



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207654

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60

(22) Přihlášeno 17 02 76
(21) (PV 970-78)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 07 03 75
(28452) Japonsko

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 06 84

(72) Autor vynálezu

TSUJI TERUJI, TAKATSUKI, HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO, YOSHIOKA MITSURU,
TOYONAKA, NARISADA MASAYUKI, IBARAKI, TANIDA HIROSHI, KOMENO TAICHIRO,
OSAKA a NAGATA WATARU, NISHINOMIYA (JAPONSKO)

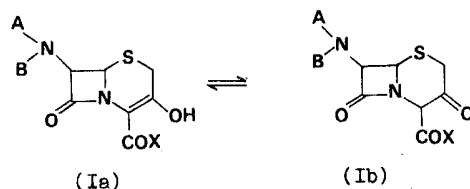
(73) Majitel patentu

SHIONOGI & Co., LTD., OSAKA (JAPONSKO)

(54) Způsob přípravy derivátů 7-acylamino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny nebo jejich oxoformem

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy derivátů 7-acylamino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia nebo odpovídajících sloučenin 3-oxocefamů obecného vzorce Ib

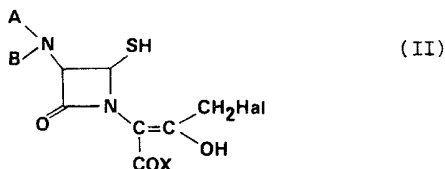


kde

A a B jsou atomy vodíku nebo skupina $\begin{matrix} A \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ B \end{matrix}$ je fenylacetamidoskupina, fenoxycetamidoskupina nebo ftalimidoskupina,

X je hydroxyl, methoxyskupina, 2,2,2-trichlorethoxyskupina, benzyloxyskupina, p-nitrobenzyloxyskupina nebo difenylmethoxyskupina,

který se vyznačuje tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II



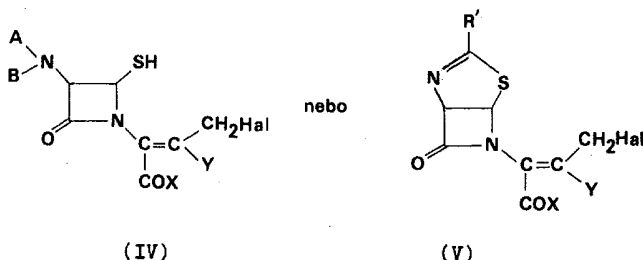
kde A, B a X mají význam uvedený výše a Hal je atom halogenu, jako je například atom chloru nebo bromu,

v reakčním prostředí, jako je například methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dioxan, benzen, hexamethylfosfortriamid, dichlormethan, chloroform nebo voda, reakcí s kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina chloristá, kyselina sírová, chlorid hlinitý, chlorid rtuťnatý, kysličník křemičitý, nebo s báží, jako je například dimethylanilin nebo rozpouštědlem, jako je například hexamethylfosfortriamid nebo směs dichlormethanu a methanolu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru.

Až dosud bylo uvedeno mnoho pokusů pro syntézu 3-cefemového kruhu ve velkém měřítku, ale s výjimkou cefalexinu není dosud žádná průmyslová výroba cefalosporinů, při které by se syntetizovalo jádro. Předložený vynález se týká mírné cyklizace za vzniku 3-hydroxy-3-cefem-sloučenin přes 4-merkaptazetidionové deriváty.

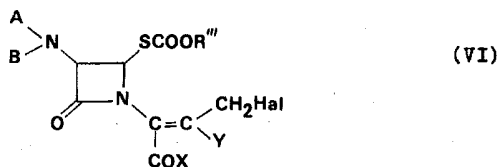
3-Hydroxy-3-cefemsloučeniny (Ia) jsou užitečnými meziprodukty pro syntézu použitelných cefemsloučenin (například 3-methoxy-7-(alfa-fenylglycinamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, 3-chlor-7-(alfa-fenylglycinamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, 3-brom-7-(2-thienylacetamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny).

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce IV nebo V



kde A, B, Hal a X mají význam uvedený výše, R' je část acylové skupiny R'CO-, a Y je di-substituovaná aminoskupina obsahující 2 až 20 atomů uhlíku, působením vodné kyseliny in situ nebo po izolaci.

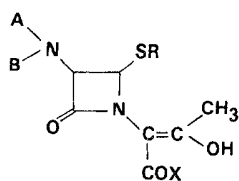
Výchozí sloučeniny se mohou také připravit ze sloučenin obecného vzorce VI



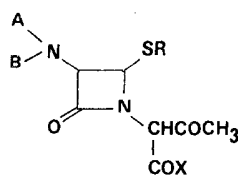
kde A, B, Hal, X a Y mají význam uvedený výše a R''' je uhlovodíková skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, případně substituovaná inertní skupinou vybranou ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkyl, nitroskupinu, alkoxy, alkoxykarbonylskupinu nebo alkoxy s 1 až 5 atomy uhlíku,

tak, že se tyto sloučeniny nechají reagovat s Lewisovou kyselinou (například halogenidem boritým, halogenidem hlinitým, halogenidem titanatým nebo tetraalkanoátem titaničitým v rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku, aromatickém uhlovodíku, esteru, amidu, alkoholu, nitroalkanu nebo etheru, při teplotě -10 °C až +80 °C, zejména 0 °C až +40 °C po dobu 15 minut až 6 hodin, zejména po dobu 1 hodiny až 3 hodin.

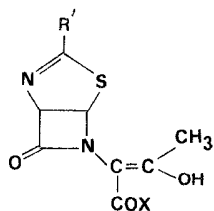
Výchozí sloučeniny se také mohou připravit ze sloučenin obecných vzorců VII, VIII, IX nebo X



(VII)

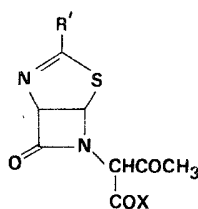


(VIII)



(IX)

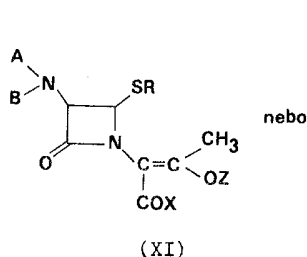
nebo



(X)

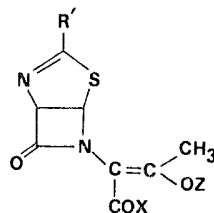
kde A, B, R', X a Y mají význam uvedený výše a R je atom vodíku nebo skupina chránící thiol. Postup se vyznačuje tím, že v po sobě jdoucích reakcích se

i) sulfonylací připraví sloučeniny vzorce XI nebo XII



(XI)

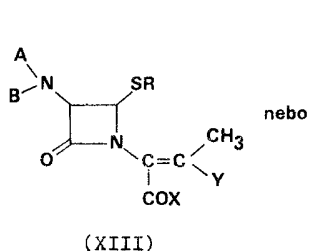
nebo



(XII)

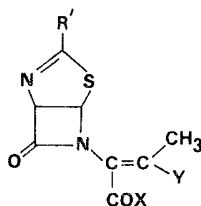
kde A, B, R, R' a X mají význam uvedený výše a Z je sulfonylskupina, působením sulfonylačního činidla (zejména alkansulfonylhalogenidu obsahujícího 1 až 5 atomů uhlíku nebo arylsulfonylhalogenidu obsahujícího 6 až 12 atomů uhlíku) v přítomnosti báze, zejména trialkylaminu obsahujícího 3 až 9 atomů uhlíku a aromatické báze obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, při teplotě -30°C až 20°C (zejména -25°C až 0°C) 15 minut až 5 hodin (zejména 30 minut až 3 hodin).

ii) vytvoří se enamin s disubstituovaným aminem obsahujícím od 2 do 20 atomů uhlíku a získají se sloučeniny obecných vzorců XIII nebo XIV



(XIII)

nebo



(XIV)

kde A, B, R, R' a X mají význam uvedený výše a Y je disubstituovaná aminoskupina obsahující 2 až 20 atomů uhlíku a to působením 1 molárního ekvivalentu nebo i více (1 až 1,5 molárního ekvivalentu) aminu (zejména alkylenuaminu obsahujícího 4 až 8 atomů uhlíku, morfolinu, dialkylaminu obsahujícího 2 až 6 atomů uhlíku) při teplotě -30°C až 20°C (zejména -25°C až 0°C) po dobu 5 minut až 5 hodin (zejména 15 minut až 3 hodin) a

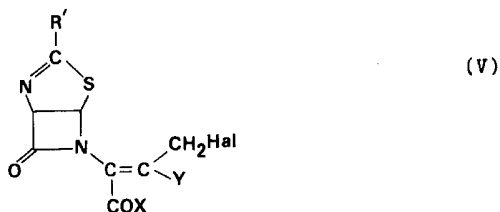
iii) pak se halogenuje produkt získaný ve stupni ii), jedním molárním ekvivalentem nebo více (zejména 1 až 2 mol) halogenačního činidla (zejména molekulárního halogenu, N-halogenamidu nebo N-halogenimidu),

v 10 až 200 násobku hmotnostním rozpouštědla (zejména halogenovaného uhlovodíku nebo etheru) při teplotě -50°C až $+50^{\circ}\text{C}$ (s výhodou od -25°C do 0°C po dobu 15 minut až 4 hodin (s výhodou od 0,5 do 3 hodin). Tímto sledem reakcí se získá požadovaný výchozí materiál.

Posledně uvedený postup a cyklizace podle předloženého vynálezu se může provádět v jednom stupni to je bez izolace kteréhokoliv meziprojektu a bez odstraňování rozpouštědla mezi reakcemi.

Thiolový substituent R může být snadno odštěpitelný bez nepříznivého účinku na ostatní část molekuly před nebo během cyklizační reakce. Může to být acylová skupina, například terc.butoxykarbonylskupina, karbobenzoxyskupina, cyklopropylmethoxykarbonylskupina, cyklopropylethoxykarbonylskupina, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylskupina, 2-methansulfonylethoxykarbonylskupina, 1-alkoxy- nebo acyloxyalkyl skupina, obsahující 2 až 10 atomů uhlíku (například methoxymethyl, ethoxymethyl, acetoxymethyl, 1-benzoyloxyethyl), monocyklická nebo dicyklická aromatická thioskupina (například thiadiazolythioskupina, thiazolythioskupina, benzothiazolythioskupina, fenylthioskupina, o-nitrofenylthioskupina, naftylthioskupina apod.).

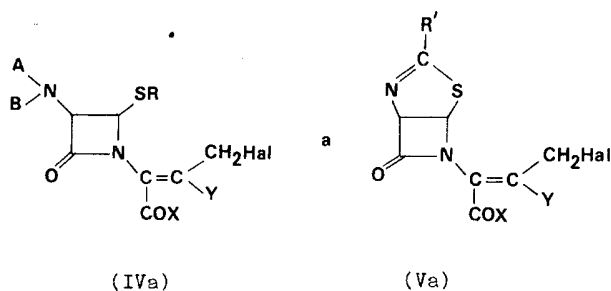
Ve sloučeninách obecného vzorce V



R' je skupina acylu reprezentovaného R'CO, Hal, X a Y jak jsou definovány výše, které se snadno mohou hydrolyzovat vodnou kyselinou za vzniku 4-merkapto-3-R'-CONH-azetidinozových sloučenin.

Enaminové deriváty obecných vzorců IV, V, XIII a XIV obsahují skupinu Y, která je disubstituovanou aminoskupinou obsahující od 2 do 20 atomů uhlíku. Výhodné aminoskupiny zahrnují dialkylaminoskupiny, alkylarylalkylaminoskupiny, alkylalkenylaminoskupiny, alkylenaminoskupiny, diarylalkylaminoskupiny, dialkenylaminoskupiny, a podobné aminoskupiny případně substituované inertní skupinou, přičemž hlavní jádro může být přerušeno heteroatomem. Skupiny mají charakter meziprojektu a odštěpují se z produktu v konečném stupni. Typ skupiny může být velmi různý pokud reakce nejsou touto růzností rušeny. Nejvýhodnější skupiny jsou morfolinoskupina, alkylenaminoskupina s 4 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, diarylalkylaminoskupina obsahující 14 až 20 atomů uhlíku, případně substituované inertní skupinou, například alkylem nebo halogenem. Enaminoskupina má výhodu oproti různým substituentům v tom, že usnadňuje požadovanou halogenaci a hydrolyzuje se za nejmírnějších podmínek jak je objasněno dále.

Nejvýhodnější výchozí sloučeniny obecného vzorce IV a V jsou následující vzorce IVa a Va



kde A je fenylacetyl nebo fenoxycetyl, B je atom vodíku, R je atom vodíku, methoxymethyl, karbobenzoxyskupina, cyklopropylmethoxykarbonylskupina nebo benzothiazol-2-ylthioskupina, Hal je atom chloru nebo bromu, X je methyl, benzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl nebo 2,2,2-trichlorethyl, Y je piperidinoskupina, morfolinoskupina nebo dimethylaminoskupina a R' je benzyl nebo fenoxymethyl.

Výchozí materiály obecných vzorců VII, VIII a IX a X se mohou připravit z penicilin-1-oxidu reakcí fosfitesterů, acetanhydridu apod. za vzniku alfa-isopropenylazetidin-1-octové kyseliny a jejích derivátů, které se oxidují ozonem za vzniku výchozího materiálu, kde alfa-substituent je 1-hydroxyethyliden nebo 1-acetyl, který acylačními činidly, aminacími reakcemi, reaktivními dusíky zavádějícími činidly apod. poskytuje odpovídající výchozí materiály. Dále se výchozí materiály mohou také připravit z azetidin-2-on derivátu a reaktivních derivátů acetoctových kyselin.

Halogenace sloučenin obecných vzorců XIII a XIV se provádí kationtem halogenu nebo radikálem halogenu nebo jejich ekvivalenty. Reprezentativní halogenační činidla přísluší do níže uvedených kategorií:

1. X'_2

X'_2 , BrCl, IBr, $C_6H_5I \cdot X'_2$, $C_5H_5N \cdot HX' \cdot X'_2$, $C_6H_5N(CH_3)_2 \cdot X' \cdot X'_2$, $(alkyl)_2SO_4 \cdot HX'$, CuX'_2 .

2. $-OX'$

$(alkyl)OX'$, HOX' , $(acyl)OX'$.

3. $=NX'$

$(alkyl)_4NX'$, X'_2 , NO_2X' , $(acyl)NHX'$, $(acyl)_2NX'$.

4. $-SX'$

SX'_2 , $S \cdot X'_2$.

5. $-CX'$

X'_2CHOCH_3 , CX'_4 , alfa-halogenketony, alfa-halogensulfony, nebo podobná činidla, kde alkyl nebo acyl obsahuje do 7 atomů uhlíku a X' je atom chloru, bromu nebo jodu.

Jestliže se tato halogenační činidla používají jako taková, která působí přes radikál halogenu, provádí se reakce působením tepla, světla, peroxidu, (perkyseliny, peroxidu, hydroperoxidu apod.), azosloučeniny (azobisisobutyronitrilu apod) nebo jiného iniciátoru volných radikálů.

Jestliže se tato halogenační činidla používají jako taková, která působí přes kationty halogenu, provádí se reakce případně v přítomnosti činidla zachycujícího kyseliny (organické nebo anorganické báze, například uhličitá sodná, pyridin, chinolin, lutidin, diethylamin, triethylamin apod.). Oniový ion vznikající výchozí sloučeniny se snadněji halogenuje za vzniku požadované sloučeniny ve vyšším výtěžku za mírných podmínek.

Jestliže se tato halogenační činidla použijí přes karbanionty výchozí sloučeniny, pak se výchozí sloučeniny nechají reagovat s činidlem vytvářejícím anion (hydridy alkalických kovů, amidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, lithium dialkylamin, hexaalkyldisilazan lithný, trialkylamin, Grignardova činidla apod.) za vzniku karbaniontu, načež se provede reakce s halogenačním činidlem. Reakce se s výhodou provádí v aprotickém rozpouštědle při nižší teplotě tak, aby se zabránilo vedlejším reakcím.

Reakce výchozích materiálů s halogenačními činidly se s výhodou provádějí v inertním rozpouštědle.

Rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, (pentan, hexan, benzen, toluen apod.), halogenované uhlovodíky (methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorbenzen apod.), estery (ethylacetát, butylacetát, methylbenzoát apod.), ketony (aceton, cyklohexanon, benzofenon apod.), ethery (diethylether, ethylenglykoldimethylether, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, morfolin, anisol apod.), alkoholy (methanol, ethanol, ethylenglykol, benzylalkohol apod.), karboxylové kyseliny (octová kyselina, propionová kyselina apod.), báze (butylamin, triethylamin, pyridin, pikolin apod.), amidy (dimethylfosfamid, dimethylacetamid, hexamethylfosfortriamid apod.), nitrily (acetonitril, benzonitril apod.), nitrouhlovodíky, sulfoxidy (dimethylsulfoxid apod.), vodu, kapalně amonné rozpouštědlo a jiná rozpouštědla a jejich směsi.

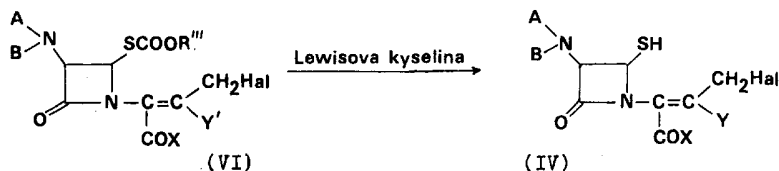
Zejména výhodnými rozpouštědly jsou aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, estery, ethery, amidy a kyseliny.

Během reakce může proběhnout cis-trans isomerizace na substituentu v alfa-poloze geometrického isomeru, přičemž tato reakce je zahrnuta v rozsahu předloženého vynálezu.

Halogenace sloučenin reprezentovaných vzorcem za předpokladu, že Y má jiný význam než aminoskupina, probíhá v některých případech hladce a obtížně v jiných případech. Hlavní obtíž je poloha, do které se zavádějí atomy halogenu. Jinými slovy priorita požadované polohy vůči jiným polohám v molekule pro halogenaci je dosti malá a liší se od jedné sloučeniny ke druhé. Jiný faktor, který omezuje Y na rozsah uvedený výše není v halogenaci, ale v následujících reakcích, například i) snadnost odstranění chránicích skupin za vzniku sloučeniny, kde Y je hydroxyl a ii) snadnost cyklizace za vzniku požadované cefem-sloučeniny. Sloučeniny reprezentované vzorcem XIII a XIV za předpokladu, že Y je skupina jiná než hydroxyl se cyklizují neúčinně nebo bezvýznamně. Z těchto nálezů je Y omezeno na substituovanou aminoskupinu, jak bylo vysvětleno výše.

Produkty jsou nestabilní vůči alkáliím a oxidaci. Proto se reakce a zpracování provádějí bez vystavování reakční směsi těmto podmínkám.

Dále se příprava merkaptosloučeniny IV eliminací thiolového substituentu R, který je uhlíkatým acylem, může provádět reakcí sloučeniny VI s Lewisovou kyselinou podle reakčního schéma



kde A, B, X, Y a Hal mají význam uvedený výše a R'''' je hydrokarbyl s 1 až 20 atomy uhlíku, případně substituovaný inertní skupinou, například halogenovaným arylalkylem, nitroskupinou, alkoxyem nebo alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku nebo karbalkoxyem. Uhlíkatým acylem může být karbobenzoxyskupina, terc.butoxykarbonyl, cyklopropylmethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlor-ethoxykarbonyl, methansulfonylethoxykarbonyl, isobornyloxykarbonyl a Lewisovou kyselinou může být halogenid boritý, halogenid hlinitý, halogenid titanatý, alkanolat titaničitý apod. Reakce se provádí za mírných podmínek ve vysokém výtěžku.

Cyklizace se může provádět reakcí sloučeniny vzorce II s

- i) kyselinou
- ii) bází nebo
- iii) rozpouštědlem, případně v přítomnosti katalyzátoru nebo za podmínek, které cyklizují výchozí materiál na 3-cefemové jádro. Výchozí sloučeniny mají tendenci cyklizovat se téměř automaticky a za různých mírných podmínek, přičemž cefemové sloučeniny se mohou izolovat v dobrém výtěžku. Merkapto skupina v poloze 4 výchozích materiálů může být ve formě merkaptidového aniontu. Není nutné používat pro reakci izolovaný výchozí materiál II a každá metoda, která poskytuje výchozí materiál z výše uvedených meziproduktů, kde R je atom vodíku, se může použít pro reakci. Typickými příklady metody je reakce alfa-[3-(fenoxymethyl nebo benzyl)-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-halogenacetyl)octové kyseliny, alfa-[4-merkapt-3-(fenoxycetyl nebo fenylacetyl)-amino-2-oxoazetid-1-yl]-alfa-(2-halogenacetyl)octové kyseliny nebo jejich derivátů na karboxylové skupině nebo enamínových derivátů v alfa-(2-halogenacetyl)-skupině za vodných kyselých podmínek. Reakce se provádí za podmínek pro cyklizaci uvedených výše pro i) a získaný produkt je cefemová sloučenina Ia.

Kyseliny použité pro okyselení reakčního média zahrnují minerální kyseliny (například kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou, kyselinu chloristou, kyselinu siřičitou), sulfonové kyseliny (například alkan-sulfonovou kyselinu, arylsulfonovou kyselinu), fosfonovou kyselinu, karboxylové kyseliny (například kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu halogenalkanovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu ftalovou) a ostatní organické nebo anorganické kyseliny nebo jejich sole se slabou bází (jako jsou například aromatické nebo alifatické báze, amoniak, kovy alkalických zemin, hliník, stříbro) nebo sole těchto kyselin s běžnými bázemi včetně solí alkalických kovů. Lewisovy kyseliny se mohou také použít, s výhodou v aprotickém rozpouštědle.

Báze použité pro bazické prostředí zahrnují s výhodou tyto slabé báze. Silné báze (například hydroxid alkalického kovu, uhlíčan alkalického kovu, terc.hydroxid amonný), se mohou použít za určitých mírných podmínek, neboť rozkládají výchozí nebo konečné sloučeniny, zejména beta-laktamy. Rovněž tak se mohou použít Lewisovy báze.

Katalyzátor pro cyklizaci může být neutrální nebo alkalický silikagel, kysličník hlinitý, diatomická hlina, florisil a ostatní katalyzátory.

V některých případech cyklizace může probíhat působením rozpouštědla (například rozpouštědla vysoké polarity včetně amidů, jako je hexamethylfosfortriamid, dimethylaformamid, formamid apod., alkoholů a vody). V některých případech polární rozpouštědla urychlují reakci. Předpokládá se, že reakce je výsledkem katalýzy halogenovodíkem produkovaným počáteční reakcí.

Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle uvedeném výše za zahřívání nebo chlazení nebo při teplotě místnosti. V případě potřeby se reakční médium míchá v prostředí inertního plynu.

Výhodnými rozpouštědly jsou polární rozpouštědla, například alkoholy, karboxylové kyseliny, amidy, nitrily, nitrouhlovodíky, sulfoxidy, vodná rozpouštědla a rozpouštědla schopná

vysoce rozpustit výchozí materiály, například estery, ethery, halogenovaná uhlovodíková rozpouštědla, která někdy usnadňují reakci. Reakce obecně probíhají rychle při teplotě místnosti a ve vysokých výtěžcích se získávají požadované cefemové nebo cefamové sloučeniny.

Reakční produkty se mohou izolovat z reakční směsi běžnými způsoby, například odstraněním nezreagovaných materiálů, vedlejších produktů, rozpouštědel apod. a čištěním běžnými metodami, například krystalizací, chromatografií, nebo přesrážením.

Konečným produktem je 3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylová kyselina nebo 3-oxocefam-4-karboxylová kyselina Ia nebo Ib. V některých případech substituenty v poloze 3 nebo 7 cefemového kruhu se mění během reakce, nebo zpracování a jako výsledek jsou odpovídající substituenty ve výchozích a vzniklých látkách různé. Případně tyto substituenty se mohou převést zpět nebo převést na jiné běžně známými metodami. Tyto případy jsou také zahrnuty v rozsahu předloženého vynálezu.

V cefemovém jádře produktů je dvojná vazba vázaná na uhlíkový atom v poloze 3. Dvojná vazba může být směřována do polohy 2, 4 nebo k 3-oxosubstituentu nebo podle podmínek reakce a způsobu zpracování se může jednat o jejich směs. Tyto případy jsou také zahrnuty v rozsahu předloženého vynálezu, obvykle hlavní produkt má 3-cefem- nebo 3-oxo-dvojnou vazbu.

Během cyklizace je jisté, že tvoří sloučeniny jako meziprodukt bez ohledu na to, zda se izolují nebo ne.

Halogenace, odstranění chránicí skupiny a cyklizace se mohou provádět v jednom stupni jmenovitě bez izolace meziproduktů a bez odstraňování reakčních rozpouštědel. Reakce se proto provádí jednoduše v jednom reakčním stupni (viz příklady 2(2) a (3) a příklady 9 až 17 části III, cyklizace).

Některé výchozí materiály se připravují následujícími postupy.

P ř í p r a v a I

K roztoku methyl alfa-[4-merkapt-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (100 mg) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá benzylchlorformiát (100 mg) a směs se ochladí na -65°C . K roztoku se přidá triethylamin (60 mg) a reakční směs se míchá jednu hodinu. Po zahřátí na teplotu místnosti se směs odpaří. Čištěním odparku chromatografií na silikagelu se získá methyl alfa-[4-benzylloxykarbonylthio-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-benzylloxykarbonyl)ethyliden)acetát (160 mg). Výtěžek 94 %. Produkt neobsahuje izomer v poloze alfa.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 790, 1 780, 1 730 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 8.00 - 7.50 m, 4H, 7.40 s, 5H, 7.30 s, 5H, 6.27 d, (5 Hz), 1H, 5.90 d, (5Hz), 1H, 5.27 s, 2H, 5.17 s, 2H, 3.70 s, 3H, 2.47 s, 3H.

P ř í p r a v a 2

K roztoku methyl alfa-(4-merkapt-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl)-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (50 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá cyklopropylmethyl chloroformát (50 mg), a směs se ochladí na -65°C , načež se přidá triethylamin (30 mg), v tetrahydrofuranu (0,5 ml). Po jednohodinovém míchání se směs pomalu ohřeje na teplotu místnosti, odpaří se za sníženého tlaku a čistí chromatografií na silikagelu použitím benzenu obsahujícího 5 % etheru a získá se methyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-cyklopropylmethoxykarbonyloxyethyliden)acetát (61 mg), výtěžek 79 %.

Produkt je směsí geometrických isomerů substituentu v poloze alfa (asi 3:2).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 790, 1 780, 1 730 cm^{-1} .

NMR: δ_{CDCl_3} 8,00 - 7,60, m, 4H, 6.18, d, (5Hz), 3/5H, 6,10, d, (5Hz), 2/5H, 5,85, d, (5Hz), 3/5H, 5,78, d, (5Hz), 2/5H, 4,30 - 3,80, m, 4H, 3,87, s, 6/5H, 3,82, s, 9/5H, 2,53, s, 6/5H, 2,47, s, 9/5H, 1,60 - 0,90, m, 2H, 0,90 - 0,10, m, 8H.

Příprava 3

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu v tetrahydrofuranu se přidá chlorid kyseliny a triethylamin a směs se nechá reagovat 1 až 3 hodiny, zpracuje se běžným způsobem a získají se následující estery:

(1) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 440, 1 795, 1 753, 1 698, 1 640, 1 602 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 2,70, s, 3H, 3,38, s, 3H, 4,6, m, 4H, 5,25, d, (5Hz), 1H, 5,78, d, (5Hz), 1H, 6,8 - 8,0, m, 10H;

(2) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-toluen-p-sulfonyloxyethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 420, 1 780, 1 770, 1 685 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 2,28, s, 3H, 2,50, s, 3H, 4,55, s, 2H, 4,63, ABq, (12Hz), 2H, 5,08, dd, (7,5Hz), 1H, 5,78, d, (5Hz), 1H, 6,65 - 8,22, m, 14H;

(3) p-nitrobenzyl alfa-[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-cyklopropylmethoxykarboxylethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 420, 1 780, 1 685, 1 640 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 0,05 - 1,52, m, 5H, 2,47, s, 3H, 3,95 + 4,02, d, (2H), 4,50 + 4,58, s, 2H, 4,80 - 5,40, m, 4H, 6,67 - 8,13, m, 14H;

(4) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-cyklopropylmethoxykarboxylethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 450, 1 790, 1 690, 1 650 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 0,13 - 1,55, m, 5H, 2,52, s, 3H, 4,10, d, (7Hz), 2H, 4,53, ABq, (12Hz), 2H, 4,62, s, 2H, 5,11, dd, (7,5Hz), 1H, 5,75, d, (5Hz), 1H, 6,72 - 8,07, m, 10H.

Příprava 4

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (904 mg) ve směsi (9,5 ml) tetrahydrofuranu a hexamethylfosfortriamidu (20:1) se přidá methansulfonylchlorid (0,26 ml) a triethylamin (0,37 ml). Po dvou hodinách se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se chloroformem. Chloroformový roztok se promyje vodou a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát (1,12 g). Žlutá pěna. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 426, 1 785, 1 722 - 1 704br, 1 640, 1 601, 1 160, 1 175, 986 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 0,32 - 1,25, m, 5H, 2,57, s, 3H, 2,72, s, 3H, 3,99, d, (7Hz), 2H, 4,55, s, 2H, 5,33 - 5,99, m, 4H, 6,82 - 7,62, m, 7H, 8,21, d, (8,5Hz), 2H.

Obdobnou acylací se připraví následující sloučeniny:

(1) p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-methoxykarbonyloxyethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 780, 1 731, 1 643, 1 612, 1 601 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 0,2 - 1,33, m, 5H, 2,34, s, 3/2H, 2,50, s, 3/2H, 3,74, s, 3/2H, 3,83, s, 3/2H, 3,97, d, (7Hz), 2H, 4,52, s, 2H, 5,26, s, 2H, 5,53 - 6,00, m, 2H, 6,79 - 8,24, m, 9H;

(3) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-(o-nitrofenyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-cyklopropylmethoxykarbonyloxyethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 430, 1 781, 1 750sh, 1 685, 1 640, cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 0,2 - 1,4, m, 5H, 2,50, s, 3H, 4,13, d, (8Hz), 2H, 4,53, ABq, (12Hz), 2H, 4,56, s, 2H, 5,15, dd, (5;8Hz), 1H, 5,43, d, (5Hz), 1H, 6,8 - 8,4, m, 10H.

P ř í p r a v a 5

K roztoku stříbrné soli 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (695 mg) v hexamethylfosfortriamidu (8 ml) se přidá směs s cyklopropylmethylchlorformiátu (480 mg) a triethylaminu (180 mg) a směs se míchá jednu hodinu. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpařením se získá produkt, který se čistí chromatografií na silikagelu a získá se 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-cyklopropylmethoxykarbonyloxyethyliden)acetát (650 mg). Výtěžek 64,4 %.

Produkt je směsí (asi 4:3) geometrických isomerů substituentu v poloze alfa. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 440, 1 785, 1 720 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 0,1 - 1,3, m, 10H, 2,4, s, 3H, 4,0, m, 3H, 4,60, s, 2H, 4,83, s, 2H, 5,2 - 6,1, m, 2H, 6,8 - 7,5, m, 6H.

P ř í p r a v a 6

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu (1,12 g) v benzenu (11 ml) se přidá morfolin (0,26 ml) za chlazení a směs se udržuje přes noc při 10 °C. Reakční směs se promyje vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Čištěním získaného zbytku (1 g) chromatografií na silikagelu (10 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (1:2) se získá p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (602 mg). Pěna. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 430, 1 774, 1 694br, 1 604, 1 150 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 0,22, m, 5H, 2,27 + 2,40, s, 3H, 3,43, m, 4H, 3,77, m, 4H, 4,02, d, (6,4 Hz), 2H, 4,57, s, 2H, 5,05 - 5,27, m, 3H, 5,89, d, (5,4Hz), 1H, 4,12 - 7,65, m, 7H, 8,23, d, (8,4Hz), 2H.

Postupem popsaným výše se obdobně získají následující sloučeniny z odpovídajících methansulfonátů.

(1) 2,2,2-Trichlorethyl alfa-[4-(benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-piperidinoethyliden)acetát, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 440, 1 773, 1 690, 1 600 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 1,68, brs, 6H, 2,4, brs, 3H, 3,36, brs, 4H, 4,63, m, 4H, 5,0 - 5,7, m, 2H, 6,8 - 8,0, m, 10H.

(2) p-Nitrobenzyl alfa-[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-piperidinoethyliden)acetát, NMR: δ CDCl_3 1,63, brs, 6H, 2,33, brs, 3H, 3,3, brs, 4H, 4,53, s, 2H, 5,0 - 5,5, m, 4H, 6,8 - 8,2, m, 14H.

Obdobně se následující sloučeniny připraví z odpovídajících chloridů.

(1) 2,2,2-Trichlorethyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-piperidinoethyliden)acetát. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 440, 1 780, 1 710, 1 695 cm^{-1} . NMR: δ 0,2 - 1,3, m, 5H, 1,67, brs, 6H, 2,40 nebo 2,27, s, 3H, 3,35, brs, 4H, 3,98, d, (7Hz), 1H, 4,57, s, 2H, 4,73, s, 2H, 5,13 - 6,07, m, 2H, pro isomery.

(2) 2,2,2-Trichlorethyl alfa-[4-(benzothiazolyl)dithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-piperidinoethyliden)acetát uvedený výše.

Příprava 7

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (504 mg) v tetrahydrofuranu (8 ml) se přikape za chlazení ledem methansulfonylchlorid (0,13 ml) a triethylamin (0,23 ml). Po třech hodinách se směs odpaří a zbyde odparek, který se rozpustí v methylenchloridu, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním zbytku chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody (15 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (5:1) se získá p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát (353 mg). Bezbarvá pěna.

Produkt neobsahuje geometrický isomer v poloze alfa. IČ: v CHCl_3 ν_{max} 1 780, 1 730 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 2,60, s, 3H, 3,18, s, 3H, 4,58, + 4,88, ABq, (14Hz), 2H, 5,24, s, 2H, 5,92 + 6,08, ABq, (5Hz), 2H, 6,73 - 8,20, m, 9H.

Příprava 8

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (940 mg) v dimethylformamidu obsahujícím 10 % tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá toluen-p-sulfonylchlorid (456 mg). Po ochlazení na -70°C se roztok smísí s triethylaminem (0,3 ml). Reakční směs se nechá ohřát pomalu na teplotu místnosti, nalije se do vody, a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získaný produkt se chromatografuje na silikagelu s 10 % vody použitím benzenu s 5 % ethylacetátu. Získá se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-toluen-p-sulfonyloxyethyliden)acetát (644 mg). IČ: v CHCl_3 ν_{max} 1 785, 1 735 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 2,45, s, 3H, 4,75 + 4,20, ABq, (14Hz), 2H, 5,15, s, 2H, 5,77, s, 2H, 8,30 - 6,60, m, 13H.

Příprava 9

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonylethyliden)acetátu (298 mg) v benzenu (3 ml) se přidá morfolin (0,095 ml) při 7 až 10°C . Po 130 minutách se reakční směs filtruje a filtrát se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (284 mg). Pěna. Výtěžek 97,1 %.

Produkt je směsí (asi 1:1) geometrických isomerů substituentu v poloze alfa.

IČ: v CHCl_3 ν_{max} 1 768, 1 685, 1 612, 1 603 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 1,90, s, 1H, 2,42, s, 1H, 3,17 - 3,43, m, 4H, 3,52 - 3,83, m, 4H, 4,87, s, 2H, 5,21, s, 2H, 5,58 - 6,00, m, 2H, 6,80 - 8,22, m, 9H.

Příprava 10

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu (1,52 g) v benzenu (30 ml) se při teplotě pod 10°C přidá morfolin (0,48 ml). Po jednodinovém míchání se směs promyje vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získaného zbytku chromatografií na silikagelu se získá 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (0,76 g). Výtěžek 50 %.

Produkt je směsí isomerů substituentu v poloze alfa.

NMR: δ CDCl_3 1.88 + 2.42, s, 3H, 3.1 - 3.9, m, 8H, 4.73, ABq, (12Hz), 2H, 4.95, s, 2H, 5.7 - 6.2, m, 2H, 6.8 - 7.5, m, 5H.

P ř í p r a v a 11

K míchanému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (500 mg) v tetrahydrofuranu (20 ml) se za chlazení ledem přikape methylchlorformiát (200 mg) a triethylamin (216 mg). Po jedné hodině se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methoxykarbonyloxyethyliden)acetát (546 mg). Pěna. Výtěžek 97 %.

Produkt je směsí (asi 2:1) geometrických isomerů v poloze alfa.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 783, 1 732, 1 642, 1 612, 1 600 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 1,95, s, 1H, 2,47, s, 2H, 3,68, s, 1H, 3,80, s, 2H, 4,54 + 4,86, ABq, (14Hz), 4/3H, 4,86, s, 2/3H, 5,25, s, 3H, 5,73 - 6,03, m, 2H, 6,70 - 8,16, m, 9H.

P ř í p r a v a 12

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (450 mg) v methylenchloridu (7 ml) se přidá při teplotě -25°C methansulfonylchlorid (0,093 ml) a triethylamin (0,48 ml) a směs se udržuje při této teplotě 40 minut. K vzniklému roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu se přikape morfolin (0,112 ml) a směs se míchá 1,3 hodiny. Reakční směs se promyje vodou, vysuší a odpařením získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu s 10 % vody a získá se 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (205 mg).

Produkt je směsí (asi 1:1,6) geometrických isomerů v poloze alfa.

NMR: δ CDCl_3 1,67, s, +2,35, s, (3H), 2,83 - 4,00, m, 8H, 2,31, s, 2H, 4,45 + 4,88, q, (12Hz), 4,47 + 4,83, q, (12Hz), 2H/, 5,60 - 6,12, m, 2H, 7,22, s, +7,23, s, 5H/.

P ř í p r a v a 13

K míchanému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (680 mg) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá za chlazení ledem methansulfonylchlorid (0,18 ml) a triethylamin (0,31 ml) a reakční směs se míchá jednu hodinu. Vyloučené krystaly se odfiltrují a filtrát se odpaří. Čištěním odparku (800 mg) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (25 g) se získá z frakcí eluovaných benzenem a ethylacetátem (2:1) p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetát (609 mg). Výtěžek 76,6 %.

Produkt neobsahuje geometrický isomer v poloze alfa.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 784, 1 728, 1 700, 1 614 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 2,58, s, 3H, 3,00, s, 3H, 3,79, s, 2H, 5,18, s, 2H, 5,85 + 6,00, ABq, (5Hz), 2H, 7,22, s, +8,23, m, 9H.

P ř í p r a v a 14

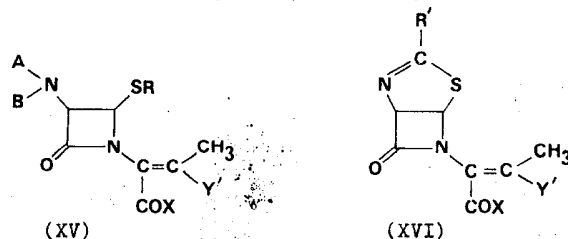
K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu (609 mg) v methylenchloridu (3 ml) se při -15°C přidá morfolin (0,2 ml) a směs se míchá 50 minut při této teplotě. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získané pěny (569 mg) se chromatografují na silikagelu

(25 g) získá z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)-acetát (452 mg). Výtěžek 75,5 %. Pěna.

Produkt neobsahuje geometrické isomery v poloze alfa.

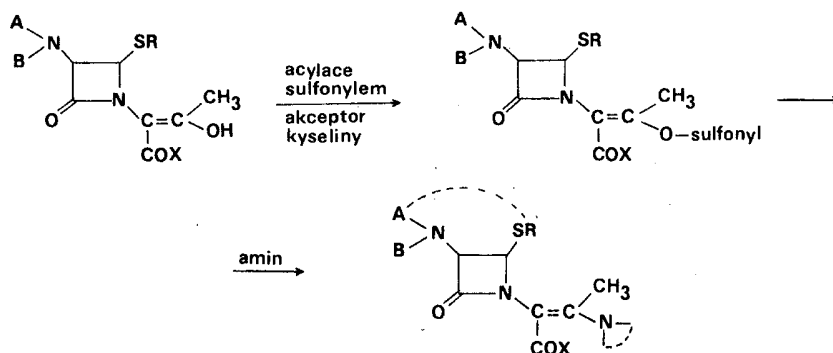
IR: ν_{max} CHCl_3 1 778, 1 695, 1 615 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 2,37, s, 3H, 3,00 - 3,73, m, 8H, 3,86, s, 2H, 5,20, s, 3H, 5,73 + 5,88, ABq, (5Hz), 2H, 7,15 - 8,28, m, 9H.

Tyto produkty jsou také nové a odpovídají následujícím vzorcům XV a XVI



kde A, B, R, R' a X mají význam uvedený výše, Y' je uhlíkatá acyloxyskupina obsahující do 12 atomů uhlíku, disubstituovaná aminoskupina obsahující 2 až 20 atomů uhlíku nebo aromatická nebo alifatická sulfonylskupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku.

Sloučeniny XV nebo XVI, kde Y je disubstituovaná aminoskupina se mohou připravit následujícími reakcemi běžnými způsoby, jak jsou uvedeny v přípravách výše.



kde A, B, R, X má význam uvedený výše, při teplotě od -30°C až 0°C .

Postup se může provádět v jedné nádobě, zejména není nutné izolovat meziprodukty ze stupňů pro přípravu enamínu.

Příprava enamínů výše uvedeným způsobem a halogenace, odstranění chránicí skupiny thiolu a cyklizace se mohou také provádět v jedné nádobě jmenovitě bez izolace kteréhokoli meziprojektu nebo i bez odstranění kteréhokoli rozpouštědla během reakce, přičemž se získá až do 80 % nebo více cefemové sloučeniny I ze sloučeniny XV nebo XVI, kdy Y je hydroxyl. Jinými slovy, reakce se může provádět jednoduše jako jedna reakce. V případě rozpouštědel se vybírá takové rozpouštědlo, které je vhodné pro veškeré reakce. Typickými příklady jsou etherická rozpouštědla (například tetrahydrofuran, tetrahydropyran a dioxan), amidická rozpouštědla (například dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosfortriamid) a halogenovaná uhlíkatá rozpouštědla (například chloroform, methylenchlorid a dichlorethan).

Jak je uvedeno výše, předložený vynález vykazuje vyšší výtěžky a je jednodušším postupem z levnějších penicilinů pro přípravu klíčových meziprojektů 3-hydroxy-3-cefemových sloučenin.

Následující příklady objasňují předložený vynález aniž by vynález jakýmkoli způsobem omezovaly. Popis dvojné vazby vázané v poloze 3, zahrnuje přítomnost polohového isomeru vzhledem k dvojné vazbě vázané s polohou 3.

Část I. Halogenace.

P ř í k l a d 1-I

Rozpusť se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (939 mg) v tetrahydroduranu (14 ml), roztok se ochladí na -40°C , přidá se triethylamin (0,67 ml) a methansulfonylchlorid (0,187 ml) a reakční směs se míchá 30 minut při -40°C a 30 minut při 0°C . K tomuto roztoku se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se míchá dvě hodiny při 0°C , přidá se N-bromsukcinimid (393 mg), po 1,5 hodinovém míchání při 0°C se zředí vodou (100 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Získaný extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpařením se získá pěna (1,349 g), která se čistí chromatografií na silikagelu obsahujícím 10 % vody a získá se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-methansulfonyl-alfa-acetylacetát (81,7 mg, výtěžek: 7,5 %), p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (956,8 mg, 77,5 %), a p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (120,5 mg, výtěžek 11,2 %).

P ř í k l a d 2-I

Rozpusť se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (278 mg) v methylenchloridu, roztok se ochladí na -20°C , za míchání se přidá methansulfonylchlorid (0,05 ml) a triethylamin (0,20 ml) a reakční směs se míchá 10 minut v atmosféře argonu. K tomuto roztoku se přidá za chlazení morfolin (0,062 ml) a míchá se 16 minut. Pak se přidá N-chlorsukcinimid (97 mg), reakční směs se míchá dvě hodiny při -20°C , promyje vodou, vysuší se a odpaří. Čištěním získaného odparku (368 mg) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (18,4 g) se použitím směsi benzenu a ethylacetátu (1:1) získá p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-chlorethyliden)acetát (106 mg, 31,2 %) a p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (134 mg, 42,0 %).

P ř í k l a d 3-I

Rozpusť se p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-1-hydroxyethyliden)acetát (940 mg) v dichlormethanu (14 ml), roztok se ochladí na -25°C , přidá se triethylamin (0,97 ml) a methansulfonylchlorid (0,187 ml) a reakce se nechá probíhat 1,5 hodiny. K tomuto roztoku se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se udržuje na -25°C jednu hodinu a přidá se roztok bromu v chloridu uhlíčitým (3,2 mmol bromu). Po 30 minutách se reakční směs promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a vodou, vysuší a odpaří. Čištěním získaného zbytku (1 457 mg) se chromatografií na silikagelu, obsahujícím 10 % vody (100 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (2:1), získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-methansulfonyl-alfa-(dibromacetyl)acetát (132,8 mg, 8,8 %) a p-nitrobenzyl-alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (1 033,5 mg, 83,7 %).

P ř í k l a d 4-I

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (940 mg) v dichlormethanu (14 ml), roztok se ochladí na -25 °C, přidá se triethylamin (0,61 ml) a methansulfonylchlorid (0,17 ml) a reakční směs se míchá 1,5 hodiny. K roztoku se přidá morfolin (0,209 ml), reakční směs se 1,5 hodiny udržuje na -25 °C, přidá se brom (2,2 mol) rozpuštěný v chloridu uhličitém (2,2 ml) a po 30 minutách při -25 °C se přidá 5% vodný roztok hydrogenuhličitenu sodného, promyje se vadou, vysuší a odpaří. Čištěním získaného zbytku (1,134 g) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (100 g) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (3:1) se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (852,6 mg, 69 %) a p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-methansulfonyl-alfa-ethylacetát (1 332,2 mg, 12,2 %).

P ř í k l a d 5-I

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[4-methoxymethylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (1,06 g) v tetrahydrofuranu (10 ml), roztok se ochladí na -40 °C v atmosféře dusíku, přidá se triethylamin (489 mg) rozpuštěný v tetrahydrofuranu (1 ml) a methansulfonylchlorid (252 mg) rozpuštěný v tetrahydrofuranu (1 ml) a reakční směs se míchá 30 minut při -40 °C a 45 minut při 0 °C. K tomuto roztoku se přidá morfolin (209 mg) rozpuštěný v tetrahydrofuranu (1 ml), reakční směs se udržuje dvě hodiny na 0 °C, přidá se N-bromsukcinimid (392 mg), reakční směs se udržuje 1,5 hodiny na 0 °C, přidá se voda, vyloučí se olejovitý materiál a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt a oddělený olejovitý materiál se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním získaného zbylého oleje (1,4 g) chromatografií na silikagelu s 5 % vody (20 g) se získá p-nitrobenzyl alfa-[4-methoxymethylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (700 mg, výtěžek 52 %) a p-nitrobenzyl alfa-[4-methoxymethylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (170 mg, výtěžek 14 %).

Mícháním prvního produktu (100 mg) s 10% kyselinou chlorovodíkovou (0,3 ml) ve směsi methanolu (2 ml) a tetrahydrofuranu (1 ml) při 0 °C 90 minut a pak izolací zředěním vodou, odpařením, rozpuštěním v chloroformu, promytím vodou, vysušením síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[4-methoxymethylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-hydroxy-2-bromethyliden)acetát (70 mg). Výtěžek 78 %.

P ř í k l a d 6-I

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (827 mg) v methylenchloridu (10 ml), roztok se ochladí na -20 °C, přidá se roztok methansulfonylchloridu (1 M v methylenchloridu 2,2 ml), a roztok triethylaminu (1 M v methylenchloridu, 2,2 ml), reakční směs se míchá 90 minut, ochladí se na -25 °C, přidá se morfolin (0,35 ml), míchá se 65 minut, přidá se N-bromsukcinimid (340 mg) a reakční směs se míchá jednu hodinu. Reakční směs se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Čištěním zbytku chromatografií na silikagelu obsahujícího 10 % vody se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát (710 mg). Výtěžek 65 %.

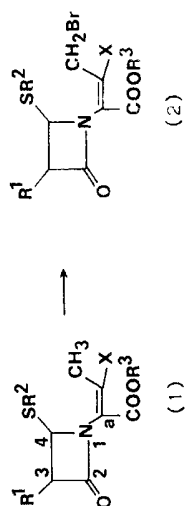
P ř í k l a d 7-I

Deriváty azetidinoctové kyseliny (1) se rozpustí v rozpouštědle, případně se přidá přísada, přidá se bromační činidlo a nechá se reagovat uvedenou dobu po uvedené teplotu. Roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří.

Čištěním získaného zbytku chromatografií na silikagelu obsahujícího 10 % vody a odpařením frakcí obsahujících požadované sloučeniny se získají bromované deriváty azetidinocetové kyseliny (2).

Reakční podmínky jsou uvedeny v tabulce I a fyzikální konstanty jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka I



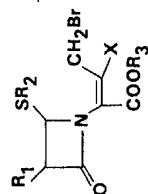
Reakce č.	R ¹	R ²	R ³	X	Bromac- ni čí- ni- o (mg)	Rozpouš- tadlo (ml)	Přísada (mg)	Reakční teplota čas	výtěžek (mg)	(%)
1			-CH ₃		NBS 250	CCl ₄ 30	ABIN ket.	při t. varu 6 h	452	
2			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		NBS 195	CHCl ₃ 7	-	t. m. 1 h	670	87
3			-CHCl ₃		NBS 135	CHCl ₃ 30	-	t. m. 0 °C 30 min	393	78,6
4			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		NBS 181	CH ₂ Cl ₂ 6	-	0 °C 2 h	672	100
5			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		Br ₂ 18,5	CH ₂ Cl ₂ 2	C ₆ H ₅ N 20	-20 °C 15 min	193 (3:2 směs)	100
6			-CH ₂ CCl ₃		NBS 50	CH ₂ Cl ₂ 6	-	-60 °C 2 h	209	94
7			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		NBS 33	CH ₂ Cl ₂ 6	-	-50 °C 40 min	97	66

T a b u l k a I pokračování

Reakce č.	R ¹	R ²	R ³	X	(mg)	Bromáč- ní činid- lo (mg)	Rozpouš- tadlo (ml)	Přísada (mg)	Reakční teplota čas	(2) výťažek (mg)	(%)
8	CH_2OPh -N=C-		-CH ₂ CCl ₃		762	NBS 278	CHCl ₃ 40	-	0 °C 1 h	537	61,6
9	CH_2OPh -N=C-		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		234	NBS 85	CHCl ₃ 3	-	T. m. 80 min	166	62
10	CH_2Ph -N=C-		-CH ₂ CCl ₃		200	NBS 80	CHCl ₃ 10	-	0 °C 30 min	177	50
11	CH_2OPh -N=C-		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		312	Br ₂ 40	THF + CCl ₄ 2 + 0,5	LHDS 1,4 mmol	-78 °C 1 h	23	
12	CH_2OPh -N=C-		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		494	Br ₂ 40	THF + CCl ₄ 8,6 + 0,96	LHDS 1,8 mmol	-78 °C 40 min	197	35

(V tabulce I ABIN značí azobisisobutyronitril, Kat. značí katalytické množství, NBS je N-bromsuccinimid, THF je tetrahydrofuran a LHDS je lithiumhexamethyldisilazan.)

Tabulka II



Č.	R ₁	R ₂	R ₃	X	T. t. (°C)	IČ: ν CHCl ₃ cm ⁻¹ max	NMR (δ CDCl ₃) (číslo v závorce udávající interakční konstanty v Hz)
1			-CH ₃		137 140	1 800, 1 795, 1 740	0,05-1,60m10H, 3,80-4,30m4H, 3,90s+3,98s3H, 4,50+4,72ABq(10)1H, 4,92s1H, 5,95d(5)1H, 6,25d(5)1H, 7,68m4H.
2			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		pěna	3 400, 1 782, 1 720, 1 680	3,00-3,50m4H, 3,50-3,90m4H, 4,38s2H, 4,47s2H, 5,00-5,34m5H, 5,50d(5)+5,77d(5)1H/Ca 3:2/, 6,70-8,25m15H.
3			-CH ₂ COl ₃		-	3 440, 1 780, 1 700 1 550, 1 150	0,2-1,3m5H, 1,72brs6H, 3,38brs 4H, 3,98d(12)2H, 4,55s2H, 4,75 s2H, 4,33-4,70m2H, 5,17-5,58m1H, 5,72d(5)+5,92d(6)1H, 6,80-7,53m6H.
4			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		žlutá pěna	3 426, 1 779, 1 695, 1 603, 1 145	0,23-1,27m5H, 3,16-3,59m4H, 3,74-3,94m4H, 4,05d(6)2H, 4,50-4,71 m4H, 5,07-5,40m3H, 5,80dd(10,5)1H, 6,82-8,33m9H.
5			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		-	3 426, 1 781, 1 710 až 1 690, 1 601, 1 148	0,23-1,27m5H, 4,01d(7)2H, 4,27+4,73 d2H, 4,55s2H, 5,10-5,35m3H, 5,88d(5) 1H, 6,83-7,64m7H, 8,22d(9)2H.
6			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		-	3 440, 1 780, 1 695, 1 600	1,67brs6H, 3,33brs4H, 4,5m4H, 5,0-5,5m4H, 6,8-8,2m14H.
7			-CH ₂ CCl ₃		-	3 440, 1 781, 1 698, 1 600	1,68brs6H, 3,38brs4H, 4,4-4,9m6H, 5,0-5,8m2H, 6,8-8,2m10H.

T a b u l k a II pokračování

č.	R ₁	R ₂	R ₃	X	T. t. (°C)	IČ: ν _{max} CHCl ₃ cm ⁻¹	NMR (δ CDCl ₃) (čísla v závorkách udávající interekční konstanty v Hz)
8	CH ₂ OPh -N=C-		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		olej	1 795, 1 700	2,50s3H, 4,22+4,71ABq(14)2H, 4,81s2H, 5,19s2H, 5,75s2H.
9	CH ₂ OPh -N=C-		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		pěna	1 785, 1 732, 1 600 1 172	0,30-1,07m5H, 3,88-4,78m6H, 5,27s2H, 5,97d2H, 6,77-7,53m7H, 8,17d2H.
10	CH ₂ OPh -N=C-		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		zlutý olej	1 775, 1 690	3,30m4H, 3,73m4H, 4,50-4,95ABq(14) 2H, 4,87s2H, 5,25s2H, 5,75+5,96ABq (4)2H, 6,66-6,23m9H.
18	CH ₂ OPh -N=C-		-CH ₂ CCl ₃		-	1 780, 1 700, 1 550	3,05-3,95m8H, 4,67ABq2H, 4,78ABq2H, 4,95s2H, 5,83-6,15m2H, 6,82-7,48m5H.
19	CH ₂ Ph -N=C-		-CH ₂ CCl ₃		-	1 780, 1 700, 1 615 1 600, 1 550	2,85-3,25m4H, 3,25-3,82m4H, 3,89s2H, 4,29-5,02m4H, 5,72-5,92m2H, 7,25s5H.
20	OH PhOCH ₂ CN-	-CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		-	3 425, 1 770, 1 693, 1 600	3,21s3H, 3,39m4H, 3,37m4H, 4,4-4,7m 6H, 5,2-5,5m4H, 6,8-8,3m10H.
21	OH PhOCH ₂ CN-	-CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	-OH	-	3 425, 1 775, 1 694, 1 600	3,43s3H, 4,30s2H, 4,5-4,7m4H, 5,2- 5,5m4H, 6,8-8,3m10H, 12,2s1/2H.
22	CH ₂ OPh -N=C- chlorace		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		-	1 774, 1 695, 1 605	3,34m4H, 3,69m4H, 4,59+4,87ABq(14) 2H, 4,83s2H, 5,23s2H, 5,77+6,00ABq (4)2H, 6,80-8,20m9H.

P ř í k l a d 8-I

Postupem obdobným postupům popsáným v příkladech 1 až 7 se připraví následující sloučeniny:

- (1) p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-thienylacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát;
- (2) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-methylsulfonylethylthio-3-karbobenzoxamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-piperidino-2-bromethyliden)acetát;
- (3) fenacyl alfa-[4-ethoxykarbonylmethylthio-3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)amino-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(1-morfolino-2-bromethyliden)acetát;
- (4) sodná sůl alfa-[4-isobutyrylthio-3-(o-nitrofenylsulfenyl)amino-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-acetoxy-2-bromethyliden)octové kyseliny;
- (5) pivaloyloxymethyl alfa-[4-benzoylthio-3-(N-terc.butoxykarbonyl-alfa-fenylglycinamido)-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-dimethylamino-2-chlorethyliden)acetát;
- (6) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-chloracetylthio-3-(N-trichlorethoxykarbonyl-alfa-fenylglycinamido)-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-chlor-2-bromethyliden)acetát;
- (7) alfa-[4-benzylthio-3-(2,2-dimethyl-4-fenyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-methoxy-2-bromethyliden)octová kyselina;
- (8) 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-anilinothio-3-(o-hydroxybenzyliden)-amino-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(1-difenylfosfynyl-2-bromethyliden)acetát a
- (9) diisopropylidenhydrazid alfa-[3-methyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-chlor-2-bromethyliden)octové kyseliny.

P ř í k l a d 9-I

Rozustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (940 mg) v tetrahydrofuranu (14 ml), přidá se triethylamin (0,61 ml) a methansulfonfylchlorid (0,172 ml) a reakční směs se míchá jednu hodinu při -15 až -20 °C. K vzniklému roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu, se přidá morfolin, (0,209 ml), reakční směs se míchá 1,5 hodiny při -15 až -20 °C, a dvě hodiny při 0 °C, a získá se roztok p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, který se ochladí na -15 °C, přidá se pyridin (0,174 ml) a pak po 5 minutách roztok bromu v chloridu uhličitém (1 mol/litr, 2,1 ml) reakční směs se míchá 15 minut při stejné teplotě, nalije se do vody (50 ml) a extrahuje se ethylacetátem (50 ml).

Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá 1,7 g odparku. Čištěním odparku chromatografií na silikagelu s 10 % vody se z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát (1,109 g, výtěžek 89,7 %) a p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyl)-alfa-methansulfonfylacetát (85 mg, výtěžek 7,7 %).

Obdobná reakce za použití N,N-dimethylformamidu (14 ml) místo tetrahydrofuranu poskytne stejné produkty (910 mg, 73,6 % a 100 mg, 9,0 %).

P ř í k l a d 10-I

Suspenduje se p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-ethyliden)-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethylidenacetát (2,265 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml), a přikape se k němu roztok triethylaminu (1,11 g) a methansulfonylchloridu (630 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) při teplotě 1 až 2 °C a reakční směs se míchá 25 minut. K vzniklému roztoku p-nitrobenzyl-alfa[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-7-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu, se přidá roztok morfolinu (480 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml), a reakční směs se míchá 15 minut a získá se roztok p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, který se ochladí na -20 °C, přidá se pyridin (396 mg) a roztok bromu v chloridu uhličitém (1 mol/litr, 5 ml), po 15 minutách se nalije do zředěné kyseliny chlorovodíkové, extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním získaného odparku chromatografií na silikagelu (50 g) se z frakcí eluovaných směsí benzenu s 10 % ethylacetátu získá p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát (2,36 g). Výtěžek 78 %.

Produkt se bez izolace z roztoku může zředit 5% kyselinou chlorovodíkovou (10 mol ekvivalentů) a methanolem a mícháním 3 hodiny při teplotě místnosti se získá p-nitrobenzyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve více než 70% výtěžku.

P ř í k l a d 11-I

Rozpustí se difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (4,84 g) v tetrahydrofuranu (60 ml), roztok se ochladí na -20 °C, přidá se za míchání triethylamin (2,84 ml) a k žlutému roztoku se přikape methansulfonylchlorid (0,82 ml) a reakční směs se nechá reagovat 30 minut. K vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu, se přidá morfolin (0,96 ml) při -40 °C, reakční směs se míchá 3,5 hodiny, přidá se pyridin (0,77 ml) k vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, ochlazenému na -40 °C, se přidá brom, (0,49 ml), reakční směs se míchá 30 minut a získá se difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát.

K tomuto roztoku se přikape 5% kyselina chlorovodíková (72 ml) a methanol (60 ml), reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, a nechá se stát přes noc v lednici. Reakční směs se odpaří, odparek se rozpustí v methylenchloriu, promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Čištěním získaného odparku (5,83 g) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (150 g) se z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (4:1) po krystalizaci z n-hexanu získá difenylmethyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (3,51 g), t. t. 93 až 96 °C. Výtěžek 70 %. $\text{I} \cdot \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 410, 1 782, 1 674, 1 610 cm^{-1} . NMR: δ CDCl_3 3,20, s, 2H, 3,64 s, 2H, 4,97, d, (4Hz), 1H, 5,66, dd, (9:4), 1H, 6,77, d, (9Hz), 1H, 6,90, s, 1H, 7,35, m, 15H.

P ř í k l a d 12-I

Rozpustí se p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetát (452 mg) v methylenchloridu (5 ml), přidá se N-bromsukcinimid (170 mg) při -20 °C, a reakční směs se míchá 80 minut, nalije se do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Čištěním získaného zbytku (461 mg) chromatografií na silikagelu (25 g) se z frakce eluované směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) získá p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetát (289 mg).

Výtěžek 54,5 %. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 770, 1 690, 1 610 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 3,00-3,74, m, 8H, 5,52, s, 2H, 4,47 + 4,71, ABq, (13Hz), 2H, 5,23, s, 2H, 5,68, d, (4Hz), 1H, 5,94d(4Hz)1H, 7,20 - 8,25, m, 9H.

Část II. Odstranění chránicích skupin

P ř í k l a d 1-II

K roztoku 3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu (200 mg) ve směsi methylenchloridu (8 ml) a acetonu (8 ml) se přidá 30% vodný roztok kyseliny chloristé (1,0 ml) a směs se míchá 40 minut při teplotě místnosti. Po zředění přebytkem vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a zahustí. Jako odparek se získá bílý krystalický 4beta-merkapt-3beta-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin, t. t. 137 až 138 °C.

$$[\alpha]_D^{23} + 38,0 \pm 3,0^\circ [c = 0,261, \text{CHCl}_3 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} (4:1)] -$$

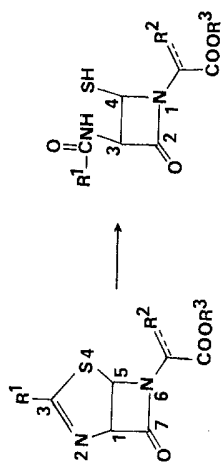
IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3 290, 3 200, 2 562, 1 757, 1 658, 1 549 cm^{-1} . NMR: $\delta^{\text{DMSO-}d_6}$ 3,17, brs, 1H 4,58, s, 2H, 5,00, brs, 1H, 5,32, dd, (9;5Hz), 1H, 6,80 - 7,43, m, 6H.

P ř í k l a d 2-II

K roztoku esteru (R^3) alfa-[3-substituované(R^1)-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-6-yl]-alfa-substituované (R^2)-octové kyseliny (5) v rozpouštědle se přidá kyselina a směs se míchá při uvedené teplotě uvedenou dobu. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a získá se požadovaný ester (R^3) alfa-[4-merkapt-3-substituovaná amino(R^1 -CONH-)-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-substituované (R^2) octové kyseliny (6).

Tabulka III udává reakční podmínky a tabulka IV udává fyzikální konstanty produktu (6). V tabulce III je uveden hmotnostní výtěžek surových produktů. Produkty jsou podle analýzy chromatografií na tenké vrstvě a podle NMR-spektra téměř čisté. Některé z nich byly čištěny krystalizací.

Tabulka III



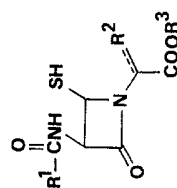
Reakce č.	R ¹	R ²	R ³	(mg)	Hospouštědlo (ml)	Kyselina (ml)	Teplota	Reakční doba (min)	Výtěžek (mg)	(6)	Slouče- nina č.
1	Ø-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO 4	30% HClO ₄ 0,8	t. m.	50	214	1	1
2	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO 6	40% TsOH 0,5	t. m.	60	203	1	1
3	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO 10	30% H ₃ PO ₄ 1,0	t. m.	330	35	1	1
4	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	THF 5	2NHCl 1,0	t. m.	50	105	1	1
5	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO 10	30% CF ₃ COOH 1,0	t. m.	240	125	1	1
6	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{C}=\text{N} \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	227	C ₆ H ₄ CH ₃ COOC ₂ H ₅ 2	5% (COOH) ₂ 4,0	70 °C	30	10	6	6
7	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{N} \end{array}$	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	200	CH ₂ Cl ₂ (CH ₃) ₂ CO 4	30% HClO ₄ 0,8	t. m.	35	220	2	2

T a b u l k a III-pokračování

Reakce č.	(5)		(mg)	Rozpouštědlo (ml)	Kyselina (ml)	Teplota	Reakční dobu (min)	Výtěžek (mg)	(6)
	R ¹	R ²							
8	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{COH} \end{array}$	293	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Cl}_2 \\ (\text{CH}_3)_2\text{CO} \end{array}$ 5	30% HClO ₄ 1,0	t. m.	30	310	3
9	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{COH} \end{array}$	221	THF 5	30% HClO ₄ 0,5	t. m.	45	231	4
10	Ø-OCH ₂ -	-H	200	THF 5	30% HClO ₄ 1,0	t. m.	15	226	5
11	Ø-OCH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{N} \end{array}$	227	$\begin{array}{c} \text{CHCl}_2 \\ (\text{CH}_3)_2\text{CO} \end{array}$ 4	30% HClO ₄ 0,8	t. m.	15	192	6
12	Ø-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{COH} \end{array}$	200	THF 5	30% HClO ₄ 0,5	t. m.	30	221	7

Ø je fenyl, THF značí tetrahydrofuran, t. m. je teplota místnosti, a TsOH je p-toluensulfonová kyselina.

Tabulka IV



Sloučenina č.	R ¹	R ²	R ³	t. t.	IČ: v CHCl ₃ max	NMR: δ CDCl ₃ (číslo v závorkách značí interakční konstanty v Hz)
1	PhOCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	44 až 46 °C	3 415, 2 557, 1 776, 1 748, 1 693, 1 517	1,93s ₃ H, 2,12d(8,5)1H, 4,57s ₂ H, 4,87s ₁ H, 5,03brs ₁ H, 5,17brs ₁ H, 5,29s ₂ H, ca.5,5m ₂ H, 6,83-8,25m ₁ OH. [α] _D ²³ -74,2° (c = 0,271, CHCl ₃).
2	PhOCH ₂ -	CH ₃ =COH	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 425, 2 568, 1 776, 1 692, 1 522	2,13d(9)1H, 2,20s ₃ H, 4,55s ₂ H, 5,30s ₂ H, ca.5,30m ₂ H, 6,78-8,20m ₁ OH, 12,60s ₁ H.
3	PhOCH ₂ -	CH ₃ -COH	-CH ₂ CCl ₃	pěna	3 425, 2 565, 1 779, 1 694, 1 519	2,10d(9,5)1H, 2,26s ₃ H, 4,90+4,55ABq(12) 2H, 5,52-5,05m ₂ H, 6,73-7,40m ₆ H, 11,92 s ₁ H.
4	PhOCH ₂ -	CH ₃ =CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 425, 2 546, 1 773, 1 726, 1 693, 1 522	2,12d(9)1H, 2,25+2,08s+s ₆ H, 4,50s ₂ H, 5,20s ₂ H, 5,35-5,08m ₂ H, 6,70-8,10m ₁ OH.
5	PhOCH ₂ -	-H	-C(CH ₃) ₃	polopevná látka	3 415, 2 550, 1 775, 1 740, 1 694, 1 513	1,45s ₉ H, 2,00d(10)1H, 4,08+3,58ABq(17) 2H, 4,49s ₂ H, 5,15dd(4,5;10)1H, 5,55dd (4,5;8)1H, 6,70-7,35m ₅ H, 7,83d(8)1H.
6	PhOCH ₂ -	CH ₂ Br =COH	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 400, 1 780, 1 692, 1 610, 1 603	2,25d(10)1H, 4,25d(2)2H, 4,58s ₂ H, 5,20- -5,37m ₄ H, 6,84-8,24m ₉ H, 12,1s ₁ H
7	PhCH ₂ -	CH ₂ -CCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	pěna	3 418, 2 550, 1 771, 1 747, 1 678, 1 521,	1,87s ₃ H, 2,05d(8)1H, 3,58s ₂ H, 4,77s ₁ H, 4,95s ₁ H, 5,10brs ₁ H, 5,27s ₂ H, 7,10-8,12 m ₁ OH, 5,4m ₂ H.

V reakcích č. 3 a 6 se požadované sloučeniny získají v nízkém výtěžku spolu s velkým množstvím výchozího materiálu a vedlejších produktů.

P ř í k l a d 3-II

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-isopropenylacetátu (200 mg) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá kyselina šťavelová (200 mg) a voda (0,5 ml) a směs se míchá tři hodiny při teplotě místnosti. Chromatogram reakční směsi vykazuje přítomnost p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxy-acetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-isopropenylacetátu a výchozího materiálu.

P ř í k l a d 4-II

Postupem podle příkladu 2 se připraví následující sloučeniny:

(1) 4-merkapt-3-thienylacetamido-2-oxo-1-acetylazetidin z 6-acetyl-3-thienylmethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,

(2) 4-merkapt-3-benzamido-2-oxo-1-trifluoracetylazetidin z 6-trifluoracetyl-3-fenyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,

(3) 4-merkapt-3-acetamido-2-oxo-1-methylazetidin z 3,6-dimethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,

(4) 4-merkapt-3-(alfa-fenyl-alfa-chloracetamido)-2-oxo-1-karbethoxykarbonylazetidin z 6-karbethoxykarbonyl-3-fenyl-chlormethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu,

(5) alfa-[4-merkapt-3-formamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-isopropyliden octové kyseliny a z alfa-[7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-isopropyliden octové kyseliny a

(6) 4-merkapt-3-benzylthiokarbonylamino-2-oxo-1-p-toluensulfonylazetidin z 3-benzylthio-6-p-toluensulfonyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-enu.

Část III. Odstranění chránicích skupin a cyklizace

P ř í k l a d 1-III

1. K roztoku methyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-cyklopropylmethoxykarbonyloxyethyliden)acetátu (500 mg) v methylenchloridu (20 ml) se přidá najednou chlorid hlinitý (510 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po jedné hodině se směs nalije do studené 3% kyseliny chlorovodíkové (20 ml) a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá methyl-alfa-[4-merkapt-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (252 mg). Výtěžek 72,5 %.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 790, 1 783, 1 728, 1 670, 1 620 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 1,80, d, (11Hz), 1H, 3,87, s, 3H, 4,22 + 4,56, AB2, (10Hz), 2H, 5,38, dd, (11; 5Hz), 1H, 5,70, d, (5Hz), 1H, 7,76, m, 4H, 12,3, s, 1H.

2. Methyl alfa-[4-merkapt-3-ftalimido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (a) se nechá reagovat za následujících podmínek za vzniku methyl 3-hydroxy-7-ftalimido-3-cefem-4-karboxylátu (b), t. t. 223 až 226 °C, IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 797, 1 779, 1 728, 1 667, 1 716 cm^{-1} .

NMR: δ^{CDCl_3} 3,26 a 4,5, ABq (14), 2H, 5,60, s, 3H, 5,63 + 6,15, ABq, (4), 2H, 7,16, m, 4H.

i) K roztoku (a) (80 mg) v benzenu (8 ml) se přidá N,N-dimethylanilin (20 mg) a směs se zahřívá v atmosféře dusíku k varu. Po 30 minutách se reakční směs ochladí, okyselí se 5% kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek (71 mg) se smísí s ethylacetátem (1 ml), nechá se stát chvíli a získá se (b) t. t. 223 až 226 °C. Výtěžek 38,9 %.

ii) Roztok (a) (150 mg) v hexamethylfosfortriamidu (1 ml) se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se smísí s ledovou vodou (6 ml) a etherem (0,5 ml) vyloučí se krystaly (b) (50 mg), které se odfiltrují. Výtěžek 40,8 %.

iii) Roztok (a) (200 mg) se nanese na předem připravenou desku pro preparativní chromatografii (silikagel F-254) firmy Merck AG. a vyvíjí se směsí benzenu a ethylacetátu 2:1. Hlavní pás se extrahuje ethylacetátem obsahujícím 3 % methanolu a extrakt se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v chloroformu, zbaví nerozpustných podílů a odpařením se získá sloučenina (b) (62 mg). Výtěžek 37,9 %.

Methyl-3-oxo-7-ftalimidocefam-4-karboxylát (b) připravený výše uvedenými metodami se rozpustí v dioxanu, smísí s roztokem diazometanu v etheru a míchá se jednu hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a získá se methyl 3-methoxy-7-ftalimido-3-cefem-4-karboxylát v téměř kvantitativním výtěžku. Krystalizací ze směsi acetonu a etheru se získají čisté krystaly t. t. 225 až 227 °C.

P ř í k l a d 2-III

1. K roztoku 2,2,2-trichlorethyl-alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-[2-brom-1-(piperidin-1-yl)ethyliden]acetátu (573 mg) v methanolu (30 ml) se přidá 10% kyselina chlorovodíková (7 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti nebo při 40 až 45 °C. Po 30 minutách se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpařením se získá 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (434 mg). Výtěžek 83,5 %.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 450, 1 790, 1 720, 1 720 (inflex), 1 700 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 0,1 - 1,4, m, 7H, 3,98, d, (7Hz), 2H, 4,27, d, (5Hz), 2H, 4,57, s, 2H, 4,82, d, (3Hz), 2H, 5,27, d, (6; 8Hz), 1H, 5,93, d, (5Hz), 1H, 6,8 - 7,5, m, 6H, 11,67, brs, 1H.

2. K míchanému roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu (330 mg) v methylenchloridu (6 ml) se přidá při teplotě místnosti chlorid hlinitý (330 mg) a směs se míchá 60 minut. Reakční směs se nalije do ledové zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší a odpařením se získá 2,2,2-trichlorethyl 7-fenoxyacetamido-3-oxocefam-4-karboxylát (300 mg). Pěna. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 420, 1 780, 1 685 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 3,37, s, 2H, 4,53, s, 2H, 4,85, s, 2H, 5,07, d, (4), 1H, 5,20 - 5,73, m, 2H, 6,8 - 7,7 m, 6H.

P ř í k l a d 3-III

Způsobem popsaným v příkladu 2 (1) se 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-karbobenzoxithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-[2-brom-1-(piperidin-1-yl)ethyliden]acetát hydrolyzuje v methanolicke kyselině chlorovodíkové a získá se 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-karbobenzoxithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát a produkt se cyklizuje chloridem hlinitým v methylenchloridu za vzniku 2,2,2-trichlorethyl 7-fenoxyacetamido-3-oxocefam-4-karboxylátu, který je identický s produktem podle příkladu 2(2).

P ř í k l a d 4-III

1. K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-[2-brom-2-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (300 mg) se směsí methanolu (22 ml) a methylenchloridu (3,5 ml), se přidá 10% kyselina chlorovodíková (4 ml) a směs se míchá v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Po dvou hodinách se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a získá se p-nitrobenzyl-4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxo-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)azetidin-1-acetát (252 mg). Pěna. Výtěžek 92,8 %.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 426, 1 782, 1 710, 1 690, 1 601 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 0,23 - 1,33, m, 5H, 3,84 - 4,36, m, 4H, 4,55, s, 2H, 5,10 - 5,32, m, 3H, 5,88, d, (5Hz), 1H, 6,83 - 8,33, m, 9H, 12,0, s, 1H.

2. K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu (218 mg) v methanolu prostěho methylenchloridu (2,1 ml) se přidá za chlazení ledem chlorid hlinitý (220 mg) a směs se míchá v atmosféře argonu. Po 35 minutách se reakční směs nalije do ledové vody obsahující 4 N kyselinu chlorovodíkovou (4 ml), míchá se 10 minut a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (150 mg). Žlutá pěna. Výtěžek 94,6 %. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 400, 1 780, 1 692, 1 610, 1 603 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 2,25, d, (10Hz), 1H, 4,25, d, (2Hz), 2H, 4,58, s, 2H, 5,20 - 5,37, m, 4H, 6,84 - 8,24, m, 9H, 12,1, s, 1H.

3. K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu (106 mg) v benzenu (5 ml) se přidá silikagel F-254 (500 miligramů) firmy E. Merck, AG. a směs se třepe jednu hodinu při teplotě místnosti. Nerozpustný materiál se odfiltruje a promyje se několikrát chloroformem. Filtrát a promytý roztok se spojí a odpařením za sníženého tlaku se získá p-nitrobenzyl 3-hydroxy-7-fenoxyacetamido-3-cefem-4-karboxylát (60 mg). Výtěžek 66,3 %, t. t. 95,5 až 99,5 °C. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 400, 1 785, 1 685, 1 605. NMR: δ^{CDCl_3} 2,03, s, 2H, 4,60, s, 2H, 5,07 + 5,37, ABq, (4), 2H, 5,37, d, (4), 1H, 5,68, dd, (9; 4), 1H, 6,83 - 8,32, m, 9H.

4. Roztok p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu (70 mg) se připraví způsobem podle příkladu 4(2) ve směsi methylenchloridu (2 ml) a methanolu (2 ml) a míchá se tři hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl 3-hydroxy-7-fenoxyacetamido-3-cefem-4-karboxylát (42 mg), identický s produktem příkladu 4(3). Výtěžek 70 %.

5. Roztok p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu připravený podle příkladu 4(2) (70 mg) ve směsi methylenchloridu (2 ml), methanolu (2 ml) a 10% kyselině chlorovodíkové (0,3 ml) se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl 3-oxo-7-fenoxyacetamidocetan-4-karboxylát (44,5 mg) identický s produktem podle příkladu 4(3). Výtěžek 74 %.

P ř í k l a d 5-III

1. Roztok p-nitrobenzyl alfa-[4-karbobenzoxithio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-[2-brom-1-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (469 mg) ve směsi methylenchloridu (4 ml), methanolu (4 ml) a 10% kyselině chlorovodíkové (0,8 ml) se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ledovou vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl-

alfa-[4-karbobenzoxythio-3-fenoxacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (426 mg). Výtěžek kvantitativní. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 408, 1 788, 1 725, 1 696, 1 615, 1 602 cm^{-1} . NMR: δ_{CDCl_3} 4,27, d, (3Hz), 2H, 4,48, s, 2H, 5,16, s, 2H, 5,22, s, 2H, 5,29, m, 1H, 5,86, d, (5Hz), 1H, 6,74 - 8,20, m, 9H.

2. K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-karboxybenzoxithio-3-fenoxacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu (480 mg) v methylenchloridu (5 ml) obsahujícímu 20 % nitromethanu se přidá roztok chloridu hlinitého (270 mg) v methylenchloridu obsahujícímu 20 % nitromethanu (4 ml) a směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl alfa-[4-merkapt-3-fenoxacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (376 mg). Výtěžek 99,5 %.

P ř í k l a d 6-III

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-cyklopropylmethoxykarbonylthio-3-fenoxacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-[2-brom-1-(morfolin-4-yl)-ethyliden]acetátu (151 mg) v methylenchloridu (1,5 ml) se přidá chlorid hlinitý (142 mg) a směs se míchá za chlazení ledem 50 minut. Směs se zředí ledovou vodou (2 ml), míchá se 5 minut, načež se míchá se směsí (15 ml) methanolu a methylenchloridu (5:1), ke které byla přidána 10% kyselina chlorovodíková (3 ml) 80 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ledovou vodou a extrahuje se chloroformem. Roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl 3-hydroxy-7-fenoxacetamido-3-cefem-4-karboxylát (63 mg). Výtěžek 63 %. Tento produkt je identický s produktem příkladu 4(3) připraveným hydrolýzou 4-morfolino-skupiny na odpovídající hydroxyskupinu.

P ř í k l a d 7-III

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[4-(benzothiazol-1-yl)dithio-3-fenoxacetamido-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetátu (100 mg) v ethanolu (10 ml) se přidá za chlazení ledem borohydrid sodný (5 mg) a směs se míchá 15 minut. Reakční směs se neutralizuje několika kapkami ledové kyseliny octové a vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Odparek se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (4 ml), smísí se s trifenylofosfinem (30 mg), míchá se 1,5 hodiny při teplotě místnosti a zředí se ethylacetátem. Tento roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří. Vzniklý 2,2,2-trichlorethyl 7-fenoxacetamido-3-oxocefam-4-karboxylát se rozpustí v methylenchloridu (4 ml), smísí se s roztokem diazobethanu v etheru a míchá se 25 minut při teplotě místnosti. Roztok se odpaří a získaný odparek poskytne chromatografií na tenké vrstvě 2,2,2-trichlorethyl-7-fenoxacetamido-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylát. IČ spektrum a hodnoty R_f při chromatografii na tenké vrstvě jsou identické s údaji autentického vzorku připraveného jinými způsoby.

P ř í k l a d 8-III

Postupem podle předcházejících příkladu se připraví následující sloučeniny:

- (1) methyl 7-ftalimido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát,
- (2) 2,2,2-trichlorethyl 7-fenoxacetamido-3-(morfolin-4-yl)-3-cefem-4-karboxylát,
- (3) p-methoxybenzyl 7-(2,2-dimethyl-3-nitroso-4-fenyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát,
- (4) p-nitrobenzyl 7-(N-terc.butoxykarbonyl-alfa-fenylglycyl)amino-3-oxocefam-4-karboxylát,

- (5) 2,2,2-trichlorethyl 7-thienylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát,
 (6) p-nitrobenzyl-7-salicylidenamino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát,
 (7) 2,2,2-trichlorethyl 7-benzoyloxykarbonylamino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát,
 (8) p-nitrobenzyl 7-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát.

P ř í k l a d 9-III

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-[2-brom-2-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (6,00 g) ve směsi chloroformu (150 ml) a methanolu (200 ml) se přidá při teplotě místnosti 10% kyselina chlorovodíková (40 ml) a směs se míchá 60 minut. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpařením se získá 2,2,2-trichlorethyl-3-oxo-7-fenoxycetamidocefam-4-karboxylát (4,70 g). Pěna. Výtěžek 99,8 %.

P ř í k l a d 10-III

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-1,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-[2-brom-1-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (64 mg) ve směsi methanolu (4 ml) a methylenchloridu (3 ml) se přidá 10% kyselina chlorovodíková (0,38 ml) a směs se míchá 75 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá p-nitrobenzyl 3-hydroxy-7-fenoxycetamido-3-cefem-4-karboxylát (41 mg), t. t. 95,5 až 99,5 °C. Výtěžek 82,9 %.

P ř í k l a d 11-III

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-[2-chlor-1-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (106 mg) ve směsi (6 ml) methanolu a methylenchloridu (2:1) se přidá 2 N kyselina chlorovodíková (0,93 ml) a směs se míchá v argonové atmosféře při teplotě místnosti. Po 40 minutách se reakční směs zředí ledovou vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá žlutý olej (94 mg). Čištěním oleje chromatografií na tenké vrstvě silikagelu se z frakcí eluovaných směsí benzenem a ethylacetátem (1:2) získá p-nitrobenzyl 3-hydroxy-7-fenoxycetamido-3-cefem-4-karboxylát (20 mg). Výtěžek 22 %.

P ř í k l a d 12-III

K roztoku 2,2,2-trichlorethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-[2-brom-1-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (117 mg) ve směsi (4 ml) methanolu a chloroformu (1:1) se přidá 10% kyselina chlorovodíková (0,5 ml) a směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Čištěním odparku chromatografií na silikagelu se získá 2,2,2-trichlorethyl-3-oxo-7-fenylacetamidocefam-4-karboxylát (41 mg). Výtěžek 44 %. NMR: δ_{CDCl_3} 3,33, s, 2H, 3,60, s, 2H, 4,83, s, 2H, 5,00, d, (5), 1H, 5,13-5,70, m, 2H, 6,82, d, (8), 1H, 7,25, m, 5H.

P ř í k l a d 13-III

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-[2-brom-1-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (248 mg) ve směsi methanolu (8 ml) a methylenchloridu (6 ml) se za chlazení ledem přidá 10% kyselina chlorovodíková (1,5 ml) a směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem.

ridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpařením se získá 184 mg extraktu. Čištěním zbytku chromatografií na silikagelu s 10 % vody (10 g) se získá z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (2:1) p-nitrobenzyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (66 mg). Olej. Výtěžek 35 %. IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 400, 1 782, 1 678, 1 612. NMR: δ^{CDCl_3} 3,32, d, 2H, 3,63, s, 2H, 4,97, d, 1H, 5,34, sd, H, 5,60, q, 1H, 7,3, m, 6H, 7,47 - 8,30, q, 4H.

P ř í k l a d 14-III

Postupem podle předcházejících příkladů se připraví následující sloučeniny:

- (1) 1,2-diisopropylhydrazid 7-acetamido-3-oxocefam-4-karboxylové kyseliny,
- (2) difenylmethyl 7-fenoxycetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát,
- (3) 7 fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylová kyselina.

P ř í k l a d 15-III

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxy-methyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-[2-brom-1-(morfolin-4-yl)ethyliden]acetátu (580 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml se přidá při teplotě -10°C 60% vodný roztok kyseliny chloristé (1,5 ml) a směs se míchá 30 minut. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpařením se získá světle žlutá pěna (512 mg). Pěna se čistí chromatografií na silikagelu a 10 % vody (50 g) a z frakcí eluovaných benzenem a ethylacetátem (1:1) se získá p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát (pěna: 207 mg, výtěžek 40 %). IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 781 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 3,75 + 3,95, ABq, (10Hz), 2H, 4,72, s, 2H, 5,25, s, 2H, 5,73, d, (4Hz), 1H, 6,07, d, (4Hz), 1H, 6,73 - 8,15, m, 9H, 12,07, s, 1H.

Z frakcí se může také izolovat p-nitrobenzyl alfa-[3-fenoxycetamido-4-merkpto-2-oxo-azetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-1-hydroxyethyliden)acetát jako vedlejší produkt.

Předcházející hlavní produkt (84 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml), smísí se s 2 N kyselinou chlorovodíkovou (0,2 ml) a nechá se stát 30 minut při 0°C a 60 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou, extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Odparek (75 mg) byl identifikován IČ a NMR spektrem jako p-nitrobenzyl-7-fenoxycetamido-3-oxocefam-4-karboxylát.

P ř í k l a d 16-III

Rozpustí se difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetát (4,84 g) v tetrahydrofuranu (60 ml), ochladí se na -20°C , přidá se triethylamin (2,84 ml) a k žlutému roztoku se za míchání přikape methansulfonylchlorid (0,82 ml) a reakce se nechá probíhat 30 minut. K vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-methansulfonyloxyethyliden)acetátu se přidá při -40°C morfolin (0,96 ml), reakční směs se míchá 3,5 hodiny, přidá se pyridin (0,77 ml) k vzniklému roztoku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-morfolinoethyliden)acetátu, který se ochladí na -40°C , přidá se brom (0,49 ml) a míchá se 30 minut za vzniku difenylmethyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-morfolinoethyliden)acetátu.

K tomuto roztoku se během tří hodin přikape 5% kyselina chlorovodíková (72 ml) a methanol (60 ml) při teplotě místnosti a reakční směs se nechá stát v lednici přes noc.

Reakční směs se odpaří, odparek se rozpustí v methylenchloridu, promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Čištění získaného zbytku (5,83 g) chromatografií na silikagelu s 10 % vody (150 g) se z frakcí eluovaných směsí benzenu a ethylacetátu (4:1) získá po krystalizaci z n-hexanu difenylmethyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (3,51 g) t. t. 93 až 96 °C. Výtěžek 70 %. IČ: CHCl_3 3 410, 1 782, 1 674, 1 610 cm^{-1} . NMR: CDCl_3 3,20, s, 2H, 3,64, s, 2H, 4,97, d, (4Hz), 1H, 5,66, dd, (9:4Hz), 1H, 6,77, d, (9Hz), 1H, 6,90, s, 1H, 7,35, m, 15H.

P ř í k l a d 17-III

Triethylamin (5,68 ml) se přidá k suspenzi p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-hydroxyethyliden)acetátu (9,06 g) v tetrahydrofuranu (120 ml) míchané v atmosféře dusíku při -20 °C a získá se čirý roztok, ke kterému se přidá methansulfonylchlorid (1,65 ml), reakční směs se míchá 30 minut při stejné teplotě, přidá se morfolin (1,92 ml), reakční směs se ohřeje na 0 °C, míchá se pět hodin, ochladí se na -30 °C až -35 °C, přidá se pyridin (1,54 ml) a brom (3,12 g), míchá se 20 minut, ohřeje se na teplotu lázně s ledem, přidá se 5% kyselina chlorovodíková (144 mililitrů) a methanol (120 ml), reakční směs se tři hodiny míchá při teplotě místnosti a nechá se stát přes noc při 0 °C. Vyloučené krystaly se z reakční směsi odfiltrují a získá se p-nitrobenzyl 7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (6,678 g), t. t. 201 °C.

1. Do roztoku difenylmethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(1-chlor-2-propen-2-yl)acetátu (160 mg) se směsí methylenchloridu (32 ml) a methanolu (0,3 ml) ochlazenému lázní suchého ledu a acetonu se zavádí ozón až se reakční směs zbarví modře. Přebytek ozónu se odstraní kyslíkem, reakční směs se smísí s vodným roztokem 95% hydrogensířičitanu sodného (100 mg) a ohřátím na teplotu místnosti se rozloží ozonid. Po 1,5 hodině se roztok promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a zahuštěním se odstraní methylenchlorid. Vzniklý olej (132 mg) se čistí chromatografií na tenké vrstvě (Merck 60F-254) použitím směsí benzenu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla a získá se difenylmethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-chlor-1-hydroxyethyliden)acetát (44 mg) ve formě sklovitého produktu. IČ: CHCl_3 1 784, 1 672, 1 620, 1 603 cm^{-1} . NMR: CDCl_3 4,00, s, 2H, 4,66 + 4,96, ABq, (14Hz), 2H, 5,23, s, 2H.

2. K ledem ochlazenému roztoku difenylmethyl alfa-[3-fenoxymethyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-chlor-1-hydroxyethyliden)acetátu (36 mg) ve směsí methanolu v tetrahydrofuranu (1:1) (1,1 ml) se přidá 1 N kyselina chlorovodíková (0,39 ml), reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a směs se míchá 1,5 hodiny. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Čištěním získaného odparku chromatografií na tenké vrstvě použitím směsí benzenu a ethylacetátu (3:2) se získá difenylmethyl 7-fenoxycetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (6 mg) t. t. 125 až 126 °C.

IČ: CHCl_3 3 420, 1 788, 1 738, 1 692, 1 600 cm^{-1} . NMR: CDCl_3 3,33, s, 2H, 4,54, s, 2H, 5,02, d, (4Hz), 1H, 5,26, s, 2H, 5,62, dd, (10:4Hz), 1H, 6,81 - 7,45, m, 10H, 11,5, brs, 1H.

P ř í k l a d 18-III

K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-alfa-(2-brom-1-dimethylaminoethyliden)acetátu (380 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá 5% kyselina sírová (2 ml) a methanol (10 ml) a směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se udržuje přes noc při 0 °C a oddělí se p-nitrobenzyl-7-fenylacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (240 mg) t. t. 201 °C.

P ř í k l a d 19-III

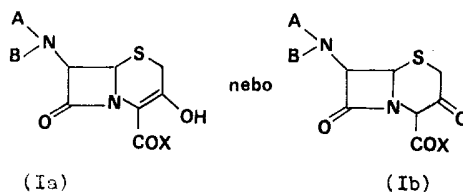
K roztoku p-nitrobenzyl alfa-[4-methoxymethylthio-3-fenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-alfa-(2-brom-2-hydroxyethyliden)acetátu (200 mg) ve směsi dioxanu (5 ml) a ethanolu (2 ml), se přidá roztok chloridu rtuťnatého (300 mg) ve vodě (2 ml) a směs se míchá 12 hodin při 50 °C. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, extrahuje se ethylacetátem, promyje vodou, vysuší a odpařením se získá odparek, který se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu, promyje se vrstvou silikagelu, zahustí a zpracuje etherem. Ve formě pěny se získá p-nitrobenzyl 7-fenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát, který je identický s autentickým vzorkem.

Tabulka

Sloučenina č.	R ¹	R ²	X	t. t.	IČ: ν _{max} CHCl ₃ cm ⁻¹	(Ph je fenylskupina)
						NMR: δ CDCl ₃ (čísla v závorkách udávají interakční konstanty v Hz)
1		-CH ₂ CCl ₃	-OH	-	3 420, 1 780, 1 685	3,37,s,2H, 4,53s,2H, 4,85,s,2H, 5,07,d(4)1H, 5,20-5,73m2H, 6,8-7,7m6H.
2		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ -p	-OH	95,5 až 99,5 °C	3 400, 1 785, 1 685, 1 605	2,03s2H, 4,60s2H, 5,07+5,73ABq(4)2H, 5,37d(4)1H, 5,68dd(9:4)1H, 6,83-8,32m9H.
3		-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ -p	-OH	-	3 400, 1 782, 1 678, 1 612	3,32d2H, 3,63s2H, 4,97d1H, 5,34dsH, 5,60q1H, 7,3m6H, 7,47-8,30q4H.
4		-CH ₂ CCl ₃	-OH	-	-	3,33s2H, 3,60s2H, 4,83s2H, 5,00d(5)1H, 5,13-5,70m2H, 6m82d(8)1H, 7,25m5H.
5		-CH ₃	-OH	223 až 226 °C	1 797, 1 779, 1 728, 1 667, 1 616	3,26+4,50ABq(14)2H, 5,60s3H, 5,63+6,15ABq(4)2H, 7,16m4H.

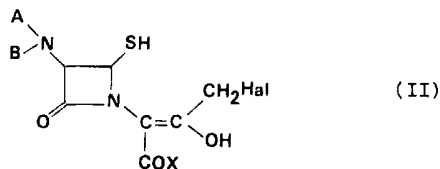
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů 7-acylamino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny nebo jejich oxoformu obecného vzorce Ia nebo Ib



kde A a B jsou atomy vodíku nebo skupina $\begin{matrix} A \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ B \end{matrix}$ je fenylacetaminoskupina, fenoxycetamido-skupina nebo ftalimidoskupina,
X je hydroxyl, methoxyskupina, 2,2,2-trichlorethoxyskupina, benzyloxyskupina, p-nitro-benzyloxyskupina nebo difenylmethoxyskupina,

vyznačený tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II



kde A, B, a X mají význam uvedený výše a Hal je atom halogenu, jako je například atom chloru nebo bromu,
reakcí s kyselinou nebo s bází nebo s rozpouštědlem popřípadě v přítomnosti katalyzátoru.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako kyselina použije minerální kyselina, sulfonová kyselina nebo karboxylová kyselina, jako báze slabá báze nebo jako rozpouštědlo amid, alkohol nebo voda.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako katalyzátor použije neutrální nebo bazický silikagel, kysličník hlinitý nebo diatomická hlínka.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě od -10°C do $+80^{\circ}\text{C}$, s výhodou od 0°C do 40°C po dobu 30 minut až 20 hodin.