yleisen kaavan (XLVI) mukaista yhdistettä yleisen kaavan (XLIII) mukaisesta yhdisteestä, suojataan radikaali R tätä ennen siinä tapauksessa, että se sisältää amino- tai alkyylia-minoradikaalin, kun taas radikaali R on vapaa tai suojattu siinä tapauksessa, että se sisältää hydroksi-, karboksi-, formyyl- tai asyylialkyyli-radikaalin.

Valmistettaessa yleisen kaavan (XLVI) mukaista yhdistettä yleisen kaavan (XLVII) mukaisesta yhdisteestä, suojataan radikaali R ennalta siinä tapauksessa, että se sisältää amino-, alkyyliamino- tai formyyliradikaalin, kun taas R on vapaa tai suojattu siinä tapauksessa, että se sisältää hydroksi-, karboksi- tai asyylialkyyli- tai formyyliradikaalin.

Suojaradikaalit suojataan ja poistetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

Saatetaan yleisen kaavan (XXXI) mukainen tiokarbamidi reagoimaan yleisen kaavan (XLVI) mukaisen yhdisteen kanssa olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä, jolloin lähtöaineena käytetään yleisen kaavan (XXXII) mukaisia yhdisteitä, minkä jälkeen saat- sulfoksidi tapauksesta riippuen pelkistetään ja suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa R sisältää formyylialkyylia- tai asyylialkyyli- radikaalin, voidaan tämä radikaali suojata yleisen kaavan (XXXIX a) tai XXXIX b) mukaisten radikaalien asetaalimuotona, kuten edellä on määritetty.

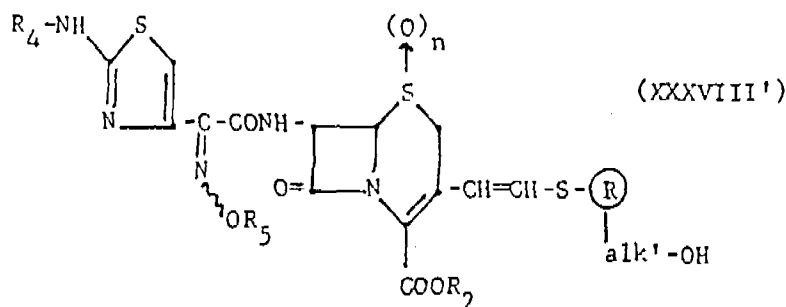
Sulfoksidi pelkistetään ja suojaradikaalit poistetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (XLVII) mukainen kefalosporiini voidaan valmistaa yleisen kaavan (XLVI) mukaisesta kefalosporiinista suorittamalla reaktio yleisen kaavan (XL) mukaisen tiolin kanssa, jolloin sovelletaan yleisen kaavan (XLI) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä selitettyä menetelmää.

V^O - Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan tai triatsol-1,2,4-yyli-5- tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan alkyyliradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu karbamyylioksi- tai asyylioksiryhmällä, (jonka asyyliosaa mahdollisesti on substituoitu amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoradikaalilla), ja symboleilla R_1^O ja R_2^O on vastaavat määritelmät, jotka

ovat yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisen yhdisteen funktionaalisia johdannaisia, jossa kaavassa R on radikaali

- (R)-alk'-OH, joka on valittu diokso-5,6-hydroksialkyyli-4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3:n, hydroksialkyyli-1-triatsol-1,3,4-yyli-5:n tai alkyylioksikarbonyyli-2-hydroksialkyyli-1-triatsol-1,3,4-yyli-5:n joukosta, ja R_1^O ja R_2^O tarkoittavat samaa kuin yllä on määritelty, voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisesta yhdisteestä



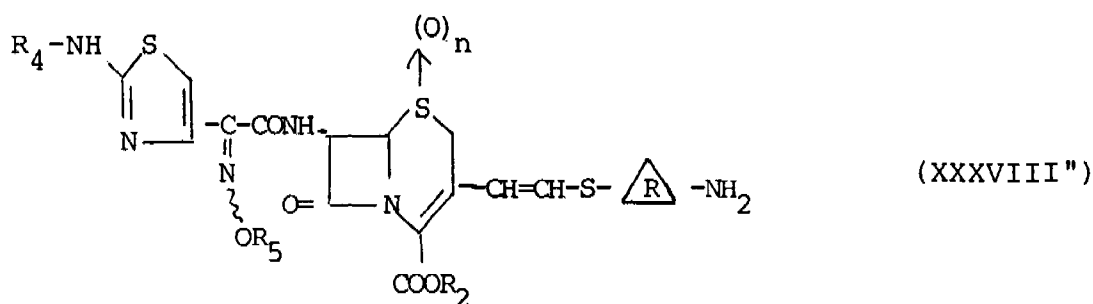
(jossa kaavassa R_4 , R_5 , R_2 , (R)-alk'-OH, ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että R_4 ei tarkoita vetyatomia), soveltamalla mitä tahansa ennestään tunnettua menetelmää esterin tai karbamaatin valmistamiseksi alkoholista molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen mahdollisesti saatu sulfoksidi pelkistetään ja suoaradikaalit poistetaan.

Esteröiminen suoritetaan lämpötilassa, joka on rajoissa -50°C ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila, varsinkin kondensoimalla hapon anhydridi (tai sen toinen reaktiivinen johdannainen, esim. halogenidi) inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa), klooratussa liuottimessa (esim. metyleenikloridissa), tai näiden liuottimien seoksessa, jolloin läsnä on tyypiemästä, esim. pyridiiniä, dimetyyliamino-4-pyridiiniä, tai trialkyyliamiinia (trietyyliamiinia) tai emäksistä kondensoimisyhdistettä (esim. natriumbikarbonaattia), minkä jälkeen

tapauksesta riippuen saatu S-oksidi pelkistetään ja suojaryhmät poistetaan soveltamalla edellä selitettyjä menetelmiä.

Karbamaatti voidaan valmistaa soveltamalla mitä tahansa tunnettua menetelmää, joka ei vaikuta molekyylin muuhun osaan. Reaktio suoritetaan erikoisesti kloorisulfonyyli-isosyanaatin tai triklooriasetyylin avulla inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa tai asetonitriilissä, jolloin lämpötila on rajoissa $-80 - 20^{\circ}\text{C}$, minkä jälkeen suojaryhmät poistetaan.

VI^o/ - Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan tai triatsol-1,3,4-yyli-5- tai alkylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan alkyyliradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu sulfoamino-, alkyylisulfonyyliamino-, sulfamyylamino-, asyyliamino-, (jonka asyyliosaa mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, aminolla, alkyyliaminolla tai dialkyyliaminolla) alkylioksikarbonyyliamino-, ureido-, alkyyliureido- tai dialkyyliureidoradikaalilla, tai R tarkoittaa tiadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu asyyliamino- tai asyyliaminoalkyyliradikaalilla, tai tarkoittaa oksadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu asyyliaminoalkyyliradikaalilla, tai tarkoittaa tetratsolyyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan alkyyliradikaalilla, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu asyyliamino-, sulfamyylamino-, sulfoamino-, ureido-, alkyyliureido- tai dialkyyliureidoradikaalilla, ja symboleilla R_1^{O} ja R_2^{O} on vastaavat määritelmät, jotka kaikki valmistettavat kefalosporiinit ovat vastaavan amiinin funktionaalisia johdannaisia, voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisesta yhdisteestä



jossa kaavassa R_4 , R_5 , R_2 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, lukuunottamatta että R_4 ei tarkoita vetyatomia, ja $\triangle R$ - NH_2 tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan triatsol-1,3,4-yyli-5- tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyli-radikaalilla, jonka alkyylisosassa on 2-4 hiiliatomia, tai tiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu amino- tai aminoalkyyli-radikaalilla, tai oksadiatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu aminoalkyyli-radikaalilla, tai tetratsolyyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan aminoalkyyli-radikaalilla, jonka alkyylisosassa on 2-4 hiiliatomia, jolloin sovelletaan mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää amidi-, sulfamidikarbamaatti- tai karbamidi-funktion muodostamiseksi molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen tapauksesta riippuen sulfoksidi pelkistetään ja suojaryhmät poistetaan.

On huomattava, että niitä yhdisteitä, joissa on sulfo-, sulfonyyli- tai sulfamyyli-ryhmä, valmistetaan edullisesti yleisen kaavan (XXXVII") mukaisesta yhdisteestä, jossa kaavassa $n = 0$.

Haluttaessa valmistaa yhdistettä, jonka radikaali R sisältää amino- tai hydroksiryhmän, on nämä radikaalit suojattava käytetyssä reaktiivisessa yhdisteessä. Siinä tapauksessa, että R_5 tarkoittaa vetyatomia, on myös oksiimi suojattava.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa radikaali R sisältää alkyylisulfonyyli-amino-, sulfamyyliamino-, asyyliamino-, (substituoitu tai ei), alkyylioksikarbonyyliamino- tai dialkyyliureidosubstituentin, suoritetaan reaktio edullisesti saattamalla vastaavasti kloorisulfonyyli-johdannainen, happokloridi, kloroformiaatti tai vastaavan dialkyylisulfonyyli-karbamyylin kloridi reagoimaan olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXV) mukaisen happokloridin ja yleisen kaavan (XXIV) mukaisen amino-7-kefalosporiinin välisen reaktion yhteydessä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa radikaali R sisältää sulfoamino-, alkyylisulfonyyli-amino- tai asyyliaminosubstituentin (substituoitu tai ei), voidaan reaktio suorittaa vastaavan hapon anhydridin avulla olosuhteissa,

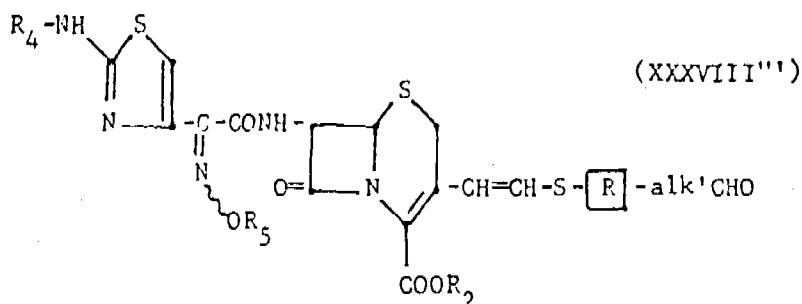
jotka edellä on selitetty kohdassa, jossa yleisen kaavan (XXV) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan anhydridinä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R sisältää asyyliaminoradikaalin (substituoitu tai ei), voidaan myös vastaava happo saattaa reagoimaan reaktio-olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXV) hapon käyttämisen yhteydessä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R sisältää ureido- tai alkyyliureidoradikaalin, saatetaan joko alkali-isosyanaatti tai alkyyli-isosyanaatti reagoimaan yleisen kaavan (XXXVIII") mukaisen yhdisteen kanssa orgaanisen yhdisteen vesiliuoksessa tai orgaanisessa väliaineessa (esim. tetrahydrofuraanissa), jolloin lämpötila on 20 - 60°C.

Pelkistäminen ja suojaradikaalien poistaminen suoritetaan edellä selitetyissä olosuhteissa.

VII⁰/ - Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R tarkoittaa diokso-5,6-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-radikaalia, joka on substituoitu 4-asemaan tai triatsol-1,3,4-yyli-5- tai alkyylioksikarbonyyli-2-triatsol-1,3,4-yyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan tiatsolidinyyli-2-alkyyli-radikaalilla, yleisen kaavan (XXXIX c) mukaisella radikaalilla, tai hydroksi-iminoalkyyli- tai alkyylioksi-iminoalkyyli-radikaalilla, jonka iminoalkyyliosassa on 1-5 hiiliatomia, tai R tarkoittaa tetrratsolyyli-5-radikaalia, joka on substituoitu 1-asemaan hydroksi-iminoalkyyli- tai alkyylioksi-iminoalkyyli-radikaalilla, jonka iminoalkyyliosassa on 1-5 hiiliatomia, ja symboleilla R⁰₁ ja R⁰₂ on vastaavat määritelmät, jotka kefalosporiinit ovat yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisen yhdisteen additiojohdannaisia, jossa kaavassa R tarkoittaa jotain yllä mainittua heterosykliä, joka on substituoitu formyylialkyyli-radikaalilla (tai sen hydratoidulla muodolla), voidaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisesta yhdisteestä



jossa kaavassa R_2 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, ja $-\boxed{R}-\text{alk}'-\text{CHO}$ tarkoittaa diokso-5,6-formyylialkyyli-4-tetrahydro-1,4,5,6-triatsin-1,2,4-yyli-3-, formyylialkyyli-1-triatsol-1,3,4-yyli-5-, alkylioksikarbonyyli-2-formyylialkyyli-1-triatsol-1,3,4-yyli-5- tai formyylialkyyli-1-tetratsolyyli-5-radikaalia, lisäämällä vastaavasti systeamiinia, alkoholia, hydroksyyliamiinia tai alkylioksiamiinia ja soveltamalla tunnettuja menetelmiä additiojohdannaisten valmistamiseksi, joissa on karbonyloidut funktiot, minkä jälkeen suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa, ja lämpötilassa, joka on rajoissa 20°C ja reaktioseoksen palautustislauslämpötila.

Orgaaniset liuottimet valitaan yhdisteiden liukoisuuden perusteella. Käytettäessä yleisen kaavan (XXXVIII'') mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R_4 ja R_2 tarkoittavat muuta kuin vetyä, käytetään edullisesti sellaisia liuottimia kuin tetrahydrofuraania, asetonitriiliä, alkoholeja, ketoneja. Käytettäessä yleisen kaavan (XXXVIII'') mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R_4 ja R_2 tarkoittavat vetyatomeja, suoritetaan reaktio edullisesti sellaisissa liuottimissa, kuten esim. pyridiinissä, dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (XXXVIII) mukaista yhdistettä, jossa kaavassa radikaali R sisältää yleisen kaavan (XXXIX c) mukaisen substituentin, suoritetaan reaktio happamassa väliaineessa.

VIII^o/ - Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia tiovinyyli-3-kefalosporiineja, jossa kaavassa R_2^O tarkoittaa yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_8 ja R_9 tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä, voidaan myös valmistaa esteröimällä yleisen kaavan (XXXVIII) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_2^O tarkoittaa vetyatomia, ja jonka amiinifunktio on etukäteen suojattu, soveltamalla mitä tahansa sinänsä tunnettua menetelmää esterin valmistamiseksi haposta molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta.

Reaktio suoritetaan erikoisesti olosuhteissa, jotka edellä on selitetty yleisen kaavan (XXII) tai (XXIV) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä, joissa kaavoissa R_2 tarkoittaa yleisen kaavan (V) mukaista radikaalia.

Yleisten kaavojen (I), (XVI), (XVIII), (XXXII), (XXXVI), (XXXVIII), (XLII), (XLIII), (XLVI) tai (XLVII) mukaisten yhdisteiden isomeerit voidaan erottaa kromatografoimalla tai kiteyttämällä.

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä ja yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisia yhdisteitä voidaan mahdollisesti puhdistaa fysikaalisin menetelmin, esim. kiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Yleisen kaavan (I) mukaiset uudet yhdisteet, joissa on aminoradikaali, voidaan muuttaa happoadditiosuoloiksi. Selitettyjä menetelmiä sovellettaessa saadaan yhdisteet mahdollisesti trifluori-asetaatina, paratolueenisulfonaattina tai muurahaishapon solvaattina. Suoloinaan saadut yhdisteet voidaan vapauttaa ja muuttaa toisten happojen suoloiksi soveltamalla tavanomaisia menetelmiä.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät karboksiradikaalin, voidaan myös muuttaa metallisuoloiksi tai additiosuoloiksi orgaanisten typpiemästen avulla soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä. Näitä suoloja voidaan valmistaa saatamalla metalliemäs (esim. alkali- tai maa-alkaliemäs I tai amiini reagoimaan yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen kanssa, sopivassa liuottimessa, esim. alkoholissa, eetterissä tai vedessä, tai suorittamalla vaihtoreaktio orgaanisen hapon suolan kanssa. Muodostunut suola saostuu sen jälkeen kun sen liuos mahdollisesti on konsentroidu, ja suola erotetaan suodattamalla tai dekanttoimalla.

Suolojen esimerkkeinä mainittakoon alkalimetallisuolat (esim. kalium-, natrium- tai litiumsuolat) tai maa-alkalimetallisuolat, typpiästen suolat (dimetyyliamiini-, dietyyliamiini-, di-isopropyliamiini-, disykloheksyyliamiini-, N-etyylipiperidiini- ja N-metyylimorfoliinisuolet), ja mineraalihappojen additiosuolet (esim. kloorihydraatit tai bromihydraatit), tai orgaanisten happojen suolat (formiaatit, trifluoriasetaatit, p-tolueenisulfonaatit, naftaleenisulfonaatit tai oksalaatit).

Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisilla kefalosporiinijohdannaisilla, jotka on määritelty kohdassa α), ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on erikoisen mielenkiintoisia bakteereja vastustavia ominaisuuksia. Niillä on huomattava aktiviteetti "in vitro" ja "in vivo" gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin taudinaiheuttajiin.

"In vitro" ne ovat osoittautuneet tehokkaiksi, kun konsentraatio on $0,5-15 \mu\text{g}/\text{cm}^3$, sellaisiin stafylokokkikantoihin, jotka ovat herkkät penisilliinille G (*Staphylococcus aureus* Smith), kun konsentraatio on $1-30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ sellaisiin stafylokokkikantoihin, jotka ovat herkkät penisilliinille G (*Staphylococcus aureus* MB 9), kun konsentraatio on $0,001 - 1 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ bakteeriin E *Escherichia coli* (kanta Monod), ja kun konsentraatio on $0,06 - 30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$, bakteeriin *Klebsiella pneumoniae*. Eräät niistä ovat lisäksi osoittautuneet aktiivisiksi, kun konsentraatio on $0,01-30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$, bakteeriin *Proteus morganii*, ja kun konsentraatio on $0,1-30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$, bakteeriin *Enterobacter aerogenes*.

"In vivo" ne ovat osoittautuneet tehokkaiksi hiirien kokeellisesti aiheutettuihin tartuntoihin bakteerilla *Staphylococcus aureus* Smith (joka on herkkä penisilliinille G) kun annos on $0,2-15 \text{ mg/kg/päivä}$ ihonalaisesti annettuina, ja bakteeriin *Escherichia coli* (kanta Monod), kun annokset ovat $0,001-10 \text{ mg/kg/päivä}$ ihonalaisesti annettuina.

Yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisten yhdisteiden DL_{50} on rajoissa $1,5 \text{ g/kg}$ ja yli $2,5 \text{ g/kg}$ ihonalaisesti hiirille annettaessa.

Yleisen kaavan (XXXVIII) kefalosporiinijohdannaiset, kuten kohdassa β) on määritelty, on bakteereita vastustavien ominaisuuksiensa suhteen tai väliaineina antibioottisten aineiden valmistami-

seksi selitetty US-patentissa 4 065 620.

Erikoisen mielenkiintoisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

- a) symboli R_1 tarkoittaa
 - vetyatomia
 - yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia,
 - trityyliradikaali
 - yleisen kaavan (III) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_6 on alkyyli- tai aryyli- radikaali, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia (ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyli- tai fenoksyyliradikaalilla), tai

- yleisen kaavan (IV) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_7 on haarautunut ei substituoitu alkyyli- tai aryyli- radikaali, ja R_2 tarkoittaa vetyatomia, bentshydryyli- tai p-nitrobentsyyli- tai p-nitrobentsyyli- radikaalia, tai

- b) symboli R_1 tarkoittaa
 - yleisen kaavan (VI) mukaista radikaalia, jossa kaavassa Q on vetyatomi ja Ar on tienyyli- tai aryyli- radikaali, tai
 - yleisen kaavan (VIII) mukaista radikaalia, jossa kaavassa Ar on fenyyli- tai aryyli- radikaali ja B on aminoaradikaali (joka mahdollisesti on suojattu alkyylioksidikarbonyyliryhmällä),

symboli R_2 tarkoittaa vetyatomia, bentshydryyli- tai p-nitrobentsyyli- tai aryyli- radikaalia,

ja symboli R_3 tarkoittaa yleisen kaavan (X) tai (XI) mukais- ta radikaalia, joissa kaavoissa R'_3 on alkyyli- tai fenyyli- radikaali, joka on substituoitu alkyyli- tai aryyli- radikaalilla, ja

R''_3 tarkoittaa samaa kuin R'_3 tai asyylimetyyli- tai aryylimetyyli- radikaalia, ja $n = 0$ tai 1.

Näiden yhdisteiden joukosta käytetään erikoisen edullisesti niitä yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa

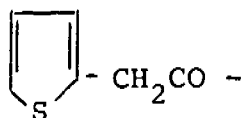
- a) symboli R_1 tarkoittaa
 - vetyatomia,
 - yleisen kaavan (II) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai suojaradikaali, esim. trityyli, ja R_5 on alkyyli-, vinyyli- tai syaanometyyli- tai aryyli- radikaali,
 - trityyliradikaalia,
 - yleisen kaavan (III) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_6 tarkoittaa fenoksyalkyyliä, jonka alkyyliosassa on 1 tai 2 hiili-

atomia, tai

- yleisen kaavan (IV) mukaista radikaalia, jossa kaavassa R_7 on haarautunut substituoimaton alkyyli-radikaali, ja symboli R_2 tarkoittaa vetyatomia tai bentshydryyli- tai p-nitrobentsyyli-radikaalia, tai

b) symboli R_1 tarkoittaa

- seuraavan kaavan mukaista radikaalia



- yleisen kaavan (VIII) mukaista radikaalia, jossa kaavassa Ar on fenyyli-radikaali ja B on amino- tai t-butoksykarbonyyliamino-radikaali,

symboli R_2 on määriteltä kuten yllä kohdassa a), ja

symboli R_3 tarkoittaa yleisen kaavan (X) tai (XI) mukaista radikaalia, joissa kaavassa R'_3 on tosyyli- tai metyyli-radikaali ja R''_3 on metyyli-radikaali, joka mahdollisesti on substituoitu asetyyli-radikaalilla, ja $n = 0$ tai 1.

Aivan erikoisen edullisia ovat:

- bentshydryylioksykarbonyyli-2-t-butoksykarbonyyliamino-7-okso-8-(tosyylioksi-2-vinyyli)-3-tia-5-atsa-1-bisyklo-[4.2.0]-okteeni-2, muoto E,

- bentshydryylioksykarbonyyli-2-t-butoksykarbonyyliamino-7-okso-8-(tosyylioksi-2-vinyyli)-3-tia-5-atsaplbisyklo-[4.2.0]-okteeni-2, muoto Z,

- bentshydryylioksykarbonyyli-2-[metoksi-imino-2-(trityyli-amino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetamido]-7-okso-8-tosyylioksi-2-vinyyli-3-tia-5-atsa-1-bisyklo-[4.2.0]-okteeni-2-, syn-isomeeri, muoto E,

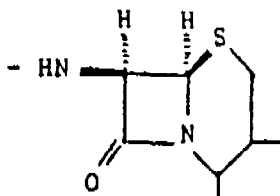
- bentshydryylioksykarbonyyli-2-[metoksi-imino-2-(trityyli-amino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetamido]-7-okso-8-oksidi-5-(tosyylioksi-2-vinyyli)-3-tia-5-atsa-1-bisyklo-[4.2.0]-okteeni-2, syn-isomeeri, muoto E,

- amino-7-karboksi-2-okso-8-(tosyylioksi-2-vinyyli)-3-tia-

5-atsa-1-bisyklo-[4.2.0]-okteeni-2, muoto E.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat, miten keksintöä voidaan soveltaa käytännössä.

Näissä esimerkeissä yhdisteet on nimitetty nimikkeistön "Chemical Abstracts" mukaan. On huomattava, että kaikilla mainituilla yhdisteillä on seuraavan yleisen osakaavan mukainen stereokemia:



Esimerkki 1

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-2-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liutettiin 2 cm³:iin pyridiiniä 52,4 mg 2-bentshydriyli-oksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia. Liuos jäädytettiin -15°C:een, minkä jälkeen lisättiin 21 mg t-tolueeni-sulfonyylikloridia. Sekoitettiin 5 minuuttia -15°C:ssa ja sitten tunnin ajan -15 - 0°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 50 cm³:iin tislattua vettä. Uutettiin 50 cm³:llä etyyliasetaattia, ja pestiin orgaaninen faasi kahdesti 50 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa ja sitten kahdesti 50 cm³:llä tislattua vettä. Kuivattiin natrium-sulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin liuotin alennuksessa paineessa (20 mm Hg) 30°C:ssa. Saatiin 66 mg 2-bentshydriyli-oksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-

tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin ja Z- ja E-muotojen seosta oranssinvärisenä vaahtomaisena tuotteena.

Kromatografoimalla piihappogeelikromatolevyä käyttäen (eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos (50:50 tilavuusosaa) saatiin erotetuksi kaksi muotoa: Z-muotoa 10 mg

Intrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

PMR-spektri 350 HMz, CDCl_3 , δ ppm:ina, J hertseinä) 1,49 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,36 ja 4,04 (2 d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2$); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,81 (dd, J = 4,5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,46 (d, J = 7, 1H, $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,89 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2$); 7,77 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-ase- massa).

E-muotoa 40 mg

Intrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,16 ja 3,81 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,8 (dd, J = 9 ja 4,5, 1H, H asemassa 7); 6,83 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,83 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2$); 7,08 (d, J = 13, 1H, $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto- asemassa).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-okside-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liutettiin 54 cm^3 :iin tetrahydrofuraania 2,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-(vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia muotoa E. Lisättiin peräkkäin 27 cm^3 tislattua vettä ja 2,7 cm^3 puhdasta muurahaishappoa ja sekoitettiin reaktioseosta 40 minuuttia 25°C:ssa. Reaktioseos konsentroitiin osittain 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa ja lisättiin 200 cm^3 etyyliasetaattia, minkä jälkeen

orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin kahdesti 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivatettiin magnesiumsulfaatin avulla, jolloin läsnä oli värinpoistohiiltä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 2,3 g oranssinväristä vaahtoa, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Liuos, jossa oli 1,02 g edellä saatua vaahtoa 100 cm³:ssä metyleenikloridia, jäähdytettiin -5 - -10°C:een. Lisättiin tiiputtaen 20 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 0,35 g 85-prosenttista metaklooribentsoehappoa 40 cm³:ssä metyleenikloridia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia -5 - 0°C:ssa ja pestin sitten 50 cm³:llä natriumbikarbonaatin puoleksi kyllästettyä vesiliuosta ja sitten kolmasti 50 cm³:llä tislattua vettä. Kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja suodatettiin, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös liuotettiin uudelleen 25 cm³:iin metyleenikloridia. Lisättiin 5 g piidioksidia (0,56 - 0,2 mm). Haihdutettiin kuiviin 54 kPa paineessa 30°C:ssa ja saatu jauhe pantiin kolonniin, jossa oli 25 g piihappogeeliä (0,56 - 0,2 mm), joka oli käsitelty sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 80:20 tilavuusosaa (kolonnin korkeus 21 cm ja halkaisija 2 cm. Eluoitiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla käyttämällä vuoron perään seuraavia tilavuusosamääriä: 100 cm³ 80:20, 200 cm³ 70:30, 400 cm³ 60:40, 400 cm³ 50:50 ja 400 cm³ 40:60, ja eluaatti otettiin talteen 60 cm³:n fraktioina. Fraktiot 10-21 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 0,2 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia oranssinvärisenä vaahtona.

R_f = 0,32, piioksidigeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 20:80 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset vyöt (cm⁻¹)
2720, 1800, 1720, 1050

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina)
1,47 (s, 9H, (CH₃)₃CO-); 3,37 ja 3,57 (2d, AB, J = 19 Hz, 2 H: -CH₂CHO); 3,60 ja 4,20 (3d, AB, J = 18 Hz, 2H: -SO-CH₂); 4,56 (d, J = 4Hz, 1H : H asemassa 6); 5,24 (d, J = 10Hz, 1H : -CONH-);

5,82 (dd, $J = 10$ ja 4Hz, 1H : H asemassa 7); 6,87 (s, 1H : -CH $(C_6H_5)_2$; 7,2 - 7,5 (signaalit yhtyneet, 10 H aromaattiset); 9,55 (d, $J = 1$ Hz, 1H : -CHO).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenia, E-muotoa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 2,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenia 12 cm³:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin kuivaa typpeä suojakaasuna käyttäen 25°C:ssa liuos, jossa oli dimetoksidimetyyliaminometaania 12 cm³:ssä vedetöntä n,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta kuumennettiin 80°C:ssa 3 tuntia 20 minuuttia, minkä jälkeen seos kaadettiin seokseen, jossa oli 150 cm³ etyyliasetaattia ja 150 cm³ tislattua vettä. Vesifaasi dekantoitiin ja uutettiin 100 cm³:llä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kahdesti 100 cm³:llä tislattua vettä, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 2,7 g ruskeaa vaahtoa. Ohutlevykromatografointi (piihappogeeli, eluenttina: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 60:40 tilavuusosaa) ja infrapunaspektri osoittivat, että pääasiallisesti oli kysymys 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenista E-muodosta.

Rf = 0,20, pihihappogeeliä oleva kromatolevy eluenttina, sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 188,6 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenia 2100 cm³:ssä asetonitriiliä lisättiin tiputtaen 45 minuutin kuluessa 25 - 30°C:ssa liuos, jossa oli 116,5 g difenyyliidiatsometaania 800 cm³:ssä asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia 22°C:ssa, minkä jälkeen seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa painees-

sa 40°C:ssa. Jäännös liuotettiin uudelleen 2 litraan etyyliasettaattia, ja liuos pestiin 700 cm³:llä 2 N kloorivetyhappoa ja sitten 700 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 700 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Liuos kuivattiin natriumsulfaatin avulla, käsiteltiin värinpoistohiilellä ja suodatettiin, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös liuotettiin 600 cm³:iin kiehuvaan etyyliasettaattia. Lisättiin 1 litra sykloheksaania, keitettiin palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen raktioseoksen annettiin jäähtyä. Muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin kolmasti kulloinkin 250 cm³:llä dietyylieetteriä, minkä jälkeen kuivattiin. Saatiin 191 g 2-bentsihydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-[4.2.0]-2-okteenia valkoisina kiteinä (sulamispiste 179°C). Emäliuokset konsetnoitiin 500 cm³:iin, jolloin saatiin toisena fraktiona 32,6 g tuotetta, sulamispiste 178°C).

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-[4.2.0]-2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuotettiin 371 g 7-amino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-[4.2.0]-2-okteenia liuokseen, jossa oli 307 g natriumbikarbonaattia 2 litrassa tislattua ja 2 litrassa dioksaania. Lisättiin 10 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 421 g di-t-butylikarbonaattia 2 litrassa dioksaania. Reaktioseosta sekoitettiin 48 tuntia 25°C:ssa. Saatu suspensio konsentroidtiin 2,7 kPa paineessa 50°C:ssa jäännöstilavuuteen noin 2 litraa, minkä jälkeen laimennettiin 1 litralla etyyliasettaattia ja 2 litralla tislattua vettä. Vesifaasi dekantoitiin, pestiin 500 cm³:llä etyyliasettaattia ja tehtiin happameksi pH-arvoon = 2 lisäämällä 6 N kloorivetyhappoa 1500 cm³:ssä etyyliasettaattia. Vesifaasi uutettiin kahdesti 1 litralla etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin kahdesti 250 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Suodatettiin, ja haihdutettiin liuotin 2,7 kPa paineessa 50°C:ssa, jolloin saatiin 486 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-

tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia keltaisina kiteinä (sulamispiste 190°C), hajosivat.

Esimerkki 2

7-2-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 113,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7--buroksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia, muotoa E, 1 litrassa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 50 cm^3 muurahaishappoa 500 cm^3 :ssä vettä. Liuos sekoitettiin homogeeniseksi 20°C :ssa 20 minuutin aikana, minkä jälkeen liuos konsentroitiin sen tilavuuden neljäsosaan 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Konsentraatti otettiin 2 litraan etyyliasetaattia, pestiin kahdesti 500 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin 5-prosenttista liuosta, kahdesti 500 ml:lla vettä ja kahdesti 500 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä liuosta, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Otettiin talteen 112,4 g raakaa tuotetta, jota käsiteltiin liuoksena 250 ml:ssa pyridiiniä 5°C :ssa 57,2 g:lla tosyylidikloridia. Liuoksen oltua 30 minuuttia 5°C :ssa ja tunnin 20°C :ssa kaadettiin se litraan veden ja murskatun jään seosta. Vesifaasi erotettiin ja sakka pestiin 300 ml:lla tislattua vettä. Tahnamainen tuote liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia, pestiin kahdesti 750 ml:lla 1 N kloorivetyhappoa, kahdesti 750 ml:lla natriumbikarbonaatin liuosta ja neljästi 750 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Saatiin 121 g tuotetta, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-(vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia, tummanruskeana vaahtona. Tuote oli muotojen E ja Z seosta.

2-(bentshydriylioksikarbonyyli)-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia muotoa E, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuotettiin 90,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-

okteenia 400 cm^3 :iin vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia. Saatu liuos kuumennettiin 80°C :een typpikaasussa. Sitten lisättiin nopeasti ennalta 80°C :een kuumennettu liuos, jossa oli $36,1\text{ g}$ bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania 60 cm^3 :ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta pidettiin 80°C :ssa 5 minuuttia ja kaadettiin se sitten 3 litraan etyyliasettaattia. Lisättiin vielä 1 litra tislattua vettä ja dekantoitiin sitten orgaaninen faasi, pestiin se 4 kertaa 1 litralla tislattua vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja suodatettiin aktiivihieksen läsnäollessa. Seos haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 30°C :ssa, jolloin saatiin 101 g esimerkissä 1 saadun tuotteen kanssa identtistä tuotetta oranssinvärisenä vaahtona.

$R_f = 0,29$; piihappogeelilevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Esimerkki 3

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliamino-fenyyliasetamido-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli $9,3\text{ g}$ raakaa 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0]-2-okteenia, lisättiin vuoron perään 25°C :ssa 50 cm^3 tislattua vettä ja 8 cm^3 puhdasta muurahaishappoa. Reaktioseosta sekoitettiin 50 minuuttia 25°C :ssa, minkä jälkeen haihdutettiin osittain $2,7\text{ kPa}$ paineessa 30°C :ssa ja laimennettiin 200 cm^3 :llä etyyliasettaattia. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin vuoron perään 100 cm^3 :llä tislattua vettä, 100 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 100 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 30°C :ssa, minkä jälkeen jäännös kuivattiin $0,7\text{ kPa}$ paineessa, jolloin saatiin 9 g ruskeaa vaahtoa, jonka infrapunaspektri osoitti, että pääasiallisesti oli kysymys 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-8-okso-3-

(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenista.

Rf = 0,55 pihappogeeliä oleva kromatolevy, eluanttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa. Lähtötuotteen Rf = 0,36.

Infrapunaspektrin (CHCl_3 -liuos) tunnusomaiset vyöt:

1780 cm^{-1} β -laktamikarbonyyli

1715 cm^{-1} useat vyöt: kongugoitunut esterikarbonyyli, karbamaatti, aldehydi

1695 cm^{-1} amidikarbonyyli

Menettelemällä kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä lähtöyhdisteenä 63,8 g edellä selitetyissä olosuhteissa saatua ruskeaa vaahtoa ja 20,5 g tosyylidikloridia 180 cm^3 :ssä pyridiiniä, saatiin 68 g seosta, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-8-okso-3-(tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, Z- ja E-muotoja.

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa oli 6,14 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia 90 cm^3 :ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia 80°C:ssä, käsiteltiin kuivassa typpi-atmosfäärissä 3,49 g:lla bis-dimetyyliamino-t-butoksimeetaania 30 cm^3 :ssä N,N-dimetyyliasetamidia. Menettelemällä kuten esimerkissä 2 saatiin 6,27 g ruskeaa vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, E-muotoa.

Infrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset vyöt:

1760 cm^{-1} β -laktaamikarbonyyli

1710 cm^{-1} konjugoitunut esterikarbonyyli

1690 cm^{-1} karbamaattikarbonyyli

1610 cm^{-1} dienamiinin kaksoissidokset hiili-hiili.

$R_f = 0,33$, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(D- α -t-butoksikarbonyyli-aminofenyyliasetaamido)-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia valmistettiin DE-patenttihakemuksessa 2 333 256 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 4

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 1,07 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia, E-muotoa, 10 cm³:ssä etyyliastaattia, lisättiin 5 cm³ kloorivetyhapon 1 N vesiliuosta, ja sekoitettiin tunnin ajan 25°C:ssa. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin neljästi 50 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivatettiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1 g tuotetta, jonka infrapunaspektri osoitti, että oli kysymys pääasiallisesti 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenista.

$R_f = 0,57$, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 60:40 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset vyöt (cm⁻¹)
2840, 1785, 1720

PMR-spketri (350 MHz, CHCl₃ δ ppm:ina, J hertseinä:
1,47 (s, 9H : (CH₃)₃C-O-); 3,24 ja 3,55 (AB, J = 18, 2H : -SCH₂-);
3,50 ja 3,66 (AB, J = 16, 2H : -CH₂CHO); 4,98 (d, J = 4,5, 1H : H
asemassa 6); 5,25 (d, J = 9, 1H : -CONH-); 5,65 (dd, J = 4,5 ja
9, 1H : H asemassa 7); 6,87 (s, 1H : -CO₂CH₂); 7,2 - 7,5 (signaalit
yhtyneet, 10H : aromaattiset); 9,54 (s, 1H : -CHO).

Liuotettiin edellä selitetyissä olosuhteissa 12,9 g enamii-
nin happohydrolyysin tuloksena saatua tuotetta 50 cm³:iin pyridiiniä. Jäähdytettiin -7°C:een ja lisättiin sekoittaen 2,4 cm³ metaa-

nisulfokloridia. Sekoitettiin 1 1/2 tunnin ajan - 10°C:ssa ja tunnin ajan 20°C:ssa. Seos kaadettiin 500 cm³:iin jäävettä, suodatettiin, pestiin sakka 50 cm³:llä vettä, minkä jälkeen sakka liuotettiin 250 cm³:iin etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi pestiin kahdesti 100 cm³:llä 1N kloorivetyhappoa ja kahdesti 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seokseen (80:20 tilavuusosaa) ja liuos kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 100 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja jonka halkaisija oli 2,8 cm, korkeus 42 cm. Eluoitiin 3 litralla edellä mainittua seosta, ja eluaatti otettiin talteen 100 cm³:n fraktioina. Fraktiot 9-21 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Saatiin 5,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-mesylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenia keltaisena vaahtona, joka oli E- ja Z-muotojen seosta.

Kiteyttämällä 15 cm³:stä dietyylieetteriä saatiin 1,85 g keltaista kiteistä tuotetta, jonka rakenne vastasi E-isomeerin rakennetta.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset vyöt (cm⁻¹)
3420, 1790, 1720, 1510, 1380, 1370, 1185, 1085, 770

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina; J hertseinä :1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,04 (s, 3H, CH₃SO₂-); 3,48 ja 3,57 (2d, J = 17,5, 2H, -S-CH₂-); 5,02 (d, J = 5, 1H, H asemassa 6); 5,25 (d, J = 9, -CONH-); 5,66 (dd, J = 5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,94 (s, 1H, -COOCH<); 6,96 ja 7,04 (2d, J = 13, 2H, -CH = CH-).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E-muotoa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa oli 1,0 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-3-okteenia 100 cm³:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia kuumennettiin 80°C:een typpikaasussa. Sitten lisättiin nopeasti

0,86 cm³ bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania. Reaktioseosta pidettiin 80°C:ssa 5 minuuttia ja kaadettiin se sitten 50 cm³:iin etyyliasettaattia. Lisättiin vielä 25 cm³ tislattua vettä ja dekantoitiin sitten orgaaninen faasi, pestiin se 4 kertaa 25 cm³:llä tislattua vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 1,10 g oranssinväristä vaahtoa, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat olevan pääasiallisesti 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia, E-muotoa.

R_f = 0,29, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset vyöt (cm⁻¹)
3430, 3350, 2820, 1765, 1715, 1690, 1615, 1540, 1505, 1495, 1465, 1370, 1240, 940, 745, 600

Näkyvä UV-spektri - etanoli

$\lambda_{\max}$ = 390 nm ϵ = 29000 (c = 2,10⁻⁵ M)

Massan spektri : molekyylipiikki 535, tunnusomaiset osat m/e = 378 ja 379 (β -laktaamin leikkaus

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina, J hertseinä)
1,48 (s, (CH₃)₃C-OCO-, 9H); 2,89 (s, (CH₃)₂N-, 6H); 3,17 (AB, J = 14, -S-CH₂-sefeeni, 2H); 5,02 (d, J = 4, H asemassa 6, 1H); 5,27 (dd, J = 4 ja 9), H asemassa 7, 1 H); 5,60 (d, J = 9, -OCONH-, 1H); 6,71 (d, J = 14, -CH=CH-N 1H); 6,49 (d, J = 14, -CH=CH-N(1H); 6,95 (s, -CH(C₆H₅)₂, 1H); 7,2 - 7,5 (signaalit yhtyneet, aromaattiset, 10 H).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-3-okteenia valmistettiin esteröimällä 3,2 g 6-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-3-okteenia 2,1 g:lla difenyyliidiatsometaania esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 90:10-seoksesta (tilavuuksina) kiteytettynä saatiin 2,3 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-3-okteenia valkeina kiteinä (sulamispiste 161°C).

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-3-okteenia valmistettiin muuttamalla 8,28 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia R.B. Morinin et coll. menetelmällä, J. Amer. Chem. Soc., 91(6), 1401 (1969). Saatiin 5,4 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-3-okteenia.

Sp. = 200°C (hajooa, etyyliasetaatista kiteytettynä).

Rf = 0,59, piihappogeelilevy; eluenttina etyyliasetaatin, asetonin, veden ja muurahaishapon seos 60:20:1:1-tilavuusosina.

7-t-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia valmistettiin esteröimällä 16,7 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-karboksi-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia (kuvattu esimerkissä 1) diatsometaanin eetteriliuoksella R.B. Morinin et coll. mukaan, J. Amer. Chem. Soc., 91(6), 1401 (1969). Saatiin 13,6 g 7-t-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia valkeina kiteinä (sp. = 148°C).

Rf = 0,45, piihappogeelilevy; eluenttina sykloheksaanin-etyyyliasetaatin seos 60:40 tilavuusosaa.

Esimerkki 5

3-(2-asetoksivinyyli)-2-bentshydrylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liuotettiin 10,15 g esimerkissä 3 selitetyissä olosuhteissa saadun enamiinin hydrolyysituotetta 100 cm³:iin vedetöntä pyridiiniä, ja liuos jäähdytettiin -10°C:een. Lisättiin sekoittaen 15 minuutin kuluessa tiputtaen 1,57 g asetyylikloridia -10°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia 0-13°C:ssa, minkä jälkeen seos haihdutettiin kuiviin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös laimennettiin 150 cm³:llä etyyliasetaattia ja 100 cm³:llä tislattua vettä. Vesifaasi dekantoitiin ja uutettiin 150 cm³:llä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 100 cm³:llä tislattua vettä, kahdesti 100 cm³:llä kloorivetyhapon 1 N vesiliuosta ja 50 cm³:llä tislattua vettä. Kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin 2,8 kPa paineessa 30°C:ssa.

Jäännös liuotettiin uudelleen 200 cm³:iin metyleenikloridia. Saatuun liuokseen lisättiin 100 g piihappogeeliä (0,56 - 0,2 mm), ja liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatu jauhe pantiin kolonnin päähän (halkaisija 4,5 cm), jossa kolonnissa oli 200 g piihappogeeliä (0,56 - 0,2 mm). Eluointiin 500 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 90:10 tilavuusosaa. Tämän jälkeen eluointiin 3 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 80:20 tilavuusosaa ja eluaatti otettiin talteen 100 cm³:n fraktioina. Fraktiot 6-14 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 3,35 g oranssinväristä vaahtoa. Tämä vaahto liuotettiin seokseen, jossa oli 75 cm³ sykloheksaania ja 13 cm³ etyyliasetaattia. Liuos jäähdytettiin 4°C:een, jolloin etottui kiteitä, jotka kuivattiin ja pestiin 10 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 90:10 tilavuusosaa, ja tämän jälkeen 10 cm³:llä sykloheksaania ja kuivattiin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa. Tällöin saatiin 2,3 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentsydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\left[4.2.0\right]$ -2-okteenia, E-isomeeria, keltä-väntä keltaisina kiteinä.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset vyöt (cm⁻¹)
3420, 1780, 1765, 1720, 1635, 1500, 1450, 1395, 1370, 1200, 605.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä): 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,15 (s, 3H, -COCH₃); 3,57 (AB, J = 17, 2H, -S-CH₂-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H asemassa 5); 5,62 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 5,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 6,95 (s, 1H, $\left[C_6H_5\right]_2CH-)$; 7,02 (d, J = 14, 1H, -CH = CH-o-); 7,64 (d, J = 14, 1H, =CH-O-).

Emäliuoksista saatiin 1,25 g edellä esitetyn tuotteen ja sen Z-isomeerin seosta keltaisena vaahtona.

Uudelleen kromatografoimalla tämä tuote saatiin eristetyksi Z-isomeeri

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina, J hertseinä)
1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,11 (s, 3H, -COCH₃); 3,25 ja 3,32 (AB, J = 17, 2H, -SCH₂-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,25 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 5,62 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,01 (d, J = 7, 1H, -CH = CH - O -); 6,96 (s, 1H, (C₆H₅)₂CH-); 7,10 (d, J = 7, 1H, =CH-O-).

Fraktiot 15-31 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 3,68 g keltaista vaahtoa, joka oli 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbo-
nyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-
/4.2.07-2- ja -3-okteenien seosta 2- ja E-isomeerien seosta.

Esimerkki 6

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-
8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-
ja 3-okteenien valmistus

Liouosta, jossa oli 10 g 2-bentsyhydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia ja 457 g p-tolueenisulfonyylikloridia 100 cm³:ssä metyleenikloridia, sekoitettiin 20°C:ssa. Lisättiin 5 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 3,1 cm³ trietyyliamiinia ja 10 cm³ metyleenikloridia. Seosta sekoitettiin vielä 20°C:ssa 1 1/2 tuntia. Tämän jälkeen liuos pestiin kahdesti 150 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja sitten kahdesti 150 cm³:llä vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Täten saatiin 14,2 g ruskeaa jäännöstä, joka kromatografoitiin 60 g piihappogeeliä sisältävässä kolonnissa, jonka halkaisija oli 24 mm. Eluoiitiin 1000 cm³:llä etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seosta, 3:7 tilavuusosaa. ja eluaatti otettiin talteen 100 cm³:n fraktioina. Fraktiot 5 ja 6 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Täten saatiin seoksena seuraavat 4 tuotetta:

A: 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyli-
amino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-
3-okteenia, E-muotoa,

B: 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyli-
amino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-
2-okteenia, E-muotoa,

C: 2-bentshydriylioksikarbon-yli-7-t-butoksikarbonyyli-
amino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-
3-okteenia, Z-muotoa,

D: 2-bentshydriyliksoikarbonyyli-7-t-butoksoikarbonyyli-amino-8-okso-3-(2-tosyyliksoi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, Z-muotoa.

PMR-spektrin (350 MHz, CDCl_3 , ppm:ina, J hertseinä) avulla määritettiin näiden neljän tuotteen osamäärät:

A: 40 % B : 35 % C : 15 % D : 10 %

1,48 (s, $(\text{CH}_3)_3$ (A+B+C+D):n C-; 2,41 (s, $-\text{CH}_3$ (tosyyli), B+D); 2,43 (s, $-\text{CH}_3$ (tosyyli) A+C); 3,39 ja 3,47 (2d, J = 18, B:n $-\text{SCH}_2-$); 3,67 ja 3,73 (2d, J = 18, D:n $-\text{SCH}_2-$); 4,92 (d, J = 4, D:n); 4,96 (d, J = 4, B:n, H_6); 5,05 (s, A:n H_2); 5,08 (s, C:n H_2); 5,21 (d, J = 4, A:n H_6); 5,24 (d, J = 7, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 5,25-5,40 (m, A+C):n, H_7 , (A+B+C+D):n $-\text{NH}-$; 5,55 (dd, J = 4 ja 9, D:n H_7); 5,62 (dd, J = 4 ja 9, B:n H_7); 5,91 (d, J = 12, A:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,14 (d, J = 7, D:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,21 (s, A:n H_4); 6,42 (d, J = 7, C:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,44 (d, J = 7, D:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,55 (s, C:n H_4); 6,76 (d, J = 12, A:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,80 (s, C:n CH -bentshydriyli); 6,85 (s, CH -D:n (bentshydriyli); 6,87 (s, CH -(benshydriyli); 6,88 (d, J = 12, B:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,90 (s, B:n CH -(benshydriyli); 6,95 (d, J = 12, B:n $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 7,20-7,45 ja 7,65 - 7,85 (2m, aromaattiset).

2-bentshydriylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa oli 5,5 g 2-bentshydriylioksidikarbonyyli-7-t-butoksidikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, E-muotoa, (valmistettu esimerkiksi 1 selitetyllä tavalla) 40 cm^3 :ssä puhdasta muurahaishappoa, pidettiin 3 minuuttia 0°C :ssa, minkä jälkeen laimennettiin 300 cm^3 :llä etyyliasetaattia ja käsiteltiin 100 cm^3 :llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin vuoron perään 100 cm^3 :llä tislattua vettä, 100 cm^3 :llä natriumkarbonaatin kylästettyä vesiliuosta ja 100 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 5,1 g oranssinruskehtavaa vaahtoa, jonka ominaisuudet olivat samat kuin esimerkin 4 mukaan saadun tuotteen ominaisuudet.

Esimerkki 7

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-2-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-2-sulfonyylivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin

Liuos, jossa oli 0,833 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-2-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia ja 0,228 g p-tolueenisulfonyylikloridia 16 cm³:ssä metyleenikloridia, jäähdytettiin jääkylvyssä 3°C:een. Liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 0,155 cm³ trietyyliamiinia 8 cm³:ssä metyleenikloridia, minkä jälkeen liuoksen annettiin olla vielä 20 minuuttia 3°C:ssa. Tämän jälkeen lämpötilan annettiin 30 minuutin kuluessa nousta noin 20°C:een. Reaktioseos pestiin nyt kahdesti 20 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös liuotettiin 2 cm³:iin etyyliasetaattia ja suodatettiin, jolloin läsnä oli värinpoistohiiltä, laimennettiin 15 cm³:llä isopropylioksidia ja suodatettiin. Saatiin 0,550 g sakkaa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-2-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-2-sulfonyylivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-syn- ja E-isomeerien seosta.

3,37 ja 3,49 ((AB J = 19 Hz, 2H, -S-CH₂-sefeemi); 5,07 (d, J = 4 Hz, H asemassa 6; 5,92 (dd, J = 4 ja 9 Hz, H asemassa 7), ja 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-2-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-3-okteenia:

PMR-apektrin (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina) tunnusomaiset absorptiotvyöt: 5,07 (s, 1H, H asemassa 7); 5,32 (d, J = 4 Hz, H asemassa 6); 5,68 (dd, J = 4 ja 9 Hz, H asemassa 7); 6,19 (s, 1H, H asemassa 4).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-2-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia valmistettiin seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 80°C :ssa liuosta, jossa oli 8,06 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, syn-isomeeriä, 160 cm^3 :ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 2,26 g bis-dimetyyliamino-t-butoksi-metaania, ja reaktioseosta pidettiin 5 minuuttia 80°C :ssa. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin 645 cm^3 :llä jääkylmää etyyli-asetaattia ja pestiin seos neljästi 250 cm^3 :llä tislattua vettä ja sitten 100 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin, sekä haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C :ssa. Täten saatiin 8,1 g ruskeaa vaahtoa, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat olevan pääasiallisesti kysymys 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeeristä E.

Rf = 0,18 piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt: 1765 cm^{-1} - laktaamikarbonyyli; 1610 cm^{-1} enamiinin kaksoissidos.

RMN-spektri (350 MHz , CDCl_3 , δ ppm:ina): 2,87 (s, 6H : $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$); 2,98 ja 3,15 (AB, $J = 14\text{ Hz}$, 2H, $-\text{SCH}_2-$ sefeeni); 4,08 (s, 3H $=\text{NOCH}_3$); 5,12 (d, 4Hz, 1H, H asemassa 6); 5,51 (dd, $J = 4$ ja 8 Hz, 1H, H asemassa 7); 6,42 ja 6,54 (AB, $J = 14\text{ Hz}$, 2H, H trans-vinyyli); 6,83 (s, 1H, H tiatsolirengas); 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,01 (s, leveä, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$); 7,10 - 7,50 (15H aromaattiset); 7,63 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H- $\text{CONH}-$).

Liuotettiin uudelleen 7,2 g edellä saatua vaahtoa 900 cm^3 :iin etyyliasetaattia ja lisättiin 125 cm^3 kloorivetyhapon 1N vesiliuosta tunnin ajan 25°C :ssa sekoittaen. Orgaaninen liuos dekantoitiin, pestiin 60 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C :ssa. Saatiin 6,3 g kellertävää vaahtoa, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat, että pääasiallisesti oli kysymys 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-

(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-2-(2-oksi-etyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeeristä.

R_f = 0,35 piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosa.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt: 1780 cm⁻¹ β-laktaamikarbonyyli; 1720 cm⁻¹ konjugoitunut esterikarbonyyli; 1680 cm⁻¹ amidikarbonyyli.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina):

3,26 ja 3,57 (AB, J = 19 Hz, 2H L -SCH₂-sefeeni); 3,51 ja 3,67 (AB, J = 14 Hz, 2H : -CH₂CHO); 4,08 (s, 3H : =NOCH₃); 5,08 (d, J = 4 Hz, 1H : H asemassa 6); 5,97 (dd, J = 4 ja 9 Hz, 1H : H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, H tiatsolirengas); 6,83 (d, J = 9 Hz, -CONH); 6,85 (s, 1H : -COOCH(C₆H₅)₂); 6,99 (s, leveä, 1H, (C₆H₅)₃CNH); 7,20-7,45 (15 H aromaattiset); 9,57 (s, 1H -CHO).

2-benshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeeriä valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 3,15 g 7-amino-2-benshydryylioksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia 31,5 g cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin kerrallaan liuos, jossa oli 7,2 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoanhydridiä, syn-muoto, 22,5 cm³:ssä metyleenikloridia. Lämpötila nousi 8°C:sta 14°C:een. Reaktioseosta sekoitettiin 75 minuuttia, jolloin lämpötila nousi 20°C:een, minkä jälkeen pestiin 10 cm³:llä 0,5 N kloorivetyhappoa 10 cm³:llä tislattua vettä, ja sitten 20 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla, orgaaninen faasi pestiin vielä kahdesti 20 cm³:llä tislattua vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jonka halkaisija oli 3 cm ja korkeus 33 cm, ja jossa oli 125 g piihappogeeliä. Eluoitiin etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksilla 1,2 ja 1 litralla vastaavasti 20:80 ja 40:60 tilavuusosaa ja otettiin talteen 50 cm³:n eluaattifraktioina. Fraktiot 31-44 haih-

dutettiin, jolloin saatiin 2,8 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-triatsolyyli)-asetamido-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-iso-meeriä vaaleankeltaisena kiinteänä tuotteena.

7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia valmistettiin soveltamalla NL-patenttihakemuksessa 73 03263 selitettyä menetelmää.

Esimerkki 8

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-etoksimalonyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

-30°C:een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 5 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia 50 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin typpikaasussa 1,4 cm³ trietyyliamiinia ja tipoittain 10 minuutin aikana 1,5 g etoksimalonyylikloridia liuotettuna 10 cm³:iin metyleenikloridia. Sekoitettiin 1 tunti -30°C:ssa ja laimennettiin seos sitten 50 cm³:llä metyleenikloridia, pestiin 3 kertaa 50 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 3 kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivatettiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin 5 cm³:iin etyyliasetaattia, kaadettiin saatu liuos 50 cm³:iin di-isopropylioksidia ja dekantoitiin pinnalle nouseva faasi. Saatu kumimainen aine liuotettiin 5 cm³:iin metyleenikloridia ja liuotin haihdutettiin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 2,4 g vaaleankeltaista vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-etoksimalonyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, E-muotoa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3380, 1785, 1720, 1635, 1510, 1500, 1455, 1395, 1370, 1160, 955, 760, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)

1,29 (t, $J = 7$, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,46 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$); 4,23 (q, $J = 7$, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 5,02 (d, $J = H$, 1H, H asemassa 6); 5,22 (d, $J = 9$ 1H, $-\text{CONH}-$); 5,64 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 7,05 ja 7,60 (2d, $J = 12$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Esimerkki 9

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido-7-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2- ja -3-okteenien valmistus

-15°C :een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,4 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-okso-etyyli)-7-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(vinyylioksi-imino-asetamido-7-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia, syn-isomeeri, 30 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin 0,65 g p-tolueenisulfonyylikloridia ja sen jälkeen tipoittain 10 minuutin aikana $0,44\text{ cm}^3$ trietyyliamiinia liuotettuna 5 cm^3 :iin metyleenikloridia. Sekoitettiin 30 minuuttia -15°C :ssa ja annettiin seoksen lämpötilan sitten kohota $+20^\circ\text{C}$:een 1 tunnin aikana ja laimennettiin sitten seos 50 cm^3 :llä metyleenikloridia, pestiin sen 3 kertaa 50 cm^3 :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, 3 kertaa 50 cm^3 :llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 30°C :ssa.

Jäännös otettiin 5 cm^3 :iin etyyliasetaatia, lisättiin 50 cm^3 di-isopropylioksidia, sekoitettiin 10 minuuttia, suodatettiin ja kuivattiin tuote, jolloin saatiin 1,6 g beigen väristä jauhetta, joka pääasiassa oli 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido-7-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2- ja -3-okteeninen E- ja Z-muotojen seosta.

IR-spektrin (KBr) tunnuomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005, 950, 755, 705.

Protonin NMR-spektri (350 MHz , CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä) 2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,40 ja 3,55 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,27 (dd, $J = 2$ ja 6, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$); 4,77 (dd, $J = 2$ ja 16, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$); 5,09 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6); 5,94 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,81 (s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (s, 1H,

-COOCH₃); 7,07 (dd, J = 6 ja 16, 1H, -CH=CH₂); 7,74 (d, J = 8, 2H, sulfonyyliryhmän H).

2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trietyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia syn-isomeeriä, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin 25°C:ssa tunnin ajan seosta, jossa oli 2,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trietyyliamino-e-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-iminoasetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia, syn-isomeeriä, E-muotoa, 70 cm³ etyyliasetaatia ja 50 cm³ 1N kloorivetyhappoa. Dekantoi-
tiin, pestiin orgaaninen faasi 2 kertaa 50 cm³:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 2,4 g ruskeaa vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-(2-okso-etyyli)-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trietyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia, syn-isomeeriä.

IR-spektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 1785, 1725, 1685, 1640, 1530, 1495, 1450, 1000, 950, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,26 ja 3,58 (3d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,53 ja 3,69 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-); 4,28 (dd, J = 2 ja 6, 1H, ^{-O}C=C^H); 4,78 (dd, J = 2 ja 17, 1H ^{-O}C=C^H); 5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,0 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,8 (s, 1H, tiatsolin H); 6,90 (s, 1H, -COOCH₃); 7,08 (dd, J = 6 ja 17, 1H, -CH=CH₂); 9,55 (s, 1H, -CHO)

2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trietyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia, syn-isomeeriä, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 2,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trietyyliamin-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia,

syn-isomeeriä 40 cm^3 :ssä dimetyyliformamidia, lisättiin 80°C :ssa typpikaasussa $0,7\text{ cm}^3$ t-butoksi-bis-dimetyyliaminometaania, sekoi-tettiin 10 minuuttia 80°C :ssa ja kaadettiin seos 250 cm^3 :iin tyyliasetaatia ja 250 cm^3 :iin jäävettä. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin 3 kertaa 150 cm^3 :llä vettä ja 150 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natrium-sulfaatin avulla haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 30°C :ssa. Näin saatiin $2,5\text{ g}$ ruskeaa vaahtoa, joka pääasiallises-ti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\sqrt{5}$ -tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, syn-isomee-riä, E-muotoa.

IR-spektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä) 2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,25 (dd, J = 2 ja 6, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$); 4,73 (dd, J = 2 ja 14, 1H $-\text{O}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemas-sa 6); 5,60 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,53 ja 6,75 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,88 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,10 (dd, J = 6 ja 14, 1H, $=\text{NOCH}=\text{}$)

2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\sqrt{5}$ -tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia syn-isomeeriä, valmistettiin kon-densoimalla $5-20^\circ\text{C}$:ssa 4 tuntia $4,6\text{ g}$ 2-(2-trityyliamino-4-ti-atsolyyli)-2-vinyylioksi-iminoetikkahappoa, syn-isomeeriä, ja $3,8\text{ g}$ 7-ADCA-bentshydriyliesteriä jolloin läsnä oli $2,3\text{ g}$ N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä ja $0,05\text{ g}$ 4-dimetyyliamino-pyridii-niä 40 cm^3 :ssä metyleenikloridia. Piihappogeelillä (200 g) mety-leenikloridin avulla kromatografisesti puhdistettuna saatiin 5 g haluttua tuotetta keltaisena vaahtona.

IR-spektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000, 940, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 2,12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,22 ja 3,49 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,25
 (dd, J = 2 ja 6, 1H, $-\text{O}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-$); 4,76 (dd, J = 2 ja 14, 1H, $-\text{O}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{C}-$);
 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H
 asemassa 7); 6,83 (s, 1H, tiatsolin H); 6,93 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$);
 7,0 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$)

2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-iminoetik-
 kahappoa valmistettiin belgialaisen patentin 869 079 mukaan.

Esimerkki 10

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-
8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-
/4.2.0/-2-okteenin valmistus

-10°C :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 180,56 g
 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-
 3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia
 (tai -3-okteenia) E- ja Z-muotojen seosta, 1,4 litrassa metyleeni-
 kloridia, lisättiin tipottain 2 tunnin aikana 55,22 g 85-prosent-
 tista m-klooribentsoehappoa liuotettuna 600 cm^3 :iin metyleeniklo-
 ridia. Seos pestiin 1,5 litralla 5-prosenttista natriumbikarbonaat-
 tiliuosta ja 2 kertaa 1,5 litralla vettä, kuivattiin natriumsul-
 faatin avulla ja konsentroitiin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa
 300 cm^3 :n tilavuuteen. Tämä liuos puhdistettiin kromatografisesti
 kolonnissa, jossa oli 3 kg piihappogeeliä (Merck 0,05-0,2 mm),
 ja jonka halkaisija oli 9,2 cm ja korkeus 145 cm. Eluoitiin peräk-
 käin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla:
 15 litralla 80-20 tilavuusosaa ja 32 litralla 70-30 tilavuusosaa,
 ja eluaatti otettiin talteen 600 cm^3 :n fraktioin. Fraktiot 27
 ja 28 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin
 5,56 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-
 8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-
 /4.2.0/-2-okteenin Z-muotoa.

IR-spektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)

1,49 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,36 ja 4,04 (2 d, $J = 19$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); (d, $J = 4,5$, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,81 (dd, $J = 4,5$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,42 (d, $J = 7$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$); 6,46 (d, $J = 7$, 1H, $=\text{CH OSO}_2-$); 6,89 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,77 (d, $J = 9$, 2H, H tosyylin orto-ase-massa).

Fraktioista 29-34 saatiin 26 g Z- ja E-muotojen seosta.

Ja lopuksi fraktioista 35-58 saatiin 43 g tuotteen E-muotoa:

IR-spektrin (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})

3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)

1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,16 ja 3,81 (2 d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,46 (d, $J = 4,5$, 1H, H asemassa 6); 5,73 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,8 (dd, $J = 9$ ja 4,5, 1H, H asemassa 7); 6,83 (d, $J = 13$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$); 6,83 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,08 (d, $J = 13$, 1H, 1H, $=\text{CH OSO}_2-$); 7,73 (d, $J = 9$, 2H, tosyylin orto-ase-massa).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2- ja -3-okteeneja E- ja Z-muotoja valmistettiin esimerkissä 2 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 11

3-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyyli-oksivinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 10 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-3-(2-oksoetyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia ja 3,14 g p-tolueenisulfonyylikloridia 80 cm^3 :ssä tetrahydrofuraania, jäädytettiin -10°C :een ja käsiteltiin sitten $2,1\text{ cm}^3$:llä trietyyliamiinia, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 2 1/2 tuntia $10-20^\circ\text{C}$:ssa. Tämän jälkeen seos laimennettiin 500 cm^3 :llä etyyliasetaatia. Täten saatu liuos pestiin vuoron perään kahdesti 150 cm^3 :llä tislattua vettä ja sitten 200 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiluostaa, minkä jälkeen dekantoitiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Saatu jäännös haihdutet-

tiin kuiviin 4 kPa paineessa 30°C:ssa ja suodatettiin piihappogeeliä (0,067-0,2 mm) sisältävässä kolonnissa, jonka korkeus oli 40 cm ja halkaisija 4 cm. Eluenttina käytettiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 1:1 tilavuusosaa. Eluaatti otettiin talteen 125 cm³:n fraktioina. Fraktiot 2-7 yhdistettiin ja haihdutettiin 4 kPa paineessa 30°C:ssa, jolloin saatiin 9 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E- ja Z-muotojen 2:1 seosta). Tämä tuote liuotettiin 60 cm³:iin kuivaa metyleenikloridia. Liuos jäädytettiin -10°C:een, minkä jälkeen 5 minuutin kuluessa lisättiin liuos, jossa oli 2,25 g 85-prosenttista metaklooriperbentsoehappoa 25 cm³:ssä kuivaa metyleenikloridia. Reaktioseos sai olla 30 minuuttia -10°C:ssa, minkä jälkeen se suodatettiin ja suodostettiin 150 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyläästettyä vesiliuosta ja 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Liuotin haihdutettiin kuiviin 8 kPa paineessa 40°C:ssa, ja jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jonka korkeus oli 40 cm ja halkaisija 6 cm, ja jossa oli piihappogeeliä (0,04 -0,06 mm). Eluoitiin 4,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 25:75 tilavuusosaa 0,5 barin paineessa, ja eluaatti otettiin talteen 120 cm³:n fraktioina. Fraktiot 21-24 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 4 kPa paineessa 40°C:ssa, jolloin saatiin 315 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E- ja Z-muotojen 70:30 seosta kiinteänä tahnana.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3340, 1790, 1720, 1375, 1190, 1175, 1070, 1050, 550

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina hertseinä)

a) E-isomeeri

2,42 (s, 3H, CH₃-); 2,77 ja 3,45 (2d, J = 18, 2H, -SOCH₂-); 3,50 (d, J = 12, 1H, NH); 3,52 (d, d = 4, 1H, H asemassa 6), 4,84 (dd, J = 4 ja 12, 1H, H asemassa 7); 6,75 ja 6,90 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-O-); 6,88 (s, 1H, -CO₂CH); 7,2-7,60 (aromaattiset).

b) Z-isomeeri

2,42 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,02 ja 3,75 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SOCH}_2-$); 3,49 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6); 3,50 (d, $J = 12$, 1H, $>\text{NH}$); 4,84 (dd, $J = 4$ ja 12, 1H, H asemassa 7); 6,23 ja 6,31 (2d, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$); 6,85 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}$); 7,2-7,60 (aromaattiset).

Liukokseen, jossa oli 23,5 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, E-muotoa, 500 cm^3 :ssä etyyliasetaattia, lisättiin 250 cm^3 1 N kloorivetyhappoa ja sekoitettiin 90 minuuttia 25°C:ssa. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin kolmasti 250 cm^3 :llä tislattua vettä, 100 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 250 cm^3 :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivatettiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 5,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Täten saatiin 21 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia oranssinvärisenä vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:ina, J hertseinä) 2,99 (d, $J = 9$, 1H, $>\text{NH}$); 3,07 ja 3,33 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,50 (AB, $J = 14$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$); 4,30 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6); 4,75 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,82 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}$ (C_6H_5)₂); 7,20-7,60 (signaalit yhtyneet, 25 H, aromaattiset); 9,46 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

Liukokseen, jossa seoksena oli 21,8 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeeriä (60 %) 120 cm^3 :ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 80°C:een lämmittäen 10,8 cm^3 t-butoksi-bis-dimetyyli-inometaania. Reaktio-seos pidettiin 5 minuuttia 80°C:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin 500 cm^3 :iin etyyliasetaattia. Lisättiin 250 cm^3 tislattua vettä, sekoitettiin, dekantoitiin orgaaninen faasi, joka pestiin kolmasti 250 cm^3 :llä tislattua vettä, minkä jälkeen kuivatettiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin 5,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös tutkittiin ohutlevykromatografoimalla, jolloin todettiin lähtö-yhdisteen olevan muuttumattomana läsnä. Tämä yhdiste liuotettiin

uudelleen 100 cm³:iin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, liuos lämmitettiin 80°C:een typpikaasussa ja pidettiin 5 minuuttia tässä lämpötilassa sen jälkeen, kun oli lisätty 6 cm³ t-butoksi-bis-dimetyyliamino-2-metaania. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin 500 cm³:llä etyyliasetaattia ja käsiteltiin edellä selitetyllä tavalla. Saatiin 24 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, E-muotoa.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset absorptiovyöt, cm⁻¹ 3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1445, 760, 705

PMR-spketri (CDCl₃, 350 MHz, δ ppm:ina, J hertseinä) 2,84 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,95 ja 3,12 (2d, J = 16, 2H, -SCH₂-); 3,36 (d, J = 10, 1H, -NH-); 3,98 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,41 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,46 ja 6,72 (2d, J = 14, -CH=CH-); 6,82 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,2-7,6 (signaalit yhtyneet, 25 H, aromaattiset).

2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (40 %) ja sen 3-okteenin (60 %) seosta valmistettiin seuraavalla tavalla:

Lisättiin 15 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 12,3 g difenyyliidiatsometaania 200 cm³:ssä asetonitriiliä, suspensioon, jossa oli 28,8 g 2-karboksi-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (40 %) ja sen 3-okteenin (60 %) isomeerin seosta 500 cm³:ssä asetonitriiliä, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia 25°C:ssa. Liuotin haihdutettiin 5,4 kPa paineessa 30°C:ssa, ja öljymäinen jäännös liuotettiin uudelleen 500 cm³ etyyliasetaattia. Liuos pestiin vuoron perään 1 N kloorivetyhapolla (kunnes väri hävisi) ja sitten kolmasti 100 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Täten saatiin 35,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeerin (60 %) seosta tahanamaisena vaahtona.

Infrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt, cm^{-1}
3340, 1765, 1730, 1620, 1590, 1490, 1445, 745, 700.

PMR-spektri (CDCl_3 , 350 MHz, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,73 (s, $-\text{CH}_3$ 3-okteeni); 2,04 (s, $-\text{CH}_3$ 2-okteeni); 3,05 ja 3,30
(2d, AB, J = 18, $-\text{SCH}_2-$ 2-okteeni); 4,20 (2d, J = 4, J asemassa 6
2-okteeni ja 3-okteeni); 4,60 (2 dd, J = 4 ja 10, J asemassa 7
2-okteeni ja 3-okteeni); 4,80 (s, H asemassa 3-okteeni); 5,75
(s, leveä; H asemassa 4 2-okteeni); 6,78 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 3-ok-
teeni); 6,89 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 2-okteeni); 7,2 - 7,50 (aromaatti-
set).

2-karboksi-3-metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bi-
syklo-[4.2.0]-2-okteenia (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeeriä (60 %) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa oli 42,8 g 7-amino-2-karboksi-3-metyyli-
8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia 250 cm^3 :ssä kuivaa
N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin $55,6\text{ cm}^3$ trietyyliamiinia, min-
kä jälkeen jäähdytettiin -20°C :een. 2 tunnin kuluessa lisättiin
liuos, jossa oli 55,8 g klooritrifenyylimetaania 250 cm^3 :ssä kloro-
formia. Reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia 25°C :ssa, minkä jäl-
keen se kaadettiin 400 cm^3 :iin 1 N kloorivetyhappoa. Suodatettiin
ja erotettiin orgaaninen faasi, joka haihdutettiin puoleen tila-
vuuteensa 5,4 kPa paineessa 40°C :ssa ja otettiin se 400 cm^3 :iin
etyyliasetaatia. Vesifaasi uutettiin 400 cm^3 :llä etyyliasetaat-
tia, ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti 250 cm^3 :llä
1 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutettiin neljästi 500 cm^3 :llä
natriumbikarbonaatin puolikyllästettyä vesiliuosta. Nämä vesifaasit
yhdistettiin ja pestiin 300 cm^3 :llä etyyliasetaatia, minkä jäl-
keen lisättiin 12 N kloorivetyhappoa pH-arvoon 3, ja uutettiin
kahdesti 500 cm^3 :llä etyyliasetaatia. Orgaaniset liuokset yhdis-
tettiin, pestiin 250 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuos-
ta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin
5,4 kPa paineessa 40°C :ssa. Jäännökseen lisättiin 250 cm^3 iso-
propyylioksidia, kiinteä tuote kuivattiin, pestiin 100 cm^3 :llä iso-
propyylioksidia, ja kuivattiin. Täten saatiin 22,2 g 2-karboksi-3-
metyyli-8-okso-7-trityyliamino-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-

okteeni- (40 %) ja sen 3-okteeni-isomeerin (60 %) seosta kiinteänä tahnana.

Infrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt, cm^{-1} 3320, 3300, 2400, 1765, 1730, 1625, 1595, 1490, 1450, 750, 710.

PMR-spketri (CDCl_3 , 350 MHz, δ ppm:inä, J hertseinä) 1,84 (s, $-\text{CH}_3$, 3-okteeni); 2,16 (s, $-\text{CH}_3$, 2-okteeni); 3,10 ja 3,40 (2d, J = 10, $-\text{SCH}_2$ -2-okteeni); 4,2 (2d, J = 4, H asemassa 2-okteeni ja 3-okteeni); 4,6 (2dd, J = 4 ja 10, H asemassa 7 2-okteeni ja 3-okteeni); 4,73 (s, H asemassa 2 3-okteeni); 5,77 (s, leveä, H asemassa 2-okteeni); 7,2-7,5 (aromaattiset).

Esimerkki 12

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-okside-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liukseen, jossa oli 2,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-okside-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeeriä 50 cm^3 :ssä dimetyyliformamidia lisättiin 0,91 g bis-(dimetyyliamino)-etoksimetaania. Liuos muuttui tällöin ruskeanvihreäksi. Liuosta pidettiin 20 minuuttia 80°C :ssa, minkä jälkeen se jäähdytettiin nopeasti ja kaadettiin 200 cm^3 :iin etyyliasetattia, pestiin kolme kertaa 80 cm^3 :llä vettä ja 50 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Etyyliasetattifaasia, joka liuenneena sisälsi seuraavassa esimerkissä 22 selitettyä 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-(2-dimetyyliaminovinyyli)-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-5-tia-1-atsa-1-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa. Tätä liuosta sekoitettiin 20°C :ssa tunnin ajan $37,5 \text{ cm}^3$:ssä 1 N kloorivetyhappoa. Vesifaasi erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin 20 cm^3 :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, ja sitten 20 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin aktiivihiehen läsnäollessa ja haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C :ssa. Jäännös liuotettiin 10 cm^3 :iin

vedetöntä pyridiiniä. Liuos jäähdytettiin 5°C :een jäähauteella ja lisättiin siihen sitten 0,87 g tosyylidikloridia ja annettiin reaktioseoksen lämmetä 20°C :een. Puolentoista tunnin kuluttua seos kaadettiin 200 cm^3 :iin jäävettä. Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin kaksi kertaa 20 cm^3 :llä vettä ja liuotettiin sitten 50 cm^3 :iin etyyliasetaatia. Tämä liuos pestiin 20 cm^3 :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin aktiivihiilen läsnä ollessa ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C :ssa. Jäänös, joka oli 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin syn-isomeeriä, E- ja Z-muotojen seosta liuotettiin 13 cm^3 :iin metyleenidikloridia ja liuos jäähdytettiin -10°C :een jää-metanolihauteella. Reaktioseokseen lisättiin 15 minuutin aikana liuos, jossa oli 0,226 g 85-prosenttista m-klooriperbentsoehappoa 10 cm^3 :ssä metyleenidikloridia. Reaktioseosta pidettiin 20 minuuttia $-10 - +5^{\circ}\text{C}$:ssa, minkä jälkeen se pestiin kaksi kertaa 20 cm^3 :llä kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, suodatettiin aktiivihiilen läsnä ollessa ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 40°C :ssa.

Jäänös käsiteltiin kromatografisesti kolonnissa, jonka halkaisija oli 1,7 cm ja korkeus 21 cm ja jossa oli 26 g piihappogeeliä. Eluenttina käytettiin etyyliasetaatia ja sykloheksaanin seoksia seuraavat määrät: 120, 240, 200 ja 120 cm^3 (tilavuussuhteet vastaavasti: 20:80, 30:70, 40:60 ja 60:40). Eluaatti otettiin talteen 20 cm^3 :n fraktioina. Fraktiot 17-34 haihdutettiin, jolloin saatiin 0,88 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin syn-isomeeriä, E- ja Z-muotojen seosta.

Esimerkki 13

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(t-butoksikarbonyyli-D, α -fenyyliglysyliamino)-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, joka oli jäähdytetty -5°C :een, ja jossa oli

14,3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(t-butoksikarbonyyli-D, α -fenyyliiglysyliamino)-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-tai -3-okteenia, E- ja Z-muotojen seosta, 120 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin tiputtaen ja sekoittaen 30 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 3,66 g m-klooribentsoehappoa 30 cm³:ssä metyleenikloridia. Tämän jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen pestiin kahdesti 250 cm³:llä natriumbikarbonaatin 2-prosenttista vesiliuosta ja kolmasti 250 cm³:llä tislattua vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Saatiin 15 g jäännöstä, joka kiinnitettiin 50 g:aan piihappogeeliä, (Merck 0,05-0,2 mm), ja jauhe pantiin kolonniin, jossa oli 250 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), jonka kolonnin korkeus oli 30 cm ja halkaisija 4,5 cm. Kolonnia käsiteltiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 80:20 tilavuusosaa. Eluoi-
ttiin vuoron perään 1 litralla samaa seosta ja 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 60:40 tilavuusosaa, ja eluaatti otettiin talteen 200 cm³:n fraktioina.

Fraktiot 8-12 haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 8,9 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(t-butoksikarbonyyli-D, α -fenyyliiglysyliamino)-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina, J hertseinä);

E-muoto: 1,48 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,49 ja 4,34 (2d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,93 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,37 (d, J = 8, >CHC₆H₅); 5,97 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (d, 12, 1H, -CH=CHOSO₂-); 6,91 (s, 1H, COOCH<); 8,38 (d, J = 8, 1H, -CONH-); 7,83 (d, J = 8, 2H, H tosyylin orto-asemassa)

Z-muoto: 2,40 (s, 3H, -CH₃); 3,62 ja 3,85 (2d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,98 (d, J = 4, J asemassa 6); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, H asemassa 7); 6,14 (d, J = 6, 1H, -CH = CHSO₂-); 6,64 (d, J = 6, 1H, = CHOSO₂-).

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-(t-butoksikarbonyyli-D, - fenyyliglysyliamino)-8-okso-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-tai -3-okteenien E- ja Z-muotojen seosta valmistettiin edellä esimerkissä 3 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 14

3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarnyyliamino-8-okso-5-oksidi-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenien valmistus

Hydrolysoitiin 42 g esimerkissä 1 selitetyllä tavalla valmistettua 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin E-muotoa seoksessa, jossa oli 770 cm³ tetrahydrofuraania, 391 cm³ tislattua vettä ja 39,1 cm³ puhdasta muura-haishappoa, soveltamalla esimerkissä 1 selitettyä menetelmää. Täten saatiin 39,1 oranssinruskeaa vaahtoa, joka liuotettiin uudelleen 385 cm³:iin pyridiiniä. Liuos jäähdytettiin -10°C:een ja siihen lisättiin tiputtaen 15 minuutin kuluessa 6,04 cm³ asetyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia -10°C:ssa ja sitten 2 1/2 tuntia -10 - +20°C:ssa, minkä jälkeen seos kaadettiin 3 litraan jää-vesiseosta. Sakka erotettiin linkoamalla, pestiin kahdesti 1 litralla tislattua vettä, ja liuotettiin tämän jälkeen uudelleen 1050 cm³:iin metyleenikloridia. Orgaaninen liuos pestiin 1 litralla tislattua vettä ja kahdesti 200 cm³:llä 1 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Liuos haihdutettiin osittain 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa jäännöstilavuuteen 700 cm³. Jäähdytettiin -10°C:een ja lisättiin tiputtaen 20 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 12,8 g m-klooribentsoehappoa 380 cm³:ssä kuivaa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 40 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen se pestiin kahdesti 200 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 250 cm³:llä tislattua vettä. Tämän jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin, liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Saa-tiin 41,3 g ruskeaa vaahtoa, joka kiinnitettiin 200 g:aan piihap-pogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja pantiin kolonniin, jonka

halkaisija oli 5 cm, ja jossa oli 400 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm) sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksessa (70:30 tilavuusosaa). Tämä seos eluoitiin 1,7 litralla em. seosta ja eluaatti otettiin talteen 300 cm³:n fraktioina. Fraktiot 21-29 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 13,2 g jäännöstä. Jäännös trituroitiin 100 cm³:llä isopropylioksidia ja kiinteä tuote lignottiin ja kiteytettiin uudelleen 50 cm³:stä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 70:30 tilavuusosaa. Täten saatiin 7,8 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin E-muotoa valkoisina kiteinä.

Sp. = 210°C.

Rf = 0,38 piihappogeeliä oleva kromatolevy eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa,

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina, J hertseinä) 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,15 (s, 3H, CH₃COO-); 3,24 ja 3,96 (2d, J = 19, 2H, -S(O)CH₂-); 4,53 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,72 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 5,74 (d, J = 9, 1H, >NH); 6,94 (s, 1H, -COOCH); 7,30 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OCO-); 7,60 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OCO-).

Eluoitiin tämän jälkeen fraktioista 30-56 7,5 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenien E- ja Z-muotojen seosta.

PMR-spketri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:ina, J hertseinä) Z-isomeerille havaittiin mm. seuraavat signaalit: 2,14 (s, 3H, CH₃COO-); 3,41 ja 4,30 (2 d, J = 21, 2H, -S(O)CH₂-); 6,95 (d, J = 10, 1H, -CH=CHOCO-); 7,58 (d, J = 10, 1H, -CH=CHOCO-).

Esimerkki 15

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-etoksimalonyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin valmistus

Liukseen, joka oli jäädytetty -10°C:een ja jossa oli 1,65 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-

(2-etoksimalonyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-
 /4.2.0/-2-okteenin E-muotoa 8 cm³:ssä metyleenikloridia, lisät-
 tiin 10 minuutin kuluessa tiputtaen ja sekoittaen liuos, jossa
 oli 0,63 g 85-prosenttista m-klooribentsoehappoa 8 cm³:ssä mety-
 leenikloridia. Sekoitettiin tunnin ajan -10 - -15°C:ssa, ja otet-
 tiin seos 50 cm³:iin metyleenikloridia, pestiin kahdesti 50 cm³:llä
 natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 50 cm³:llä
 natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaa-
 tin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa
 2,7 kPa paineessa. Jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli
 piihappogeeliä (Merck 0,04 - 0,06 mm), ja jonka halkaisija oli
 1,5 cm ja korkeus 15 cm. Eluoiitiin 0,5 litralla metyleenikloridin
 ja etyyliasetaatin seosta 95:5 tilavuusosaa, 40 kPa paineessa ja
 eluantti otettiin talteen 20 cm³:n fraktioina. Fraktioit 5-10
 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin
 0,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-
 (2-etoksimalonyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bi-
 syklo-/4.2.0/-2-okteenin E-muotoa keltaisena jauheena.

Infrapunaspektrin (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
 3420, 1795, 1725, 1640, 1500, 1460, 1395, 1370, 1160, 1050, 940,
 760, 750, 700

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
 1,29 (t, J = 7, 3H, -CH₂CH₃); 1,48 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 3,24 ja
 3,95 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,45 (s, 2H, -OCOCH₂-); 4,23
 (q, J = 7, 2H, -OCH₂-); 4,55 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,76
 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,83 (dd, J = 4 ja 9, 1H, 1H, H asemassa
 7); 6,98 (s, 1H, -COOCH₃); 7,61 (d, J = 11, 1H, -CH=CHS-)

Esimerkki 16

2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyyli-
 oksi-vinyyli)-7-/2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli-2-vinyylioksi-
 imino-asetamido)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin valmistus

-10°C:een jäähdytettiin liuokseen, jossa oli 1,6 g
 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-
 7-/2-(2-trityyliamino-5-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetamido-
 5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2- ja 2-okteenien syn-isomeerien

E- ja Z-muotojen seosta 5 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana 0,33 g 85-prosenttista m-klooriperbentsoehappoa liuotettuna 7 cm³:iin metyleenikloridia. Sekoitettiin 1 tunti -10°C:ssa, laimennettiin seos 30 cm³:llä metyleenikloridia, pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa, jossa oli 20 g piihappogeeliä. (Merck 0,06 - 0,2) ja jonka halkaisija oli 1 cm ja korkeus 10 cm. Eluoiitiin 500 cm³:llä metyleenikloridia, 1 litralla metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seosta 97:3 tilavuusosaa ja 1,5 litralla seosta (95:5-tilavuusosaa. Eluaatti otettiin talteen 25 cm³:n fraktioin. Fraktiot 14-24 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 0,45 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-2-(2-tosyylioksi-vinyyli)-7- $\sqrt{2}$ -(2-2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-iminoasetamido-7-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

IR-spketri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070, 1050, 1000, 945, 740, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,19 ja 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,27 (dd, J = 2 ja 6, 1H, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{H} \end{array}$); 4,62 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,76 (dd, J = 2 ja 13, 1H, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{H} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$); 6,20 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,80 (s, 1H, tiatsolin H); 6,90 (s, 1H, -COOCH₃); 6,92 ja 7,10 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-); 7,05 (dd, J = 6 ja 13, 1H, =NOCH=); 7,73 (d, J = 8, 2H, H -OSO₂- ryhmän orto-asemassa)

Esimerkki 17

7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin valmistus

35 C-asteiseen liuokseen, jossa oli 6,1 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenin E-muotoa

75 cm³:ssä asetonitriiliä, lisättiin tiputtaen 25 minuutin aikana 3,49 g p-tolueenisulfonihapon hydraattia liuotettuna 25 cm³:iin asetonitriiliä. Sekoitettiin 45 minuuttia 35°C:ssa ja kaadettiin seos 500 cm³:iin kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen uutettiin 500 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin orgaaninen faasi 100 cm³:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa.

Saatiin 4,7 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenina E-muotoa ruskeana vaahtona.

Rf = 0,18 pihappogeelilevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenia (E muotoa) valmistettiin seuraavassa esimerkissä 31 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 18

7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 20°C:ssa 16 tuntia liuosta, jossa oli 4,06 g esimerkissä 1 selitetyllä tavalla valmistettua 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta 150 cm³:ssä asetonitriiliä, ja 2,28 g monohydraattia p-tolueenisulfonihappoa. Haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa 10 cm³:n tilavuuteen, laimennettiin 150 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 100 cm³:llä natriumbikarbonaatin 2-prosenttista vesiliuosta ja sitten kahdesti 150 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 3,5 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin E- ja

Z-muotojen seosta ruskeana kiinteänä raakaruotteena.

Esimerkki 19

7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.07-2-okteenin valmistus

Valmistus tapahtui samalla tavalla kuin esimerkissä 18, mutta käytettiin esimerkissä 10 selitetyllä tavalla valmistettua samaa lähtöyhdistettä samoin tuloksin.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1170, 1180, 1070, 745, 700

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä):
2,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,12 ja 3,75 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,36 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,74 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 6,87 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$); 6,99 (d, J = 12, 1H, $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,40 ja 7,71 (2 d, J = 9, $-\text{C}_6\text{H}_4-$).

Esimerkki 20

7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.07-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 35°C :ssa 2 tuntia liuosta, jossa oli 54,3 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.07-2-okteenin E-muotoa, joka oli valmistettu esimerkissä 10 selitetyllä tavalla, ja 30,4 g hydratoitua p-tolueenisulfonihappoa 1,4 litrassa asetonitriiliä. Haihdutettiin kuiviin 30°C :ssa 2,7 kPa paineessa, liuotettiin jäännös uudelleen 1 litraan etyyliasettaattia, pestiin liuos kahdesti 500 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin puolikyllästettyä vesiliuosta ja kahdesti 500 cm^3 :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Jäännös trituroitiin 200 cm^3 :ssä eetteriä. Täten saatiin 28,13 g 7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.07-2-okteenin E-muotoa, kirkkaanruskeana jauheena.

Rf = 0,32, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seos 85:15 tilavuusosaa.

Esimerkki 21

7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 81,45 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin muotoa 1,3 litrasa asetonitriiliä, lisättiin 25 minuutin kuluessa 35°C:ssa sekoittaen liuos, jossa oli 45,65 g p-tolueenisulfonihapon hydraattia 200 cm³:ssä asetonitriiliä. Sekoitettiin 40°C:ssa 40 minuuttia aikana ja kaadettiin seos liuokseen, jossa oli 40,3 g natriumbikarbonaattia 7 litrassa vettä. Sekoitettiin 30 minuuttia 20°C:ssa, suodatettiin ja kuivattiin ilmassa saatu keltainen kiinteä aine. Täten saatiin 64 g 7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin Z-muotoa.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3420, 1780, 1730, 1600, 1495, 1455, 1380, 1195, 1180, 1005.

Esimerkki 22

3-(2-asetoksi-vinyyli)-7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 16 tuntia 20°C:ssa seosta, jossa oli 1,65 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa, joka oli valmistettu esimerkissä 5 selitetyllä tavalla, 1,14 g monohydratoitua p-tolueenisulfonihappoa ja 50 cm³ asetonitriiliä. Seos liuotettiin 50 cm³:iin natriumbikarbonaatin 5-prosenttista liuosta, uutettiin 50 cm³:llä etyyliasetaatia, erotettiin orgaaninen faasi ja pestiin se kahdesti 20 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 1,26 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-7-amino-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa tummanpunaishena öljynä.

Rf = 0,62, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina etyyliasetaatti.

Esimerkki 23

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

+4°C:een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 7,97 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikahappoa 100 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin samalla koko ajan sekoittaen 1,85 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitusta jatkettiin 40 minuutin ajan +4°C:ssä ja sitten 30 minuutin ajan 20°C:ssa minkä jälkeen liuos suodatettiin.

Suodatettu liuos jäädytettiin -30°C:een ja lisättiin siihen sitten nopeasti 3,47 g esimerkissä 19 selitetyllä tavalla valmistettua 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin raakatuotetta (E- ja Z-muotojen seos liuotettuna 30 cm³:iin metyleenikloridia, johon oli lisätty 0,84 cm³ trietyyliamiinia. Jäähdytyskylpy poistettiin lisäyksen päätyttyä ja sekoitettiin 1 tunti 50 minuuttia 20°C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa ja jäännös otettiin 250 cm³:iin etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi pestiin 3 kertaa 100 cm³:llä vettä, 100 cm³:llä 0,05 N kloorivetyhappoa, 100 cm³:llä 1 %:sta natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 100 cm³:llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin 20 cm³:iin etyyliasetaattia, lisättiin 20 cm³ sykloheksaania, suodatettiin ja käsiteltiin liuos kromatografisesti kolonnissa, jossa oli 300 g piihappogeeliä (Merck 0,04-0,06 mm), ja jonka halkaisija oli 6 cm ja korkeus 30 cm). Eluoiitiin 4 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40:60 tilavuusosaa paineen ollessa 40 kPa, ja eluaatti koottiin 125 cm³:n fraktioin. Fraktiot 6-25 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 4,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-tri-

tyyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-2-okteenin syn-isomeeriä, E- ja Z-muotojen seosta kermanvärisenä vaahtona.

Suorittamalla edellä esitetyn kanssa identtinen kromatografinen käsittely erotettiin fraktioista 12-16, 1,21 g Z-isomeeriä ja fraktioista 22-40 1,49 g E-isomeeriä; fraktiot 17-21 sisälsivät 0,8 g E- ja Z-muotojen seosta.

Z-isomeeri

IR-spektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,03 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$); 3,36 ja 4,07 (2 d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,52 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,16
(dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$);
6,86 (s, 1H $-\text{CH}-\text{OCO}-$); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,75
(d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-asemassa).

E-isomeeri:

IR-spektrin (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050, 755,
735

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,45 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$); 3,19 ja 3,77 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,6 (d, J = 4, H asemassa 6); 6,18 (dd, J =
4 ja 9, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5);
6,93 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,11 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$
 OSO_2-); 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H tosyylin or-
to-asemassa). 22-40 1,49 g E-isomeeriä; fraktiot 17-21 sisälsivät
0,8 g E- ja Z-muotojen seosta.

Z-isomeeri:

IR-spektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,03 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$); 3,36 ja 4,07 (2 d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,52 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,16
(dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$);
6,86 (s, 1H $-\text{CH}-\text{OCO}-$); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5);
7,75 (d, J = 9, 2H, H tosyylin orto-asemassa).

E-isomeeri:

IR-spektrin (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050, 755, 735

PMR-spektri (350 MHz), CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,45 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 3,19 ja 3,77 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,6 (d, J = 4, H asemassa 6); 6,18 (dd, J = 4 ja 9, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5);
6,93 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,11 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H to-syylin orto-asemassa).

Esimerkki 24

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-tri-tyyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyyli-oksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liutettiin 55 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin Z-muotoa 650 cm^3 :iin metyleeni-kloridia, lisättiin 45,9 g 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahapon syn-isomeeriä, ja 0,75 g 4-dimetyyli-amino-pyridiiniä, jäähdytettiin 5°C :een ja lisättiin 15 minuutin aikana tiputtaen liuos, jossa oli 20,3 g N,N'-disykloheksyyli-karbodi-imidiä 150 cm^3 :ssä metyleenikloridia lämpötilan annettiin nousta 20°C :een ja sekoitettiin 1 l/2 tuntia, haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa, liutettiin jäännös 500 cm^3 :iin etyyliasetaattia, suodatettiin, pestiin 100 cm^3 :llä vettä, 500 cm^3 :llä 0,1 N kloorivetyhappoa ja 500 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Tuote kiinnitettiin 100 g:aan piihappogeeliä (Merck 0,06 - 0,2 mm) ja kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 1 kg piihappogeeliä (Merck 0,06 - 0,2 mm) ja jonka halkaisija oli 6 cm ja korkeus 90 cm. Eluoitiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 10 litralla 70:30 tilavuusosaa, 8 litralla 60:40 tilavuusosaa ja 8 litralla 50:50 tilavuusosaa, ja otettiin talteen eluaatti 1 litran fraktioina. Fraktiot 13-19 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 49 g

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyyli-oksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-iso-meerin Z-muotoa oranssinvärisenä jauheena.

Rf = 0,35, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluanttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Esimerkki 25

2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, joka jäähdytettiin -10°C :een, ja jossa oli 1,56 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E- ja Z-muotojen seosta 40 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin 0,272 g trietyyliamiinia ja tämän jälkeen 0,433 g 2-tienyyli-asetyylikloridia ja otettiin reaktioseos jäähdytyskylvystä. Tämän jälkeen sekoitettiin 2 tuntia 20°C :ssa, pestiin seos vuoron perään 40 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin 5-prosenttista vesiliuosta, 40 cm^3 :llä 1 N kloorivetyhappoa ja 40 cm^3 :llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 30 cm^3 :iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 50:50 tilavuusosaa ja liuos kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 200 g piihappogeeliä (Merck 0,04 - 0.06 mm), ja jonka halkaisija oli 5 cm ja korkeus 28 cm. Eluoitiin 3 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 50:50 tilavuusosaa, 40 kPa paineessa, ja otettiin eluantti talteen 60 cm^3 :n fraktioina.

Fraktiot 9-15 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Täten saatiin 0,60 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin Z-muotoa.

Infrapunaspektrin (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3400, 1805, 1725, 1685, 1510, 1500, 1450, 1380, 1195, 1180, 1060, 610.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä):
 2,4 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,67 ja 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$); 3,83 ja 3,92 (3d, J = 16, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 4,95 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,16 (d, J = 7, 1H, $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$); 6,65 (d, J = 7, 1H = CHOSO_2-); 6,86 (s, 1H $>\text{CHOCO}-$); 6,96 (mt, 2H, H tiofeenin asemissa 3 ja 4); 7,83 (d, J = 8, 2H, H tosyylin orto-asemassa); 8,48 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Fraktiot 16-32 haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 0,8 g saman tuotteen E-muotoa.

Infrapunaspektrin (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
 3310, 1795, 1710, 1670, 1540, 1500, 1450, 1375, 1195, 1180, 1075, 745, 700, 615, 550.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä):
 2,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,54 ja 4,36 (2d, J = 17,5, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,83 ja 3,92 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 4,96 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$); 6,91 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 6,97 (mt, 2H, H tiofeenin asemissa 3 ja 4); 7,37 (d, 1H, tiofeenin asemassa 5); 7,48 (d, J = 8, 2H, H tosyylin meta-asemissa); 7,84 (d, J = 8, 2H, H tosyylin orto-asemassa); 8,53 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Esimerkki 26

3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydroylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.07-2-okteenin valmistus

Liuokseen, joka jäähdytettiin -10°C:een, ja jossa oli 2,3 g raakaa 3-(2-asetoksi-vinyyli)-7-amino-2-bentshydroylioksikarbonyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.07-2-okteenin E-muotoa 40 cm^3 :ssä metyleenikloridia, jossa oli 0,71 cm^3 trietyyliamiinia, lisättiin kerrallaan 0,63 cm^3 2-tienyyli-asetyylikloridia. Sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa laimennettiin seos 100 cm^3 :llä metyleenikloridia, pestiin 20 cm^3 :llä vettä, 20 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin 5-prosenttista vesiliuosta, 20 cm^3 :llä 1 N kloorivetyhappoa ja 40 cm^3 :llä vettä, minkä jälkeen kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Tuote liuotettiin 20 cm^3 :iin sykloheksaanin ja etyyliase-

taatin seosta 50:50 tilavuusosaa ja liuos kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 50 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja jonka halkaisija oli 2,5 cm ja korkeus 43 cm. Eluointiin 700 cm³:llä samaa liuotinseosta ja otettiin eluantti talteen 30 cm³:n fraktioina. Fraktiot 6 ja 7 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,60 g kermanväristä vaahtoa.

Tämä vaahto liuotettiin kuumana 2 cm³:iin etyyliasetaattia, laimennettiin 2 cm³:llä sykloheksaania ja annettiin kiteytyä. Suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,59 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-2-okteenia, muotoa E.

Epästabiili sulamispiste (Koeffler) = 180°C.

Infrapunaspektrin (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3400, 3340, 1780, 1760, 1715, 1680, 1630, 1505, 1370, 1195

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, Jhertseinä):
2,15 (s, 3H, -OCOCH₃); 3,45 (s, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 2H, -CH₂CO-);
5 (d, J = 5, 1H, H asemassa 6); 5,83 (dd, J = 9 ja 5, 1H, H asemassa 7); 6,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H, (C₆H₅)₂CH-);
6,95 - 7,05 (mt, 2H, tiofeenin 3- ja 4-asemassa); 7 (d, J = 13, -CH = CH -O-); 7,59 (d, J = 13, = CH-O-).

Esimerkki 27

7-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin valmistus

Liuokseen, joka jäähdytettiin -10°C:een, ja jossa oli 4,7 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin E-muotoa 50 cm³:ssä asetonia ja 5 cm³:ssä vettä, jossa oli 2,8 g natriumbikarbonaattia, lisättiin 7 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 4-bromi-2-metoksi-imino-3-oksobutyryylin syn-muotoa 10 cm³:ssä asetonia. Sekoitettiin tunnin ajan -10°C:ssa ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Täten saatiin 11 g raakaa 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyryyli-amino)-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsabisyklo-4.2.0-2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa.

Liuos, jossa oli 5 g edellä selitetyllä tavalla saatua raakaa tuotetta 25 cm^3 :ssä tetrahydrofuraania, kaadettiin 5 minuutin kuluessa 20°C :ssa liuokseen, jossa oli 0,5 g tiokarbamidia, 50 cm^3 vettä ja 25 cm^3 etanolia. Sekoitettiin 30 minuuttia 20°C :ssa ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin 150 cm^3 :iin etyyliasetaattia ja 50 cm^3 :iin natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, dekantoitiin, pestiin orgaaninen faasi kahdesti 100 cm^3 :llä vettä ja 100 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Täten saatu tuote kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 120 g piihappogeeliä (Merck 0,04 - 0,06 mm), ja jonka halkaisija oli 4 cm ja korkeus 20 cm. Eluoitiin 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta 30:70 tilavuusosaa 40 kPa paineessa, ja otettiin eluaatti talteen 50 cm^3 :n fraktioina. Fraktiot 16-38 haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 0,75 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksiimino-asetamido-7-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä kiinteänä tuotteena.

7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin esimerkissä 17 selitetyllä tavalla.

4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyryylin syn-isomeeriä valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 4,08 g 2-metoksi-imino-3-okso-voihappoa 50 cm^3 :ssä dietyylieetteriä, lisättiin 20°C :ssa 2 tippaa dimetyyliformamidia ja sitten 15 minuutin kuluessa tiputtaen 2 cm^3 oksalyylikloridia liuotettuna 5 cm^3 :iin dietyylieetteriä. Sekoitettiin tunnin ajan 20°C :ssa, lisättiin vielä tippa dimetyyli-formamidia ja annettiin reaktion jatkua 15 minuuttia. Haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös kahdesti 30 cm^3 :iin petrolieetteriä ja haihdutettiin kummallakin kerralla liuotin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Täten saatu 2-metoksi-imino-3-okso-butanyyli syn-isomeeri liuotettiin 50 cm^3 :iin metyleeniklo-

ridia, ja lisättiin tähän liuokseen 20°C:ssa 0,2 cm³ 5,4N kloorivetyhapon eetteriliuosta ja 1,14 cm³ bromia. Sekoitettiin 20 tuntia 20°C:ssa, haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja saatiin täten 5,42 g ruskeaa öljyä, joka pääasiassa oli 4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyryylikloridin, syn-isomeeriä.

Protonin RMN-spektri (60 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 4,25 3H, -OCH₃):₂ 4,34 (s, 2H, -CH₂-).

2-metoksi-imino-3-okso-voihapon syn-isomeeriä valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautustislausta soveltaen 15 tuntia seosta, jossa oli 52 g 2-metoksi-imino-3-okso-etyylibutyraatin syn-isomeeriä, 300 cm³ etanolia ja 330 cm³ 1 N natriumhydroksidiliuosta. Etanoli haihdutettiin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, minkä jälkeen uutettiin 150 cm³:llä metyleenikloridia. Vesifaasia käsiteltiin 1 g:lla eläinhiiltä, suodatettiin, kyllästettiin natriumkloridilla, jäädytettiin 4°C:een ja tehtiin happameksi pH-arvoon = 2 2 N kloorivetyhapolla, jolloin läsnä oli 200 cm³ metyleenikloridia. Vesifaasi uutettiin uudelleen kahdesti 100 cm³:llä samaa liuotinta ja sitten kuudesti 200 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin erikseen kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännökset yhdistettiin, ja niitä käsiteltiin erittäin voimakkaasti sekoittaen 4 tuntia 80 cm³:llä di-isopropylioksidia. Saadut kiteet lingottiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,9 g 2-metoksi-imino-3-okso-voihappoa, syn-isomeeriä.

Infrapunaspektrin (CHCl₃) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035.

Protonin RMN-spektri (60 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 2,48 (s, 3H, CH₃CO-); 4,18 (s, 3H, -OCH₃); 11,2 (s, 1H, -COOH).

2-metoksi-imino-3-okso-etyylibutyraatin syn-isomeeriä valmistettiin tavalla, jonka ovat selittäneet R. Bucourt ja kumpp. Tetrahedron Letters 34, 2233 (1978).

Esimerkki 282-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuotettiin 3 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-di-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin muotoa E 30 cm³:iin metyleenikloridia ja lisättiin 1,2 cm³ N,N-dimetyyliasetamia. Liuos pantiin kuivaan tippikaasuun, jäähdytettiin -10°C:een, ja käsiteltiin 0,6 g:lla fosforitrikloridia. Reaktiososta sekoitettiin 90 minuuttia -10 - - 5°C:ssa, minkä jälkeen laimennettiin 250 cm³:llä etyyliasetaatia ja pestiin 150 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja kahdesti 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja suodatettiin, minkä jälkeen orgaaninen liuos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös otettiin 20 cm³:iin metyleenikloridia, ja liuos kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 240 g piihappogeeliä (0,04 - 0,063 mm), ja jonka korkeus oli 25 cm ja halkaisija 5 cm. Eluoiitiin 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (60:40 tilavuusosaa), ja eluaatti otettiin talteen 100 cm³:n fraktioina. Fraktiot 8-13 haihdutettiin kuiviin 2,8 kPa paineessa 30°C:ssa. Saatiin 1,7 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, syn-isomeeriä, E-muotoa.

R_f = 0,52, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluanttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (CHBr₃) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 1790, 1725, 1685, 1520, 1375, 1190, 1180, 1075, 1050, 755, 740

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,42 (s, 3H, -CH₃ tosyyli); 3,33 ja 3,42 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,07 (s, 3H, -OCH₃); 5,03 (d, J = 4, 1H H asemassa 6); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin 5-asemassa); 6,87 (s, 1H, -CO₂CH₂); 6,87 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 7,0 (s, leveä, 1H, -NH tiatsoli); 7,78 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, syn-isomeeriä, E-muotoa valmistettiin esimerkissä 23 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 29

2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, joka jäähdytettiin -10°C :een, ja jossa oli 0,58 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin Z-muotoa 10 cm^3 :ssä metyleenikloridia ja $0,328\text{ cm}^3$:ssä dimetyyliasetamidia, lisättiin $0,144\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia ja sekoitettiin 50 minuuttia samassa lämpötilassa. Reaktioseos otettiin 150 cm^3 :iin etyyliasetaatia, pestiin kahdesti 80 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin 2 % vesiliuosta ja kahdesti 80 cm^3 :llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, minkä jälkeen kuivatettiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Jäännös liuotettiin $3,5\text{ cm}^3$:iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta, 80:20 tilavuusosaa, ja kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 25 g piihappogeeliä (Merck 0,05 - 0,2 mm), ja jonka halkaisija oli 2,5 cm, korkeus 20 cm. Eluointiin 200 cm^3 :llä edellä mainittua seosta ja poistettiin ensimmäinen 50 cm^3 :n fraktio. Seuraava 150 cm^3 :n suuruinen fraktio haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Täten saatiin 0,42 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, Z-muotoa, kermanvärisenä vaahtona.

Rf = 0,72 piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluanttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos, 1:4 tilavuusosaa.

2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin Z-muotoa valmistettiin esimerkissä 25 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 30

Menettelemällä kuten esimerkissä 29, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,78 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksi-di-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa, saatiin piihappogeelillä suoritettun suodatuksen jälkeen 0,60 g 2-bentshydryyli-oksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa kermanvärisenä jauheena.

R_f = 0,70, piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 1:4 tilavuusosaa.

2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-5-oksi-di-7-(2-tienyyliasetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin esimerkissä 25 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 31

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Pelkistettiin esimerkissä 29 kuvatulla tavalla 2,03 cm³:llä fosforitrikloridia 7,1 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksi-di-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muoto liuotettuna 75 cm³:iin metyleenikloridia ja 4,62 cm³:iin dimetyyliasetamidia. Kromatografisesti piihappogeelillä käsittelemällä, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa saatiin 6,1 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa.

IR-spektrin (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3425, 1780, 1720, 1505, 1370, 1190, 1180, 1075, 760.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δppm:inä, J hertseinä) 1,50 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,42 (s, 8 3H, -CH₃); 3,35 ja 3,42 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,92 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,59 (dd, J = 5 ja 9). 1H H asemassa 7); 6,84 (d, J = 12, 1H, -CH = CHS-); 6,88 (s, 1H, -COOH=); 6,90 (d, J = 12, 1H, =CHS-).

Esimerkki 327- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuetettiin 1,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muoto seokseen, jossa oli 30 cm³ muurahaishappoa ja 10 cm³ tislattua vettä. Liuos kuumennettiin 50°C:een 30 minuutiksi. Jäähdytyksen jälkeen suodatettiin saostuma ja suodos haihdutettiin kuiviin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm³:llä dietyylieetteriä. Jähmettynyt tuote suodatettiin, pestiin kaksi kertaa 25 cm³:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin sitten 0,7 kPa paineessa 25°C:ssa. Saatiin 0,75 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muoto muurahaishapposolvaattina.

Rf = 0,57; piihappogeelilevy eluenttina etyyliasetaatin asetonin, veden ja etikkahapon seos 50:20:10:10 tilavuusosaa.

IR-spektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 3340, 3000, 2820, 2200, 1775, 1720, 1670, 1630, 1370, 1190, 1165, 1070

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,42 (s, 3H, -CH₃ tosyylili); 3,55 ja 3,78 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, -OCH₃); 5,14 (d, J = 4, 1H, 1H, H asemassa 6); 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,65 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,18 (s, leveä, MH₃⁺); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)asetamido7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa valmistettiin esimerkissä 28 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 337- $\sqrt{2}$ -(2-amino-5-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 30 minuutin ajan 50°C:ssa seosta, jossa oli 0,35 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-bentshydryylioksidikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa, 10 cm³ muurahaishappoa ja 3 cm³ vettä. Lisättiin sitten 8 cm³ vettä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 7 Pa paineessa. Saatu kiinteä aine trituroitiin 20 cm³:llä dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivaamisen tuloksena saatiin 0,12 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin synp-isomeerin E-muotoa keltaisena jauheena.

IR-spektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3360, 3200, 3100, 2000, 1770, 1670, 1630, 1530, 1370, 1190, 1175, 1070, 1045, 925, 810.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,58 ja 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, -OCH₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,68 ja 7,20 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 7,20 (s, 2H, -NH₂); 7,51 ja 7,88 (2d, J = 8, 4H, tosyyli ryhmä); 9,58 (d, J = 8, 1H, -CONH-).

Esimerkki 347- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-bentshydryylioksidikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin valmistus

Keitettiin palautustislausta soveltaen 20 tuntia seosta, jossa oli 0,494 g 2-bentshydryylioksidikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin syn-isomeerin E-muotoa 20 cm³:ssä asetonia ja 10 mg:ssa hydratoitua p-tolueenisulfonihappoa. Haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, otettiin jäännös 30 cm³:iin etyyliasetattia ja 20 cm³:iin

natriumbikarbonaatin 5 % vesiliuosta, dekantoitiin, kuivattiin orgaaninen faasi natriumsulfaatin avulla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kromatografoitiin kolonnissa, jossa oli 50 g piihappogeeliä (Merck 0,06 - 0,2 mm), ja jonka halkaisija oli 3 cm ja korkeus 27 cm. Eluoiitiin 0,4 litralla etyyliasetaattia ja eluantti otettiin talteen 20 cm³:n fraktioina. Fraktiot 8-10 olivat lähtöyhdisteen ja halutun yhdisteen seosta, fraktiot 11-17 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 0,15 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatso-lyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin, syn-isomeerin E-muotoa kermanvärisenä kiinteänä tuotteena.

Infrapunaspektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3480, 3390, 3340, 3210, 1780, 1725, 1680, 1620, 1600, 1530, 1495, 1455, 1445, 1360, 1190, 1180, 1075, 1050, 925, 810, 760

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,43 (s, 3H, -CH₃); 3,61 ja 3,85 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,54 ja 7,38 (2d, J = 12, 2H, -CH=CHS-); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,88 (s, 1H, -COOCH₂-); 7,20 (s, 2H, -NH₂); 7,50 ja 7,84 (2d, J = 8, tosyyliryhmän 4H,); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Esimerkki 35

2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Saatettiin keskenään kosketukseen 30 minuutin ajaksi 4°C:ssa 0,42 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-6-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muotoa Z) ja 10 cm³ trifluorietikkahappoa. Haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin 150 cm³:iin natriumbikarbonaatin 1 % vesiliuosta ja pestiin 150 cm³:llä etyyliasetaattia. Vesifaasi lisättiin 150 cm³:iin etyyliasetaattia ja tehtiin sekoittaen happameksi kloorivetyhapon 1 N liuoksella siten, että pH-arvo oli lähellä 21 Dekantoitiin, pes-

tiin etyyliasetaattifaasi 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös trituroitiin 20 cm³:ssä dietyylieetteriä, minkä jälkeen suodatettiin ja kuivatettiin, jolloin saatiin 90 mg 2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia, Z-muotoa, kermanvärisenä jauheena.

Infrapunaspektrin (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3400, 2700, 2200, 1775, 1715, 1670, 1520, 1375, 1190, 1180, 815, 760, 550.

PMR-spketrissä (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä): havaitaan erikoisesti seuraavat signaalit: 6,12 (d, J = 7, -CH = CHOSO₂-) 6,62 (d, J = 7, = CHOSO₂-).

Esimerkki 36

Menettelemällä samalla tavalla kuin esimerkissä 35, mutta käyttämällä lähtöaineena 600 mg 2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa, saatiin 70 mg 2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa kermanvärisenä jauheena.

Infrapunaspektrin (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3380, 2700, 2200, 1775, 1715, 1675, 1525, 1370, 1190, 1180, 815, 700

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä): havaittiin seuraavat pääsignaalit: 2,43 (s, 3H, -CH₃); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,65 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,65 (d, J = 9, 1H, -CH = CHOSO₂-); 7,17 (d, J = 9, = CHOSO₂-).

2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa valmistettiin esimerkissä 30 selitetyllä tavalla.

Esimerkki 37

Liuos, joka sisälsi 15,4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) 350 cm³:ssä muurahaishappoa

ja 120 cm³:ssä tislattua vettä, kuumennettiin 50°C:een 20 minuutiksi ja laimennettiin sitten 230 cm³:llä tislattua vettä. Suodatuksen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa (2 mm/Hg) 40°C:ssa. Jäännös jähmetettiin 100 cm³:ssä etanolia, joka sitten haihdutettiin alennetussa paineessa (30 mm/Hg) 40°C:ssa. Tämä toimenpide toistettiin vielä 2 kertaa, minkä jälkeen jäännös otettiin talteen 150 cm³:iin eetteriä. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä eetteriä ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,2 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido-7-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo[4,2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) beigen värisenä kiinteänä aineena. Kiteyttämällä edellä saatu raaka-tuote 100 cm³:ssä alkoholia saatiin 4,2 g puhdasta tuotetta.

Protonin BMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J Hz:nä) 2,43 (s, 3H, CH₃Ar); 3,56 (s, pitkä, 2H, SCH₂); 3,87 (s, 3H, MOCH₃); 5,10 (d, J=4, H asemassa 6); 5,76 (dd, J=4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,10 ja 6,66 (2d, J=6, 2H, -CH=CH-OSO₂-); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,22 (s, pitkä, 2H, NH₂-tiatsoli); 7,88 ja 7,52 (2 D, J=8, 4H, aromaattisia, tosyylili); 9,58 (d, J=9, 1H, CONH-C₇).

Menetellen samalla tavalla kuin esimerkissä 27 saatiin pelkistämällä 20 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) 15,4 g 2-bentsyylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) oranssin värisenä vaahtona.

Protonin NMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 2,42 (s, 3H, CH₃ tosyylili); 3,06 ja 3,16 (AB, J=17,5, 2H, -SOCH₂-); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 4,98 (d, J=4 1H, H asemassa 6); 5,89 (dd, J=4 ja 9, 1H, H asemassa 7) 6,13 ja 6,43 (2d, J=7, 2H, -CH=CHOSO₂-); 6,70 (s, pitkä, 1H, tiatsolin H);

6,86 (s, 1H, -CH Ar₂); 7,10-7,50 (m, 26H aromaattiset ja CONHC₇); 6,95 (s, pitkä, 1H tiatsolin NH); 7,74 (d, J=7, 2H, H tosyylin meta-asennossa).

2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteeni (syn-isomeeri, muoto Z) voidaan valmistaa kuten esimerkiksi 22.

Esimerkki 38

3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyli)-asetamido)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 2 tuntia 4^oC:ssa liuosta, jossa oli 0,78 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-(2-tienyyli-asetamido)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.07}$ -2-okteenin

E-muotoa 8 cm³:ssä trifluorietikkahappoa ja 0,8 cm³:ssä anisolia. Haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jäännös trituroitiin 20 cm³:ssä dietyylieetteriä, suodatettiin ja kuivatettiin. Saatiin 0,48 g raakaa ruskeaa kiinteää tuotetta.

Tämä tuote puhdistettiin liuottamalla se 200 cm³:iin natriumbikarbonaatin 1 prosenttista vesiliuosta, minkä jälkeen pestiin kahdesti 20 cm³:llä dietyylieetteriä, tehtiin happameksi pH-arvoon = 2 kloorivetyhapon 1 N liuoksella, ja uutettiin kolmassti 15 cm³:llä etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla, minkä jälkeen jäännös haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Täten saatiin 0,18 g 3-(2-asetoksi-vinyyli)-2-karboksi-8-okso-7-(2-tienyyliasetamido)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa kermanvärisenä jauheena.

Infrapunaspektrin (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3320, 1775, 1760, 1670, 1640, 1530, 1370, 1200, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä): 2,18 (s, 3H, -COCH₃); 3,65 ja 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,66 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,33 (d, J = 4, H tiofeenin asemassa 5); 6,81 (d, J = 13, 1H, -CH = CH-O-); 6,94 (mt, 2H, H tiofeenin asemassa 3 ja 4); 7,68 (d, J = 13, 1H, = CH-O-); 9,12 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Lähtöainetta valmistettiin esimerkissä 26 selitetyllä tavalla.

Seuraavissa esimerkeissä selitetyjä tuotteita voitiin käyttää keksinnön mukaisten tuotteiden valmistamiseksi.

Esimerkki 39

Käyttämällä lähtötuotteena 66 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(D, α-t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-3-(2-dime-tyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin E-muotoa ja soveltamalla esimerkissä 4 selitettyä valmistusmenetelmää saatiin 57,9 g ruskeaa vaahtoa, jonka ominaisuudet olivat samat kuin esimerkin 3 mukaan 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(D, α-t-butoksikarbonyyliaminofenyyliasetamido)-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin ominaisuudet.

Esimerkki 40

Käyttämällä lähtöaineena 1 g 3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa raakana, ja soveltamalla esimerkissä 1 selitettyä valmistusmenetelmää, saatiin 0,74 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia.

Infrapunaspektrin (CHBr_3) tunnusomaiset absorptiovyöt: 3400 cm^{-1} -NH- ja -OH (enolimuoto); 2730 cm^{-1} aldehydin -C-H; 1780 cm^{-1} β -laktaamikarbonyyli; 1720 cm^{-1} aldehydin ja esterin konjugoituneet karbonyylit; 1690 cm^{-1} amidikarbonyyli; 1650 cm^{-1} enolimuodon hiili-hiili-kaksoissidokset; 1520 ja 1345 cm^{-1} $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$.

3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa voidaan raakana valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa oli 17 g 3-metyyli-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia 100 cm^3 :ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin 80°C :een kuivassa typpikaasussa ja käsiteltiin sen jälkeen $10,8\text{ cm}^3$:llä bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania 1 minuutin ajan 80°C :ssa. Reaktioseos laimennettiin sitten 400 cm^3 :llä etyyliasettaattia ja 250 cm^3 :llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi dekantoitiin, pestiin kaksi kertaa 250 cm^3 :llä tislattua vettä ja sitten 250 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin $2,7\text{ kPa}$ paineessa ja jäännös liuotettiin uudelleen 50 cm^3 :iin metyleenikloridia ja liuos kaadettiin tipoittain 1600 cm^3 :iin isopropylioksidia. Muodostunut saostuma erotettiin, pestiin 4 kertaa 100 cm^3 :llä isopropylioksidia ja kuivattiin $1,4\text{ kPa}$ paineessa 25°C :ssa. Saatiin 8,6 g okranväristä jauhetta, jonka IR- ja PMR-spektrit osoittivat olevan pääasiallisesti 3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa.

$R_f = 0,3$ piihappogeelilevy, eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 40:60 tilavuusosaa.

3-metyyli-2-(4-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-8-okso-7-fenoksiasetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia valmistettiin soveltamalla menetelmää, jonka on selittänyt E. H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and Lontoon (1972) siv. 670.

Esimerkki 41

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liutettiin 25°C:ssa 1 g bentshydriylioksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa 10 cm³:iin puhdasta muurahais-happoa. Saatu liuos kaadettiin seokseen, jossa oli 100 cm³ etyyli-asetaattia ja 100 cm³ tislattua vettä. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin vuoron perään 100 cm³:llä tislattua vettä, 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kahdesti 50 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja 100 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, minkä jälkeen liuos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Täten saatiin 0,9 g oranssinväristä vaahtoa, joka pääasiallisesti oli 2-bentshydriyli-oksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-8-okso-3-(2-okso-etyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia.

$R_f = 0,37$ piihappogeeliä oleva kromatolevy, eluanttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 2720 aldehydin CH; 1770 β -laktamikarbonyyli.

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukseen, jossa oli 24 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia 100 cm³:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia lisättiin kuivassa typpikaasussa 10 g bis-dimetyyliamino-t-butoksimetaania.

Reaktioseosta sekoitettiin 25°C:ssa 23 tuntia ja kaadettiin se sitten seokseen, jossa oli 300 cm³ etyyliasettaattia ja 700 cm³ natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vesifaasi dekantoitiin ja uutettiin 250 cm³:llä etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin 250 cm³:llä kloorivetyhapon 1 N vesiliuosta, 500 cm³:llä tislattua vettä ja 300 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla aktiivihillen läsnä ollessa ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös liuotettiin 200 cm³:iin metyleenikloridia ja kiinnitettiin 50 g:aan piihappogeeliä. Saatu jauhe sijoitettiin kolonniin, jonka korkeus oli 60 cm ja halkaisija 5 cm ja jossa oli 415 g piihappogeeliä sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seoksessa 95:5 tilavuusosaa. Eluoiitiin 5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 95:5 tilavuusosaa ja sitten 5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 90:10 tilavuusosaa, sitten 7,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 70:30 tilavuusosaa (epäpuhtauksien eluoimiseksi ja vielä 8 litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seosta 60:40 tilavuusosaa. Viimeksi mainittu seos otettiin talteen ja haihdutettiin se kuiviin. Saatiin 10,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-(2-dimetyyliamino-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa keltaisena kiinteänä aineena.

R_f = 0,24 piihappogeelilevy; eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seos 50:50 tilavuusosaa.

IR-spektrin (CHCl₃) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 2800, 1760, 1740, 1660, 1605.

PMR-spektri (60 MHz, CDCl₃), δ ppm:inä, J hertseinä) pääsignaalit 2,85 (s, (CH₃)₂N-CH=CH-); 5,1 (d, J = 4 Hz, 1H, H asemassa 6); 5,65 (dd, J = 9 ja 4 Hz, 1H, H asemassa 7); 6,8 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,05-8,02 (signaalit yhtyneet, aromaattisia ja -CONH-)

UV-spektri (C₂H₅OH, C = 1,9 · 10⁻⁵ M, l = 1 cm)

λ max = 392 nm ϵ = 16000

2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-bentsoyyliamino-3-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia valmistettiin puolalaisista patenteissa 86 945 ja 86 946 kuvatuilla menetelmillä.

Seuraavat vertailuesimerkit havainnollistavat, miten keksinnön mukaisia tuotteita voidaan käyttää yleisen kaavan (XXXVIII) mukaisten kefalosporiinien valmistamiseksi.

Vertailuesimerkki 1

Esimerkin 10 mukaisen tuotteen E-muotoa voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin typpikaasukehässä 60°C:ssa 1 1/2 tuntia seosta, jossa oli 40,73 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa, 300 cm³ dimetyyliformamidia, 13,94 g 1-metyyli-5-merkpto-tetratsolia ja 20,9 cm³ N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia. Seos laimennettiin sitten 2 litralla etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin 3 kertaa 1 litralla vettä, sitten 1 litralla 0,1N kloorivetyhappoa, 1 litralla 1 M:n natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 1 litralla puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Näin saatiin 35,7 g 2-bentshydryylioksi-karbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\sqrt{(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa ruskeana vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3410, 1800, 1715, 1505, 1370, 1050, 945, 760, 745.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,47 (s, 9H, CH₃)₃C-); 3,32 ja 4,15 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-);
3,94 (s, 3H, NCH₃); 4,56 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,72
(d, J = 10, 1H, -CONH-); 5,83 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7);
6,97 (s, 1H, -COOCH₂-); 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,58
(d, J = 16, 1H, =CHS-).

Sekoitettiin 16 tunnin ajan 25°C:ssa seosta, jossa oli 34,87 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyli-amino-3- $\sqrt{(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muotoa, 500 cm³ asetonitriiliä ja 21,31 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Seos haihdutettiin sitten kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja

otettiin jäännös talteen 1 litraan etyyliasetaatilla. Seos neuraloitiin sekoittamalla siihen 500 cm³ 5 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta, dekantoiitiin ja pestiin orgaaninen faasi 3 kertaa 500 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 19,59 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\left[\left(1\text{-metyyli-5-tetratsolyyli} \right)\text{-2-tiovinyyli} \right]\text{-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisylklo-} \left[4.2.0 \right]\text{-2-okteenin E-muotoa}$ ruskeana vaahtona.

R_f = 0,27; $\left[\text{piihappogeelilevy, liuotin: dikloorietaani-metanoli 85-15 (tilavuussuhde)} \right]$.

4°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 36,59 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa 135 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin 8,90 g disyklöheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitettiin 40 minuuttia 4°C:ssa ja 30 minuuttia 20°C:ssa ja suodatettiin liuos.

Tämä suodatettu liuos jäähdytettiin -30°C:een ja lisättiin siihen 19,59 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\left[\left(1\text{-metyyli-5-tetratsolyyli} \right)\text{-2-tiovinyyli} \right]\text{-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisylklo-} \left[4.2.0 \right]\text{-2-okteenin E-muotoa}$ liuotettuna 165 cm³:iin metyleenikloridia, johon oli vielä lisätty 5,8 cm³ trietyyliamiinia. Jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 1 1/2 tuntia, sitten seos haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen 1 litraan etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin 2 kertaa 500 cm³:llä vettä, 500 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 2 kertaa 250 cm³:llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä 2 kertaa 500 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 100 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) ja sijoitettiin saatu jauhe 700 g Merckin piihappogeeliä (0,05 - 0,2 mm) sisältävän pylvääseen (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 61 cm). Eluoiitiin peräkkäin 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 80/20-seosta (tilav.), 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 70-30-seosta (tilav.), 3 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 60/40-seosta (tilav.), 3 lit-

ralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilav.), 6 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40/60-seosta (tilav.) ja 7,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 30/70-seosta (tilav.) kooten 600 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 27-27 haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa ja kuivatettiin, jolloin saatiin 15,62 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\overline{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)asetamido $\overline{7}$ -3- $\overline{3}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\overline{7}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ $\overline{7}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E).

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1210, 1050, 945, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä) 3,28 ja 4,06 (2 d, J = 17,5, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,91 (s, 3H, $>\text{NCH}_3$); 4,06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,60 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,14 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$); 6,99 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,56 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$).

-10°C :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 15,17 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\overline{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\overline{7}$ -3- $\overline{3}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\overline{7}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ $\overline{7}$ -2-okteenia & syn-isomeeri, muoto E), 160 cm^3 metyleenikloridia ja $6,4\text{ cm}^3$ dimetyliasetamidia, lisättiin $2,8\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia ja sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa. Seos konsentroitiin noin 20 cm^3 :ksi (20°C :ssa, 2,7 kPa), laimennettiin 1 litralla etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin 2 kertaa 500 cm^3 :llä 5 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 500 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta. Liuos kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös kiinnitettiin 50 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) ja saatu jauhe sijoitettiin 250 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 37 cm). Eluoi-
ttiin peräkkäin 1 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 75/25-seosta (tilav.), 2 litralla 50/50-seosta (tilav.) ja

2 litralla 25/75-seosta (tilav.) kooten 600 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 4-6 haihdutettiin kuiviin 25°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa, jolloin saatiin $9,8\text{ g}$ 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{(1\text{-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli}}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3390, 1785, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1040, 940, 760, 735.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,60 ja 3,70 (AB = J = 18, 3H, $-\text{SCH}_2-$); 3,95 (s, 3H, $>\text{NCH}_3$);
4,10 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,95 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$); 7,02 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,04 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$); 7,05 (s, 1H, $>\text{NH}-$); 7,37 (d, J = 16, $=\text{CHS}-$).

Liuotettiin $9,32\text{ g}$ 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{(1\text{-metyyli-5-tetratsoli})-2-tio-vinyyli}}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 50 cm^3 :iin trifluorietikkahappoa ja 1 cm^3 :iin anisolia. Liuosta sekoitettiin 1 tunti 4°C :ssa ja 30 minuuttia 20°C :ssa ja haihdutettiin se sitten kuiviin 20°C :ssa $6,7\text{ kPa}$ paineessa. Jäännös otettiin 2 kertaa talteen 200 cm^3 :iin etyyliasetaattia haihduttaen liuotin kuiviin kummallakin kerralla 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa. Jäännös trituroitiin 100 cm^3 :ssä dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivaimisen tuloksena saatiin $4,87\text{ g}$ kermanväristä kiinteää ainetta, joka sisälsi 80 %:sesti haluttua tuotetta ja 20 %:isesti N-trityyli-muodossa olevaa tuotetta (PMR-spektrin mukaan).

Edellä saatu kiinteä tuote liuotettiin 35 cm^3 :iin trifluorietikkahappoa ja kaadettiin saatu liuos samalla sekoittaen 175 cm^3 :iin dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin $4,57\text{ g}$ 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\sqrt{2}$ -karboksi-3- $\sqrt{(1\text{-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli}}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) trifluoriasetaattinaan.

Rf = 0,49; /piihappogeelilevy, liuotin: etyyliasetaatii, asetoni, etikkahappo, vesi 50-20-10-10 (tilavuussuhde)/.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,66 ja 3,86 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,90 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,83 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,0 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,1 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,7 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Vertailuesimerkki 2

Esimerkin 10 mukaisen tuotteen Z-muotoa voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 60°C :een 1 tunniksi koko ajan sekoittaen typpikaasukehässä seos, joka sisälsi 5,44 g 2-bentshydriylioksi-karbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenia (muoto Z), 40 cm^3 dimetyyliformamidia, 1,88 g 1-metyyli-2-merkaptotetratsolia ja $2,8 \text{ cm}^3$ N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia. Seos laimennettiin sitten 250 cm^3 :llä etyyliasetaatia, pestiin peräkkäin 3 kertaa 100 cm^3 :llä vettä, 100 cm^3 :llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 2 kertaa 100 cm^3 :llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 100 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Jäännös kiinnitettiin 20 g:aan piihappogeeliä ja sijoitettiin 80 g Merckin silikageeliä (0,05-0,2 mm) sisältävään pylväaseen (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 12 cm). Eluoitiin peräkkäin 250 cm^3 :llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 90/10-seosta (tilav.), 500 cm^3 :llä 80/20-seosta (tilav.), 1000 cm^3 :llä 70/30-seosta (tilav.), 2000 cm^3 :llä 60/40-seosta (tilav.) ja 2000 cm^3 :llä 40/60-seosta (tilav.) kooten 125 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 34-45 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 3,44 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiovinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- [4.2.0] -2-okteenia (muoto Z) vaaleanruskeana vaahtona.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 3,81 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 3,38 ja 4,03
(2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6);
5,75 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,85 (dd, J = 4,5 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (d, J = 9,5, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,79 (d, J = 9,5, 1H, $=\text{CHS}-$); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2$).

Sekoitettiin 16 tunnin ajan 25°C :ssa seosta, jossa oli 3,11 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa, 50 cm^3 asetonitriiliä ja 1,9 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Tämän jälkeen seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa ja sekoitettiin jäännös seokseen, joka sisälsi 100 cm^3 etyyliasettaattia ja 100 cm^3 5 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta. Faasit erotettiin toisistaan ja orgaaninen faasi pestiin 50 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 50 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Näin saatiin 1,55 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenin Z-muotoa ruskeana vaahtona.

$R_f = 0,21$ /piihappogeelilevy, liuotin: dikloorietaani-metanoli 85-15 (tilavuussuhde)7.

4°C :een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,89 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa 10 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin 0,71 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitettiin 40 minuutin ajan 4°C :ssa ja sitten 30 minuuttia 20°C :ssa ja suodatettiin liuos.

Tämä suodatettu liuos jäähdytettiin -30°C :een ja lisättiin siihen sitten 1,55 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (muoto Z) liuotettuna 13 cm^3 :iin metyleenikloridia, johon oli vielä lisätty $0,43\text{ cm}^3$ trietyyli-

amiinia. Jäähdytyschaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 1 tuntia 50 minuuttia 20°C :ssa. Sitten seos haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 20°C :ssa ja otettiin jäännös talteen 100 cm^3 :iin etyyliasetaatia. Tämä orgaaninen faasi pestiin 3 kertaa 50 cm^3 :llä vettä, 50 cm^3 :llä $0,05\text{ N}$ kloorivetyhappoa, 50 cm^3 :llä 1% :ista natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 50 cm^3 :llä natriumkloridin puolikiyllästettyä vesiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 20°C :ssa. Jäännös liuotettiin 25 cm^3 :iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin $10/90$ -seosta (tilavuussuhde) ja puhdistettiin liuos kromatografisesti 300 g Merckin piihappogeeliä ($0,04\text{--}0,06\text{ mm}$) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm , korkeus 33 cm). Eluoiitiin 3 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin $10/90$ -seosta (tilavuussuhde) typen paineen ollessa $0,4\text{ baaria}$ kooten 110 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot $9\text{--}17$ haihdutettiin kuiviin ja kuivatettiin tuote, jolloin saatiin $0,98\text{ g}$ 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli/-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (synpismeeri, muoto Z) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) $3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740$.

PMR-spektri (350 MHz , CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä) $3,81$ (s, 3H , NCH_3); $3,89$ ja $4,01$ (2 d, J = 19 , 2H , $-\text{S}-\text{CH}_2-$); $4,10$ (s, 3H , $-\text{OCH}_3$); $4,66$ (d, J = 4 , 1H , H asemassa 6); $6,24$ (dd, J = 4 ja 10 , 1H , H asemassa 7); $6,72$ ja $6,76$ (2 d, J = 10 , 2H , $-\text{CH}=\text{CHS}-$); $6,98$ (s, 1H , $-\text{COOCH}_2-$); $6,72$ (s, 1H , H tiatsolin asemassa 5); $7,07$ (s, 1H , $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{NH}-$).

-10°C :een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli $0,93\text{ g}$ 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3-(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z), 10 cm^3 metyleenikloridia ja $0,39\text{ cm}^3$ dimetyyliasetamidia, lisättiin $0,17\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia ja sekoitettiin 45 minuuttia samassa lämpötilassa. Seos lai-

mennettiin 200 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta, ja 2 kertaa 50 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa (20 mm/Hg) 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 5 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 15 g Merckin silikageeliä (0,05-0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 8 cm). Eluointiin ensin 100 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 75/25-seosta (tilavuussuhde), sitten 250 cm³:llä 50/50-seosta (tilavuussuhde) ja 250 cm³:llä 25/75-seosta (tilavuussuhde) ja koottiin 60 cm³:n fraktioita. Fraktiot 3-7 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 25°C:ssa, jolloin saatiin 0,74 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{1}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3400, 1790, 1725, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,56 ja 3,69 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,81 (s, 3H, >NCH₃); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 5,13 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,99 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,76 (AB, J = 11, 2H, -CH=CH S); 6,9 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH₂); 7,01 (s, 1H, C₆H₅)₃CNH-).

Liuotettiin 0,67 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{1}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) 3,6 cm³:iin trifluorietikkahappoa ja 0,07 cm³:iin anisolia. Seosta sekoitettiin sitten 1 tunti 5°C:ssa ja sen jälkeen 30 minuuttia 20°C:ssa ja haihdutettiin se kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 2 cm³:iin trifluorietikkahappoa ja liuos kaadettiin samalla sekoittaen 10 cm³:iin etyylietteriä. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin 0,33 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-

2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\angle$ (1-metyyli-5-tetratso-lyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\angle$ 4.2.0 $\angle$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto Z) trifluoriasetaattina.

Rf = 0,50 $\angle$ piihappogeelilevy, liuotin: etyyliasetaatti, asetoni, etikkahappo, vesi 50-20-10-10 (tilavuussuhde)7.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,8 ja 3,85 (AB, J = 17,5, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,93 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$); 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,26 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 10, H asemassa 7); 6,75 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,87 (s, 1H, H riatsolin asemassa 5); 6,91 (d, J = 11, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-$); 9,34 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$).

Vertailuesimerkki 4

Esimerkin 10 mukaista tuotetta, joka on E- ja Z-muotojen seosta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin 20°C:ssa typpikaasukehässä 17 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 13,59 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\angle$ 4.2.0 $\angle$ -2-okteenia (muotojen E ja Z seos), 40 cm^3 dimetyyliformamidia, 0,13 cm^3 trimetyylikloorisilaania, 2,91 g 2-metyyli-5-merkaptio-1,3,4-tiadiatsolia ja 3,85 cm^3 N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia. Seos laimennettiin 500 cm^3 :llä etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin 4 kertaa 250 cm^3 :llä vettä, 250 cm^3 :llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 2 kertaa 250 cm^3 :llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta, 500 cm^3 :llä vettä ja 2 kertaa cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 50 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 200 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) sisältävään pylväseen (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 47 cm). Eluoitiin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 500 cm^3 $\angle$ 80-20 (tilav.)7, 2000 cm^3 $\angle$ 60-40 (tilav.)7 ja 8000 cm^3 $\angle$ 40-60 (tilav.)7 kooten 125 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 38-80 yhdistet-

tiin, ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 7,91 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksi-amino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (muotojen E ja Z seos) vaaleanruskeana vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), luonteenomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) muoto E: 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,75 (s, 3H, -CH₃); 3,30 ja 4,15 2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,7 - 5,9 (mt, 2H, -CONH- ja H asemassa 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH₂-); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS⁺), 7,53 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

muoto Z: 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,45 ja 4,11 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H asemassa 6); 5,7 - 5,9 (mt, 2H, -CONH- ja H asemassa 7); 6,78 (d, J = 10, 1H, -CH=CHS-); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CHS-); 6,95 (s, 1H, -COOCH₂-).

Sekoitettiin 16 tuntia 20°C:ssa seosta, jossa oli 7,67 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksi-karbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (muotojen E ja Z seos), 120 cm³ asetonitriiliä ja 4,75 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Seos laimennettiin 300 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 200 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 3 kertaa 200 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 4,32 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia ruskeana vaahtona.

R_f = 0,17; [piihappogeelilevy, eluentti: dikloorietaani-metanoli 85-15 (tilavuussuhde)].

5°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 7,81 g syn-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa 30 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin 1,90 g disykloheksyyli-

karbodi-imidiä. Sekoitettiin 40 minuuttia 5°C:ssa ja sitten 30 minuuttia 20°C:ssa ja suodatettiin liuos.

Tämä liuos jäähdytettiin -30°C:een ja lisättiin siihen sitten 4,32 g 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{}$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{}$ 4.2.0 $\sqrt{}$ -2-okteenia (muotojen E ja Z seos) liuotettuna 25 cm³:iin metyleenikloridia, johon oli vielä lisätty 1,25 cm³ trietyyliamiinia. Jäähdytyschaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 1 tunti 5 minuuttia 20°C:ssa. Sitten seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, otettiin jäännös talteen 300 cm³:iin etyyliasetaattia, pestiin ensin 3 kertaa 100 cm³:llä vettä, sitten 100 cm³:llä 0,01 N kloorivetyhappoa, 100 cm³:llä 1 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja lopuksi 2 kertaa 100 cm³:llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 30 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) ja jauhe siirrettiin 130 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 54 cm). Eluoitiin peräkkäin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 500 cm³ $\sqrt{}$ 80-20 (tilav.) $\sqrt{}$, 1000 cm³ $\sqrt{}$ 60-40 (tilav.) $\sqrt{}$, 2000 cm³ $\sqrt{}$ 40-60 (tilav.) $\sqrt{}$ ja 3000 cm³ $\sqrt{}$ 20-80 (tilav.) $\sqrt{}$ kooten 125 cm³:n fraktioita. Fraktiot 32-49 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 3,2 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{}$ 2-metoksiimino-2-(2-trietyyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{}$ -3- $\sqrt{}$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{}$ 4.2.0 $\sqrt{}$ -okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos) vaaleanruskeana vahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovuöt (cm⁻¹) 3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) Havaittiin seuraavat tärkeimmät signaalit: 2,74 ja 2,75 (2 s, totaalinen 3H, -CH₃); 4,09 (s, 3H, >NOCH₃); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5).

-10°C:een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,99 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\sqrt{3}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos), 30 cm³ metyleenikloridia ja 1,25 cm³ dimetyyliasetamidia, lisättiin 0,54 cm³ fosforitrikloridia ja sekoitettiin 30 minuutin mainitussa lämpötilassa. Seos laimennettiin 500 cm³:llä etyyliasetaatia, pestiin ensin 2 kertaa 100 cm³:llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta, sitten 2 kertaa 200 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 10 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 50 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2 mm) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 23 cm). Eluoitiin peräkkäin seuraavilla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla: 500 cm³ $\sqrt{75-25}$ (tilav.) $\sqrt{}$, 750 cm³ $\sqrt{50-50}$ (tilav.) $\sqrt{}$ 1000 cm³ $\sqrt{25-75}$ (tilav.) $\sqrt{}$, kooten 125 cm³:n fraktioita. Fraktiot 9-14 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,55 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\sqrt{3}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) havaittiin seuraavat tärkeimmät signaalit: 2,77 (s, 3H, -CH₃); 4,09 (s, 3H, >NOCH₃); 6,77 (s, kH, H tiatsolin asemassa 5).

Liuotettiin 1,47 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\sqrt{3}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos) 8 cm³:iin trifluorietikkahappoa ja 0,15 cm³:iin anisolia. Seosta sekoitettiin 1 tunti +5°C:ssa ja 30 minuuttia

20°C:ssa ja kaadettiin se sitten koko ajan samalla sekoittaen 35 cm³:iin dietyylieetteriä. Suodattamalla ja kuivaamalla saatiin 1 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{[(2\text{-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli})\text{-2-tio-vinyyli}]\text{-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]}\text{-2-okteenia syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos)}$ trifluoriasetaattina.

Rf = 0,50; $\sqrt{\text{piihappogeelilevy, liuotin: etyyliasetaatti, asetoni, etikkahappo, vesi 50-20-10-10 (tilavuussuhde)}}$.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
muoto E: 2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,69 ja 3,83 (2 d, J = 17, 2H, -SCH₂-); 3,91 (s, 3H, -OCH₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 10, 1H, H asemassa 7); 6,85 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,16 ja 7,32 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-)
muoto Z: 3,88 ja 3,92 (2 d, J = 17, 2H, -SCH₂-); 6,91 (AB) rajalla, 2H, -CH=CH-).

Vertailuesimerkki 4

Esimerkin 12 mukaista tuotetta voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin autoklaavissa 40°C:een 5 tunniksi seos, jossa oli 8,03 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-okside-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{[4.2.0]}\text{-2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos)}$, 80 cm³ : dimetyyliformamidia, 1,59 g metyylimerkaptania ja 1,53 cm³ N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia. Seos laimennettiin 500 cm³:lla etyyliasetaattia, pestiin 3 kertaa 250 cm³:llä vettä, 100 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 100 cm³:llä natriumbikarbonaatin 1 %:sta liuosta ja 2 kertaa 200 cm³:llä natriumkloridin puolikyllästettyä liuosta kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Jäännös liuotettiin 100 cm³:iin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilavuussuhde) ja käsiteltiin liuos kromatografisesti 300 g Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06 mm)

sisältävällä pylväällä pylvään halkaisija 6 cm, korkeus 35 cm). Fluoitiin 8 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilavuussuhde) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 125 cm³:n fraktioita. Fraktiot 25-57 otettiin talteen ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Saatiin 3,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-metyylitio-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos) kermanvärisenä vaahtona.

Infrapunaspektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 2,17 (s, 3H, -CH₃ muoto E); 2,35 (3, 3H, -CH₃ muoto Z); 3,23 ja 3,98 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂- muoto E); 3,44 ja 4,3 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂- muoto Z); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 4,58 (d, J = 9, 1H, H asemassa 6); 6,12 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,17 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-CH₃, muoto Z); 6,65 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-CH₃, muoto E); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CH-S-CH₃, muoto Z); 7,15 (d, J = 15, 1H, =CH-S-CH₃, muoto E); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,98 (s, 1H, -COOCH₃); 7,07 (s, leveä, 1H (C₆H₅)₃CNH-).

Käsiteltiin -10°C:ssa 30 minuutin ajan liuosta, jossa oli 2,30 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-metyylitio-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos), 25 cm³ metyleenikloridia ja 1,04 cm³ dimetyyliasetamidia, 0,46 cm³:llä fosforikloridia. Seos laimennettiin 500 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 2 kertaa 100 cm³:llä natriumbikarbonaatin 2 %:ista liuosta ja 2 kertaa 100 cm³:llä natriumkloridin puolikyllästettyä liuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Jäännös liuotettiin 10 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos käsiteltiin kromatografisesti pylväällä, jossa oli 150 g Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06 mm) (pylvään halkaisija 4 cm,

korkeus 20 cm). Eluoitiin 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 6/40-seosta (tilavuussuhde) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 125 cm³:n fraktioita. Fraktiot 4-8 konsentroitiin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,32 g 2-bentshydriyrioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-metyylitio-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos) kermanvärisenä vaahtona.

Infrapunaspektri (CHBr₃) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 2,18 (s, 3H, -CH₃ muoto E); 2,31 (s, 3H, -CH₃ muoto Z); 3,44 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂- muoto E); 3,80 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂- muoto Z); 4,08 (s, 3H, -OCH₃); 5,06 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H asemassa 7 muoto E); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7 muoto Z); 6,14 (d, J = 11, 1H -CH=CHS- muoto Z); 6,64 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS- muoto E); 6,70 (d, J = 11, 1H, =CHS-muoto Z); 6,79 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,93 (s, 1H, -COOCH₃); 6,98 (d, J = 16, 1H, =CHS- muoto E).

Liuotettiin 1,26 g 2-bentshydriyrioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3-(2-metyylitiovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-muoto, muotojen E ja Z seos) 35 cm³:iin muurahaishappoa, lisättiin 13 cm³ vettä ja kuumennettiin 50°C:een 15 minuutiksi. Annettiin jäähtyä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös trituroitiin 20 cm³:llä dietyylieetteriä, suodatettiin, pestiin 20 cm³:llä eetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,63 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-2-karboksi-3-(2-metyylitiovinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muotojen E ja Z seos) muurahaishapposolvaattina kermanvärisenä jauheena.

Rf = 0,34 ja 0,48 $\sqrt{}$ piihappogeelilevy, liotin: etyyliasettaattiasetoni-muurahaishappo-vesi 60-20-1-1 (tilavuussuhde) $\sqrt{}$.

Infrapunaspektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3320, 1770, 1675, 1530, 1035.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 muoto E: 2,34 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$); 3,61 ja 3,77 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,14 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,62 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,77 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,85 (d, J = 18, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,04 (d, J = 16, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-$); 9,57 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$)

muoto Z: havaittiin etenkin seuraavat signaalit:

2,25 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 6,74 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$) ja 6,89 (d, J = 13, 1H, $=\text{CHS}-$).

Infrapunaspektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3380, 2820, 1795, 1720, 1680, 1580, 1475, 1445, 1440.

PMR-spektri (350 MHz CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 3,93 ja 3,13 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$, muoto E); 4,32 ja 5,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$, muoto Z); 4,51 (d, 1H, J = 4 H asemassa 6, muoto E); 4,56 (d, 1H, J = 4, H asemassa 6, muoto Z); 6,10 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, muoto E); 6,14 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, muoto Z); 6,41 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, muoto Z); 6,6 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, muoto E); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5, muoto E); 6,72 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5, muoto Z); 6,93 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 7,09 (s, $-\text{NH}-$ tiatsoli).

-10°C :een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 4,8 g 2-bentsyhydryylioksidikarbonyyli-7- β -metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksid-2-(2-fenyyli-tio-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- β -2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos) 51 cm^3 metyleenikloridia ja 2,02 cm^3 dimetyyliasetamidia, lisättiin 0,98 cm^3 fosforitrikloridia. Sekoitettiin 1 tunti -10°C :ssa, laimennettiin 300 cm^3 :llä etyyli-asetaattia, pestiin 2 kertaa 150 cm^3 :llä 4 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta natriumbikarbonaattiliuoksesta ja 150 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Tuote liuotettiin 30 cm^3 :iin metyleenikloridia ja käsiteltiin liuos kromatografisesti pylväällä, joka sisälsi 250 Merckin piihappogeeliä (0,02-0,06 mm, pylvään läpimitta 5 cm, korkeus 30 cm). Eluointiin 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 65/35-seosta (tilavuussuhde) paineen ollessa 0,4 baaria ja koottiin

100 cm³:n fraktioita. Fraktiot 10-16 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2,6 g 2-bentshydryylioksi-karbonyyli-7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido/-8-okso-3-(2-fenyyilitio-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos) kermanvärisenä vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,42 ja 3,52 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-, muoto E); 3,50 ja 3,88 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-, muoto Z); 4,07 (s, 3H, -OCH₃, muoto E); 4,09 (s, 3H, -OCH₃, muoto Z); 5,07 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, muoto E); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, muoto Z); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, muoto E); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7 muoto Z); 6,41 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S- muoto Z); 6,70 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-, muoto E); 6,76 (s, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (s, -CO₂CH<); 6,95 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, muoto Z); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-, muoto E); 7,01 (s, leveä, -NH-tiatsoli).

Liuotettiin 2,6 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido/-8-okso-3-(2-fenyyilitio-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos) 40 cm³:iin muura-haishappoa, laimennettiin liuos 12,5 cm³:llä vettä ja kuumennet-tiin se sitten 50°C:een 20 minuutiksi. Sitten liuos jäähdytet-tiin ja erotettiin siitä liukenematon aineosa suodattamalla ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 6,7 Pa paineessa. Trituroitiin jäännös 50 cm³:llä etyylietteriä, suodatettiin ja pestiin 50 cm³:llä etteriä ja kuivattiin. Saatiin 1,3 g 7-/2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido/-2-karboksi-3-(2-fenyyilitio-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia (syn-isomeeri, E- ja Z-muotojen seos) muurahaishappo-solvaattina keltaisena jauheena.

Infrapunaspektri (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3320, 1775, 1680, 1530, 1380, 1045, 945, 745, 690.

PMR-spektri (DMSO d₆, 350 MHz, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,65 ja 3,94 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-, muoto E); 3,84 (s, 3H,

-OCH₃); 5,17 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, muoto E); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6, muoto Z); 5,73 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7, muoto E); 6,61 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, muoto Z); 6,80 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, muoto Z); 6,98 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-, muoto E); 7,06 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-, muoto E); 6,74 (s, H tiatsolin asemassa 5), 7,18 (leveä signaali -NH₃⁺ ja -CO₂H); 8,11 (s, HCO₂⁻); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Vertailuesimerkki 6

Esimerkin 28 mukaista tuotetta voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 60°C:een typpikaasukehässä seos, jossa oli 0,57 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 15 cm³ dimetyyliformamidia ja 0,17 g 1-(2-hydroksietyyli)-5-merkaptotetratsolia. Tähän seokseen lisättiin tiopitain koko ajan sekoittaen 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 0,1 cm³ N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia 5 cm³:ssä dimetyyliformamidia. Reaktioseosta pidettiin 60°C:ssa 3,5 tuntia ja laimennettiin se sitten 100 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 5 kertaa 50 cm³:llä tislattua vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös liuotettiin 5 cm³:iin metyleenikloridia ja puhdistettiin kromatografisesti 80 g Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 15 cm). Eluoitiin 300 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (tilavuussuhde 25-75) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 60 cm³:n fraktioita. Fraktioista 1 saatiin 0,06 g lähtöainetta. Fraktiot 2-4 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 0,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-{ $\sqrt{1}$ -(2-hydroksietyyli)-5-tetratsolyyli-7-2-tio-vinyyli}-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3400, 1785, 1720, 1580, 15125, 1370, 1210, 1035, 940, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,57 ja 3,67 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,1 ja 4,35 (2 t, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,94 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2$); 6,97 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$); 7,00 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

Liuotettiin 0,39 g 2-bentshydriyoksi-karbonyyli-3-{[1-(2-hydroksi-etyyli)-5-tetratsolyyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tial-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 7 cm^3 :iin muurahaishappoa, laimennettiin liuos 4 cm^3 :llä vettä ja kuumennettiin se 30 minuutiksi 50°C :een. Liuoksen annettiin jäähtyä, suodatettiin ja haihdutettiin se kuiviin 6,7 Pa paineessa 20°C :ssa. Jäännös trituroitiin 10 cm^3 :llä di-isopropylioksidia ja saatiin suodatettuna ja kuivattuna 0,2 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-{[1-(2-hydroksi-etyyli)-5-tetratsolyyli]-2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tial-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) muurahaishapposolvaattia keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,63 ja 3,87 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,77 ja 4,41 (2 t, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,19 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,89 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,94 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,25 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,61 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Vertailuesimerkki 7

Esimerkin 32 mukaista tuotetta voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa oli 0,1 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-1-amino-asetamido]-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksivinyyli)-

5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin muurahaishapposolvaattia (syn-isomeeri, muoto E) ja 0,02 g tiofenolia 1 cm³:ssä vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, jäähdytettiin 0°C:een. Lisättiin ti-poittain liuos, jossa oli 0,069 g N,N-di-isopropyyli-N-etyyliamiinia 3 cm³:ssä N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseoksen annettiin lämmetä ja sitä sekoitettiin tunnin ajan 25°C:ssa, kun liuotin haihdutettiin 1,4 kPa paineessa 30°C:ssa, saatiin 0,19 g jäännöstä, jonka kromatografinen tutkimus /piihappogeelilevy; eluentti: etyyliasetaatti-asetoni-vesi-etikkahappo-seos 50:20:10:10 (tilavuuksina) osoitti olevan 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\sqrt{7}$ -2-karboksi-8-okso-3-(2-fenyyllitio-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E): R_f = 0,62.

Vertailuesimerkki 8

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-hydroksi-imino-asetamido- $\sqrt{7}$ -2-karboksi-3- $\sqrt{(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 4,4 g 7-amino-2-bentshydriyloksi-karbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-tio-vinyyli- $\sqrt{8}$ -okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E, selitetty vertailuesimerkissä 1) 100 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin 6,2 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-etikkahappoa (syn-isomeeri), jäähdytettiin seos 4°C:een ja lisättiin samalla sekoittaen ensin 0,1 g 4-dimetyyliamino-pyridiiniä ja sitten 1,89 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Jäähdytyschaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 1 1/2 tuntia 20°C:ssa. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen 500 cm³:iin etyyliasetaattia, pestiin 250 cm³:llä 1N kloorivetyhappoa, 2 kertaa 100 cm³:llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta, 2 kertaa 100 cm³:llä vettä ja 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös kiinnitettiin 20 g:aan Merckin pihappogeeliä (0,05-0,2 mm) ja jauhe sijoitettiin 70 g pihappogeeliä sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2,6 cm, korkeus 30 cm), joka oli valmistettu käyttäen sykloheksaanin ja

etyyliasetaatin 80/20-seosta (tilavuussuhde); eluoitiin 500 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 80/20-seosta (tilav.), 1000 cm³:llä 70/30-seosta ja 1200 cm³:llä 60/40-seosta kooten 60 cm³:n fraktioita.

Fraktiot 33-42 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, saatiin 2 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-asetamido-7-5-tial-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä jauheena.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3390, 1800, 1720, 1680, 1655, 1525, 1490, 1450, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,72 ja 3 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 3,96 (s, 3H, >NCH₃); 4,44 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,35 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,40 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,60 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Käsiteltiin liuosta, jossa oli 0,85 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-iminoasetamido-7-5-tial-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 10 cm³:ssä tetrahydrofuraania, 10 cm³:llä 50 %:ista murahaishapon vesiliuosta (tilavuusprosentteina) 30 minuutin ajan 50°C:ssa. Seos haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, otettiin jäännös talteen 20 cm³:iin 60 C-asteista etanolia, annettiin jäähtyä, erotettiin muodostuneet kiteet suodattamalla, pestiin ne 2 kertaa 10 cm³:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,24 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-hydroksi-imino-asetamido-2-karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tial-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, ppm:inä, J hertseinä)

3,65 ja 3,91 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$); 4,97 (s, 3H, NCH_3); 5,25 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6); 5,90 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,76 (s, 1H, H tiatsolin 5); 6,96 (d, $J = 14$), 1H, $-\text{CH} = \text{CHS}-$); 7,07 (d, $J = 14$, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,50 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-4-tetratsolyyli)-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E muotoa, jota käytettiin 7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin E-muodon valmistamiseksi, valmistettiin käyttämällä esimerkin 15 mukaista tuotetta lähtöaineena seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin 25°C :ssa 3 tunnin ajan seosta, jossa oli 0,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(2-etoksimalonyylioksi-vinyyli)-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E), 8 cm^3 dimetyyliformamidia, 0,3 g 5-markapto-1-metyyli-tetratsolia ja $0,45\text{ cm}^3$ N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 200 cm^3 :llä etyyliasetaatia, pestiin 2 kertaa 100 cm^3 :llä vettä, 100 cm^3 :llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 100 cm^3 :llä 2 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja 100 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 1,5 cm, korkeus 15 cm), ja eluoitiin 0,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilavuussuhde) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 25 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 10-21 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Näin saatiin 0,15 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E) kermanvärisenä jauheena.

-10°C :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-5-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-imino-asetamido-7-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -

2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 17 cm³ metyleenikloridia ja 0,64 cm³ dimetyyliasetamidia, lisättiin samalla sekoittaen 0,302 cm³ fosforitrikloridia. Seosta pidettiin 10 minuuttia mainitussa lämpötilassa ja laimennettiin se sitten 500 cm³:llä etyyliasetaatia, pestiin kaksi kertaa 100 cm³:llä 5 %:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 10 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos puhdistettiin kromatografisesti 150 g piihappogeeliä (0,04-0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 20 cm), joka oli valmistettu käyttäen apuna sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 65/35-seosta (tilavuussuhde). Eluoitiin 2 litralla samaa seosta paineen ollessa 40 kPa kooten 120 cm³:n fraktioita.

Fraktiot 6-21 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 0,85 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-/(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli/-8-okso-7-/(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-trityylioksi-iminoasetamido/-5-tia-1-atsa-bisyklo-/[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä jauheena.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3400, 1790, 1715, 1690, 1510, 1490, 1450, 950, 750, 710.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,43 ja 3,50 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 3,94 (s, 3H, >NCH₃); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,10 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,41 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,71 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 6,95 (s, 1H, -COOCH<); (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

Valmistusesimerkki 9

7-/(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido/-2-karboksi-8-okso-3-/(1-oksi-2-pyridyyli)-2-tio-vinyyli/-5-tia-1-atsa-bisyklo-/[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 3,4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-/(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido/-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-/[4.2.0]-2-okteenia, syn-isomeeri, muoto E, (valmistettu esimerkissä 11 selitetyllä tavalla, 85 cm³:ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia,

lisättiin 0,43 g 2-merkpto-pyridiini-N-oksidia ja 0,6 cm³ N,N-di-isopropyylietyyliamiinia ja sekoitettiin 30 minuuttia 25°C:ssa. Lisättiin uudestaan 0,43 g 2-merkpto-pyridiini-N-oksidia ja 0,6 cm³ N,N-di-isopropyylietyyliamiinia ja sekoitettiin vielä 10 minuuttia 25°C:ssa ja laimennettiin seos sitten 250 cm³:llä etyyliasetaattia. Pestiin 2 kertaa 200 cm³:llä vettä, sitten 200 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa ja vielä 200 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta; kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin sitten liuotin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös (3,5 g) yhdistettiin 0,5 g:aan samalla tavalla saatua tuotetta ja käsiteltiin kromatografisesti 8'g:lla Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) (pylvään läpimitä 5 cm) eluoiden 10 litralla etyyliasetaatin ja etanolin 98/2-seosta (tilav.) paineen ollessa 50 kPa kooten 120 cm³:n fraktioita. Fraktioista 2-4 saatiin 1,1 g muuttumatonta lähtöainetta. Fraktiot 4-75 haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa, jolloin saatiin 1,6 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-2- $\sqrt{(1\text{-oksidi-2-pyridyyli})\text{-2-tio-vinyyli}}$ -5-tia-1-atsa-bisyklo $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, (syn-isomeeri, muoto E) harmaana vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,60 ja 3,69 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,97 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,57 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,0 (s, 2H, -CH(C₆H₅)₂ ja (C₆H₅)₃CNH-); 7,1-7,5 (signaalit yhtyneet, aromaattinen); 8,25 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Liuotettiin 2,3 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3- $\sqrt{(1\text{-oksidi-2-pyridyyli})\text{-2-tio-vinyyli}}$ -5-tia-1-atsa-bisyklo $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia, (syn-isomeeri, muoto E) 54 cm³:iin muura-haishappoa. Liuos laimennettiin 21 cm³:llä tislattua vettä ja sitä sekoitettiin 20 minuuttia 50°C:ssa. Seos suodatettiin kuuma-

na, minkä jälkeen liuottimet haihdutettiin 1,3 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm³:llä etanolia; kiinteä aine erotettiin, pestiin ensin 15 cm³:llä etanolia ja sitten 2 kertaa 25 cm³:llä etyylietteriä, ja kuivattiin sitten 1,3 kPa paineessa 25°C:ssa. Saatiin 0,98 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-2-karboksi-8-okso-3- $\sqrt{2}$ -(1-oksidi-2-pyridyyli)-2-tio-vinyyli-7-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin (syn-isomeeri, muoto E) harmaana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,75 ja 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, =NOCH₃);
5,24 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,73 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 7,05 ja 7,32 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,63 (d, J = 7, 1H, H pyridiinin asemassa 3); 7,1-7,5 (signaalit yhtyneet, 4H, H pyridiinin asemassa 4 ja 5 + NH₂); 7,63 (d, J = 7, 1H, H pyridiinin asemassa 3) 8,32 (d, J = 6, 1H, H pyridiinin asemassa 6); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Vertailuesimerkki 10

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 4,9 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (synpisomeeri, muoto E (valmistettu esimerkissä 28 selitetyllä tavalla) 40 cm³:ssä dimetyyliformamidia, lisättiin peräkkäin 22°C:ssa typpikehässä ja koko ajan sekoittaen ensin 0,738 g 3-merkaptio-6-metyyli-1-oksidi-pyridatsiinia ja sitten 0,89 cm³ N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Sekoitusta jatkettiin 15 minuuttia 25°C:ssa, minkä jälkeen seos laimennettiin 600 cm³:llä etyyliasetaatilla, pestiin ensin 2 kertaa 120 cm³:llä vettä, sitten 120 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa, sitten 2 kertaa 120 cm³:llä 2-prosenttista natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä

2 kertaa 120 cm³:llä puolikiyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin sitten natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 10 cm³:iin etyyliasetaattia ja liuos suodatettiin 50 g Merckin piihappogeeliä(0,05-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2,4 cm). Eluoiitiin 500 cm³:llä etyyliasetaattia kooten ensin 100 cm³:n väritön fraktio 1, sitten 20 cm³:n vaaleankeltainen fraktio 2 ja lopuksi 360 cm³:n fraktio 3. Jälkimmäinen haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{3}$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) punaruskeana vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 1780, 1720, 1680, 1530, 1495, 1450, 1330, 1210, 1050, 1040, 1000, 945, 810, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,62 ja 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,03 (s, 1H, C₆H₅)₃CNH-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

Sekoitettiin 50°C:ssa 30 minuutin ajan liuosta, jossa oli 3,9 g 2-bentsyylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{3}$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 60 cm³ muurahaishappoa ja 25 cm³ tislattua vettä. Seoksen annettiin jäähtyä 20°C:een ja suodatettiin se ja haihdutettiin suodos kuiviin 30°C:ssa 6,7 Pa paineessa. Otettiin jäännös talteen 50 cm³:iin etanolia, haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja toistettiin tämä operaatio kaksi kertaa. Kiinteää jäännöstä keitettiin palautusjähdyttäen 40 cm³:ssä etanolia 5 minuuttia ja suodatettiin sitten 20°C:een jäähtynyt suspensio. Kuivauksen jälkeen saatiin 1,96 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{3}$ -(6-metyyli-1-oksidi-3-pyridatsinyyli)-2-tio-vinyyli-7-

8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä) 2,33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,70 ja 3,97 (2d, J = 18, 2H $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,23 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,18-7,20 (signaalit yhtyneet, 5H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ja NH_3^+); 7,31 ja 7,86 (2d, J = 7, pyridatsiinin H); 9,62 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Vertailuesimerkki 11

7- $\sqrt{2}$ -amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{(5,6\text{-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli})}$ -2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenin valmistus

Liukeseen, jossa oli 4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia (synpisomeeri, muoto E) (valmistettu esimerkissä 23 selitetyllä tavalla) 40 cm^3 :ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 0,7 g 5,6-diokso-4-metyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 0,77 cm^3 N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Reaktioseos kuumennettiin 90 minuutiksi 60°C:een ja laimennettiin sitten 200 cm^3 :llä etyyliasetaattia ja pestiin 4 kertaa 100 cm^3 :llä tislattua vettä. Seos kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merckin piihappogeelillä (0,04-0,06) (pylvään läpimitta 4 cm) eluoiden 3 litralla etyyliasetaattia paineen ollessa 50 kPa ja kooten 100 cm^3 :n fraktioita; fraktiot 11-29 haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 2,8 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{(5,6\text{-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli})}$ -2-tiovinyyli-7-7-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E).

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450,
1040, 760.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triatsiini); 3,30 ja 4,0 (AB, J = 18,
 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$); 3,88 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,65 (d, J = 4, 1H, H asemassa
6); 6,02 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,32 (d, J = 16,
1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,68 (s, 1H, tiatsolin H); 6,92 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);
7,15-7,55 (signaalit yhtyneet, aromaattist + $-\text{CONH}-$ + $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$
+ $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

-30°C :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,8 g
2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\left[(5,6\text{-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-}\right.$
 $\text{tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli})\text{-2-tio-vinyyli}]$ -7- $\left[2\text{-metoksi-}\right.$
 $\text{imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]$ -8-okso-5-tia-
1-atsa-bisyyklo- $\left[4.2.0 \right]$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E)
 30 cm^3 :ssä metyleenikloridia ja $1,1\text{ cm}^3$:ssä N,N-dimetyyliasetami-
dia, lisättiin $0,53\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia ja sekoitettiin reak-
tioseosta 2 tunnin ajan $-15 - -10^\circ\text{C}$:ssa, minkä jälkeen se laimen-
nettiin 250 cm^3 :llä etyyliasetaatia. Seos pestiin 2 kertaa
 100 cm^3 :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sitten
 250 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magne-
siumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin liuotin $4,0\text{ kPa}$
paineessa 40°C :ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti
 120 g :lla piihappogeeliä (0,04-0,06) (pylvään läpimitta 4 cm ,
korkeus 20 cm) eluoiden 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliase-
taatin 20/80-seosta (tilav.) paineen ollessa 50 kPa ja kooten
 100 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 4-16 haihdutettiin kuiviin $4,0\text{ kPa}$
paineessa 40°C :ssa. Saatiin $1,75\text{ g}$ 2-bentshydryylioksikarbonyyli-
3- $\left[(5,6\text{-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-1,2,4-triatsiini-3-yyli})\text{-2-tio-}\right.$
 $\text{vinyyli}]$ -7- $\left[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-}\right.$
 $\text{asetamido}]$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\left[4.2.0 \right]$ -2-okteenia (syn-
isomeeri, muoto E) kermanvärisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 3,41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triatsiini); 3,58 ja 3,68 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,04 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,95 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,84 (d, J = 17, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$); 6,96 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,03 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 7,15-7,55 (signaalit yhtyneet, aromaattisia + $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$ + $-\text{CH}=\text{CH}+-$); 10,8 (s, 1H, $-\text{NH}-$ triatsiini).

1,7 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\text{[(5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tiovinyyli]-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)asetamido)-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-4.2.0]-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) liuotettiin 24 cm^3 :iin muurahaishappoa; lisättiin 16 cm^3 tislattua vettä ja kuumennettiin reaktioseos sitten 25 minuutiksi 50°C :een, minkä jälkeen se suodatettiin kuumana ja haihdutettiin kuiviin 1,3 kPa paineessa 40°C :ssa. Kiinteä tuote trituroitiin 40 cm^3 :llä etanolia ja etanoli haihdutettiin 4,0 kPa paineessa 40°C :ssa; tämä toimenpide toistettiin kerran, minkä jälkeen saatu kiinteä jäännös otettiin talteen 30 cm^3 :iin etanolia. Liukenematon aineosa erotettiin suodattamalla, pestiin 10 cm^3 :lla etanolia ja 2 kertaa 50 cm^3 :llä eetteriä ja kuivattiin 1,3 kPa paineessa 25°C :ssa. Saatiin 0,85 g 7- $\text{[(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[(5,6-diokso-4-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,5-triatsiini-3-yyli)-2-tiovinyyli]-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-4.2.0]-2-okteenin}$ (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä kiinteänä aineena.

Rf = 0,37; piihappogeelilevy; eluentti: etyyliasetaatti-
 vesi-etikkahappo 3-2-2 (tilav.).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
 3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 3,35 (s, 3H" $-\text{CH}_3$, triatsiini); 3,65 ja 3,88 (AB, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,83 (d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,11 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,20 (s, pitkä, 3H, $-\text{NH}_3^+$); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Vertailuesimerkki 12

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-
2-karboksi-3- $\{ \sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-metoksi-etyyli)-1,4,5,6-tetra-
hydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli7-2-tiovinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-
bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin typpikaasukehässä 60°C:ssa 80 minuuttia seosta, jossa oli 5,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), valmistettu esimerkissä 23 selitetyllä tavalla 58 cm³ dimetyyliformamidia, 1,3 g 4-(2-metoksietyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 0,819 mg di-isopropylietyyliamiinia. 20°C:een jäähtynyt seos laimennettiin 300 cm³:llä etyyliasetaattia, orgaaninen faasi pestiin 4 kertaa kaikkiaan 100 cm³:llä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 250 cm³:iin etyyliasetaattia ja liuos suodatettiin 32 g silikageeliä sisältävällä pylväällä ja eluoitiin 500 cm³:llä etyyliasetaattia. Eluaatti haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 5,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli 3- $\{ \sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-metoksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli7-2-tiovinyyli $\}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-5-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) beigen värisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,32 (s, 3H, -CH₂OCH₃); 3,60 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,05 (t, J = 5, 2H, -CH₂N <); 3,34 ja 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH₂-); 4,00 (s, 3H, =NOCH₃); 4,66 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,08 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

-10°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 5,3 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(2\text{-metoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} - 7-\sqrt[2]{2\text{-metoksi-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bis syklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia (syn-iso-meeri, muoto E)}\}$ 53 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin 2,06 cm³ dimetyyliasetamidia ja sitten 0,91 cm³ fosforikloridia. Sekoitettiin -10°C:ssa 2 tuntia ja laimennettiin liuos sitten 750 cm³:llä etyyliasetaatia, pestiin liuos kaksi kertaa 100 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kaksi kertaa 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, haihdutettiin 50 cm³:ksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja lisättiin 200 cm³ isopropyylieetteriä. Muodostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin 20 cm³:llä isopropyylieetteriä ja kuivattiin. Näin saatiin 4,2 g kermanväristä kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaatin ja sykloheksaanin 70/30-seokseen (tilav.) ja käsiteltiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä sisältävällä pylväällä (0,04-0,06) (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 20 cm). Eluointiin 1500 cm³:llä etyyliasetaatin ja sykloheksaanin 70/30-seosta (tilav.) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 75 cm³:n fraktioita. Fraktiot 9-19 haihdutettiin kuiviin alennetussa karbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{5,6\text{-diokso-4-(2-metoksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \} - 7-\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bis syklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia (syn-isomeeri, muoto E)}\}$ kermanvärisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 705.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,34 (s, 3H, -CH₂OCH₃); 3,65 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,11 (t, J = 5, 2H, -CH₂N $\langle$); 3,60 ja 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,06 (s, 3H, =NOCH₃); 5,11 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,95 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,93 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

Liuotettiin 2,8 g 2-bentshydriyoksi-3 {5,6-di-okso-4-(2-metoksi-etyyli)-1,3,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-2-tio-vinyyli} -7-2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-8-okso-5-tia-1-atsa-bis-4.2.07-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 50 cm³:iin muurahaishappoa, lisättiin 25 cm³ vettä ja kuumennettiin seos koko ajan sekoittaen 50°C:een 15 minuutiksi. Seos laimennettiin 25 cm³:llä vettä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa 6,7 kPa paineessa. Jäännös sekoitettiin 50 cm³:iin etanolia ja haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa ja toistettiin tämä toimenpide vielä kaksi kertaa. Jäännöstä keitettiin palautusjäähdyttämällä 200 cm³:ssä etanolia, suodatettiin kuumana lasisintterillä, keitettiin jäännöstä uudestaan palautusjäähdyttämällä 100 cm³:ssä etanolia, suodatettiin kuumana ja yhdistettiin molemmat suodokset ja konsentroitiin ne 20 cm³:ksi, jäähdytettiin 0°C:een ja saatu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin. Näin saatiin 1,45 g 7-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-2-karboksi-3 {5,6-diokso-4-(2-metoksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-2-tio-vinyyli} -8-okso-5-tia-1-atsa-bis-4.2.07-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,36 (s, 3H, -CH₂OCH₃); 3,56 (5, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,10 (t, J = 5, 2H, -CH₂N<); 3,62 ja 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,96 (s, 3H, =NOCH₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 7,29 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 6,70 (s, leveä, 3H, -NH₃⁺); 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,64 (s, 1H, =N NHCO- tai =N N $\begin{smallmatrix} | \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$).

4-(2-metoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini voidaan valmistaa belgialaisen patentin 830 455 mukaan.

Vertailuesimerkki 13

7- $\sqrt{2}$ -(amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-
2-karboksi- $\sqrt{(5,6\text{-diokso-4-formyyli} \text{metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-}$
1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli7-8-okso-5-tia-1-atsa-
bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasukehässä 2 tunnin ja 30 minuutin ajan seosta, jossa oli 10 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksi-di-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isom-eri, muoto E), valmistetta esimerkissä 23 selitetyllä tavalla, 50 cm³ dimetyyliformamidia, 2,56 g 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perjudro-triatsiinia ja 1,9 cm³ N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 600 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 2 kertaa 125 cm³:llä vettä, 150 cm³:llä 1N kloorivetyhappoa, 2 kertaa 150 cm³:llä puolikiyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 150 cm³:llä puolikiyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 30 cm³:iin metyleenikloridia ja käsiteltiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,02-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 7 cm, korkeus 35 cm). Eluoitiin 7 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40/60-seosta (tilav.) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 100 cm³:n fraktioita. Fraktiot 27-46 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Saatiin 8,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3 { $\sqrt{4}$ -(2,2-dimetoksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli7-2-tio-vinyyli} -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksi-di-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) beigen värisenä vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusoamiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,34 ja 4,12 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,40 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂);

3,94-4,06 (m, 5H, $-\text{OCH}_3$ ja NCH_2-); 4,60-4,68 (m, 2H, H asemassa 6 ja $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 6,07 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,82 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

Sekoitettiin -10°C :ssa liuosta, jossa oli 8,5 g 2-bents-hydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-okside-4-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E), 3 cm^3 dimetyyliasetamidia, 100 cm^3 metyleenikloridia ja $1,40\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia; 1 tunnin ja 30 minuutin kuluttua ja 2 tunnin kuluttua lisättiin (kummallakin kerralla) $0,7\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia. Seos laimennettiin 600 cm^3 :llä etyyliasetaatia, pestiin 2 kertaa 150 cm^3 :llä 2-prosenttista natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 150 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 50 cm^3 :iin etyyliasetaatia ja liuos käsiteltiin kromatografisesti 100 g Merckin pihappogeeliä (0,05-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 25 cm). Eluoitiin 1 litralla etyyliasetaatia kooten 200 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 3, 4 ja 5 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Saatiin 7,5 g 2-bentshyd-ryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteeni}$ (syn-isomeeri, muoto E) oranssin värisenä vaahtona.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1445, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,40 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$): 3,54 ja 3,66 (2 d, $J = 18$, 2H, SCH_2-); 3,98 (d, $J = 5$, 2H, NCH_2-); 4,02 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,65 (t, $J = 5$, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 5,08 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6); 5,92 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, tiatsolin H); 6,83 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

1/ a) Sekoitettiin 50°C:ssa 30 minuutin ajan liuosta jossa oli 1,05 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-{[4-(2,2-dimetoksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli} -7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 20 cm³:ssä 98 %:ista muurahais-happoa. Seos haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa 50°C:ssa otettiin jäännös talteen 50 cm³:iin asetonia, haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa ja toistettiin toimenpide vielä kerran.

Saatu kiinteä aine kuumennettiin 50 cm³:ssä asetonia 60°C:een 10 minuutiksi samalla koko ajan sekoittaen, suodatettiin suspensio jäähtyneenä, kuivattiin jäännös, jolloin saatiin 0,51 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[5,6-diokso-4-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950.

PMR-spektri (350 MHz, CF₃COOD, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,87 (AB, rajalla, 2H, -SCH₂-); 4,30 (s, 3H, -OCH₃); 5,20 (s, leveä, 2H, >NCH₂-); 5,38 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,03 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,50 (s, 1H, tiatsolin H); 7,72 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,74 (s, leveä, 1H, -CHO).

PMR-spektri (350 MHz, CF₃COOD + D₂O, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,82 (AB, rajalla, 2H, -SCH₂-); 4,26 (s, 3H, -OCH₃); 5,10 (s, leveä 2H, >NCH₂-); 5,31 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,96 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 7,06 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,43 (s, 1H, tiatsolin H); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,67 (s, leveä, 1H, -CHO).

b) Voidaan myös menetellä seuraavalla tavalla.

Kuumennettiin 50°C:een 30 minuutiksi koko ajan sekoittaen seos, jossa oli 1 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-{[4-(2,2-dimetoksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli} -7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-

tiatsolyyli)-asetamido-7-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 40 cm³ puhdasta muurahais-happoa, 1,27 cm³ vettä ja 6 b Merckin pihappogeeliä (0,05-0,2). Seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa ja sijoitettiin sitten saatu jauhe 20 g Merckin pihappogeeliä (0,05-0,2) sisältävään pylväaseen (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 17 cm). Eluoitiin etyyliasetaatin, muurahaishapon ja veden 3:1:1-seoksella (tilav.) kooten 10 cm³:n fraktioita. Fraktiot 3-26 haihdutettiin kuiviin 27°C:ssa 6,7 Pa paineessa. Saatu keltainen kiinteä aine trituroitiin 60 cm³:ssä eetteriä, suodatettiin, kuivatettiin jäännös, jolloin saatiin 0,4 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{(5,6}$ -diokso-4-formyyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), jonka PMR- ja IR-spektrin ominaisuudet olivat samat kuin kohdassa (a) saadulla tuotteella.

2/ Sekoitettiin typpikaasukehässä seosta, jossa oli 0,297 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{(5,6}$ -diokso-4-formyyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 10 cm³ vettä ja 0,042 g natriumbikarbonaattia ja kun seos oli liuennut, se suodatettiin ja lyofilisoitiin. Näin saatiin 0,28 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3-(5,6-diokso-4-formyyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3- $\sqrt{3}$ -yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin natriumsuolaa (syn-isomeeri, muoto E) aldehydihydraattina.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri, (350 MHz, SMSO d₆ + D₂O, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,54 (AB, rajalla, 2H, -SCH₂-); 5,06 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6);
5,08 (s, 1H, -CH(OH)₂); 5,63 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 6,44
(d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,24 (d,
J = 16, 1H, =CHS-); 9,60 (s, 0,05H, -CHO).

Tämän natriumsuolan aldehydihydraatin CF_3COOD :ssa ajettu PMR-spektri osoittaa, että tässä liuottimessa tuote on aldehydimuodossa [spektri on identtinen kohdassa 1/ (a) kuvatun kanssa].

4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Valmistettiin natriummetylaattiliuos liuottamalla 4,15 g natriumia 140 cm^3 :iin metanolia, lisättiin 32,3 g 4-(2,2-dimetoksietyyli)-tiosemikarbatsidia ja 26,3 g etyylioksalaattia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttään koko ajan sekoittaen 4 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä. Yön yli seisonut suspensio suodatettiin ja saostuma pestiin 3 kertaa 25 cm^3 :llä eetteriä. Kiinteä aine liuotettiin 40 cm^3 :iin vettä ja liuos jäähdytettiin 4°C :een ja säädettiin sen pH sitten arvoon 3 4N kloorivetyhapolla ja pidettiin 4°C :ssa 30 minuuttia. Suodatuksen ja kuivauksen jälkeen saatiin 12 g 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia valkoisena kiinteänä aineena.

Sp. inst. (Kofler) = 172° (hajoaa).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,30 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 4,38 (d, J = 5,5, 2H, $>\text{NCH}_2-$); 4,94 (t, J = 5,5, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 14,35 g hydratsiinin hydraattia 40 cm^3 :ssä etanolia, lisättiin 1 tunnin aikana koko ajan samalla sekoittaen $5-9^\circ\text{C}$:ssa 37,7 g 2,2-dimetoksi-etyyli-isotiosyanaattia. Seosta pidettiin 12 tuntia 4°C :ssa ja haihdutettiin se sitten kuiviin 20°C :ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg, 2,7 kPa). Saatua keltainen siirappi kiteytyi siementämällä. Kiinteä aine liuotettiin 50 cm^3 :iin kuumaa etanolia, suodatettiin ja laimennettiin 200 cm^3 :llä dietyylieetteriä. Seosta seisotettiin puoli vuorokautta 4°C :ssa ja suodatettiin se sitten, jolloin saatiin 32,3 f 4-(2,2-dimetoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidia valkeana kiinteänä aineena.

Sp. Inst. (Kofler) = 69°C .

Vertailuesimerkki 14

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{2}$ -karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(5,6-diokso-4-formyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\sqrt{2}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Valmistettiin 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt{2}$ -tiovinyyli $\sqrt{2}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{2}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteeni, (syn-isomeeri, muoto E) vertailuesimerkissä 13 kuvatulla tavalla mutta käyttäen lähtöaineina 15,06 g tosylaatia ja 8 g 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia, 75 cm³:ssä dimetyyliformamidia, kun läsnä oli 2,85 cm³ N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Kromatografinen käsittely suoritettiin 250 g Merckin pihappogeeliä (0,05-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm, korkeus 40 cm) eluoiden 5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 30/70-seosta (tilav.). Saatiin 8,35 g haluttua tuotetta punaruskeana vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
 1,15 (t, J = 7, 6H, -CH₃); 3,38 (d, J = 18, 1H, -SCH-); 3,50 ja 3,72 (2 q, AB, J = 9 ja 7, 4H, -OCH₂-); 3,90-4,20 (signaalit yhtyneet, 6H, $\sqrt{2}$ NCH₂- ja -SCH-); 4,65 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,72 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et₂)); 6,04 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 11,94 (s, leveä, 1H, =NNHCO- tai =N-N=C-).
 $\begin{array}{c} \text{OH} \end{array}$

Sekoitettiin 2 tunnin ajan -10°C:ssa seosta, jossa oli 8,30 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(2,2-dietoksi-etyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt{2}$ -tiovinyyli $\sqrt{2}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{2}$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 100 cm³ metyleenikloridia, 2,88 cm³ dimetyyliasetamidia ja 1,33 cm³ fosforitrikloridia. Menetelmiin kuten esimerkissä 16 suorittaen kromatografinen käsittely 200 g

Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) sisältävällä pylvällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 44 cm) ja eluoiden 2 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 30/70-seosta (tilav.). Saatiin 5,3 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-{[4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) oranssin keltaisena vaahtona. Tuote puhdistettiin liuottamalla se 20 cm³:iin etyyliasetaattia ja lisäämällä 100 cm³ di-isopropylioksidia ja saatiin näin 4,5 g kermanväristä kiinteää ainetta.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,18 (t, J = 7, 6H, -CH₃); 3,52 ja 3,75 (2 q, AB, J = 7 ja 10, 4H, -OCH₂-); 3,60 (d, J = 18, 1H, -SCH=); 3,97-4,06 (signaalit yhtyneet, 6H, -OCH₃, >NCH₂-, -SCH=); 4,76 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)₂); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,92 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H, -COOCH-); 11,30 (s, leveä, 1H, =NNHCO- tai =N-N=C-).

OH

Kuumennettiin 50°C:een 30 minuutiksi liuos, joka sisälsi 1 g 2-bentshydryyli-oksikarbonyyli-3-{[4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 25 cm³:ssä puhdasta muurahaishappoa. Liuos haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin jäännös talteen 20 cm³:iin asetonia, haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa toistettiin tämä toimenpide kaksi kertaa, trituritiin jäännös 40 cm³:llä asetonia, keitettiin palautusjäähdyttään 10 minuuttia samalla sekoittaen ja suodatettiin sitten jäähtynyt suspensio. Saatiin 0,6 g keltaista jauhetta, joka puhdistettiin seuraavalla tavalla:

Liuotettiin 50 mg edellä saatua tuotetta 5 cm³:iin puhdasta muurahaishappoa, lisättiin 2,5 g Merckin silikageeliä (0,05-0,2) ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 6,7 Pa paineessa. Jauhe sijoitettiin 5 g silikageeliä sisältävään pylvääseen (läpimitta 2,5 cm, korkeus 3 cm) ja eluoitiin 100 cm³:llä etyyliasetaatin, etikkahapon ja veden 3:2:2-seosta (tilav.) kooten 10 cm³:n fraktioita. Fraktiot 2-7 haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa, 6,7 Pa paineessa, jolloin saatiin 30 mg 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatso-lyyli)-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-formyyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä jauheena, jonka IR- ja NMR-spektrien ominaisuudet olivat samat kuin vertailuesimerkin 13 mukaisella tuotteella.

4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 2,07 g natriumia 70 cm³:ssä kuivaa metanolia, lisättiin ensin 18,6 g 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidia ja sitten 13,15 g dietyylioksalaattia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttämällä typpikaasukehässä 4 tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin 300 cm³:llä etyyliasetaatilla ja säädettiin sen pH arvoon 2 lisäämällä konsentroituja kloorivetyhappoa jäähdyttämällä seos samalla 4°C:een. Faasit erotettiin dekantoimalla ja vesifaasi uutettiin 3 kertaa 100 cm³:llä etyyliasetaatilla, pestiin orgaaninen faasi 3 kertaa 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 22,6 keltaista paksua öljyä, joka sisälsi suurimmaksi osaksi 4-(2,2-dietoksi-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia.

4-(2,2-dietoksi-etyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 94 g 2,2-dietoksi-etyyli-isotiosyanaattia 150 cm³:ssä etanolia lisättiin 1 tunnin aikana 4°C:ssa 27,3 cm³ hydratsiinin hydraattia. Sekoitettiin 20 minuuttia 4°C:ssa ja suodatettiin seos, jolloin saatiin 86 g haluttua tuotetta valkeana kiinteänä aineena, sp. = 96°C.

Vertailuesimerkki 15

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\sqrt{3}$ -(4-karbamoyylimetyyli-5,6-dioks--1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\sqrt{7}$ -2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4,2,0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 3,7 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{8}$ -okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4,2,0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) valmistettu esimerkissä 28 selitetyllä tavalla 70 cm³:ssä kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 1,5 g 4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 0,65 cm³ N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Reaktioseos kuumennettiin 3 tunniksi 60-65°C:een tippikaasukehässä ja laimennettiin se sitten 300 cm³:llä etyyliasetaattia ja pestiin 3 kertaa 100 cm³:llä tislattua vettä. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja siitä haihdutettiin liuotin kuiviin 9,4 kPa paineessa 40°C:ssa, jolloin saatiin 3,1 g raakatuotetta.

3,7 g edellä kuvatulla tavalla saatua raakatuotetta käsiteltiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 30 cm) eluoiden etyyliasetaatilla paineen ollessa 40 kPa ja kooten 200 cm³:n fraktioita. Fraktiot 11-32 haihdutettiin kuiviin 9,4 kPa paineessa 40°C:ssa. Näin saatiin 2,7 g 2-bentshydriylioksi-karbonyyli-3- $\sqrt{4}$ -(4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli $\sqrt{7}$ - $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt{8}$ -okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4,2,0}$ -2-okteenia, syn-isomeeri, muoto E.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3450, 3390, 3190, 2820, 1780, 1720, 1685, 1590, 1475, 1450, 1050, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,62 ja 3,88 (AB, J = 16, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, =NOCH₃);
4,41 (s, leveä, 2H, -CH₂CONH₂); 5,22 (d, J $\approx$ 5, 1H, H asemassa 6); 5,75 (dd, J = 5 ja 9, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 ja 6,95 (AB, J = 16, -CH=CH-S-); 6,94 (s, 1H,

-CH(C₆H₅)₂); 7,15-7,50 (mt, 25 H, aromaattisia); 7,71 ja 8,80 (2s, 2 x 1H, -CONH₂); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,65 (s, 1J, =NN=C-OH tai =N-N-C-).

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$$

2,7 g 2-bentshydriyli-3-[4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-7-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) liuotettiin 47 cm³:iin muurahaishappoa. Lisättiin 30 cm³ tislattua vettä ja kuumennettiin reaktioseos sitten 30 minuutiksi 50°C:een ja laimennettiin sitten 17 cm³:llä tislattua vettä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin 0,67 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm³:llä vedetöntä etanolia, joka sitten haihdutettiin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa, tämä toimenpide toistettiin vielä kaksi kertaa. Jäännös otettiin talteen 50 cm³:iin vedetöntä etanolia. Liukenematon aine erotettiin ja pestiin 25 cm³:llä vedetöntä etanolia ja 2 kertaa 50 cm³:llä eetteriä ja kuivattiin sitten 0,67 kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 1,3 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) beigen värisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
 3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
 3,63 ja 3,83 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 4,45 (s, leveä, 2H, -CH₂-CONH₂); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,90 ja 7,08 (3d, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-); 7,32 (s, pitkä, 2H, -NH₂ tiatsoli); 7,70 (s, leveä, 2H, -CONH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); =NN=C-OH tai =NNH-C-, δ > 12 ppm.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$$

4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

8,33 g 4-etoksikarbonyylimetyyli-tiosemikarbatsidia (GANTE ja LANTSCH, Chem. Ber., 97, 989 (1964) suspendoitiin 250 cm³:iin kyllästettyä ammoniakkin etanoliliuosta ja sekoitettiin reaktioseosta 22 tuntia 25°C:ssa. Liukenematon aineosa erotettiin, pestiin 2 kertaa 25 cm³:llä alkoholia ja 2 kertaa 50 cm³:llä eetteriä; kuivattuna saatiin 6,2 g 4-karbamoyylimetyyli-tiosemi-karbatsidia, sp. = 188°C.

Konsensoimalla 6,8 g 4-karbamoyylimetyyli-tiosemikarbatsidia ja 6,7 g etyylioksalaattia M. PESSONIN ja M. ANTOINEN menetelmän, Bull, Soc. Chim. France 1590 (1970 mukaan saatiin 3,8 g 4-karbamoyylimetyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3550, 3480, 3430, 3270, 3100, 2000, 1710, 1690, 1670, 1365, 1200.

Vertailuesimerkki 16

3-{[4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli/-2-tio-vinyyli]-7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4,2,0]-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasukehässä 3 tunnin ajan seosta, jossa oli 10,04 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) valmistettu esimerkissä 23 selitetyllä tavalla 200 cm³ dimetyyliformamidia, 2,22 g 4-allyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 2,1 cm³ N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Seos laimennettiin 600 cm³:llä etyyliasetaatia, pestiin 2 kertaa 200 cm³:llä vettä ja 2 kertaa 100 cm³:llä natriumkloridin puolikyllästettyä vesiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 50 cm³:iin metyleenikloridia, lisättiin 20 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jauhe sijoitettiin 200 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) sisältävään pylvää-

seen (läpimitta 6,1 cm). Eluoitiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksilla käyttäen 2 litraa 20/80-seosta (tilav.) ja 1 litra 10/90-seosta ja sen jälkeen 2 litralla etyyliasetaatia kooten 120 cm³:n fraktioita. Fraktiot 8-28 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 3,7 g 3- $\sqrt{4}$ -(4-allyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli-7-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-di-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) oranssin värisenä vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,60 ja 4,29 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 4,45 (d, J = 5, 2H, $\sqrt{NCH_2}$ -); 5,05 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,17-5,27 (mt, 2H, =CH₂); 5,78-5,92 (2 mt, 2H, H asemassa 7 ja -CH=CH₂); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH $\sqrt{}$); 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 8,78 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃); 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,62 (s, 1H, =N-NH-CO- tai =N-N=C-).

OH

-10°C:een jäähdytettyyn seokseen, jossa oli 2,34 g 3- $\sqrt{4}$ -(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli-7-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-1,3-tiatsoli-4-yyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-di-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 0,85 cm³ dimetyyliasetamidia ja 23 cm³ metyleenikloridia, lisättiin 0,40 cm³ fosforitrikloridia ja sekoitettiin sitten 30 minuuttia -10°C:ssa. Seos kaadettiin 250 cm³:iin etyyliasetaatia, pestiin 50 cm³:llä vettä 50 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 50 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 10 cm³:iin metyleenikloridia ja kiinnitettiin 10 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) ja sijoitettiin 30 g piihappo-

geeliä sisältävään pylvääseen (läpimitta 1,4 cm). Eluointiin 500 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 20/80-seosta (tilav.) kooten 60 cm³:n fraktioita. Fraktiot 2-4 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Saatiin 1,34 g 3-{[4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,57 ja 3,66 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,03 (s, 3H, -OCH₃); 4,52 (d, J = 4, 2H, >NCH₂-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,26-5,38 (2d, 2H, =CH₂); 5,78-5,88 (mt, 1H, -CH=CH₂); 5,92 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,86 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,96 (s, 1H, -COOCH₃); 7,05 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 11,86 (s, =NNHCO- tai =N-N=C-).

OH

Liuotettiin 1,34 g 3-{[4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 13 cm³:iin muurahaishappoa, lisättiin 6,5 cm³ vettä ja kuumennettiin seos 50°C:een 30 minuutiksi sitä koko ajan sekoittaen. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin ja liuos haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 6,7 Pa paineessa. Jäännös otettiin talteen 50 cm³:iin etanolia, liuotin poistettiin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja toistettiin tämä toimenpide kolme kertaa. Jäännöstä keitettiin palautusjäähdyttään 100 cm³:ssä etanolia, poistettiin vähäinen liukenematon aine suodattamalla ja konsentroidiin suodos 50 cm³:ksi 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa ja jäähdytettiin se tunniksi +4°C:een. Saostuman suodatuksen ja kuivaamisen tuloksena saatiin 0,37 g 3-{[4-(3-allyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,63 ja 3,80 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,88 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$);
4,48 (d, J = 4, 2H, $-\text{NCH}_2-$); 5,19-5,27 (mt, 3H, =CH ja H
asemassa 6); 5,74-5,92 (mt, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ja H asemassa 7); 6,74
(s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,09 (d,
J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,18 (s, $-\text{NH}_3^+$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$);
12,61 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ tai $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

4-allyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini
voidaan valmistaa belgialaisessa patentissa 830 455 kuvatulla
menetelmällä.

Vertailuesimerkki 17

7- $\sqrt{2}$ -(amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-
karboksi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-
1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli $\sqrt{}$ -5-
tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 4 g 4-N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinin natriumsuolaa
 240 cm^3 :ssä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin $0,63 \text{ cm}^3$ muurahais-
happoa ja kuumennettiin seos sitten 60°C :een typpikaasukehässä.
Lisättiin sitten 8 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-
imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-7-8-okso-5-
oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-
okteenia (syn-isomeeri, muoto E) sekä tipoittain 10 minuutin
aikana $2,8 \text{ cm}^3$ N,N-di-isopropylietyyliamiinia liuotettuna
 20 cm^3 :iin N,N-dimetyyliformamidia. Sekoitettiin 2 tuntia
20 minuuttia 60°C :ssa ja laimennettiin seos sitten 600 cm^3 :llä
tislattua vettä ja uutettiin 2 kertaa 250 cm^3 :llä etyyliasetaat-
tia. Orgaaniset uutteen pestiin ensin 200 cm^3 :llä 0,1 N kloori-
vetyhappoa, sitten 200 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumbikarbo-
naattiliuosta ja vielä 200 cm^3 :llä puolikyllästettyä natrium-
kloridiliuosta ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Liuotin
haihdutettiin kuiviin 4,0 paineessa 30°C :ssa ja jäännös käsitel-

tiin kromatografisesti piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (korkeus 30 cm, läpimitta 5 cm) eluoiden 2,5 litralla etyyliasetaattia ja sitten 1,5 litralla etyyliasetaatin ja metanolin seosta (95:5 tilav.) paineen ollessa 50 kPa. Fraktiot 32-37 ($a' 100 \text{ cm}^3$) yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 2,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4}$ -(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt[2]{2}$ -tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt[2]{8}$ -okso-5-oksidi-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) lohenpunaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (CHBr_3); tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1670, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 740.

-10°C:een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 2,4 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4}$ -N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt[2]{2}$ -tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt[2]{8}$ -okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0 $\sqrt[2]{7}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 48 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin ensin 1,47 cm^3 N,N-dimetyyliasetamidia ja sitten 0,44 cm^3 fosforitrikloridia ja sekoitettiin sitten 3 tuntia noin -10°C:ssa. Reaktioseos laimennettiin 100 cm^3 :llä metyleenikloridia ja kaadettiin 100 cm^3 :iin puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen faasi pestiin 100 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten kuiviin 4,0 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageeliä (0,04-0,06 mm) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2,2 cm, korkeus 30 cm) eluoiden 600 cm^3 :llä etyyliasetaattia ja kooten 25 cm^3 :n fraktiota. Fraktiot 10-21 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 1,3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4}$ -(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt[2]{2}$ -tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\sqrt[2]{8}$ -okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0 $\sqrt[2]{7}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E).

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,97 ja 3,40 (2s, 2 x 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$); 3,60 ja 3,75 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,08 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,73 (s, leveä, 2H, $-\text{CH}_2\text{CON} \angle$); 5,08 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,77 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 6,88 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,92 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,0 - 7,6 (signaalit yhtyneet, 27 H, aromaattisia, $-\text{CONH}-$ ja $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,81 (s, leveä, 1H, trityyliryhmän $-\text{NH}-$); 11,25 (s, leveä, 1H, $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$ tai $-\text{N}-\text{C}-$ triatsiini).

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ | \quad || \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$

Lisättiin 9 cm^3 tislattua vettä liuokseen, jossa oli 1,3 g 2-bentshydriylikarboxyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(\text{N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) 15 cm^3 :ssä 98 %:ista muurahais-happoa ja kuumennettiin reaktioseos 50°C :een 45 minuutiksi. Liukenematon aineosa poistettiin suodattamalla ja haihdutettiin suodos kuiviin 1,3 kPa paineessa 40°C :ssa. Jäännös trituroitiin 20 cm^3 :ssa etanolia, joka sitten haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 30°C :ssa. Kiinteä jäännös otettiin talteen 25 cm^3 :iin etanolia, erotettiin ja pestiin ensin 3 kertaa 5 cm^3 :llä etanolia ja sitten 3 kertaa 10 cm^3 :llä etyylietteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,62 g 7- $\sqrt[2]{2-(\text{amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}}-2\text{-karboksi-3-}\{ \sqrt[4]{4-(\text{N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-2-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,88 ja 3,08 (2s, 2 x 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$); 3,61 ja 3,82 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$); 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,80 (s, leveä, 2H, $-\text{CH}_2\text{CON} \angle$); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,79 (dd, J = 4 ja 9, 1H,

H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,88 ja 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S); 7,19 (s, leveä, 2H, -NH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,73 (s, 1H, -N=C-OH tai -NH-C- triatsiini.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}-\text{C} \end{array}$$

4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-5,6-diokso-4-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinin natriumsuola valmistettiin M. PESSONin ja M. ANTOINE:n Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 1590 mukaan saattamalla etyylioksalaatti reagoimaan 4-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-tiosemikarbatsidin kanssa metanolissa natriummetylaatin läsnäollessa.

IR-spektri (KBr) tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3200, 1696, 1640, 1580, 1530.

Vertailuesimerkki 18

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi- $\sqrt{}$ (5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{}$ 4.2.07-2-okteenin valmistus

Kuumennettiin 80°C:een 1 tunniksi 20 minuutiksi liuos, jossa oli 18,2 g 2-bentshydrylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksi-di-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{}$ 4.2.07-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 8,4 g 5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 3,11 cm³ di-isopropylietyyliamiinia 182 cm³:ssä dimetyyliformamidissa. Seos jäähdytettiin, laimennettiin 2000 cm³:llä etyyliasetaattia ja pestiin 3 kertaa 100 cm³:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti 313 g Mervkin piihappogeeliä (0,06-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4,9 cm, korkeus 31 cm) ja eluoitiin 2000 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 20/80-seosta (tilav.) ja sitten 2200 cm³:llä etyyliasetaattia kooten 100 cm³:n fraktioita. Fraktiot 10-40 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa jolloin saatiin 6,15 g 2-bentshydrylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{}$ (5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli7-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-

4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bis syklo-
[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040, 935,
750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä (J hertseinä)
1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,32 ja 4,50 (2d, J = 18, 2H,
 $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2}-$); 4,02 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,23 (q, J = 7, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$);
4,60 (s, 2H, $>\text{NHC}_2\text{COO}-$); 4,63 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,05
(dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H);
6,76 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 11,45
(s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ tai $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

-10°C :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 6 g 2-bents-
hydriylioksikarbonyyli-3-[5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-
1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-
[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-
oksop5poksidi-5-tia-1-atsa-bis syklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-iso-
meeri, muoto E) ja $2,27\text{ cm}^3$ dimetyyliasetamidia 60 cm^3 :ssä mety-
leenikloridia, lisättiin 1 cm^3 fosforitrikloridia ja pidettiin
seosta -10°C :ssa 1h 20 min. Seos laimennettiin sitten 750 cm^3 :llä
etyyliasetaatia, pestiin 3 kertaa 100 cm^3 :llä kyllästettyä
natriumbikarbonaattiliuosta, 2 kertaa 100 cm^3 :llä kyllästettyä
natriumkloridiliuosta ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa.
Jäännös käsiteltiin kromatografisesti 35 g Merckin pihappogeeliä
(0,06-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2,1 cm,
korkeus 18 cm) ja eluoitiin 0,5 litralla etyyliasetaatia kooten
 30 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 2-7 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa
paineessa, jolloin saatiin 5,2 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-
3-[5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-
1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[2-metoksi-imino-2-
(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-
bis syklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena
vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3400, 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210, 1035, 940,
750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,55 ja 3,64 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,26 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 4,63 (s, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}-$); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,94 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,75 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 1,05 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ tai $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

Kuumennettiin 15 minuutiksi 50°C :een liuos, jossa oli 5 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\sqrt{}$ (5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tiovinyyli-7- $\sqrt{}$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{}$ 4.2.0-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 100 cm^3 98 %:ista muurahaishappoa ja 30 cm^3 tislattua vettä. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin 70 cm^3 :llä vettä, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 3 kertaa 50 cm^3 :iin etanolia, joka haihdutettiin kullakin kerralla kuiviin 2,7 kPa paineessa, näin saatu kiinteä aine suspendoitiin sitten 50 cm^3 :iin kiehuvaa etanolia, jäähdytettiin, suodatettiin ja kuivattiin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 1,9 g 7- $\sqrt{}$ 2-(2-amino-5-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi- $\sqrt{}$ (5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tiovinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{}$ 4.2.0-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovuöt (cm^{-1})
 3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ ppm:inä, J hertseinä)
 1,22 (t, J = 7, 3H, CH_3-CH_2-); 3,60 ja 3,85 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,15 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 4,66 (s, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}-$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,87 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,08 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,15 (s, leveä, 2H, $-\text{NH}_2$); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,80 (s, 1H, $=\text{NNHCO}-$ tai $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa oli 24,4 g etyylihydratsiino-oksalaattia 185 cm^3 :ssä vedetöntä etanolia, lisättiin 5 minuutin aikana 25°C :ssa etyyli-isotiosyanaattia liuotettuna 185 cm^3 :iin vedetöntä etanolia. Seos muuttui liuokseksi, minkä jälkeen muodostui jälleen uusi valkea saostuma. Seosta sekoitettiin 20 tuntia typpikaasukehässä, minkä jälkeen lisättiin 15 minuutin aikana 8,5 g natriumia liuotettuna 185 cm^3 :iin etanolia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Saatu punaruskea suspensio haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa ja jäännös liuotettiin lisäämällä siihen 100 cm^3 4 N kloorivetyhappoa ja 2000 cm^3 etyyliasetaatia. Liukenematon aine erotettiin suodattamalla ja orgaaninen faasi pestiin 4 kertaa 250 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Saatiin 43 g punaruskea kumimaista ainetta, joka liuotettiin 300 cm^3 :iin kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Saatu ruskea liuos pestiin 3 kertaa 100 cm^3 :llä isopropyylieetteriä ja lisättiin siihen 1 N kloorivetyhappoa, kunnes liuoksen pH oli 1 ja uutettiin sitten 500 cm^3 :llä etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi pestiin 2 kertaa 50 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin aktiivihieksen läsnäollessa ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 9,5 g 5,6-diokso-4-etoksikarbonyylimetyyli-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3500-2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,38 (t, J = 7, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,30 (q, J = 7, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5,03 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-$); 12,50 (s, 1H, $-\text{NHCO}-$).

Etyyli-isotiosyanaatti voidaan valmistaa D. HOPPEN ja R. FOLLMANin, Chem. Ber. 109 3047 (1976) mukaan.

Vertailuesimerkki 19

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-
2-karboksi-3-{ $\sqrt{4}$ -(2,3-dihydroksi-propyyli)-5,6-diokso-1,3,5,6-
tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3--yli7-2-tio-vinyyli}-8-okso-5-
tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasukehässä 3 tunnin ajan seosta, jossa oli 5,02 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 93 cm³ dimetyyliformamidia, 1,5 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja 1,05 cm³ N,N-di-isopropyyli-etyyliamiinia. Seos laimennettiin 200 cm³:llä etyyliasetaattia, pestiin 4 kertaa 200 cm³:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös kiinnitettiin 10 g:aan Merckin silikageeliä (0,06-0,2) ja sijoitettiin jauhe sitten 100 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2) sisältävään pylvääseen (läpimitta 2,5 cm, korkeus 40 cm). Eluoitiin 1,3 litralla etyyliasetaattia kooten 60 cm³:n fraktioita. Fraktiot 6-20 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 2,48 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-{ $\sqrt{4}$ -(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli7-2-tio-vinyyli}-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4ptiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 1,32 ja 1,43 (2s, 6H, -C(CH₃)₂); 3,34 ja 4,05 (2d, J = 18, 2H, - $\overset{\text{OH}}{\text{SCH}_2}$ -); 3,74 (t, J = 6, 2H, -CH₂O-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 3,95 (t, J = 6, 2H, >N-CH₂-); 4,38 (kvint., J = 6, 1H, >CH-O-); 4,65 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,06 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,84 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,96 (s, 1H, -COOCH<); 11,60 (s, 1H, =N-NHCO-).

Sekoitettiin -10°C:ssa 40 minuutin ajan seosta, jossa oli

2,48 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- / 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli / -2-tio-vinyyli } -7- / 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido / -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- / 4.2.0 / -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 22,9 cm³ metyleenikloridia, 0,85 cm³ dimetyyliasetamidia ja 0,4 cm³ fosforitrikloridia. Seos kaadettiin 250 cm³:iin etyyliasetaattia, pestiin ensin 200 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sitten 2 kertaa 100 cm³:llä vettä ja vielä 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 20 cm³:iin metyleenikloridia, lisättiin 10 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2), haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja sijoitettiin saatu jauhe 40 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2) sisältävään pylvääseen (läpimitta 1,5 cm, korkeus 15 cm). Eluoitiin 500 cm³:llä metyleenikloridia kooten 60 cm³:n fraktioita. Fraktiot 2-7 yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin alennetussa 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- / 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli / -2-tio-vinyyli } -7- / 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido / -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- / 4.2.0 / -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

Kuumennettiin 50°C:een 30 minuutiksi seos, jossa oli 1,4 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- / 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli / -2-tio-vinyyli } -7- / 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido / -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- / 4.2.0 / -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 13 cm³ muurahaishappoa ja 6,5 cm³ vettä. Seoksen annettiin jäähtyä 20°C:een, suodatettiin se ja haihdutettiin kuiviin 30°C:ssa 6,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 100 cm³:iin etanolia, poistettiin liuotin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja toistettiin operaatio kaksi kertaa. Keltainen kiinteä jäännös otettiin talteen 100 cm³:iin kiehuvaa etanolia, suodatettiin, konsentroitiin suodos 50 cm³:ksi 20°C:ssa

2,7 kPa paineessa, suodatettiin, pestiin kiinteä aine 20 cm³:llä dietyylieetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,49 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[4-(2,3-dihydroksi-propyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia, syn-isomeeri, muoto E).

PMR-spektri osoitti, että tämä tuote sisälsi noin 25 % jommankumman alkoholiryhmän muurahaishappoesteriä.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, δ ppm:inä, J hertseinä).
3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (d, J = 4, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 ja 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-);
muurahaishappoesteri: 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin H); 6,93 ja 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).

4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiini valmistettiin seuraavalla tavalla:

liuotettiin 1,12 g natriumia 50 cm³:iin vedetöntä etanolia. Lisättiin sitten typpikaasukehässä samalla koko ajan sekoittaen 25°C:ssa 10 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-tiosemikarbatsidia ja sitten 10 minuutin aikana tipoittain 6,6 cm³ dietyylioksalaattia ja keitettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä 20°C:een ja laimennettiin se sitten 1 litralla dietyylieetteriä, suodatettiin ja saatiin kuivattuna 3,7 g valkeata kiinteää ainetta. Tuote liuotettiin 200 cm³:iin metyleenikloridia ja sekoitettiin sitä sitten 1 N kloorivetyhapon läsnä ollessa (10 cm³). Liuos dekantoitettiin, pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Öljymäinen jäännös otettiin talteen 50 cm³:iin metyleenikloridia, pantiin kiteytyminen alkuun hierontamalla ja jätettiin 4°C:een 3 tunniksi. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena

saatiin 1,5 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia valkeina kiteinä.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060.

PMR-spektri (80 MHz, SMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,30 ja 1,42 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,95 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 4,50 (m, 3H, $-\text{CHO}-$ ja $-\text{N}-\text{CH}_2-$):

4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjähdyttäen 2 1/2 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 23,6 g US-patentin 4 064 242 mukaan valmistettua metyyli-N(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-ditiokarbamaattia, 500 cm^3 absoluuttista etanolia ja 5,6 g hydratsiinihydraattia.

Seos haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa ja otettiin jäännös talteen 100 cm^3 :iin dietyylieetteriä. Suodatuksen ja kuivauksen tuloksena saatiin 15,2 g 4-(2,2-dimetyyli-4-dioksolanyyli-metyyli)-tiosemikarbatsidia kermanvärisenä kiinteänä aineena, joka sulii 145°C :ssa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060.

PMR-spektri (80 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä).
1,38 ja 1,48 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,72 (dd, J = 5 ja 6, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$); 3,90 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 4,10 (dd, J = 6 ja 7, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 4,38 (m, 1H, $>\text{CHO}-$); 7,78 (t, J = 5, 1H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 7,98 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{N}$).

Vertailuesimerkki 20

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido/-2-karboksi-8-okso-2-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuos, joka sisälsi 0,58 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido/-3-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) valmistettu esimerkissä 28 selitetyllä tavalla ja 0,31 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydro-

triatsiinin natriumsuolaa 10 cm³:ssä N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin 4 tunniksi 30°-60°C:een. Jäähdyntynyt reaktioseos laimennettiin 150 cm³:llä etyylietteriä, saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin 2 kertaa 25 cm³:llä eetteriä ja kuivatettiin. Saatiin 0,6 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\sqrt{7}$ -2-karboksi-3-{ $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt{7}$ -2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ $\sqrt{7}$ -2-okteenin raakatuotetta (syn-isomeeri, muoto E) amorfisena beigen värisenä jauheena.

R_f = 0,42; silikageelilevy, eluenttina etyyliasetaatin, etikkahapon ja veden 60:20:20-seos (tilav.).

Tuote puhdistettiin seuraavalla tavalla: Tuote liuotettiin uudelleen 50 cm³:iin laimeata natriumhydroksidiliuosta (pH = 8) ja säädettiin pH sitten arvoon 5 laimealla kloorivetyhapolla; vähäinen määrä liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla ja käsiteltiin saatu liuos sitten kromatografisesti XAD-2 hartsia sisältävällä pylväällä (läpimitta: 2,4 cm) eluoiden ensin 1 litralla tislattua vettä ja sitten puhdast tuote 1 litralla veden ja etanolin 95/5-seosta (tilav.). Haihduttamalla kuiviin 30°C:ssa 0,67 kPa paineessa ja kuivaamalla saatiin 0,2 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\sqrt{7}$ -2-karboksi-3-{ $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt{7}$ -2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ $\sqrt{7}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kirkkaan keltaisina kiteinä.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,60 (t, J = 5, 2H, $\sqrt{N-CH_2-CH_2OH}$); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 3,92 (t, J = 5, 2H, $\sqrt{N-CH_2OH}$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,65 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,39 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,73 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,17 (s, leveä, 2H, -NH₂); 7,37 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).

Liuotettiin 0,13 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\sqrt{7}$ -2-karboksi-3-{ $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\sqrt{7}$ -2-tio-vinyyli}-8-

okso-5-tia-1-atsa-bisylklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 21 cm³:iin N/100 natriumbikarbonaattiliuosta. Liuos jäähdytettiin -80°C:een ja lyofilisoitiin. Saatiin 0,145 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin natriumsuolaa (syn-isomeeri muoto E) valkeana lyofilisaattina.

Rf = 0,28; piihappogeelilevy; eluenttina etyyliasetaatin, etikkahapon ja veden 60:20:20-seos (tilav.).

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,50 (AB, selvittämätön, 2H, -SCH₂-); 3,60 (t, J = 6, 2H,

NHC₂CH₂OH); 3,91 (t, J = 6, 2H, γ -N-CH₂CH₂OH); 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,07 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,60 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,31 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,71 (s, 1H, H tiatsolin asemassa 5); 7,17 (s, laaja, 2H, -NH₂); 7,36 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini valmistettiin soveltamalla M. PESSONin ja M. ANTOINEN julkaisussa Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) kuvaamaa menetelmää seuraavalla tavalla:

37 cm³:iin natriummetylaatin metanoliliuosta (valmistettu 0,85 g:sta natriumia) lisättiin 5 g 4-(2-hydroksi-etyyli)-tiosemi-karbatsidia ja 5.5 cm³ etyylioksalaattia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttäen 3 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen saostuma erotettiin suodattamalla ja pestiin kaksi kertaa 5 cm³:llä metanolilla. Näin saatiin natriumsuolan raakatuote, joka sitten liuotettiin 25 cm³:iin tislattua vettä; liuos suodatettiin ja sen pH säädettiin arvoon 2 lisäämällä 1 N kloorivetyhappoa. Saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ilmassa. Saatiin 2,4 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia (sp. = 230°C).

Natriumsuola valmistettiin käsittelemällä 4,73 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia metanolissa natrium-2-etyyliheksanoaatilla. Saatiin 4,7 g natriumsuolaa.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1080, 1045, 835.

4-(2-hydroksi-etyyli)-tiosemikarbatsidi voidaan valmistaa Y. KAZAKOVin ja I.Y. POTOVSKIIn julkaisussa Doklady Acad. Nauk. SSSR, 134, 824 (1960) kuvaamalla menetelmällä.

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-8-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteeni (syn-isomeeri, muoto E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 50°C :een 30 minuutiksi liuos, joka sisälsi 5,93 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 80 cm^3 puhdasta muurahaishappoa ja 25 cm^3 vettä. Kun seos oli jäähtynyt 20°C :een se suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 30°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös otettiin talteen 150 cm^3 :iin asetonia, haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa, toistettiin operaatio vielä kaksi kertaa, trituroitiin jäännös 75 cm^3 :llä eetteriä ja suodatettiin: Saatiin 3,4 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

Vertailuesimerkki 21

3- $\sqrt{4}$ -(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli} -7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C :ssa typpikaasukehässä 3 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 10,04 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), joka valmistettiin esim. 23 selitetyllä tavalla, 200 cm^3 dimetyyliformamidia, 2,76 g 4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja $2,1\text{ cm}^3$ di-isopropylietyyliamiinia. Jäähdytyksen jäl-

keen seos laimennettiin 800 cm^3 :llä etyyliasettaattia, orgaaninen faasi pestiin 1,2 litralla vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin $2,8\text{ kPa}$ paineessa 20°C :ssa. Jäännös trituroitiin 150 cm^3 :llä eetteriä, erotettiin liukenematon aineosa suodattimella, jolloin saatiin kuivauksen jälkeen $9,5\text{ g}$ 3- $\{[4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]-2\text{-tio-vinyyli}\}-2\text{-bentshydriyli-oksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-okteenia (syn-isomeeri, muoto E)}$ vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,75 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 4,65 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,88 (t, 2H, NCH_2-); 5,26 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, tiatsolin H); 6,92 (d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$);
7,0 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,78 (t, J = 6, $-\text{NHCOCH}_3$); 8,81 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,60 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ tai $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

-10°C :een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli $9,03\text{ g}$ 3- $\{[4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}]-2\text{-tio-vinyyli}\}-2\text{-bentshydriyli-oksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E)}$ 85 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin $3,4\text{ cm}^3$ dimetyyliasetamidia ja $1,49\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia. Sekoitettiin 2 tuntia -10°C :ssa ja laimennettiin seos sitten 500 cm^3 :llä metyleenikloridia, pestiin 250 cm^3 :llä natriumbikarbonaatin puoli-kyllästettyä liuosta ja 250 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin $2,7\text{ kPa}$ paineessa 20°C :ssa. Saatu punaruskea kiinteä aine liuotet-

tiin etyyliasetaatin, metyleenikloridin ja metanolin seokseen ($120\text{ cm}^3 - 80\text{ cm}^3$) ja liuos käsiteltiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm). Eluointiin 1,5 litralla etyyliasetaatin ja metanolin 95/5-seosta (tilav.) paineen ollessa 40 kPa kooten 125 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 6-10 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Saatiin 3,33 g 3- $\{[4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2\text{-tio-vinyyli}]\}$ -2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}[4.2.0]-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) beigen värisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt 3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä) 1,75 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,32 (mt, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$); 3,62 ja 4,30 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (t, 2H, $-\text{NCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,05 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,80 (s, 1H, tiatsolin H); 6,96 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,12 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,98 (t, J = 6, 1H, $-\text{NH COCH}_3$); 8,75 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 9,04 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,60 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ tai $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

Liutettiin 3,15 g 3- $\{[4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2\text{-tio-vinyyli}]\}$ -2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $[2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}]-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}[4.2.0]-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) 80 cm^3 :iin muurahaishappoa, lisättiin 30 cm^3 vettä ja kuumennettiin seos 60°C :een 30 minuutiksi samalla koko ajan sekoittaen. Jäähdytynyt seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 6,7 paineessa 50°C :ssa. Jäännös otettiin talteen 250 cm^3 :iin etanolia, haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C :ssa, toistettiin tämä operaatio ja sekoitettiin kiinteä jäännös sitten 40 cm^3 :iin etanolia 40°C :ssa. Jäähdytyksen, suodatuksen ja kuivaamisen tuloksena saatiin 1,56 g 3- $\{[4-(2\text{-asetamido-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-}$

yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3500, 2500, 1775, 1710, 1685-1630, 1540, 1045, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,90 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,48 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 3,62 ja 3,73 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,15 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,86 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,31 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,73 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$); 9,50 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,54 (s, leveä, 1H, $-\text{CONHN}=\text{OH}$ tai $-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{OH}$).

Liuotettiin 0,128 g edellä saatua tuotetta 2 cm^3 :iin natriumbikarbonaatin 1M-liuosta, suodatettiin ja lyofilisoitiin liuos. Saatiin 0,127 g 3-{[4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenin natriumsuolaa (syn-isomeeri, muoto E).

Saatiin 3,61 g 4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia (sp. inst. [Kofler] λ 260°C).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350, 1330, 1200.

PMR-spektri (80 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,7 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3-3,7 (mt, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ja H_2O); 4,3 (t, 2H, $>\text{NCH}_2-$); 7,85 (t, 1H, $-\text{NHCO}-$); 12,5 (m, 2H, renkaan $-\text{NH}-$).

4-(2-asetamido-etyyli)-5,6-diokso-3-tiokso-1,2,4-perhydro-triatsiini valmistettiin käyttäen lähtöaineena 4,41 g 4-(2-asetamido-etyyli)-tiosemikarbatsidia ja 3,4 cm^3 etyylioksalaattia natriummetylaatin läsnä ollessa soveltamalla M. PESSONin ja M. ANTOINENin menetelmää, Bull. Soc. Chim. France, 1590 (1970).

Lähtöaineena käytetty tiosemikarbatsidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia liuosta, joka sisälsi 57,7 g metyyli-N-(2-asetamido-etyyli)-ditiokarbamaattia ja 14,6 cm³ hydratsiinihydraattia 300 cm³:ssä absoluuttista etanolia. Seos jäähdytettiin 4°C:een ja suodatettiin ja kuivatettiin saostuma 30°C:ssa 6,7 kPa paineessa. Saatiin 39,5 g 4-(2-asetamido-etyyli)-tiosemikarbatsidia valkeina kiteinä (sp. inst. $\angle$ Kofler $\angle$ = 171°C).

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3280, 3180, 1650, 1560-1535, 1360, 1280.

Vertailuesimerkki 22

3- $\angle$ (2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\angle$ -7- $\angle$ 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido $\angle$ -2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\angle$ 4.2.0 $\angle$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 60°C:ssa typpikaasukehässä 2 tunnin ja 30 minuutin ajan seosta, jossa oli 6,02 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\angle$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\angle$ -8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\angle$ 4.2.0 $\angle$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), joka valmistettiin esim. 23 selitetyllä tavalla, 60 cm³ dimetyyli-formamidia, 2,27 g 2-asetamidometyyli-5-merkaptto-1,3,4-tia-diat-solia ja 1,15 cm³ di-isopropylietyyliamiinia. Jäähdytynyt seos laimennettiin 250 cm³:llä etyyliasetaatia, pestiin 150 cm³:llä vettä, 100 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 100 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 100 cm³:llä vettä, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös kiinnitettiin 20 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) ja sijoitettiin 70 g Merckin piihappogeeliä (0,05-0,2) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2,5 cm). Eluoitiin 2,5 litralla etyyliasetaatia kooten 100 cm³:n fraktioita. Fraktiot 9-23 haihdutettiin kuiviin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 2 g 3- $\angle$ (2-asetamidometyyli-1,2,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tiovinyyli $\angle$ -2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\angle$ 2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\angle$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\angle$ 4.2.0 $\angle$ -2-okteenia

(syn-isomeeri, muoto E) ruskeana vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
1,97 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,30 ja 4,15 (2d, J = 18, 2H, $-\text{DCH}_2-$);
4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,64 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); (AB, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$); 6,14 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

-10°C :een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 3 g
3- $\sqrt{(2\text{-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli})-2\text{-tio-vinyyli}}-2\text{-bentshydriyoksi-}7\text{-}\sqrt{2}\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido}-7\text{-8-okso-5-okside-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt{4.2.0}\text{-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) 29 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin $1,1\text{ cm}^3$ dimetyyliasetamidia ja $0,519\text{ cm}^3$ fosforitrikloridia ja sekoitettiin sitten 1 tunti -10°C :ssa. Seos kaadettiin sitten 250 cm^3 :iin etyyliasetaatia, pestiin 250 cm^3 :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 100 cm^3 :llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös liuotettiin 10 cm^3 :iin metyleenikloridia ja puhdistettiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm). Eluoitiin 2,5 litralla etyyliasetaatia ja sykloheksaanin 80/20-seosta (tilav.) paineen ollessa 40 kPa kooten 100 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 11-21 haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 2,1 g 3- $\sqrt{(2\text{-asetamidometyyli-1,2,4-tiadiatsoli-5-yyli})-2\text{-tio-vinyyli}}-2\text{-bentshydriyoksi-}7\text{-}\sqrt{2}\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}-7\text{-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt{4.2.0}\text{-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}).
3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)

2,0 (s, 3H, -COCH₃); 3,58 ja 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, -OCH₃); 4,75 (d, J = 5, 2H, -CH₂NHCO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,97 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,55 (t, J = 5, 1H, -NHCO-); 6,76 (s, 1H, tiatsolin H); 7,0 (s, 1H, -COOCH₃); 7,05 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃); 7,18 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

Liutettiin 2,1 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7-[(2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 21 cm³:iin muurahaishappoa, lisättiin 12 cm³ vettä ja kuumennettiin seos 50°C:een 30 minuutiksi. 20°C:een jäähdyttyään seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 50°C:ssa 6,7 Pa paineessa, jäännös otettiin 50 cm³:iin etanolia ja liuotin poistettiin 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa; tämä toimenpide toistettiin 2 kertaa, ja liuotettiin jäännös sitten keittäen sitä palauttaen 50 cm³:ssä etanolia. Vähäinen liukenematon ainemäärä poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroitiin 20 cm³:ksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,75 g 3-[(2-asetamidometyyli-1,3,4-tiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-7-[(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kerman värisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,90 (s, 3H, -COCH₃); 3,68 ja 3,92 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 3,87 (s, 3H, -OCH₃); 4,22 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 4,60 (AB, rajalla, 2H, -CH₂NHCO-); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, -OCH₃); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 3H, -NH₃⁺); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2-asetamidometyyli-5-merkaptio-1,3,4-tiadiatsoli voidaan valmistaa soveltamalla japanilaisessa patentissa 76 80857 kuvattua menetelmää.

Vertailuesimerkki 23

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-2-karboksi-3- $\{ \sqrt{1}$ -(2,2-dimetoksietyyli)-5-tetratsolyyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 50°C:ssa typpikaasukehässä 24 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 10 g $\sqrt{2}$ -bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.7}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 200 cm³ dimetyyliformamidia ja 5,75 g 1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-merkaptotetratsolin natriumsuolaa. Seos laimennettiin 200 cm³:llä etyyliasetaatilla ja 200 cm³:llä vettä, dekantoitiin, pestiin 3 kertaa 200 cm³:llä vettä ja 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 6 cm, korkeus 30 cm). Eluoiitiin 3,8 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilav.) ja 4,6 litralla 25/75-seosta kooten 120 cm³:n fraktioita. Fraktiot 40-49 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 3,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt{1}$ -(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-tetratsolyyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) ruskeana vaahtona, jota käytettiin sellaisenaan seuraavissa toimenpiteissä.

Sekoitettiin -8°C:ssa 30 minuutin ajan seosta, joka sisälsi 3,37 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt{1}$ -(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-tetratsolyyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 25 cm³ metyleenikloridia, 1,31 cm³ dimetyyliasetamidia ja 0,58 cm³ fosforitrikloridia. Seos laimennettiin 75 cm³:llä metyleenikloridia, pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaa-

tilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merckin sili-kageeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 20 cm). Eluoiitiin 1,8 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilav.) kooten 60 cm³:n fraktioita paineen ollessa 40 kPa. Fraktiot 16-24 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,1 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \text{1}-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})\text{-5-tetratsolyyli}\}\text{-2-tiovinyyli}\}$ -7- $\text{2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}\text{-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0}\}\text{-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 1210, 1050, 1040, 945, 755, 705.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,31 (s, 6H, $\text{>C(OCH}_3)_2$); 3,65 ja 3,91 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,83 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,48 (d, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}^<$); 4,70 (t, J = 6, $\text{>NCH}_2\text{CH}^<$); 5,23 (d, J = 4, H₆); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, H₇); 6,74 (s, tiatsolin H); 6,96 (s, $-\text{COOCH}^<$); 7,02 ja 7,08 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,79 (s, $-\text{NH}-$); 9,60 (d, J = 9, $-\text{NHCO}-$).

Kuumennettiin 50°C:een 30 minuutiksi liuos, jossa oli 1,06 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \text{1}-(2,2\text{-dimetoksi-etyyli})\text{-5-tetratsolyyli}\}\text{-2-tio-vinyyli}\}$ -7- $\text{2-metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido}\}\text{-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0}\}\text{-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) 42 cm³:ssä muurahais-happoa. Liuos haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa 30°C:ssa, otettiin jäännös talteen 100 cm³:iin asetonia, haihdutettiin jälleen kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja toistettiin tämä operaatio vielä 4 kertaa. Saatua keltaista kiinteää jäännöstä keitettiin palautusjäädyttämällä 30 cm³:ssä asetonia. Seoksen annettiin jäähtyä ja suodatettiin se sitten. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,43 g 7- $\text{2}-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})\text{-2-metoksi-iminoasetamido}\}\text{-2-karboksi-3}\{ \text{1}-(2,2\text{-dimetoksietyyli})\text{-5-tetratsolyyli}\}\text{-2-tio-vinyyli}\}\text{-7-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0}\}\text{-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940.

PMR-spektri (350 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,61 (s, 6H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$); 3,92 (s, leveä, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,31
(s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,73 (d, J = 6, 2H, NCH_2-); 5,0 (t, JO6, 1H,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}$); 5,38 (d, J = 4, H₆); 6,05 (dd, J = 4 ja 9, H₇);
7,16 ja 7,88 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 7,50 (s, tiatsolin H).

1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-merkaptotetratsolin natrium-
suola valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttään liuosta, joka sisälsi 65 g
natriumnitridiä 1680 cm^3 :ssä 95 %:ista etanolia. Lisättiin tipoit-
tain koko ajan sekoittaen 1 tunnin ja 30 minuutin aikana 147,2 g
2,2-dimetoksi-etyyli-isotiosyanaattia liuotettuna 320 cm^3 :iin
95 %:ista etanolia ja keitettiin palautusjäähdyttään 12 tuntia.
Seos haihdutettiin kuiviin 40°C :ssa 2,7 kPa paineessa, otettiin
jäännös talteen 600 cm^3 :iin asetonia, suodatettiin ja lisättiin
1 litra dietyylieetteriä. Pantiin kiteytyminen alulle ja lisättiin
uudestaan 2,5 litraa dietyylieetteriä. Seos jätettiin 20°C :een
24 tunniksi ja suodatettiin sitten. Kuivauksen tuloksena saatiin
208,2 g 1-(2,2-dimetoksi-etyyli)-5-merkaptotetratsolin natrium-
suolaa hydraattina.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3480, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1150, 1070, 1025, 790.

Vertailuesimerkki 24

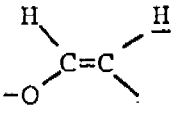
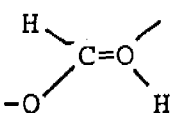
7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-asetami-
do-2-karboksi-2- $\sqrt{1}$ -metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiovinyyli-7-8-
okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Kuumennettiin 60°C :een 4 tunniksi seos, jossa oli 0,4 g
2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-
vinyyli)-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-
asetamido-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri,
muoto E) 5 cm^3 dimetyyliformamidia, 0,1 g 5-merkaptotetratsolin
ja 0,15 cm^3 N,N-di-isopropylietyyliamiinia. Seos
laimennettiin 50 cm^3 :llä etyyliasetaatia, pestiin 50 cm^3 :llä

vettä, 50 cm³:llä 0,1 N kloorivetyhappoa, 50 cm³:llä puolikyl-
lästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 cm³:llä kyllästettyä
natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriusmulfaatilla, suodatettiin
ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa. Jäännös
puhdistettiin kromatogragisesti 50 g Merckin piihappogeeliä
(0,06-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 1,5 cm,
korkeus 15 cm). Eluoiitiin 2,5 litralla metyleenikloridin ja etyy-
liasetaatin 90/10-seosta (tilav.) paineen ollessa 40 kPa kooten
25 cm³:n fraktioita. Fraktiot 18-42 haihdutettiin kuiviin 2,7
kPa paineessa 20°C:ssa. Näin saatiin 0,15 g 2-bentshydriyloksi-
karbonyyli-3- $\int$ (1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-
5-oksidi-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyylioksi-imino-
asetamido $\int$ -5-tia-1-atsa-bisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenia (syn-iso-
meeri, muoto E), jonka ominaisuudet olivat seuraavanlaiset:

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3340,
2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450, 1215,
1045, 1005, 950, 765, 760.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,31 ja 4,05 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,92 (s, 3H, -CH₃); 4,26

(dd, J = 2 ja 6, 1H ); 4,76 (dd, J = 2 ja 14, 1H, ); 4,67 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,18 (dd, J = 4
ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,78 (s, 3H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H,
-COOCH₃); 7,0 (d, J = 15, 1H, -CH=CHS-); 7,05 (dd, J = 4 ja 6, 1H,
-OCH=); 7,10 (s, 1H, >CNH-); 7,58 (d, J = 15, 1H, -CH=CHS-).

Sekoitettiin -10°C:ssa 20 minuutin ajan seosta, jossa
oli 3 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\int$ (1-metyyli-5-tetratsoli)-
2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-oksidi-7- $\int$ 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyy-
li)-2-vinyylioksi-imino-asetamido $\int$ -5-tia-1-atsa-bisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-
okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 31,7 cm³ metyleenikloridia,
1,22 cm³ dimetyyliasetamidia ja 0,544 cm³ fosforitrikloridia.
Seos kaadettiin sitten 250 cm³:iin etyyliasetaatin, pestiin
250 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, 250 cm³:llä

vettä ja 250 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Tuote kiinnitettiin 10 g:aan Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2) ja puhdistettiin kromatografisesti 30 g Merckin silikageeliä (0,06-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 1,5 cm). Eluointiin 250 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 80/20-seosta (tilav.), 250 cm³:llä 70/30-seosta (tilav.) ja 250 cm³:llä 60/40-seosta (tilav.) kooten 60 cm³:n fraktioita. Fraktiot 5-10 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin 1,92 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiovinyyli]-8-okso-7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyyloksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä vaahtona.

Rf = 0,58 /piihappogeelilevy, eluentti: sykloheksaani-etyyyliasetaatti 50-50 (tilav.)].

Sekoitettiin 50°C:ssa 15 minuuttia seosta, jossa oli 1,92 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiovinyyli]-8-okso-7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-vinyyloksi-imino-asetamido]-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 15 cm³ muurahaishappoa ja 7 cm³ vettä. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa 30°C:ssa. Öljymäinen jäännös otettiin talteen 100 cm³:iin etanolia, haihdutettiin liuotin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja toistettiin operaatio vielä kerran. Jäännös otettiin talteen 100 cm³:iin etanolia, keitettiin palautusjäähdyttäen koko ajan sekoittaen, annettiin jäähtyä ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,72 g 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-vinyyloksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tiovinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3340, 1770, 1680, 1620, 1530 ja 1380.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)

3,64 ja 3,89 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,0 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4,22

(dd, $J = 2$ ja 6, 1H, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$); 4,65 (dd, $J = 2$ ja 14, 1H, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$); 5,22 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6), 5,82 (dd,

$J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7), 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,96 (dd, $J = 6$ ja 14, 1H, $-\text{OCH}=\text{CH}_2$); 7,13 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,83 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$).

Vertailuesimerkki 25

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Sekoitettiin 1 tunnin ajan 60°C :ssa typpikaasukehässä seosta, jossa oli 1,16 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-5-okside-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E), joka valmistettiin esim. 20 selitettyllä tavalla, 35 cm dimetyyliformamidia, 1,67 g 5- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetyyli-7-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolia (syn-isomeeri) ja $0,35 \text{ cm}^3$ N,N-di-isopropyyli-etyyliamiinia. Seos laimennettiin 140 cm^3 :llä etyyliasetaatia, pestiin liuos 3 kertaa 70 cm^3 :llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C :ssa. Jäännös otettiin talteen 25 cm^3 :iin metyleenikloridia, lisättiin 5 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2/ haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa ja sijoitettiin jauhe 35 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2) sisältävään pylvääseen (pylvään läpimitta 2 cm). Eluoiitiin peräkkäin 100 cm^3 :llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 80/20-seosta (tilav.), 250 cm^3 :llä 60/40-seosta (tilav.), 500 cm^3 :llä 40/60-seosta (tilav.), 500 cm^3 :llä 20/80-seosta (tilav.) ja 500 cm^3 :llä puhdasta etyyliasetaatia kooten 60 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 17-26 haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa, jolloin saatiin 0,56 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-

8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia
(syn-isomeeri, muoto E) ruusunpunaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,72 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,28 ja 4,08 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,60 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 6,16
(dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H);
6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,07 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 7,23 ja 7,33
(2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Liuokseen, jossa oli 5,11 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) ja 2,1 cm^3 dimetyyliasetamidia 50 cm^3 :ssä metyleenikloridia, lisättiin -8°C :ssa koko ajan sekoittaen 0,93 cm^3 fosforitrikloridia. Sekoitusta jatkettiin 1 tunnin ajan -8°C :ssa ja laimennettiin seos sitten 1 litralla etyyliasetaatia, pestiin 2 kertaa 250 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 250 cm^3 :llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Tuote liuotettiin 50 cm^3 :iin sykloheksaanin ja etyyliasetatin 40/60-seosta (tilav.) ja puhdistettiin kromatografisesti 150 g Merckin piihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm). Eluoitiin 3 litralla edellä mainittua seosta paineen ollessa 4 kPa kooten 125 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 10-20 haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 2,69 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\sqrt{2}$ -metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena vaahtona.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä) 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,60 ja 3,69 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,09 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,93 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,0 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 7,22 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

Sekoitettiin 50°C :ssa 15 minuuttia seosta, jossa oli 2,37 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-3- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 30 cm^3 muurahais-happoa ja 14 cm^3 vettä. Seoksen annettiin jäähtyä ja laimennettiin se sitten 16 cm^3 :llä vettä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin $6,7\text{ Pa}$ paineessa 30°C :ssa ja otettiin jäännös 3 kertaa talteen 50 cm^3 :iin etanolia haihduttaen kullakin kerralla liuotin kuiviin. Saatua kiinteää jäännöstä sekoitettiin 50°C :ssa 35 cm^3 :ssä etanolia 25 minuuttia, suodatettiin, pestiin 2 kertaa 20 cm^3 :llä etyylietteriä ja kuivattiin. Näin saatiin 1,18 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-2-karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli-tio)-vinyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä) 2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,67 ja 3,94 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (2d, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 7,12 ja 7,17 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,20 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 9,63 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

5- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetyyli-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli (syn-isomeeri) valmistettiin seuraavalla tavalla:

4°C :een jäähdytettyyn suspensioon, jossa oli 8,88 g $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-etikkahappoa

(syn-isomeeri) ja 2,64 g 5-merkaptto-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolia 200 cm³:ssä etyyliasetaattia, lisättiin koko ajan sekoittaen kerralla 4,96 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitusta jatkettiin 4 tuntia 4°C:ssa, suodatettiin sitten suspensio, pestiin 2 kertaa 200 cm³:llä vettä, 2 kertaa 100 cm³:llä puoli-kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin, konsentroitiin 20 cm³:ksi 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa ja suodatettiin. Suodos laimennettiin 200 cm³:llä petrooli-eetteriä, suodatettiin ja saatiin näin 6,2 g halutun tuotteen raakatuotetta keltaisena jauheena.

Puhdistaminen suoritettiin seuraavalla tavalla: edellä saatua tuotetta keitettiin palautusjäähdyttäen 200 cm³:ssä sykloheksaania, suodatettiin kuumana, konsentroitiin suodos 30 cm³:ksi 20°C:ssa 2,7 kPa paineessa, suodatettiin ja saatiin näin 4,5 g 5-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetyyli]-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolia (syn-isomeeri).

PMR-spektri (80 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 2,85 (s, 3H, -CH₃); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 6,60 (s, 1H, tiatsolin H).

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

Vertailuesimerkki 26

7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Lisättiin 0,18 g tioureaa liuokseen, jossa oli 1,4 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(4-bromi-2-hydroksi-imino-3-okso-butyramido)-3-[2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 25 cm³ etanolia, 25 cm³ tetrahydrofuraania ja 5 cm³ vettä ja sekoitettiin 4 tuntia 20°C:ssa. Liuos haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa. Jäännös trituroitiin 10 cm³:llä vettä, säädettiin pH arvoon 7 natriumbikarbonaatti-

liuoksella, suodatettiin saostuma, pestiin se 5 cm³:llä vettä ja kuivattiin. Näin saatiin 1,3 g vaalean beigen väristä kiinteää ainetta, joka liuotettiin 10 cm³:iin kloroformia. Saatu liuos lisättiin tippa kerrallaan 100 cm³:iin isopropyylieetteriä samalla sekoittaen. Muodostunut saostuma suodatettiin, liuotettiin uudelleen 25 cm³:iin tetrahydrofuraania, suodatettiin saatu liuos aktiivihiiilen läsnä ollessa ja konsentroitiin se sitten 4 cm³:n tilavuuteen 2,7 kPa paineessa. Tähän liuokseen lisättiin sitten 25 cm³ etyyliasetaattia. Muodostunut kiinteä aine suodatettiin, pestiin 10 cm³:llä etyyliasetaattia ja kuivattiin. Näin saatiin 0,9 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -hydroksi-imino-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{(2\text{-metyyli-1,3,4-tia-diatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn- isomeeri, muoto E) beigen värisenä kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210, 950, 760, 745, 705.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,71 (s, 3H, -CH₃ Het); 3,72 ja 3,98 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 5,28 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,80 (l, 1H, tiatsolin H); 6,98 (s, 1H, -COOCH₃); 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 11,85 (s, leveä, 1H, =NOH).

Liuotettiin 0,3 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -hydroksi-imino-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-3- $\sqrt{(2\text{-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 6 cm³:iin 98 %:ista muurahaishappoa. Lisättiin 6 cm³ tislattua vettä ja kuumennettiin seos 60°C:een 15 minuutiksi. Samennut liuos jäädytettiin, suodatettiin aktiivihiiilen läsnäollessa ja suodos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Lisättiin 10 cm³ etanolia jäännökseen, haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa, toistettiin tämä operaatio 2 kertaa ja suspendoitiin jäännös sitten 10 cm³:iin

etanolia ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, jäähdytettiin, suodatettiin ja kuivattiin tuote 6,7 Pa paineessa. Näin saatiin 0,07 g 2-karboksi-7- $\int$ 2-hydroksi-imino-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\int$ -3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het); 3,64 ja 3,90 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,65 (s, 1H, tiatsolin H); 7,08 (s, leveä, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,10 ja 7,20 (2 d, J = 14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 9,46 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 11,28 (s, leveä, 1H, $=\text{NOH}$).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\int$ 4-bromi-2-hydroksi-imino-3-okso-butyramido)-3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteeni (syn-isomeeri, muoto E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

1,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(4-bromi-3-okso-butyramido)-3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\int$ 4.2.0 $\int$ -2-okteenia (muoto E) suspendoitiin 10°C:ssa seokseen, jossa oli 23 cm^3 tetrahydrofuraania ja 4,7 cm^3 vettä. Lisättiin sitten 7,8 cm^3 etikkahappoa, jäähdytettiin seos jäällä 0°C:een, lisättiin 0,817 g natriumnitriittiä liuotettuna 2,3 cm^3 :iin vettä ja annettiin reaktioseoksen lämpötilan kohota 20°C:een 4 tunnin aikana. Saatu liuos laimennettiin 150 cm^3 :llä jäävettä. Saostuma erotettiin suodattamalla, liuotettiin se 100 cm^3 :iin etyyliasetaattia, pestiin orgaaninen faasi 2 kertaa 25 cm^3 :llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 25 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihduutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 1,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-(4-bromi-2-hydroksi-imino-3-okso-butyramido)-3- $\int$ (2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli $\int$ -8-

okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,76 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het); 4,53 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{Br}$); 5,12 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 7,01 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 9,43 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 16,50 (s, leveä, 1H, $=\text{NOH}$).

Lisättiin 5,79 g bromia liuotettuna $3,53 \text{ cm}^3$:iin metyleenikloridia tipoittain liuokseen 35 minuutin aikana, jossa oli 3,04 g diketeeniä $3,53 \text{ cm}^3$:ssä -30°C :ista metyleenikloridia. Tätä liuosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa 30 minuuttia. Liuoksesta otettiin sitten yksi kymmenesosa ja lisättiin se tipoittain 10 minuutin aikana koko ajan sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 1,38 g 7-amino-2-bentshydriyloksikarbonyyli-3-[2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (isomeeri E) ja $1,11 \text{ cm}^3$ bis-trimetyylisilyliasetamidia 20 cm^3 :ssä -15°C -asteista etyyliasetaatia ja sekoitettiin liuosta sitten tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Sitten lisättiin 20 cm^3 vettä, dekantoitiin, pestiin orgaaninen faasi kolme kertaa 10 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 1,9 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-7-(4-bromi-3-okso-butyryriamido)-3-[2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli]-2-tio-vinyyli]-8-oksi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (isomeeri E) ruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
1780, 1720, 1680, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ heterosyklinen); 3,58 ja 3,84 (2 d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,75 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$); 4,03 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$); 5,04 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H ase-
massa 7); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

7-amino-2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteeni (E muoto) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa oli 9,2 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (muoto E) 138 cm³:ssä 35 C-asteista asetonitriiliä, lisättiin 8,43 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia liuotettuna 46 cm³:iin asetonitriiliä. Seos muuttui homogeeniseksi ja sitä pidettiin 38°C:ssa 40 minuutin ajan ja kaadettiin sitten liuokseen, jossa oli 7,44 g natriumbikarbonaattia 600 cm³:ssä vettä. Seos uutettiin 300 cm³:llä etyyliasetaattia ja sitten 3 kertaa 100 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin 100 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sitten 2 kertaa 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 6,8 g 7-amino-2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (isomeeri E) ruskeana kumimaisena aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 3340, 1780, 1720, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760, 745, 700.

PMR-spektri (80 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä)
2,72 (s, 3H, -CH₃ heterosyklinen); 3,46 (s, leveä, 2H, -SCH₂);
4,77 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,00 (d, J = 4, 1H, H asemassa 7); 7,00 (s, 1H, -COOCH₂); 7,18 (s, leveä, 2H, -C=CH-).

2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteeni (isomeeri E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

-10°C:een jäädytettävään liuokseen, jossa oli 17 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-7-t-butoksiokarbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (muoto E), 10,9 cm³ dimetyyli-

asetamidia ja 170 cm³ metyleenikloridia, lisättiin 5 minuutin aika 4,7 cm³ fosforitrikloridia ja pidettiin seosta -10°C:ssa tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin sitten 2000 cm³:llä 0 C-asteista etyyliasetaattia pestiin 3 kertaa 250 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, 250 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 291 g Merckin piihappogeeliä (0,063-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4,5 cm, korkeus 37 cm eluoiden 3 litralla metyleenikloridin ja etyyliasetaatin 92,5/7,5-seosta (tilavuussuhde) kooten 100 cm³:n fraktioita. Tuotteen sisältävät fraktiot 12-29 haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa. Näin saatiin 9,25 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (isomeeri E) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹) 3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700.

PMR-spektri (80 MHz, CDCl₃, δ ppm:inä, J hertseinä) 1,50 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,75 (s, 3H, -CH₃ heterosyklinen); 3,68 (s, leveä, 2H, -DCH₂-); 5,03 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,28 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,65 (dd, J = 4 ja 9, 1H, asemassa 7); 7,00 (1H, s, -COOCH₃).

2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteeni (muoto E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Kuumennettiin 60°C:een 2 tunnin ajaksi liuos, jossa oli 20 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-1,3,4-tiadiatsoliini-5-tionia ja 5,04 cm³ di-isopropylietyyliamiinia 200 cm³:ssä dimetyyliformamidia. Seos kaadettiin 2000 cm³:iin jäävettä, uutettiin ensin 2000 cm³:llä ja sitten 500 cm³:llä etyyliasetaattia, yhdistettiin orgaaniset faasit, pestiin ne 250 cm³:llä kyllästet-

tyä natriumbikarbonaattiliuosta, neljä kertaa 250 cm^3 :llä tislattua vettä ja vielä 250 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin aktiivihieksen läsnäollessa ja haihdutettiin kuiviin $4,0\text{ kPa}$ paineessa 30°C :ssa. Näin saatiin 17 g 2-bentsyhydryylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\left[(2\text{-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyli})\text{-2-tio-vinyyli} \right]$ -8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\left[4.2.0 \right]$ -2-okteenia (isomeeri E) vihertävän ruskeana kumimaisena aineena. Tuote liuotettiin 60 cm^3 :iin etyyliasetaatia, saostettua, saostettiin 600 cm^3 :llä isopropylioksidia, suodatettiin ja kuivatettiin. Näin saatiin haluttu tuote keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
 $3410, 1795, 1720, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700$.

PMR-spektri (350 MHz , CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 $1,50$ (s, 9H (CH_3) $_3\text{C-}$); $2,75$ (s, 3H , CH_3 heter.); $3,30$ ja $4,15$ (2d, J = 18 , 2H , $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2-}$); $4,55$ (d, J = 4 , 1H , H asemassa 6); $5,7\text{-}5,9$ (m, 2H , $-\text{CONH-}$ ja H asemassa 7); $6,97$ (s, 1H , $-\text{COOCH<}$); $7,53$ (d, J = 16 , 1H , $-\text{CH=CHS-}$).

Vertailuesimerkki 27

7- $\left[2\text{-}(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})\text{-2-metoksi-imino-asetamido} \right]$ -2-karboksi-3- $\left[(1\text{-metyyli-5-tetratsolyyli})\text{-2-tio-vinyyli} \right]$ -8-okso-5-tia-atsa-bisyklo- $\left[4.2.0 \right]$ -2-okteenin valmistus

Liuotettiin $0,51\text{ g}$ 7-amino-2-karboksi-3- $\left[(1\text{-metyyli-5-tetratsolyyli})\text{-2-tio-vinyyli} \right]$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\left[4.2.0 \right]$ -2-okteenia (muoto E) seokseen, jossa oli 10 cm^3 vettä, $0,63\text{ g}$ natriumbikarbonaattia ja $7,5\text{ cm}^3$ asetonia. Liuos jäähdytettiin -8°C :een ja siihen lisättiin tipoittain 5 minuutin aikana $0,363\text{ g}$ 4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-butyryylikloridia (synmuoto) liuotettuna 5 cm^3 :iin asetonia. Sekoitettiin 50 minuuttia antaen lämpötilan kohota -8°C :sta $+5^\circ\text{C}$:een. Seos suodatettiin, asetoni haihdutettiin pois 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa. Laimennettiin 50 cm^3 :llä vettä, pestiin 50 cm^3 :llä etyyliasetaatia, laimennettiin vesifaasi 100 cm^3 :llä vettä, lisättiin 150 cm^3 etyyliasetaatia ja säädettiin pH arvoon $2,3$ 4N kloorivetyhapolla.

Orgaaninen faasi pestiin 100 cm^3 :llä puolikiyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa.

Näin saatu tuote liuotettiin 5 cm^3 :iin etanolia ja lisättiin saatu liuos 20°C :ssa liuokseen, jossa oli $0,11\text{ g}$ tioureaa, 5 cm^3 etanolia ja 10 cm^3 vettä. Sekoitettiin 35 minuuttia 20°C :ssa, säädettiin pH sitten arvoon 6 lisäämällä natriumbikarbonaattia ja tehtiin seos sitten happameksi 1 cm^3 :llä muurahaishappoa, haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa ja otettiin jäännös talteen 3 kertaa 50 cm^3 :iin etanolia haihduttaen liuotin kuiviin kullakin kerralla 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa. Jäännös uutettiin 250 cm^3 :llä etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa, suodatettiin ja konsentroitiin 25 cm^3 :ksi 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa, jätettiin 15 minuutiksi 5°C :een, suodatettiin uudelleen ja pestiin kiinteä aine 5 cm^3 :llä etanolia ja 2 kertaa 10 cm^3 :llä eetteriä. Näin saatiin $0,28\text{ g}$ 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiat-solyyli)-2-metoksi-imino-asetamido- $\sqrt{2}$ -karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\sqrt{8}$ -okso-5-tia-atsabisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena, joka oli ominaisuuksiltaan identtinen edellä vertailuesimerkissä 1 kuvatun tuotteen kanssa.

7-amino-2-karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\sqrt{8}$ -okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin 50°C :ssa 30 minuutin ajan seosta, joka sisälsi 3 g 7-amino-2-bentsihydryylioksikarbonyyli-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\sqrt{8}$ -okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E), 105 cm^3 muurahaishappoa ja 40 cm^3 vettä. Seos haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa $6,7\text{ kPa}$ paineessa, otettiin jäännös talteen 2 kertaa 100 cm^3 :iin etanolia haihduttaen kuiviin kummallakin kerralla 20°C :ssa $2,7\text{ kPa}$ paineessa, trituroitiin saatu kiinteä tuote 50 cm^3 :llä etanolia, suodatettiin ja pestiin 2 kertaa 25 cm^3 :llä dietyylieetteriä.

Saatiin $1,5\text{ g}$ 7-amino-2-karboksi-3- $\sqrt{2}$ -(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli- $\sqrt{8}$ -okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (muoto E) formiaattimuodossa.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä) 3,64 ja 3,89 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 5,15 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,97 ja 7,13 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 9,07 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$):

7-amino-2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\text{[(1-metyyli-5-tetratsolyyli-2-tio-vinyyli)-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0]-2-okteeni}$ (muoto E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Käsiteltiin vertailuesimerkissä 26 kuvatuissa olosuhteissa 8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- $\text{[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia}$ (muoto E) liuotettuna 80 cm^3 :iin asetonitriiliä, 4,9 g:lla p-tolueenisulfonihappohydraatilla. Käsittelyn tuloksena saatuun 5,7 g 7-amino-2-bentshydriylioksi-karbonyyli-3- $\text{[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia}$, (muoto E) vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

Sekoitettiin -20°C :ssa 10 minuutin ajan seosta, joka sisälsi 13,8 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyli-amino-3- $\text{[(1-metyyli-5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-8-okso-5-okside-5-tia-1-atsa-bisyklo-4.2.0-2-okteenia}$ (muoto E), 250 cm^3 metyleenikloridia ja 7,65 g dimetyyliasetamidia sekä 11,9 g fosforitribromidia. Seos kaadettiin 250 cm^3 :iin kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta sekoittaen voimakkaasti, pestiin orgaaninen faasi 100 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 250 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 32 cm). Eluointiin 1,5 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 70/30-seosta (tilav.) kooten 100 cm^3 :n fraktioita. Fraktiot 7-14 haihdutettiin kuiviin 20°C :ssa 2,7 kPa paineessa ja saatiin näin 8,5 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-t-butoksikarbonyyliamino-3- [(1-metyyli-

5-tetratsolyyli)-2-tio-vinyyli]-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-
[4.2.0]-2-okteenia (muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3340, 1790, 1705, 1690, 1510, 1160, 940, 730, 700.

Vertailuesimerkki 28

7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-
3-{[4-(2-karbamoyyli-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-
1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-2-karboksi-8-okso-5-tia-
1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 5,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-
7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-
8-okso-3-(2-tosyylioksi-vinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-
okteenia (syn-isomeeri, muoto E), joka oli valmistettu esim.
23 selitetyllä tavalla ja 2,08 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-
etyyli)-3-tiokso-1,2,4-perhydrotriatsiinia 150 cm^3 :ssä kuivaa
N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 60°C :ssa 15 minuutin aikana
N,N-di-isopropyylietyyliamiinia liuotettuna 50 cm^3 :iin kuivaa
N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia
 60°C :ssa ja laimennettiin se sitten 600 cm^3 :llä etyyliasetaattia.
Orgaaninen faasi pestiin 150 cm^3 :llä kyllästettyä natriumklori-
diliuosta ja sitten 3 kertaa 150 cm^3 :llä tislattua vettä ja kui-
vattiin magnesiumsulfaattilla. Seos suodatettiin ja haihdutettiin
kuiviin $4,0 \text{ kPa}$ paineessa 40°C :ssa ja puhdistettiin saatu jäännös
kromatografisesti Merckin pihappogeelillä (0,04-0,06) (pylvään
läpimitta 6 cm, korkeus 30 cm) eluoiden 7,5 litralla syklohek-
saanin ja etyyliasetaatin 15/85-seosta (tilav.) paineen ollessa
 40 kPa). Eluaatti koottiin noin 100 cm^3 :n, Fraktiot 24-70 yhdis-
tettiin ja haihdutettiin kuiviin $4,0 \text{ kPa}$ paineessa 40°C :ssa. Saa-
tiin 3,31 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-{[5,6-diokso-4-(2-
hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-tri-
tyyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-
[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) vaaleanruskeana
kiinteänä aineena.

Rf = 0,33 /piihappogeelilevy, eluentti sykloheksaani-etyyliasetatti 10-90 (tilav.)/.

IR-spektri (CHBr_3), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1450, 1050, 940, 755, 740.

PMR-spektri (350 MHz, CDCl_3 , δ ppm:inä, J hertseinä) 3,44 ja 3,60 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,81 (mf, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 4,00 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,00 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,90 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,70 (s, 1H, tiatsolin H); 6,81 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,90 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 5 m 7,2-7,6 (signaalit yhtyneet, aromaattiset, $-\text{CONH}-$, $\text{CH}=\text{CHS}-$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$).

Liuos, jossa oli 2,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[5]{5,6\text{-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli/2-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido/7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo/4.2.0/2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 250 cm}^3$:ssä kuivaa tetrahydrofuraania, jäädytettiin -50°C :een ja käsiteltiin 11 cm^3 :llä kloorisulfonyyli-isosyanaattia. Sekoitettiin 55 minuuttia antaen lämpötilan hiljalleen kohota -5°C :een ja lisättiin sitten 150 cm^3 kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 250 cm^3 etyyliasetattia. Vesifaasi uutettiin 100 cm^3 :llä etyyliasetattia ja orgaaniset uutteen yhdistettiin ja pestiin 2 kertaa 100 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaattilla ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin pois 4,0 kPa paineessa 40°C :ssa ja kuivattiin tuote, jolloin saatiin 2,6 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4\text{-(2-karbamoyylioksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-2-yyli/2-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-triatsolyyli)-asetamido/7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo/4.2.0/2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.$

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1}) 3350, 2600, 1785, 1720, 1685, 1530, 1490, 1450, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,30 ja 3,64 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,03

ja 4,11 (2t, $J = 5$, $2 \times 2H$, $>NCH_2CH_2OCO-$); 5,24 (d, $J = 4$, 1H, H asemassa 6); 5,77 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,94 (s, 1H, $-CH(C_6H_5)_2$); 6,93 ja 7,02 (AB, $J = 16$, 2H, $-CH=CH-S-$); 7,15 - 7,60 (mt, 25H, aromaat-tisia); 825-8,80 (2s, 2H, $-OCONH_2$); 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-CONH-C_7$); 12,60 (s, 1H, $-N=C-OH$ tai $=N-\underset{\text{O}}{\underset{||}{NHC-}}$ triatsiini).

Liuos, jossa oli 2,6 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(2\text{-karbamoyyli-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) 47 cm^3 :ssä muurahaishappoa, laimennettiin 20 cm^3 :llä tislattua vettä ja kuumennettiin 50°C :een 20 minuutiksi ja laimennettiin sitten vielä 27 cm^3 :llä tislattua vettä; liukenematon aineosa suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 6,7 kPa paineessa 30°C :ssa. Jään-nös trituroitiin 50 cm^3 :llä vedetöntä etanolia, joka sitten haihdutettiin 4,0 kPa paineessa 40°C :ssa. Tämä operaatio toistet-tiin vielä kaksi kertaa ja jäännös otettiin talteen 40 cm^3 :iin etanolia, erotettiin, pestiin 2 kertaa 50 cm^3 :llä eetteriä ja kuivattiin. Näin saatiin 1,5 g 7- $\sqrt[2]{2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-iminoasetamido}}-3-\{ \sqrt[4]{4-(2\text{-karbamoyyli-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-/4.2.0/-2-okteenia (syn-iso-meeri, muoto E) kermanvärisenä jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,62 ja 3,82 (2d, $J = 18$, 2H, $-SCH_2-$); 3,86 (s, 3H, $=NOCH_3$); 4,06 ja 4,15 (2t, $J = 5$, $2 \times 2H$, $>NCH_2CH_2O-$); 5,21 (d, $J = 9$, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, $J = 4$ ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,50 (s, leveä, 2H, $-OCONH_2$); 6,75 (s, 1H, tiatsolin H); 6,92 ja 7,08 (2d, $J = 16$, 2H, $-CH=CH-S-$); 7 - 7,50 (s, leveä, 2H, $-NH_2$ tiatsoli); 9,66 (d, $J = 9$, 1H, $-CONH-C_7$); 12,62 (s, 1H, $-N=C-OH$ tai $=HMH-\underset{\text{O}}{\underset{||}{C-}}$).

Vertailuesimerkki 29

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido7-
2-karboksi-3- $\{ \sqrt{5,6}$ -diokso-(4-(2-formyylioksi-etyyli)-1,4,5,6-
tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -8-okso-5-
tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 18 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-3-(2-tosyylioksivinyyli)-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), joka oli valmistettu esim. 23 selitetyllä tavalla 490 cm³:ssä 65 °C-asteista kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 7 g 5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,4-perhydrotriatsiinia ja sitten tipoittain 10 minuutin aikana 2,32 g N,N-di-isopropyylietyyliamiinia liuotettuna 160 cm³:iin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia 65 °C:ssa ja laimennettiin se sitten 2 litralla etyyliasetaatia ja pestiin 4 kertaa 500 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin 4,7 kPa paineessa 40 °C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 200 g:lla Merckin piihappogeeliä (0,2-0,4) (pylvään läpimitta 4 cm) eluoiden sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 2/80-seosta (tilav.) ja koottiin noin 250 cm³:n fraktioita. Fraktiot 6-41 haihdutettiin kuiviin 4,7 Pa paineessa 40 °C:ssa. Saatiin 17,16 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli7-2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ 7-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) vaaleanruskena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSI d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,60 ja 4,28 (2d, J = 17,5, 2 x 1H, -S(O)CH₂-); 3,57 ja 3,88
(2 mt, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OH); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 5,04 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,84 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,77
(s, 1H, tiatsolin H); 6,96 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,96 ja 7,09
(AB, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-); 7,15 - 7,60 (mt, 25H, aromaattisia); 8,72 (s, 1H, =NN=C-OH tai =NNH-C-
O

-10°C:een jäähdytettiin liuokseen, jossa oli 2,5 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-{[5,6-diokso-4-(2-hydroksietyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatziini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksid-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 100 cm³:ssä kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,38 cm³ trietyyliamiinia ja 0,05 g 3-N,N-dimetyyliamino-pyridiiniä ja sitten liuos, jossa oli muurahaishappoanhydridiä (4,9 mmoolia) 10 cm³:ssä metyleenikloridia (valmistettu G.A. OLSH et coll., Angew. Chem. 91 649 (1979) mukaan): Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia noin 20°C:ssa, minkä jälkeen se suodatettiin ja laimennettiin 450 cm³:llä etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin 50 cm³:llä 0,2 N kloorivetyhappoa, 100 cm³:llä tislattua vettä, 100 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 27 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-{[5,6-diokso-4-(2-formyylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatziini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) ruskeana jauheena.

Rf = 0,68 [piihappogeelilevy: eluenttina etyyliasetaatti-metanoli 80-20 (tilav.)].

3,35 g yllä saatua raakatuotetta liuotettiin 50 cm³:iin kuivaa metyleenikloridia. Lisättiin 1,42 cm³ N,N-dimetyyliasetamidia ja jäähdytettiin seos -10°C:een ja lisättiin siihen 0,67 cm³ fosforitrikloridia. Sekoitettiin reaktioseosta 1 tunti noin -10°C:ssa ja käsiteltiin se sitten 0,2 cm³:llä N,N-dimetyyliasetamidia ja 0,1 cm³:llä fosforitrikloridia. Sekoitusta jatkettiin 20 minuuttia -10°C:ssa ja laimennettiin reaktioseos sitten 500 cm³:llä etyyliasetaattia ja 150 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä tislattua vettä ja 100 cm³:llä kylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Haihduttamalla liuotin 4,7 kPa paineessa

40°C:ssa saatiin 3,6 g jäännöstä, joka puhdistettiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,063-0,04) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 5 cm; korkeus 30 cm) eluoiden paineen ollessa 40 kPa 4 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40/60-seosta (tilav.) kooten noin 50 cm³:n fraktioita. Fraktiot 38-76 haihdutettiin kuiviin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 1,3 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\{ \sqrt[5]{5,6}$ -diokso-4-(2-formyylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt[4]{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) vaaleankeltaisena jauheena.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä) 3,65 ja 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 4,10 ja 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 6,95 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,93 ja 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,1-7,5 (mt, 25H, aromaattisia); 8,80 (s, leveä, 1H, C₆H₅)₃CNH-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s, leveä, 1H, =NN=C-OH tai =NNJ-C-
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$

Liuos, jossa oli 1,25 g 2-bentshydriyoksiokarbonyyli-3- $\{ \sqrt[5]{5,6}$ -diokso-4-(2-formyylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo- $\sqrt[4]{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 15 cm³:ssä muurahaishappoa, laimennettiin 4 cm³:llä tislattua vettä ja kuumennettiin 50°C:een 25 minuutiksi ja laimennettiin 11 cm³:llä tislattua vettä. Liukenematon aineosa suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa 30°C:ssa; jäännös trituroitiin 50 cm³:llä etanolia, joka sitten haihdutettiin 4,7 kPa paineessa 40°C:ssa. Tämä jälkimmäinen toimenpide toistettiin 4 kertaa ja otettiin sitten kiinteä jäännös talteen 20 cm³:iin etanolia erotettiin ja pestiin 2 kertaa 25 cm³:llä di-isopropyylieetteriä ja kuivatettiin. Tuote liuotettiin 10 cm³:iin puhdasta

muurahaishappoa ja liuos kuumennettiin puoleksitoista tunniksi 45°C:een ja haihdutettiin sitten kuiviin 67 Pa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 40 cm³:llä vedetöntä etanolia, joka haihdutettiin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa; tämä operaatio toistettiin vielä 2 kertaa. Saatiin 0,54 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3 $\sqrt{5,6}$ -diokso-(4-(2-formyylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli)-2-tio-vinyyli} -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,62 ja 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃);
4,15 ja 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, $\sqrt{NCH_2CH_2-OCHO}$); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7);
6,73 (s, 1H, tiatsolin H); 6,89 ja 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-);
7,16 (s, leveä, 2H, -NH₂); 8,18 (s, 1H, $\sqrt{HCOO-}$); 9,59 (d, j = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s, leveä, 1H, =NN=COH tai =NNH-C-
O

Vertailuesimerkki 30

3- $\sqrt{4}$ -(2-asetoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2-tio-vinyyli} -7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 2,05 g 2-bentshydriyoksi- $\sqrt{4}$ -(2-hydroksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2-tio-vinyyli} -7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) joka oli valmistettu vertailuesimerkissä 28 selitetyllä tavalla 25 cm³:ssä kuivaa 22 C-asteista tetrahydrofuraania, lisättiin 0,64 g natriumbikarbonaattia ja sitten tiipoittain 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 0,4 cm³ asetanhydridiä ja 5 cm³ kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten lisättiin 0,05 g 4-dimetyyliamino-pyridiiniä

liuotettuna 1 cm³:iin kuivaa tetrahydrofuraania ja sekoitettiin 10 minuuttia 25°C:ssa. Reaktioseos laimennettiin 50 cm³:llä tislattua vettä ja 120 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi dekantoitiin ja pestiin peräkkäin 80 cm³:llä 0,5 N kloorivetyhappoa, 80 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja vielä 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 2,05 g raakatuotetta keltaisena jauheena.

2,5 g edellä saatua raakatuotetta puhdistettiin kromatografisesti Merckin pihappogeeliä (0,04-0,06) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 4 cm, korkeus 30 cm) eluoiden 3 litralla sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 40/60-seosta (tilav.) paineen ollessa 40 kPa ja koottiin 100 cm³:n fraktioita. Fraktiot 11-26 haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 1,48 g 3- { [4-(2-asetoksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli } -2-bentshydriylioksikarbonyyli-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kirkkaankeltaisena jauheena.

IR-spektri (CHBr₃), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590, 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,97 (s, 3H, -CH₃CO₂-); 3,63 ja 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-);
3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 4,06 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂CH₂OCOCH₃); 4,23
(t, J = 5, 2H, >NCH₂-CH₂COCH₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6);
5,76 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin
H); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,93 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,0
(d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,2-8,5 (mt, 25H, aromaattisia);
9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,58 (s, leveä, 1H, =NN=C-OH tai
=NNH-C.
" O.

Liuotettiin 1,8 g 3- $\{ \sqrt[4]{4-(2\text{-asetoksi-etyyli})-5,8\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2\text{-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido}}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E) 40 cm³:iin muurahaishappoa. Lisättiin 15 cm³ tislattua vettä ja kuumennettiin reaktioseos 60°C:een 30 minuutiksi, suodatettiin sitten ja haihdutettiin kuiviin 67 Pa paineessa 40°C:ssa. Jäännös trituroitiin 50 cm³:llä etanolia, joka haihdutettiin sitten 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Tämä toimenpide toistettiin vielä kaksi kertaa. Jäännös liuotettiin 150 cm³:iin kiehuvaan etanolia; liuos suodatettiin kuumana ja annettiin sen sitten jäähtyä ja jätettiin se 2 päiväksi 5°C:een. Kiinteä aine erotettiin ja pestiin 20 cm³:llä dietyylieetteriä ja kuivatettiin. Saatiin 0,65 g 3- $\{ \sqrt[4]{4-(2\text{-asetoksi-etyyli})-5,6\text{-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}$ -7- $\sqrt[2]{2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteeni}$ (syn-isomeeri, muoto E) vaaleankeltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆ δ ppm:inä, J hertseinä)
2,0 (s, 3H, CH₃CO₂-); 3,63 ja 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-);
3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 4,08 (t, J = 5, 2H, $\text{NCH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,25
(t, J = 5, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,73 (s, 1H, tiatsolin H); 6,90 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,12 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,18 (s, leveä, 2H, -NH₂); 9,60 (s, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,6 (s, leveä, 1H, =NN=C-OH tai =NNH-C-
O

Vertailuesimerkki 31

7- $\sqrt[2]{2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}}-2\text{-karboksi-3-}\{ \sqrt[5]{5,6\text{-diokso-3-(2-glyssylioksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}}-2\text{-tio-vinyyli} \}-8\text{-okso-5-tia-1-atsa-bisylklo-}\sqrt[4]{4.2.0}-2\text{-okteenin valmistus}$

Liuokseen, jossa oli 1,12 g N-t-butoksikarbonyyliglysiini-

niä 30 cm³:ssä kuivaa metyleenikloridia, lisättiin 0°C:ssa 5 minuutin aikana 0,72 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä liuotettuna 20 cm³:iin metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°-5°C:ssa ja suodatettiin se sitten nopeasti. Suodos lisättiin tippa kerrallaan 10 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi 3 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-{[5,6-diokso-4-(2-hydroksi-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatso-lyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), joka oli valmistettu vertailuesimerkissä 29 selitetyllä tavalla 70 cm³:ssä kuivaa tetrahydrofuraania ja joka oli jäähdytetty 0°C:een. Sekoitettiin reaktioseosta 45 minuuttia 20°C:ssa ja laimennettiin se sitten 500 cm³:llä etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin 200 cm³:llä tislattua vettä, 100 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, 100 cm³:llä tislattua vettä ja 50 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Saatiin 3,45 g 2-bentshydriylioksikarbonyyli-3-{[4-(2-N-t-butoksikarbonyyliglysylioksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatso-lyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) ruskeana jauhemaisena raakatuotteena. 3,3 g tätä raakatuotetta liuotettiin 45 cm³:iin kuivaa metyleenikloridia. Liuos jäähdytettiin -10°C:een ja käsiteltiin 1,24 cm³:llä N,N-dimetyyliasetami-
 dia ja sitten 0,6 cm³:llä fosforitrikloridia. Reaktioseosta pidettiin puolitoista tuntia -10°C:ssa ja laimennettiin se sitten 600 cm³:llä etyyliasetaattia ja pestiin peräkkäin 100 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, 2 kertaa 100 cm³:llä tislattua vettä ja 2 kertaa 200 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin sitten kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Merckin piihappogeeliä (0,04-0,63) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta

Saatiin 1,44 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-{[4-(2-N-t-butoksikarbonyyliglysylioksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triaziini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) keltaisena jauheena.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
 1,36 (s, 9H, $(CH_3)_3CO-$); 3,25 ja 3,86 (2d, J = 18, 1H, $-SCH_2-$);
 3,65 (d, J = 9, 2H, $-COCH_2NH-$); 3,84 (s, 3H, $=NOCH_3$); 4,05 ja
 4,26 (2t, J = 5, 2 x 2H, NCH_2CH_2OCO-); 5,23 (d, J = 4, 1H, H
 asemassa 6); 5,50 (d, J = 9, 1H, $-CH_2NHCO-$); 5,76 (dd, J = 4 ja
 9, 1H, H asemassa 7); 6,71 (s, 1H, tiatsolin H); 6,91 (s, 1H,
 $-CH(C_6H_5)_2$); 6,90 ja 7 (2d, J = 16, 2H, $-CH=CH-S-$); 7,15 - 7,5
 (mt, 25H, aromaattisia); 8,78 (s, leveä, 1H, $(C_6H_5)_3CNH-$); 9,60
 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$); 12,60 (s, 1H, $=NN=C-OH$ tai $=NNH-C-$).

Liuos, jossa oli 1,5 g 2-bentsyhydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \overline{4}$ -(2-N-t-butoksikarbonyyliglysylioksi-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli $\}$ -2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\overline{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido $\}$ -8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ $\}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) 15 cm³:ssä muurahaishappoa, laimennettiin 4 cm³:llä tislattua vettä ja kuumennettiin 50°C:een 30 minuutiksi ja laimennettiin sitten 11 cm³:llä tislattua vettä. Liukenematon aineosa suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin 67 Pa paineessa 30°C:ssa. Jäännös trituroitiin 60 cm³:llä kuivaa etanolia, joka sitten haihdutettiin kuiviin 4,0 kPa paineessa 40°C:ssa. Tämä jälkimmäinen operaatio toistettiin kaikkiaan 3 ker-

taa, minkä jälkeen kiinteä jäännös otettiin talteen 50 cm³:iin isopropyylieetteriä, erotettiin ja pestiin 3 kertaa 20 cm³:llä etyylieetteriä ja kuivattiin. Saatiin 0,8 g 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-glysyylimino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tiovinyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kirkkaankeltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,51 ja 3,62 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,72 (mt, 2H, -COCH₂NH₂); 3,82 (s, 3H, =NOCH₃); 4,12 ja 4,40 (2 mt, 2 x 2H, NCH₂CH₂OCO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,67 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,44 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,72 (s, 1H, tiatsolin H); 7,18 (s, leveä, 3H, -NH₃⁺ tiatsoli); 8,12 (s, 1H, HCO₂-); 9,56 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).

Vertailuesimerkki 32

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\sqrt{5,6}$ -diokso-4-(2-glysyylimino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tiovinyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenin valmistus

+5°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 0,84 g N-t-butoksikarbonyyliglysiiniä 20 cm³:ssä metyleenikloridia, lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana 0,5 g N,N-disykloheksyyli-karbodi-imidiä liuotettuna 10 cm³:iin metyleenikloridia. Sekoitettiin 30 minuuttia 5°C:ssa, suodatettiin seos ja kaadettiin suodos tipoittain 20 minuutin aikana 5°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,04 g 3- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tiovinyyli-2-bentshydryylioksikarbonyyli-7- $\sqrt{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyli-amino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 0,34 cm³ trietyyliamiinia ja 50 mg dimetyyliaminopyridiiniä 100 cm³:ssä

metyleenikloridia. Lämpötilan annettiin nousta 20°C:een samalla sekoittaen ja 1 tunnin kuluttua seos konsentroitiin noin 30 cm³:iksi 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Seos laimennettiin 70 cm³:llä etyyliasetaatia, pestiin 2 kertaa 50 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 3 kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa. Jäännös otettiin talteen 10 cm³:iin tetrahydrofuraania ja pantiin 4°C:een 48 tunniksi. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja jäännös trituroitiin 50 cm³:llä dietyylieetteriä, suodatettiin ja kuivattiin. Saatiin 1,72 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \text{[4-(2-t-butoksikarbonyyliglysyliamino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli} \}$ -7- $\{ \text{[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia} \}$ (syn-isomeeri, muoto E) ruskeana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165, 1050, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,35 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 3,33 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,54 (t, J = 5, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,63 (d, J = 5, 2H, -COCH₂NH-); 3,6 ja 4,3 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 5,06 (d, J = 4, 1H, H₆); 5,86 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H₇); 6,78 (s, 1H, tiatsolin H); 6,85 ja 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH₂); 7,18 (s, 1H, NH-tiatsoli); 8,0 (t, J = 5, 1H, -COCH₂NH); 8,75 (s, leveä, 1H, NCH₂CH₂NH); 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,6 (s, 1H, NH triatsiini).

Sekoitettiin -10°C:ssa 1 tunti ja 30 minuuttia seosta, jossa oli 1,65 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \text{[4-(2-t-butoksikarbonyyliglysyliamino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli} \}$ -7- $\{ \text{[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-oksidi-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia} \}$ (syn-isomeeri, muoto E). 30 cm³ metyleenikloridia, 056 cm³ dimetyyliasetamidia ja 0,5 cm³

fosforitrikloridia. Seos laimennettiin 150 cm³:llä metyleeni-kloridia, pestiin 2 kertaa 100 cm³:llä puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 2 kertaa 200 cm³:llä puolikyllästettyä natriumkloridiliuosta. Kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Tuote puhdistettiin 50 g Merckin piihappogeeliä (0,06-0,2) sisältävällä pylväällä (pylvään läpimitta 2 cm, korkeus 34 cm). Eluoitiin 250 cm³:llä sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 50/50-seosta (tilav.), 500 cm³:llä 25/75-seosta (tilav.) ja 1,5 litralla etyyliasetaattia kooten 60 cm³:n fraktioita. Fraktiot 9-24 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 0,78 g 2-bentsihydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(2-t-butoksikarbonyyliglysyliamino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2-tio-vinyyli \}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt[4]{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) kermanvärisenä vaahtona.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1530, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050, 950, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
1,38 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 3,30 (m, 2H, $\sqrt[2]{NCH_2CH_2NH-}$); 3,45 (d, J = 5, -COCH₂NH-); 3,65 ja 3,88 (2d, J = 16, 2H, -SCH₂-); 3,85 (t, J = 6, 2H, $\sqrt[2]{NCH_2CH_2NH-}$); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 5,24 (d, J = 4, H₆); 5,76 (dd, J = 4 ja 9, H₇); 6,92 ja 7,00 (2d, J = 16, -CH=CH-); 6,93 (s, -COOCH₃); 7,79 (t, J = 5, 1H, -CH₂NHCO-); 8,80 (s, $\sqrt[2]{NH}$ -tiatsoli); 9,59 (d, J = 9, -CONH-); 12,53 (s, -NH-triatsiini).

Sekoitettiin 50°C:ssa 30 minuutin ajan liuosta, joka sisälsi 0,73 g 2-bentsihydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \sqrt[4]{4-(2-t-butoksikarbonyyliglysyliamino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli}-2-tio-vinyyli \}$ -7- $\sqrt[2]{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\sqrt[4]{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E), 15 cm muurahaishappoa ja 15 cm³ vettä. Seos haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa 50°C:ssa, otettiin jäännös talteen 3 kertaa 150 cm³:iin etanolia haihduttaen liuotin kullakin kerralla 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa.

Saatu kiinteä aine otettiin sitten talteen 25 cm³:iin 45 C-asteista etanolia, sekoitettiin 30 minuuttia, annettiin jäähtyä ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 0,39 g 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido-7-2-karboksi-3- $\{ \overline{5,6}$ -diokso-4-(2-glyssyyliamino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli $\}$ -8-oksi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) formiaatti-muodossa keltaisena jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3700-2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
3,2-3,6 (m, 8H, -SCH₂-, >NCH₂CH₂N< ja -COCH₂N<); 3,85 (s, =NOCH₃); 5,12 (d, J = 4, H₆); 5,67 (dd, J = 4 ja 9, H₇); 6,35 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,75 (s, tiatsolin H); 7,15 (s, leveä, -NH₂); 8,2 (s, formiaatin H); 8,6 (m, -CH₂NHCO-); 9,54 (d, J = 9, -NHCO-).

3- $\{ \overline{4}$ -(2-amino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli $\}$ -2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\overline{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ -2-okteeni (syn-isomeeri, muoto E) valmistettiin seuraavalla tavalla:

40°C:een lämmitettyyn liuokseen, jossa oli 3,36 g 2-bentshydriyloksikarbonyyli-3- $\{ \overline{4}$ -(2-t-butoksikarbonyyliaminoetyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli $\}$ -7- $\overline{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-oksi-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) (valmistettu esimerkissä 28 kuvattulla tavalla) 45 cm³:ssä asetonitriliä, lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana 1,14 g p-tolueenisulfonihappohydraattia liuotettuna 15 cm³:iin asetonitriliä. Sekoitettiin 2 tuntia 40°C:ssa ja annettiin jäähtyä. Lisättiin 100 cm³ puolikyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, sekoitettiin kiivaasti 1 tunti ja suodatettiin. Kuivauksen tuloksena saatiin 2,73 g 3- $\{ \overline{4}$ -(2-amino-etyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli-7-2-tio-vinyyli $\}$ -2-bentshydriyloksikarbonyyli-7- $\overline{2}$ -metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido-7-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo- $\overline{4.2.0}$ -2-okteenia (syn-isomeeri, muoto E) ruskeana jauheena.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3250-2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180, 1040, 945, 755, 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,08 (m, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2$); 3,63 ja 4,30 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,09 (t, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 5,07
(d, J = 4, H₆); 5,87 (dd, J = 4 ja 9, H₇); 6,80 (s, H tiatsoli);
6,95 (s, $-\text{COOCH}_2$); 7,07 ja 7,13 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 9,0
(d, J = 9, $-\text{NHCO}-$); 12,62 (s, leveä, $-\text{NH-triatsiini}$).

Vertailuesimerkki 33

Keitettiin palautusjähdyttären 24 tuntia seosta, jossa oli 2,9 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \text{[4-(2,2-dimetoksietyyli)-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli} \}$ -7- $\{ \text{[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia}$ (syn-isomeeri, muoto E), 50 cm^3 tetrahydrofuraania ja 0,49 g metoksi-amiinin hydrokloridia. Seos haihdutettiin kuiviin 2,7 kPa paineessa 30°C:ssa, trituroitiin 20 cm^3 :llä vettä, tuote suodatettiin, pestiin 2 kertaa 10 cm^3 :llä etanolia ja kuivattiin. Näin saatiin 0,92 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3- $\{ \text{[5,6-diokso-4-(2-metoksi-imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli} \}$ -7- $\{ \text{[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyyklo-[4.2.0]-2-okteenia}$, joka oli isomeerien syn, E, syn ja anti, E, syn seos.

IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm^{-1})
3700-2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950, 745 ja 700.

PMR-spektri (350 MHz, DMSO d_6 , δ ppm:inä, J hertseinä)
3,35 (s, 3H, $-\text{CH}=\text{N-O-CH}_3$); 3,70 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,95 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,30 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,88
(dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,95 ja 7,05 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 9,84 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,70 (s, 1H, $=\text{N-NH-CO-}$ tai $=\text{N-N}=\text{C}-$).

OH

Sekoitettiin 50°C:ssa 30 minuutin ajan seosta, jossa oli

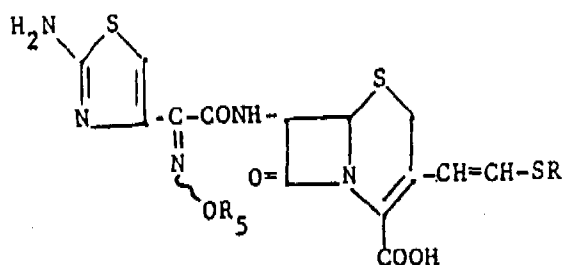
0,85 g 2-bentshydryylioksikarbonyyli-3-[5,6-diokso-4-(2-metoksi-imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-7-[2-metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-4-tiat-solyyli)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia (isomeerien syn, E, syn ja anti, E, syn seos), 20 cm³ muurahaishappoa ja 15 cm³ vettä. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin 6,7 Pa paineessa 45°C:ssa, otettiin jäännös talteen 40 cm³:iin etanolia, joka haihdutettiin sitten kuiviin 2,7 kPa paineessa 20°C:ssa ja toistettiin tämä operaatio 2 kertaa. Saatu keltainen kiinteä aine triturtoitiin 20 cm³:llä etanolia 50°C:ssa, annettiin seoksen jäähtyä ja suodatettiin se. Näin saatiin 0,44 g 7-[2-(2-amino-4-tiat-solyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-2-karboksi-3-[5,6-diokso-4-(2-metoksi-imino-etyyli)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsiini-3-yyli]-2-tio-vinyyli}-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo-[4.2.0]-2-okteenia isomeerien syn, syn E ja syn, anti, E seoksena keltaisena jauheena.

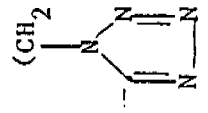
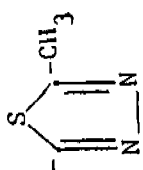
IR-spektri (KBr), tunnusomaiset absorptiovyöt (cm⁻¹)
3700-2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945.

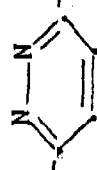
PMR-spektri (350 MHz, DMSO d₆, δ ppm:inä, J hertseinä)
5,24 (d, J = 4, 1H, H asemassa 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H asemassa 7); 6,95 ja 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,77 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

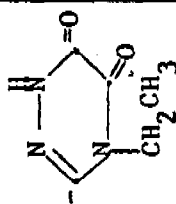
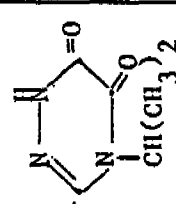
Vertailuesimerkit 34-64

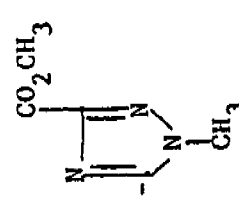
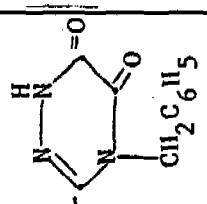
Vastaavalla tavalla käytetään keksinnön mukaisia tuotteita seuraavan yleisen kaavan mukaisten tuotteiden valmistamiseksi:

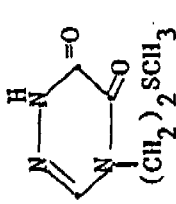
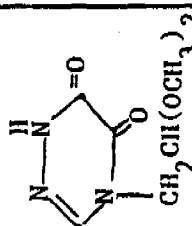


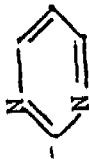
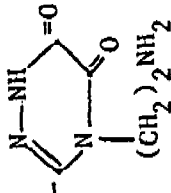
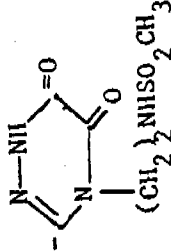
Esim.	R	R ₅	Stereo- kenia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
34	$-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	Yhdiste saatu formaattina 1) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940. 2) 3...3,70 (massiiv. 4H, -SCH₂- kefalosporiini ja sivuketju); 3,87 (s, 3H, -O CH₃); 5,15 (d, J = 4, 1H, H kohdassa 6); 5,65-5,72 (massiivinen, 2H, H kohd. 7 ja CHCOOH); 6,77 (s, tiatsolin 1H, H); 6,92 (AB, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 3H, -NH₃⁺); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
35	$(\text{CH}_2)_2 \text{NHCOCH}_3$ 	-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945 2) 1,90 (s, 3H, -CH₃); 3,44 (t, 2H, N CH₂-); 3,60 (q, 2H, -CH₂NHCO-); 3,64 ja 3,76 (2d, J = 18, 2H, -S CH₂-); 4,0 (s, 3H, -OCH₃); 5,16 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,60 (s, 3H, -NH₃⁺); 6,78 (s, tiatsolin 1H, H); 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CH S); 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,86 (t, J = 5, 1H, -NHCOCH₃); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
36		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	2) 2,57 (s, 3H, -CH₃); 3,65 ja 3,95 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H kohdassa 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,75 (s, tiatsolin 1H, H); 7,04 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,36 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

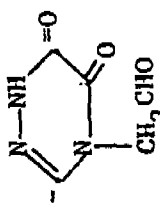
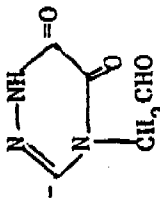
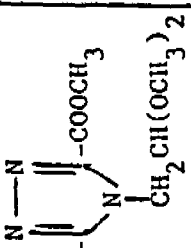
Esim	R	R ₅	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
37		-CH ₃	syn- iso- meeri, muoto E	1) 3500, 2820, 2600, 1775, 1670, 1650, 1630, 1575, 1450, 1415, 1380, 1040, 940, 765 2) 3,72 ja 3,95 (2d, J = 18, 2H, H kohd. 4); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,76 (s, tiatsolin 1H, H); 7,15 (d, J = 17, 1H, -CH=CH-S); 7,18 (s, 2H, amino); 7,44 (d, J = 16, 17, -CH=CH-S); 7,75 ja 8,2 (d, t, 1H J = 8, pyridiinin H kohdassa 4); 8,50 (t, 1H, J = 4, pyridiinin H₂) 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
38		-CH ₃	syn- iso- meeri, muoto E	1) 3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940 2) 2,10 (s, 3H, CH₃CONH-); 3,72 ja 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 5,2 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,76 (s, tiatsolin 1H, H); 7,20 (s, 2H, -NH₂); 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-); 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-); 7,76 (d, J = 9, 1H, H pyridiinin kohdassa 5); 8,12 (s, 1H, CH₃CONH-); 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 8,27 (d, J = 9, pyridiinin 1H, H); 11,1 (s leveä, 1H, -CO₂H).

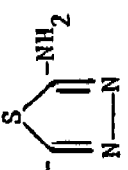
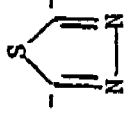
Esim.	R	R ₅	Stereo- kenia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
39		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940 2) 1,22 (t, J = 7, 3H, -CH ₃) ; 3,65 ja 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,80 (q, J = 7, 2H, >NCH ₂ -) ; 3,86 (s, 3H, -OCH ₃) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,75 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-) 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
40		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950 2) 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH ₃) ₂) ; 3,64 ja 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) 3,85 (s, 3H, -OCH ₃) ; 4,42 (mt, 1H, -CH(CH ₃) ₂) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,93 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,55 (s, 1H, =NNHCO- tai =N-N=C-OH).

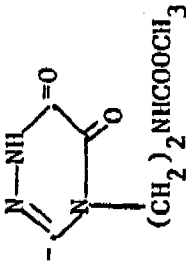
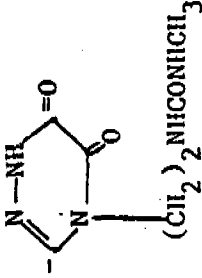
Esim.	R	R ₅	Stereo- kemla	1) Intrapunaspektrin (KBr) tunnusmaisset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
41		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945 2) 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 3H, =NOCH₃) ; 3,87 (s, 3H, -CO₂CH₃) ; 3,90 (s, 3H, >NCH₃ tiatsoli) ; 5,20 (d, J = 9, 1H, H kohd. 6) ; 5,79 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,74 (s, 1H, H tiatsoli) ; 6,98 ja 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,20 (s leveä, 2H, -NH₂) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).
42		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945 2) 3,58 ja 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,88 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,10 (s, 2H, >NCH₂-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,75 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,05 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,20 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,69 (s, 1H, =NNHCO-).

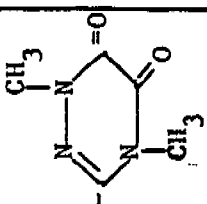
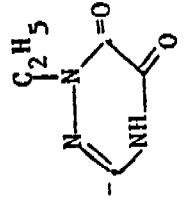
Esim.	R	R ₅	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
43		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945 2) 2,12 (s, 3H, -SCH₃) ; 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH₂S-CH₃) ; 3,64 ja 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,0 (t, J = 7, 2H, >NCH₂-) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,78 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,73 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,92 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,15 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,61 (s, 1H, >NNHCO-).
44		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535, 1050, 950 2) 3,62 ja 3,81 (2d, J = 18, -SCH₂-) ; 3,84 (s, 3H, -OCH₃) ; 3,97 (d, J = 3, 2H, >NCH₂-) ; 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH₃)₂) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,17 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,64 (s, 1H, =NNHCO-).

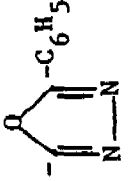
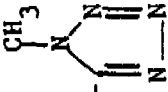
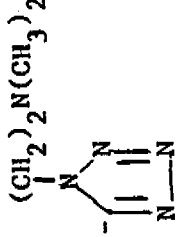
Esim.	R	R ₅	Stereo- kenia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
45		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3320, 3200, 3100...2100, 1770, 1665, 1560, 1550, 1040, 945, 770, 750 2) 3,72 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-kohd. 4); 3,86(s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, -H kohd. 6); 5,77 (dd, J = 4 ja 9, 1H, -H kohd. 7); 6,74 (s, tiatsolisydämen 1H, -H); 7,12 ja 7,46 (2d, J = 16, 2H, trans -vinyylipronit); 7,14 (s, tiatsolisydämen 2H, -NH₂); 7,27 (leveä, pyrimidiinisydämen kohdassa 1H, -H); 8,66 (d, J = 5, pyrimidiinisydämen 2H, -H kohd. 4 ja 6); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
46		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	Yhdiste saatu formaattina 1) 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930 2) 3,12 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂); 3,51 ja 3,60 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) 3,85 (s, 3H, CH₃ON=); 4,12 (t, J = 6, 2H, >NCH₂-CH₂-NH₂); 5,12 (d, J = 4, 1H, H₆); 5,67 (dd, J = 4 et 9, 1H, H₇); 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-); 6,73 (s, tiatsolin 1H, H); 7,2 (s leveä, 2H, -NH₂); 8,18 (s, formaatin 1H, H); 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-)
47		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 ja 945 2) 2,90 (s, 3H, -SO₂CH₃); 3,20 (mt, 2H, -CH₂NH-) ; 3,61 ja 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,96 (s, 3H, =NOCH₃); 3,96 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂-); 5,17 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,73 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,74 (s, tiatsolin 1H, H); 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,17 (s, 2H, -NH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

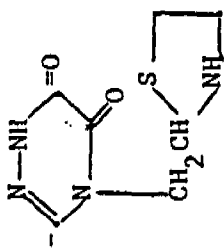
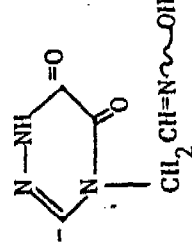
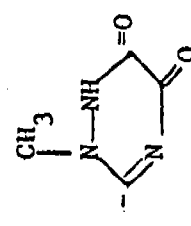
Esim.	R	R _S	Stereo- kenia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, CF₃COOD, δ ppm, J Hz
48		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3700, 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060, 1030 940 2) 3,86 (s leveä, 2H, -SCH₂-) ; 4,43 (s, 3H, =NOCH₃-) ; 5,18 (s leveä, 2H, >N-CH₂-) ; 5,35 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,88 (d, J = 4, 1H, H kohd. 7) ; 7,24 ja 7,74 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 8,14 (s, tiatsolin 1H, H) ; 9,77 (s, 1H, -CHO-)
49		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto Z	1) 3700, 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 ja 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 5,18 (s, 2H, >N-CH₂-) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 6,02 (d, J = 4, 1H, H kohd. 7) ; 6,84 ja 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-) ; 7,48 (s, tiatsolin 1H, H) ; 9,72 (s, 1H, -CHO-)
50		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3430, 3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050, 945 2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂) ; 4,21 (s, 3H, -COOCH₃) ; 4,29 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 6,08 (d, J = 4, 1H, H kohd. 7) ; 7,07 ja 7,95 (zd, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 7,48 (s, tiatsolin 1H, H)

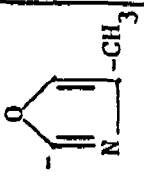
Esim.	R	R ₅	Stereo- kenia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusmaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
51		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 2820, 1775, 1675, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750, 700 2) 3,68 ja 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,73 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,18...7,22 (massiv. 4H, -NH ₂ - ja -CH=CH-) ; 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 9,60 (s, tiatsolin 1H, H)
52		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940 2) 3,83 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,76 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,74 (s, 1H, tiatsolin H) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-) ; 7,02 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s leveä, tiatsolin 2H, -NH ₂) ; 7,48 (s leveä, 2H, -NH ₂ tiadiatsoli) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
53		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	Yhdiste saatu formaattina 1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂) ; 3,67 ja 3,92 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,88 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,28 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,76 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH ₂) ; 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Esim.	R	R ₅	Stereo- kenia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tumusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , 6 ppm, J Hz
54		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945 2) 3,55 (s, 3H, -COOCH ₃) ; 3,62 ja 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,85 ... 3,93 (mt, 5H, =NOCH ₃ ja >NCH ₂ -) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,53 (s leveä, 1H, =NNHCO-tai =NN=C-OH)
55		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945 2) 3,30 (m, 5H, -CH ₂ NH- ja >NCH ₃ -) ; 3,60 ja 3,78 (2 d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,85 (s leveä, 5H, =NOCH ₃ ja >NCH ₂ -) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H ₆) ; 5,74 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H ₇) ; 6,09 (t, J = 6, 1H, -NH-CH ₂ -) ; 6,74 (s, tiatsolin 1H, H) ; 6,82 ja 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,52 (s, 1H, =N-NHCO-tai =N-N=C-OH)

Esim.	R	R ₅	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d ₆ , δ ppm, J Hz
56		-CH ₃	syn- ja anti-isomeerien seos 50:50, muoto E	1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1670, 1575, 1530, 1030, 940 2) syn-isomeeri, muoto E 3,35 ja 3,48 (2s, 2 x 3H, triatsiinin 2-CH₃) ; 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,82 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,74 (s, 1H tiatsolin H); 6,95 ja 7,14 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,18 (s leveä, 2H, -NH₂) ; 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-). anti-isomeeri, muoto E 3,35 ja 3,48 (2s, triatsiini 2 x 3H, 2 CH₃) ; 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,98 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,81 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,95 ja 7,15 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,09 (s leveä, 2H, -NH₂) ; 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
57		-CH ₃	syn-isomeeri, muoto E	1) 3700, 2200, 1770, 1720, 1665, 1630, 1590, 1040, 945 2) 1,25 (t, J = 7, 3H, -CH₂CH₃) ; 3,71 ja 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,80...3,90 (massiiv. 5H, -CH₂CH₃ ja -OCH₃) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,75 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,77 (s, tiatsolin 1H, H) ; 7,10 (s leveä, 2H, -CH=CH-) ; 7,20 (s, 2H, -NH₂) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

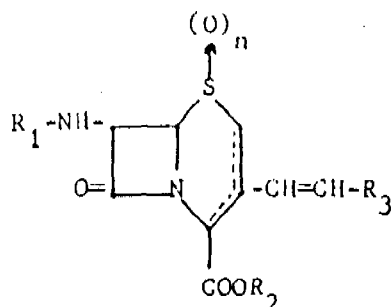
Esim.	R	R ₅	Stereo- kemia	
58		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J Hz 1) 3400...2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710, 695 2) 3,68 ja 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 5,22 (d, 1H, H kohd. 6); 5,82 (dd, 1H, H kohd. 7); 6,74 (s, 1H, tiatsolin sydämen H); 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,18 (s, 2H, NH₂), 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,83 (mt, 3H, -C₆H₅:n protonit p ja m); 8,0 (d, J = 7, 2H, -C₆H₅:n protonit o); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
59		-CH ₂ CN	syn-iso- meeri, muoto E	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380 2) 3,66 ja 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,02 (s, 3H, -CH₃); 5,0 (s, 2H, -OCH₂-); 5,22 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,80 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,89 (s, tiatsolin 1 H, H); 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
60		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	Yhdiste saatu formaattina 1) 3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1615, 1530, 1035 2) 2,70 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,75 (t, J = 7, 2H, -CH₂N<); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 3,95 (t, J = 7, 2H, -CH₂CH₂N(CH₃)₂); 5,16 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6); 5,85 (dd, J = 4 ja 9, 1H, H kohd. 7); 6,74 (s, tiatsolin 1H, H); 6,80 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,90 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Esim.	R	R ₅	Stereo- kemial	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusmaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, CF ₃ COOD, δ ppm, J Hz
61		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,40 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 6,04 (d, J = 4, H kohd. 7) ; 7,25 ja 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 7,50 (s, tiatsolin 1H, H)
62		-CH ₃	syn-iso- meerin, muoto E ja anti- isomee- rin, muoto E, seos	1) 3700...3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2) 3,89 (s, 2H, -SCH₂-) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,39 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 6,04 (d, J = 4, 1H, H kohd. 7) ; 7,28 ja 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 7,50 (s, tiatsolin 1H, H)
63		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3600, 2300, 1765, 1720, 1670, 1600, 1525, 1280, 1075, 1040, 930 2) 3,77 ja 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,0 (s, 3H, -CH₃) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,41 (d, J = 4, 1H, H kohd. 6) ; 6,0 (d, J = 4, 1H, H kohd. 7) ; 7,50 (s, tiatsolin 1H, H)

Esim	R	R ₅	Stereo- kemia	1) Infrapunaspektrin (KBr) tunnusomaiset nauhat, cm ⁻¹ 2) PMR-spektri, 350 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz
64		-CH ₃	syn-iso- meeri, muoto E	1) 3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700 2) 2,10 (s, 3H, -CH₃) ; 3,66 ja 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,19 (d, 1H, H kohd. 6) ; 5,78 (dd, 1H, H kohd. 7) ; 6,74 (s, tiatsolisyydämen 1H, H) ; 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,14 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH₂) ; 7,94 (s, oksatsolisyydämen 1H, H) ; 9,72 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Patenttivaatimukset:

1. Uusi vinyyli-3-kefalosporiini, tunnettu siitä, että sen yleinen kaava on:

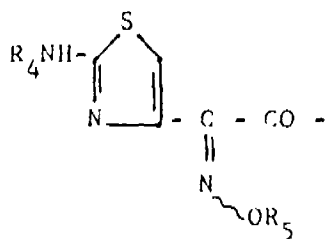


jossa kaavassa n on 0 tai 1,

a) symboli R_1 tarkoittaa

- vetyatomia,

- seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:

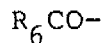


Δ syn- tai anti-muotona, ja

jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai suojaradikaali, ja R_5 on vetyatomi, alkyyli-, vinyyli- tai syanometyyliradikaali, tai suojaryhmä,

- bentshydriyli- tai trityyliradikaalia,

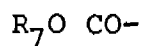
- seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyliradikaalia:



jossa kaavassa R_6 on vetyatomi tai alkyyiliradikaali Δ joka mahdol-

lisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai fenyyli- tai fenoksiradikaalilla⁷ tai fenyyli- tai fenoksiradikaali, tai

- seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:

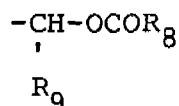


jossa kaavassa R_7 on substituoimaton haaraketjuinen alkyyliradikaali tai suora- tai haaraketjuinen alkyyliradikaali, jossa on yksi tai useampia substituentteja ⁷jotka on valittu halogeeniatomien ja syaano-, trialkyylisilyyli-, fenyyli-, substituoitu fenyyli-, (substituoitu yhdellä tai useammalla alkyylioksi-, nitro- tai fenyyli- tai fenoksiradikaalilla)-radikaalien joukosta⁷, vinyyli, allyyli tai kinolyyli, tai

- nitrofenyyli- tai

R_1NH- on korvattu metyylin iminoradikaalilla, jossa metyleeniradikaali on substituoitu dialkyyliamino- tai aryyli-ryhmällä (joka itse mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla metoksi- tai nitroradikaalilla, ja

symboli R_2 tarkoittaa vetyatomia, seuraavan yleisen kaavan mukaisesti helposti poistettavissa olevaa radikaalia:



jossa kaavassa R_8 tarkoittaa alkyyliradikaalia tai sykloheksyyli- radikaalia, ja R_9 tarkoittaa vetyatomia tai alkyyliradikaalia, tai R_2 tarkoittaa metoksimetyyli-, t-butyli-, bentshydryyli-, p-nitrobentsyyli- tai p-metoksibentsyyli- tai

b) symboli R_1 tarkoittaa

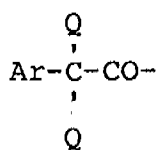
- vetyatomia,

- alkanyyliradikaalia, jossa on 1...8 hiiliatomia, alkanyyliradikaalia, jossa on 2...8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu kloori- tai bromiatomeilla,

- atsidoasetyyliä,

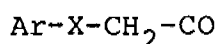
- syaanoasetyyliä,

- seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli- tai alkyyliradikaalia:



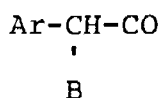
[/jossa kaavassa Q on H tai metyyli ja Ar tarkoittaa tienyyli-2-, tienyyli-3-, furyyli-2-, furyyli-3-, pyrrolyyli-2-, pyrrolyyli-3- tai fenyyli- radikaalia /joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomeilla tai trifluorimetyyli-, hydroksi-, alkyyli- radikaalilla, (jossa on 1...3 hiiliatomia), alkyylioksiradikaalilla, (jossa on 1...3 hiiliatomia), syaano- tai nitroradikaalilla, joista ainakin yksi sijaitsee fenyylin meta- tai para-asemassa]]]

- seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli- radikaalia:



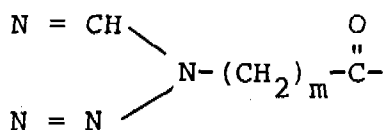
jossa kaavassa X on happi tai rikki, ja Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, tai X tarkoittaa rikkiä, Ar tarkoittaa pyridyyli-4:ä,

- seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyli- radikaalia:



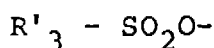
jossa kaavassa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, ja B tarkoittaa aminoradikaalia, suojattua aminoradikaalia /joka on suojattu bentsyylioksikarbonyyli-, alkyylioksikarbonyyli-, syklopentylioksikarbonyyli-, sykloheksyylioksikarbonyyli-, bentshydroylioksikarbonyyli-, trityyli- tai trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyliryhmällä], sulforadikaalia, hydroksi- tai karboksiradikaalia /jotka mahdollisesti on suojattu esteröimällä (vastaavasti alkanohapolla tai alkoholilla, jossa on 1...6 hiiliatomia)], atsido-, syaano- tai karbamyyliradikaalia, tai (sydnoni-3)-2-alkanyyliradikaalilla (jonka alkanyyli- osassa on 1...3 hiiliatomia),

- seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



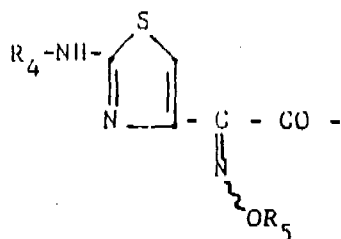
jossa kaavassa m on 0...2,

- tai amino-5-adipyylliradikaalia /jossa aminoryhmä on mahdollisesti suojattu alkanyylliradikaalilla (jossa on 1...3 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu klooriatomilla), ja jossa karboksiryhmä on suojattu bentshydriyli-, trikloori-2,2,2-etyyli-, t-alkyyli-ryhmällä (jossa on 4...6 hiiliatomia), tai nitrobentsyyli-ryhmällä, tai R_1NH on korvattu dikarboksylihapon sykklisellä imidi-ryhmällä, ja symboli R_2 tarkoittaa t-alkyylliradikaalia, jossa on 4...6 hiiliatomia, t-alsenyylliradikaalia, jossa on 6 tai 7 hiiliatomia, t-alsenyylliradikaalia, jossa on 6 tai 7 hiiliatomia, bentsyyli-, metoksibentsyyli-, nitrobentsyyli-, trikloori-2,2,2-etyyli-, bentshydriyli-, sukkinii-imidometyyli- tai ftaali-imidometyylliradikaalia tai vetyatomia, ja symboli R_3 tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



joissa kaavoissa R'_3 tarkoittaa alkyyli-, trifluorimetyyli-, trikloorimetyylliradikaalia tai substituoimatonta fenyylliradikaalia, tai fenyylliradikaalia, joka on substituoitu (halogeeniatomilla tai alkyyli- tai nitroradikaalilla), ja R''_3 tarkoittaa samaa kuin R'_3 tai tarkoittaa asyyli-2-etyyli-, asyyli-2-propyyli-, alkyylioksikarbonyylimetyyli-, alkyylioksikarbonyyli-2-etyyli- tai alkyylioksikarbonyyli-2-propyylliradikaalia, jolloin mainittujen radikaalien alkyyli- tai asyyliosat (lukuunottamatta erikseen mainittuja) ovat suora- tai haaraketjuisia ja sisältävät 1...4 hiiliatomia, ja yhdiste esiintyy muotona bisyklo-okteeni-2- tai -3, kun $n = 0$, ja muotona bisyklo-okteeni-2, kun $n = 1$, ja 3-aseman substituentti on muotoa E tai Z (samoin kuin näiden isomeerien seokset) ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen uusi yhdiste, t u n n e t t u siitä, että n, R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R_1 tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



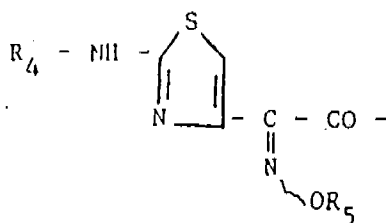
syn- tai anti-muotona, jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai t-butoksikarbonyyli-, trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyli-, klooriasetyyli-, triklooriasetyyli-, trityyli-, bentsyyli-, dibentsyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli-, formyyl- tai trifluoriasetyyliradikaali, ja R_5 on vetyatomi tai alkyyl-, trityyli-, tetrahydropyranyyli- tai metoksi-2-propyyli-2-radikaali.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen uusi yhdiste, t u n n e t t u siitä, että n tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1,

a) symboli R_1 tarkoittaa

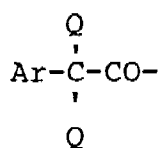
- vetyatomia,

- seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:

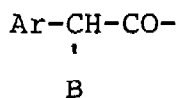


kuten vaatimuksessa 1 on määritetty,

- trityyliradikaalia,
 - $R_6\text{CO}$ -radikaalia, jossa R_6 on alkyyliradikaali, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia (ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä tai fenoksilla), tai fenyylliradikaali, tai
 - $R_7\text{OCO}$ -radikaalia, jossa R_7 on haarautunut substituoimaton alkyyliradikaali, tai
- b) symboli R_1 tarkoittaa
- seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



- jossa kaavassa Q on vetyatomi ja Ar on tienyylliradikaali, tai
- seuraavat yleisen kaavan mukaista radikaalia:



jossa kaavassa Ar on fenyylliradikaali ja B on aminoradikaali (joka mahdollisesti on suojattu alkyylioksidikarbonyyliryhmällä), symboli R_2 tarkoittaa vetyatomia, bentshydryyli- tai p-nitro-bentsyylliradikaalia, ja symboli R_3 tarkoittaa $R'_3\text{SO}_2\text{O}$ - tai $R''_3\text{COO}$ -radikaalia, jossa R'_3 on alkyyliradikaali tai alkyyllillä substituoitu fenyylliradikaali, ja R''_3 tarkoittaa samaa kuin R'_3 tai tarkoittaa asyylimetyylliradikaalia.

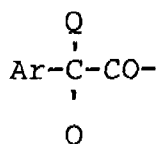
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen uusi yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että n tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1,

- a) symboli R_1 tarkoittaa
- vetyatomia,
 - seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:

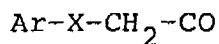
8. Bentshydryylioksikarbonyyli-2- $\sqrt{\text{metoksi-imino-2-(tri-tyyliamino-2-tiatsolyyli-4)-2-asetamido}}$ -7-okso-8-oksidi-5-(tosyylioksi-2-vinyyli)-3-tia-5-atsa-1-bisyklo- $\sqrt{4,2,0}$ -okteeni-2, syn-isomeeri, muoto E.

9. Amino-7-karboksi-2-okso-8-(tosyylioksi-2-vinyyli)-3-tia-5-atsa-1-bisyklo- $\sqrt{4,2,0}$ -okteeni-2, muoto E.

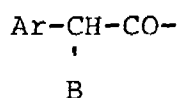
10. Meneteämä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, ja joko R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksen 1 kohdassa a), paitsi että R_1 ei tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 2, taikka R_1 tarkoittaa alkanyyli-radikaalia, jossa on 1...8 hiiliatomia, alkanyyliradikaalia, jossa on 2...8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu kloori- tai bromiatomeilla, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyiliradikaalia:



$\sqrt{\sqrt{\text{jossa kaavassa Q on H tai metyyli, ja Ar tarkoittaa tienyyli-2-, tienyyli-3-, furyyli-2-, furyyli-3-, pyrrolyyli-2-, pyrrolyyli-3- tai fenyyiliradikaalia, j} \text{joka mahdollisesti on substituoitu halo-geeniatomeilla tai hydroksi-alkyyiliradikaaleilla, (joka alkyyli sisältää 1...3 hiiliatomia), tai alkyylioksiradikaalilla (jossa on 1...3 hiiliatomia), joista vähintään yksi sijaitsee fenyylin meta- tai para-asemassa}}}$, seuraavat yleisen kaavan mukaista asyyiliradikaalia:

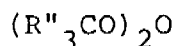
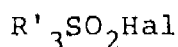
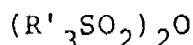


kuten patenttivaatimuksessa 1 on määriteltä, seuraavan yleisen kaavan mukaista asyyiliradikaalia:

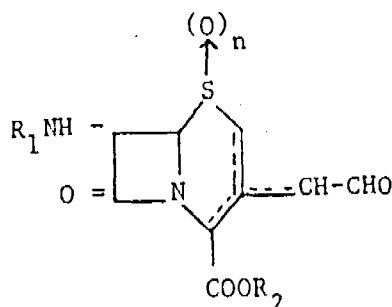


jossa kaavassa Ar on määriteltä kuten patenttivaatimuksessa 1,

ja B tarkoittaa aminoradikaalia (joka on suojattu bentsyylioksi-
karbonyyli-, alkyylisikarbonyyli-, syklopentyylioksikarbonyyli-,
sykloheksyylioksikarbonyyli-, bentshydrylioksikarbonyyli-, trityy-
li- tai trikloori-2,2,2-etoksikarbonyyliryhmällä), sulforadika-
lia, hydroksi- tai karboksiradikaalia (joka mahdollisesti on suo-
jattu esteröimällä, vastaavasti alkaanihapolla tai alkoholilla,
jossa on 1...6 hiiliatomia), tai amino-5-adipyylliradikaalia [jossa
aminoryhmä mahdollisesti on suojattu alkanyylliradikaalilla (jossa
on 1...3 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu kloori-
atomilla), ja jossa karboksiryhmä on suojattu bentshydryyli-,
trikloori-2,2,2-etyyli-, t-alkyyli-ryhmällä (jossa on 4...6 hiili-
atomia), tai nitrobentsyyli-ryhmällä], tai R_1NH on korvattu di-
karboksyylihapon syklisellä imidiryhmällä, ja R_2 tarkoittaa samaa
kuin patenttivaatimuksen 1 kohdassa b) on määritelty, t u n n e t-
t u siitä, että seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste:

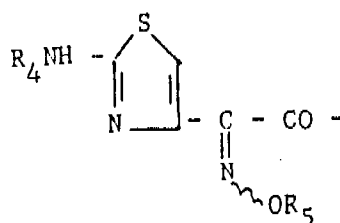


jossa kaavassa R'_3 ja R''_3 on määritelty patenttivaatimuksessa 1,
ja Hal tarkoittaa metyatomia, saatetaan reagoimaan seuraavan yleis-
sen kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:



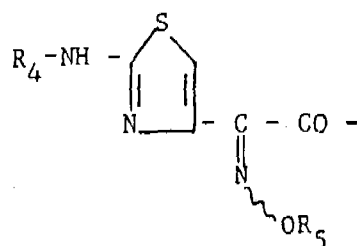
[jossa kaavassa n tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1,
yhdiste esiintyy muotona oksoetyyli-3-bisyklo-okteeni-2 tai -3

tai oksietylideeni-3-bisyyklo-oktaani, kun $n = 0$, ja muotona oksoetyyli-3-bisyyklo-okteeni-2 tai oksoetylideeni-3-bisyyklo-oktaani, kun $n = 1$, ja R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että se ei tarkoita seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:

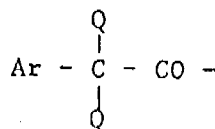


(jossa kaavassa R_4 on vety), ja R_2 on vety), ja R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, paitsi että se ei tarkoita vetyä, tai saatetaan reagoimaan sen isomeerien seoksen kanssa, minkä jälkeen saatu sulfoksidi mahdollisesti pelkistetään, suojarühmät mahdollisesti poistetaan, ja saadun yhdisteen isomeerit mahdollisesti erotetaan ja tämä yhdiste mahdollisesti muutetaan suolaksi.

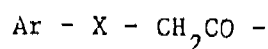
11. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, ja R_1 tarkoittaa vetyä, tunnettu siitä, että radikaali R_1 poistetaan, tai mahdollisesti radikaalit R_1 ja R_2 poistetaan samanaikaisesti patenttivaatimuksen 1 mukaisesta yhdisteestä, jossa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksen 1 kohdassa a) on määritelty, paitsi että R_1 ei tarkoita vetyä eikä seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



jossa kaavassa R_1 tarkoittaa amino-5-adipyyli- radikaalia, jonka amiini- ja happofunktiot on suojattu, tai radikaalia:

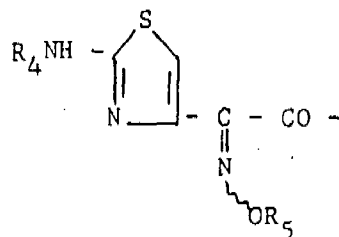


tai



kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, ja R_2 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksen kohdassa b) on määritelty, minkä jälkeen saatu yhdiste mahdollisesti erotetaan isomeereikseen, ja muutetaan mahdollisesti suolaksi.

12. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 ja n on määritelty patenttivaatimuksessa 1, R_1 tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



kuten patenttivaatimuksessa 1 tai 2 on määritelty, tai R_1 on

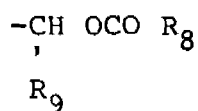
määriteltä kuten patenttivaatimuksen kohdassa b), paitsi että R_1 ei tarkoita vetyä, ja symbolilla R_2 on vastaavat patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaiset määritelmät, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan seuraavan yleisen kaavan avulla:



jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä on määriteltä, tai tämän hapon reaktiivisen johdannaisen avulla patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 tarkoittaa vetyä, tai mahdollisesti tämän yhdisteen isomeeriseos, minkä jälkeen saatu oksidi mahdollisesti pelkistetään, suojaradilit mahdollisesti poistetaan, saadun yhdisteen isomeerit mahdollisesti erotetaan ja yhdiste mahdollisesti muutetaan suolaksi.

13. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa $n = 1$, t u n n e t t u siitä, että hapetetaan patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, jossa $n = 0$, soveltamalla mitä tahansa tunnettua menetelmää sulfoksidin valmistamiseksi sulfidista molekyylin muuhun osaan vaikuttamatta, minkä jälkeen saadun yhdisteen isomeerit mahdollisesti erotetaan ja yhdiste mahdollisesti muutetaan suolaksi.

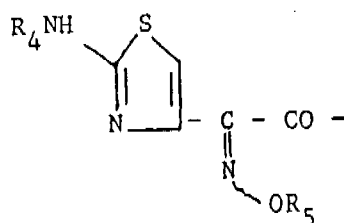
14. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R_1 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksen 1 kohdassa a) tai patenttivaatimuksessa 2 on määriteltä, ja R_2 tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



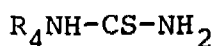
kuten patenttivaatimuksessa 1 on määriteltä, t u n n e t t u siitä, että esteröidään patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määriteltä, R_2 on vetyatomi, minkä jälkeen saatu oksidi mahdollisesti pelkistetään, suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan ja saatu yhdiste mahdollisesti erotetaan isomeereikseen.

15. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdis-

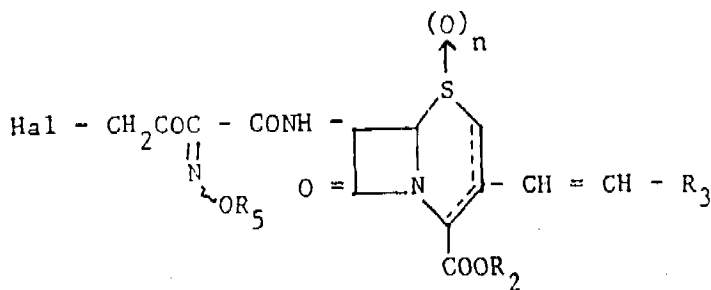
teen valmistamiseksi, jossa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R_1 tarkoittaa seuraavan yleisen kaavan mukaista radikaalia:



jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai patenttivaatimuksessa 2, paitsi että se ei tarkoita klooriasetyyli- tai triklooriasetyyliradikaalia, ja R_5 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 tai 2, paitsi että se ei tarkoita vinyyliradikaalia, ja R_2 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksen 1 kohdassa a) on määritelty, t u n n e t t u siitä, että saatetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen tiokarbamidi:



jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, reagoimaan seuraavan yleisen kaavan kefalosporiinijohdannaisen kanssa:

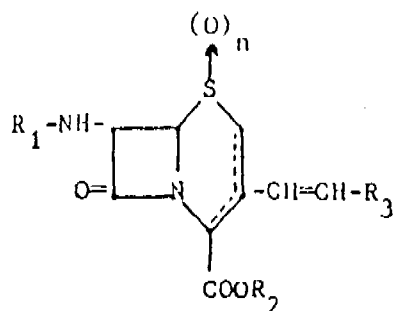


jossa kaavassa R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on

määritelty, ja Hal tarkoittaa kloori- tai bromiatomia, tai mahdollisesti saatetaan reagoimaan tämän yhdisteen isomeeriseoksen kanssa, minkä jälkeen saatu oksidi mahdollisesti pelkistetään, suojaradikaalit mahdollisesti poistetaan, saadun yhdisteen isomeerit mahdollisesti erotetaan, ja yhdiste mahdollisesti muutetaan suolaksi.

Patentkrav:

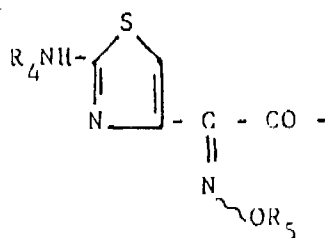
1. Nytt vinyl-3-kefalosporin, k ä n n e t e c k n a t
därav, att dess allmänna formel är:



i vilken formel n är 0 eller 1,

a) symbolen R_1 betecknar:

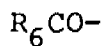
- en väteatom,
- en radikal med den allmänna formeln:



/i syn- eller anti-form,

i vilken formel R_4 är en väteatom, eller en skyddsradikal, och
 R_5 är en väteatom, en alkyl-, vinyl- eller cyanometylradikal,
eller en skyddsgrupp/,

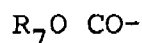
- en benzhydryl- eller tritylradikal,
- en acylradikal med den allmänna formeln:



i vilken formel R_6 är en väteatom eller en alkylradikal (even-

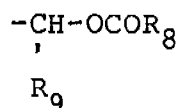
tueellt substituerad med en eller flere halogenatomer eller med en fenyl- eller fenoxiradikal), eller fenyl, eller

- en radikal med den allmänna formeln:



i vilken formel R_7 är en förgrenad inte-substituerad alkylradikal, eller en alkylradikal med rak eller förgrenad kedja som innehåller en eller flere substituenten/valda bland halogenatomerna och cyano-, trialkylsilyl-, fenylradikalerna, en fenylradikal substituerad (med en eller flere alkyloxi-, nitro- eller fenylradikaler)/, en vinyl-, allyl- eller kinolyradikal, eller $-R_1NH-$ är ersatt med en metyliminoradikal, där metylenradikalen är substituerad med en dialkylamino- eller arylgrupp (som å sin sida eventuellt är substituerad med en eller flere metoxi- eller nitroradikaler, och

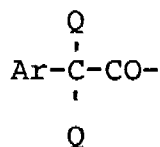
symbolen R_2 betecknar en väteatom, en radikal, som lätt kan elimineras enzymatiskt, med den allmänna formeln:



i vilken formel R_8 betecknar en alkylradikal eller en cyklohexylradikal, och R_9 betecknar en väteatom eller en alkylradikal, eller R_2 betecknar en metoxi-, t-butyl-, benzhydryl-, p-nitrobenzyl- eller p-metoxibenzylradikal, eller

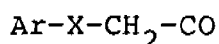
b) symbolen R_1 betecknar:

- en väteatom,
- en alkanylradikal med 1...8 kolatomer, en alkanylradikal med 2...8 kolatomer och substituerad med klor- eller bromatomer,
- azidoacetyl,
- cyanoacetyl,
- en acylradikal med den allmänna formeln:



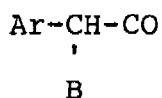
// i vilken formel Q är H eller metyl och Ar betecknar en tienyl-2-, tienyl-3-, furyl-2-, furyl-3-, pyrrolyl-2-, pyrrolyl-3- eller fenylradikal /eventuellt substituerad med halogenatomer eller tri-fluormetyl-, hydroxi-, alkyllradikaler (som innehåller 1...3 kolatomer), en alkyloxiradikal (som innehåller 1...3 kolatomer), en cyano- eller nitroradikal, av vilka minst en är belägen i meta- eller para-positionen i fenylen //

- en acylradikal med den allmänna formeln:



i vilken formel X är syre eller svavel och Ar betecknar detsamma som ovan definierats, eller X betecknar svavel och Ar betecknar pyridyl-4,

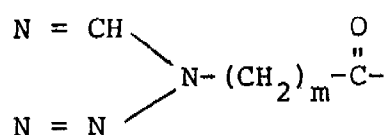
- en acylradikal med den allmänna formeln:



i vilken formel Ar betecknar detsamma som ovan definierats och B betecknar en aminoradikal, en aminoradikal som är skyddad (med en benzyloxikarbonyl-, alkyloxikarbonyl-, cyklopentyloxikarbonyl-, cyklohexyloxikarbonyl-, benzhydryloxikarbonyl-, trityl- eller triklor-2,2,2-etoxikarbonylgrupp), en sulforadikal, en hydroxi- eller karboxiradikal /eventuellt skyddade genom förestring (respektive med en alkansyra eller en alkohol med 1...6 kolatomer)/, en azido-, cyano- eller karbamylradikal,

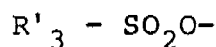
- eller en (sydnone-3-)-2-alkanylradikal (vars alkanyldel innehåller 1...3 kolatomer),

- eller en radikal med den allmänna formeln:



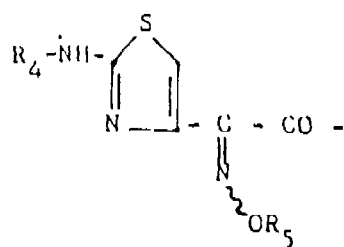
i vilken formel M är 0...2,

- eller en amino-5-adipylradikal /i vilken aminogruppen eventuellt är skyddad med en alkanylradikal (med 1...3 kolatomer och eventuellt substituerad med en kloratom), och i vilken karboxigruppen är skyddad med en benzhydryl-, triklor-2,2,2-etyl-, t-alkyl-grupp (med 4...6 kolatomer) eller en nitrobenzylgrupp/, eller R_1NH är ersatt med en cyklisk imid av en dikarboxylsyra, och symbolen R_2 betecknar en t-alkylradikal med 4...6 kolatomer, en t-alkenylradikal med 6 eller 7 kolatomer, en t-alkynylradikal med 6 eller 7 kolatomer, en benzyl-, metoxibenzyl-, nitrobenzyl-, triklor-2,2,2-etyl-, benzhydryl-, succiniimidometyl- eller ftalimidometylradikal, eller en väteatom, och symbolen R_3 betecknar en radikal med den allmänna formeln:



i vilka formler R'_3 betecknar en alkyl-, trifluormetyl-, triklormetylradikal eller en fenylradikal, som inte är substituerad eller är substituerad (med en halogenatom eller en alkyl- eller nitroradikal), och R''_3 är definierad som R'_3 eller betecknar en alkylmetyl-, acyl-2-etyl-, acyl-2-propyl-, alkyl-oxikarbonylmetyl-, alkyloxikarbonyl-2-etyl- eller alkyloxikarbonyl-2-propylradikal, varvid alkyl- eller acyldelarna i ovannämnda radikaler (ifall annat inte särskilt nämnes) är raka eller förgrenade och innehåller 1...4 kolatomer, och produkten föreligger i formen bicyklo-okten-2 eller -3, då $n = 0$, eller i formen bicyklo-okten-2, då $n = 1$, och substituenten i 3-positionen har formen E eller Z, (ävensom blandningarna av deras isomerer), och deras salter.

2. Ny förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att n , R_2 och R_3 betecknar detsamma som i patent-
kravet 1, R_1 betecknar en radikal med den allmänna formeln:



med syn- eller anti-form,

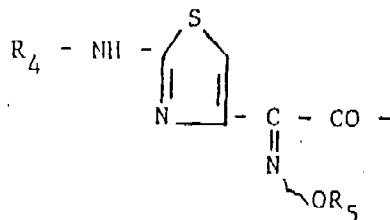
i vilken formel R_4 är en väteatom eller en t-butoxikarbonyl-,
triklor-2,2,2-etoxikarbonyl-, kloracetyl-, trikloracetyl-, tri-
tyl-, benzyl-, dibenzyl-, benzyloxikarbonyl-, p-nitrobenzyloxi-
karbonyl-, p-metoxibenzyloxikarbonyl-, formyl- eller trifluoracetyl-
radikal, och R_5 är en väteatom eller en alkyl-, trityl-, tetra-
hydropyranyl- eller metoxi-2-propyl-2-radikal.

3. Ny förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a d därav. att n betecknar detsamma som i patentkravet 1,

a) symbolen R_1 betecknar

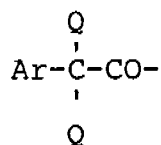
- en väteatom,

- en radikal med den allmänna formeln:

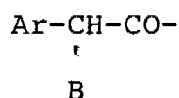


som är definierad i patentkravet 1,

- en tritylradikal,
- en R_6CO -radikal där R_6 är en alkylradikal med 1 eller 2 kolatomer (eventuellt substituerad med fenyl eller fenoxi), eller fenyl, eller
- en R_7OCO -radikal där R_7 är en förgrenad inte-substituerad alkylradikal, eller
- b) symbolen R_1 betecknar
- en radikal med den allmänna formeln:



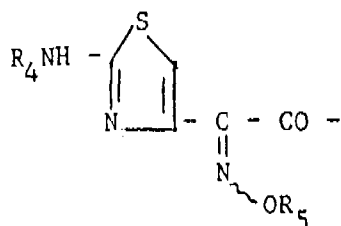
- i vilken formel Q är en väteatom och Ar är en tienylradikal, eller
- en radikal med den allmänna formeln:



i vilken formel Ar är en fenylradikal och B är en aminoradikal (eventuellt skyddad av en alkyloxikarbonylgrupp), symbolen R_2 betecknar en väteatom, en benzhydryl- eller p-nitrobenzylradikal, och symbolen R_3 betecknar en R'_3SO_2O - eller R''_3COO -radikal, där R'_3 är en alkyl- eller fenylradikal, substituerad med alkyl och R''_3 betecknar detsamma som R'_3 eller betecknar en acylmetylradikal.

4. Ny förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att n betecknar detsamma som i patentkravet 1,

- a) symbolen R_1 betecknar
- en väteatom,
- en radikal med den allmänna formeln:

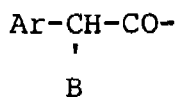


i vilken formel R_4 är en väteatom eller en tritylradikal och R_5 är en alkyl-, vinyl- eller cyanometylradikal,

- en tritylradikal,
- en radikal med den allmänna formeln: $R_6\text{OCO-}$ där R_6 är fenoxialkyl vars alkyldel innehåller 1 eller 2 kolatomer, eller
- en radikal med den allmänna formeln $R_7\text{OCO-}$ där R_7 är en förgrenad inte-substituerad alkylradikal, eller

b) symbolen R_1 betecknar

- en tienyl-2-acetylradikal, eller
- en radikal med den allmänna formeln:



i vilken formel Ar är en fenylradikal och B är en amino- eller t-butoxikarbonylaminoradikal, symbolen R_2 är en väteatom, en benzhydryl- eller en p-nitrobenzylradikal, och symbolen R_3 betecknar en $R'_3\text{SO}_2\text{O-}$ eller $R''_3\text{COO-}$ radikal, i vilka formler R'_3 är en metyl- eller tolylradikal och R''_3 är en metylradikal som eventuellt är substituerad med en acetylradikal.

5. Benzhydryloxikarbonyl-2-t-butoxikarbonylamino-7-oxo-8-(tosyloxi-2-vinyl)-3-tia-5-aza-1-bicyklo-/4,2,0/-okten-2, formen E.

6. Benzhydryloxikarbonyl-2-t-butoxikarbonylamino-7-oxo-8-(tosyloxi-2-vinyl)-3-tia-5-aza-1-bicyklo-/4,2,0/-okten-2, formen Z.

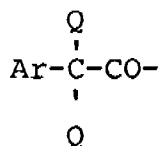
7. Benzhydryloxikarbonyl-2-/metoxiimino-2-(tritylamino-2-tiazolyl-4)-2-asetamido/-7-oxo-8-(tosyloxi-2-vinyl)-3-tia-5-aza-1-bicyklo-/4,2,0/-okten-2, syn-isomeren, formen E.

8. Benzhydryloxikarbonyl-2-/metoxiimino-2-(tritylamino-2-

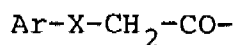
tiazolyl-4)-2-acetamido/-7-oxo-8-oxid-5-(tosyloxi-2-vinyl)-3-tia-5-aza-1-bicyklo-/4,2,0/-okten-2, syn-isomeren, formen E.

9. Amino-7-karboxi-2-oxo-8-(tosyloxi-2-vinyl)-3-tia-5-aza-1-bisyklo-/4,2,0/-okten-2, formen E.

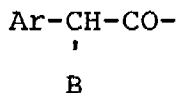
10. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1 eller 2, där R_3 och n betecknar detsamma som i patentkravet 1, och antingen R_1 och R_2 betecknar detsamma som i stycket a) i patentkravet 1, med undantag av att R_1 inte betecknar väte, eller betecknar detsamma som i patentkravet 2, eller R_1 betecknar en alkanylradikal med 1...8 kolatomer, en alkanylradi- kal med 2...8 kolatomer, substituerad med klor- eller bromatomer, en acylradikal med den allmänna formeln:



// i vilken formel Q är H eller metyl och Ar betecknar en tienyl-, tienyl-3-, furyl-2-, furyl-3-, pyrrolyl-2-, pyrrolyl-3-, eller fenylnradikal /eventuellt substituerad med halogenatomer eller hydroxi-, alkylradikaler (innehållande 1...3 kolatomer) eller alkyloxiradikaler (innehållande 1...3 kolatomer), av vilka minst en är belägen i meta- eller para-position i fenylen// en acylra- dikal med den allmänna formeln:

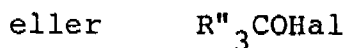
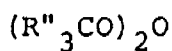
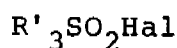
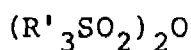


såsom är definierat i patentkravet 1, en acylradikal med den all- männa formeln:

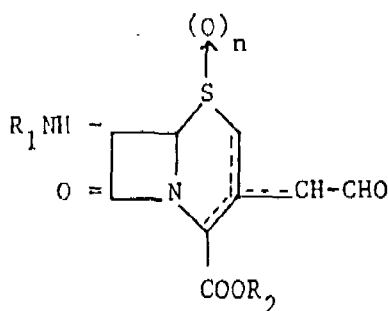


i vilken formel Ar betecknar detsamma som i patentkravet 1, och B betecknar en aminoradikal /skyddad av en benzyloxikarbonyl,

alkyloxikarbonyl-, cyklopentyloxikarbonyl-, cyklohexyloxikarbonyl-, benzhydryloxikarbonyl-, trityl- eller triklor-2,2,2-etoxikarbonylgrupp/, en sulforadikal, en hydroxi- eller karboxiradikal (eventuellt skyddad genom förestring, respektive med en alkansyra eller en alkohol med 1...6 kolatomer), eller en amino-5-adipylradikal /där aminogruppen eventuellt är skyddad med en alkanylradikal (som innehåller 1...3 kolatomer och eventuellt är substituerad med en kloratom), och där karboxigruppen är skyddad med en benzhydryl-, triklor-2,2,2-etyl-, t-alkylgrupp (innehållande 4...6 kolatomer) eller nitrobenzylgrupp/, eller R_1NH är ersatt med en cyklisk imidgrupp av en dikarboxylsyra, och R_2 betecknar detsamma som ovan i patentkravet 1, stycket b), k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar en förening med den allmänna formeln:

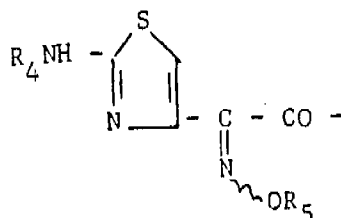


i vilka formler R'_3 och R''_3 är definierade enligt patentkravet 1 och Hal betecknar en halogenatom, ast reagera med en förening med allmänna formeln:



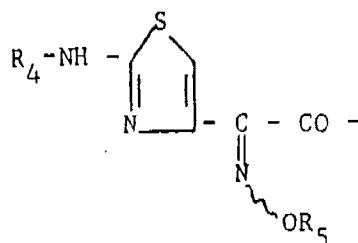
/i vilken formel n betecknar detsamma som i patentkravet 1, föreningen föreligger i formen oxoetyl-3-bisyklooxen-2 eller -3, eller oxoetyliden-3-bicyklooktan, då $n = 0$, och i formen oxoetyl-3-bi-

cyklookten-2 eller oxoetyliden-3-bicyklooktan, då $n = 1$, och R_1 betecknar detsamma som ovan definierats, med undantag av att beteckna en radikal med den allmänna formeln:

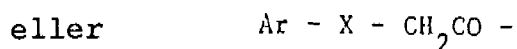
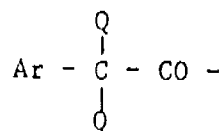


(i vilken formel R_4 är väte) och R_2 betecknar detsamma som ovan, förutom att beteckna väte/, eller att reagera med en blandning av sina isomerer, varefter man eventuellt reducerar den erhållna sulfoxiden, eventuellt eliminerar skyddsgrupperna, eventuellt separerar isomererna ur den erhållna föreningen och eventuellt omvandlar denna förening till ett salt.

11. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1, där R_2 , R_3 och n betecknar detsamma som ovan definierats, R_1 betecknar väte, k ä n n e t e c k n a t därav, att man eliminerar radikalen R_1 eller av att man samtidigt eliminerar radikalerna R_1 och R_2 ur en förening enligt patentkravet 1, där R_3 och n betecknar detsamma som definierats i patentkravet 1, R_1 och R_2 betecknar detsamma som i stycket a) i patentkravet 1 är definierat, med undantag av att R_1 inte betecknar väte eller en radikal med den allmänna formeln:

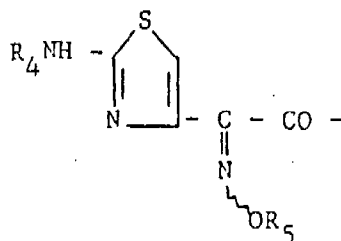


där R_1 betecknar en amino-5-adipylradikal, vars amin- och syrafunktioner är skyddade, eller en radikal:



såsom är definierat i patentkravet 1, och R_2 är definierad i patentkravet 1, stycket b), varefter man eventuellt separerar den erhållna föreningen till sina isomerer och eventuellt omvandlar föreningen till ett salt.

12. Förfarande enligt något av patentkravet 1 eller 2, varvid R_1 och n betecknar detsamma som i patentkravet 1, R_1 betecknar en radikal med den allmänna formeln:



såsom är definierat i patentkravet 1 eller 2, eller R_1 betecknar

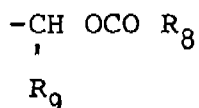
såsom är definierat i patentkravet 1, stycket b), med undantag av att beteckna väte, och R_2 har motsvarande definitioner som är givna i patentkravet 1 eller patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man asylerar med tillhjälp av en syra med den allmänna formeln:



(i vilken formel R_1 betecknar detsamma som ovan), eller med ett reaktivt derivat av denna syra, en förening enligt patentkravet 1, där R_1 betecknar väte, eller eventuellt asylerar en blandning av isomererna i denna förening och sedan eventuellt reducerar den erhållna oxiden, eventuellt eliminerar skyddsradikalerna, eventuellt isolerar isomererna i den erhållna föreningen och eventuellt omvandlar denna till ett salt.

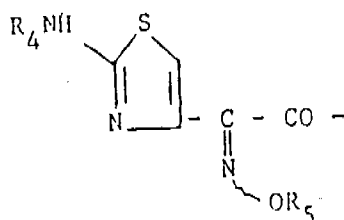
13. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1 eller 2, varvid $n = 1$, k ä n n e t e c k n a t därav, att man oxiderar en förening enligt patentkravet 1 eller 2, där $n = 0$, med något i och för sig känt förfarande, för att framställa en sulfoxid utgående från en sulfid, utan att inverka på resten av molekylen, och sedan eventuellt separerar isomererna ur den erhållna föreningen och eventuellt omformar denna till ett salt.

14. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1 eller 2, varvid R_3 och n betecknar detsamma som i patentkravet 1, R_1 betecknar detsamma som i patentkravet 1, stycket a), eller i patentkravet 2, och R_2 betecknar en radikal med den allmänna formeln:

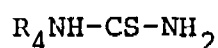


såsom definierats i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man förestrar en förening enligt något av patentkraven 1 eller 2, där R_1 , R_3 och n betecknar detsamma som ovan definierats, R_2 är en väteatom, och sedan eventuellt reducerar den erhållna oxiden, eventuellt eliminerar skyddsradikalerna och eventuellt separerar den erhållna föreningen till dess isomerer.

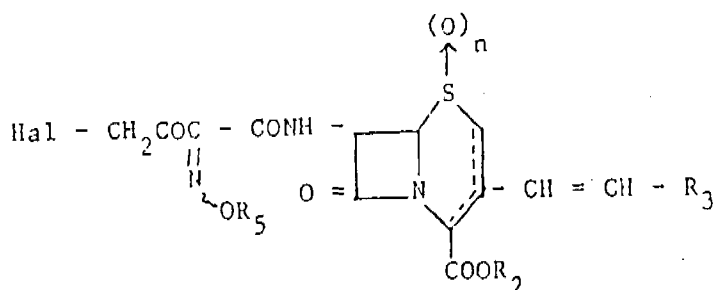
15. Förfarande enligt något av patentkravet 1 eller 2, varvid R_3 och n betecknar detsamma som i patentkravet 1, R_1 betecknar en radikal med den allmänna formeln:



(där R_4 betecknar detsamma som i patentkravet 1, eller som i patentkravet 2, med undantag av att beteckna en kloracetyl- eller trikloracetylradikal, och R_5 betecknar detsamma som i patentkravet 1 eller i patentkravet 2, med undantag av att beteckna en vinylradikal), och R_2 betecknar detsamma som i patentkravet 1, stycket a), k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar en tiokarbamid med den allmänna formeln:



i vilken formel R_4 betecknar detsamma som ovan, att reagera med ett kefalosporinderivat med den allmänna formeln:



i vilken formel R_3 och n betecknar detsamma som i patentkravet 1, R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan definierats och Hal betecknar en klor- eller bromatom, eller eventuellt att reagera med en

blandning av isomererna i denna förening, och sedan eventuellt reducerar den erhållna oxiden, eventuellt eliminerar skyddsradikalerna, eventuellt separerar isomererna ur den erhållna föreningen och eventuellt omvandlar denna till ett salt.