



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К П А Т Е Н Т У

(11) 982545

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 01.02.80 (21) 2877706/23-04

[51] М. Кл.³

С 07 F 9/535

(23) Приоритет —

(32) 01.02.79

(31) 008469

(33) США

Опубликовано 15.12.82. Бюллетень № 46

[53] УДК 547.26'118
.07(088.8)

Дата опубликования описания 15.12.82

(72) Авторы
изобретения

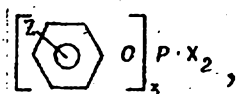
Иностранцы
Лоуэлл Делосс Хатфилд, Ларри Крис Власчак,
Джек Вейн Фишер
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Элли Лилли Энд Компани"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ ТРИАРИЛФОСФИТА
С ГАЛОИДАМИ

Изобретение относится к химии
фосфорорганических соединений, а
именно к способу получения новых
комплексов триарилфосфитов с галои-
дами общей формулы



где Z — водород, галоген, низший ал-
кил или низшая алкоксигруппа;
X — хлор или бром;

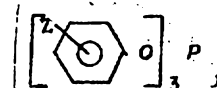
которые являются высокореакционно-
способными галогенирующими соединени-
ями, и могут быть использованы для
получения цефалоспориновых антиби-
отиков.

Известен способ получения трифе-
ноксидгалогенфосфоранов, имеющих эм-
пирическую формулу, идентичную фор-
муле целевых соединений предлагае-
мого способа, путем пропускания хло-
ра или брома в охлаждаемый льдом три-
фенилфосфит, либо в раствор трифенил-
фосфита в органическом растворите-
ле [1].

Трифеноксидгалогенфосфораны по-
лучают этим способом в термодинами-
чески стабильной форме.

Цель изобретения — разработка
доступного способа получения комплек-
сов триарилфосфита с галоидами фор-
мулы (I).

Поставленная цель достигается
тем, что согласно способу получения
комплексов триарилфосфита с галоида-
ми формулы (I), заключающемуся в том,
что триарилфосфит общей формулы



где Z — водород, галоген, низший ал-
кил или низшая алкоксигруппа,
подвергают взаимодействию с хлором
или бромом в среде безводного орга-
нического апротонного растворителя
при температуре от минус 70 до 0°C.

Предлагаемый способ позволяет по-
лучать комплексы триарилфосфита с
галоидами, которые ранее не были
выделены и являются промежуточными
соединениями при получении трифенок-
сидгалогенфосфоранов.

Хотя комплексы триарилфосфита с
галоидами формулы (I) и известные
ранее трифеноксидгалогенфосфораны
имеют идентичные эмпирические фор-
мулы и получаются в результате од-

ной и той же реакции триарилфосфита с хлором или бромом, их физические и химические свойства указывают на существование двух различных молекулярных форм: кинетической формы, описанной в данном изобретении, и термодинамически стабильной формы, описанной ранее. Показано, что предлагаемые соединения проявляют заметные отличия, как по своим физическим характеристикам, так и по химической реакционной способности, по сравнению с трифеноксидигалоидфосфоранами. Наиболее важным и значительным обстоятельством является обнаружение того факта, что предлагаемые комплексы триарилфосфита с галоидами значительно превосходят как галоидирующие агенты соответствующие трифеноксидигалоидфосфораны, описанные в литературе.

Предлагаемые соединения отличаются от известных до сих пор трифеноксидигалоидфосфоранов тем, что представляют собой кинетически контролируемые продукты реакции триарилфосфита с хлором или бромом, тогда как соединения, описанные ранее, представляют собой термодинамически контролируемые продукты взаимодействия тех же реагентов, т.е. соединения формулы (I) могут быть описаны как некие промежуточные соединения, которые ранее не были распознаны, образующиеся при получении известных до сих пор трифеноксидигалоидфосфоранов из соответствующих триарилфосфитов и хлора или брома.

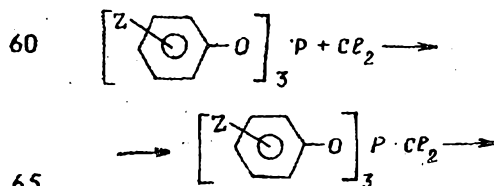
Предлагаемые соединения формулы (I) могут быть использованы при получении известных антибиотиков ряда 3-галоид-3-цефем соединений.

Термин кинетически обусловленный или кинетически контролируемый продукт относится к разряду специальных терминов, который будучи использован применительно к реакциям, приводящим к образованию двух (или более) продуктов, относится к продукту, образовавшемуся быстрее, независимо от его термодинамической стабильности. Если такую реакцию остановить прежде, чем продукты достигнут термодинамического равновесия, то относительно такой реакции можно сказать, что она является кинетически контролируемой, поскольку в реакционной смеси будет присутствовать более быстрообразующийся продукт. В некоторых случаях, зависящих от скорости образования кинетического продукта и скорости установления термодинамического равновесия, кинетически контролируемый продукт химической реакции можно получить и использовать до того, как

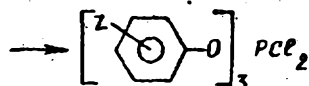
сколько-нибудь значительное количество этого продукта изомеризуется в термодинамически стабильный продукт. Обнаружено, что одним из таких случаев является реакция ряда специально подобранных триарилфосфитов с хлором или бромом, проводимая в среде инертных органических растворителей. Так было найдено, что некоторые триарилфосфиты реагируют с хлором или бромом с образованием кинетически контролируемого продукта, который, хотя и является термодинамически нестабильным, все же может быть произведен в достаточном количестве и использован в последующих реакциях. Для того, чтобы оптимизировать в максимальной степени производство кинетически контролируемого продукта и повысить в такой же степени его стабильность, условия проведения реакции подбирают таким образом, чтобы свести к минимуму потенциал установления термодинамического равновесия первоначального продукта реакции. Наиболее простые условия кинетического контроля достигаются как путем снижения температуры реакции и температуры кинетического продукта после его образования, так и путем сведения до минимума времени, отпускаемого на достижение термодинамического равновесия, например, путем использования образовавшегося кинетического продукта в последующей реакции немедленно после его получения.

Если предлагаемые соединения, полученные в результате кинетически контролируемой реакции триарилфосфита с хлором или бромом в среде практически безводного инертного органического растворителя, оставить стоять в растворе, то они превращаются в соответствующую термодинамически стабильную форму, причем это превращение происходит с различной скоростью, зависящей от ряда факторов: природы исходного триарилфосфита, природы галогена, природы растворителя, в среде которого проводится реакция, и температуры раствора. Таким образом, реакция специально подобранного триарилфосфита с хлором, проводимая, например, в среде инертного органического растворителя в специально подобранных условиях, может быть изображена схематически следующим образом.

Реакционная схема I



кинетический продукт



термодинамический продукт.

Экспериментальные данные показывают также, что присутствие галогенводородной кислоты или избытка триарилфосфита способствует повышению скорости превращения кинетического продукта в термодинамический (термодинамически стабильный) продукт.

При помощи спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{31}P определен период полураспада (полупериод существования) кинетически контролируемого продукта реакции взаимодействия трифенилфосфита с хлором в среде метиленхлорида при комнатной температуре, который равен примерно 8 ч. Период полураспада кинетического комплекса трифенилфосфита с бромом, полученного в тех же условиях, составляет примерно

39 ч. Как упоминалось выше, на наблюдаемый период полураспада (скорость превращения) любого описанного кинетического комплекса, существенное влияние может оказывать природа растворителя и присутствие галогенводородной кислоты (HX) или избытка триарилфосфита. Так, например, более короткий период полураспада будет наблюдаться в том случае, если растворитель для получения кинетического комплекса не был тщательно высушен, поскольку галогенводородная кислота, образующаяся в результате реакции кинетического комплекса с влагой, присутствующей в растворителе, будет способствовать увеличению скорости его превращения в стабильную форму.

В табл. 1 представлены в суммированном виде некоторые свойства кинетически обусловленного продукта и термодинамически обусловленного продукта реакции трифенилфосфита с хлором.

Т а б л и ц а 1

Продукт	
Кинетический	Термодинамический
^{31}P ЯМР (CH_2Cl_2) - 3,7 м.д. Период полураспада $1/2$ = примерно 8 ч при комнатной температуре в метиленхлориде. ИК-спектр (в CH_2Cl_2): 1120-1190 (очень сильная по интенсивности полоса поглощения), 1070 (очень сильная полоса), 1035 (сильная полоса), 1010 (очень сильная полоса), 990 (очень сильная полоса), 640 (средняя по интенсивности полоса поглощения), 625 (средняя полоса), 580 (слабая полоса), 510 (сильная полоса поглощения), 465 (слабая полоса поглощения). Гидролизуется с образованием HCl и $(\text{RO})_3\text{PO}$. Реагируют с n -бутанолом, давая хлористый водород (HCl) и n -бутилхлорид и $(\text{PhO})_3\text{PO}$.	^{31}P ЯМР (CH_2Cl_2) + 22,7 м.д.* Стабилен при комнатной температуре. ИК-спектр (в CH_2Cl_2): 1130-1210 (очень сильная по интенсивности полоса поглощения), 1065 (очень сильная полоса), 1035 (сильная полоса), 1010 (очень сильная полоса), 980 (очень сильная полоса), 625 (очень слабая по интенсивности полоса поглощения), 590 (средняя полоса), 505 (сильная полоса поглощения), 460 (сильная полоса поглощения). Гидролизуется, давая среди продуктов HCl , PhOH (фенол) и $(\text{PhO})_2\text{PCl}$. Реагируют с n -бутанолом, давая хлористый водород, фенол, n -бутилхлорид и $(\text{PhO})_a - (\text{BnO})_b \text{POCl}_c$, где $a, b, c = 0, 1, 2$ или 3 и $a+b+c = 3$

* Относительно ^{31}P в H_3PO_4 ; (+) указывает на химический сдвиг в область высокого поля; (-) указывает на химический сдвиг в область низкого поля.

Сигнал ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{31}P (^{31}P ЯМР-сигнал) для термодинамически обусловленного продукта оказывается идентичен сигналу для трифеноксидихлорфосфорана, полученного в соответствии с мето-

60 диками, описанными в известном способе [1].

В табл. 2 представлены данные ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{31}P для некоторых комплексов триарилфосфита с галоидами.

65

Т а б л и ц а 2

Соединение	^{31}P ЯМР-кинетический продукт, м.д.	Период полураспада, ч	^{31}P ЯМР-термодинамический продукт, м.д.
Комплекс трифенилфосфита с хлором	3,7	8	22,7
Комплекс три(4-метоксифенил)фосфита с хлором	2,2	40	-
Комплекс три(4-хлорфенил)фосфита с хлором	6,8	1	23,5
Комплекс трифенилфосфита с бромом	3,7	39	22,4

П р и м е ч а н и е. Относительно ^{31}P H_3PO_4 в CH_2Cl_2

Для образования кинетически контролируемого продукта реагенты смешивают в практически безводном, инертном органическом растворителе при температуре ниже примерно 30°C . Хотя кинетически контролируемые продукты изобретения образуются и при более высоких температурах, такие условия в большей степени благоприятствуют образованию известных до сих пор термодинамически контролируемых продуктов. Предпочтительно предлагаемые соединения формулы (I) получать при температуре около 0°C или ниже. Минимальная температура для проведения реакции определяется температурой заморозания растворителя, используемого для получения желаемого продукта. Наиболее предпочтительные температуры реакции лежат в интервале от -70 до 0°C .

Для того, чтобы свести к минимуму возможность достижения равновесия с образованием менее реакционноспособного термодинамического продукта, соединения формулы (I) предпочтительно получать непосредственно перед их использованием. В оптимальном варианте целевые продукты получают в растворителе, выбранном для последующего процесса галоидирования; после получения комплекса триарилфосфита с галоидами к реакционной смеси добавляют вещество, подлежащее галоидированию.

Обнаружено, что сам триарилфосфит до некоторой степени реагирует с кинетическим продуктом его реакции с хлором или бромом, эффективно повышая тем самым скорость превращения этого продукта в соответствующий термодинамический продукт.

25 Поэтому следует считать предпочтительным, хотя и не обязательным, чтобы в процессе образования комплексов триарилфосфита с галоидами в реакционной смеси поддерживался избыток галоида. Это может быть достигнуто на практике путем прибавления триарилфосфита к раствору эквивалентного количества галоида или путем одновременного добавления галоида и триарилфосфита к определенному количеству инертного органического растворителя при желаемой температуре. Одновременное прибавление реагентов проводят обычно с такой скоростью, чтобы в реакционной смеси сохранялась окраска, свойственная галоиду, причем такое положение поддерживают до тех пор, пока от прибавления последней капли триарилфосфита не произойдет исчезновение или изменение окраски. В альтернативном варианте избыток галоида, создаваемый в реакционной смеси, можно ликвидировать, используя известные реагенты-поглотители галоидов, такие как различные производные ацетилена или олефинов, включая алкены, диены, циклоалкены или бициклоалкены. Предпочтительными акцепторами избытка галоида являются алкены с числом углеродных атомов от 2 до 6, такие, например, как этилен, пропилен, бутилен или амилен.

Попытку выделить целевые продукты простым упариванием в вакууме растворителя, в котором проводят реакцию, приводят к получению бесцветного твердого продукта, который, будучи повторно растворен в метиленхлориде, показывает при исследовании методом ЯМР-спектроскопии на

ядрах ^{31}P , что он представляет собой смесь кинетически и термодинамически контролируемых продуктов и соответствующего триарилфосфита; этот продукт спонтанно гидролизуетс-
5 с образованием триарилфосфата при контакте с влагой воздуха в лаборатории.

Комплексы триарилфосфита с хлором или бромом формулы (I) могут быть стабилизированы в растворе путем добавления 10-100 мол. % третичного амина, имеющего величину pK_a в диапазоне 6-10. Так, например, если к раствору кинетически контролируемого продукта взаимодействия трифенилфосфита и хлора в метиле-
10 нхлориде добавить 50 мол. % пиридина, то даже спустя продолжительное время после выдерживания такой системы при комнатной температуре в ней удастся детектировать (методом ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{31}P) лишь следовые количества термодинамически
15 равновесного продукта. Третичный амин (как органическое основание) может быть добавлен к раствору свежеприготовленного соединения формулы (I) или же, в некоторых случаях он может быть использован в реакционной смеси триарилфосфита и галоида, с тем, чтобы сразу получить ста-
20 билизованный раствор кинетически контролируемого продукта. Использование такого способа стабилизации кинетических целевых продуктов позволяет применять более высокие тем-
25 пературы для получения и хранения их.

В качестве триарилфосфитов можно использовать трифенилфосфит, три(п-метоксифенил)фосфит, три(о-хлорфенил)фосфит, три(и-хлорфенил)фосфит, три(п-толил)фосфит, три(о-толил)фос-
40 фит, три(м-бромфенил)фосфит, три(и-иодфенил)фосфит, три(и-м-пропилфенил)фосфит, три(и-трет-бутилфенил)фосфит, три(м-толил)фосфит, три(и-изопропоксифенил)фосфит. Наиболее предпочтительным триарилфосфитом из этой группы в первую очередь яв-
45 ляется трифенилфосфит, поскольку он является коммерчески доступным веществом, т.е. производится в промышленном масштабе и имеется в про-
50 даже.

В качестве среды для получения целевых продуктов можно использо-
55 вать любой из широкого ряда инертных органических растворителей. Под инертным органическим растворителем подразумевается органический рас-
60 творитель, который в условиях получения и использования целевых продук-
65 тов не вступает в реакцию ни с одним из реагентов или продуктов взаимодействия триарилфосфита с галоидом. Поскольку целевые продукты чувстви-

тельны к взаимодействию с протонными соединениями, такие соединения, как вода, спирты, амины, тиолы, органические кислоты и другие вещества, содержащие подвижный атом водорода (протон), должны быть полностью
5 исключены из реакционной среды.

Предпочтения заслуживают практи-
10 чески безводные апротонные органические растворители. Термин практически безводный означает, что хотя, предпочтительными являются органи-
15 ческие растворители, совершенно не содержащие воды, т.е. абсолютно безводные растворители, для целей изоб-
20 ретения допускается использование растворителей, содержащий следовые количества воды, т.е. такие количест-
25 ва, которые часто обнаруживаются в коммерчески доступных растворите-
30 лях. Хотя кинетические целевые про-
35 дукты будут реагировать с любой вла-
40 гой, присутствующей в реакционной среде (в растворителе), в реакци-
45 онную смесь для компенсации этой
50 потери можно легко добавить допол-
55 нительные количества соответствующих реагентов. Предпочтительно, что-
60 бы для осушки растворителей, исполь-
65 зуемых для проведения реакции, и
исключения влаги из реакционной сме-
си, применялись обычные методы, ши-
роко используемые в лабораторной
практике.

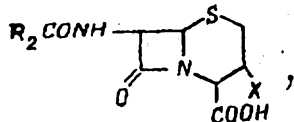
Список подходящих растворителей, предназначенных для проведения реак-
ции триарилфосфита с галоидом с
целью получения соединений формулы
(I), включает углеводороды, как али-
фатические, так и ароматические,
40 такие как пентан, гексан, гептан,
октан, циклогексан, циклопентан,
бензол, толуол, о-, м- и п-ксилол,
мезитилен и т.д.; простые эфиры,
циклические и ациклические, такие,
45 как диэтиловый эфир, бутилэтиловый
эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-
диметоксиэтан, и т.д.; сложные эфи-
ры карбоновых кислот, такие как
этилацетат, метилформиат, метилаце-
50 тат, амилацетат, н-бутилацетат, втор-
бутилацетат, метилпропионат, метил-
бутират и т.д.; нитрилы, такие как
ацетонитрил, пропионитрил, бутиро-
нитрил и т.д.; галоидзамещенные уг-
55 леводороды, как ароматические, так
и алифатические, такие как хлоро-
форм, метиленхлорид, четыреххлорис-
тый углерод, 1,2-дихлорэтан (этилен-
дихлорид), 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-
дибром-2-хлорэтан, 2-хлорпропан,
60 1-хлорбутан, хлорбензол, фторбензол,
о-, м- или и-хлортолуол, о-, м- или
и-бромтолуол, дихлорбензол и т.д.;
и нитросоединения, такие как нитро-
метан, нитроэтан, 1- или 2-нитропро-
65 пан, нитробензол и т.д.

Следует отметить, что конкретная природа и тип инертного органического растворителя, используемого в качестве среды для получения комплексов триарилфосфита с хлором или в качестве среды для использования таких комплексов в процессе галоидирования, не имеют существенного значения (не являются критическими факторами при определении реакционных условий). Однако при выборе наиболее подходящего растворителя можно учитывать такие свойства растворителя, как его полярность (а, следовательно, и растворимость субстрата, подлежащего галоидированию) и температуру плавления, а также легкость выделения конечных продуктов.

Предпочтительными растворителями для получения соединений изобретения являются углеводороды, в особенности ароматические углеводороды, и галоидзамещенные углеводородные растворители.

Комплексы триарилфосфита с галоидами формулы (I) являются сильными галоидирующими агентами. Подобно известным до сих пор термодинамически стабильным трифеноксидигалоидфосфоранам кинетические комплексы изобретения реагируют с алифатическими спиртами, давая соответствующие алкилгалогениды (но с различными сопутствующими продуктами). Однако, в отличие от известных трифеноксидигалоидфосфоранов, кинетические соединения изобретения способны эффективно галоидировать в мягких условиях как енольные группы (с образованием соответствующих винилгалогенидов), так и амидные функции (в присутствии основания) с образованием соответствующих иминогалогенидов.

Конкретно, комплексы триарилфосфита с галоидами могут быть использованы для получения известных 3-галоид-цефемных антибиотиков формулы

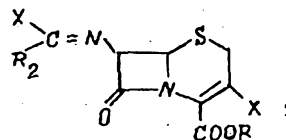


где X - атом хлора или брома;

R_2CO - ацильная группа, являющаяся остатком карбоновой кислоты, из соответствующих 3-окси-цефемных соединений. Реакцию галоидирования проводят в среде инертного органического растворителя, причем ее осуществляют при температуре ниже $30^\circ C$, предпочтительно при $0^\circ C$ или ниже, используя примерно 10 мол. % избыток соединения формулы (I) и третичного амина в качестве основания, предпочтительно пиридина. Для предотвращения нежелательных побочных реакций карбоксильную группу

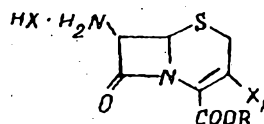
в положении C_4 3-окси-цефемного исходного соединения блокируют с помощью одной из обычных защитных группировок карбоксильной функции. За ходом реакции галоидирования можно следить с помощью метода тонкослойной хроматографии. Целевой продукт этой реакции (3-галоид-цефемное соединение) может быть выделено из реакционной смеси и очищено с использованием обычных методов и приемов, применяемых в лабораторной практике, включая хроматографию, кристаллизацию и перекристаллизацию, фильтрацию и растирание в порошок. Удаление защитной группы от C_4 карбоксильной функции и других защитных группировок, если таковые имеются, в частности, от C_7 ациламиногруппы, приводит к получению биологически активных 3-галоид-цефемных соединений.

В альтернативном варианте 7-ациламино-3-окси-3-цефемы подвергают взаимодействию с 2 эквивалентами соединения формулы (I) в среде инертного органического растворителя в присутствии третичного амина в качестве основания, что приводит к образованию соответствующих 3-галоид-3-цефемиминогалогенидов общей формулы



где X, R и R_2 имеют значения, охарактеризованные выше.

При обработке полученных таким образом иминогалогенидов 3-10-кратным избытком спирта или диола получают 7-амино-3-галоид-3-цефемные соединения формулы



которые можно ацилировать, а затем деэтерифицировать (омылить сложноэфирную группировку) обычными методами с целью получения известных 3-галоид-3-цефемных соединений, обладающих антибиотической активностью.

Следует отметить, что исходя из соответствующих ациламинопроизводных и используя одно из соединений формулы (I) в присутствии основания, можно получать иминогалогениды других цефалоспоринов и пенициллинов.

Пример 1. Получение кинетического комплекса трифенилфосфита с бромом.

К раствору 1,6 г брома в 30 мл метилхлорида прибавляют раствор

3,1 г трифенилфосфита в 5 мл метил-
ленхлорида. После того, как реакци-
онный раствор нагреют до комнатной
температуры, его подвергают исследова-
нию методом ядерного магнитного ре-
зонанса на ядрах ^{31}P . Первоначально
 ^{31}P ЯМР-спектр показывает наличие в
реакционном растворе одного основ-
ного компонента, имеющего сигнал при
-3,7 м.д. относительно резонансного
сигнала ядер ^{31}P фосфорной кислоты.
Этот сигнал постепенно уменьшается
по интенсивности по мере протекания
времени, тогда как сигнал при
22,4 м.д. одновременно увеличивается
по интенсивности. Изучая кинетику
этого процесса с помощью данных
 ^{31}P ЯМР-спектроскопии, определяют
период полураспада (полупериод су-
ществования) первоначального продук-
та реакции, который оказывается рав-
ным примерно 39 ч.

П р и м е р 2. Получение кинетического комплекса трифенилфосфита с хлором.

К раствору 20,0 г трифенилфосфи-
та в 100 мл метиленхлорида, охла-
жденному до температуры от -15°C до
 -20°C , прибавляют хлор до тех пор,
пока реакционная смесь сохраняет
слабую окраску, свойственную хлору.
После того, как реакционный раст-
вор нагрелся до комнатной темпе-
ратуры, его подвергают исследова-
нию методом ЯМР-спектроскопии на
ядрах ^{31}P . Первоначально ^{31}P ЯМР-
спектр реакционного продукта, содер-
жащегося в растворе, показывает на-
личие одного основного компонента,
имеющего сигнал при -3,7 м.д. от-
носительно ^{31}P резонансного сигна-
ла фосфорной кислоты. Однако с те-
чением времени этот сигнал посте-
пенно убывает по интенсивности,
тогда как одновременно в спектре
появляется новый сигнал при 22,7 м.д.
интенсивность которого соответствую-
щим образом возрастает. Оценивая
кинетику процесса по этим данным
 ^{31}P ЯМР-спектроскопии, определяют
период полураспада первоначального
продукта, который оказывается равен
примерно 8 ч.

П р и м е р 3. Получение 4-нит-
робензилового эфира 7-фенилацетамидо-3-хлор-3-цефем-4-карбоновой кис-
лоты.

Через раствор 2,89 мл (11 ммоль)
трифенилфосфита в 50 мл метиленхло-
рида барботируют при -15°C газооб-
разный хлор до появления желтова-
той окраски (что является свидетельст-
вом достижения в реакционной смеси
некоторого избытка хлора). Для уст-
ранения этой окраски к реакционному
раствору добавляют 2 капли трифенил-
фосфита. К полученному таким обра-

зом раствору кинетического комплек-
са трифенилфосфита с хлором прибав-
ляют 4,54 г (10 ммоль) 4-нитробен-
зилового эфира 7-фенилацетамидо-3-
окси-3-цефем-4-карбоновой кислоты
и по каплям в течение 40-минутно-
го периода раствор 0,89 мл (11 ммоль)
пиридина в 8 мл метиленхлорида. В
процессе прибавления раствора пири-
дина температуру реакционной смеси
поддерживают от -15 до -10°C . Пос-
ле этого реакционную смесь переме-
шивают при температуре от -15 до
 -10°C еще в течение 60 мин, по ис-
течении которых реакционную смесь
удаляют из охлаждающей бани. Затем
к реакционной смеси добавляют 1 мл
концентрированной соляной кислоты
для гидролиза небольшого количест-
ва иминохлорида, образовавшегося
в этих условиях. После перемешива-
ния реакционной смеси в течение
30 мин при комнатной температуре
ее разбавляют 100 мл абсолютного
этанола, выдержанного над цеолитом
марки 3А, затем смесь перемешивают
в течение 15 мин и после этого филь-
руют, в результате чего на фильтре
получают 2,67 (54,7% от теории) целе-
вого продукта в виде белого кристал-
лического вещества, имеющего
т.пл. 214°C (с разложением). Вторую
порцию кристаллов целевого продукта
получают путем концентрирования фи-
льтрата при пониженном остаточном
давлении до объема, равного пример-
но 50 мл. При этом выделяют допол-
нительно 1,52 г (31,1%) целевого
4-нитробензилового эфира 7-фенил-
ацетамидо-3-хлор-3-цефем-4-карбо-
новой кислоты. Общий выход продук-
та 85,8%.

ЯМР-спектр [снятый в полностью
дейтерированном диметилсульфоксиде
(ДМСО d_6)] : δ 3,62 м.д. (синглет, 2)
3,94 (ABq, 2, J = 18 Гц), 5,3 м.д.
(дублет, 1, J = 5 Гц), 5,52 м.д.
(синглет, 2), 5,82 м.д. (квадруплет,
1, J = 5 Гц и 8 Гц) и 7,2-8,4 м.д.
(ArH).

Вычислено, %: C 54,16; H 3,72;
N 8,61; Cl 7,27; S 6,57.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6\text{SCl}$.

Найдено, %: C 53,91; H 3,92;
N 8,44; Cl 7,27; S 6,55.

П р и м е р 4. Получение 4'-нит-
робензилового эфира 7-феноксиацет-
амидо-3-хлор-3-цефем-4-карбоновой
кислоты.

Следуя методике примера 3, гото-
вят хлорирующий реагент на основе
трифенилфосфита и хлора, исходя из
6,31 мл трифенилфосфита и соответ-
ствующего количества хлора в 45 мл
метиленхлорида при -15°C . К этому
раствору, температуру которого под-
держивают в диапазоне от -15° до

-10°C, прибавляют 5,24 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетамидо-3-окси-3-цефем-4-карбоновой кислоты, который смывают в реакционную смесь 5 мл метилхлорида. Затем к реакционному раствору прибавляют по каплям в течение 30 мин раствор 1,01 мл (12,5 ммоль) пиридина в 8 мл метилхлорида. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч при -10°C к ней прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь трижды промывают в делительной воронке 100 мл порциями воды, органический слой сушат над безводным сульфатом магния и затем упаривают в вакууме до получения в остатке маслообразного продукта, который кристаллизуется из 100 мл этанола марки 2В. В результате получают 4,19 г (83,2%) целевого продукта, имеющего т.пл. 142,5-146°C.

ЯМР-спектр (в дейтерированном хлороформе $CDCl_3$): δ 3,7 м.д. (AB_q , 2, $J = 18$ Гц), 4,60 м.д. (синглет, 2) 5,12 м.д. (дублет, 1, $J = 5$ Гц), 5,4 м.д. (синглет, 2), 5,93 (квадруплет, 1, $J = 5$ Гц и 9 Гц) и 6,8 - 8,4 м.д. (ArH).

Вычислено, %: C 52,44; H 3,60; N 8,34; S 6,36; Cl 7,04.

$C_{22}H_{18}N_3O_7SCl$.

Найдено, %: C 52,67; H 3,73; N 8,12; S 6,15; Cl 6,95.

Пример 5. Получение 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетамидо-3-хлор-3-цефем-4-карбоновой кислоты при использовании в качестве хлорирующего реагента комплекса три-о-толилфосфита с хлором.

Газообразный хлор барботируют в раствор 3,91 г (10 ммоль) три-о-толилфосфита в 45 мл метилхлорида при -10°C до появления исчезающей желтоватой окраски, свойственной хлору. Для обесцвечивания реакционного раствора к нему прибавляют приблизительно 0,5 ммоль исходного фосфита. Затем к полученному раствору, температуру которого поддерживают на уровне -10°C, прибавляют 5,4 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетамидо-3-окси-3-цефем-4-карбоновой кислоты, который смывают в реакционный раствор 5 мл метилхлорида. Далее к этому реакционному раствору прибавляют 1,01 мл (12,5 ммоль) пиридина. После перемешивания реакционной смеси в течение 90 мин при -10°C к ней прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь последовательно промывают двумя 25 мл порциями воды и 25 мл

разбавленного водного раствора хлористого натрия. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и затем упаривают в вакууме до получения в остатке маслообразного продукта, который кристаллизуют из 50 мл этанола марки 2В. В результате получают 3,35 г (66,5% от теории) целевого продукта. По своему ЯМР-спектру полученный продукт идентичен продукту, синтезированному в примере 4.

Пример 6. Получение 4-нитробензилового эфира 7-феноксиацетамидо-3-бром-3-цефем-4-карбоновой кислоты при использовании в качестве бромлирующего агента комплекса трифенилфосфита с бромом.

К раствору 2,30 мл (4,5 ммоль) брома в 90 мл метилхлорида, охлажденному до -70°C, прибавляют 12,22 мл (46,6 ммоль) трифенилфосфита до исчезновения окраски брома. К этому раствору прибавляют 10,6 г (20 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетамидо-3-окси-3-цефем-4-карбоновой кислоты, который

смывают в реакционную смесь 10 мл метилхлорида. Затем температуру реакционной смеси повышают до уровня, лежащего в интервале от -35 до -30°C, и прибавляют к ней по каплям при перемешивании в течение 35 мин раствор 3,64 мл (45 ммоль) пиридина в 16 мл метилхлорида. Полученный раствор перемешивают в течение 0,5 ч. При этом отмечают образование трех несмешивающихся слоев. Метилхлоридный слой, являющийся средним, промывают в делительной воронке 50 мл воды, затем насыщенным раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. После этого растворитель упаривают в вакууме, получают в остатке 29,7 г маслообразного продукта. Прибавление к этому продукту 150 мл метанола способствует кристаллизации целевого продукта, в результате чего выделяют 3,78 г кристаллического вещества с т.пл. 138-139°C.

ЯМР-спектр ($DMCO$ D-6): δ 4,0 м.д. (AB_q , C_2-H), 4,65 м.д. (синглет, 2, протоны боковой цепи CH_2), 5,28 м.д. (дублет, 1, $J = 5$ Гц), 5,47 м.д. (синглет, 2, сложнэфирная группа CH_2), 5,8 м.д. (квадруплет, 1, $J = 5$ Гц и 8 Гц) и 6,9-8,4 м.д. (ArH).

Пример 7. Получение 4-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-цефем-4-карбоновой кислоты в виде гидрохлорида.

а) Из 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетамидо-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты

Для приготовления раствора хлорирующего реагента на основе трифенил-

фосфита с бромом

фосфита и хлора через раствор 2,89 мл (11 ммоль) трифенилфосфита в 50 мл метиленхлорида барботируют при -15°C газообразный хлор. К полученному раствору прибавляют 5,02 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты и 0,85 мл (11,5 ммоль) пиридина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при температуре в диапазоне от -15 до -10°C , после чего прибавляют к ней 6,0 мл (64,8 ммоль) изобутанола. Охлаждающую баню убирают и реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры, что занимает 2 ч. Целевой гидрохлорид 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, который начинает кристаллизоваться из этого раствора, спустя примерно 15 мин, фильтруют, промывают метиленхлоридом и сушат до постоянного веса. Получают 3,55 г (92% от теоретически возможного выхода) целевого продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 189°C (с разложением).

в) Из 4'-нитробензилового эфира 7-гептаноиламида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

Методику, описанную в примере 7а, повторяют во всех деталях, используя 4,61 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-гептаноил-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в качестве субстрата. В итоге выделяют в общей сложности 6,32 г (93,8% от теоретически возможного выхода) целевого гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в виде снежно-белого кристаллического вещества с т.пл. $188,5^{\circ}\text{C}$ (с разложением).

с) Из 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в тетрагидрофуране.

Барботируя газообразный хлор в раствор 11 ммоль трифенилфосфита в тетрагидрофуране при -10°C получают раствор комплекса трифенилфосфита с хлором. К этому раствору прибавляют 4,84 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты. Затем к реакционной смеси добавляют при перемешивании 0,95 мл (11 ммоль) пиридина. Эту реакционную смесь оставляют перемешиваться при -10°C на срок, равный 1 ч, после чего охлаждающую баню убирают и смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры за период, равный 2 ч. Затем к этой смеси добавляют 6,0 мл (65 ммоль) изобутанола. Спустя 2 ч реакционную смесь фильтруют. После высушивания отфильтрован-

ного и промытого тетрагидрофураном кристаллического продукта получают 3,03 г (78,5% от теоретически возможного выхода) целевого гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, имеющего т.пл. $151-153^{\circ}\text{C}$ (с разложением).

д) Из 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле.

Барботируя газообразный хлор в раствор примерно 11 ммоль трифенилфосфита в 45 мл ацетонитрила при -10°C , готовят раствор комплекса трифенилфосфита с хлором, предназначенного для использования в качестве хлорирующего агента. К этому раствору прибавляют 4,84 г

(10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, а затем 0,95 мл (11 ммоль) пиридина при -10°C . После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч при -10°C охлаждающую баню убирают и спустя еще 2 ч к реакционной смеси добавляют 6,0 мл (65 ммоль) изобутанола. После внесения в эту реакционную смесь затравки для кристаллизации целевого продукта смесь перемешивают в течение 1 ч, по истечении которого кристаллический продукт, выпавший в осадок, отделяют фильтрованием, промывают на фильтре ацетонитрилом и сушат в вакууме до постоянного веса. Получают 2,55 г (66,1% от теоретически возможного выхода) целевого гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в виде кристаллического вещества с т.пл. 184°C (с разложением).

е). Из 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в этилацетате.

Методику, описанную в примере 7д, повторяют с тем отличием, что вместо тетрагидрофурана в качестве растворителя кинетического комплекса, используемого в качестве хлорирующего реагента, и среды для проведения последующего процесса расщепления, используют этилацетат. Выделяют 2,48 г (64,2%) целевого гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в виде кристаллического вещества, имеющего т.пл. $177-179^{\circ}\text{C}$ (с разложением).

ф). Из 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты при использовании комплекса три-о-толилфосфита с хлором.

Раствор кинетического комплекса три-*о*-толилфосфита с хлором получают в соответствии со следующей методикой: 3,91 г (11 ммоль) три-*о*-толилфосфита прибавляют к 45 мл метиленхлорида и раствор охлаждают до -10°C в атмосфере азота. Затем в этот раствор барботируют газообразный хлор до появления не исчезающей желтой окраски, обусловленной созданием в реакционной смеси некоторого избытка хлора. Затем к реакционному раствору для его обесцвечивания добавляют примерно 0,5 ммоль три-*о*-толилфосфита. Далее, к полученному раствору прибавляют 4,84 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты и 1,01 мл (12,5 ммоль) пиридина. Затем колбу с реакционной смесью извлекают из охлаждающей бани и смесь перемешивают в течение 90 мин, после чего добавляют к ней 5,1 мл (55 ммоль) изобутанола. Продукт начинает кристаллизоваться спустя примерно 5 мин после барботирования в реакционную смесь газообразного хлористого водорода. После 90-минутной выдержки реакционную смесь фильтруют. Отфильтрованный продукт промывают на фильтре 25 мл метиленхлорида и сушат при пониженном давлении до постоянного веса. Общий выход целевого гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты 3,46 г (89,6%), причем полученный продукт имеет т. пл. 184°C (с разложением).

ж). Из 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты при использовании кинетического комплекса три(*н*-метоксифенил)-фосфита с хлором.

Раствор кинетического комплекса три(*н*-метоксифенил)-фосфита с хлором, предназначенный для использования в качестве хлорирующего агента, получают в соответствии со следующей методикой: раствор 4,6 г (11,5 ммоль) три(*н*-метоксифенил)-фосфита в 5 мл метиленхлорида прибавляют по каплям к 45 мл метиленхлорида при температуре в интервале от -10 до -20°C с одновременным добавлением хлора до достижения обесцвечивания реакционного раствора в конечной точке. После добавления всего количества фосфитного реагента к реакционному раствору добавляют дополнительное количество хлора до появления бледно-желтой окраски; этот цвет, обусловленный созданием избытка хлора в реакционной смеси, быстро исчезает без добавления дополнительного количества фосфита. К

полученному таким образом раствору прибавляют 4,84 г (10 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, который смывают в реакционную смесь 5 мл метиленхлорида. После этого к реакционной смеси прибавляют по каплям в течение 15-минутного периода раствор 1,01 мл пиридина (12,5 ммоль) в 4 мл метиленхлорида. После перемешивания реакционной смеси в течение 15 мин при -10°C к ней добавляют 5,1 мл (55 ммоль) изобутанола. Далее в реакционную смесь барботируют газообразный хлористый водород и через короткое время после этого убирают охлаждающую баню. После 2-часового выдерживания при комнатной температуре реакционную смесь подвергают фильтрованию с целью выделения образовавшегося осадка кристаллического гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты. Т. пл. полученного продукта $173-174^{\circ}\text{C}$.

Пример 8. Получение гидрохлорида 2',2',2'-трихлорэтилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты при использовании бензола в качестве растворителя.

а). К 45 мл бензола одновременно прибавляют барботированием газообразный хлор и 3,16 мл (12 ммоль) трифенилфосфита при температуре $10-15^{\circ}\text{C}$. Реакционная смесь сохраняет при этом бледно-желтую окраску до тех пор, пока последняя добавленная капля трифенилфосфита не вызывает обесцвечивание раствора. К полученному таким образом раствору прибавляют 4,64 г (10 ммоль) 2',2',2'-трихлорэтилового эфира 7-феноксиацетида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 мин при температуре $10-15^{\circ}\text{C}$ к ней в течение 15-минутного периода прибавляют по каплям раствор 1,1 мл (12,5 ммоль) пиридина в 8 мл бензола. После перемешивания реакционной смеси в общей сложности в течение 45 мин к ней добавляют 5,1 мл (55 ммоль) изобутанола и затем в течение примерно 90 с барботируют через нее газообразный хлористый водород. При дальнейшем перемешивании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч происходит самопроизвольная кристаллизация из раствора целевого продукта. Последующее фильтрование реакционной смеси приводит к получению 3,5 г (91,6% от теоретически возможного выхода) целевого гидрохлорида 2',2',2'-трихлорэтилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в виде кристалли-

ческого вещества с т.пл. 179°C (с разложением).

ЯМР-спектр (в ДМСО Д-6): δ 2,27 м.д. (синглет, 3), 3,6 м.д. (AB₄, 2, J = 16 Гц), 5,00 м.д. (синглет, 2), 5,12 м.д. (квадруплет, 2, J = 4 Гц, протон β -лактама).

в). Используя методику, описанную в примере 8 а, за исключением того, что все операции проводят при комнатной температуре, а не при 10-15°C, получают 3,26 г (85,4% от теоретически возможного выхода) целевого гидрохлорида 2',2'',2'''-трихлорэтилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, имеющего т. пл. 179°C (с разложением).

Пример 9. Получение гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты при использовании кинетического комплекса три(п-хлорфенил)-фосфита с хлором.

К 5,17 г (12,5 ммоль) три(п-хлорфенил)-фосфита и 0,27 мл (3,28 ммоль) пиридина в 25 мл метиленхлорида прибавляют при -70°C путем барботирования газообразный хлор.

Для нейтрализации избытка хлора к реакционному раствору прибавляют 0,40 мл амилена. Затем к полученному раствору добавляют 2,42 г (5 ммоль) 4'-нитробензилового эфира 7-феноксиацетиамида-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты и 0,79 мл (9,22 ммоль) пиридина в 4 мл метиленхлорида, причем прибавление осуществляют из капельной воронки в течение 11 мин. После перемешивания реакционной смеси в течение 3 ч охлаждающую баню уба-40 рают и к раствору добавляют 6,94 мл изобутанола. После того, как реакционная смесь самопроизвольно нагрелась примерно до -10°C, в нее пропускают в течение 1 мин ток газообразного хлористого водорода. Спустя 15 мин после прекращения барботирования хлористого водорода реакционную смесь фильтруют и получают на фильтре 1,86 г (96% от теоретически возможного выхода) целевого гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбо-55 вой кислоты в виде твердого продукта белого цвета, имеющего т. пл. 184-185°C (с разложением).

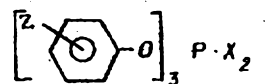
Пример 10. Получение гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбо-60 вой кислоты при использовании кинетического комплекса три(п-хлорфенил)-фосфита с хлором.

К раствору 10,34 г три(п-хлорфенил)-фосфита и 0,53 мл (6,5 ммоль) пиридина в 50 мл метиленхлорида прибавляют при -70°C раствор хлора в

15 мл метиленхлориде. Для нейтра- лизации избытка хлора к реакционной смеси добавляют 0,52 мл амилена. Затем к полученному раствору кинетического комплекса три(п-хлорфенил)- фосфита с хлором прибавляют 5,28 г 4'-нитробензилового эфира 7-фенокс- ацетиамида-3-окси-3-цефем-4-карбо- ной кислоты, используя 10 мл ме- тиленхлорида для смывки указанного субстрата в реакционную смесь. Пос- ле этого к реакционной смеси прибав- ляют по каплям в течение 33 мин раствор 1,57 мл (19,5 ммоль) пириди- на в 9 мл метиленхлорида. Спустя 2 ч после этого реакционной смеси дают нагреться до 2°C. Далее смесь упаривают в вакууме до образования си- ропа, к которому добавляют 50 мл этилацетата. Образовавшуюся при этом смолу подвергают затиранию 100 мл метанола. Образовавшееся в результате твердое белое вещество, представляющее собой три(п-хлорфе- нил)-фосфат, отделяют от маточного раствора фильтрованием. Фильтрат упаривают в вакууме досуха. К остат- ку прибавляют 15 мл смеси толуол- этилацетат (1:1) и такое количество метанола, чтобы полностью раство- рился смолообразный остаток. При выдерживании этого раствора примерно через 5 мин начинается кристаллиза- ция целевого продукта в виде твер- дого белого вещества. Выделяют 0,97 г гидрохлорида 4'-нитробензилового эфира 7-амино-3-метил-3-цефем-4-кар- боновой кислоты, имеющего т. пл. 184- 185°C (с разложением).

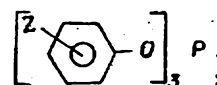
Формула изобретения

Способ получения комплексов три- арилфосфита с галоидами общей форму- 45 лы



где Z - водород, галлоид, низший алкил или низшая алкокси- группа;

X - хлор или бром, 55 заключающийся в том, что триарил- фосфит общей формулы



где Z имеет указанные значения, 65 подвергают взаимодействию с хлором или бромом в среде безводного орга-

нического апротонного растворителя
при температуре от -70 до 0°C .

Источники информации,
принятые во внимание при экспертизе

1. Rydon H.N. and Tonge B.L.
The nature of the compounds of tri-
aryl Phosphites and the halogens.
J.Chem. Soc., 1956, p. 3043-3056.

Составитель М. Красновская

Редактор Н. Каштулинец Техред К.Мыцьо

Корректор В.Бутяга

Заказ 9751/80

Тираж 388

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул. Проектная, 4