



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250658

(11)

(B2)

{51} Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 487/04  
//A 61 K 31/40

[22] Přihlášeno 08 03 84

[21] (PV 1669-84)

[32] {31} {33} Právo přednosti od 01 12 83  
(557295) Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 18 09 86

[45] Vydáno 15 07 88

[72]

Autor vynálezu

DEXTRAZE PIERRE, LAPRAIRIE, P. Q. (Kanada)

[73]

Majitel patentu

BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

## {54} Způsob výroby karbapenemových derivátů

1

Vynález se týká nového způsobu výroby karbapenemových derivátů nesoucích v poloze 2 substituent odpovídající obecnému vzorci



ve kterém

A představuje cyklopentylenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku a

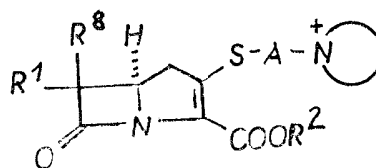
R<sup>14</sup> znamená níže definovaný aromatický nebo nearomatický heterocyklický zbytek obsahující kvartérizovaný dusík, navázaný na zbytek A tímto kvartérizovaným atomem dusíku.

Karbapenemové deriváty vyráběné způsobem podle vynálezu jsou popsány a chráněny v amerických přihláškách vynálezů č. 366 910, 471 379 a 389 652, podaných 9. dubna 1982, 8. března 1983 resp. 18. června 1982, jejichž autory jsou Choung U. Kim a Peter F. Misco jr.

V americké přihlášce vynálezu č. 366 910 a v její částečně pokračovací přihlášce (continuation-in-part) podané 8. března 1983,

2

kterážto částečně pokračovací přihláška odpovídá německé zveřejněné přihlášce vynálezu č. 3 312 533, je popsána příprava karbapenemových antibiotik obecného vzorce IA



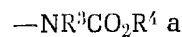
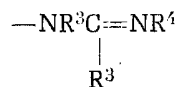
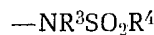
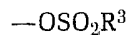
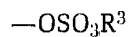
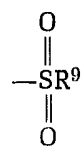
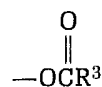
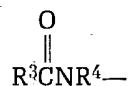
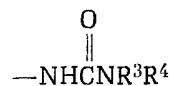
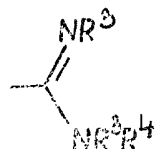
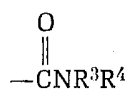
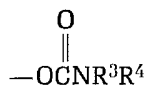
(IA)

ve kterém

R<sup>8</sup> znamená atom vodíku a

R<sup>1</sup> představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku a popřípadě substituované alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylové a cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části s 1 až 6 atomy uhlíku v části alkylové, fenylovou skupinu, aralkylové, aralkenylové a aralkinylové skupiny, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje až 6 atomů uhlíku, heteroarylové, heteroaralkylové, heterocyklylové a heterocyklylalkylové skupiny, v nichž heteroatom nebo

heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry, a kde alkylová část navázaná na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž výše zmíněný substituent nebo substituenty shora jmenovaných zbytků jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituované aminoskupinou, halogenem, hydroxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinou, atomy halogenů, zbytky vzorce



v nichž

$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou či alkinylovou skupinu obsahující vždy až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou či alkylcykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylovém kruhu a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylovou, aralkylovou, aralkenylovou či aralkinylovou skupinu, kde aryllovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklylalkylovou skupinu, v nichž heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a alkylová část napojená na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  společně s dusíkovým atomem, na který je alespoň jeden z těchto zbytků navázán, tvoří pěti- nebo šestičlenný, dusík obsahující heterocyklický kruh, a

$\text{R}^9$  má význam uvedený výše pro  $\text{R}^3$  s výjimkou vodíku, nebo

$\text{R}^1$  a  $\text{R}^8$  společně tvoří alkylidenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

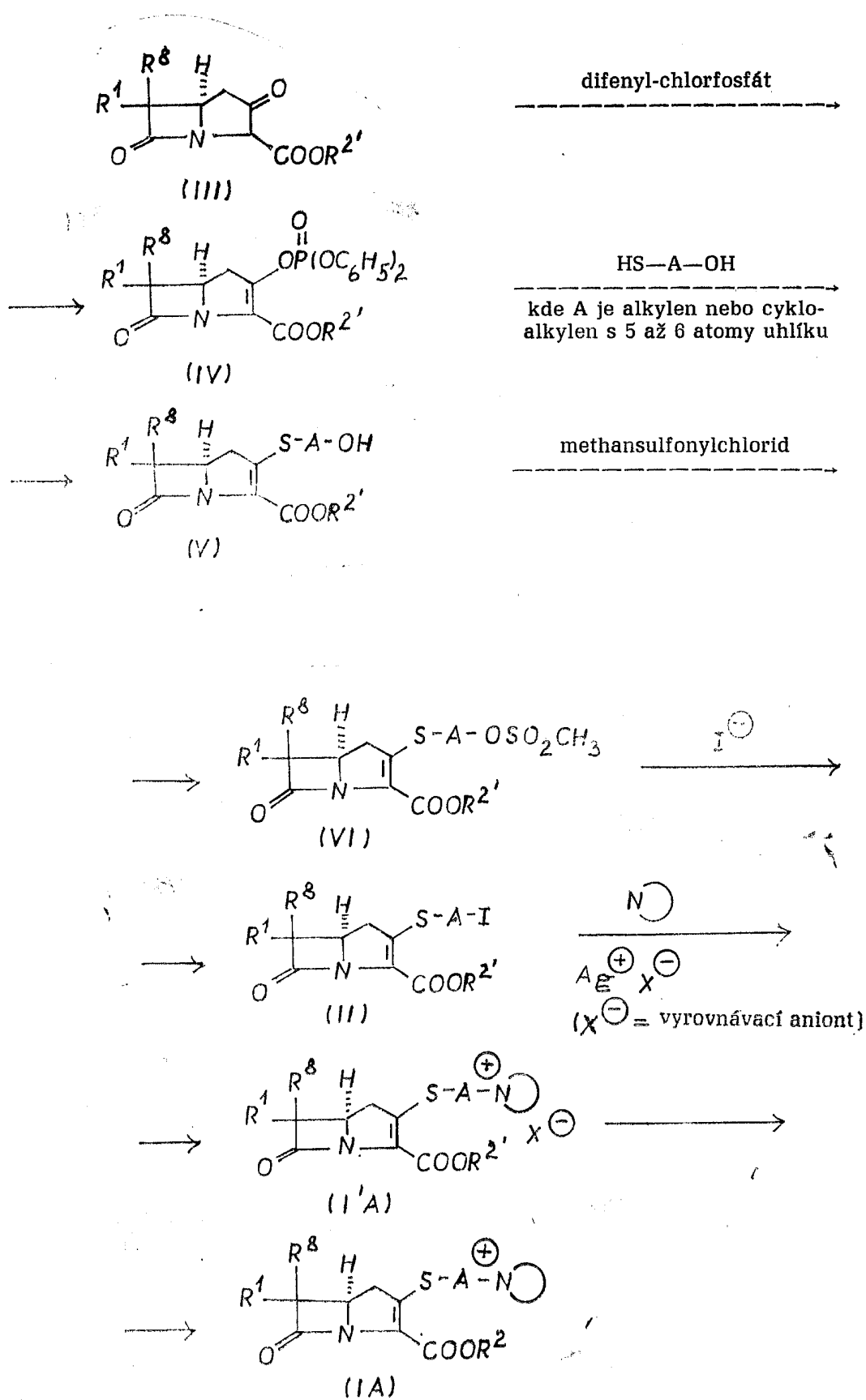
A znamená cyklopentylenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

$\text{R}^2$  představuje atom vodíku, anionický záporný náboj nebo běžnou snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce s tím, že znamená-li  $\text{R}^2$  atom vodíku nebo chránicí skupinu, je rovněž přítomen aniont vyrovnávající náboj, a

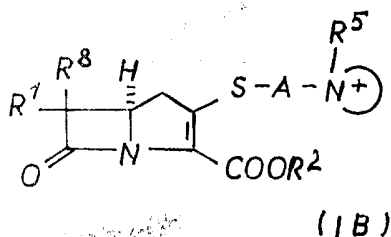


znamená popřípadě substituovaný mono-, bi- nebo polycyklický aromatický heterocyklický zbytek obsahující v kruhu alespoň jeden atom dusíku a navázaný na zbytek A dusíkovým atomem v kruhu, a jejich far-

maceuticky upotřebitelných solí způsobem popsaným následujícím reakčním schématem:



Dále je již popsán způsob výroby karbapenemových antibiotik obecného vzorce IB

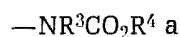
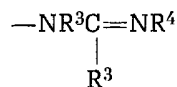
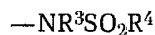
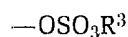
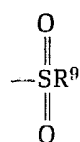
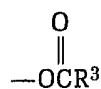
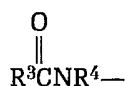
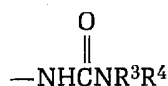
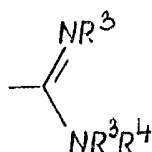
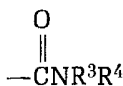
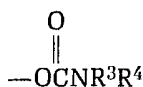


ve kterém

$R^8$  znamená atom vodíku a

$R^1$  představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku a popřípadě substituované alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny s až 10 atomy uhlíku, cykloalkylové a cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v části alkylové, fenylovou skupinu, aralkylové, aralkenylové a aralkinylové skupiny, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje až 6 atomů uhlíku, heteroarylové, heteroaralkylové, heterocyklylové a heterocyklylalkylové skupiny, v nichž heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a kde alkylová část navázaná na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž výše zmíněný substituent nebo substituenty shora jmenovaných zbytků jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituované aminoskupinou, halogenem, hydroxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinou,

atomy halogenů, zbytky vzorce



v nichž

$R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou či alkinylovou skupinu obsahující vždy 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou či alkylcykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylovém kruhu a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylovou, aralkylovou, aralkenylovou či aralkinylovou skupinu, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklylalkylovou skupinu, v nichž heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a alkylová část napojená na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

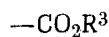
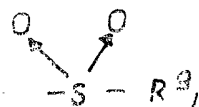
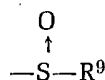
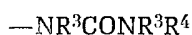
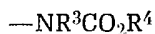
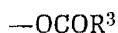
$R^3$  a  $R^4$  společně s dusíkovým atomem, na který je alespoň jeden z těchto zbytků navázán, tvoří pěti- nebo šestičlenný, dusík obsahující heterocyklický kruh, a

$R^9$  má význam uvedený výše pro  $R^3$  s výjimkou vodíku, nebo

$R^1$  a  $R^8$  společně tvoří alkylidenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

$R^5$  znamená popřípadě substituovanou alkylovou, alkenylovou či alkinylovou skupinu obsahující vždy 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou či cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku, v části alkylové, fenylovou skupinu, aralkylovou, aralkenylovou či aralkinylovou skupinu, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklylalkylovou skupinu, v nichž heteroatom nebo heteroatomy v heterocyklických zbytcích jsou vybrány ze skupiny zahrnující 1 až 4 atomy kyslíku, dusíku a síry, a alkylová část navázaná na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů kyslíku, přičemž shora uvedené popřípadě substituované zbytky ve významu symbolu  $R^5$  nesou jeden až tři substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituované aminoskupinou, atomem fluoru či chloru, karboxylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo karbamoylovou skupinou,

atomy fluoru, chloru a bromu,  
zbytky vzorce



fenylovou skupinou, popřípadě substituovanou jedním až třemi atomy fluoru, chloru a bromu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou  $-OR^3$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-SO_3R^3$ ,  $-CO_2R^3$  nebo  $-CONR^3R^4$ ,

přičemž symboly  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^9$  ve zbytcích ve významu substituentů symbolu  $R^5$  mají shora uvedený význam,

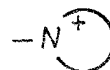
nebo  $R^5$  znamená dvojjaznou fenylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, navázanou na zbytek



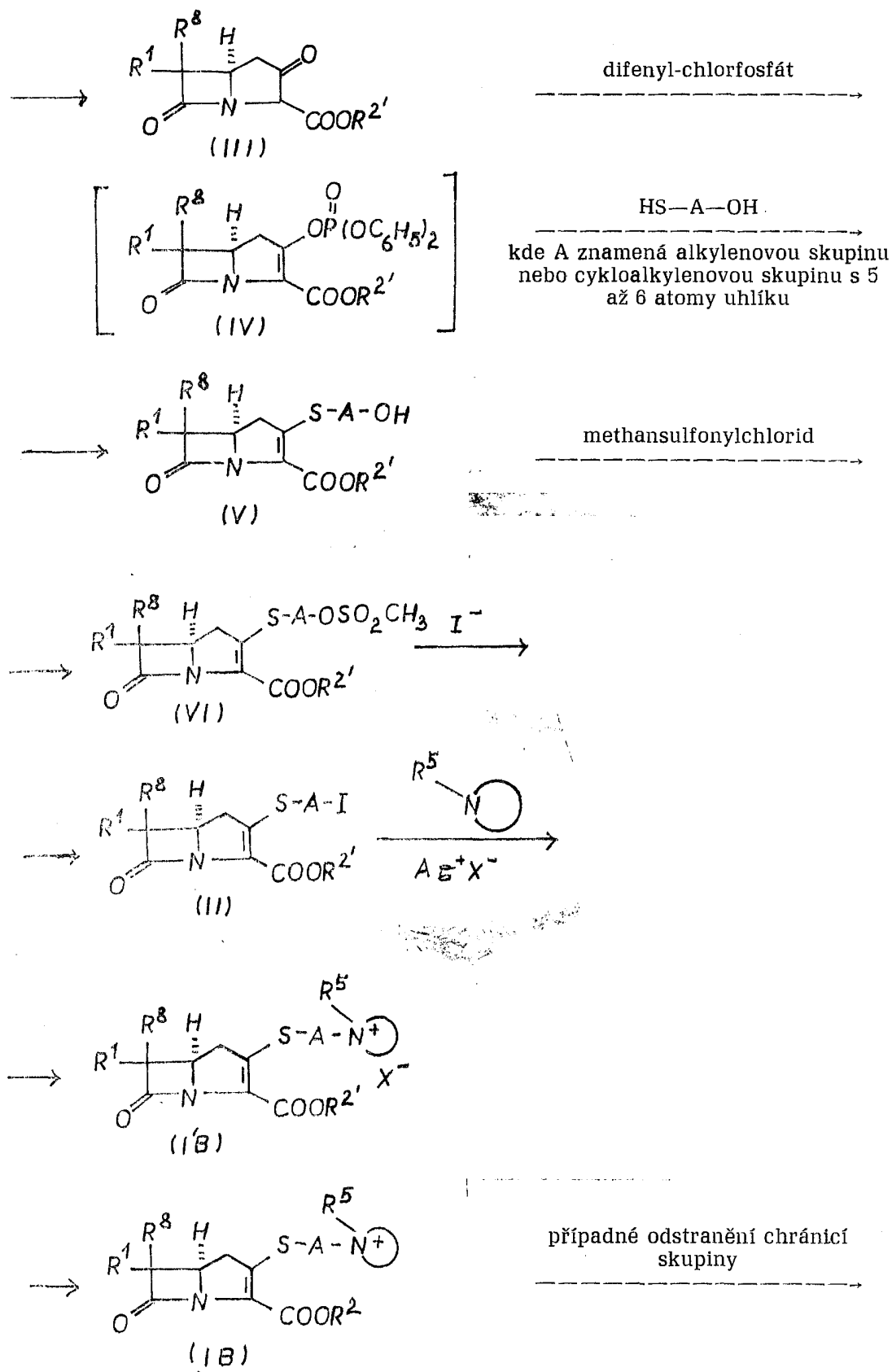
za vzniku polycyklické skupiny s můstkem

A představuje cyklopentilenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou až čtyřmi alkylovými skupinami,

$R^2$  znamená atom vodíku, anionický záporný náboj nebo běžnou snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce s tím, že znamená-li  $R^2$  atom vodíku nebo chránicí skupinu, je rovněž přítomen aniont vyrovnávající náboj, a



znamená popřípadě substituovaný mono-, bi- nebo polycyklický nearomatický heterocyklický zbytek obsahující v kruhu alespoň jeden atom dusíku a navázaný na zbytek A dusíkovým atomem v kruhu, za vzniku kvartérní amoniové skupiny, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí způsobem podle následujícího reakčního schématu:

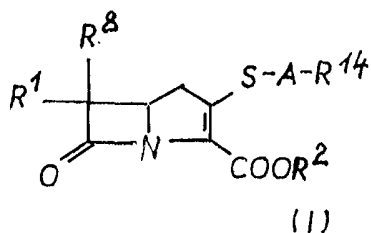


Při práci podle reakčních schémat známých z dosavadního stavu techniky se výchozí látka obecného vzorce III nechá v inertním organickém rozpouštědle reagovat s difenyl-chlorfosfátem v přítomnosti báze za vzniku meziproductu obecného vzorce IV. Meziproduct obecného vzorce IV se pak podrobí reakci s merkaptanem obecného vzorce  $\text{HS}-\text{A}-\text{OH}$  v inertním organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze za vzniku meziproductu obecného vzorce V. Tento meziproduct obecného vzorce V se acyluje methansulfonylchloridem v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti báze za vzniku meziproductu obecného vzorce VI, který reakcí se zdrojem jodidových iontů v inertním organickém rozpouštědle poskytne meziproduct obecného vzorce II. Meziproduct obecného vzorce II se podrobí reakci s žádaným aminem v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti stříbrných iontů za vzniku kvarternizovaného produktu obecného vzorce I'A nebo I'B, z něhož je pak možno odstranit chránicí skupinu za vzniku odpovídajícího nechráněného karbapenemu obecného vzorce IA nebo IB.

Shora popsáný postup má několik nevýhod. Tak například probíhá shora popsáný postup v několika reakčních stupních, jejichž počet by bylo výhodné snížit. Rovněž celkový výtěžek reakce je dosti nízký a kvarternizační stupeň se provádí s již hotovým karbapenemovým derivátem. Bylo by tedy žádoucí mít k dispozici nový způsob výroby sloučenin obecného vzorce IA nebo IB, který by

- 1) zahrnoval méně reakčních stupňů,
- 2) poskytoval vyšší výtěžky,
- 3) umožňoval nejprve přípravu kvarternizovaného aminu a pak teprve jeho napojení na karbapenemové jádro v pozdějším reakčním stupni syntézy a
- 4) se mohl použít k snadnější přípravě kvartérních aminoderivátů za použití široké palety aminů, jako například sféricky bráněných aminů a aminů s nízkými hodnotami  $\text{pK}_b$ .

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby karbapenemových derivátů obecného vzorce I



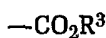
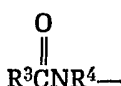
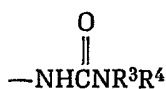
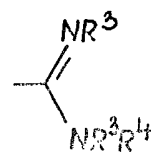
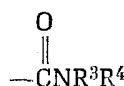
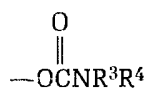
ve kterém

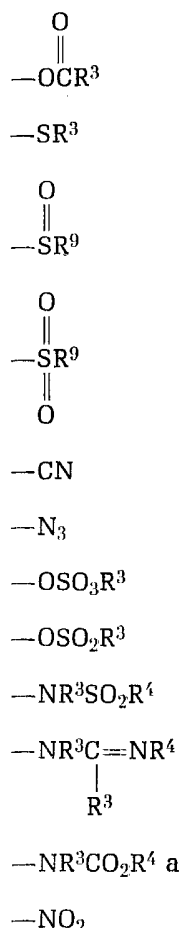
$\text{R}^8$  znamená atom vodíku a

$\text{R}^1$  představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku a popřípadě substituované alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylové a cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v části alkylové, fenylovou skupinu, aralkylové, aralkenylové a aralkinylové skupiny, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylové, heteroaralkylové, heterocyklylové a heterocyklylalkylové skupiny obsahující nejvýše 18 členů kruhu, v nichž heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a kde alkylová část navázaná na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž výše zmíněný substituent nebo substituenty shora jmenovaných zbytků jsou vybrány ze skupiny zahrnující

alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituované aminoskupinou, halogenem, hydroxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinou,

atomy halogenů, zbytky vzorce





v nichž

$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou či alkinylou skupinu obsahující vždy 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou či alkylcykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylovém kruhu a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylovou, aralkylovou, aralkenylovou či aralkinylovou skupinu, kde arylou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklylalkylovou skupinu obsahující do 18 kruhových členů, v nichž heteroatom nebo heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující jeden až čtyři atomy kyslíku, dusíku a síry a alkylová část napojená na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  společně s dusíkovým atomem, na který je alespoň jeden z těchto zbytků navázán, tvoří pěti- nebo šestičlenný, dusík obsahující heterocyklický kruh, a

$\text{R}^9$  má význam uvedený výše pro  $\text{R}^3$  s výjimkou vodíku, nebo

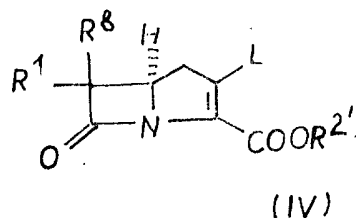
$\text{R}^1$  a  $\text{R}^8$  společně tvoří alkylidenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

A znamená cyklopentilenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popří-

padě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

$\text{R}^2$  představuje atom vodíku, anionický záporný náboj nebo běžnou snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce s tím, že znamená-li  $\text{R}^2$  atom vodíku nebo chránicí skupinu, je rovněž přítomen aniont vyrovnávající náboj, a

$\text{R}^{14}$  znamená kvartenizovatelný dusík obsahující aromatický nebo nearomatický heterocyklický zbytek navázaný na zbytek A prostřednictvím dusíkového atomu v kruhu za vzniku kvartérní amoniové skupiny, vybraný ze skupiny zahrnující pyridinový zbytek, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinami, imidazolový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, piperazinový zbytek substituovaný jednou, dvěma nebo třemi alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, morfolinový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, thiomorfolinový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a thiomorfolin-S-oxidový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se meziprodukt obecného vzorce IV



ve kterém

$\text{R}^1$  a  $\text{R}^8$  mají shora uvedený význam,

$\text{R}^{2'}$  představuje běžnou, snadnou odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce a

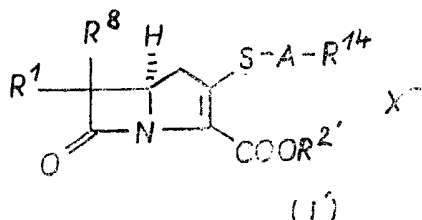
L znamená obvyklou odštěpitelnou skupinu, nechá reagovat s thiolem obecného vzorce VII



ve kterém

A a  $\text{R}^{14}$  mají shora uvedený význam a

$\text{X}^-$  představuje vyrovnávající aniont, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze, za vzniku karbapenemového derivátu obecného vzorce I'

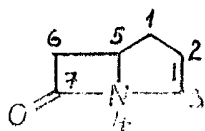


ve kterém

$R^1$ ,  $R^8$ ,  $R^{2'}$ ,  $A$ ,  $R^{14}$  a  $X^-$  mají shora uvedený význam, načež se popřípadě odštěpí chránicí skupina karboxylové funkce ve významu symbolu  $R^{2'}$  za vzniku odpovídající nechráněné sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli.

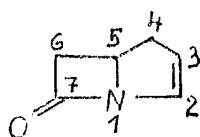
Karbapenemové deriváty obecného vzorce I jsou účinnými antibakteriálními činidly nebo meziprodukty použitelnými pro přípravu takovýchto činidel.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I obsahují karbapenemové jádro vzorce



a lze je tedy pojmenovávat jako deriváty 1-karba-2-penem-3-karboxylové kyseliny.

Alternativně je možno shora uvedené látky považovat za sloučeniny obsahující základní strukturní jádro vzorce



a pojmenovávat je jako deriváty 7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-karboxylové kyseliny. I když vynález zahrnuje sloučeniny s relativní stereochemií protonů v polohách 5 a 6 jak cis, tak trans, mají nicméně výhodné sloučeniny stereochemií 5R,6S(trans), jako je tomu v případě thienamycinu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být nesubstituované v poloze 6 nebo mohou být v této poloze substituovány substituenty popsanými výše pro jiné karbapenemové deriváty. Konkrétněji řečeno může  $R^8$  znamenat atom vodíku a  $R^1$  může představovat atom vodíku nebo některý ze substituentů uvedených například v evropské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 38 869 (viz definici  $R_6$ ). Alternativně mohou  $R^8$  a  $R^1$  společně

tvořit alkyldenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku nebo alkyldenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, substituovanou například hydroxyskupinou.

Jednotlivé obecné výrazy ve významu symbolů  $R^1$  a  $R^8$  mají následující významy:

a) Alifatické alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 6 a nejvýhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Pokud tyto skupiny tvoří součást složitějších substituentů, například cykloalkylalkylových, heteroaralkylových nebo aralkenylových substituentů, obsahují v takovýchto případech alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny s výhodou 1 až 6, nejvýhodněji 1 až 4 atomy uhlíku.

b) Výrazem „heteroaryl“ se míní mono-, bi- a polycyklické aromatické heterocyklické skupiny obsahující do 18 kruhových členů, včetně 1 až 4 atomů kyslíku, dusíku nebo síry, s výhodou pěti- nebo šestičlenné heterocyklické kruhy, jako kruh thienylový, furylový, thiadiazolylový, oxadiazolylový, triazolylový, isothiazolylový, thiazolylový, imidazolylový, isoxazolylový, tetrazolylový, oxazolylový, pyridylový, pyrazinylový, pyrimidinylový, pyridazinylový, pyrrolylový, pyrazolylový apod.

c) Výraz „heterocyklyl“ zahrnuje mono-, bi- a polycyklické nasycené nebo nenasyčené nearomatické heterocyklické zbytky obsahující do 18 kruhových členů, včetně 1 až 4 atomů kyslíku, dusíku nebo síry, s výhodou pěti- nebo šestičlenné heterocyklické zbytky, jako zbytek morfolinylový, piperazinylový, piperidylový, pyrazolinylový, pyrazolidinylový, imidazolidinylový, imidazolinyllový, pyrrolinylový, pyrrolidinylový apod.

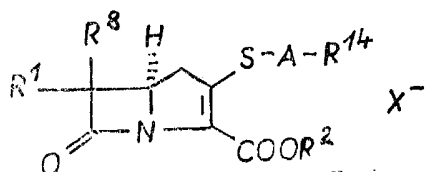
d) Halogeny se míní chlor, brom, fluor a jód, s výhodou chlor nebo brom.

Výrazem „běžná snadno odštěpitelná chránicí skupina karboxylové funkce“ se míní známá esterová skupina, kterou je možno použít k chránění karboxylové funkce během níže popsaných chemických reakcí, a kterou je možno, je-li to žádoucí, odštěpit metodami nezpůsobujícími žádnou významnější destrukce zbývajících částí molekuly, například chemickou nebo enzymatickou hydrolýzou, působením chemických redukčních činidel za mírných podmínek, ozářováním ultrafialovým zářením nebo katalytickou hydrogenací. Jako příklady těchto esterových chránicích skupin se uvádějí skupina benzhydroylová, p-nitrobenzylová, 2-naftylmetylová, allylová, benzylová, trichlorethylová, silylová, jako trimethylsilylová, fenacylová, p-methoxybenzylová, acetoniová, o-nitrobenzylová, 4-pyridylmetylová a alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako skupina metylová, ethylová nebo terc.butylová. Do rozsahu těchto chránicích skupin spadají ty, které se hydrolyzují za fyziologických podmínek, jako skupina pivaloyloxymetylová, acetoxymetylová,

ftalidylová, indanylová a methoxymethylová.

Zvláště výhodnými chránicími skupinami karboxylové funkce jsou p-nitrobenzylová skupina, kterou lze snadno odštěpit katalytickou hydrogenolýzou a allylová skupina, kterou je možno odštěpit reakcí katalyzovanou tetra(trifenylfosfin)paládiem.

Mezi shora zmíněné farmaceuticky upotřebitelné soli náleží netoxické adiční soli s kyselinami, například soli s minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou jodovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou apod., a soli s organickými kyselinami, jako s kyselinou maleinovou, kyselinou octovou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantarovou, kyselinou benzoovou, kyselinou vinnou, kyselinou fumarovou, kyselinou mandlovou, kyselinou askorbovou, kyselinou mléčnou, kyselinou glukonovou a kyselinou jablečnou. Sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve formě adičních solí s kyselinami, je možno znázornit obecným vzorcem



( $R^2$  = vodík nebo chránicí skupina)

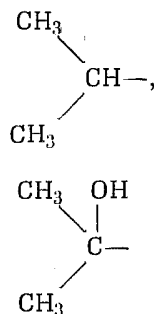
kde  $X^-$  představuje aniont kyseliny. Aniont  $X^-$  je možno volit tak, aby se získala farmaceuticky upotřebitelná sůl pro terapeutickou aplikaci, v případě intermediárních sloučenin obecného vzorce I však může  $X^-$  znamenat rovněž toxický aniont. V takovémto případě je možno tento iont následně odstranit nebo nahradit farmaceuticky upotřebitelným aniontem za vzniku účinného finálního produktu vhodného pro terapeutické použití.

Jsou-li ve zbytku  $R^1$  nebo ve kvarternizovaném zbytku  $R^{14}$  přítomny kyselé nebo zásadité skupiny, mohou sloučeniny podle vynálezu rovněž tvořit na těchto funkčních skupinách vhodné soli s bázemi nebo kyselinami. Jedná se například o adiční soli s kyselinami v případě bazických skupin a o soli s kovy (například se sodíkem, draslíkem, vápníkem a hliníkem), amoniové soli a soli s netoxickými aminy (například s trialkylaminy, prokainem, dibenzylaminem, 1-efenaminem, N-benzyl- $\beta$ -fenethylaminem, N,N'-dibenzylethylenediaminem apod.) v případě kyselých skupin.

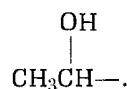
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^2$  představuje atom vodíku, anionický náboj nebo esterovou skupinu hydrolyzovatelnou za fyziologických podmínek, a jejich

farmaceuticky upotřebitelné soli, jsou užitečné jako antibakteriální činidla. Zbývající sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými meziprodukty, které je možno na výše zmíněné biologicky aktivní sloučeniny převést.

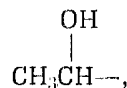
V souhlase s výhodným provedením se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^8$  znamená atom vodíku, a  $R^1$  představuje atom vodíku, ethylovou skupinu, skupinu



nebo

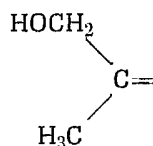


Výhodnými sloučeninami z této podskupiny jsou ty látky, v nichž symbol  $R^1$  znamená skupinu



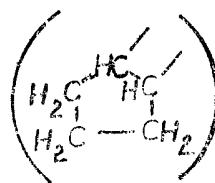
přičemž nejvýhodnější sloučeniny mají absolutní konfiguraci 5R, 6S, 8R.

V souhlase s dalším výhodným provedením zahrnuje vynález sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  a  $R^8$  společně tvoří alkylidenový zbytek vzorce

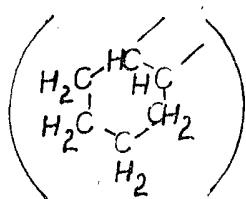


Alkylénovým nebo cykloalkylénovým zbytkem A ve sloučeninách obecného vzorce I může být

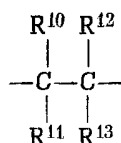
cyklopentýlenový zbytek



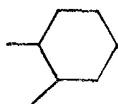
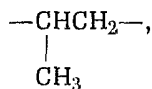
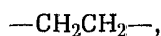
cyklohexylenový zbytek



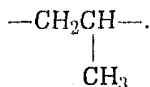
nebo alkylenový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo několika alkylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodnými substituenty ve významu symbolu A jsou cyklopentýlenová skupina, cyklohexylenová skupina nebo alkylenová skupina obecného vzorce



ve kterém  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  a  $R^{13}$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. V soulase s výhodným provedením se jedná o ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek

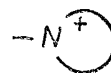


nebo



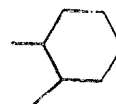
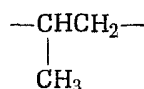
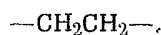
V případě určitých sloučenin obecného vzorce I nesoucích cykloalkylenovou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu ve významu symbolu A může být přítomen jeden nebo několik dalších asymetrických uhlíkových atomů vedoucích k vzniku diastereoisomerů. Vynález zahrnuje směsi těchto diastereoisomerů, jakož i individuální čisté diastereoisomery.

Jednou z výhodných skupin substituentů  $R^{14}$  je možno znázornit obecným vzorcem

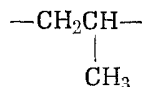


který představuje shora definovaný, popřípadě substituovaný heteroarylový zbytek obsahující alespoň jeden dusíkatý atom v kruhu a navázaný na uhlíkový atom zbytku A prostřednictvím dusíkového atomu v kruhu, za vzniku kvartérní amoniové skupiny.

Výhodnými sloučeninami z výše uvedené skupiny jsou ty látky, v nichž symbol A představuje skupinu

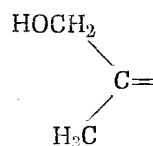


nebo



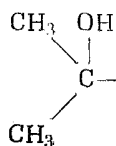
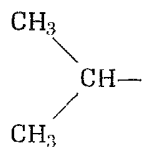
a buď

a)  $R^1$  a  $R^8$  společně tvoří zbytek vzorce

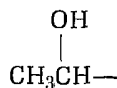


nebo

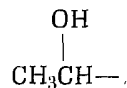
b)  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje atom vodíku, skupinu  $CH_3CH_2-$ ,



nebo

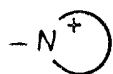


Zvlášť výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž  $R^9$  představuje atom vodíku a  $R^1$  znamená zbytek

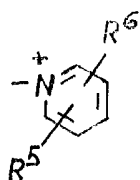


s výhodou sloučeniny mající absolutní konfiguraci 5R, 6S, 8R.

V souhlase se zvlášť výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby těchto sloučenin, v nichž zbytek



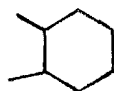
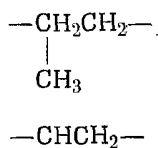
představuje zbytek obecného vzorce



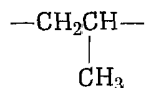
ve kterém

$R^5$  a  $R^6$  nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou hydroxyskupinou, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinu.

Z této podskupiny jsou nejvýhodnější ty sloučeniny, v nichž symbol A znamená skupinu

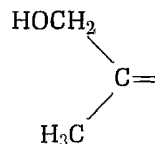


nebo



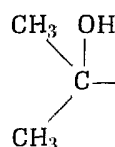
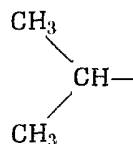
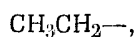
a kde buď

a)  $R^1$  a  $R^8$  společně tvoří seskupení

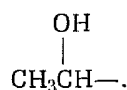


nebo

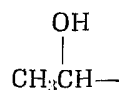
b)  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje zbytek



nebo



Zvlášť výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje zbytek

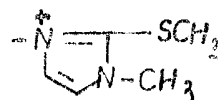


s výhodou pak sloučeniny mající absolutní konfiguraci 5R, 6S, 8R.

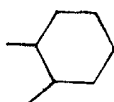
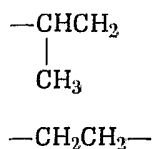
V souhlase s dalším výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby sloučenin, v nichž



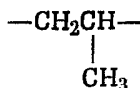
znamená zbytek vzorce



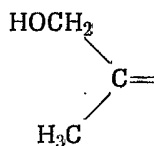
Z této podskupiny sloučenin jsou výhodné ty látky, v nichž A znamená skupinu



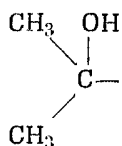
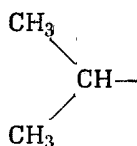
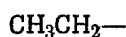
nebo



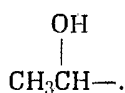
a kde buď

a)  $R^1$  a  $R^2$  společně tvoří skupinu

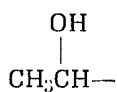
nebo

b)  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje skupinu

nebo

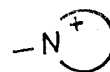


Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje skupinu



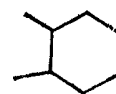
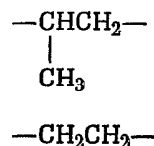
s výhodou pak sloučeniny mající absolutní konfiguraci 5R, 6S, 8R.

V souladu s dalším výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby těchto sloučenin, v nichž

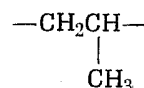


představuje pyridiniový zbytek.

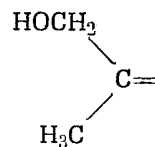
Z této podskupiny látek jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž symbol A představuje skupinu



nebo

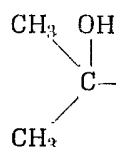
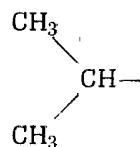
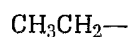


a kde buď

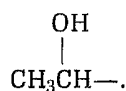
a)  $R^1$  a  $R^8$  společně tvoří skupinu

nebo

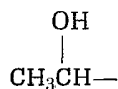
b)  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje atom vodíku, skupinu



nebo

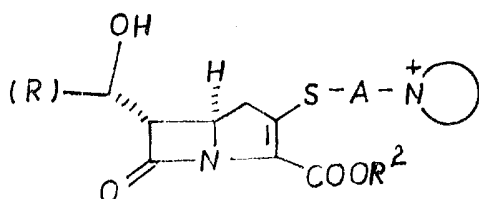


Zvlášť výhodně jsou ty sloučeniny, v nichž  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje skupinu



s výhodou sloučeniny mající absolutní konfiguraci 5R, 6S, 8R.

V soulase s nejvýhodnějším provedením popisuje vynález způsob výroby sloučenin obecného vzorce



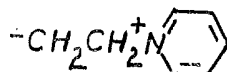
ve kterém

seskupení — A

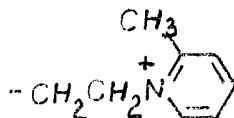


představuje zbytek

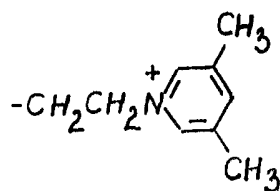
(1)



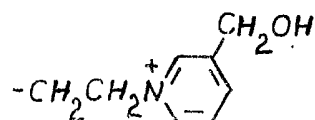
(2)



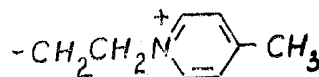
(3)



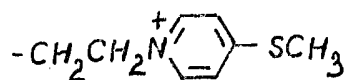
(4)



(5)



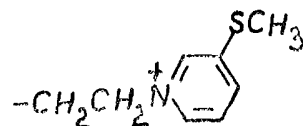
(6)



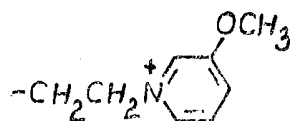
(7)



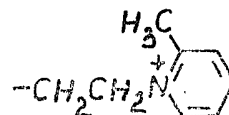
(8)



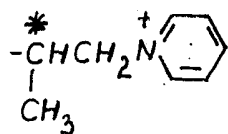
(9)



(10)

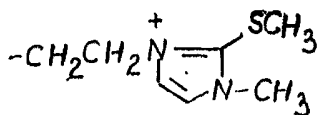


(11)

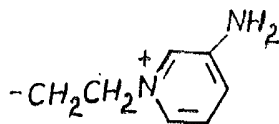


R nebo S diastereoizomery

(12)

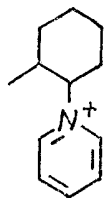


(13)



nebo

(14)

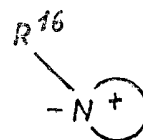


R,R nebo S,S diastereoizomery  
na dvou asymetrických uhlí-  
cích cyklohexylové skupiny

a

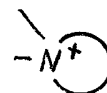
$R^2$  představuje atom vodíku, anionický záporný náboj nebo běžnou snadno odštěpitelnou chránič skupinu karboxylové funkce s tím, že znamená-li  $R^2$  atom vodíku nebo chránič skupinu, je rovněž přítomen vyrovnávající náboj, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

Další skupinu kvarternizovaných substituentů  $R^{14}$  je možno znázornit obecným vzorcem



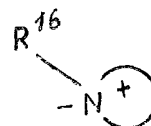
ve kterém

$R^{16}$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbytek

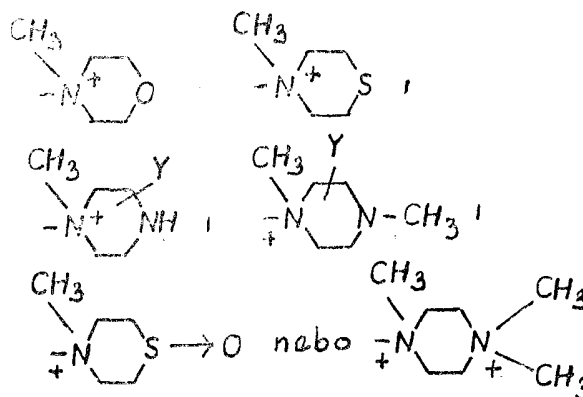


představuje piperazinový, morfolinový, thiomorfolinový nebo thiomorfolin-S-oxidový zbytek, které mohou být substituovány shora uvedeným způsobem.

V souhlase s výhodným provedením popisuje vynález způsob výroby těch sloučenin, v nichž



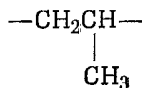
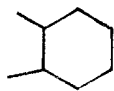
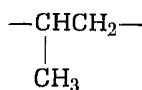
představuje zbytek vzorce



v nichž

Y znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Z této podskupiny jsou výhodné ty látky, v nichž A představuje zbytek

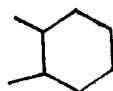
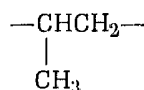
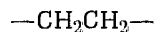


nebo

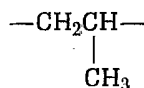


kde

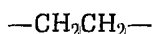
$n$  je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4, ještě výhodnější pak jsou ty látky, v nichž A znamená zbytek



nebo

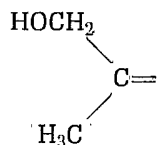


a nejvýhodnější pak jsou ty látky, v nichž A znamená zbytek



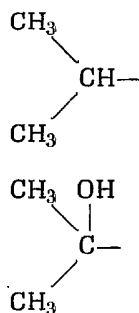
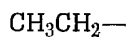
a kde buď

(a)  $R^1$  a  $R^8$  společně tvoří skupinu

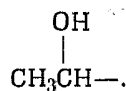


nebo

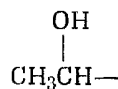
(b)  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje atom vodíku, skupinu



nebo

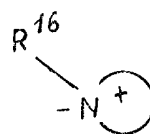


Zvlášť výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje zbytek

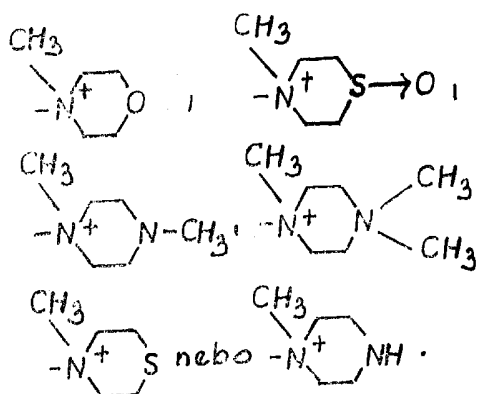


zejména pak sloučeniny s absolutní konfigurací 5R, 6S, 8R.

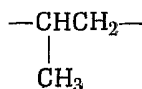
V souladu s ještě výhodnějším provedením popisuje vynález způsob výroby těchto sloučenin, v nichž zbytek

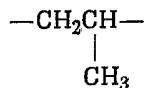
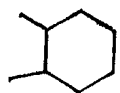


představuje skupinu

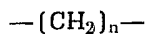


Výhodnými látkami z této výhodné podskupiny jsou ty sloučeniny, v nichž A představuje zbytek



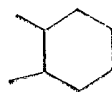
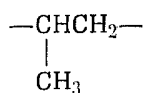
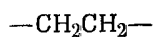


nebo

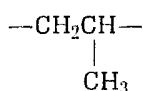


kde

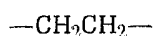
$n$  je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4, výhodnějšími látkami jsou ty sloučeniny, v nichž  $A$  znamená skupinu



nebo

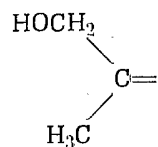


a nejvýhodnějšími pak ty sloučeniny, v nichž  $A$  znamená skupinu



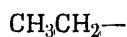
a kde buď

(a)  $R^1$  a  $R^8$  společně tvoří seskupení

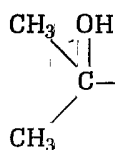
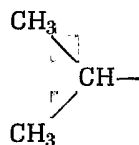


nebo

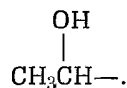
(b)  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje atom vodíku, skupinu



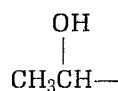
skupinu



nebo

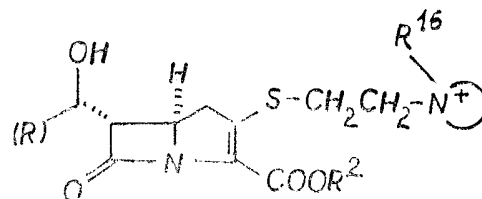


Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž  $R^8$  znamená atom vodíku a  $R^1$  představuje skupinu

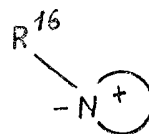


a zejména pak látky s absolutní konfigurací 5R, 6S, 8R.

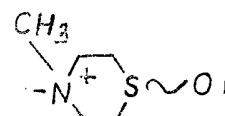
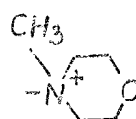
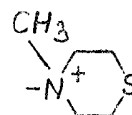
V souladu s nejvýhodnějším provedením zahrnuje vynález způsob výroby sloučenin obecného vzorce



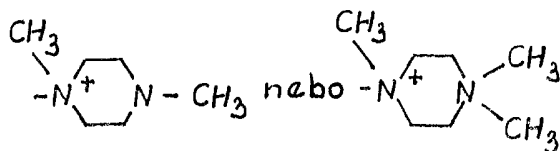
ve kterém seskupení



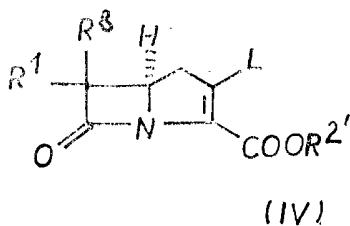
znamená zbytek



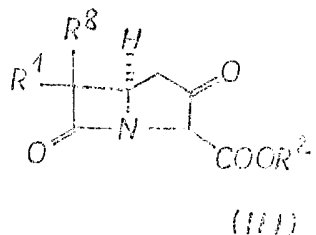
(oba  $\alpha$ - a  $\beta$ -diastereoisomery)



Při práci způsobem podle vynálezu se používají meziprodukty obecného vzorce IV



obecného vzorce IV se obecně vyrábějí in situ reakcí meziprojektu obecného vzorce III



R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> a R<sup>2</sup> mají shora uvedený význam,  
s vhodným acylačním činidlem obecného  
vzorce

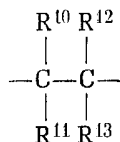
$$R^0-L$$

Při práci způsobem podle vynálezu se karbapenemový meziprodukt obecného vzorce IV podrobí reakci s kvartérním amin-thiolem obecného vzorce VII



ve kterém

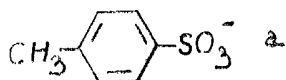
A znamená cyklopentylenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, nejvýhodněji cyklopentylenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce



kde

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  a  $R^{13}$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

$X^-$  představuje vyrovnávající aniont silné kyseliny, jako aniont  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ ,  $CF_3SO_3^-$  nebo



$R^{14}$  znamená shora definovaný aromatický nebo nearomatický heterocyklus obsahující kvarternizovaný dusík.

Tato reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako v acetonitrilu, ve směsi acetonitrilu a dimethylformamidu, v tetrahydrofuranu, ve směsi tetrahydrofuranu a vody, ve směsi acetonitrilu a vody nebo v acetonu, v přítomnosti báze. Charakter této báze nehraje rozhodující úlohu, nejlepších výsledků se však dosahuje při použití nenukleofilní terciární aminové báze, jako diisopropylethylaminu, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu nebo trialkylaminu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, jako triethylaminu, tributylaminu nebo tripropylaminu.

Reakci meziproductu obecného vzorce IV s thiolem obecného vzorce VII je možno provádět v širokém teplotním rozmezí, například při teplotě od  $-15^\circ C$  do teploty místnosti, s výhodou se však pracuje při teplotě zhruba od  $-15^\circ C$  do  $+15^\circ C$ , nejvýhodněji při teplotě okolo  $0^\circ C$ .

Karbapenemový derivát vzniklý reakcí kvartérního aminothioliu obecného vzorce VII s meziproductem obecného vzorce IV bude obsahovat vyrovnávající aniont [například  $(C_6H_5O)_2PO_2^-$ ,  $Cl^-$  nebo aniont obsažený v kvartérním thioliu], který je možno v tomto reakčním stupni nahradit jiným vyrovnávajícím aniontem, například takovým, který je z farmaceutického hlediska vhodnější. Tato substituce se provádí běžným způsobem. Alternativně je možno vy-

rovnávající aniont odstranit v následujícím reakčním stupni spočívajícím v odštěpení chránicí skupiny. Pokud kvarternizovaná karbapenemová sloučenina a vyrovnávající aniont tvoří nerozpustný produkt, může tento produkt okamžitě po svém vzniku z reakční směsi krystalovat a lze jej izolovat v čistém stavu pouhou filtrací.

Po vzniku žádaného karbapenemového produktu je možno chránicí skupinu  $R^{2'}$  karboxylové funkce ve sloučenině obecného vzorce I' popřípadě odštěpit obvyklými postupy, jako solvolýzou, chemickou redukcí nebo hydrogenací. Používá-li se chránicí skupina odštěpitelná katalytickou hydrogenací, jako p-nitrobenzyllová, benzyllová, benzhydrylová nebo 2-naftylmethyllová skupina, je možno na takovýto meziproduct obecného vzorce I' ve vhodném rozpouštědle, jako ve směsi dioxanu, vody a ethanolu, ve směsi tetrahydrofuranu, diethyletheru a tlumivého roztoku, ve směsi tetrahydrofuranu, vodného monohydrogenfosforečnanu draselného a isopropanolu, apod. působit v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládía na uhlí, hydroxidu paladnatého, oxidu platiditého apod., při teplotě od  $0$  do  $50^\circ C$  po dobu zhruba  $0,24$  až  $4$  hodin působit vodíkem za tlaku  $0,1$  až  $0,4$  MPa. Pokud  $R^{2'}$  představuje například o-nitrobenzyllovou skupinu, je možno takovouto skupinu odštěpit rovněž fotolýzou. Takové chránicí skupiny, jako 2,2,2-trichlorethyllovou skupinu, je možno odštěpit mírnou redukcí zinkem. Alkylovou chránicí skupinu lze odštěpit za použití katalyzátoru tvořeného směsí sloučeniny paládía a trifenylofosfinu ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, methylenchloridu nebo diethyletheru. Obdobně je možno jiné běžné chránicí skupiny karboxylové funkce odštěpit metodami známými z dosavadního stavu techniky. Konečně pak, jak je již uvedeno výše, je možno ty sloučeniny obecného vzorce I', v němž  $R^{2'}$  představuje fyziologicky hydrolysovatelný esterový zbytek, jako acetoxymethyllovou skupinu, ftalidyllovou skupinu, indanylovou skupinu, pivaloyloxymethyllovou skupinu, methoxymethyllovou skupinu apod., aplikovat pacientovi přímo, tedy bez odštěpování chránicí skupiny, protože takovéto estery se hydrolyzují in vivo za fyziologických podmínek.

Pokud zbytek  $R^1$  nebo/a  $R^8$ , nebo kvarternizovaný nukleofil  $R^{14}$  navázaný na skupinu A obsahuje funkční skupinu, která může být na závedu zamýšlenému průběhu reakce, je možno tuto funkční skupinu chránit vhodnou chránicí skupinou a tu pak odštěpit za regenerace žádané funkční skupiny. Vhodné chránicí skupiny a postupy k jejich zavádění a odstraňování jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Jako je tomu i v případě jiných  $\beta$ -laktamových antibiotik, je možno sloučeniny obecného vzorce I známými způsoby převá-

dět na farmaceuticky upotřebitelné soli, které jsou pro účely tohoto vynálezu ekvivalentní volným sloučeninám. Tak například je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém  $R^2$  znamená anionický náboj, rozpustit ve vhodném inertním rozpouštědle a k roztoku přidat ekvivalentní množství farmaceuticky upotřebitelné kyseliny. Žádáním adiční sůl s kyselinou je možno izolovat běžným způsobem, například vysrážením rozpouštědlem, lyofilizací apod.

Pokud sloučenina obecného vzorce I obsahuje další bazické nebo kyselé funkční skupiny, je možno analogicky připravovat známými metodami další adiční soli s farmaceuticky upotřebitelnými bázemi a farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami.

Sloučeninu obecného vzorce I, v němž  $R^2$  znamená atom vodíku nebo anionický náboj, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, lze rovněž běžnými postupy převést na odpovídající sloučeninu, ve které  $R^2$  představuje fyziologicky hydrolyzovatelné esterové seskupení, nebo sloučeninu obecného vzorce I, v němž  $R^2$  znamená běžnou chránicí skupinu karboxylové funkce, je možno převést na odpovídající sloučeninu, ve které  $R^2$  představuje atom vodíku, anionický náboj nebo fyziologicky hydrolyzovatelné esterové seskupení, nebo na její farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Způsob výroby výchozích thiolů shora uvedeného obecného vzorce II je předmětem našeho souvisejícího československého patentového spisu AO č. 256 686.

Karbapenemové deriváty obecného vzorce I, v němž  $R^2$  znamená atom vodíku, anionický náboj nebo fyziologicky hydrolyzovatelnou chránicí skupinu karboxylové funkce, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, jsou účinnými antibiotiky působícími proti různým gram pozitivním a gram negativním bakteriím a lze je používat například jako přísady do krmiva pro zvířata k stimulaci růstu, jako konzervační prostředky pro potraviny a krmiva, jako baktericidy pro průmyslové aplikace, například do nátěrových hmot na bázi vody a do bílých vod z papírenských strojů k inhibici růstu škodlivých bakterií, a jako desinfekční prostředky k ničení nebo inhibici růstu škodlivých bakterií na zdravotnickém a zubolékařském zařízení. Popisované sloučeniny jsou však vhodné zejména k léčbě infekčních chorob člověka a jiných živočichů, způsobovaných gram pozitivními a gram negativními bakteriemi.

Farmaceuticky účinné sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat samotné nebo je lze upravovat na farmaceutické prostředky obsahující kromě aktivní karbapenemové složky ještě farmaceuticky upotřebitelný nosič nebo ředidlo. Zmíněné látky je možno aplikovat řadou cest, z nichž mají zásadní význam aplikace orální, místní nebo parenterální (intravenózní nebo intramuskulární injekce).

Farmaceutické prostředky mohou být v pevné formě (jako ve formě kapslí, tablet, prášků apod.) nebo v kapalně formě (jako ve formě roztoků, suspenzí či emulzí). Prostředky pro injekční aplikaci, které představují výhodné preparáty, je možno připravovat v jednotkových dávkovacích formách v ampulích nebo v zásobnících obsahujících několikanásobek jednotkové dávky, a mohou obsahovat pomocné látky, jako suspendační činidla, stabilizátory, a dispergátory. Tyto prostředky mohou být ve formě vhodné k okamžitému použití nebo v práškové formě, která se při aplikaci rekonstituuje vhodným nosným prostředím, jako sterilní vodou.

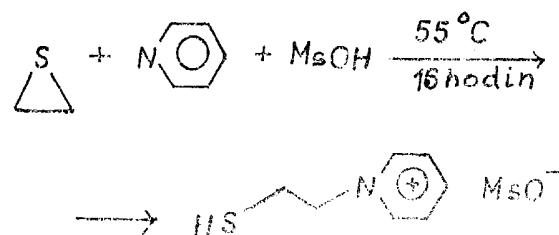
Používané dávkování závisí do značné míry na příslušné účinné látce, na charakteru lékové formy, na způsobu podání, na stavu pacienta, na místě infekce a na potíraném organismu. Výběr odpovídající výhodné dávky a způsobu aplikace je ovšem věcí ošetřujícího lékaře, obecně však lze říci, že sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat savci vyžadujícímu ošetření v množství zhruba od 5 do 200 mg/kg/den. Celková denní dávka se obecně aplikuje v několika dílčích dávkách, například třikrát až čtyřikrát denně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad 1

Příprava 3-[2-(1-pyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

A. 1-(2-merkaptoethyl)pyridinium-methansulfonát



(Ms = methansulfonyl)

K suspenzi pyridinium-methansulfonátu v pyridinu, připravené za chlazení přikapáním 1,95 ml (0,03 mol) methansulfonové kyseliny k 8,0 ml (0,099 mol) pyridinu, se přidá 1,96 ml (0,033 mol) ethylensulfidu. Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě 55 °C a pak se za sníženého tlaku zahustí na hustý sirup, který se smísí s několika mililitry vody. Vzniklý roztok se nanesou na kolonu (40 × 16 cm)  $\mu$ -bondapak

C-18 a kolona se vymývá vodou. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 6,5 g (91 proc.) bezbarvého sirupovitého produktu.

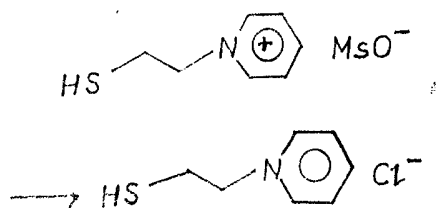
IČ (film):  $\nu_{\max}$

2 300—2 600 (široký pás, SH),  
1 635 (pyridiniový zbytek),  
1 490, 1 200 (sulfonátový zbytek),

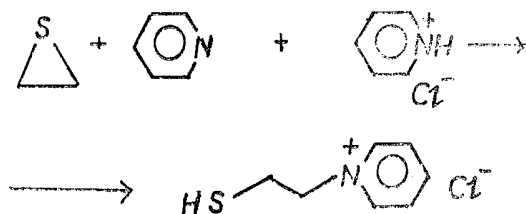
1 068, 1 060, 1 045, 791, 780  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$ ):

2,32 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
2,61, 2,70, 2,73, 2,82 (1H, část B systému  $\text{A}_2\text{B}$ , SH),  
3,07 (2H, multiplet [s  $\text{D}_2\text{O}$  3,08 (2H, tri-



Vodný roztok 9,4 g (0,04 mol) surového 1-(2-merkaptoethyl)pyridinium-methansulfonátu se nanese na sloupec (2,5 × 41 cm) iontoměniče permutit S-1 ( $\text{Cl}^-$ ). Sloupec se vymývá vodou rychlostí 0,5 ml za minutu, příslušné frakce se spojí a lyofilizují se. Získá se 7,0 g (100 %) nažloutlého sirupovitého produktu, který se bez dalšího čištění používá v následujícím reakčním stupni.



K 5,6 ml (70 mmol) pyridinu, ochlazeného v ledu, se přidá 4,05 g (35 mmol) pyridin-hydrochloridu a 2,1 ml (35 mmol) ethylensulfidu. Směs se zahřeje na 65 °C a 75 minut se míchá, přičemž přejde na dvoufázový systém. Lehčí fáze se odstraní, olejovitý zbytek se promyje pětkrát vždy 10 ml etheru a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá

plet,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ ],  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
4,76 (2H, triplet,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
8,19 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
8,6 (1H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku),  
9,08 (2H, dvojitý dublet,  $J = 6,8 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,4 \text{ Hz}$ , Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

206 ( $\epsilon$  5 230),  
258 ( $\epsilon$  3 760) nm.

Metoda A

B. 1-(2-merkaptoethyl)pyridinium-chlorid

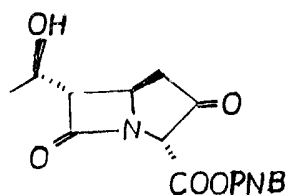
$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$ ):

3,22 (2H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
4,88 (multiplet,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
8,18 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
8,7 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),  
9,0 ppm (2H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku).

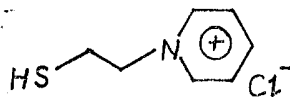
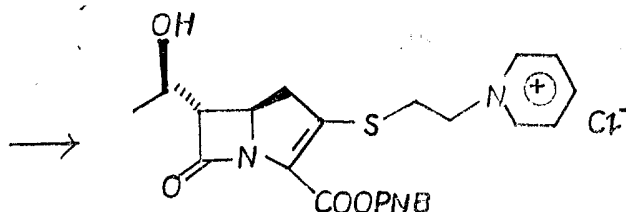
Metoda B

se sloučenina uvedená v názvu (výtěžek 90 až 100 %), která se bez dalšího čištění používá v následujícím reakčním stupni.

C. p-nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karbonylát-chlorid

1)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 2)  $\text{ClP}(\text{OPh})_2$ 

3)

4)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 

(PNB = p-nitrobenzyl)

Et = ethyl

iPr = isopropyl)

Roztok 6,09 g (17,5 mmol) p-nitrobenzyl-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu ve 20 mililitrech acetonitrilu se pod dusíkem ochladí na +5 °C a postupně se k němu přidá 3,65 ml (21,0 mmol) diisopropylethylaminu a 4,34 ml (21,0 mmol) difenylchlorfosfátu. Výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě 5 °C, pak se ochladí na -5 °C, přidá se k ní nejprve roztok 4,3 g (24 mmol) surového 1-(2-merkptoethyl)pyridinium-chloridu v 1,0 ml N,N-dimethylformamidu, a pak se k ní přikape 3,65 ml (21,0 mmol) diisopropylethylaminu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se ochladí na -30 °C a míchá se ještě dalších 15 minut. Pevný materiál se odfiltruje a promyje se studeným (-30 °C) acetonitrilem. Získá se 5,77 g (65 %) žádaného produktu.

IČ (nujol):  $\nu_{\text{max}}$ 

3 300 (OH),

1 775 (C=O β-laktamu),

1 690 (C=O p-nitrobenzylesteru),

1 630 (pyridiniový zbytek),

1 605 (fenyl p-nitrobenzylesteru),

1 515 ( $\text{NO}_2$ ),1 335  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). $^1\text{H}$ -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):1,17 (3H, dublet,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),3,2—3,75 (5H, H-4, H-6,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),3,75—4,5 (2H, H-5,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),4,92 (2H, široký triplet,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),5,18 (1H, dublet,  $J = 4,9$  Hz, OH),5,37 (střed AB-kvartetu,  $J_{a,b} = 14,2$  Hz,  $\text{CH}_2$  p-nitrobenzylvého zbytku),7,69 (2H, dublet,  $J = 8,7$  Hz, Ho p-nitrobenzylvého zbytku),8,24 (dublet,  $J = 8,7$  Hz, Hm p-nitrobenzylvého zbytku),

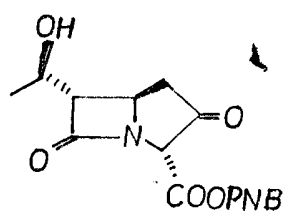
8,0—8,4 (4H, Hm p-nitrobenzylvého zbytku, Hm pyridiniového zbytku),

8,66 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),

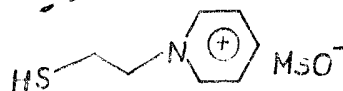
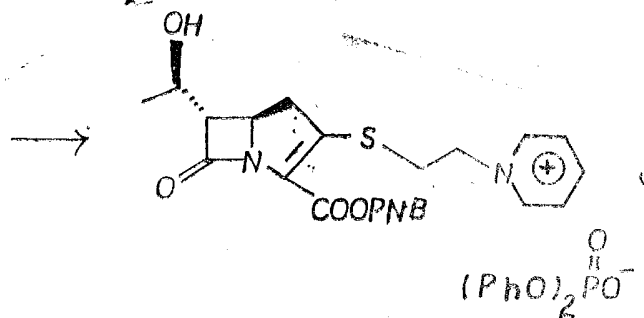
9,17 (2H, široký dublet,  $J = 5,5$  Hz, Ho pyridiniového zbytku).

Filtrát se spojí s promývacími kapalina-mi a směs se zředí 150 ml etheru. Kapalina nad usazeninou se oddekantuje a pryskyřič-natý zbytek se rozpustí ve 40 ml vody, kte-rá obsahuje dostatečné množství acetonitri-lu k rozpuštění všeho pevného materiálu. Roztok se nanese na kolonu (3 × 10 cm)  $\mu$ -bondapak C-18, která se vymývá nejpr-ve 150 ml směsí 10 % acetonitrilu a 90 % vody a pak 100 ml směsí 50 % acetonitrilu a 50 % vody. Příslušné frakce se spojí, ace-tonitril se odpaří ve vakuu a odparek se lyofilizuje. Získá se nažloutlý práškový pro-dukt. NMR spektrum tohoto produktu svěd-čí o přítomnosti sloučeniny uvedené v náz-vu, ve směsi s difenylfosfátem p-nitroben-zyl-3-[2-(1-pyridinium)ethylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]-hept-2-en-2-karboxylátu (2 : 1). Práškový produkt se rozpustí v minimálním množství vody a prolíje se sloupcem (1,5 × 21 cm) permutitu S-1 ( $\text{Cl}^-$ ) za použití vody jako elučního činidla. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 1,8 g (20 %) sloučeniny u-vedené v názvu.

D. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)ethylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

1)  $\text{Net}(\text{iPr})_2$ 2)  $\text{ClP}(\text{OPh})_2$ 

3)

4)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 

Roztok 0,174 g {0,50 mmol} p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu ve 2 mililitrech acetonitrilu se v dusíkové atmosféře ochladí na 0 °C a postupně se k němu přidá 0,105 ml {0,60 mmol} diisopropylethylaminu a 0,124 ml {0,60 mmol} difenyl-chlorfosfátu. Výsledný roztok se 30 minut míchá při teplotě 0 °C a pak se k němu postupně přidá roztok 0,170 g {0,72 mmol} 1-(2-merkaptóethyl)pyridinium-methansulfonátu v 0,6 ml acetonitrilu a 0,105 ml {0,60 mmol} diisopropylethylaminu. Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 7 ml studené vody [0 °C] a nalije se na sloupec {1,5 × 6,4 cm} adsorbentu  $\mu$ -bondapak C-18. Sloupec se vymývá směsí acetonitrilu {25 až 50 %} ve vodě {75 až 50 %}. Příslušné frakce se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a odparek se lyofilizuje. Získá se 0,33 g {92 %} nažloutlého práškového produktu.

IČ {KBr-technika}:  $\nu_{\text{max}}$ 

3 600—3 000 {OH},

1 765 {C=O  $\beta$ -laktamu},

1 690 {C=O p-nitrobenzylesteru},

1 625 {pyridiniový zbytek},

1 585 {fenyl},

1 510 {NO<sub>2</sub>},1 330 {NO<sub>2</sub>},885 cm<sup>-1</sup> {NO<sub>2</sub>}.

<sup>1</sup>H-NMR {perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm}:

1,16 {3H, dublet, J = 6,2 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH},4,87 {2H, široký triplet, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>S},5,37 {střed AB-kvartetu, J<sub>a,b</sub> = 14,3 Hz, CH<sub>2</sub> p-nitrobenzylového zbytku},

6,7—7,5 {fenyl},

7,68 {dublet, J = 8,8 Hz, Ho p-nitrobenzylového zbytku},

8,23 {dublet, J = 8,8 Hz, Hm p-nitrobenzylového zbytku},

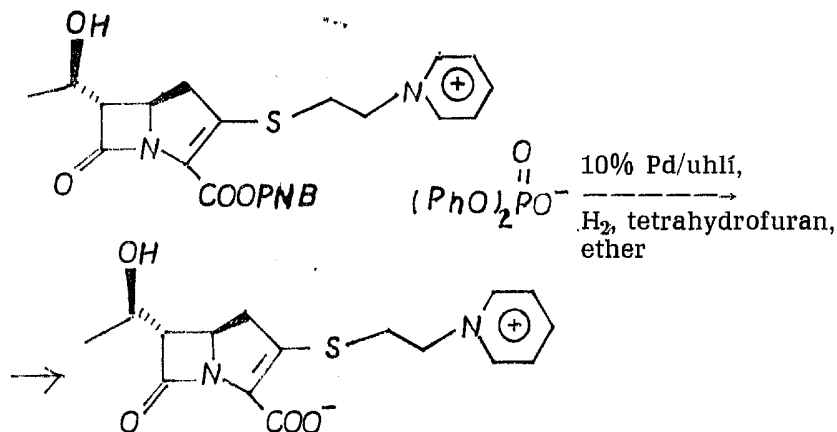
8,0—8,3 {multiplet, Hm pyridiniového zbytku},

8,4—8,8 {1H, Hp pyridiniového zbytku},

9,09 {2H, dvojitý dublet, J = 6,7 Hz, J = 1,3 Hz, Ho pyridiniového zbytku}.

E. 3-[2-[1-pyridinium]ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát

## Metoda A

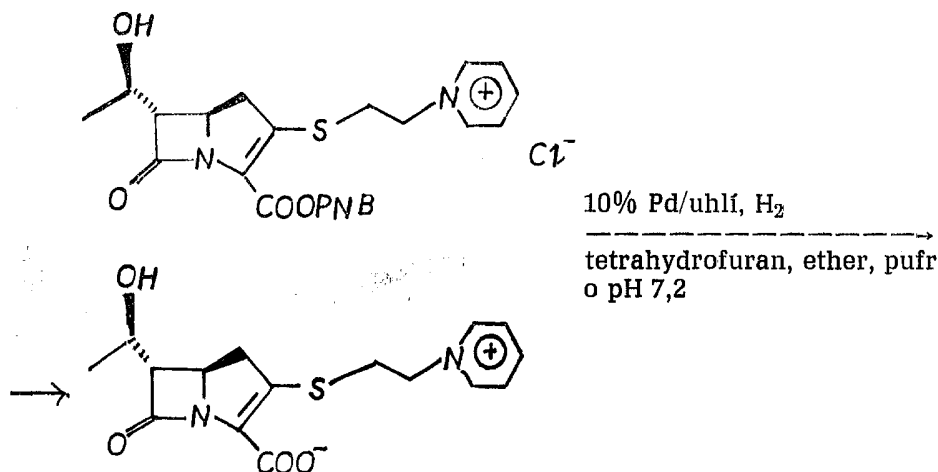


K roztoku 0,16 g [0,22 mmol] difenylfosfátu p-nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 10 mililitrech vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 10 ml etheru, 16 ml 0,05M pufru o pH 7,4 na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného a 0,16 g 10% paládía na uhlí. Výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje při teplotě 25 °C za tlaku 0,28 MPa. Fáze se oddělí a organická fáze se extrahuje dvakrát vždy 3 ml vody. Vodné roztoky se spojí, promyjí se dvakrát vždy 10 ml etheru a nanesou se na kolonu (1,5  $\times$  6,2 cm)  $\mu$ -bondapak C-18 (po odstranění posledních stop organických rozpouštědel odpařením ve vakuu).

Kolona se vymývá vodou a příslušné frakce se lyofilizují. Získá se 0,062 g (84 %) nažlutého práškového produktu.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$   
 3 700–3 000 (OH),  
 1 755 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 630 (pyridiniový zbytek),  
 1 590  $\text{cm}^{-1}$  (karboxylát).

## Metoda B



$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 1,22 (3H, dublet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),  
 2,92 (dublet,  $J = 9,1$  Hz, H-4),  
 2,97 (dublet,  $J = 9,1$  Hz, H-4),  
 3,20 (dvojitý dublet,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 6,1$  Hz, H-6),  
 3,44 (triplet,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
 3,93 (dvojitý dublet,  $J = 9,1$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, H-5),  
 4,82 (triplet,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 8,04 (multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,5 (multiplet, Hp pyridiniového zbytku),  
 8,82 (dvojitý dublet,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, Ho pyridiniového zbytku).

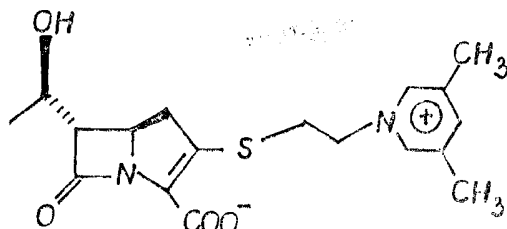
UV (voda):  $\lambda_{\text{max}}$   
 259 ( $\epsilon$  5 800),  
 296 ( $\epsilon$  7 030) nm.

$\tau_{1/2} = 13,5$  hodin (měřeno v koncentraci  $10^{-4}$  M ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při 36,8 °C).

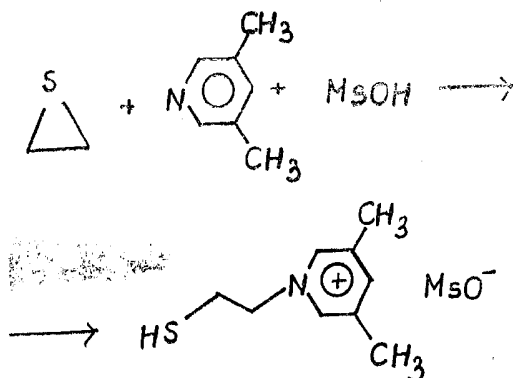
K roztoku 5,77 g (11,4 mmol) chloridu p-nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 170 ml 0,2M pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) se přidá 30 ml tetrahydrofuranu, 30 mililitrů etheru a 5,7 g 10% paládia na uhlí. Výsledná směs se 1 hodinu hydrogeneuje při teplotě 22 °C za tlaku 0,28 MPa a pak se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Pomocný filtrační prostředek se promyje dvakrát vždy 15 ml vody, filtrát se spojí s promývacími kapalinami, a směs se zředí 100 mililitry etheru. Vodná fáze se oddělí, promyje se třikrát vždy 100 ml etheru a nanese se na kolonu (4,5  $\times$  20 cm)  $\mu$ -bondapak C-18 (po odstranění organických rozpouštědel odpařením ve vakuu). Elucí kolony nejprve vodou a pak 1% vodným acetonitrilem a po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 2,48 g (65 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku. Analytická data tohoto produktu odpovídají údajům uvedeným pro sloučeninu připravenou podle metody A.

#### Příklad 2

Příprava 3-[2-(1-/3,5-dimethylpyridinium/)-ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



#### A. 1-(2-merkaptetoethyl)-3,5-dimethylpyridinium-methansulfonát



K suspenzi 3,5-lutidinium-methansulfonátu ve 3,5-lutidinu, připravené přidáním 0,65 mililitrů (0,010 mol) methansulfonové kyseliny k 2,51 ml (0,022 mol) studeného 3,5-lutidinu, se přidá 0,655 ml (0,011 mol) ethylensulfidu. Výsledná směs se v dusíkové atmosféře 24 hodiny míchá při teplotě 55 stupňů Celsia, pak se ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody a 5 ml etheru. Organická vrstva se oddělí a vodný roztok se promyje šestkrát vždy 4 ml etheru. Zbytky etheru se odstraní odpařením ve vakuu a vodný roztok se nanese na kolonu (2,5  $\times$  6,0 cm)  $\mu$ -bondapak C-18, která se vymývá vodou. Lyofilizací odpovídajících frakcí se získá 2,4 g (91 %) bezbarvého sirupovitého produktu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$

2 520 (SH),  
1 628 (pyridiniový zbytek),  
1 600, 1 495, 1 325, 1 305, 1 283, 1 200 (sulfonát),  
1 040, 938, 765, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

2,31 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
2,47 (6H, singlet,  $\text{CH}_3$  na pyridiniovém zbytku),  
2,57, 2,66, 2,69, 2,78 (1H, část B systému  $A_{\text{B}}$ , SH),  
3,06 (2H, multiplet [s přidáním deuteriumoxidem (2H, triplet,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ )],  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
4,65 (2H, triplet,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
8,34 (1H, singlet, Hp pyridiniového zbytku),  
8,79 (2H, singlet, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
271 [ $\epsilon$  4 860] nm.

Analýza: pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

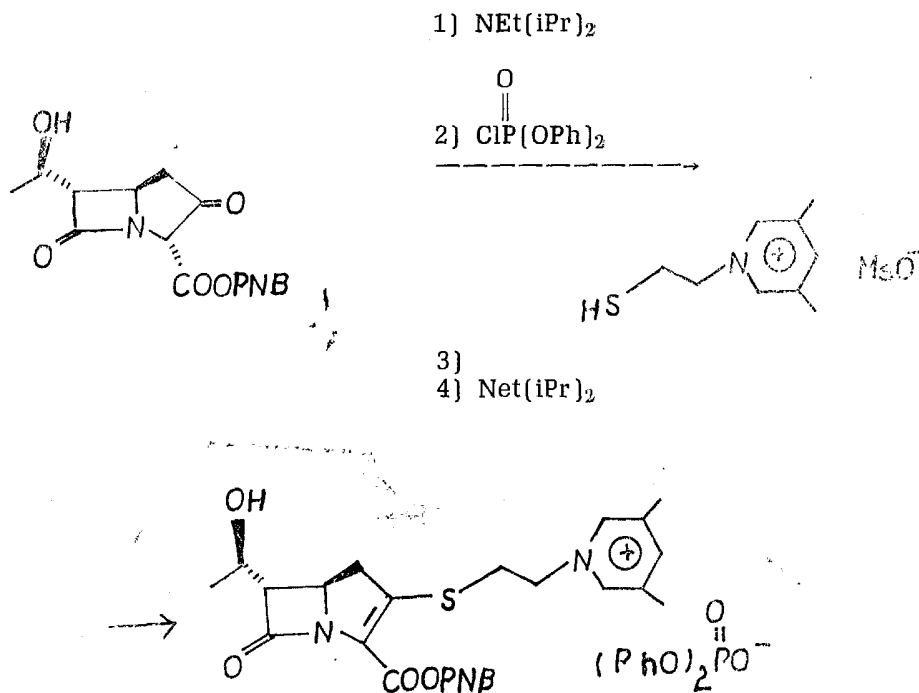
vypočteno:

44,09 % C, 6,66 % H, 5,14 % N, 23,54 % S,

nalezeno:

44,26 % C, 6,49 % H, 5,17 % N, 24,18 % S.

#### B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-3-[2-(1-/3,5-dimethylpyridinium/)-ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



K roztoku 0,523 g [1,50 mmol] p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo-[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 6,0 ml acetonitrilu, ochlazenému na 0 °C se v dusíkové atmosféře přidá nejprve 0,314 mililitru (1,8 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,373 ml (1,8 mmol) difenylchlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá a pak se k ní postupně přidá roztok 0,493 g (1,87 mmol) 1-(2-merkptoethyl)-3,5-dimethylpyridinium-methansulfonátu v 1,9 ml acetonitrilu a 0,314 ml (1,8 mmol) diisopropylethylaminu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 26 ml studené vody (0 °C) a nanese se na kolonu (7,0  $\times$  3,5 cm)  $\mu$ -bondapak C—18. Kolona se vymývá směsí 25 až 50 % acetonitrilu a 75 až 50 % vody, příslušné frakce se spojí a lyofilizují se. Získá se 1,01 gramu (90 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\lambda_{\text{max}}$   
 3 700—3 100 (OH),  
 1 778 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 700 (C=O p-nitrobenzylesteru),  
 1 635 (pyridiniový zbytek),  
 1 595 (fenyl),  
 1 521 (NO<sub>2</sub>),  
 1 335 (NO<sub>2</sub>),  
 895 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 1,16 (3H, dublet, J = 6,1 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH),  
 2,43 (singlet, CH<sub>3</sub> na pyridiniovém zbytku),  
 4,75 (2H, multiplet, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
 5,38 (střed AB-kvartetu, J<sub>a,b</sub> = 14,3 Hz, CH<sub>2</sub> p-nitrobenzyllového zbytku),  
 6,6—7,5 (10H, multiplet, fenyl),  
 7,70 (2H, dublet, J = 8,7 Hz, Ho p-nitrobenzyllového zbytku),  
 8,0—8,5 (3H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku, Hm p-nitrobenzyllového zbytku),  
 8,82 (2H, singlet, Ho pyridiniového zbytku).

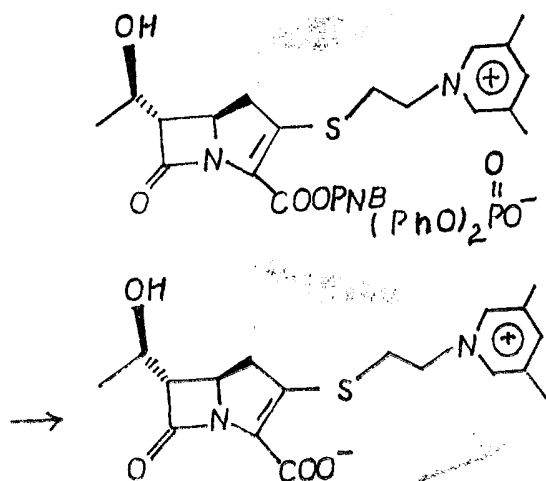
UV (voda):  $\lambda_{\text{max}}$   
 270 ( $\epsilon$  11 570),  
 306 ( $\epsilon$  7 343) nm.

Analýza: pro C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>SP · H<sub>2</sub>O

vypočteno:  
 58,03 % C, 5,26 % H, 5,48 % N, 4,18 % S,

nalezeno:  
 57,98 % C, 5,05 % H, 5,22 % N, 4,34 % S.

C. 3-[2-(1-/3,5-dimethylpyridinium/)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát

10% Pd/uhlí, H<sub>2</sub>

tetrahydrofuran, ether, pufr

K roztoku 0,600 g (0,80 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-3-[2-(1-/3,5-dimethylpyridinium)/ethylthio]-6- $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 36 ml tetrahydrofuranu se přidá 36 ml etheru, 44 ml 0,05M pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,4) a 0,60 g 10% paládia na uhlí. Výsledná směs se 1,25 hodiny hydrogenuje při teplotě 23 °C za tlaku 0,28 MPa, organická vrstva se oddělí a extrahuje se dvakrát vždy 5 ml pufru. Vodné vrstvy se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemelinu, pomocný filtrační prostředek se promyje 40 ml etheru, ve vakuu se zbaví posledních stop organických rozpouštědel a nanese se na kolonu (2,5  $\times$  10,0 cm)  $\mu$ -bondapak C-18. Elucí kolony vodou a lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,186 g (64 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 3 700–3 100 (OH),  
 1 760 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 595 cm<sup>-1</sup> (karboxylát).

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 1,21 (3H, dublet, J = 6,3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH),  
 2,45 (6H, singlet, CH<sub>3</sub> na pyridiniovém zbytku),  
 2,81 (dublet, J = 9,2 Hz, H-4),  
 2,96 (dublet, J = 9,2 Hz, H-4),  
 3,22 (dvojitý dublet, J = 2,6 Hz, J = 6,2 Hz, H-6),  
 3,40 (triplet, J = 6,2 Hz, CH<sub>2</sub>S),  
 3,84 (dvojitý dublet, J = 9,2 Hz, J = 2,6 Hz, H-5),  
 4,15 (multiplet, CH<sub>3</sub>CHOH),  
 4,71 (triplet, J = 6,2 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
 8,21 (1H, singlet, H<sub>p</sub> pyridiniového zbytku),  
 8,46 (2H, singlet, H<sub>o</sub> pyridiniového zbytku).

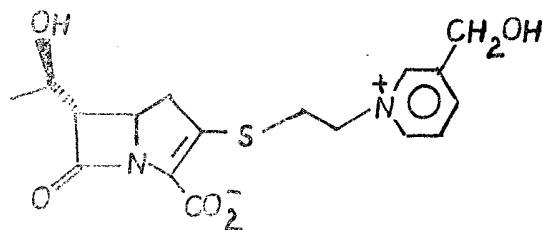
UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 279 ( $\epsilon$  8 345),  
 296 ( $\epsilon$  7 714) nm.

$[\alpha]_D^{23} = +40,7^\circ$  (c = 0,53, voda).

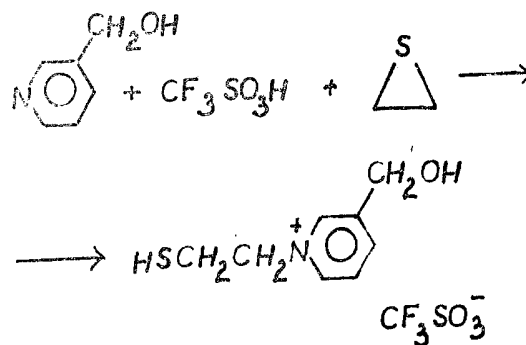
$\tau_{1/2} = 16,9$  hodiny (měřeno při koncentraci 10<sup>-4</sup> M ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při teplotě 36,8 °C).

## Příklad 3

Příprava (5R,6S)-3-[[2-/3-hydroxymethylpyridinio/ethyl]thio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



## A. 3-hydroxymethyl-1-(2-merkaptetoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonát

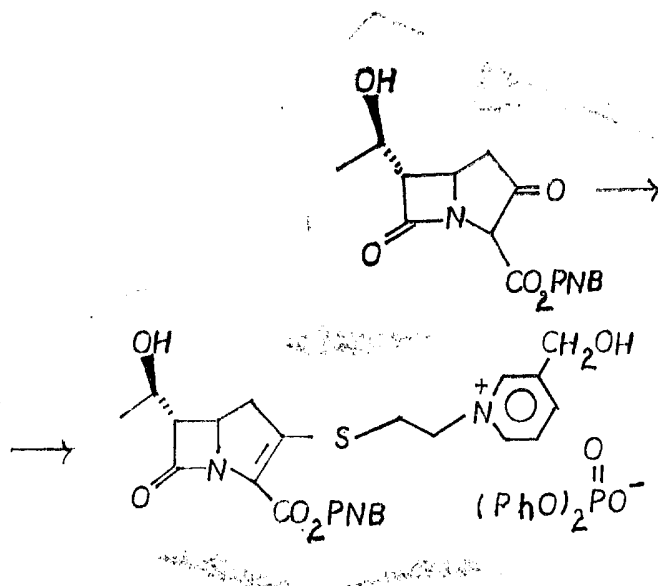


K 2,91 ml (0,030 mol) 3-pyridinmethanolu se přikape nejprve 1,327 ml (0,015 mol) trifluormethansulfonové kyseliny a pak 0,89 mililitru (0,015 mol) ethylensulfidu. Výsledná homogenní směs se 20 hodin zahřívá pod dusíkem na olejové lázni na teplotu 50 až 70 °C, pak se vyjme 15 ml vody a etxrahuje se pětkrát vždy 5 ml dichlormethanu. Vodná fáze se zahustí ve vakuu a zbytek se nanese na kolonu s reversní fází ( $C_{18}$ ). Elucí kolony vodou a odpařením příslušných frakcí se získá světle žlutý olejovitý materiál, který po nové chromatografii poskytne téměř bezbarvý olej. Po vysušení ve vakuu nad oxidem fosforečným se získá 4,50 g (94 %) produktu ve formě viskózního oleje.

IC (film):  $\nu_{\max}$   
3 450 (s, OH),  
2 560 (w, SH)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
9,10—8,05 (multiplet, 4H, aromatické protony),  
5,01 (triplet,  $J = 5,5$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ ),  
4,93 (singlet, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ),  
4,43 (široký singlet, 1H,  $-\text{OH}$ ),  
3,43—3,18 (multiplet, 2H,  $\text{S-CH}_2$ ),  
2,34—2,10 (multiplet, 1H, SH).

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-hydroxymethylpyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

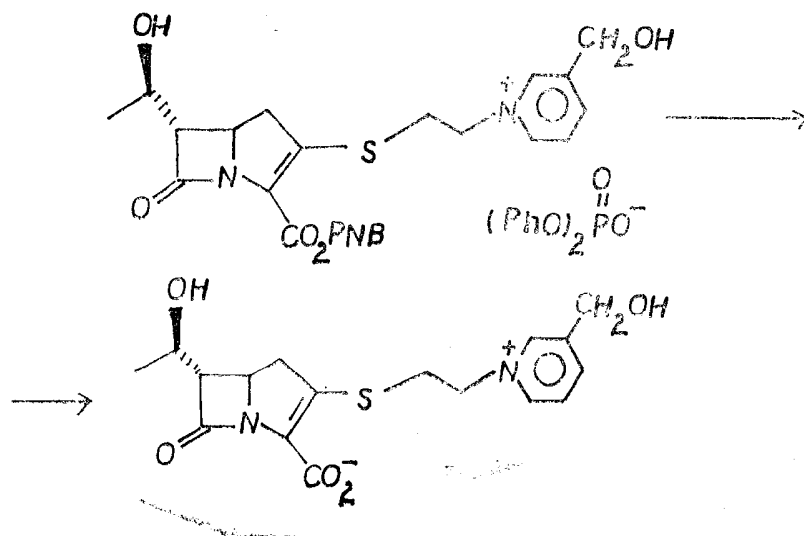


K roztoku 0,174 g (0,50 mmol) p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu ve 2 ml suchého acetonitrilu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přidá 0,096 ml (0,55 mmol) diisopropylethylaminu. Po přikapání 0,114 ml (0,55 mmol) difenyl-chlorfosfátu se reakční směs 30 minut míchá při teplotě 0 °C, načež se k ní přidá nejprve roztok 0,223 g (0,70 mmol) 3-hydroxymethyl-1-(2-merkptoethyl)pyridinium-trifluormethansulfonátu v 0,50 ml acetonitrilu a potom 0,122 ml (0,70 mmol) diisopropylethylaminu. Reakční směs se nechá 30 minut reagovat při teplotě 0 °C, pak se zahustí ve vakuu a zbylý žlutý pryskyřičnatý zbytek se vyjme vodou, přičemž k jeho rozpuštění se přidá potřebné množství acetonitrilu. Výsledný roztok se nanese na kolonu s reversní fází ( $C_{18}$ ), která se vymývá 15% vodným acetonitrilem. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,305 g (81 %) produktu ve formě béžově zbarvené pevné látky.

IC (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 420 (široký signál, OH),  
1 775 ( $\text{C=O}$   $\beta$ -laktamového zbytku),  
1 695 ( $-\text{CO}_2\text{PNB}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
9,44—7,72 (multiplet, 8H, aromatické protony),  
7,22—6,91 (multiplet, 10H, difenylfosfát),  
5,53, 5,27 (AB-kvartet,  $J = 14$  Hz, 2H, benzylová skupina),  
5,04 (triplet,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ ),  
4,75 (singlet, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  
4,5—3,1 (multiplet, 8H), 1,21 (dublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-hydroxymethylpyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 0,145 g (0,194 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-[5R,6S]-3-[2-(3-hydroxymethylpyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 10 ml tetrahydrofuranu obsahujícího 5 kapek vody se přidá 6,0 ml 0,05M fosfátového pufru (pH 7,4), 0,145 g 10% paládía na uhlí a 10 ml etheru. Směs se 1 hodinu hydrogenuje v Parroově aparatuře za tlaku 0,28 MPa a pak se zfiltruje přes vrstvu křemelinu. Filtrační koláč se promyje malým množstvím vody a etheru, vodná fáze se oddělí a třikrát se extrahuje etherem. Vodný roztok se ochladí na 0 °C a jeho pH se pufrém o pH 7,4 upraví na hodnotu 7,0. Zbylé těkavé podíly se odpaří ve vakuu a vodný roztok se nanesse na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>), která se vymývá vodou. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 36 mg (51 %) produktu ve formě světle žluté pevné látky.

Po dalším vyčištění vysokotlakou kapalinovou chromatografií na reversní fázi se získá 31 mg (41 %) produktu ve formě pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 300 (široký signál, OH),

1 755 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 590 cm<sup>-1</sup> ( $\text{---CO}_2^-$ ).

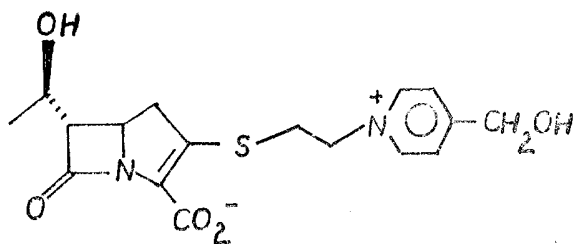
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
8,78—7,94 (multiplet, 4H, aromatické protony),  
4,83 (triplet, J = 6,0 Hz, 2H, N—CH<sub>2</sub>),  
4,83 (singlet, 2H, CH<sub>2</sub>OH),  
4,16 (dublet kvartetů, J = J' = 6,2 Hz, 1H, H-1'),  
3,98 (dublet tripletů, J = 9,1 Hz, J' = 2,6 Hz, 1H, H-5),  
3,75—3,20 (multiplet, 3H),  
3,20—2,65 (multiplet, 2H),  
1,22 (dublet, J = 6,4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
294 ( $\epsilon$  7 614),  
286 ( $\epsilon$  6 936) nm.

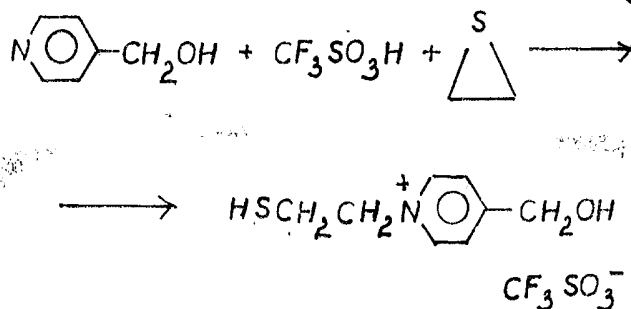
$\tau_{1/2}$  = 14,0 hodin (pH 7,4, 36,8 °C).

#### Příklad 4

Příprava [5R,6S]-3-[2-(4-hydroxymethylpyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



## A. 4-hydroxymethyl-1-(2-merkптоethyl) pyridinium-trifluormethansulfonát

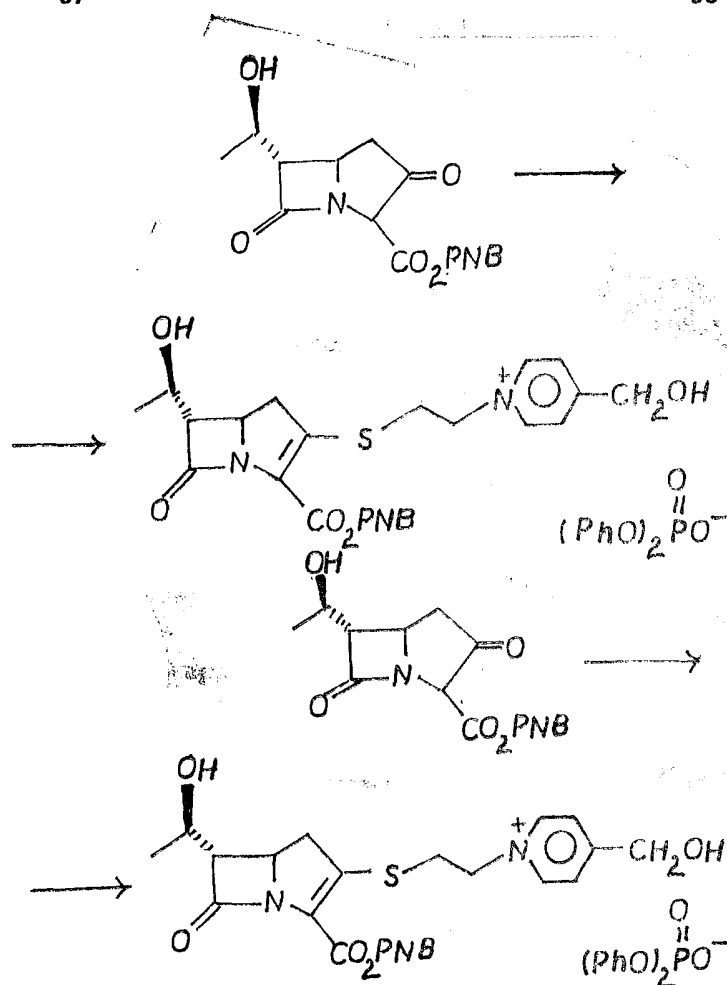


K roztoku 1,635 g (0,015 mol) 4-pyridinmethanolu v 10 ml dichlormethanu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přikape 1,327 ml (0,015 mol) trifluormethansulfonové kyseliny, přičemž se rychle vyloučí světle hnědý olejovitý materiál. K směsi se přidá dalších 1,635 g (0,015 mol) 4-pyridinmethanolu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. K olejovitému zbytku se přidá 0,891 ml (0,015 mol) ethylensulfidu a výsledná směs se 3 hodiny zahřívá na olejové lázni na teplotu zhruba 60 °C. Reakční směs se vyjme 15 ml vody a vodný roztok se promyje pětkrát vždy 5 ml dichlormethanu. Po odstranění zbytků organického rozpouštědla odpařením ve vakuu se zbylý vodný roztok nanese na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>), která se vymývá vodou. Po odpaření příslušných frakcí se získá olejovitý materiál, který dalším vysušením ve vakuu nad oxidem fosforečným poskytne 4,64 g (97 %) produktu ve formě bezbarvého oleje.

IČ (film):  $\nu_{\text{max}}$   
3 455 (s, OH),  
2 565 (w, SH) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
9,07, 8,18 (AB-kvartet, J = 6,8 Hz, 4H, aromatické protony),  
5,03 (singlet, 2H, CH<sub>2</sub>OH),  
4,96 (triplet, J = 6,5 Hz, 2H, N—CH<sub>2</sub>),  
4,09 (široký singlet, 1H, —OH),  
3,5—3,1 (multiplet, 2H, S—CH<sub>2</sub>),  
2,25 (široký singlet, 1H, —SH).

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(4-hydroxymethylpyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



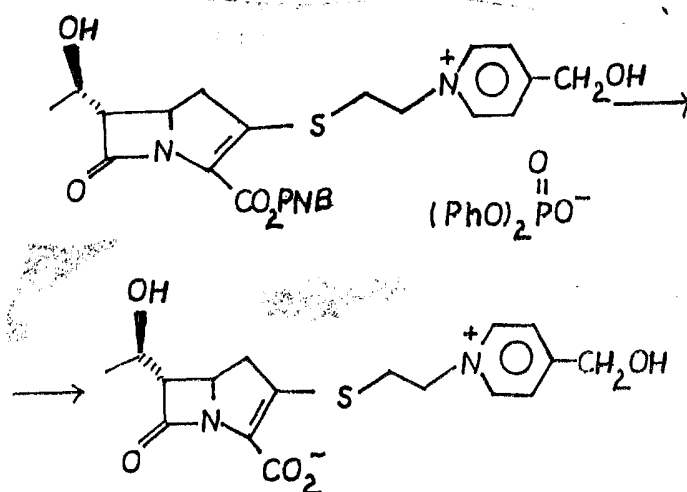
K roztoku 0,348 g (1,0 mmol) p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 5 ml suchého acetonitrilu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přikape nejprve 0,191 ml (1,1 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,228 ml (1,1 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Výsledný zlatožlutý roztok se při teplotě 0 stupňů Celsia 40 minut míchá, načež se k němu přidá roztok 0,447 g (1,4 mmol) 4-hydroxymethyl-1-(2-merkaptioethyl)pyridinium-trifluormethansulfonátu v 1 ml acetonitrilu a potom 0,191 ml (1,1 mmol) diisopropylethylaminu. Z reakční směsi se vyloučí červenavě černá pryskyřičnatá sraženina. Po dvacetiminutové reakci při teplotě 0 °C se reakční směs zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme minimálním objemem směsi stejných dílů acetonitrilu a vody a nanese se na kolonu s reversní fází ( $C_{18}$ ). Elucí 25% vodným acetonitrilem a následující lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,353 g (47 %) krémoavě zbarveného produktu ve formě pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 3 240 (široký signál, OH),  
 1 775 C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 695 ( $-\text{CO}_2\text{PNB}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):

9,24–7,84 (multiplet, 8H, aromatické protony),  
 7,4–6,9 (multiplet, 10H, difenylfosfát),  
 5,52, 5,24 (AB-kvartet,  $J = 14$  Hz, 2H, benzylový zbytek),  
 5,15–4,80 (multiplet, 4H),  
 4,45–3,05 (multiplet, 7H),  
 1,35 (doublet,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ).

C. (5R,6S)-3-[2-(4-hydroxymethylpyridinio)ethyl-thio]-7-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



Směs 0,348 g (0,465 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(4-hydroxymethylpyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu a 0,35 g 10% paládia na uhlí v 11 ml 0,05M fosfátového pufru (pH 7,4), 5 ml tetrahydrofuranu a 10 ml etheru se 1,25 hodiny hydrogenuje za tlaku 0,28 MPa.

Výsledná směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a vodná fáze se třikrát promyje etherem. Hodnota pH vodného roztoku se za použití dalšího pufru o pH 7,4 nastaví na 7,0, zbylé těkavé podíly se odpaří ve vakuu a vodný odparek se nanese na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>). Elucí 2% vodným acetonitrilem a následující lyofilizací se získá žlutohnědý pevný materiál, který po opakované chromatografii (reversní fáze C<sub>18</sub>/voda) poskytne 0,060 g (36 %) žádaného produktu ve formě nažloutlé pevné látky.

IČ (KBr-technika:  $\nu_{\max}$ )  
 3 400 (široký signál, OH),  
 1 755 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 590 ( $-\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 8,73, 7,96 (AB-kvartet,  $J = 6,8$  Hz, 4H, aromatické protony),  
 4,93 (singlet, 2H, CH<sub>2</sub>OH),  
 4,77 (triplet,  $J = 6,0$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>),  
 4,15 (dublet kvartetů,  $J = J' = 6,3$  Hz, 1H, H-1'),

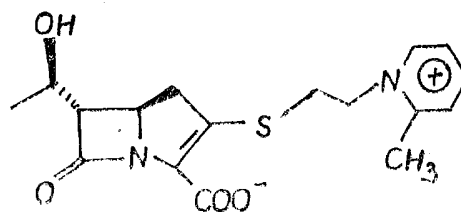
3,96 (dublet tripletů,  $J = 9,2$  Hz,  $J' = 2,6$  Hz, 1H, H-5),  
 3,65—3,20 (multiplet, 3H),  
 3,13—2,62 (multiplet, 2H),  
 1,21 (dublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 295 ( $\epsilon$  6 880),  
 256 ( $\epsilon$  5 595),  
 224 ( $\epsilon$  8 111) nm.

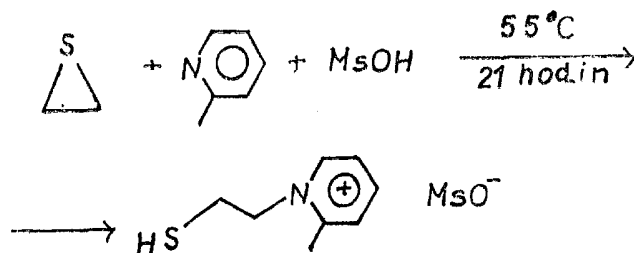
$\tau_{1/2} = 14,5$  hodiny (pH 7,4, 36,8 °C).

#### Příklad 5

Příprava 3-[2-[1/2-methylpyridinium/]-ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-karboxylátu



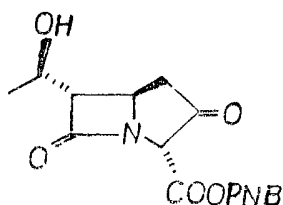
A. 1-(2-merkaptoethyl)-2-methylpyridinium-methansulfonát



K suspenzi 2-methylpyridinium-methansulfonátu ve 2-methylpyridinu, připravené přidáním 0,65 ml (0,010 mol) methansulfonové kyseliny k 2,17 ml (0,022 mol) studeného 2-methylpyridinu, se přidá 0,655 ml (0,011 mol) ethylensulfidu. Reakční směs se 21 hodinu míchá v dusíkové atmosféře při teplotě 55 °C, pak se ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody. Vodný roztok se promyje šestkrát vždy 4 ml etheru, odpařením ve vakuu se zbaví posledních stop organických rozpouštědel a nanese se na kolonu (2,5 × 10,0 cm)  $\mu$ -bondapak C-18. Kolona se vymývá vodou, příslušné frakce se spojí a lyofilizují se. Získá se 2,13 g (85 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$

2 520 (SH),  
1 623 (pyridiniový zbytek),  
1 574, 1 512, 1 485, 1 412, 1 195 (sulfonát),  
1 038  $\text{cm}^{-1}$ .



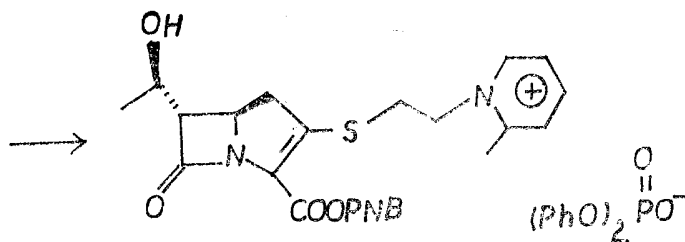
1)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$

2)  $\text{ClP}(\text{OPh})_2$

3)



4)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$



K roztoku 0,523 g (1,50 mmol) p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 6 ml acetonitrilu, ochlazenému na 0 °C, se v dusíkové atmosféře přidá nejprve 0,314 ml (1,80 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,373 ml (1,80 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C, načež se k ní přidá roztok 0,530 gramu (2,16 mmol) 1-(2-merkptoethyl)-2-methylpyridinium-methansulfonátu v 18 ml acetonitrilu a potom 0,314 ml (1,8 mmol) diisopropylethylaminu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 26 ml studené vody (0 °C) a nanese se na kolonu (3,5 × 7,0 cm)  $\mu$ -bondapak C-18.

Eluci kolony směsí 25 % acetonitrilu a 75 % vody, a 50 % acetonitrilu a 50 % vody a následující lyofilizací příslušných

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid + deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
2,37 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
2,83 (3H, singlet,  $\text{CH}_3$  na pyridiniovém zbytku),  
3,09 (2H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
4,71 (2H, triplet,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
7,93 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
8,44 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),  
8,89 (1H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
266 ( $\epsilon$  3 550) nm.

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-3-[2-(1-/2-methylpyridinium)/ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

frakcí se získá 1,06 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

3 650–3 100 (OH),  
1 700 ( $\text{C}=\text{O}$   $\beta$ -laktamu),  
1 695 a 1 690 ( $\text{C}=\text{O}$  p-nitrobenzylesteru),  
1 630 (pyridiniový zbytek),  
1 595 (fenyl),  
1 518 ( $\text{NO}_2$ ),  
1 335 ( $\text{NO}_2$ ),  
890  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

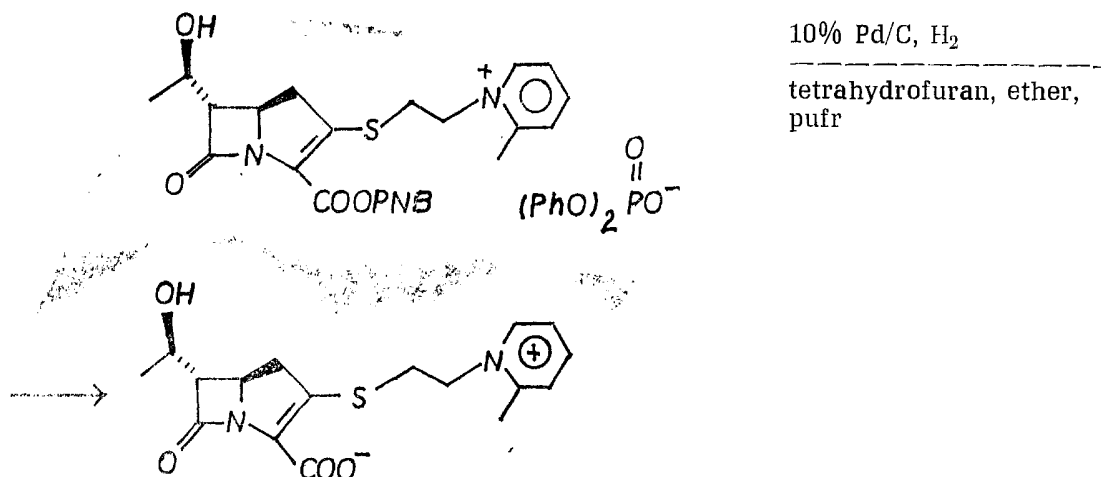
1,15 (3H, dublet,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),

2,87 (singlet, CH<sub>3</sub> na pyridiniovém zbytku),  
 3,6—4,4 (2H, multiplet, H-5, CH<sub>3</sub>CHOH),  
 4,75 (2H, multiplet, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
 5,37 (střed AB-kvartetu, J = 14 Hz, CH<sub>2</sub> p-nitrobenzylového zbytku),  
 6,5—7,4 (10H, multiplet, fenyl),  
 7,70 (2H, dublet, J = 8,8 Hz, Ho p-nitrobenzylového zbytku),  
 8,0 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,24 (2H, dublet, J = 8,8 Hz, Hm p-nitrobenzylového zbytku),

8,50 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),  
 8,95 (1H, široký dublet, J = 6,1 Hz, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 265 ( $\epsilon$  11 990),  
 314 ( $\epsilon$  8 020) nm.

C. 3-[2-{1/2-methylpyridinium/}ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-karboxylát



K roztoku 0,66 g (0,90 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-3-[2-{1/2-methylpyridinium/}ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 34 ml vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 34 ml etheru, 16,5 ml 0,15M pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) a 0,66 gramu 10% paládia na uhlí. Výsledná směs se 1,25 hodiny hydrogenuje při teplotě 23 stupňů Celsia za tlaku 0,28 MPa, pak se organická vrstva oddělí a extrahuje se dvakrát vždy 6 ml pufru. Vodné vrstvy se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemelinu, pomocný filtrační prostředek se promyje 40 ml etheru, zbytky organických rozpouštědel se odpaří ve vakuu a vodný odparek se nanesse na kolonu (2,5 × 10 cm)  $\mu$ -bondapak C-18. Elucí sloupce vodou a lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,098 g (31 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 3 650—3 100 (OH),  
 1 755 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 630 (pyridiniový zbytek),  
 1 595 cm<sup>-1</sup> (karboxylát).

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 1,20 (3H, dublet, J = 6,3 Hz, CH<sub>3</sub>CHOH),  
 2,83 (singlet, CH<sub>3</sub> na pyridiniovém zbytku),

2,7—3,1 (5H, H-4, CH<sub>3</sub> na pyridiniovém zbytku),  
 3,1—3,7 (3H, multiplet, CH<sub>2</sub>S, H-6),  
 3,90 (dvojitý dublet, J = 9,1 Hz, J = 2,6 Hz, H-5),  
 3,1 (multiplet, CH<sub>3</sub>CHOH),  
 4,78 (triplet, J = 6,2 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
 7,8 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,3 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku),  
 8,65 (1H, multiplet, Ho pyridiniového zbytku).

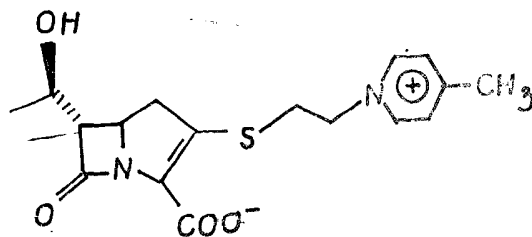
UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 268 ( $\epsilon$  9 350),  
 296 ( $\epsilon$  8 840) nm.

$[\alpha]_D^{23} = +41^\circ$  (c = 0,5, voda).

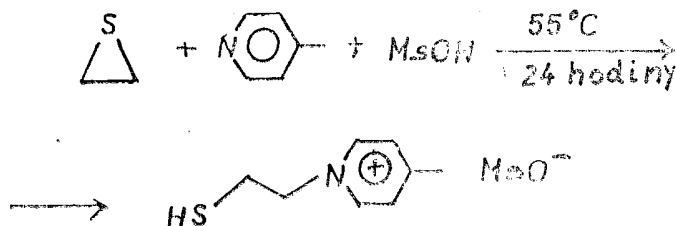
$\tau_{1/2} = 15,0$  hodin (měřeno při koncentraci 10<sup>-4</sup>M ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při teplotě 36,8 °C).

#### Příklad 6

Příprava 3-[2-{1/4-methylpyridinium/}ethylthio]-6 $\alpha$ -[1(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



A. 1-(2-merkaptotoethyl)-4-methylpyridiniummethansulfonát



K suspenzi 4-pikolinium-methansulfonátu ve 4-pikolinu, připravené přidáním 0,65 ml kyseliny methansulfonové (0,010 mol) k 2,14 ml (0,022 mol) 4-pikolinu, se za chlazení přidá 0,655 ml (0,011 mol) ethylen-sulfidu. Reakční směs se v dusíkové atmosféře 24 hodiny míchá při teplotě 55 °C, pak se ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody a 10 ml etheru. Organická vrstva se oddělí, vodná vrstva se promyje pětkrát vždy 5 ml etheru a po odstranění posledních stop etheru za sníženého tlaku se nanese na kolonu (2,5 × 10 cm)  $\mu$ -bondapak C-18.

Sloupec se vymývá směsí 15 % acetonitrilu a 85 % vody a příslušné frakce se lyofilizují. Získá se 2,66 g (100 %) bezbarvého sirupovitého produktu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$

2 500 (SH),  
1 640 (pyridiniový zbytek),  
1 572, 1 520, 1 478, 1 200 (sulfonát),  
1 040, 833 a 768  $\text{cm}^{-1}$ .

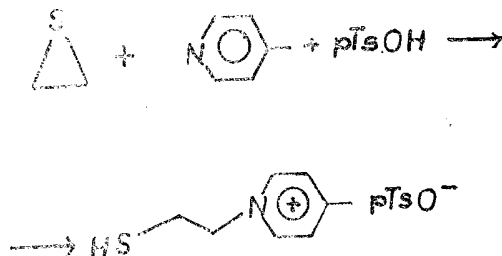
$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

2,31 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
2,62 (singlet,  $\text{CH}_3$  na pyridiniovém zbytku),  
2,2–2,9 (4H, SH,  $\text{CH}_2$  na pyridiniovém zbytku),  
3,04 (2H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
4,68 (2H, triplet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
8,01 (2H, dublet,  $J = 6,6$  Hz, Hm pyridiniového zbytku),  
8,89 (2H, dublet,  $J = 6,6$  Hz, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

256 ( $\epsilon$  4 100),  
221 ( $\epsilon$  7 544) nm.

B. 1-(2-merkaptotoethyl)-4-methylpyridinium-p-toluensulfonát



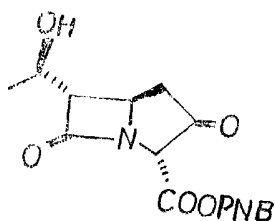
K suspenzi 1,72 g (0,01 mol) p-toluensulfonové kyseliny v 6,5 ml benzenu se přidá 1,17 ml (0,012 mol) 4-pikolinu. Výsledná směs se v dusíkové atmosféře 30 minut míchá při teplotě 23 °C, načež se k ní přidá 0,65 ml (0,011 mol) ethylen-sulfidu a směs se 24 hodiny míchá při teplotě 75 °C. Po přidání dalších 0,65 ml (0,011 mol) ethylen-sulfidu se v míchání při teplotě 75 °C pokračuje ještě 24 hodiny, pak se reakční směs ochladí na 23 °C a zředí se 5 ml vody a 8 ml etheru.

Vodná vrstva se oddělí a promyje se třikrát vždy 8 ml etheru. Poslední stopy organických rozpouštědel se odstraní odpařením ve vakuu a odparek se chromatografuje na koloně  $\mu$ -bondapak C-18 za použití vody jako elučního činidla. Získá se 2,94 g (90 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvého sirupu.

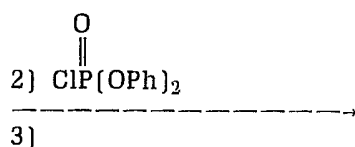
IČ (film):  $\nu_{\max}$   
 2 510 (SH),  
 1 640 (pyridiniový zbytek),  
 1 595, 1 582, 1 475, 1 200 (sulfonát),  
 1 031, 1 010, 818  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid,  
 hodnoty  $\delta$  v ppm):

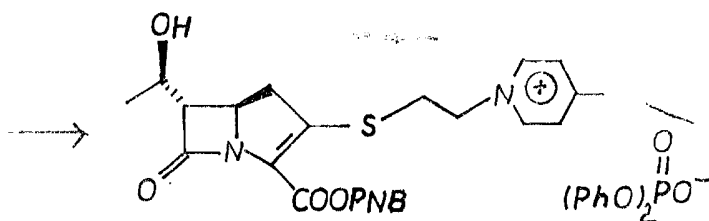
2,29 (3H, singlet,  $\text{CH}_3$  na pyridiniovém  
 zbytku),  
 2,61 (singlet,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ),  
 2,4–2,8 (4H, SH,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ),  
 3,03 [2H, multiplet (přidáním deuterium-  
 oxidu se získá triplet,  $J = 6,4$  Hz při  
 3,04),  $\text{CH}_2\text{S}$ ],



1)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$



4)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$



K roztoku 0,522 g (1,5 mmol) p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 6 mililitrech acetonitrilu, ochlazenému na 0 stupňů Celsia, se v dusíkové atmosféře přidá nejprve 0,314 ml (1,8 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,373 ml (1,9 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Reakční směs se 45 minut míchá, načež se k ní přikape roztok 0,539 g (2,16 mmol) 1-(2-merkptoethyl)-4-methylpyridinium-methansulfonátu v 1,8 ml acetonitrilu a potom 0,314 ml (1,8 mmol) diisopropylethylaminu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 24 ml studené vody (0 °C) a nanese se na kolonu (2,5  $\times$  8,5 cm)  $\mu$ -bondapak C—18.

Kolona se vymývá nejprve směsí 25 % acetonitrilu a 75 % vody (100 ml) a pak 100 ml směsí 50 % acetonitrilu a 50 % vody. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,91 g (83 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 3 700–2 800 (OH),  
 1 770 ( $\text{C}=\text{O}$   $\beta$ -laktamu),

4,68 (2H, triplet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 7,11, 7,49 (4H, dva dublety,  $J = 7,9$  Hz, fenyl),  
 8,00 (2H, dublet,  $J = 6,5$  Hz, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,89 (2H, dublet,  $J = 6,5$  Hz, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 256 ( $\epsilon$  4 315),  
 222 ( $\epsilon$  17 045) nm.

C. Difenylofosfát p-nitrobenzyl-3-[2-(1/4-methylpyridinium/ethylthio)-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

1 700 ( $\text{C}=\text{O}$  p-nitrobenzylesteru),  
 1 640 (pyridiniový zbytek),  
 1 595 (fenyl),  
 1 520 ( $\text{NO}_2$ ),  
 1 340 ( $\text{NO}_2$ ),  
 890  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid,  
 hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,16 (3H, dublet,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),  
 2,61 (singlet,  $\text{CH}_3$  pyridiniového zbytku),  
 3,1–3,7 (3H, multiplet, H-6,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
 3,7–4,4 (2H, multiplet, H-5,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),  
 4,79 (2H, široký triplet,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 5,17 (dublet,  $J = 4,9$  Hz, OH),  
 5,37 (střed AB-kvartetu,  $J = 14,1$  Hz,  $\text{CH}_2$  p-nitrobenzyllového zbytku),  
 6,7–7,4 (10H, multiplet, fenyl),  
 7,69 (2H, dublet,  $J = 8,8$  Hz, Ho p-nitrobenzyllového zbytku),  
 8,00 (2H, dublet,  $J = 6,5$  Hz, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,23 (2H, dublet,  $J = 8,8$  Hz, Hm p-nitrobenzyllového zbytku),  
 8,92 (2H, dublet,  $J = 6,5$  Hz, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
262 ( $\epsilon$  10 835),  
311 ( $\epsilon$  9 670) nm.

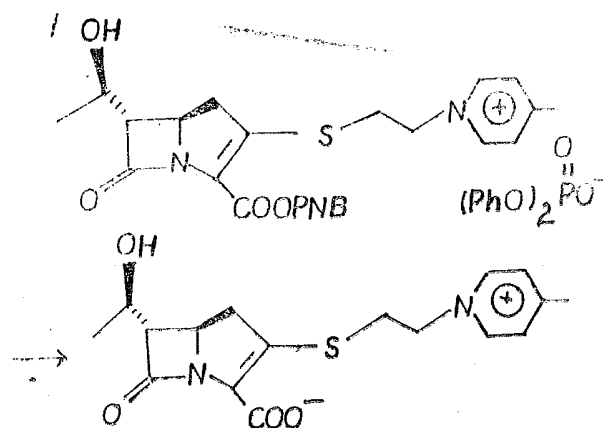
Analýza: pro  $C_{26}H_{36}N_3O_{10}SP \cdot 1,5 H_2O$

vypočteno:  
56,84 % C, 5,17 % H, 5,52 % N, 4,21 % S,

nalezeno:

56,89 % C, 5,13 % H, 5,19 % N, 4,41 % S.

D. 3-[2-[1-(4-methylpyridinium)ethylthio]-  
-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabi-  
cyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



10% Pd/C,  $H_2$

tetrahydrofuran, ether,  
pufr

K roztoku 0,587 g (0,80 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-3-[2-(1-/4-methylpyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 30 ml vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 30 ml etheru, 14,7 ml 0,15M pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) a 0,59 gramů 10% paládia na uhlí. Výsledná směs se 1,25 hodiny hydrogenuje při teplotě 23 stupňů Celsia za tlaku 0,28 MPa, pak se organická vrstva oddělí a extrahuje se dvakrát vždy 6 ml pufru. Vodné extrakty se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemelinu, promyjí se třikrát vždy 20 ml etheru, zbytky organických rozpouštědel se odpaří za sníženého tlaku a odparek se nanese na kolonu (2,5  $\times$  10 cm  $\mu$ -bondapak C-18. Elucí sloupce vodou a lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,136 g (49 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

7,80 (2H, dublet,  $J = 6,6$  Hz, Hm pyridinového zbytku),  
8,58 (2H, dublet,  $J = 6,6$  Hz, Ho pyridinového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
256 ( $\epsilon$  5 510),  
262 ( $\epsilon$  5 360),  
296 ( $\epsilon$  7 050) nm.

$[\alpha]_D^{23} = +20,8^\circ$  ( $c = 0,48$ , voda).

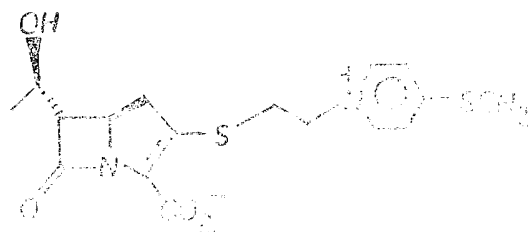
$\tau_{1/2} = 12,8$  hodiny (měřeno při koncentraci  $10^{-4}$  M ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při teplotě 36,8  $^\circ$ C).

#### Příklad 7

Příprava (5R)-3-[2-(4-methylthiopyridinio)-ethylthio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

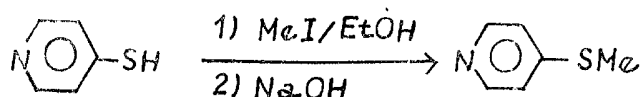
IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 700–3 000 (OH),  
1 770 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
1 642 (pyridiniový zbytek),  
1 592  $cm^{-1}$  (karboxylát).

$^1H$ -NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
1,19 (3H, triplet,  $J = 6,3$  Hz,  $CH_3CHOH$ ),  
2,59 (3H, singlet,  $CH_3$  na pyridiniovém zbytku),  
2,84 (dublet,  $J = 9,1$  Hz, H-4),  
2,90 (dublet,  $J = 9,1$  Hz, H-4),  
3,0–3,6 (3H, multiplet,  $CH_2S$ , H-6),  
3,86 (dvojitý dublet,  $J = 9,1$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, H-5),  
4,12 (multiplet,  $CH_3CHOH$ ),  
4,5–4,9 ( $CH_2N^+$  maskovaný HOD),



#### A. 4-methylthiopyridin

Přípravu této sloučeniny popsali King a Ware v J. Chem. Soc., 873 (1939). V následující části je popsán postup uvedený ve shora citované práci.



(Me = methyl, Et = ethyl)

5,55 g (50,0 mmol) 4-merkaptopyridinu (Aldrich) se rozpustí v 50 ml vroucího absolutního ethanolu a nerozpustný materiál se odstraní filtrací přes vrstvu křemelinu. Filtrát se zahřeje k opětovnému rozpuštění pevných podílů a po ochlazení na cca 50 °C se k němu v jediné dávce přidá 3,17 ml (51,0 mmol) methyljodidu (Aldrich). Výsledná směs se nechá krystalovat. Odfiltrováním pevného podílu se získá 6,77 g (26,7 mmol) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hydrojodidu. Výtěžek činí 53,5 %.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):  
2,70 (3H, singlet, —SCH<sub>3</sub>) a  
7,65—7,77—8,35—8,48 (4H, typ A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, aromatické protony).

IČ (hujol): ν<sub>max</sub>  
1 615, 1 585 (aromatika) a  
780 cm<sup>-1</sup>.

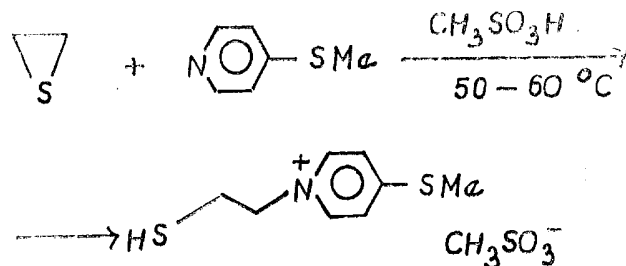
UV (voda): λ<sub>max</sub>  
227 (ε 2,02 × 10<sup>4</sup>) a  
298 nm (ε 1,64 × 10<sup>4</sup>).

6,33 g (25,0 mmol) shora připraveného hydrojodidu se rozpustí ve 40 ml vody, nerozpustný materiál se odfiltruje a promyje se 10 ml vody. K filtrátu se při teplotě 0 až 5 °C přidá 5 g hydroxidu sodného v peletkách, vodná vrstva se nasýtí chloridem sodným a extrahuje se třikrát vždy 25 ml diethyletheru. Spojené organické extrakty se dvakrát promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 2,92 g (23,4 mmol) (celkový výtěžek 50 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):  
2,48 (3H, singlet, —SCH<sub>3</sub>) a  
7,03—7,13—8,38—8,48 ppm (4H, typ A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, aromatické protony).

IČ (film): ν<sub>max</sub>  
1 580 a 800 cm<sup>-1</sup>.

B. 4-methylthio-N-(2-merkaptoethyl)pyridinium-methansulfonát



K 0,65 ml (10,5 mmol) čerstvě destilované methansulfonové kyseliny se za chlazení v ledu pomalu přidá 2,75 g (22,0 mmol) 4-methylthiopyridinu. K vzniklé pevné směsi se přidá 0,66 ml (11,0 mmol) čerstvě destilovaného ethylensulfidu (Aldrich) a výsledná směs se 21 hodinu zahřívá na 50 až 60 °C. Jak reakce probíhá, přecházejí pevné podíly do roztoku. Po ochlazení se reakční směs rozpustí v 5 ml vody a roztok se promyje pětkrát vždy 4 ml diethyletheru. Kalná vodná vrstva se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu s reversní fází (10 g C<sub>18</sub> micro bondapack), za použití vody jako elučního činidla. Odebírají se frakce po 10 ml. Frakce 2 a 3 se spojí a znovu se vyčistí

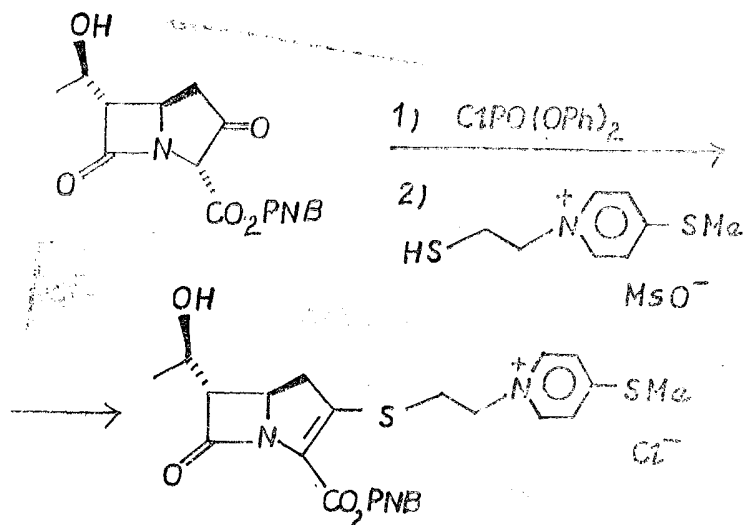
chromatografií na sloupci s reversní fází. Z frakce 2 se získá 1,258 g (4,48 mmol; výtěžek 42,6 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskózního oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, CFT-20, hodnoty δ v ppm):  
2,32 (3H, singlet, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>),  
2,72 (3H, singlet, —SCH<sub>3</sub>),  
2,68 (1H, multiplet, SH),  
2,9—3,2 (3H, multiplet, —CH<sub>2</sub>S—),  
4,59 (2H, triplet, J = 6,4 Hz, —CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
7,97 (2H, dublet, J = 7,2 Hz, aromatické protony) a  
8,72 (2H, dublet, J = 7,2 Hz, aromatické protony).

IČ (v substanci):  $\nu_{\max}$   
 1 630, 1 200 (široký pás,  $-\text{SO}_3^+$ ),  
 785 a 770  $\text{cm}^{-1}$ .

C. Chlorid (5R)-p-nitrobenzyl-3-[2-(4-me-

thylthiopyridino)ethylthio]-[6S]-[(1R)-  
 -hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo-  
 [3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



K roztoku 475 mg (1,36 mmol) (5R)-p-nitrobenzyl-3,7-dioxo-[6S]-[(1R)-hydroxyethyl]-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-[2R]-karboxylátu a 0,24 ml (1,4 mmol) diisopropylethylaminu v 5 ml acetonitrilu se v dusíkové atmosféře při teplotě 0 až 5 °C přidá 0,29 ml (1,41 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Směs se 30 minut míchá při teplotě 0 až 5 stupňů Celsia, načež se k ní přidá olejová suspenze 4-methylthio-N-(2-merkaptioethyl)-pyridinium-methansulfonátu (678 mg, 1,45 mmol, čistota 60 %) v 1,5 ml acetonitrilu a pak 0,24 ml (1,4 mmol) diisopropylethylaminu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 až 5 °C. Okamžitě po přidání báze se vyloučí nažloutlá sraženina, která se odfiltruje a promyje se 3 ml studeného acetonitrilu, čímž se získá 413 mg nažloutlé pevné látky. Tato látka poskytne trituraci s 10% vodným methanolem (5 ml) 341 mg (0,618 mmol, výtěžek 45,4 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílých krystalů o teplotě tání 118 až 120 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid,  $\text{CF}_3\text{I}$ —20, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,16 (3H, dublet,  $J = 6,1$  Hz,  $1'-\text{CH}_3$ ),  
 2,72 (3H, singlet,  $-\text{SCH}_3$ ),  
 3,1—3,7 (5H, multiplet),  
 3,7—4,3 (2H, multiplet),  
 4,71 (2H, triplet,  $J = 6,3$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 5,15 (1H, dublet,  $J = 4,9$  Hz, OH),  
 5,20—5,35—5,40—5,55 (2H, AB-kvartet,  $\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{Ar}$ ),

7,70 (2H, „dublet“,  $J = 8,8$  Hz, protony nitrofenylového zbytku),  
 7,97 (2H, „dublet“,  $J = 7,0$  Hz, protony pyridiniového zbytku),  
 8,25 (2H, „dublet“,  $J = 8,8$  Hz, protony nitrofenylového zbytku) a  
 8,76 (2H, „dublet“,  $J = 7,1$  Hz, protony pyridiniového zbytku).

IČ (nujol):  $\nu_{\max}$

3 250 (OH),  
 1 775 ( $\beta$ -laktam),  
 1 700 (ester) a  
 1 625  $\text{cm}^{-1}$  (pyridiniový zbytek).

UV (absolutní ethanol):  $\lambda_{\max}$   
 308 nm ( $\epsilon$  4,47  $\times 10^4$ ).

$[\alpha]_D^{23} = +24,8^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol).

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

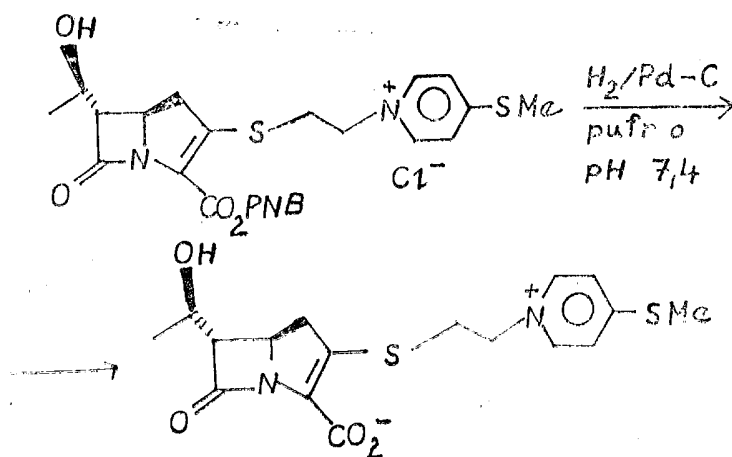
vypočteno:

50,56 % C, 4,95 % H, 7,37 % N,

nalezeno:

50,63 % C, 4,72 % H, 6,89 % N.

D. [(5R)-3-[2-(4-methylthiopyridinio)ethylthio]-[6S]-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



380 mg [0,688 mmol] chloridu (5R)-p-nitrobenzyl-3-[2-{4-methylthiopyridinio}-ethylthio]-[6S]-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu se rozpustí ve 31,5 ml tetrahydrofuranu a 31,5 ml 0,05M fosfátového pufru o pH 7,40 (Fisher) a roztok se zředí 31,5 ml diethyletheru.

K roztoku se přidá 380 mg 10% paládia na uhlí (Engelhard) a směs se v Parrově aparatuře 1 hodinu hydrogenuje při teplotě místnosti za tlaku 0,25 MPa. Vodná vrstva se k odstranění katalyzátoru zfiltruje přes vrstvu křemeliny, která se pak dvakrát promyje vždy 5 ml vody. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a směs se promyje dvakrát vždy 30 ml etheru. Vodná vrstva se ve vakuu zbaví všech zbytků organických rozpouštědel a vyčistí se chromatografií na sloupci 13 g adsorbentu s reversní fází ( $C_{18}$  microbondapak), který se vymývá vodou. Frakce, v jejichž UV spektru se vyskytuje absorpční pás při 307 nm se spojí (cca 1 litr) a lyofilizují se. Získá se 127 mg (0,334 mmol, výtěžek 48,5 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

$^1H$ -NMR (deuteriumoxid, CFT-20, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,20 (3H, dublet,  $J = 6,4$  Hz,  $1' - CH_3$ ),  
2,64 (3H, singlet,  $-SCH_3$ ),

2,81 (2H, multiplet,  $-SCH_2-$ ),  
3,19 (1H, dvojitý dublet,  $J_{6-1} = 6,1$  Hz,  $J_{6-5} = 2,6$  Hz, 6-H),  
3,32 (2H, dvojitý dublet,  $J = 11$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, protony v poloze 4),  
3,92 (1H, dvojitý triplet,  $J = 9,2$  Hz,  $J_{5-6} = 2,6$  Hz, 5-H),  
4,1 (1H, multiplet,  $1'-H$ ),  
4,61 (2H, triplet,  $J = 5,9$  Hz,  $-CH_2N^+$ ),  
7,70 (2H, „dublet“,  $J = 7,1$  Hz, aromatické protony) a  
8,40 (2H, „dublet“,  $J = 7,1$  Hz, aromatické protony).

IČ (KBr-technika):  $\nu_{max}$

3 400 (OH),  
1 750 ( $\beta$ -laktam),  
1 630 (pyridiniový zbytek) a  
1 590  $cm^{-1}$  (karboxylát).

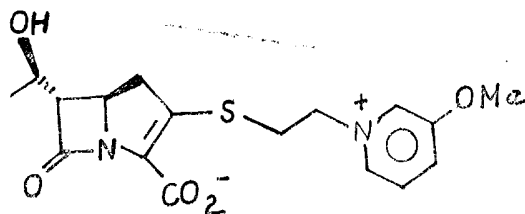
UV (voda):  $\lambda_{max}$

231 ( $\epsilon$  9 800) a  
307 nm ( $\epsilon$  25 000).

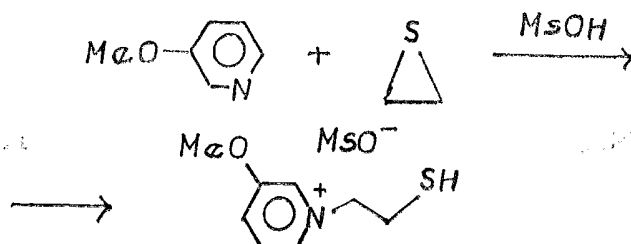
$[\alpha]_D^{23} = +3,14^\circ$  ( $c = 0,5$ , voda).

#### Příklad 8

Příprava 3-[2-{3-methoxy-1-pyridinium-ethylthio}-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



## A. 1-(2-merkптоethyl)-3-methoxypyridinium-methansulfonát



K 698 mg (6,4 mmol) 3-methoxypyridinu, předchlazeného na 5 °C, se přikape 0,216 mililitru (3,05 mmol) methansulfonové kyseliny a 0,19 ml (3,2 mmol) ethylensulfidu. Směs se 18 hodin zahřívá na 60 °C, pak se ochladí na 20 °C, zředí se 10 ml vody a promyje se třikrát vždy 10 ml etheru. Vodná fáze se 15 minut odpařuje ve vysokém vakuu, načež se nanese na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>).

Sloučenina uvedená v názvu se vymývá vodou. Příslušné frakce se spojí a odpaří se ve vysokém vakuu. Získá se 61,6 mg (výtěžek 76,3 %) žádaného thiolu.

IČ (dichlormethan):  $\nu_{\max}$

2 550 [w, SH] a

1 620, 1 600, 1 585 cm<sup>-1</sup> (m, aromatika).

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

8,90—7,90 [4H, multiplet, C—H aromatického zbytku],

4,72 [2H, triplet, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>],

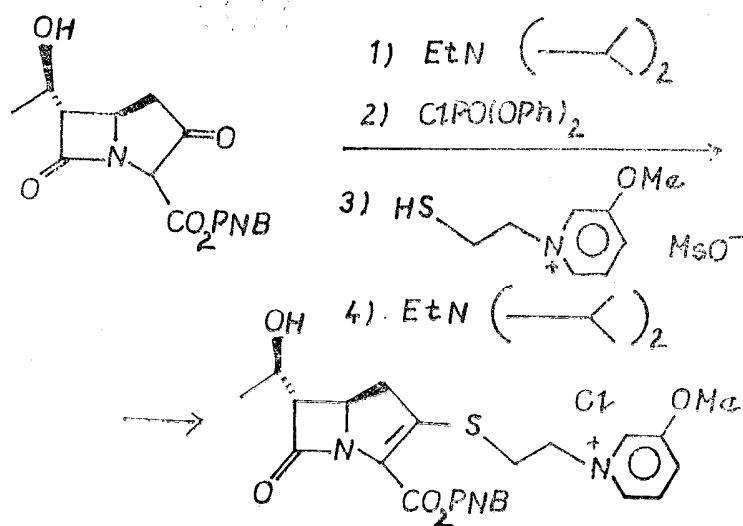
4,01 [3H, singlet, OCH<sub>3</sub>],

3,5—3,0 [multiplet, zakrytá CH<sub>2</sub>S],

2,66 [1H, dvojitý dublet, J = 9,5 Hz, J = 7,5 Hz, SH] a

2,31 [3H, singlet, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>—].

B. p-nitrobenzyl-3-[2-(3-methoxy-1-pyridiniumchlorido)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-2-karboxylát



K studenému roztoku (0° C) 1,04 g (3 mmol) p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu ve 12 ml acetonitrilu se přikape 0,63 ml (3,6 mmol) diisopropylethylaminu a 0,75 ml (3,6 mmol) difenylchlorofosfátu, a směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C. Na výsledný enol-fosfát se působí 1,14 g (4,30 mmol) 1-(2-merkптоethyl)-3-methoxypyridinium-methansulfonátu v 7

mililitrech acetonitrilu a 0,63 ml (4,30 mmol) diisopropylethylaminu, směs se 30 minut míchá a pak se 30 minut chladí na -10 °C. Vysrážený pevný produkt se odfiltruje, promyje se 2 ml studeného acetonitrilu a vysuší se. Získá se 1,32 g (výtěžek 82 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (nujol):  $\nu_{\max}$

3 320 [m, OH],

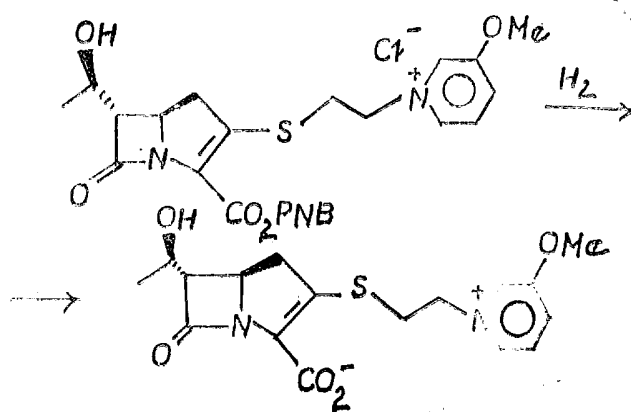
1 780, 1 765 (s,  $\beta$ -laktam),  
1 700, 1 695 (m, C=O esteru) a  
1 520  $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid,  
hodnoty  $\delta$  v ppm):

9,01 (1H, široký singlet, H-3 aromatického zbytku),  
8,75 (1H, široký dublet,  $J = 5,4$  Hz, H-6 aromatického zbytku),  
8,35–7,95 (4H, multiplet, protony aromatického zbytku),  
7,70 (2H, dublet,  $J = 7,7$  Hz, protony aromatického zbytku),

5,37 (2H, střed AB-kvartetu,  $J = 13$  Hz,  $\text{CH}_2\text{PNB}$ ),  
5,17 (1H, dublet,  $J = 4,9$  Hz, OH),  
4,87 (2H, triplet,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-N}^+$ ),  
4,35–3,75 (2H, multiplet, H-5 a H-1'),  
4,00 (3H, singlet,  $\text{OCH}_3$ ),  
3,56 (část tripletu,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
3,5–3,20 (3H, multiplet, H-6, H-3) a  
1,16 (3H, dublet,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ).

C. 3-[2-(3-methoxy-1-pyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



Roztok 600 mg (1,12 mmol) p-nitrobenzyl-3-[2-(3-methoxy-1-pyridiniumchlorido)-ethylthio]-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 25 ml tetrahydrofuranu, 25 ml etheru a 25 ml 0,1M fosfátového pufru (pH 7,4) se v přítomnosti 1,1 g 10% paládía na uhlí 1 hodinu hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,28 MPa. Směs se zředí etherem a vodná fáze se zfiltruje přes tvrzený filtrační papír. Vodná vrstva se promyje dvakrát vždy 20 ml etheru, ve vakuu se zbaví těkavých podílů a nanese se na sloupec silikagelu s reversní fází. Sloučenina uvedená v názvu se vymyje vodou obsahující 2 a 5 % acetonitrilu. Příslušné frakce se spojí a lyofilizují se. Získá se žlutý pevný produkt, který po přečištění vysokotlakou kapalinnou chromatografií poskytne 150 mg (38 %) žádaného penemkarboxylátu.

IČ (nujol):  $\nu_{\text{max}}$

1 750 (s, C=O  $\beta$ -laktamu) a  
1 580  $\text{cm}^{-1}$  (s, karboxylát).

$^1\text{H-NMR}$  [deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm]:  
8,55–8,30 (2H, multiplet, H-2, H-6 aromatického zbytku),

8,17–7,75 (2H, multiplet, H-3, H-4 aromatického zbytku),  
4,77 (2H, triplet,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
4,10 (1H, část 5 signálů,  $J = 6,3$  Hz, H-1'),  
3,97 (3H, singlet,  $\text{OCH}_3$ ),  
3,85, 3,82 (2 čáry, část dvojitého tripletu,  $J = 2,6$  Hz, část H-5),  
3,42 (2H, triplet,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ),  
3,25 (1H, dvojitý dublet,  $J = 6,1$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, H-6),  
2,99–2,60 (2H, 6 čar, část H-4) a  
1,20 (3H, dublet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

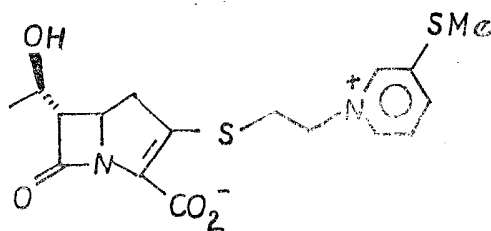
UV (voda,  $c = 0,05$ ):  $\lambda_{\text{max}}$

290 ( $\epsilon$  10 517),  
223 ( $\epsilon$  6 643) nm.

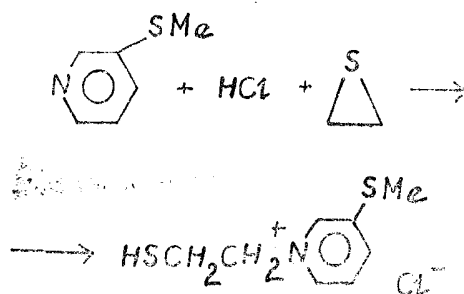
$\tau_{1/2} = 20$  hodin (0,1M fosfátový pufr o pH 7,4, teplota 37 °C).

#### Příklad 9

Příprava (5R,6S)-3-[2-(3-methylthiopyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



A. 3-methylthio-1-(2-merkaptoethyl)pyridinium-chlorid



K roztoku 2,00 g (0,016 mol) 3-methylthiopyridinu v 10 ml etheru se přidá 15 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se dobře protřepe. Vodná fáze se oddělí, promyje se 10 ml etheru a odpaří se. Zbylý hydrochlorid se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. K bílému pevnému hydrochloridu se pak přidá 1,88 g (0,015 mol) 3-methylthiopyridinu a 0,89 ml (0,015 mol) ethylen-sulfidu, a směs se v dusíkové atmosféře 15 hodin zahřívá na olejové lázni na teplotu 55 až 65 °C.

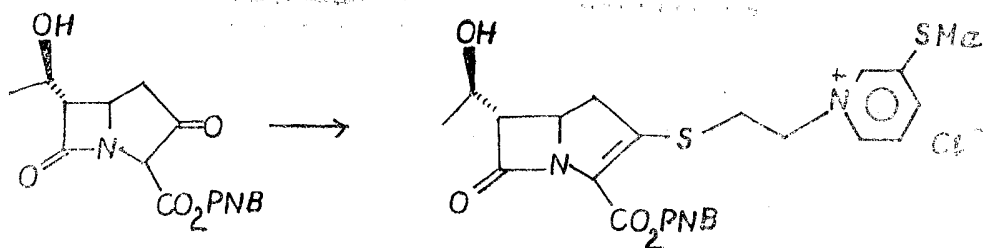
Vznikne mírně zakalený olej, který se vyjme 125 ml vody a roztok se promyje dichlormethanem. Vodný roztok se zahustí zhruba na objem 25 ml a přidáním několika kapek acetonitrilu se směs uvede do homogenního stavu. Výsledný vodný roztok se nanese na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>), která se vymývá vodou. Po odpaření příslušných frakcí se získá 2,66 g (80 %) žádaného produktu ve formě světle žlutého viskózního oleje.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
2 410 cm<sup>-1</sup> (široký pás, —SH).

<sup>1</sup>H-NMR [perdeuterodimethylsulfoxid + deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm]:  
8,88—7,88 (multiplet, 4H, aromatické protony),  
4,70 (triplet, J = 6,5 Hz, 2H, N—CH<sub>2</sub>),  
3,08 (nesouměrný triplet, J = 6,5 Hz, 2H, S—CH<sub>2</sub>),  
2,64 (singlet, 3H, S—CH<sub>3</sub>).

Výchozí 3-methylthiopyridin se připraví postupem, který popsali J. A. Zoltewiez a C. Nisi v J. Org. Chem. **34**, 765 (1969).

B. Chlorid p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-methylthiopyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



Roztok 0,522 g (1,50 mmol) p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 7 ml suchého acetonitrilu se ochladí na 0 °C a přikape se k němu 0,287 ml (1,65 mmol) diisopropylethylaminu.

K vzniklému žlutohnědému roztoku se přikape 0,342 ml (1,65 mmol) difenyl-chlorfosfátu, směs se 30 minut chladí na 0 °C, načež se k ní přidá nejprve 0,313 ml (1,80 mmol) diisopropylethylaminu a pak roztok 0,398 g (1,80 mmol) 3-methylthio-1-(2-merkaptoethyl)pyridiniumchloridu v 0,70 ml suchého dimethylformamidu. Zhruba za minutu po skončeném přidávání se z reakční směsi vyloučí sraženina. Po následujícím desetiminutovém chlazení na -10 °C se získá pevný oranžově zbarvený materiál, který se tříturuje s acetonitrilem. Pevný zbytek se odfiltruje, promyje se acetonitrilem, pak acetonem a nakonec se vysuší ve vakuu. Získá se 0,455 g (55 %) krémově zbarveného pevného produktu.

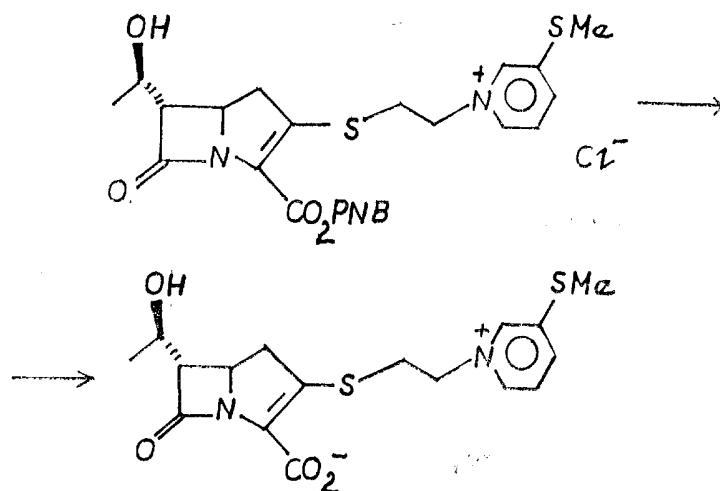
Spojené filtráty se odpaří na žlutý olejovitý zbytek, který se vyjme minimálním množstvím acetonitrilu a roztok se 30 minut chladí na 0 °C. Filtrací výsledné směsi

se získá dalších 0,139 g produktu ve formě světle žluté pevné látky. Celkový výtěžek činí 0,594 g (72 %).

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 345 (široký pás, —OH),  
1 770 (karbonyl  $\beta$ -laktamu),  
1 680 (—CO<sub>2</sub>PNB) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
8,98—7,96 (multiplet, 4H, aromatické protony pyridiniového zbytku),  
8,20—7,65 (AB-kvartet, J = 7,0 Hz, 4H, aromatické protony p-nitrobenzylového zbytku),  
5,53—4,80 (multiplet, 4H),  
4,3—3,7 (multiplet, 2H),  
3,6—3,25 (multiplet, 6H),  
2,66 (singlet, 3H, S—CH<sub>3</sub>),  
1,16 (dublet, J = 6,0 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-methylthiopyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K směsi 0,551 g (1,0 mmol) chloridu p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-methylthiopyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu a 0,55 g 10% paládía na uhlí ve 25 mililitrech 0,05M fosfátového pufru (pH 7,4) se přidá 5 ml tetrahydrofuranu a 25 ml etheru. Směs se pak 1 hodinu hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a filtrační koláč s promyje vodou a etherem. Vodná fáze se oddělí a promyje se ještě třikrát etherem. Zbytky organických rozpouštědel se odpaří ve vakuu, vodný roztok se nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným upraví na pH 7,0 a okamžitě se nanese na kolonu s adsorbentem s reversní fází (C<sub>18</sub>). Elucí vodou a následující lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,25

gramů jasně žluté pevné látky, která se znovu přečistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na reversní fázi za vzniku 0,210 gramů (55 %) produktu ve formě nažloutlé pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 400 (široký pás, —OH),  
1 755 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 590 (—CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
8,60—7,76 (multiplet, 4H, aromatické protony),  
4,76 (triplet, J = 5,8 Hz, 2H, N—CH<sub>2</sub>),  
4,13 (dublet kvartetů, J = J' = 6,3 Hz, 1H, H-1'),  
3,95 (dublet tripletů, J = 9,0 Hz, J' = 2,8 Hz, 1H, H-5),

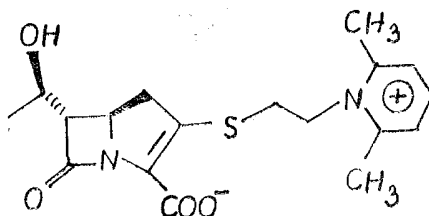
3,45—2,75 (multiplet, 5H),  
2,59 (singlet, 3H, S—CH<sub>3</sub>),  
1,20 (doublet, J = 6,4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
296 ( $\epsilon$  8 509),  
273 ( $\epsilon$  13 005),  
231 ( $\epsilon$  11 576) nm.

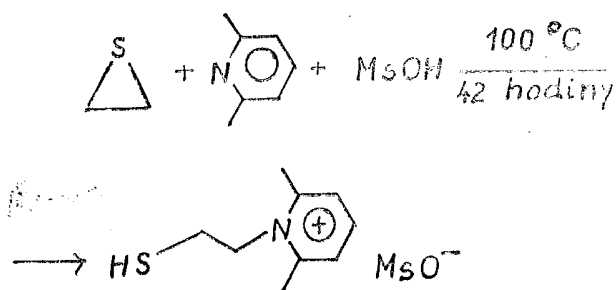
$\tau_{1/2}$  = 20 hodin (pH 7,4, 36,8 °C).

## Příklad 10

Příprava 3-[2-(1/2,6-dimethylpyridinium/)-ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



## A. 1-(2-merkптоethyl)-2,6-dimethylpyridinium-methansulfonát



Směs 19,2 ml (0,165 mol) 2,6-dimethylpyridinu a 3,27 ml (0,050 mol) methansulfonové kyseliny se 15 minut míchá, pak se k ní přidá 4,17 ml (0,070 mol) ethylensulfidu a výsledná směs se v dusíkové atmosféře 42 hodiny míchá při teplotě 100 °C. Po ochlazení na 25 °C se reakční směs zředí 45 mililitry etheru a 30 ml vody, obě vrstvy se oddělí a organická vrstva se extrahuje dvakrát vždy 5 ml vody. Vodné fáze se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemeliny, promyjí se dvakrát vždy 15 ml etheru, ve vakuu se zbaví posledních stop organických rozpouštědel a nanesou se na kolonu (3,0 × 12 cm)  $\mu$ -bondapak C—13.

Sloupec se vymývá směsí 3 % acetonitrilu a 97 % vody. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 2,5 g sirupovité znečištěné sloučeniny uvedené v názvu, která po přečištění vysokotlakou kapalinovou chromatografií na koloně  $\mu$ -bondapak C—18 poskytne 0,90 gramu (7 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
2 520 (SH),

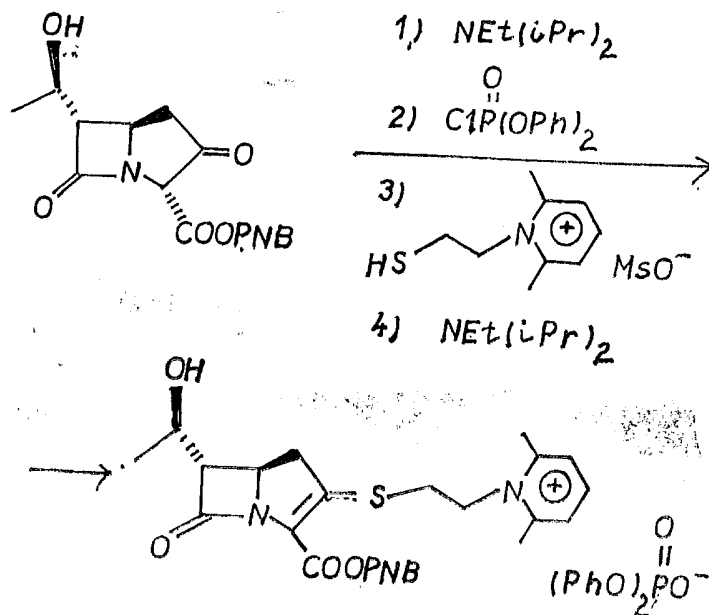
1 640 a 1 625 (pyridiniový zbytek),  
1 585, 1 490, 1 200 cm<sup>-1</sup> (sulfonátový zbytek).

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid + deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

2,36 (3H, singlet, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>),  
4,62 (2H, multiplet, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
7,74 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),  
8,24 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
272 ( $\epsilon$  4 080) nm.

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-3-[2-(1/2,6-dimethylpyridinium/)-ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-karboxylátu



K roztoku 0,658 g (1,89 mmol) p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 6 mililitrech acetonitrilu, ochlazenému na 0 stupňů Celsia, se v dusíkové atmosféře přidá 0,394 ml (2,26 mmol) diisopropylethylaminu a 0,468 ml (2,26 mmol) difenylchlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se k ní přidá nejprve roztok 0,720 g (2,73 mmol) 1-(2-merkaptoethyl)-2,6-dimethylpyridinium-methansulfonátu ve 3 ml acetonitrilu a pak 0,394 ml (2,26 mmol) diisopropylethylaminu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 27 ml vody o teplotě 0 °C a nanese se na kolonu (2,5 × 9,0 cm)  $\mu$ -bondapak C-18. Elucí sloupce směsí acetonitrilu a vody a lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,92 gramu (65 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$

3 700—3 000 (OH),  
 1 765 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
 1 690 (C=O p-nitrobenzylesteru),  
 1 620 (pyridiniový zbytek),  
 1 590 (fenyl),

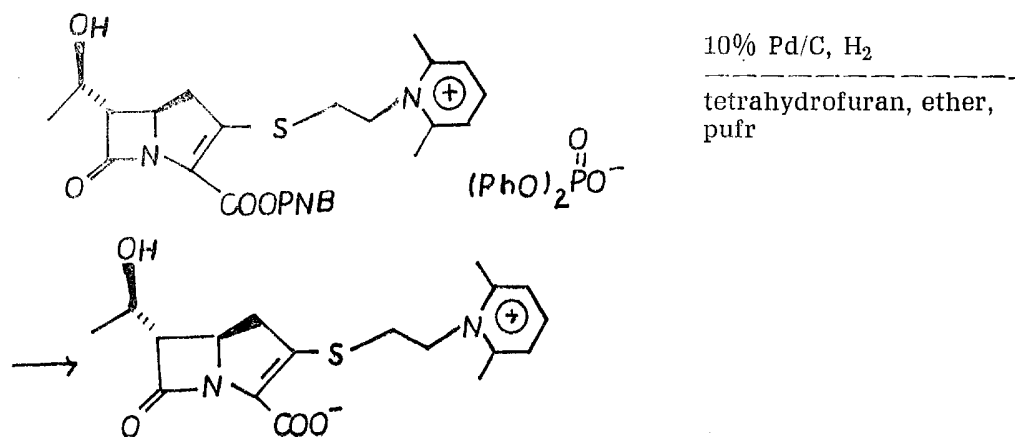
1 517 ( $\text{NO}_2$ ),  
 1 330 ( $\text{NO}_2$ ),  
 880  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,15 (3H, dublet,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),  
 2,7—3,7 (11H,  $\text{CH}_2\text{S}$ , 2- $\text{CH}_3$  na pyridiniovém zbytku, H-4, H-6),  
 3,7—4,4 (2H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ , H-5),  
 4,7 (2H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 5,14 (1H, dublet,  $J = 4,5$  Hz, OH),  
 5,37 (střed AB-kvartetu,  $J = 13,2$  Hz,  $\text{CH}_2$  p-nitrobenzylového zbytku),  
 6,7—7,5 (10H, multiplet, fenyl),  
 7,5—8,7 (7H, pyridiniový zbytek, protony p-nitrobenzylové skupiny).

UV (voda):  $\lambda_{\text{max}}$   
 274 ( $\epsilon$  14 150),  
 319 ( $\epsilon$  9 445) nm.

C. 3-[2-(1-/2,6-dimethylpyridinium/)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 0,80 g (1,07 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-3-[2-(1-/2,6-dimethylpyridinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 42 ml vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 42 ml etheru, 21 ml 0,1M pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) a 0,80 gramu 10% paládia na uhlí, výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje při teplotě 23 °C za tlaku 0,28 MPa a pak se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se rozdělí na jednotlivé vrstvy a organická vrstva se extrahuje třikrát vždy 8 ml pufru. Vodné fáze se spojí, promyje se 50 ml etheru, zbytky organických rozpouštědel se odstraní odpařením ve vakuu a zbytek se nanese na kolo-  
nu (3,0  $\times$  10,2 cm)  $\mu$ -bondapak C-18. Elucí sloupce směsí 5 % acetonitrilu a 95 % vody a lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,246 g (63 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 700—2 800 (OH),  
1 750 (C=O  $\beta$ -laktamu),  
1 620 pyridiniový zbytek),  
1 585  $\text{cm}^{-1}$  (karboxylát).

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
1,23 (3H, dublet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),

2,5—3,5 (11H, H-4, H-6,  $\text{CH}_2\text{S}$ , dva methyly na pyridiniovém zbytku),  
3,8—4,4 (2H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ , H-5),  
4,5—4,9 ( $\text{CH}_2\text{N}^+$ , HOD),  
7,64 a 7,74 (2H, část A  $\text{A}_2\text{M}$ -systému, Hm pyridiniového zbytku),  
8,07, 8,16, 8,18 a 8,27 (1H, část B  $\text{A}_2\text{B}$ -systému, Hp pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
277 ( $\epsilon$  9 733),  
300 ( $\epsilon$  8 271) nm.

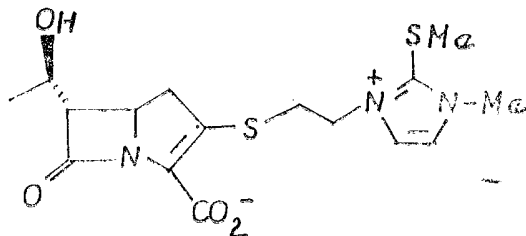
$[\alpha]_D^{23} = +50,7^\circ$  ( $c = 0,48$ , voda).

Analýza: pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$

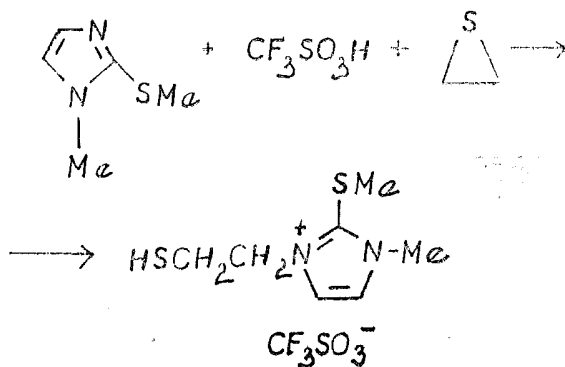
vypočteno:  
55,51 % C, 6,47 % H, 7,19 % N,  
nalezeno:  
55,14 % C, 6,23 % H, 6,46 % N.

#### Příklad 11

Příprava (5R,6S)-3-[2-methylthio-3-methylimidazolio]ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1,1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



A. 2-methylthio-3-methyl-1-[2-merkaptóethyl]imidazolium-trifluormethánsulfonát

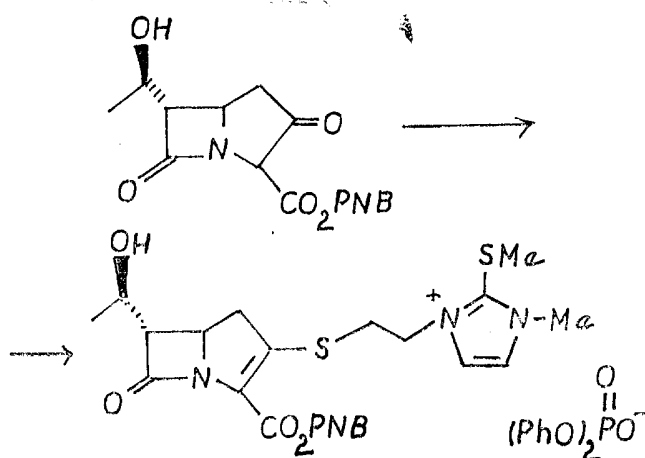


K 4,0 g [0,03 mol] 2-methylthio-1-methylimidazolu [připraven postupem, který popsali A. Wohl a W. Marckwald, Chem. Ber. 22, 1353 (1889)] se pod dusíkem při teplotě 0 °C přikape 1,38 ml [0,015 mol] trifluormethansulfonové kyseliny, načež se přidá 0,9 ml [0,015 mol] ethylensulfidu a směs se pod dusíkem 24 hodiny zahřívá na 55 °C. Reakční směs se třikrát trituruje s etherem, zbytek se vyjme acetonem, roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 4,2 g (82 proc.) produktu ve formě polokrystalické pevné látky, která se používá k další reakci bez čištění.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
2550 [w, rameno]  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
7,97 (singlet, 2H),  
4,66 (triplet,  $J = 7$  Hz, 2H, methylen),  
4,17 (singlet, 3H, N-Me),  
3,20 (dublet tripletů,  $J = 7$  Hz,  $J' = 9$  Hz, 2H, methylen),  
2,72 (singlet, 3H, S-Me),  
2,20 (triplet,  $J = 9$  Hz, 1H, —SH).

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(2-methylthio-3-methylimidazolio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



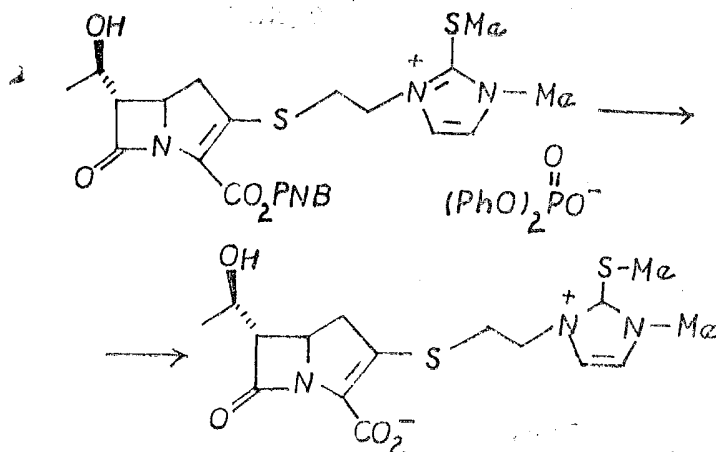
K roztoku 1,40 g [4,0 mmol] p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 50 ml suchého acetonitrilu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přikape nejprve 0,76 mililitru [4,4 mmol] diisopropylethylaminu a pak 0,91 ml [4,1 mmol] difenyl-chlorfosfátu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se k ní postupně přidá 0,76 mililitru [4,4 mmol] diisopropylethylaminu a roztok 2,0 g [5,9 mmol] 2-methylthio-3-methyl-1-[2-merkptoethyl]imidazolum-trifluormethansulfonátu v 5 ml acetonitrilu, reakční směs se nechá 1,5 hodiny reagovat při teplotě místnosti a pak se zahustí ve vakuu. Pryskečnatý zbytek se vyjme vodou a nanese se na kolonu s reversní fází ( $\text{C}_{18}$ ).

Postupnou elucí vodou, 20% vodným acetonitrilem a nakonec 30% vodným acetonitrilem, a následující lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,90 g (30 %) produktu ve formě nažloutlé pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3380 (široký pás, OH),  
1770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
8,35 (široký singlet, 1H),  
8,24, 7,78 (AB-kvartet,  $J = 8,8$  Hz, 4H, aromatické protony),  
7,89 (široký singlet, 1H),  
7,25—6,91 (multiplet, 10H, difenylfosfát),  
5,50, 5,25 (AB-kvartet,  $J = 12$  Hz, 2H, benzylový zbytek),  
4,75—4,27 (multiplet, 3H),  
4,03 (singlet, 3H, N— $\text{CH}_3$ ),  
4,15—2,75 (multiplet, 8H),  
2,59 (singlet, 3H, S— $\text{CH}_3$ ),  
1,22 (dublet,  $J = 6,2$  Hz, 3H, — $\text{CHCH}_3$ ).

C. (5R,6S)-3-[2-(2-methylthio-3-methylimidazolio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 1,20 g (1,56 mmol) difenylfosfátu p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(2-methylthio-3-methylimidazolio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 70 ml tetrahydrofuranu, 70 ml etheru a 31 ml 0,05M fosfátového pufru (pH 7,4) se přidá 1,2 g 10% paládia na uhlí a směs se v Parrově aparatuře 55 minut hydrogenuje za tlaku 0,25 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a filtrační koláč se promyje vodou a etherem. Vodná fáze se oddělí, ochladí se na 0 °C a její pH se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného upraví na hodnotu 7,0. Po odstranění zbytků organických rozpouštědel odpařením ve vakuu se vodný roztok nanesse na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>). Eluci nejprve vodou a pak 8% vodným acetonitrilem, a následující lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,25 g pevného materiálu, který po přečištění vysokotlakou kapalinovou chromatografií na reversní fázi poskytne 0,114 g (19 %) žádaného produktu ve formě špinavě bílé pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

3 420 (OH),  
1 750 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 590 ( $-\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

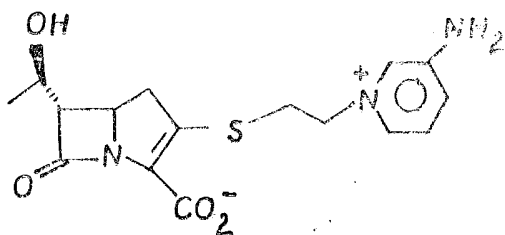
7,58 (singlet, 2H),  
4,52 (triplet,  $J = 6$  Hz, 2H),  
4,28—3,82 (multiplet, 2H),  
3,90 (singlet, 3H, N—CH<sub>3</sub>),  
3,40—2,87 (multiplet, 5H),  
2,40 (singlet, 3H, S—CH<sub>3</sub>),  
1,20 (doublet,  $J = 6,4$  Hz, 3H, —CHCH<sub>3</sub>).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

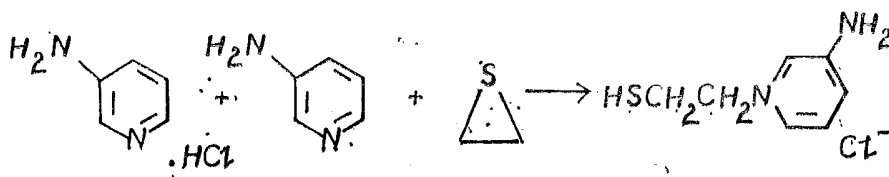
297 ( $\epsilon$  7 572),  
262 ( $\epsilon$  6 296),  
222 ( $\epsilon$  7 955) nm.

#### Příklad 12

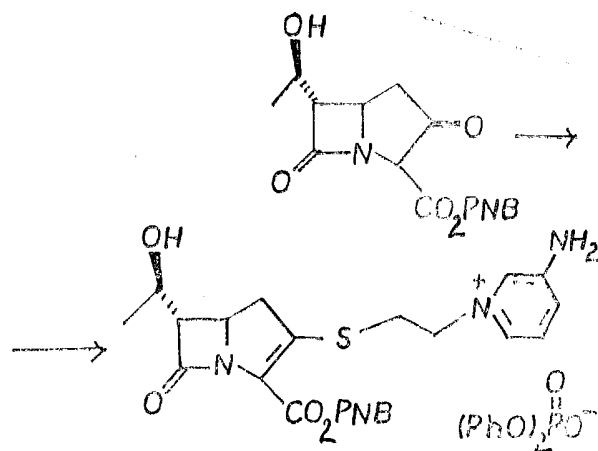
Příprava (5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



#### A. 3-amino-1-(2-merkaptoethyl)pyridiniumchlorid



1,50 g (0,016 mol) 3-aminopyridinu se vyjme 15 ml 1N methanolicke kyseliny chlo-rovodikové a výsledný roztok se odpaří. K zbylému olejovitému hydrochloridu se při-dá 1,32 g (0,015 mol) 3-aminopyridinu a 0,89 ml (0,015 mol) ethylensulfidu a směs se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá na olejo-vé lázni na teplotu 60 až 65 °C. Po přidání dalšího ekvivalentu ethylensulfidu (0,89 ml, 0,015 mol) se v zahřívání na 55 až 65 °C po-kračuje ještě 65 hodin, pak se reakční směs promyje dichlormethanem a vyjme se 25 mililitrů vody. Vodný roztok se nanese na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>) a kolona se vy-mývá vodou. Po odpaření příslušných frakcí se získá 1,26 g (44 %) žádaného produktu ve formě bezbarvého viskózního oleje.



K roztoku 0,696 g (2,0 mmol) p-nitroben-zyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-di-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylá-tu v 10 ml suchého acetonitrilu se při tep-lotě 0 °C pod dusíkem přikape nejprve 0,382 mililitru (2,2 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,457 ml (2,2 mmol) difenyl-chlor-fosfátu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě 0 °C se přidá roztok 0,475 g (2,5 mmol) 3-amino-1-(2-merkaptethyl)pyridi-nium-chloridu v 1 ml suchého dimethyl-formamidu a pak dalších 0,435 ml (2,5 mmol) diisopropylethylaminu, reakční směs se nechá 1,5 hodiny reagovat při teplotě 0 stupňů Celsia a pak se zahustí ve vakuu. Pryskeřičnatý zbytek se vyjme směsí stej-ných dílů acetonitrilu a vody a nanese se na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>). Elucí vodou a pak 20% vodným acetonitrilem, a násle-dující lyofilizací příslušných frakcí se zís-ká 0,730 g (50 %) produktu ve formě běžo-vě zbarvené pevné látky.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
3 180 (NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

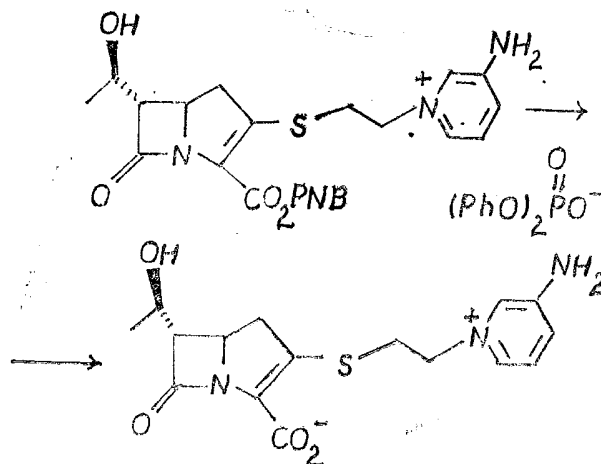
<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
8,19–7,59 (multiplet, 4H, aromatické pro-tony),  
4,59 (triplet, J = 6,2 Hz, 2H, N–CH<sub>2</sub>),  
3,5 (široký singlet, 2H, –NH<sub>2</sub>),  
3,20–2,77 (multiplet, 3H).

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-  
-[2-(3-aminopyridinio)ethylthio]-6-  
-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabi-  
cyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
3 330 (široký pás, OH),  
3 180 (široký pás, NH<sub>2</sub>),  
1 770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 690 (–CO<sub>2</sub>PNB) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
8,29–7,63 (multiplet, 8H, aromatické pro-tony),  
7,2–6,7 (multiplet, 10H, difenylfosfát),  
5,47, 5,18 (AB-kvartet, J = 14 Hz, 2H, benzylový zbytek),  
4,73–4,45 (multiplet, 3H),  
4,2–3,8 (multiplet, 1H),  
3,6–2,6 (multiplet, 8H),  
1,15 (dublet, J = 6,2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)ethyl-thio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karbo-xylát



K směsi 0,730 g [1,0 mmol] difenylfosfátu p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu a 0,7 g 10% paládia na uhlí ve 25 mililitrech 0,05 M fosfátového pufru (pH 7,4) se přidá 8 ml tetrahydrofuranu a 20 ml etheru a výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a filtrační koláč se promyje vodou a etherem.

Vodná fáze se oddělí, dvakrát se promyje etherem a zbytky těkavých podílů se odpaří ve vakuu. Vodný roztok se okamžitě nanese na kolonu s reversní fází (C<sub>18</sub>), která se vymývá vodou. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,45 g špinavě bílé pevné látky. Tento materiál poskytne po přečištění vysokotlakou kapalinovou chromatografií na reversní fází 0,123 g (35 %) žádaného produktu ve formě slonovinově zbarvené pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

3 340 (široký pás),  
1 750 (široký pás,  $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 580 (široký pás,  $-\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

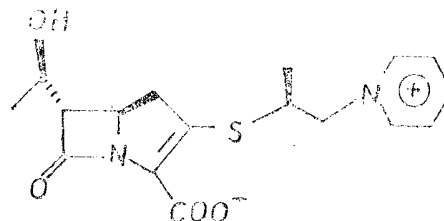
8,07–7,59 (multiplet, 4H, aromatické protony),  
4,61 (triplet,  $J = 5,8$  Hz, 2H, N–CH<sub>2</sub>),  
4,14 (dublet kvartetů,  $J = J' = 6,3$  Hz, 1H, H-1'),  
3,97 (dublet tripletů,  $J = 9,2$  Hz,  $J' = 2,6$  Hz, 1H, H-5),  
3,38 (triplet,  $J = 5,8$  Hz, 2H, S–CH<sub>2</sub>),  
3,24 (dublet dubletů,  $J = 6,0$  Hz,  $J' = 2,6$  Hz, 1H, H-6),  
3,17–2,57 (multiplet, 2H, H-4),  
1,21 (dublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
299 ( $\epsilon$  7 949),  
256 ( $\epsilon$  8 822) nm.

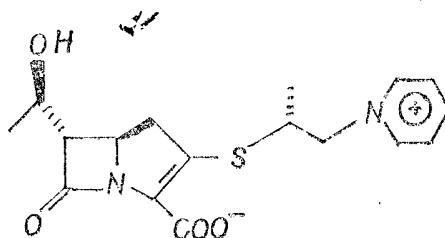
$\tau_{1/2} = 18,5$  hodiny (pH 7,4, 36,8 °C).

### Příklad 13

Příprava (5R,6S)-3-[1-(S)-methyl-2-(1-pyridinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu vzorce

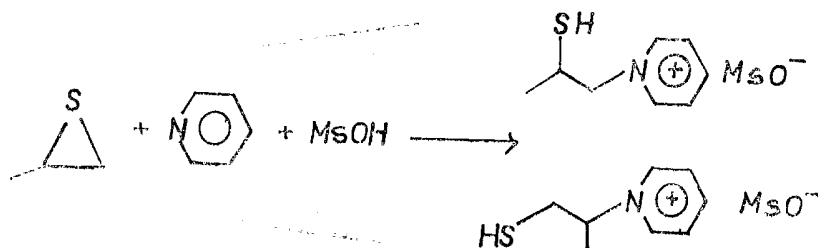


a (5R,6S)-3-[1-(R-methyl-2-(1-pyridinium)ethylthio)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu vzorce



A. dl-1-(2-merkapt-2-methylethyl)pyridinium-methansulfonát

dl-1-(2-merkapt-1-methylethyl)pyridinium-methansulfonát



K 7,83 g (0,097 mol) studeného pyridínu se pomalu přidá 1,95 ml (0,030 mol) methansulfonové kyseliny, výsledná směs se 15 minut míchá při teplotě 40 °C, pak se k ní přidá 25,9 ml (0,033 mol) dl-propylensulfidu a směs se v dusíkové atmosféře 90 hodin míchá při teplotě 60 °C. Pyridin se odpaří ve vakuu, zbytek se smísí s vodou a vyčistí se chromatografií (vysokotlaká kapalinová chromatografie, preparativní kolona Bondapak C-18). Příslušné frakce se spojí a lyofilizují se, čímž se získá 1,14 g (15 %) dl-1-(2-merkapto-2-methylethyl)pyridinium-methansulfonátu ve formě bezbarvého sirupu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$

2 520 (SH),  
1 640 (pyridiniový zbytek),  
1 180 (s,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
1 040 ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,35 (doublet,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHS}$ ),  
2,30 (singlet, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
2,90 (doublet,  $J = 8,5$  Hz, 1H, SH),  
3,2–3,7 (multiplet, CHSH),  
4,52 (dvojitý doublet,  $J_{\text{gem}} = 12,9$  Hz,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{N}^+$ ),  
8,0–8,4 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),  
8,5–8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
9,04 (dvojitý doublet,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 6,7$  Hz, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

208 ( $\epsilon$  5 267),  
259 ( $\epsilon$  3 338) nm.

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

vypočteno:

37,88 % C, 6,71 % H, 4,91 % N, 22,47 % S,

nalezeno:

37,49 % C, 6,85 % H, 4,86 % N, 22,09 % S.

Jako druhý produkt se získá 0,82 g (11 proc.) dl-1-(2-merkapto-1-methylethyl)pyridinium-methan sulfonátu ve formě bezbarvého sirupovitého materiálu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$

2 500 (SH),  
1 628 (pyridiniový zbytek),  
1 180 (sulfonát),  
1 035 (sulfonát)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,69 (doublet,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHN}^+$ ),  
2,31 (singlet, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
3,0–3,3 (multiplet, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ),  
4,2–5,2 (multiplet, 1H,  $\text{CHN}^+$ ),  
8,0–8,4 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),  
8,5–8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
9,0–9,2 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

209 ( $\epsilon$  4 897),  
258 ( $\epsilon$  3 838) nm.

Analýza: pro  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$

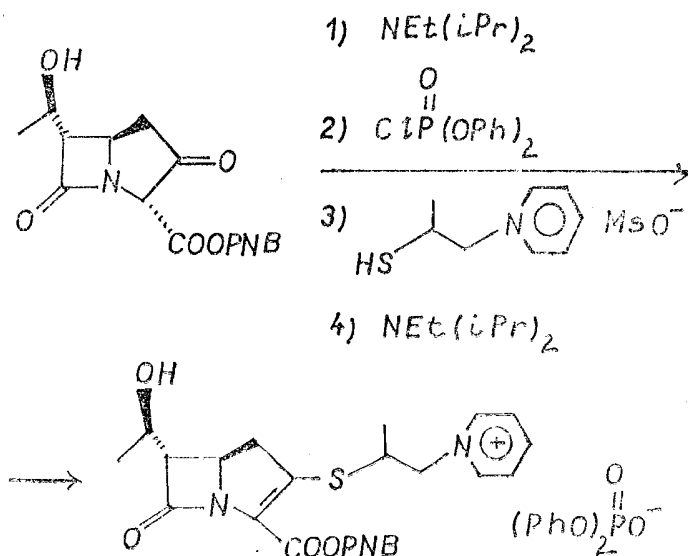
vypočteno:

39,11 % C, 6,56 % H, 5,07 % N,

nalezeno:

39,13 % C, 5,92 % H, 5,20 % N.

B. Difenylofosfát (5R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[1-(R,S)-methyl-2-(1-pyridinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



K roztoku 0,523 g (1,5 mmol) (5R,6S)-p-nitrobenzyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 6 ml acetonitrilu, ochlazenému na 0 °C, se pod dusíkem přidá nejprve 0,314 ml (1,8 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,373 ml (1,8 mmol) difenyl-chlorofosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se k ní přidá roztok 0,539 g (2,16 mmol) dl-1-(2-merkpto-2-methylethyl)pyridinium-methansulfonátu ve 2 ml acetonitrilu a 0,314 ml (1,8 mmol) diisopropylethylaminu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 24 ml vody o teplotě 0 °C a chromatografuje se na preparativní koloně [2,5 × 8,5 cm] bondapak C-18 za použití směsi acetonitrilu (25 až 50 %) a vody jako elučních rozpouštědel. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 1,07 g (97 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$

3 700–3 100 (OH),  
 1 770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
 1 695 (karbonyl p-nitrobenzylesteru),  
 1 630 (pyridiniový zbytek),  
 1 590 (fenyl),  
 1 518 ( $\text{NO}_2$ ),  
 1 348 ( $\text{NO}_2$ ),  
 885 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,14 (dublet,  $J = 6,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ),

1,33 (dublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHS}$ ),  
 4,6–5,0 (multiplet,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 5,14 (dublet,  $J = 5,2$  Hz, 1H, OH),  
 5,37 (střed AB-kvartetu,  $J = 12,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  p-nitrobenzylvého zbytku),  
 6,6–7,5 (multiplet, 10H, fenyl fosfátového zbytku),  
 7,69 (dublet,  $J = 8,7$  Hz, 2H, Ho p-nitrobenzylvého zbytku),  
 8,0–8,4 (multiplet, 4H, Hm p-nitrobenzylvého zbytku, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,4–8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
 9,08 (dublet,  $J = 5,6$  Hz, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\text{max}}$

263 ( $\epsilon$  13 325),  
 308 ( $\epsilon$  8 915) nm.

Analýza: pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$

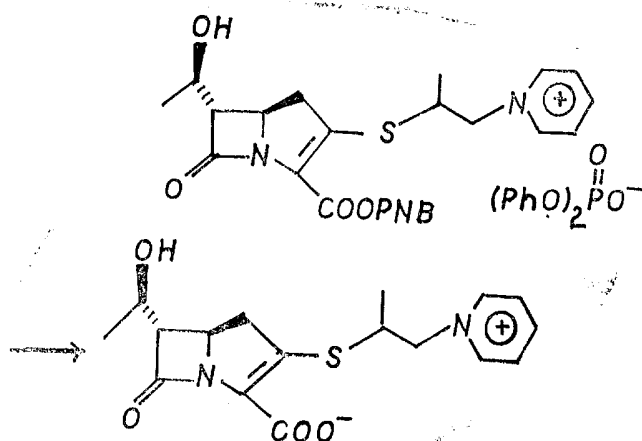
vypočteno:

57,52 % C, 5,10 % H, 5,59 % N, 4,27 % S,

nalezeno:

57,76 % C, 4,96 % H, 5,36 % N, 4,35 % S.

C. (5R,6S)-3-[1-(R a S)-methyl-2-(1-pyridinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



10% Pd/C, H<sub>2</sub>  
 tetrahydrofuran, ether,  
 pufr

K roztoku 0,60 g [0,82 mmol] difenylfosfátu 5(R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[1-(R,S)-methyl-2-(1-pyridinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 33 ml vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 33 ml etheru, 17 mililitrů 0,15N pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) a 0,60 g 10% paládía na uhlí.

Výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje za tlaku 0,28 MPa při teplotě 23 °C, pak se vrstvy oddělí a organická vrstva se extrahuje třikrát vždy 7 ml vody. Vodné vrstvy se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemelinu, promyjí se třikrát vždy 20 ml etheru a chromatografují se na preparativní koloně (2,5 × 9,5 cm) bondapak C-18, za použití vody jako elučního činidla. Získá se 0,18 g (63 %) směsi diastereomerů. Tyto diastereomery se oddělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (kolona prep.bondapak C-18) za použití vody jako elučního činidla. Jako isomer s nižší retenční dobou se získá sloučenina „B“ ve výtěžku 0,068 g (23 proc.).

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 1 770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
 1 633 (pyridiniový zbytek),  
 1 593 (karboxylátové seskupení) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 1,20 (doublet, J = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHO),  
 1,42 (doublet, J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHS),  
 2,3–3,2 (multiplet, 3H, H-4, H-6),  
 3,5–3,9 (multiplet, 1H, SCH),  
 3,9–4,2 (multiplet, 2H, H-5, CH<sub>3</sub>CHO),  
 4,3–5,1 (multiplet, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
 7,8–8,2 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,4–8,7 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
 8,7–9,0 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 260 ( $\epsilon$  6 727),  
 300 ( $\epsilon$  8 245).

$[\alpha]_D^{23} = -39,3^\circ$  (c = 0,56, voda).

$\tau_{1/2} = 12,6$  hodiny (měřeno v koncentraci 10<sup>-4</sup> M ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při teplotě 36,8 °C).

Jako isomer s vyšší retenční dobou se ve výtěžku 0,081 g (28 %) získá sloučenina „A“.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 1 755 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
 1 630 (pyridiniový zbytek),  
 1 590 (karboxylátové seskupení) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 1,18 (doublet, J = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHO),  
 1,40 (doublet, J = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHS),  
 2,84 (doublet, J = 9,3 Hz, 2H, H-4),  
 3,26 (dvojitý doublet, J = 2,7 Hz, J = 5,9 Hz, 1H, H-6),  
 3,4–4,2 (multiplet, 3H, SCH, CH<sub>3</sub>CHO, H-5),  
 4,2–5,1 (multiplet, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),  
 7,7–8,1 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),  
 8,3–8,65 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
 8,65–8,9 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

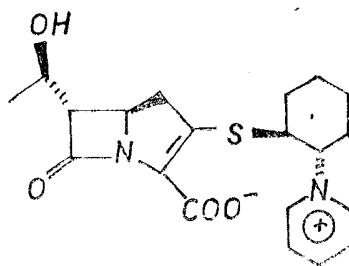
UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 259 ( $\epsilon$  5 694),  
 296 ( $\epsilon$  6 936).

$[\alpha]_D^{23} = +96,9^\circ$  (c = 0,56; voda).

$\tau_{1/2} = 15,6$  hodiny (měřeno v koncentraci 10<sup>-4</sup> M ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při teplotě 36,8 °C).

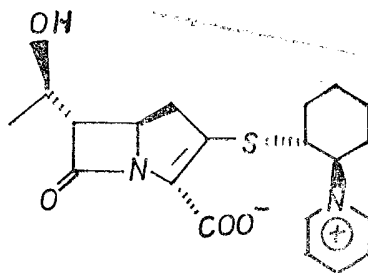
#### Příklad 14

Příprava (5R,3S)-3-[2-[(S)-(1-pyridinium)]-1-(S)-cyklohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu vzorce

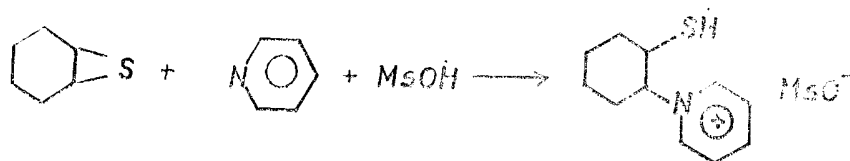


(5R,6S)-3-[2-[(R)-(1-pyridinium)]-1-(R)-cyklohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-

-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu vzorce



A. dl-1-(2-merkapto-1-cyklohexyl)pyridinium-methansulfonát



K 2,42 ml (0,03 mol) pyridinu se za chlazení přikape 0,65 ml (0,01 mol) methansulfonové kyseliny. Směs se v dusíkové atmosféře 10 minut míchá, pak se k ní přidá 1,377 g (0,0102 mol) dl-cyklohexensulfidu (čistota 85 %) a směs se 25 hodin míchá při teplotě 72 °C. Nadbytek pyridinu se odpaří ve vakuu a jeho poslední stopy se odstraní destilací s vodou. Destilační zbytek se smísí s vodou a chromatografuje se na koloně (5 × 13 cm) prebondapak C-18 za použití 0–2% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 1,57 g (53 %) produktu ve formě bezbarvého sirupu.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
2 500 (SH),  
1 625 (pyridiniový zbytek),  
1 190 ( $\text{SO}_3^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
1,2–2,5 (multiplet, 8H, protony cyklohexylového zbytku),  
2,32 (singlet, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ),  
2,82 (dublet,  $J = 9,8$  Hz, SH),

3,0–3,5 (multiplet, 1H, CHSH),  
4,2–4,9 (multiplet, 1H,  $\text{CHN}^+$ ),  
8,0–8,3 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),  
8,4–8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
8,9–9,3 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

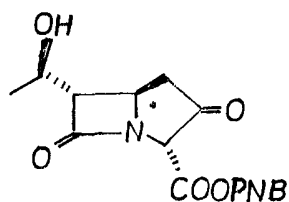
UV voda):  $\lambda_{\max}$   
214 ( $\epsilon$  5 365),  
258 ( $\epsilon$  3 500).

Analýza: pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

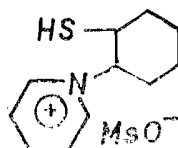
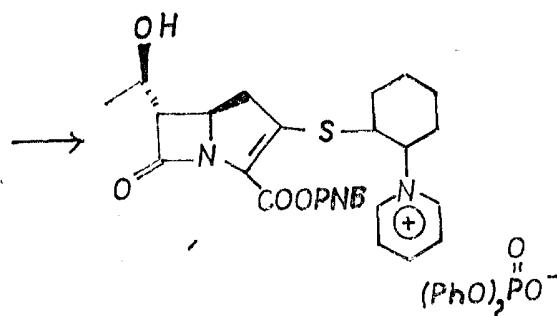
vypočteno:  
46,88 % C, 6,88 % H, 4,56 % N,

nalezeno:  
46,61 % C, 6,46 % H, 4,65 % N.

B. Difenylofosfát (5R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[2-[(R nebo S)-(1-pyridinium)]-1-(R nebo S)-cyklohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-2-karboxylátu

1)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 2)  $\text{ClP}(\text{OPh})_2$ 

3)

4)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 

K roztoku 1,37 g (3,93 mmol) (5R,6S)-p-nitrobenzyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 15 ml acetonitrilu, ochlazenému na 0 °C, se v dusíkové atmosféře přidá 0,822 ml (4,7 mmol) diisopropylethylaminu a 0,979 ml (4,7 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Výsledný roztok se 30 minut míchá, načež se k němu přidá nejprve roztok 1,64 g (5,66 mmol) di-1-(2-merkpto-1-cyklohexyl)pyridinium-methansulfonátu ve 4,7 ml acetonitrilu a pak 0,822 ml (4,7 mmol) diisopropylethylaminu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 75 ml vody o teplotě 0 °C a chromatografuje se na koloně prepbondapak C-18 za použití 25–50% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 1,9 g (53 proc.) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$ 

3 700–3 000 (OH),  
1 770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 700 (karbonyl p-nitrobenzylesterového zbytku),  
1 628 (pyridiniový zbytek),  
1 590 (fenyl),  
1 515 ( $\text{NO}_2$ ),  
1 345 ( $\text{NO}_2$ ),  
880 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

 $^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,13 (dublet,  $J = 6,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ),  
1,2–2,5 (multiplet, 8H, protony cyklohexylového zbytku),

2,7–3,5 (multiplet, 4H, H-4, H-6, CHS),  
3,5–4,4 (multiplet, 2H,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ , H-5),  
4,4–5,0 (multiplet, 1H,  $\text{CHN}^+$ ),  
5,30 (střed AB-kvartetu,  $J = 12,8$  Hz, skupina  $\text{CH}_2$  p-nitrobenzylového zbytku),  
6,7–7,4 (multiplet, 10H, fenylový zbytek),  
7,65 (dublet,  $J = 8,6$  Hz, 2H, Ho p-nitrobenzylového zbytku),  
7,9–8,4 (multiplet, 4H, Hm p-nitrobenzylového zbytku, Hm pyridiniového zbytku),  
8,4–8,8 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),  
9,0–9,4 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV voda):  $\lambda_{\text{max}}$ 

263 ( $\epsilon$  9 038),  
309 ( $\epsilon$  6 394) nm.

Analýza pro  $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

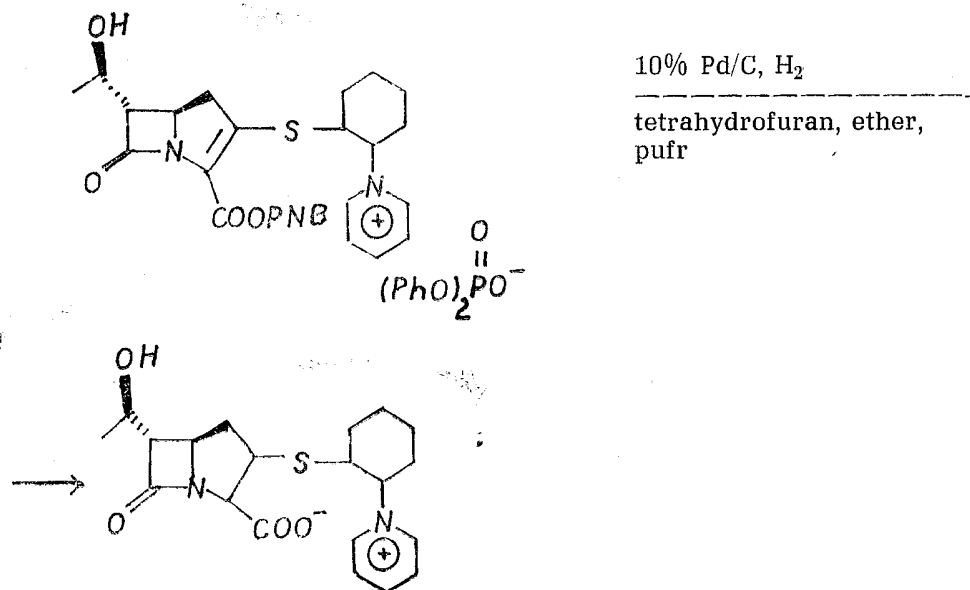
vypočteno:

59,16 % C, 5,35 % H, 5,31 % N,

nalezeno:

58,95 % C, 5,15 % H, 5,57 % N.

C. (5R,6S)-3-[2-[(R nebo S)-(1-pyridinium)]-1-(R nebo S)-cyklohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 1,85 g (2,34 mmol) difenylfosfátu (5R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[2-[(R nebo S)-(1-pyridinium)]-1-(R nebo S)-cyklohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 96 mililitrech vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 96 ml etheru, 50 ml 0,15M pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného, a 1,9 g 10% paládia na uhlí.

Výsledná směs se 1,25 hodiny hydrogenuje za tlaku 0,28 MPa při teplotě 23 °C, pak se organická vrstva oddělí a promyje se třikrát vždy 20 ml vody. Vodné podíly se zfiltrují přes vrstvu křemeliny, promyjí se dvakrát vždy 60 ml etheru, zbytky organických rozpouštědel se odstraní odpařením ve vakuu a vodný zbytek se chromatografuje na koloně (4,5 × 9 cm) prebondapak C-18 za použití 0 až 5% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 0,705 g (76 %) směsi diastereoisomerů. Dělení těchto diastereoisomerů se provádí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (prebondapak C-18) za použití 4% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Jako diastereoisomer s nižší retenční dobou se získá 0,29 g (31 %) sloučeniny „A“.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

- 1 750 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),
- 1 620 (rameno, pyridiniový zbytek),
- 1 685 (karboxylátové seskupení)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

- 1,21 (dublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ),
- 1,4–2,5 (multiplet, 8H, protony cyklohexylového zbytku),
- 2,5–3,05 (multiplet, 2H, H-4),
- 3,05–3,25 (multiplet, 1H, H-6),
- 3,3–3,7 (multiplet, 1H, CHS),

- 3,9–4,3 (multiplet, 2H, H-5,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ),
- 4,3–4,8 (multiplet,  $\text{CHN}^+$ ),
- 7,8–8,2 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového zbytku),
- 8,3–8,7 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového zbytku),
- 8,8–9,1 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového zbytku).

UV voda):  $\lambda_{\max}$

- 260 ( $\epsilon$  7 123),
- 300 ( $\epsilon$  8 685).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +6,2^\circ$  ( $c = 0,63$ , voda).

$\tau_{1/2} = 16,6$  hodiny (měřeno v koncentraci  $10^{-4}\text{M}$  ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při teplotě 36,8 °C).

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno:

56,59 % C, 6,65 % H, 6,60 % N, 7,55 % S,

nalezeno:

56,83 % C, 6,47 % H, 6,59 % N, 7,43 % S.

Jako diastereoisomer s delší retenční dobou se získá 0,35 g (38 %) sloučeniny „B“.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

- 1 750 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),
- 1 622 (rameno, pyridiniový zbytek),
- 1 588 (karboxylátové seskupení)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

- 1,19 (dublet,  $J = 6,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ),
- 1,3–2,5 (multiplet, 8H, protony cyklohexylového zbytku),
- 2,5–3,1 (multiplet, 2H, H-4),
- 3,1–3,3 (multiplet, 1H, H-6),

3,3—3,8 (multiplet, 2H, H-5, CHS),  
 4,1 (střed multipletu, 1H, CH<sub>3</sub>CHO),  
 4,25—4,7 (multiplet, 1H, CHN<sup>+</sup>),  
 7,8—8,1 (multiplet, 2H, Hm pyridiniového  
 zbytku),  
 8,3—8,7 (multiplet, 1H, Hp pyridiniového  
 zbytku),  
 8,75—9,0 (multiplet, 2H, Ho pyridiniového  
 zbytku).

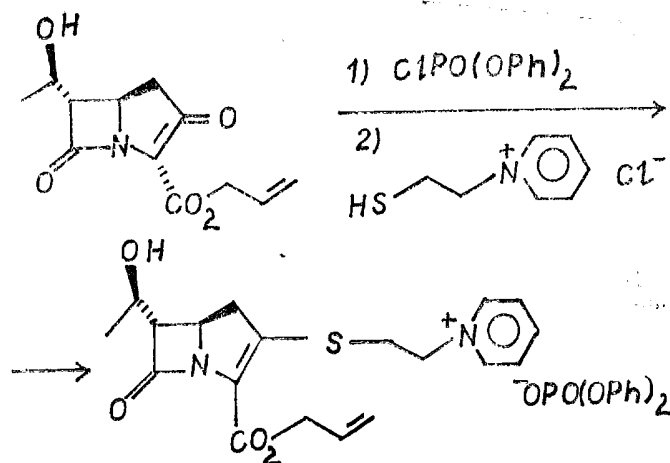
UV voda):  $\lambda_{\max}$   
 259 ( $\epsilon$  5 992),  
 296 ( $\epsilon$  7 646).

$[\alpha]_D^{23} = +65,3^\circ$  ( $c = 0,43$ , voda).

$\tau_{1/2} = 20,2$  hodiny (měřeno při koncentraci  
 $10^{-4}M$  ve fosfátovém pufru o pH 7,4 při  
 teplotě 36,8 °C).

#### Příklad 15

A. Difenylfosfát (5R)-allyl-3-[(2-pyridinio-  
 ethyl)thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-  
 oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-kar-  
 boxylátu



K roztoku 473 mg (1,87 mmol) (5R)-allyl-  
 -3,7-dioxo-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-1-aza-  
 bicyklo[3,2,0]heptan-(2R)-karboxylátu v 6  
 mililitrech acetonitrilu se při teplotě cca  
 —10 °C v dusíkové atmosféře přidá nejprve  
 0,42 ml (2,4 mmol) diisopropylethylaminu a  
 pak 0,50 ml (2,4 mmol) difenyl-chlorfosfá-  
 tu. Směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C,  
 pak se ochladí na —15 °C a přidá se k ní  
 nejprve olejová suspenze N-(2-merkaptoe-  
 thyl)pyridinium-chloridu (527 mg, 3,00  
 mmol) v 1 ml acetonitrilu obsahujícího 5  
 kapek dimethylformanidu, a pak 0,42 ml  
 (2,4 mmol) diisopropylethylaminu. Reakční  
 směs se 30 minut míchá při teplotě —15 °C,  
 pak se zředí 20 ml vody a vyčistí se chro-  
 matografií na 12 g silikagelu s reversní fá-  
 zí (C<sub>18</sub> PrepPAK), který se vymývá 200 ml  
 vody, 100 ml 10% vodného acetonitrilu, 100  
 mililitry 20% vodného acetonitrilu, 100 ml  
 30% vodného acetonitrilu a nakonec 100  
 mililitry 40% vodného acetonitrilu. Přísluš-  
 né frakce se shromáždí, organické rozpouš-  
 tědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se pod-  
 robí lyofilizaci. Získá se 786 mg (1,26 mmol;  
 výtěžek 67,3 %) sloučeniny uvedené v ná-  
 zvu, ve formě nahnědlého prášku.

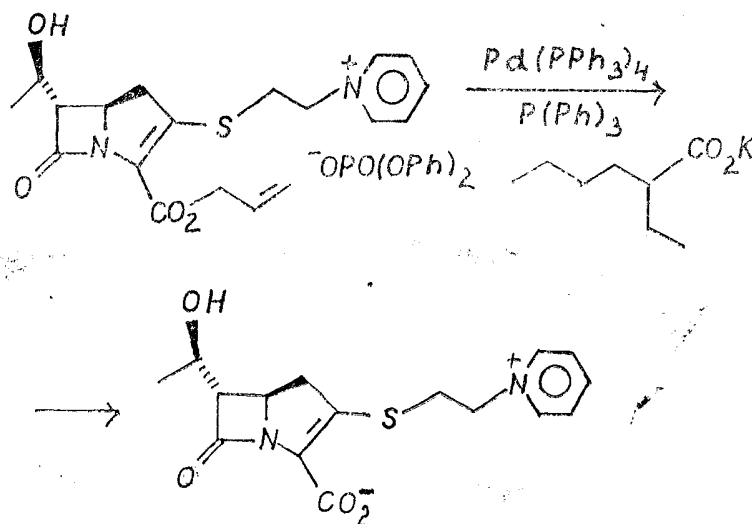
<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid,  
 CFT—20, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,16 (3H, dublet,  $J = 6$  Hz, 1'-CH<sub>3</sub>),  
 2,6—3,7 (multiplet),  
 3,75—4,3 (2H, multiplet, 5-H a 1'-H),  
 4,65 (2H, multiplet, —CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—),  
 4,87 (2H, triplet,  $J = 6$  Hz, —CH<sub>2</sub>—N<sup>+</sup>),  
 5—6,2 (3H, multiplet, olefinické protony),  
 6,6—7,4 (multiplet, aromatické protony),  
 8,15 (2H, triplet,  $J = 7$  Hz, aromatické  
 protony v meta-poloze vůči dusíku),  
 8,63 (1H, „triplet“,  $J = 7$  Hz, aromatický  
 proton v para-poloze vůči dusíku) a  
 9,07 (2H, „dublet“,  $J = 7$  Hz, aromatické  
 protony v ortho-poloze vůči dusíku).

IR (film):  $\nu_{\max}$

3 400 (OH),  
 1 770 ( $\beta$ -laktam),  
 1 690 (ester),  
 1 625 (pyridiniová skupina) cm<sup>-1</sup>.

B. (5R)-3-[(2-pyridinioethyl)thio]-(6S)-  
 -[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyk-  
 lo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 156 mg (0,25 mmol) difenylfosfátu (5R)-allyl-3-[[2-pyridinioethyl]thio]-[6S]-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 2 ml acetonitrilu se při teplotě cca 22 °C postupně přidá 0,6 ml 0,5M roztoku 2-ethylhexanoátu draselného v ethylacetátu (0,3 mmol), 15 mg (0,057 mmol) trifenylofosfinu a 15 mg (0,013 mmol) tetrakis(trifenylofosfin)paládía. Směs se v dusíkové atmosféře 2 hodiny míchá při teplotě cca 22 °C, pak se k ní přidá 7 ml bezvodého etheru, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí 7 mililitry bezvodého etheru se vysuší ve vakuu. Získá se 101 mg nahnědlé pevné látky, která se vyčistí chromatografií na sloupci s reversní fází (12 g C<sub>18</sub> PrepPAK), za použití vody jako elučního činidla. Příslušné frakce (frakce 7 až 12, z nichž každá má objem 20 ml) se shromáždí a lyofilizují se. Získá se 53 mg (0,16 mmol; výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého prášku. Tento produkt je znečištěn kalium-difenylfosfátem a 2-ethylhexanoátem draselným.

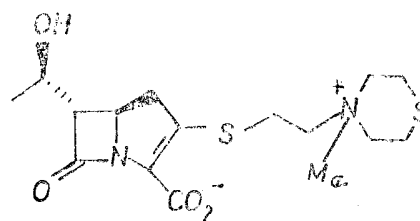
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, CFT-20, hodnoty δ v ppm):

- 0,80 (triplet, J = 6,4 Hz, methylová skupina z ethylhexanoátu),
- 1,21 (3H, dublet, J = 6,3 Hz, 1'-CH<sub>3</sub>),
- 2,93 (2H, dvojitý dublet, J<sub>1-5</sub> = 9 Hz, J<sub>gem</sub> = 4 Hz, protony v poloze 1),
- 3,28 (1H, dvojitý dublet, J<sub>6-1</sub> = 6,2 Hz, J<sub>6-5</sub> = 2,5 Hz, 6-H),
- 3,42 (2H, triplet, J = 6 Hz, -CH<sub>2</sub>S),
- 3,98 (1H, triplet dubletů, J<sub>5-1</sub> = 9 Hz, J<sub>5-6</sub> = 2,5 Hz, 5-H),
- 4,15 (1H, kvartet, J = 6,2 Hz, 1'-H),
- 4,80 (2H, triplet, J = 6,0 Hz, -CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>),
- 7-7,5 (multiplet, fenylové protony difenylfosfátu),
- 8,03 (2H, multiplet, Hm pyridiniového zbytku),
- 8,56 (1H, multiplet, Hp pyridiniového zbytku) a

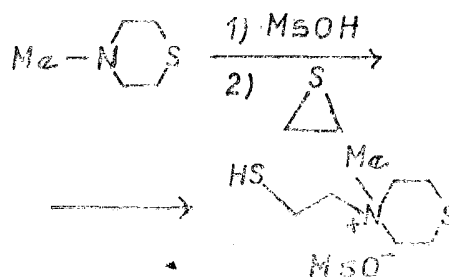
8,81 (2H, „dublet“, J = 6,5 Hz, Ho pyridiniového zbytku).

#### Příklad 16

Příprava 3-[2-(N-methylthiomorfolinium)-ethylthio]-6α-[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



A. N-methyl-N-(2-merkapttoethyl)thiomorfolinium-methansulfonát



K 5,00 g (42,7 mmol) N-methylthiomorfolinu [viz J. M. Lehn a J. Wagner, Tetrahedron, 26, 4 227 (1970)] ochlazenému v ledu, se přidá 1,47 ml (20,5 mmol) methansulfonové kyseliny a 1,30 ml (21,4 mmol) ethylensulfidu. Směs se 24 hodiny zahřívá na 65 °C, pak se zředí 25 ml vody, vodný roztok se promyje dvakrát vždy 25 ml diethyletheru, ve vakuu se zbaví stop organického rozpouštědla a nanese se na sloupec silikagelu s reversní fází, z něhož se sloučenina

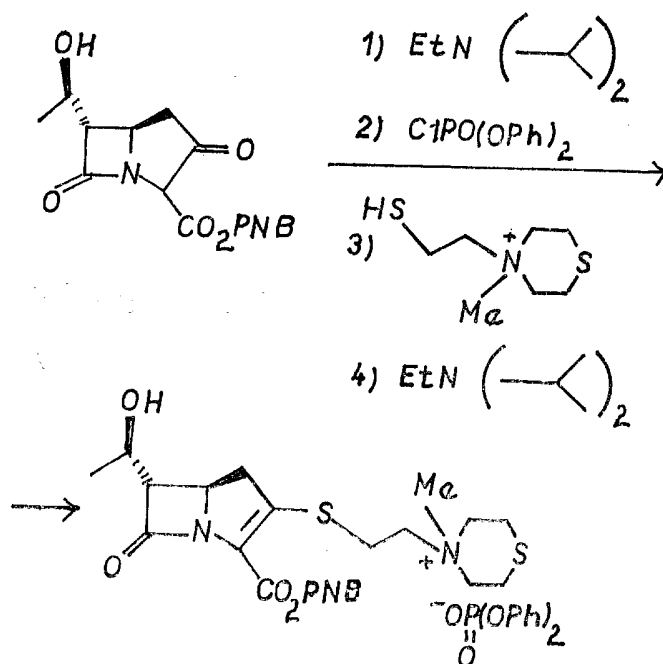
uvedená v názvu vymývá vodou. Příslušné frakce se spojí a odpaří se. Získá se 4,80 g (výtěžek 86 %) žádaného thiolu ve formě oleje.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
2 550  $\text{cm}^{-1}$  (w, SH).

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

3,25—2,95 (6H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
3,32 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ),  
3,20—2,65 (7H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{S}$ , SH) a  
2,32 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ).

B. p-nitrobenzyl-3-[2-(N-methyl-thiomorfoliniumdifenylofosfát)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



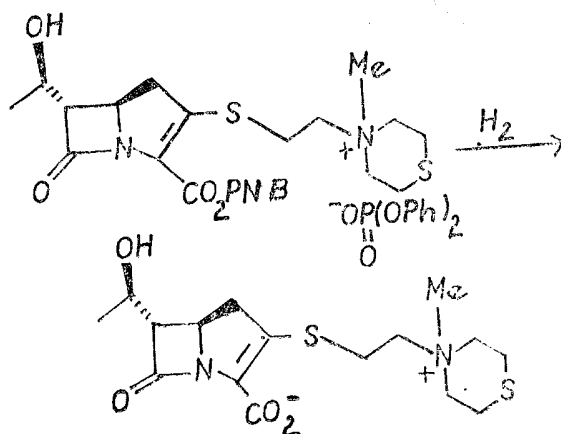
K roztoku 557 mg (1,60 mmol) p-nitrobenzyl-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu v 8 mililitrech acetonitrilu, ochlazenému v ledu, se přikape 0,336 ml (1,92 mmol) diisopropylethylaminu a 0,400 ml (1,92 mmol) difenylchlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá, pak se k ní přidá 893 mg (2,29 mmol) N-methyl-N-(2-merkptoethyl)thiomorfolinium-methansulfonátu ve 4 ml acetonitrilu a 0,336 ml (1,92 mmol) diisopropylethylaminu, a v míchání se pokračuje ještě 30 minut. Výsledný roztok se zředí 20 mililitry vody a nanese se na sloupec silikagelu s reversní fází, který se vymývá směsí stejných dílů acetonitrilu a vody. Příslušné frakce se spojí, 2 hodiny se evakuují a pak se podrobí lyofilizaci. Získá se 1,01 g (výtěžek 85 %) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (nujol):  $\nu_{\max}$   
1 760 (s,  $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 510  $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

8,25 (2H, dublet,  $J = 8,8$  Hz, aromatické protony),  
7,70 (2H, dublet,  $J = 8,8$  Hz, aromatické protony),  
7,33—6,84 (10H, multiplet, aromatické protony),  
5,37 (2H, střed AB-kvartetu,  $J = 14,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  
5,14 (1H, dublet,  $J = 4,5$  Hz, OH),  
4,35—3,80 (2H, multiplet, H-1' a H-5),  
3,75—3,45 (6H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
3,31 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ),  
3,45—2,75 (9H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{S}$ , H-6 a H-4) a  
1,15 (3H, dublet,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

C. 3-[2-(N-methyl-thiomorfolinium)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



Roztok 1,31 g (1,76 mmol) p-nitrobenzyl-3-[2-(N-methyl-thiomorfoliniumdifenylfosfát)ethylthio]-6 $\alpha$ -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 48,8 ml 0,1M fosfátového pufru o pH 7,4, 20 ml tetrahydrofuranu a 20 ml diethyletheru se v přítomnosti 1,5 g 10% paládía na uhlí 1 hodinu hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zředí 40 ml diethyletheru, fáze se oddělí a organická fáze se promyje dvakrát vždy 5 ml vody. Vodné fáze se spojí, zfiltrují se, filtrát se promyje dvakrát vždy 20 ml diethyletheru a zbytky rozpouštědla se odpaří ve vakuu. Vodný roztok se nanesse na sloupec silikagelu s revesní fází a žádaná karbapenemová sloučenina se vymyje 5% vodným acetonitrilem. Příslušné frakce se spojí a lyofilizací poskytnou 205 mg (31 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě amorfni pevné látky.

IČ (nujol):  $\nu_{\max}$

1750 (s,  $\beta$ -laktamový karbonyl),

1590  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

4,25–3,95 (2H, multiplet, H-1', H-5),

3,70–3,40 (6H, multiplet,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),

3,35 (1H, dvojitý dublet,  $J = 6,1 \text{ Hz}$ ,  $J = 2,6 \text{ Hz}$ , H-6),

3,08 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ),

3,25–2,75 (8H,  $\text{CH}_2\text{S}$ , H-4) a

1,24 (3H, dublet,  $J = 6,4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

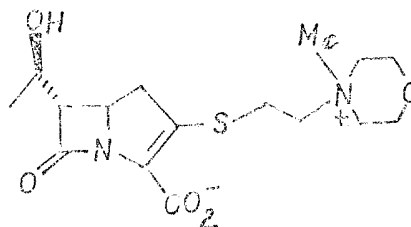
UV (voda,  $c = 0,062$ ):  $\lambda_{\max}$

299 ( $\epsilon$  10 962) nm.

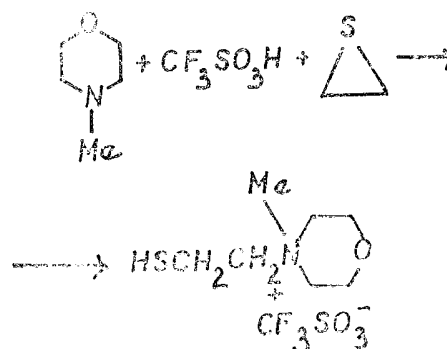
$\tau_{1/2} = 17,7$  hodiny (koncentrace 0,1M, fosfátový pufr o pH 7, 37 °C).

#### Příklad 17

Příprava (5R,6S)-3-[2-(1-methylmorfolino)ethylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



A. 1-methyl-1-(2-merkaptetoethyl)morfolinium-trifluormethansulfonát



K 3,29 ml (0,030 mol) N-methylmorfolinu se při teplotě 10 °C přikape nejprve 1,327 mililitru (0,015 mol) trifluormethansulfono-

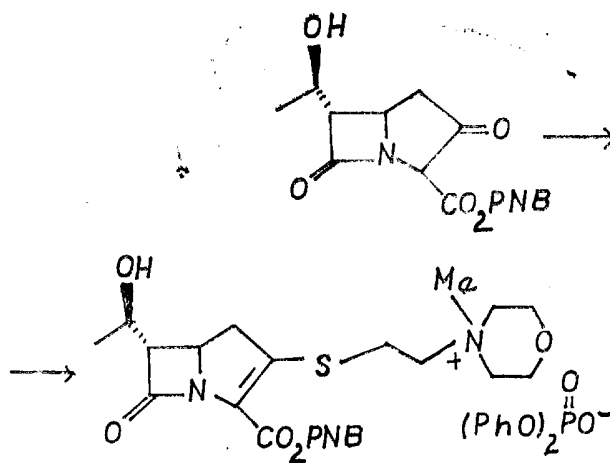
vé kyseliny a pak 0,89 ml (0,015 mol) ethylensulfidu. Vzniklý žlutohnědý roztok se pod dusíkem 18 hodin zahřívá na olejové lázni na 50 až 60 °C, těkavé podíly se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se vyjme 10 ml vody. Vodný roztok se promyje třikrát vždy 5 ml diethyletheru, zbylé organické rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vodný roztok se nanese na kolonu s  $C_{18}$  reversní fází. Kolona se vymývá vodou, pak 5% vodným acetonitrilem a nakonec 10% vodným acetonitrilem. Po odpaření příslušných frakcí se získá bílý pevný materiál, který po vysušení ve vakuu nad oxidem fosforečným poskytne 1,92 g (výtěžek 41 %) žádaného produktu.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
2 560 (—SH)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):

4,25—3,6 (multiplet, 8H),  
3,49 (singlet, 3H, N—CH<sub>3</sub>),  
3,35—2,7 (multiplet, 5H).

B. Difenylfosfát p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(1-methylmorfolino)ethylthio]-6-[[R]-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



K roztoku 0,348 g (1,0 mmol) p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[[R]-1-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylátu ve 25 ml suchého acetonitrilu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přikape 0,191 ml (1,1 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,228 mililitru (1,1 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Po jednohodinovém míchání při teplotě 0 °C se k vzniklému enol-fosfátu přidá nejprve 0,226 ml (1,3 mmol) diisopropylethylaminu a pak 0,373 g (1,2 mmol) 1-methyl-1-(2-merkaptoethyl)morfolinium-trifluormethan-sulfonátu.

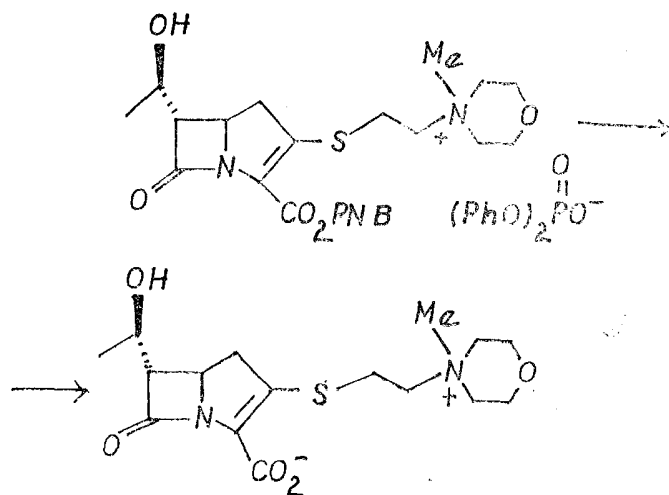
Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme vodou a nanese se na chromatografickou kolonu s  $C_{18}$  reversní fází. Kolona se vymývá vodou, pak 20% vodným acetonitrilem a nakonec 30% vodným acetonitrilem. Lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,360 g (40 %) žádaného produktu ve formě amorfni pevné látky.

IČ (film):  $\nu_{\max}$   
3 300 (—OH),  
1 770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 700 (—CO<sub>2</sub>PNB)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteroaceton, hodnoty  $\delta$  v ppm):

8,25, 7,80 (AB-kvartet,  $J = 8,6$  Hz, 4H, aromatické protony),  
7,4—6,8 (multiplet, 10H, difenylfosfát),  
5,56, 5,27 (AB-kvartet,  $J = 14,2$  Hz, 2H, benzylový zbytek),  
4,42 (dublet tripletů,  $J = 9,2$  Hz,  $J' = 2,7$  Hz, 1H, H-5),  
4,1—2,7 (multiplet, 17H),  
3,40 (singlet, 3H, N—CH<sub>3</sub>),  
1,22 (dublet,  $J = 6,2$  Hz, 3H, —CHCH<sub>3</sub>).

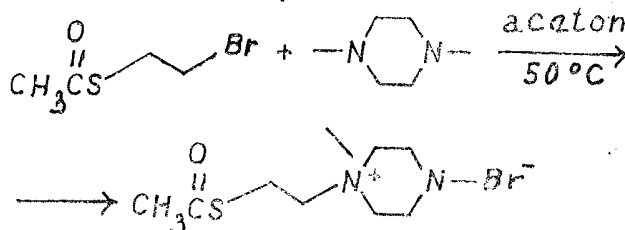
C. (5R,6S)-3-[2-(1-methylmorfolino)ethylthio]-6-[[R]-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 0,360 g [0,49 mmol] difenylfosfátu p-nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(1-methyl-morfolino)ethylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 13 ml 0,05M fosfátového pufru o pH 7,4 se přidá 0,36 g 10% paládia na uhlí, 20 ml tetrahydrofuranu a 20 ml diethyletheru, výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,22 MPa, pak se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a pomocný filtrační prostředek se promyje vodou a diethyletherem. Vodná fáze se oddělí a její pH se přidavkem fosfátového pufru o pH 7,4 upraví na hodnotu 7,0. Po odstranění zbytků organického rozpouštědla ve vakuu se vodný roztok nanesse na kolonu s reversní fází  $C_{18}$ . Elucí vodou a lyofilizací příslušných frakcí se získá 0,130 g amorfni pevné látky. Tato látka se přečistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na reversní fází, za vzniku 0,058 g (34 %) čistého produktu ve formě amorfni pevné látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$   
 3 420 (široký pás, OH),  
 1 750 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
 1 590 ( $-\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

A. 1-(2-acetylthioethyl)-1,4-dimethylpiperazinium-bromid



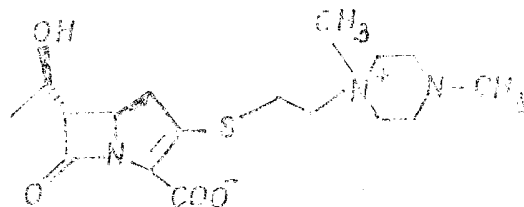
$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 4,35—2,77 (multiplet, 17H),  
 3,18 (singlet, 3H, N— $\text{CH}_3$ ),  
 1,23 (doublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$   
 300 ( $\epsilon$  6 344) nm.

$\tau_{1/2} = 13,5$  hodiny (pH 7,4, 36,8 °C).

#### Příklad 18

Příprava (5R,6S)-3-[2-(1,4-dimethyl-1-piperazinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



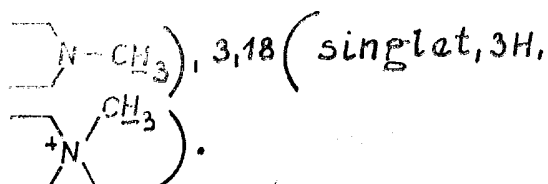
Roztok 2,20 g (0,012 mol) 2-bromethyl-thioacetátu [viz B. Hansen, Acta Chem. Scand. **11**, 537—540 (1957)] a 1,95 ml (0,014 mol) 1,4-dimethylpiperazinu v 4 ml acetonu se 65 hodin míchá při teplotě 50 °C. Po ochlazení na 25 °C se kapalná fáze dekantací oddělí od pryskyřičnatého zbytku, který se dvakrát trituruje s diethyletherem. Získá se 3,2 g (90 %) hygroskopického nažloutlého práškového produktu.

IČ (nujol):  $\nu_{\max}$

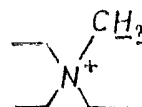
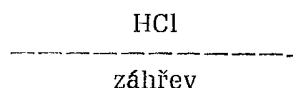
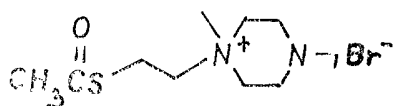
1685 (C=O thioesterového zbytku)  
cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

2,37, 2,39 (dva singlety, 6H, CH<sub>3</sub>CO,  
||  
O

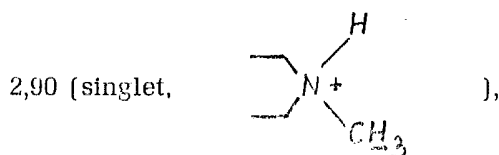


#### B. 1,4-dimethyl-1-(2-merkaptoethyl)piperaziniumbromid-hydrochlorid



Roztok 1,1 g (3,7 mmol) 1-(2-acetylthioethyl)-1,4-dimethylpiperazinium-bromidu ve 4 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se v dusíkové atmosféře 1 hodinu zahřívá na 80 stupňů Celsia a pak se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 0,41 g (38 %) bílého práškového produktu.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):



3,26 (singlet,

).

Analýza: pro C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SBrCl · H<sub>2</sub>O

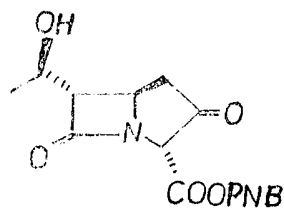
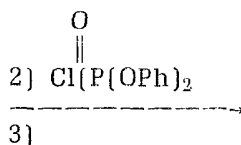
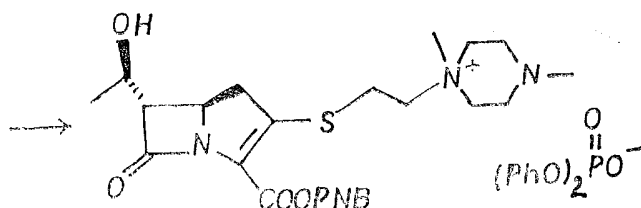
vypočteno:

31,03 % C, 7,16 % H, 9,05 % N, 10,35 % S,

nalezeno:

31,62 % C, 7,46 % H, 9,19 % N, 10,19 % S.

C. Difenyfosfát (5R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[2-([1,4-dimethyl-1-piperazinium]ethylthio)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu

1)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 4)  $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ 

K roztoku 0,465 g (1,33 mmol) (5R,6S)-p-nitrobenzyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-(R)-karboxylátu ve 2 ml acetonitrilu, ochlazenému na 0 °C, se v dusíkové atmosféře přidá 0,278 ml (1,59 mmol) diisopropylethylaminu a 0,33 ml (1,59 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se k ní přidá suspenze 0,40 g (1,37 mmol) 1,4-dimethyl-1-(2-merkptoethyl)piperazinium-bromid-hydrochloridu ve směsi 3 ml acetonitrilu a 1 ml vody, a 0,278 ml (1,59 mmol) diisopropylethylaminu. Po osmnácti-hodinovém míchání při teplotě 5 °C se přidá 15 ml studené vody a výsledný roztok se chromatografuje na koloně [2,5 × 7,5 centimetrů] s náplní PrepPak—500/C<sub>18</sub>, za

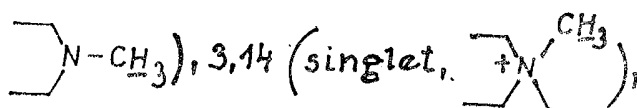
použití 25—35% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 0,50 g (50 %) produktu ve formě nažloutlého prášku.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$ 

1 765 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),  
1 690 ( $\text{C}=\text{O}$  p-nitrobenzylesteru),  
1 585 (fenyl),  
1 512 ( $\text{NO}_2$ ),  
875 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

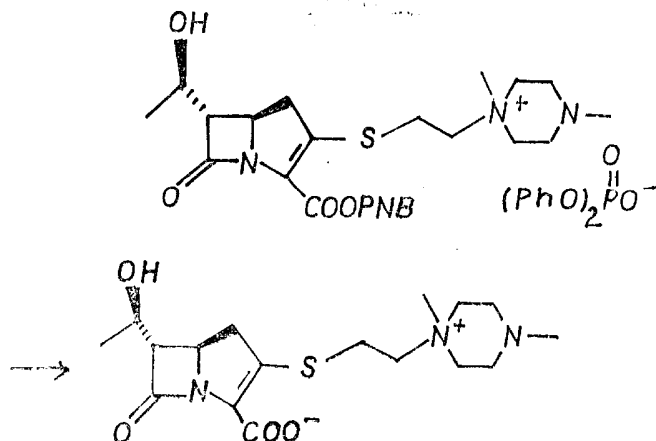
1,16, 1,18 (dva dublety,  $J = 6,1$  Hz, 3H),  
 $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ,  
2,44 (singlet,



5,31 (dublet,  $J = 6$  Hz, OH),  
5,39 (střed AB-kvartetu,  $J = 13$  Hz,  $\text{CH}_2$  p-nitrobenzylového zbytku),  
6,6—7,4 (multiplet, 10H, fenyl fosfátového zbytku),  
7,71 (dublet,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $\text{H}_\alpha$  p-nitrobenzylového zbytku),

8,26 (dublet,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{H}_{\text{mu}}$  p-nitrobenzylového zbytku).

D. (5R,6S)-3-[2-(1,4-dimethyl-1-piperazinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát



10% Pd/C

tetrahydrofuran, ether,  
pufr

K roztoku 0,47 g [0,623 mmol] difenylfosfátu [5R,6S]-p-nitrobenzyl-3-[2-(1,4-dimethyl-1-piperazinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-2-karboxylátu ve 25 ml vlhkého tetrahydrofuranu se přidá 25 ml diethyletheru, 13 ml pufru na bázi dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) a 0,47 g 10% paládia na uhlí. Výsledná směs se 1 hodinu hydrogenuje při teplotě 23 °C za tlaku 0,28 MPa, vrstvy se oddělí a organická vrstva se extrahuje dvakrát vždy 7 ml vody. Vodné vrstvy se spojí, zfiltrují se přes vrstvu křemelinu, promyjí se dvakrát vždy 15 ml diethyletheru a chro-

matografují se na koloně (2,5 × 9,5 cm) s náplní PrepPak—500/C<sub>18</sub>.

Jako eluční činidlo se používá voda. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 0,097 gramu (43 %) žádaného produktu.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

3 000—3 700 (OH),

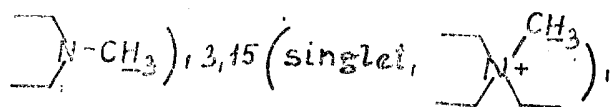
1 750 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),

1 585 (karboxylátový zbytek)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,24 (dublet,  $J = 6,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),

2,33 (singlet, 3H,



4,0—4,5 (multiplet, H-5,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

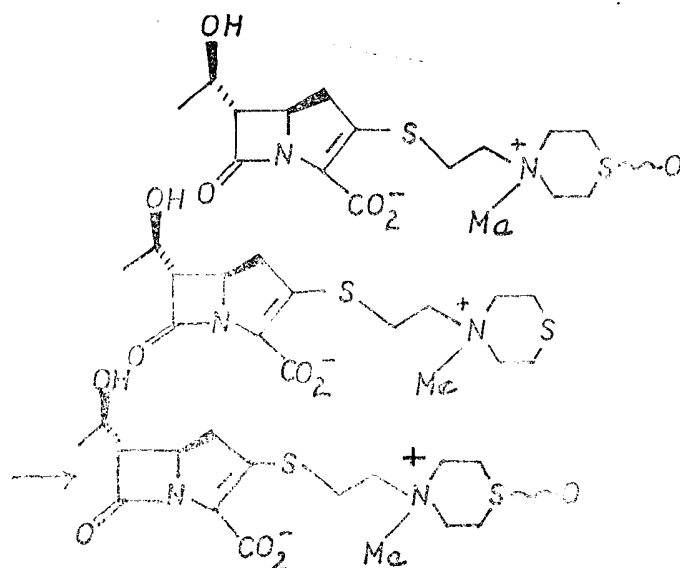
296 ( $\epsilon$  9 476).

$[\alpha]_D^{23} = 61,1^\circ$  ( $c = 0,26$ , voda).

$\tau_{1/2} = 12,4$  hodiny (měřeno v koncentraci  $10^{-4}\text{M}$  ve fosfátovém pufru o pH 7,4, při teplotě 36,8 °C).

#### Příklad 19

Příprava [5R,6S]-3-[2-(N-methyl-thiomorfoliniumoxid)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



K roztoku 608 mg (1,65 mmol) [5R,6S]-3-[2-(N-methyl-thiomorfolinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 9 ml směsi stejných dílů acetonitrilu a vody, ochlazenému na  $-10^{\circ}\text{C}$ , se během 1 hodiny v malých dávkách přidá 334,8 mg (1,65 mmol) m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se zředí 15 ml vody a promyje se třikrát vždy 15 ml diethyletheru. Vodná fáze se ve vakuu zbaví zbytků organických rozpouštědel a podrobí se chromatografii na sloupci silikagelu s reversní fází. Elucí vodou se získá pevný produkt tvořený směsí sloučenin. Tato směs poskytne po rozdělení vysokotlakou kapalinovou chromatografií (reversní fáze) frakci A ve výtěžku 52,4 mg (12 %) a frakci B ve výtěžku 23,6 mg (6 proc.), což jsou diastereomery sloučeniny uvedené v názvu.

#### Frakce A:

IČ (nujol):  $\nu_{\text{max}}$   
 1750 (s,  $\beta$ -laktamový karbonyl),  
 1580  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

4,26–2,91 (20H, multiplet, H-4, H-5, H-6, H-1',  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{S}-\text{O}$ ,  $\text{CH}_3-\text{N}^+$  a  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 1,24 (3H, dublet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

UV (voda;  $c = 0,06$ ):  $\lambda_{\text{max}}$   
 302 ( $\epsilon$  10 425) nm.

$\tau_{1/2} = 12$  hodin (koncentrace 0,065M, fosfátový pufr o pH 7,4, 37  $^{\circ}\text{C}$ ).

#### Frakce B:

IČ (nujol):  $\nu_{\text{max}}$   
 1750 (s,  $\beta$ -laktamový karbonyl),  
 1585  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=O).

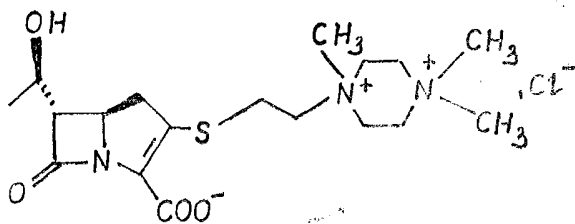
$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
 3,86–2,90 (17H, multiplet, H-4, H-5, H-6, H-1',  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{S}-\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ),  
 3,25 (3H, singlet,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ),  
 1,24 (3H, dublet,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

UV (voda,  $c = 0,05$ ):  $\lambda_{\text{max}}$   
 299 ( $\epsilon$  6 517) nm.

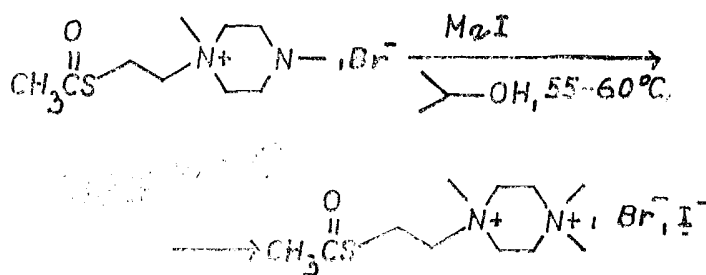
$\tau_{1/2} = 10,75$  hodiny (koncentrace 0,065M, pufr o pH 7,4, 37  $^{\circ}\text{C}$ ).

#### Příklad 20

Příprava chloridu [5R,6S]-3-[2-(1,4,4-trimethyl-1-piperazinium)ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu



## A. 1-(2-acetylthioethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bromidjodid



K suspenzi 1,48 g (5,0 mmol) 1-(2-acetylthioethyl)-1,4-dimethylpiperazinium-bromidu v 10 ml isopropylalkoholu se přidá 0,373 mililitru (6,0 mmol) methyljodidu a směs se 30 hodin zahřívá na 55 až 60 °C. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se trituruje s hexanem a pevný materiál se odfiltruje. Získá se 1,85 g tohoto pevného materiálu, který se rozpustí v 8 ml horké vody a roztok se až do zákalu zředí acetonem (70 až 80 ml). Dvěma po sobě následujícími krystalizacemi se získá 1,5 g (68 proc.) sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 220 až 225 °C.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$   
1 692  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
2,40 (singlet, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ),

3,37 (singlet, N— $\text{CH}_3$ ),  
3,39 (singlet, N— $\text{CH}_3$ ),  
3,99 (singlet).

UV (voda):  $\lambda_{\text{max}}$   
226 ( $\epsilon$  13 144) nm.

Analýza: pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OSBrI}$

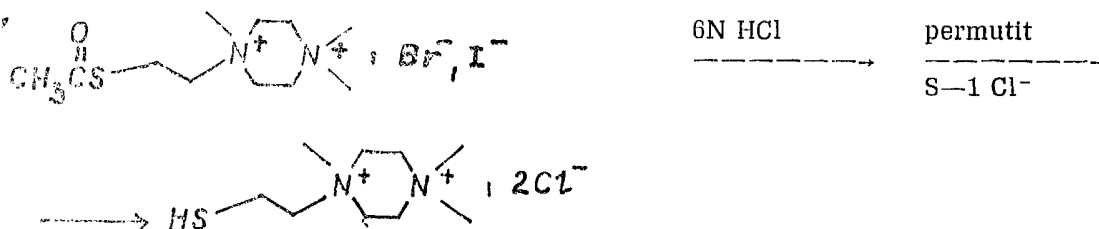
vypočteno:

30,08 % C, 5,51 % H, 6,38 % N,

nalezeno:

30,48 % C, 5,53 % H, 6,86 % N.

## B. 1-(2-merkaptotoethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bischlorid



Směs 1,84 g (4,19 mmol) 1-(2-acetylthioethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bromidjodidu a 15 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se v dusíkové atmosféře 2,5 hodiny zahřívá na 57 °C. Vzniklý roztok se za sníženého tlaku zahustí k suchu, pevný zbytek se suspenduje v 10 ml vody a k intenzívně míchané suspenzi se přidává iontoměnič permutit S—1 ( $\text{Cl}^-$ ) až do vzniku roztoku. Tento roztok se nanese na sloupec (1,2 × 60 cm) iontoměniče permutit S—1 ( $\text{Cl}^-$ ) a sloupec se vymývá vodou rychlostí 1,5 ml/min. Příslušné frakce se spojí a lyofilizací se z nich získá 0,93 g (85 %) bílého práškového produktu o teplotě tání 190 až 191 °C.

IČ (nujol):  $\nu_{\text{max}}$   
2 460 (SH)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

3,4 (singlet, N— $\text{CH}_3$ ),  
3,45 (singlet, N— $\text{CH}_3$ ),  
4,07 (singlet).

Analýza: pro  $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SCl}_2 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$

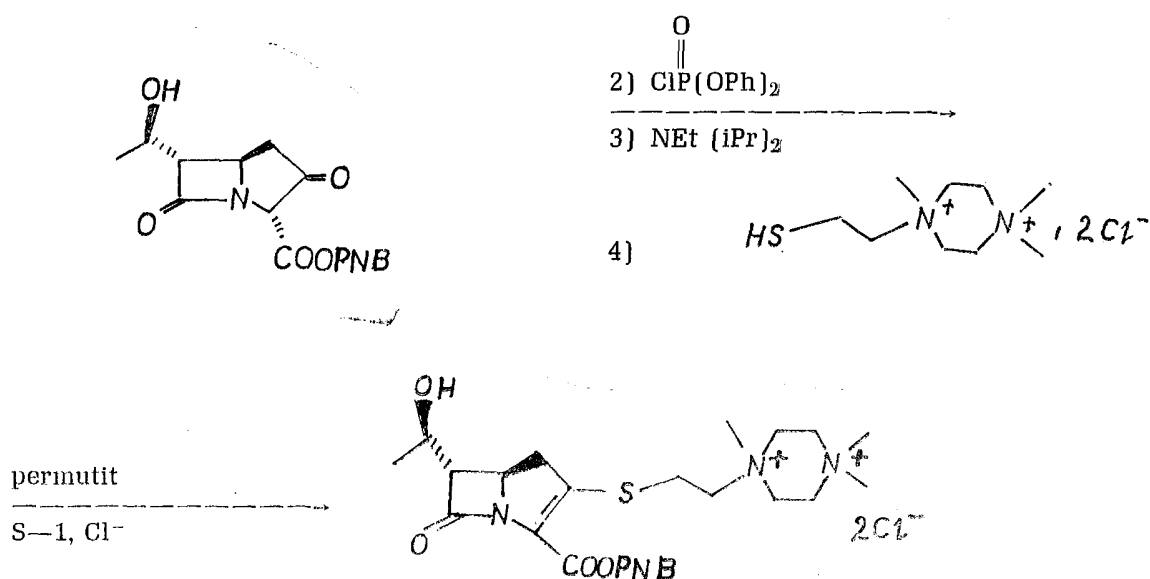
vypočteno:

39,34 % C, 8,62 % H, 10,20 % N, 11,67 % S,

nalezeno:

39,48 % C, 8,39 % H, 10,55 % N, 11,15 % S.

## C. (5R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[2-(1,4,4-trimethyl-1-piperazinium)ethylthio]-6-(1R-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo-[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát-bischlorid



K roztoku 0,94 g (2,7 mmol) [5R,6S]-p-nitrobenzyl-6-(1R-hydroxyethyl)-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2R karboxylátu ve 3 ml acetonitrilu, ochlazenému na 5 °C, se v dusíkové atmosféře přidá 0,557 ml (3,2 mmol) diisopropylethylaminu a 0,663 ml (3,2 mmol) difenyl-chlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 5 °C, načež se k ní přidá 0,599 ml (3,44 mmol) diisopropylethylaminu a 4 ml vodného roztoku 1-(2-merkптоethyl)-1,4,4-trimethylpiperazinium-bischloridu (0,90 g, 3,44 mmol). Po 1,25 hodiny se přidá 0,1 ml (0,57 mmol) diisopropylethylaminu a v míchání se pokračuje 2 hodiny. Část acetonitrilu se odstraní odpařením za sníženého tlaku a zbylá červeně zbarvená směs se chromatografuje na sloupci PrepPak—500/ $\text{C}_{18}$  za použití 25–75% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 1,4 g nažloutlého práškového materiálu, který se rozpustí ve vodě a vodný roztok se nanese na sloupec (1,2 × 58 centimetrů) iontoměniče permutit S—1 ( $\text{Cl}^-$ ). Sloupec se vymývá vodou a příslušné frakce se lyofilizují. Získá se 1,17 g práškového produktu, který se přečistí chromatografií na koloně s náplní PrepPak—500/ $\text{C}_{18}$ . Z příslušných frakcí se lyofilizací získá 0,80 g (53 %) nažloutlé práškovité látky.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\text{max}}$   
3 400 (široký pás, OH),  
1 770 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),

1 690 ( $\text{C}=\text{O}$  p-nitrobenzylesteru),  
1 605 (aromatika),  
1 515 ( $\text{NO}_2$ ),  
1 345 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):  
1,26 (dublet,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),  
3,39 (singlet,  $\text{NCH}_3$ ),  
4,00 (singlet),  
5,37 (široký singlet,  $\text{CH}_2$ -p-nitrobenzyl-ového zbytku),  
7,60 (dublet,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $\text{H}_\alpha$  p-nitrobenzyl-ového zbytku),  
8,20 (dublet,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{H}_m$  p-nitrobenzyl-ového zbytku).

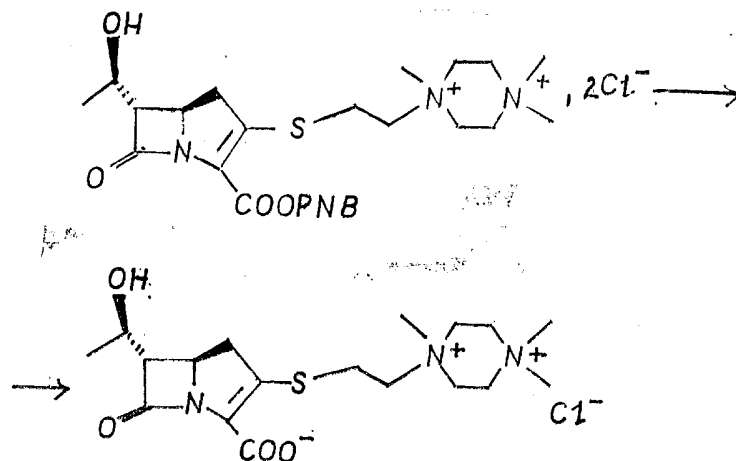
UV (voda):  $\lambda_{\text{max}}$   
276 ( $\epsilon$  12 094),  
306 ( $\epsilon$  10 752) nm.

Analýza: pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{SCl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

vypočteno:  
46,51 % C, 6,56 % H, 8,68 % N, 4,97 % S,  
10,98 % Cl,

nalezeno:  
46,31 % C, 6,18 % H, 8,57 % N, 5,36 % S,  
11,37 % Cl.

D. [5R,6S]-3-[2-[1,4,4-trimethyl-1-piperazinium]ethylthio]-6-[1R-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát-chlorid



Směs 0,40 g [0,68 mmol] (5R,6S)-p-nitrobenzyl-3-[2-(1,4,4-trimethyl-1-piperazinium)ethylthio]-6-(1R-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylát-bischloridu, 30 ml 0,05M fosfátového pufru o pH 7,0, 10 ml tetrahydrofuranu, 30 mililitrů etheru a 0,40 g 10% paládía na uhlí se 1 hodinu hydrogenuje při teplotě 23 stupňů Celsia za tlaku 0,24 MPa. Fáze se oddělí. Organická fáze se extrahuje 10 ml vody, vodné fáze se zfiltrují přes vrstvu křemeliny, promyjí se 10 ml etheru, zahustí se ve vakuu na objem 10 ml etheru, zahustí se ve vakuu na objem 10 ml a chromatografují se na koloně [2,2 × 11 cm] s náplní PrepPak-500/C<sub>18</sub> za použití vody jako elučního činidla. Po lyofilizaci příslušných frakcí se získá 70 mg (25 %) žádaného produktu.

IČ (KBr-technika):  $\nu_{\max}$

3 400 (široký pás, OH),

1 755 ( $\beta$ -laktamový karbonyl),

1 585 (karboxylátové seskupení)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty  $\delta$  v ppm):

1,24 (3H, dublet,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ),

3,36 (singlet,  $\text{NCH}_3$ ),

3,98 (singlet).

UV (voda):  $\lambda_{\max}$

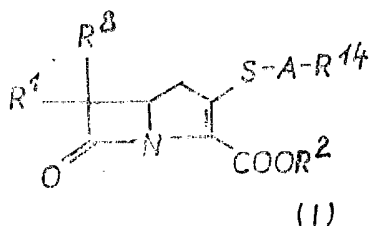
296 ( $\epsilon$  7 987).

$[\alpha]_D^{23} = 35,9^\circ$  ( $c = 0,30$ , voda).

$\tau_{1/2} = 9,8$  hodiny (měřeno při koncentraci  $10^{-4}\text{M}$  ve fosfátovém pufru o pH 7,4, při teplotě 36,8 °C).

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby karbapenemových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

$R^8$  znamená atom vodíku a

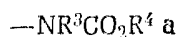
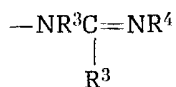
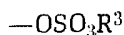
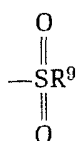
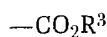
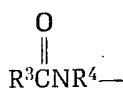
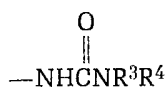
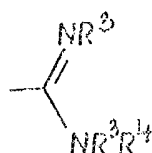
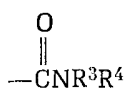
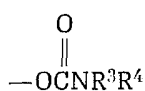
$R^1$  představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku a popřípadě substituované alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny s až 10 atomy uhlíku, cykloalkylové a cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v části alkylové, feny-

lovou skupinu, aralkylové, aralkenylové a aralkinylové skupiny, kde aryllovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje až 6 atomů uhlíku, heteroarylové, heteroaralkylové, heterocyklylové a heterocyklylalkylové skupiny, přičemž heteroarylovým či heterocyklickým zbytkem nebo částí je příslušný mono-, bi- nebo polycyklický zbytek obsahující nejvýše 18 kruhových členů, s výhodou 5 nebo 6 členů, a 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru a kde alkylová část navázaná na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž výše zmíněný substituent nebo substituenty shora jmenovaných zbytků jsou vybrány ze skupiny zahrnující

alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituované aminoskupinou, halogenem, hydroxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinu,

atomy halogenů,

zbytky vzorce



v nichž

$R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou či alkylylovou skupinu, obsahující vždy až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou či alkylycykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylovém kruhu a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylovou, aralkylovou, aralkenylovou či aralkinylovou skupinu, kde arylovou částí je fenylový zbytek a alifatická část obsahuje až 6 atomů uhlíku, heterarylovou, heteroarylalkylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklylalkylovou skupinu, přičemž heteroarylovým či heterocyklickým zbytkem nebo částí je příslušný mono-, bi- nebo polycyklický zbytek obsahující nejvýše 18 kruhových členů, s výhodou 5 nebo 6 členů, a 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru a alkylová část napojená na heterocyklický zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

$R^3$  a  $R^4$  společně s dusíkovým atomem, na který je alespoň jeden z těchto zbytků navázán, tvoří pěti- nebo šestičlenný dusík, obsahující heterocyklický kruh, a

$R^9$  má význam uvedený výše pro  $R^3$  s výjimkou vodíku, nebo

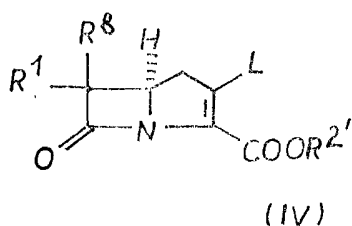
$R^1$  a  $R^8$  společně tvoří alkyliidenovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

A znamená cyklopentylenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

$R^2$  představuje atom vodíku, anionický náboj nebo chránící skupinu karboxylové funkce vybranou ze skupiny zahrnující popřípadě substituované aralkylové skupiny obsahující do 20 atomů uhlíku, benzhydrilovou skupinu, allylovou skupinu, halogenalkylové skupiny obsahující do 6 atomů halogenů a do 6 atomů uhlíku, trialkylsilylové skupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, fenacylovou skupinu, acetoniovou skupinu, 4-pyridylmethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxy-methylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, indanylovou skupinu a methoxymethylovou skupinu s tím, že znamená-li  $R^2$  atom vodíku nebo chránící skupinu, je rovněž přítomen vyrovnávající aniont, a

$R^{14}$  znamená kvarternizovatelný dusík obsahující aromatický nebo nearomatický heterocyklický zbytek navázaný na zbytek A prostřednictvím dusíkového atomu v kruhu za vzniku kvartérní amoniové skupiny, vybraný ze skupiny zahrnující pyridinový zbytek, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovými skupinami s 1 až

4 atomy uhlíku nebo aminoskupinami, imidazolový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, piperazinový zbytek substituovaný jednou, dvěma nebo třemi alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, morfolinový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, thiomorfolinový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a thiomorfolin-S-oxidový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se meziprodukt obecného vzorce IV



ve kterém

$R^1$  a  $R^8$  mají shora uvedený význam,

$R^{2'}$  představuje běžnou snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce a

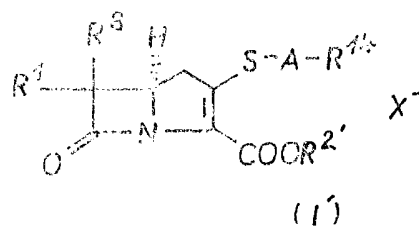
$L$  znamená běžnou odštěpitelnou skupinu, nechá reagovat s thiolem obecného vzorce VII



ve kterém

$A$  a  $R^{14}$  mají shora uvedený význam a  $X^-$  představuje vyrovnávající aniont, v i-

nertním rozpouštědlem v přítomnosti báze, za vzniku karbapenemového derivátu obecného vzorce I'



ve kterém

$R^1$ ,  $R^8$ ,  $R^{2'}$ ,  $A$ ,  $R^{14}$  a  $X^-$  mají shora uvedený význam, načež se popřípadě odštěpí chránicí skupina karboxylové funkce ve významu symbolu  $R^{2'}$  za vzniku odpovídající volné sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze použije nenukleofilní terciární amin nebo trialkylamin obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako báze použije nenukleofilní terciární amin.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od  $-15^\circ\text{C}$  do teploty místnosti.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od  $-15^\circ\text{C}$  do  $+15^\circ\text{C}$ .

6. Způsob podle bodů 1, 2, 3, 4 nebo 5, vyznačující se tím, že se používá inertní rozpouštědlo vybrané ze skupiny zahrnující acetonitril, dimethylformamid, tetrahydrofuran, směs tetrahydrofuranu a vody, směs acetonitrilu a vody a aceton.