

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 277 B

(21) A bejelentés száma: 151/87
(22) A bejelentés napja: 1985. 04. 09.
(30) Elsőbbségi adatok:
597 941 1984. 04. 09. US

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 501/46

(40) A közzététel napja: 1986. 01. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 12. 30. SZKV 91/12

(72) Feltalálók:
Naito, Takayuki, Kawasaki (JP)
Oka, Hasahisa, Yokohama (JP)
Okumura, Jun, Yokohama (JP)
Yamashita, Haruhiro, Chiba (JP)

(73) Szabadalmas:
Bristol-Myers Squibb Co., New York,
New York (US)

(54) **Eljárás 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-acetamido]-
-3-(3-halogén-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karboxilátok előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (IA) általános képletű
7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-acetamido]-
3-(3-halogén-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-
származékok – ebben a képletben

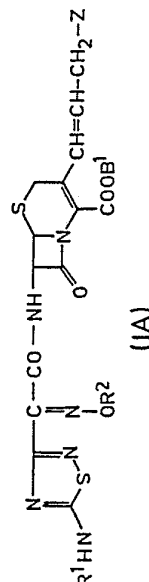
R¹ jelentése hidrogénatom vagy az aminocsoport át-
meneti megvédésére alkalmas, savval lehasítható
védőcsoport, tritil-, halogén-acetil-, formil-, tri-
halogén-rövidszénláncú-alkoxi-karbonil-, benz-
hidril- vagy benzilidencsoport,

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése klór-, bróm- vagy jódatom,

B¹ jelentése a karboxilcsoport átmeneti megvédésé-
re alkalmas, savval, különösen hangyasavval le-
hasítható védőcsoport, halogén-acetil-, terc-bu-
til-, trihalogén-rövidszénláncú-alkoxi-karbonil-
vagy difenil-metil-csoport vagy hidrogénatom –
és sóik, szolvátjaik és hidrátjaik előállítására.

Az új vegyületek alkalmas kiindulási vegyületek új
antibakteriális hatású 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-
il)-2-imino-acetamido]-3-[3-(kvaterner ammónio)-1-
propén-1-il]-cef-3-em-4-karboxilátok előállítására.



HU 204 277 B

A találmány tárgya eljárás új 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-acetamido]-3-(3-halogén-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok, valamint sóik, hidrátjaik, szovatált származékaik és észtereik előállítására. Ezek az új cef-3-em-4-karbonsav-származékok az (IA) általános képletnek felelnek meg; ebben a képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy az aminocsoport átmeneti védelmére alkalmas, savval lehasítható védőcsoport, előnyösen benzhidril- vagy benzilidencsoport,
 R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 Z jelentése klór-, bróm- vagy jódatom,
 B^1 jelentése hidrogénatom vagy a karboxilcsoport átmeneti védelmére alkalmas, savval, különösen hangyasavval lehasítható védőcsoport, előnyösen difenil-metil-csoport.

Az új (IA) általános képletű vegyületek előnyös kiindulási anyagok az ugyancsak új, antibakteriális hatású (I) általános képletű 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-acetamido]-3-[3-(kvaterner ammónio)-1-propén-1-il]-cef-3-em-4-karboxilátok – ahol

- R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport;

$-N^+ \equiv Q$ jelentése (as), (at), (au) vagy (av) általános képletű vagy (ar) képletű kvaterner ammóniocsoport és ezekben.

- R^{13} , R^{14} és R^{15} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 R^{16} jelentése hidrogénatom, amino-, formil-amino-, karbamoil-, (1–4 szénatomos)alkil-karbamoil-, karboxil-, karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-karboxi-(1–4 szénatomos)alkil-tio-, amino-(1–4 szénatomos)alkil-, hidroxil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, vagy a piridilgyűrűvel anellált gyűrűt képező 3 vagy 4 szénatomos alkilénlánc,
 R^{17} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – előállítására, a fenti meghatározásnak megfelelő (IA) általános képletű vegyületeknek az $-N^+ \equiv Q$ kvaterner aminocsoport fenti meghatározásának megfelelő $N \equiv Q$ terciér aminokkal való reagáltatása útján. Ez az utóbbi eljárás külön szabadalmi bejelentés tárgyát képezi.

A fenti meghatározásnak megfelelő új (IA) általános képletű vegyületek a találmány értelmében oly módon állíthatók elő, hogy

- a) egy (II) általános képletű 7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékot – ahol B^1 a fent megadott jelentésű – valamely (III) általános képletű szubsztituált 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-amino-ecetsavval – ahol R^1 és R^2 a fent megadott jelentésűek – vagy annak reakcióképes származékával, előnyösen savkloridjával N-acilezzük; az így kapott (IV) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és B^1 jelentése egyezik a fent megadottal –

1) trifenil-foszfínnal reagáltatjuk, vagy

- 2) nátrium- vagy kálium-jodiddal kezeljük és a képződött (V) általános képletű jodidot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – trifenil-foszfínnal reagáltatjuk;

a kapott (VI) általános képletű trifenil-foszfónio-metil-származékot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott

jelentésűek – bázissal, előnyösen nátrium-hidroxiddal kezeljük;

- a képződött (VII) általános képletű trifenil-foszfórnilidén-metil-származékot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – klór-acetaldehiddel reagáltatjuk; amikor is az (IA) általános képlet szűkebb körű esetét képező, Z helyén klóratomot tartalmazó (VIII) általános képletnek megfelelő 3klór-1-propén-1-il-származékhoz jutunk;

- 10 kívánt esetben a fenti módon kapott (VIII) általános képletű kloridot alkálifém-jodiddal vagy -bromiddal való kezelés útján a megfelelő (IXa) általános képletű jodidszármazékká, illetőleg (IXb) általános képletű bromidszármazékká alakítjuk át; vagy

- 15 b) valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol B^1 a fent megadott jelentésű – benzaldehiddel reagáltatunk, a kapott (XIII) általános képletű vegyületet – ebben a képletben B^1 jelentése egyezik a fentebb megadottal –

- 20 1) nátrium- vagy kálium-jodiddal reagáltatjuk és a kapott (XIV) általános képletű vegyületet – ahol B^1 a fenti jelentésű – trifenil-foszfínnal reagáltatjuk, vagy
 2) közvetlenül trifenil-foszfínnal reagáltatjuk,

- a kapott (XV) általános képletű vegyületet – ahol B^1 jelentése a fenti, Y klór-, bróm- vagy jódatomot képvisel – bázissal kezeljük,

- a képződött (XVI) általános képletű vegyületet – ahol B^1 jelentése a fenti – klór-acetaldehiddel reagáltatjuk, és az így kapott (XVII) általános képletű, B^1 helyén karboxilvédőcsoportot tartalmazó (XVII) általános képletű vegyületet Girard T-reagenssel vagy sósavval kezeljük;

- az így kapott (XVIII) általános képletű 7-amino-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karboxilátot – ahol B^1 jelentése egyezik a fent megadottal – valamely (III) általános képletű 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-amino-ecetsavval – ahol R^1 és R^2 a fent megadott jelentésűek – vagy annak a reakcióképes származékával, előnyösen savkloridjával N-acilezzük;

- és kívánt esetben a kapott (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – alkálifém-jodiddal vagy -bromiddal való kezelés útján a megfelelő (IXa) általános képletű jodidszármazékká, illetőleg (IXb) általános képletű bromidszármazékká alakítjuk át;

- és kívánt esetben a fenti módon kapott és az (IA) általános képletű szűkebb körű eseteit képező (VIII), (IX) vagy (IXb) általános képletnek megfelelő, R^1 és/vagy B^1 helyén védőcsoportot tartalmazó vegyületből a védőcsoportokat ismert módon lehasítjuk, amikor is az ugyancsak az (IA) általános képlet szűkebb körű esetét képező (X) általános képletnek megfelelő szabad 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2- R^2O -imino-acetamido]-3-(3-halogén-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsavhoz jutunk;

- és/vagy kívánt esetben a kapott (IA) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon sóvá, hidrátá, szolvatált származékká vagy éterre alakítjuk át.

- Az (IA) általános képletű vegyületek [tehát a szűkebb körű (VIII), (IXa), (IXb) és (X) általános képlet-

nek megfelelő vegyületek is] a cef-3-em gyűrűrendszer 3-helyzetű propenil-oldalláncában jelen levő kettős kötés következtében cisz- (Z) és transz- (E) izomerek alakjában képződhetnek. A találmány szerinti eljárás mind a cisz-transz (Z/E) izomerelegyek, mind a különálló E és Z izomerek előállítására.

A találmány szerinti új vegyületek előállítására szolgáló, fentebb ismertetett a) és b) eljárás reakciómenetét szerkezeti képletekkel a csatolt rajz szerinti A), illetőleg B) és B₁) reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben alkalmazott általános jelek jelentése megegyezik a fent megadott meghatározás szerintivel.

Az A) reakcióvázlat szerinti eljárás első lépésében a (III) általános képletű acilezőszert valamelyik származéka, például a savhalogenid, aktivált észter, vegyes savanhidrid stb. alakjában használhatjuk. Ezek mind ismert vegyületek. A (III) általános képletű acilezőszert előnyösen a megfelelő savklór-id alakjában használjuk. Az acilezőszer aminocsoportja védett lehet valamilyen szokásos aminocsoportot védő csoporttal, például tritilcsoporttal, formilcsoporttal stb.

A (VI) vagy (XV) képletű foszfónium-jodidnak (VII) vagy (XVI) képletű foszforiliddé történő átalakítására alkalmazott bázis például nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát, (OH⁻) alakban lévő IRA-410 gyanta, (CO₃²⁻) alakban lévő IRA gyanta stb. lehet, vagy ezek keverékei is használhatók.

A (VII) képletű foszforilid (VIII) képletű 3-klór-propenil-cef-3-em vegyületté, illetve a (XVI) képletű vegyület (XVII) képletű vegyületté történő átalakítására alkalmazott klór-acetaldehid a kereskedelemről beszerezhető 40-50%-os vizes oldat, desztillált oldat (amely például 70%-os) vagy vízmentes aldehid lehet.

Azt tapasztaltuk, hogy a (VII) képletű vegyületből az 1a) reakcióvázlat szerint előállított (VIII) képletű vegyület Z:E izomeraránya a propenilcsoport kettős kötésénél általában 2:1 körül volt. Másrészt, a (XVIII) képletű vegyületből az 1b) reakcióvázlat szerint előállított (VIII) képletű vegyület többnyire majdnem kizárólag a Z izomerből állt. Ezt a különbséget nem okozhatja az alkalmazott szintézisút, csak a Wittig-reakciónál alkalmazott reakciókörülmények közötti eltérések. [A Wittig-reakció a (VII) képletű vegyület átalakítása (VIII) képletű vegyületté].

Azt is megfigyeltük, hogy ha a Wittig-reakciónál megfelelő szililreagenst, például N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot használunk, akkor javul a (VIII), illetve (XVII) képletű vegyület termelése és tisztasága. A szililező reagenst előnyösen 2-5 mólekvivalens mennyiségben vesszük.

Amikor a (VIII) képletű klór-propenil-cefem-vegyületet acetóban nátrium-jodiddal reagáltatjuk a (IXa) képletű jód-propenil-cefem-vegyületté, a jódozás folyamán a propenilcsoport kettős kötése Z alakból E alakba izomerizálódik. Ha a reakcióidő rövid, akkor nagy mértékben megmarad a kiindulási (VIII) képletű vegyület konfigurációja, míg hosszú reakcióidő alatt elsősorban a (IXa) képletű vegyület E izomerje képződik. A magas hőmérsékleten túlságosan hosszú ideig végzett reagáltatás azonban kevésbé tiszta (IXa) képle-

tű vegyületet eredményez. Vizsgálataink szerint mintegy 10 percig tartó reagáltatás 25 °C-on vagy 2 órán át tartó reagáltatás 5 °C-on jó termeléssel szolgáltat tiszta (IXa) képletű vegyületet. Hasonló módon, de nátrium-jodid helyett kálium-bromidot alkalmazva juthatunk a megfelelő (IXb) általános képletű bróm-propenil-cefem-vegyülethez.

A (III) általános képletű acilezőszerek vagy ismert vegyületek, vagy könnyen előállíthatók ismert eljárások alkalmazásával. A 7470 sz. európai szabadalmi leírás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, ahol R² jelentése metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport. A fentebb már hivatkozott 4 390 534 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás sokféle olyan (III) általános képletű vegyület előállítását mutatja be példákkal, ahol R² jelentése például ciklopentil-, 2-ciklopentén-1-il-, allil-, 2-propinil-, 1-(tercier-butoxi-karbonil)-1-metil-etil-, 1-(tercier-butoxi-karbonil)-1-ciklopentil-, 1-(etoxi-karbonil)-1-metil-etil-, terciér-butoxi-karbonil-metil-, 1-(tercier-butoxi-karbonil)-2-metil-propil-, tritilcsoport stb.

Az A) és B) reakcióvázlat szerint kiindulási anyagként alkalmazott (II) képletű 7-amino-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-észter ismert vegyület.

A B) reakcióvázlat szerinti eljárásban a (III) általános képletű vegyülettel, illetőleg előnyösen annak valamely reakcióképes származékával, különösen a savklóriddal a 3-helyzetű 3-klór-propén-1-il oldalláncot már készen tartalmazó (XVIII) általános képletű 7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékot acilezzük. Az így kapott (VIII) általános képletű vegyületet azután az A) reakcióvázlat szerinti módon alakíthatjuk át a (IXa) vagy (IXb) és a (X) általános képletű vegyületekké.

A találmány szerinti eljárásnál a karboxilcsoport védelmére alkalmas B¹ csoportok a szakember számára ismertek. Ilyenek például a következők: aralkilcsoportok, így benzil-, p-metoxi-benzil-, p-nitro-benzil- vagy difenil-metil-csoport (benzidrilcsoport); alkilcsoportok, így terciér butilcsoport; halogén-alkil-csoportok, mint 2,2,2-triklór-etil-csoport, továbbá egyéb, a szakirodalomban leírt, karboxilcsoportot védő csoport. [Például az 1 399 086 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás]. Előnyösen olyan védőcsoportokat alkalmazunk, amelyek savval történő kezeléssel könnyen eltávolíthatók. Különösen előnyös csoport a karboxilcsoport védelmére a benzidil- és terciér butilcsoport.

A találmány szerinti eljárásnál az aminocsoport védelmére alkalmas R¹ csoportok szintén ismertek a szakember számára. Ilyenek például a következők: a tritilcsoport és acilcsoportok, így klór-acetil-, formil- vagy triklór-etoxi-karbonil-csoport. Előnyösek azok a védőcsoportok, amelyek savas kezeléssel könnyen eltávolíthatók. Különösen előnyös védőcsoport az aminocsoport védelmére például a benzilidén- vagy benzidrilcsoport.

A védőcsoportok lehasítása az alkalmazott védőcsoportok jellegétől függően, a szokásos ismert módszerekkel történhet.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (IV) általános képletű vegyület

2,1 g (10 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-ecetsav 50 ml vízmentes diklór-metánnal készült szuszpenziójához keverés közben 2,09 g (10 mmól) foszfor-pentakloridot adunk -30 °C-on, és a reakcióelegyet 20 percig keverjük -15 és -20 °C közötti hőmérsékleten. A kapott savkloridoldathoz 4,5 g (10 mmól) 7-amino-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter, 50 ml diklór-metán és 10 g (50 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét adjuk -30 °C-on. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük -10 °C-on, majd a diklór-metánt lepároljuk, és a maradékot 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az elegyet 2•40 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 2•20 ml vízzel, végül 10 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a 10 g olajos maradékot 20 ml kloroformban oldjuk és 10 ml 1/1,5 m foszfát puffert (pH=7) tartalmazó 100 g „Wakogel C-200” szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1–3% metanolt tartalmazó kloroformot használva. A cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat bepároljuk, és ilyen módon 5,7 g (95%) (IV-1) jelzésű cím szerinti vegyületet kapunk sárga, amorf por alakjában. Op.: 140 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ értékek: 3300, 1780, 1720, 1680, 1620 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 245 (1800), 280 (9900).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,53 (2H, AB kvartett, 2-H), 3,94 (3H, szingulett, OCH_3), 4,42 (2H, szingulett, 3- CH_2), 5,22 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,92 (1H, kettős dublett, $J=4,5$ és 6 Hz, 7-H), 6,93 (1H, szingulett, CHPh_2), 7,36 (10H, multiplett, Ph-H), 8,1 (2H, széles szingulett, NH_2), 9,58 (1H, dublett, $J=6$ Hz, 7-NH).

2. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(jód-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (V) általános képletű vegyület

5,7 g (9,5 mmól) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter, 4,3 g (29 mmól) nátrium-jodid és 50 ml vízmentes acetone elegyét 5 percig keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó olajat pedig 100 ml etil-acetát és 10 ml víz elegyével rázzuk össze. A szerves fázist leválasztjuk, 10 vegyes%-os nátrium-tioszulfát-oldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és az etil-acetátot vákuumban lepároljuk.

Ilyen módon 6,1 g (93%) (V-1) jelzésű cím szerinti vegyületet kapunk sárga, amorf por alakjában. Op.: 120 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ értékek: 3300, 1780, 1725, 1680, 1620 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 245 (17 000), 282 (12 000).

5 NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,72 (2H, AB kvartett, 2-H), 3,94 (3H, szingulett, OCH_3), 4,23 (2H, szingulett, 3- CH_2), 5,21 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,89 (1H, kettős dublett, $J=4,5$ és 6 Hz, 7-H), 6,94 (1H, szingulett, CHPh_2), 7,35 (10H, multiplett, Ph-H), 8,12 (2H, széles szingulett, NH_2), 9,65 (1H, dublett, $J=6$ Hz, 7-NH).

3. példa

7-[2-(3-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(trifenil-foszfónio-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter-jodid – (VI) általános képletű vegyület

690 mg (1 mmól) 2. példa szerinti vegyület, 786 mg (3 mmól) trifenil-foszfín és 20 ml etil-acetát elegyét éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A szilárd anyagot szűrjük, 2•10 ml etil-acetáttal mossuk és szárítjuk.

Ilyen módon 950 mg (100%) cím szerinti foszfónium-jodidot kapunk. Op.: 186 °C (bomlik).

25 Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ értékek: 3300, 1780, 1710, 1680, 1610 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 268 (15 000), 275 (13 000), 300 (7300).

30 NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,52 (2H, széles szingulett, 2H), 3,94 (3H, szingulett, OCH_3), 5,34 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,9 (1H, multiplett, 7-H), 6,3 (1H, szingulett), 7,3 (10H, multiplett, Ph-H), 7,8 (15H, multiplett, Ph-H).

4. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-[(trifenil-foszforanilidén)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (VII) általános képletű vegyület

40 952 mg (1 mmól) 3. példa szerinti vegyület, 500 mg hidroxil alakban lévő Amberlite IRA-410 gyanta, 4 ml n nátrium-hidroxid-oldat és 10 ml diklór-metán elegyét 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet szűrjük, és az elválasztott szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó olajat etil-acetáttal tritáljuk, a sárga csapadékot szűrjük. Így 740 mg (90%) cím szerinti vegyületet kaptunk. Op.: 180 °C felett (bomlik).

50 Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ értékek: 3400, 1750, 1630 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 268 (12 000), 276 (10 000), 384 (23 000).

5. példa

55 7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (VIII) általános képletű vegyület

60 6,9 g (8,4 mmól) 4. példa szerinti vegyület oldatához 3 g magnézium-szulfátot és 810 mg (8,4 mmól) 40%-

os klór-acetaldehidet adunk. A reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd szűrjük. A szűrletet 10 ml 1/1,5 M foszfátpuffert tartalmazó 100 g „Wakogel C-200” szilikagélén kromatografáljuk, az oszlopot kloroformmal és metanolt tartalmazó kloroformmal eluáljuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat, amelyek 0,1–1% metanolt tartalmazó kloroformot, mint eluálószer tartalmaznak, vákuumban bepároljuk. Így 1,6 g (30%) (VIII) általános képletű vegyületet kapunk sárga, amorf porként, amely az NMR-spektrum alapján a klór-propenil-csoportot tekintve a Z és E izomer 2/1 arányú keveréke. Op.: 130 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3300, 1780, 1725, 1680, 1620 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 240 (20 000), 286 (12 000).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid és deutérium-oxid) δ -értékek, ppm: 3,56 és 3,8 (multiplett, 2-H), 3,94 (3H, szingulett, OCH_3), 4,16 (dublett, $J=7,5$ Hz, CH_2Cl), 5,26 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,87 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,28 (2/3H, dublett, $J=11$ Hz, 3-CH cisz-H), 6,72 (1/3H, dublett, $J=16$ Hz, 3-CH transz-H), 6,81 (2/3H, szingulett, CHPh_2), 6,92 (1/3H, szingulett, CHPh_2), 7,4 (10H, multiplett, Ph-H).

6. példa

7-(Benzilidén-amino)-3-[(trifenil-foszfor-anilidén)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (XVI) általános képletű vegyület

60 g (70 mmól) 7-(benzilidén-amino)-3-[(trifenil-foszfonio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter-jodid – (XV) általános képletű vegyület, amelyet az 56–86187 sz. publikált japán szabadalmi bejelentés szerint állítottunk elő, 350 ml diklór-metánnal készült oldatához 140 ml n nátrium-hidroxid-oldatot és 35 g hidroxil alakban lévő Amberlite IRA-410 gyantát adunk 5 °C-on. Az elegyet 1 órán át keverjük 5 °C-on, majd szűrjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, 100 ml térfogatig bepároljuk, és 500 ml etil-acetát hozzáadásával a terméket kicsapjuk. A sárga, szilárd anyagot szűrjük, és vákuumban szárítottuk. Ilyen módon 48 g (94%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 195–198 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 1770, 1620 cm^{-1} .

7. példa

7-(Benzilidén-amino)-3-(klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (XVII) általános képletű vegyület

2,9 g (4 mmól) 6. példa szerinti, 40 ml diklór-metán és 10 ml víz elegyéhez keverés közben szobahőmérsékleten 800 mg vízmentes klór-acetaldehidet adunk. A reakcióelegyhez további 800 mg klór-acetaldehidet adunk három részletben 1 óra alatt, miközben az elegy pH-ját 6–9 közötti értéken tartjuk n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. 15 perc elteltével a vizes fázist leválasztjuk, és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldó-

szer lepárlása után visszamaradó vörös olajat etil-acetát és izopropil-éter 1/2 arányú elegyének 80 ml mennyiségében oldjuk, az oldatot 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 10 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert lepároljuk. A visszamaradó 3,3 g sárga olajat 50 ml diklór-metánban oldjuk, az oldatot 1,2 ml 1/1,5 M foszfátpuffert (pH=6,4) tartalmazó 12 g szilikagélén (Wakogel C-200) keresztül szűrjük és a szilikagélt 50 ml diklór-metánnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot n-hexánnal tritálva 1,7 g (80%) cím szerinti (XVII) általános képletű vegyületet kapunk sárga, porszerű anyag alakjában. A vegyület NMR-spektruma azt mutatja, hogy a klór-propenil-csoport Z-konfigurációjú. Op.: 50 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 1775, 1720, 1630 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 253 (11 000), 258 (11 000), 265 (10 000), 273 (8300), 281 (7000), 290 (6300).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,63 (2H, széles szingulett, 2-H), 4,0 (2H, multiplett, CH_2Cl), 5,42 (2H, multiplett, 6-H és 3-CH=CH), 5,72 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,27 (1H, dublett, $J=11$ Hz, 3-CH), 6,85 (1H, szingulett, CHPh_2), 7,33 (10H, multiplett, Ph-H).

30 Vízmentes klór-acetaldehid készítése

50 ml 50%-os vizes klór-acetaldehid-oldathoz lehűtés után vízmentes kalcium-kloridot adunk keverés közben. Két fázis jön létre. A klór-acetaldehid-hidráttal [R. P. Kurkjy, E. V. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 74, 5778 (1952)] tartalmazó felső fázist elválasztjuk, 100 ml kloroformmal hígítjuk, 20 g vízmentes magnézium-szulfáttal adunk hozzá. Az elegyet 5 percig forraljuk visszafolyatás közben, majd szűrjük, a szűrletből az oldószert és a vizet azeotróposan lepároljuk (fp.: 56–64 °C) [S. Trippett, D. M. Walker, J. Chem. Soc., 1961, 1266], a maradékot pedig desztilláljuk [H. O. Kouse, V. K. Jones, G. A. Frank, J. Org. Chem., 29, 3327 (1964)]. Ilyen módon vízmentes klór-acetaldehidet kapunk, fp.: 70–82 °C/101 kPa.

Infravörös-spektrum (folyadékfilm) $\nu_{\max}$: 1720 cm^{-1} .

8. példa

7-Amino-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (XVIII) általános képletű vegyület

180 mg (0,34 mmól) 7. példa szerint előállított (XVII) általános képletű vegyület, 10 ml etil-acetáttal készült oldatát hozzáadjuk 251 mg (1,5 mmól) Girard T-reagens [(karboxi-metil)-trimetil-ammónium-klorid-hidrazid], 10 ml metanol és 0,25 ml ecetsav elegyéhez 5 °C-on. Az elegyet 30 percig keverjük 5 °C-on, majd a metanolt lepároljuk és a maradékhoz 20 ml etil-acetát adunk. Az etil-acetátos oldatot 2,5 ml vízzel, majd 5 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül 5 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, víz-

mentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert lepároljuk.

Ilyen módon 145 mg (97%) cím szerinti (XVIII) általános képletű vegyületet kapunk sárga, porszerű anyag alakjában, amely a propenilcsoportot tekintve a Z izomer. Op.: 100 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 1770, 1720 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 252 (3700), 258 (3800), 260 (4000), 274 (4000), 285 (4000).

9. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (VIII) általános képletű vegyület

10,1 g (50 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-ecetsav – (III) általános képletű vegyület –, 10,4 g (50 mmól) foszfor-pentaklorid és 100 ml vízmentes diklór-metán elegyét 2 órán át keverjük -7 és -15 °C közötti hőmérsékleten. A tiszta oldatot 500 ml n-hexánba öntjük, a képződő csapadék feletti szerves fázist dekantálással eltávolítjuk, a visszamaradó szilárd anyagot pedig 100 ml n-hexánnal tritúráljuk. A sárga csapadékot szűrjük és vákuumban szárítjuk.

Ily módon 12,5 g (99%) savkloridot kapunk, op.: 80 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -érték: 1770 cm^{-1} .

25 mg (0,1 mmól) fentiek szerint előállított savkloridot szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 44 mg (0,1 mmól) 8. példa szerint előállított (XVIII) általános képletű Z izomer 5 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához. 30 perc elteltével a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot pedig 20 ml etil-acetáttal és 5 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk. A szerves fázist 5 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 ml vizes nátrium-klorid-oldattal, 5 ml 10%-os sósavval és 5 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, az oldatot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó sárga, habos anyagot 1 g „Wakogel C-2000” szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, ahol a szilikagél 0,1 ml 1/1,5 M foszfátpuffert (pH=6,4) tartalmaz. Az oszlopot diklór-metán és metanol 100:1 arányú elegyével eluáljuk. Ily módon 31 mg (50%) cím szerinti (VIII) általános képletű vegyületet kapunk sárga, porszerű anyag alakjában, amely a Z izomer. Op.: 150 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 1775, 1720, 1675, 1630 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 240 (17 000), 280 (10 000).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,6 (2H, multiplett, 2-H), 3,92 (3H, szingulett, OCH_3), 4,0 (2H, multiplett, CH_2Cl), 5,27 (2H, multiplett, 6-H és 3-CH=CH), 5,83 (1H, kettős dublett, J=4,5 Hz, és 10 Hz, 7-H), 5,25 (1H, dublett, J=11 Hz, 3-CH), 6,83 (1H, szingulett, CHPh_2), 7,33 (10H, mul-

tipllett, Ph-H), 8,0 (2H, széles szingulett, NH_2), 9,57 (1H, dublett, J=10 Hz, 7-NH).

10. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(3-jód-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (IXa) általános képletű vegyület

480 mg (0,77 mmól) 5. példa szerint előállított (VIII) általános képletű vegyület (amelyben a Z és E izomer aránya 2/1), 346 mg (2,3 mmól) nátrium-jodid és 10 ml vízmentes acetoneleget 30 percig keverjük környezeti hőmérsékleten. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó olajat megoszlásnak vetjük alá 50 ml etil-acetát és 10 ml víz között. A felső fázist 10 ml 10 t/f%-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, majd 10 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert lepároljuk.

Ilyen módon 540 mg (98%) cím szerinti (IXa) általános képletű vegyületet kapunk vörös, amorfi, szilárd anyag alakjában. A termékben a propenilcsoportot tekintve a Z és E izomer aránya 1/1. Op.: 120 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3300, 1780, 1720, 1680, 1620 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 240 (21 000), 290 (12 000).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid és deutérium-oxid) δ -értékek, ppm: 3,67 (2H, multiplett, 2-H), 5,29 (1H, dublett, J=4,5 Hz, 6-H), 5,95 (1H, dublett, J=4,5 Hz, 7-H), 6,27 (1/2H, dublett, J=11 Hz, 3-CH cisz), 6,72 (1/2H, dublett, J=16 Hz, 3-CH transz), 6,87 és 6,96 (mindegyik 1/2H, szingulett, CHPh_2), 7,4 (10H, multiplett, Ph-H).

11. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(3-jód-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (IXa) általános képletű vegyület

5,6 g (9 mmól) 9. példa szerint előállított (VIII) általános képletű Z izomer, 4 g (27 mmól) nátrium-jodid és 100 ml vízmentes acetoneleget 1,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet bepároljuk, a visszamaradó olajat pedig 90 ml etil-acetáttal eluáljuk. Az etil-acetátos fázist 10 ml 10 vegyes%-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és 10 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és bepároljuk. A visszamaradó sárga olaj izopropil-éterrel történő tritúrálás hatására megszilárdul. A csapadék szűrésével 4,3 g (67%) cím szerinti (IXa) általános képletű vegyületet kapunk, amely a propenilcsoportot tekintve az E izomer. Op.: 165 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 1780, 1725, 1680, 1610 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 240 (18 000), 297 (11 000).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid és deutérium-oxid) δ -értékek, ppm: 3,90 (3H, szingulett,

OCH₃), 5,25 (1H, multiplett, 6-H), 5,95 (1H, multiplett, 7-H), 6,72 (duplett, J=16 Hz, 3-CH transz), 6,96 (1H, szingulett, CHPh₂), 7,4 (10H, multiplett, pH-H).

12. példa

7-Amino-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-benzhidril-észter – (XVIII) általános képletű vegyület, Z izomer

A) 7-(Benzilidén-amino)-3-(trifenil-foszfonió-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(benzhidril-észter)-klorid – (XV) általános képletű vegyület

200 g (0,44 mól) 7-amino-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-(benzhidril-észter)-hidroklorid – a védett (II) általános képletű vegyület hidrokloridja – 940 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten 440 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 10 percig rázzuk, majd a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázishoz 75 g magnézium-szulfátot és 51 g (0,48 mól) benzaldehidet adunk és az elegyet 3 órán át állni hagyjuk, ezután szűrjük és az oldhatatlan anyagot 200 ml diklór-metánnal mossuk. A szűrletet és a mosófoliadékokat egyesítjük, 126 g (0,48 mól) trifenil-foszfint adunk hozzá, majd az elegyet 400 ml körüli térfogatra pároljuk be és 4 napig állni hagyjuk. A képződő viszkózus olajat 1 liter etil-acetáttal hígítjuk és addig trituráljuk, amíg halványsárga, kristályos por alakjában ki nem válik a cím szerinti (XV) általános képletű vegyület. 322 g (96%) terméket kapunk. Op.: 185–190 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 1780, 1720, 1730 cm⁻¹.

Ultraibolya-spektrum (diklór-metán) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 260 (24 100).

B) 7-(Benzilidén-amino)-3-[(trifenil-foszfór-anilidén)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-(benzhidril-észter) – (XVI) képletű vegyület

322 g (0,42 mól) fentiek szerint előállított (XV) általános képletű vegyület, 252 ml 5 n nátrium-karbonát-oldat és 1,6 liter diklór-metán elegyét szobahőmérsékleten 15 percig erőteljesen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és 500 ml körüli térfogatra bepároljuk. A kapott koncentrátumot 1 liter acetonhoz adjuk keverés közben: világossárga kristályos port kapunk, amelyet szűréssel elkülönítünk. 237 g (78%) cím szerinti (XVI) általános képletű vegyületet kapunk. Op.: 195–198 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 1770, 1620 cm⁻¹.

Ultraibolya-spektrum (diklór-metán) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 254 (23 000), 389 (22 000).

NMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek, ppm: 2,56 és 3,16 (2H, AB kvadruplett), 5,00 (1H, dublett, J=4 Hz), 5,23 (1H, dublett, J=4 Hz), 5,47 (1H, dublett, J=22 Hz), 6,95 (1H, szingulett), 7,2–7,8 (30H, multiplett), 8,55 (1H, szingulett).

C) 7-Amino-3-(klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(benzhidril-észter)-hidroklorid – (XVIII) általános képletű vegyület hidrokloridja, Z izomer
214 g (0,294 mól) fenti módon kapott (XVI) általá-

nos képletű vegyület, 40 ml (0,15 mól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid és 2,9 liter vízmentes diklór-metán elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és keverés közben 15 perc alatt 93 g (0,59 mól) 50%-os kloroformos klór-acetaldehid-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó olajhoz 1,5 liter diklór-metánt, 99 g (0,59 mól) Girard T-reagent és 300 ml 10%-os vizes sósavat adunk, s a reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A szerves fázist 200 ml vízzel, majd 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, 5 g aktív szénnel kezeljük és szűrjük. A szűrletet -10 °C-ra hűtjük, és 300 ml 1 n sósavas metanolt adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 300 ml körüli térfogatra bepároljuk. A koncentrált elegyet 400 ml etil-acetáttal hígítjuk és a (XVIII) képletű vegyület hidrokloridjának néhány kristályával beoltjuk: 2 óra elteltével a kiváló kristályokat leszűrjük, 200 ml etil-acetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk.

Ilyen módon 74 g (53%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga tűkristályok alakjában. Op.: 185 °C felett (bomlik).

5 Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 2830, 1780, 1720 cm⁻¹.

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 286 (8800).

30 NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,73 (2H, széles szingulett, 2-H), 3,97 (2H, multiplett, CH₂Cl), 5,22 (1H, dublett, J=4,5 Hz, 6-H), 5,37 (1H, dublett, J=4,5 Hz, 7-H), 5,77 (1H, multiplett, 3-CH=CH), 6,45 (1H, dublett, J=11 Hz, 3-CH), 6,88 (1H, szingulett, CHPh₂), 7,33 (10H, széles szingulett, Ph-H).

35 Elemzési adatok a C₂₃H₂₁N₂O₃SCl·HCl képlet alapján:

számított: C 57,87%, H 4,65%, N 5,87%, S 6,72%, Cl 14,85%;

talált: C 57,62%, H 4,53%, N 5,70%, S 6,64%, Cl 14,89%.

13. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-benzhidril-észter – (VIII) általános képletű vegyület, Z izomer

20 g (42 mmól) 12. példa szerint előállított (XVIII) képletű vegyület, 420 ml diklór-metán és 34 ml (125 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyéhez keverés közben 30 perc alatt három részletben 15,2 g (59 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetil-klorid-hidrokloridot adunk, -10 és 0 °C között. A reakcióelegyet 30 percig keverjük 0 és -5 °C közötti hőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó barna olajat 420 ml etil-acetátban oldjuk, és az oldatot 3·15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, 15 ml 10%-os sósavval, végül 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd 50 ml körüli térfogatra

bepároljuk. A maradékhoz 200 ml n-heptánt adva kicsapjuk a terméket.

Ilyen módon 28,5 g cím szerinti Z izomert kapunk szintelen por alakjában. A termék tisztasága 90%. Op.: 150 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 1780, 1720, 1680, 1620 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 240 (20 000), 283 (12 000).

NMR-spektrum (deutero-aceton) δ -értékek, ppm: 3,6 (2H, multiplett, 2-H), 3,95 (3H, szingulett, OCH_3), 4,0 (2H, multiplett, CH_2Cl), 5,32 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,62 (1H, multiplett, 3-CH=CH), 6,03 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,32 (1H, dublett, $J=11$ Hz, 3-CH), 6,87 (1H, szingulett, CHPh_2), 7,33 (10H, széles szingulett, Ph-H).

14. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(3-jód-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-benzhidril-észter – (IXa)
-általános képletű vegyület, E izomer

28,5 g 90%-os 13. példa szerint előállított tisztaságú Z izomer, 19 g nátrium-jodid és 420 ml vízmentes acetoneleget 10 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 2 órán át állni hagyjuk 5 °C-on. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékhoz 420 ml etil-acetátot és 30 ml 10 vegyes%-os vizes nátrium-tiosulfát-oldatot adunk és az elegyet rázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, 30 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és 50 ml körüli térfogatra bepároljuk. A koncentrált oldatot 200 ml n-heptánnal hígítjuk.

Ily módon 30,6 g (95%-os tisztaságú) cím szerinti E izomert kapunk sárga, porszerű anyag alakjában. Op.: 120 °C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 1780, 1725, 1680, 1620 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 306 (15 000).

NMR-spektrum (deutero-aceton) δ -értékek, ppm: 3,71 (2H, multiplett, 2-H), 3,97 (3H, szingulett, OCH_3), 4,0 (2H, dublett, $J=8$ Hz, CH_2I), 5,26 (1H, dublett, $J=4,5$ Hz, 6-H), 6,03 (1H, kettős dublett, $J=4,5$ és 8 Hz, amely deutérium-oxid hatására $J=4,5$ Hz értékű dubletté alakul, 7-H), 6,32 (1H, kettős tripllett, $J=15$ és 8 Hz, 3-CH=CH), 6,79 (1H, dublett, $J=15$ Hz, 3-CH), 6,98 (1H, szingulett, CHPh_2), 7,35 (10H, multiplett, Ph-H), 7,63 (2H, széles szingulett, amely deutérium-oxid hatására eltűnik, NH_2), 8,52 (1H, dublett, $J=8$ Hz, amely deutérium-oxid hatására eltűnik, 7-NH).

15. példa

2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetil-klorid-hidroklorid – (III) általános képletű vegyület savkloridjának hidrokloridja

A) 2-Ciano-2-(metoxi-imino)-acetamid

252 g (3 mól) alfa-ciano-acetamid, 414 g (6 mól) nátrium-nitrit és 600 ml víz elegyéhez 5–10 °C-on 1,5 óra alatt keverés közben hozzáadunk 371 ml (10 mól) ecetsavat. A reakcióelegyet további 1,5 óra hosszat keverjük,

majd a pH értékét 8,5-re állítjuk be 6 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. Az elegyhez 568 ml (6 mól) dimetil-szulfátot adunk 15–20 °C-on, és 1,5 óra hosszat keverjük 45 °C-on. Az elegy pH-értékét újból 8,5-re állítjuk be 6 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával, és 5 °C-on éjszakán át állni hagyjuk. A kiváló csapadékot szűrjük, hideg vízzel mossuk, és levegőn szárítjuk.

Ily módon 292 g (77%) cím szerinti vegyületet kapunk barna tűkristályok alakjában. Op.: 170–172 °C.

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3400, 3180, 1720, 1715, 1690, 1615, 1570 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 238,5 (8290), 268 (3870).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 4,20 (3H, szingulett, OCH_3), 7,85 (2H, kiszélesedés, NH_2).

Elemzési adatok a $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C 37,80%, H 3,97%, N 33,06%;

talált: C 37,43%, H 3,75%, N 32,51%.

B) 2-(Metoxi-imino)-propán-dinitril

88,9 g (0,7 mól) 2-ciano-2-(metoxi-imino)-acetamid, 70 g nátrium-klorid, 97 ml (1,05 mól) foszfor-oxi-klorid és 350 ml vízmentes 1,2-diklór-etán elegyét 16 órán át forraljuk keverés közben, visszafolyatós hűtő alatt. Az oldhatatlan anyagot dikalitrétegen kiszűrjük és diklór-etánnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és keverés közben 1,5 liter jeges vízbe öntjük, elbontva ezzel a foszfor-oxi-klorid feleslegét. A szerves fázist 500 ml 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 3•500 ml vízzel és 500 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson desztillálva 61,5 g (81%) cím szerinti vegyületet kapunk, fp.: 62 °C/3,1 kPa. (Irodalmi fp.: 47–48 °C/1,5 kPa).

Infravörös-spektrum (folyadékfilm) $\nu_{\max}$ -értékek: 3020, 2960, 2245, 2020, 1530, 1455, 1080 cm^{-1} .

NMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek, ppm: 4,35 (3H, szingulett, OCH_3).

C) 2-Ciano-2-(metoxi-imino)-acetamidinium-acetát

28,4 g (0,53 mól) ammónium-klorid, 355 ml 28%-os vizes ammónium-hidroxid és 180 ml etanol elegyéhez keverés közben, 30 perc alatt hozzácsépegtetünk 120 ml etanolban oldott 58,0 g (0,53 mól) 2-(metoxi-imino)-propán-dinitril, -15 és -10 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet egy éjszakán át -10 °C-on, majd 1 napig környezeti hőmérsékleten (20–25 °C-on) keverjük. Az elegyet ezután megoszlásnak vetjük alá 350 ml víz és 350 ml diklór-metán között, majd a vizes fázist nátrium-kloriddal telítjük, és ismét 300 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 1,6 liter etil-acetátban oldjuk, a pH-t ecetsavval 3–4 közötti értékre állítjuk be, a kristályokat leszűrjük és etil-acetáttal mossuk.

Ily módon 67,6 g (69%) cím szerinti vegyületet kapunk; op.: 152–154 °C (bomlik). [Irodalmi op.: 150–155 °C (bomlik)].

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3160, 2900, 2360, 2235, 2000, 1665, 1555, 1495, 1415 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 243 (8500), 265 (5380), 305 (1400).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,88 (3H, szingulett, CH_3COOH), 4,15 (3H, szingulett, OCH_3), 7,60 (4H, kiszélesedés).

Elemzési adatok a $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ képlet alapján:

számított: C 38,71%, H 5,41%, N 30,09%;
talált: C 38,71%, H 5,59% N 29,51%.

D) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetonitril

125 g (0,672 mól) 2-ciano-2-(metoxi-imino)-acetaminium-acetát 1,25 liter metanollal készült szuszpenziójához -10°C -on hozzácepegtetünk 234 ml (1,68 mól) trietil-amint, majd 20 perc alatt 41,6 ml (0,806 mól) brómot adunk hozzá -15 és -10°C közötti hőmérsékleten, és a reakcióelegyet további 20 percig keverjük. Az elegyhez 1 óra alatt hozzáadjuk -15 és -10°C közötti hőmérsékleten 78,3 g (0,806 mól) kálium-rodanid 550 ml metanollal készült oldatát. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük $0-5^\circ\text{C}$ -on, majd 12 liter jeges vízbe öntjük. A képződő kristályos csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és levegőn szárítjuk. Ilyen módon 120 g (98%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: $263-265^\circ\text{C}$ (bomlik). A vegyület olvadáspontja mintegy 60°C értékkel magasabb az irodalmi olvadáspontnál ($210-215^\circ\text{C}$, bomlás közben), azonban a kapott termék színek adatai és mikroanalitikai adatai megfelelnek a feltételezett kémiai szerkezetnek.

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3435, 3260, 3120, 2960, 2245, 2020, 1630, 1545, 1455, 1415 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 248 (13 300), 310 (3470).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 4,21 (3H, szingulett, OCH_3), 8,30 (2H, kiszélesedés, NH_2).

Elemzési adatok a $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{OS}$ képlet alapján:

számított: C 32,78%, H 2,75%, N 38,23%, S 17,50%;
talált: C 32,76%, H 2,51%, N 38,02%, S 17,50%.

E) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-ecetsav – (III) általános képletű vegyület

18,3 g (0,1 mól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetonitril és 250 ml 4 n nátrium-hidroxid-oldat elegyét 3 órán át keverjük $50-55^\circ\text{C}$ -on. Az elegy pH-értékét foszforsavval 1-re állítjuk be, az oldatot 100 ml etil-acetáttal mossuk, nátrium-kloriddal telítjük, majd etil-acetát és tetrahidrofuran 3:1 arányú elegyével extraháljuk (2 $\times$ 300 ml és 1 $\times$ 200 ml mennyiséggel). Az extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot izopropil-éterrel tritáljuk, s ilyen módon a cím szerinti karbonsavat kapjuk 16,8 g (83%) mennyiségben, halványsárga kristályok alakjában. Op.: $184-185^\circ\text{C}$ (bomlik). [Irodalmi op.: $180-182^\circ\text{C}$ (bomlik)]. [57-158769 sz. publikált japán szabadalmi bejelentés].

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3460, 3260, 3140, 1725, 1620, 1605, 1545 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (víz) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 234 (13 200), 288 (3620).

F) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-acetil-klorid-hidroklorid

40,4 g (0,2 mól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(metoxi-imino)-ecetsav – (III) általános képletű vegyület – 400 ml vízmentes diklór-metánnal készült szuszpenziójához egyszerre hozzáadunk -50°C -on 41,6 g (0,2 mól) foszfor-pentakloridot. Az elegyet 4 órán át keverjük -20 és -5°C közötti hőmérsékleten, majd n-heptán és izopropil-éter 2:1 arányú elegyének 2 liter mennyiségébe öntjük. A sárga csapadékot leszűrjük, ugyanilyen oldószerkeleggyel mossuk, és csökkentett nyomáson kálium-hidroxid felett szárítjuk. Ily módon 46,0 g (90%) cím szerinti savkloridot kapunk.

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -érték: 1775 cm^{-1} .

16. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(Z)-(etoxi-imino)-acetamido]-3-(3-klór-1-propenil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter – (VIII) általános képletű vegyület, Z izomer

2,3 g (9 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid, 1,338 g (2,8 mmól) kristályos 7-amino-3-(3-klór-1-(Z)-propen-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter-hidroklorid – (XVIII) általános képletű vegyület, amelyet a 12. példa szerint állítottunk elő – és 10 ml diklór-metán elegyéhez -10°C -on, keverés közben, részletekben hozzáadunk 800 mg (2,95 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(Z)-(etoxi-imino)-acetil-klorid-hidrokloridot, majd a reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten 2 óra hosszat állni hagyjuk. Ezután az elegyet 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot izopropil-éterrel tritáljuk. Ily módon 1,70 g (95%) cím szerinti (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, amorf por alakjában. Op.: 150°C felett (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3300, 1780, 1720, 1690, 1380, 1220 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 285 (11 000).

45 NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,26 (3H, triplett, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 4,25 (2H, kvadruplett, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 5,90 (1H, kettős dublett, $J=4$ és 8 Hz, 7-H), 6,26 (1H, dublett, $J=11$ Hz, 3-CH), 6,85 (1H, szingulett, CHPh_2), 9,53 (1H, dublett, $J=8$ Hz, 7-NH).

17. példa

7-[2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(Z)-(etoxi-imino)-acetamido]-3-(3-jód-1-propenil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter –

45 (IXa) általános képletű vegyület, az E és Z izomerek elegye

1,90 g (3 mmól) 16. példa szerint előállított általános képletű vegyület, 1,4 g (9 mmól) nátrium-jodid és 20 ml aceton elegyét 10 percig keverjük szobahőmérsékleten,

majd 5 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat állni hagyjuk. Etil-acetáttal hígítjuk, 10%-os nátrium-tioszulfát-oldattal és vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot izopropil-éterrel trituráljuk. Ily módon 1,82 g (84%) cím szerinti (IXa) általános képletű vegyületet kapunk világosbarna amorf por alakjában.

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3290, 1770, 1720, 1670, 1530, 1370, 1220 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 304 (199).

18. példa

7-Amino-3-(3-klór-1-propenil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter-hidroklorid – (XVIII) általános képletű vegyület hidrokloridja, Z izomer

80 g (0,11 mól) 12. példa B) szakasza szerint előállított (XVI) általános képletű vegyület, 1,1 liter di-klór-metán és 16,2 ml (0,06 mól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyéhez -10 °C-on egyszerre hozzáadjuk 69 g (0,22 mól) klór-acetaldehid 25%-os kloroformos oldatát és a reakcióelegyet 5 °C-on éjszakán át állni hagyjuk. Az elegyet 300 ml körüli térfogatig bepároljuk, etil-acetát és izopropil-éter 1:2 arányú elegyének 600 ml mennyiségével hígítjuk, 60 g szilikagéllal (Wakogel C-100) kezeljük, és dikalitrétegen keresztül szűrjük. A szűrőpogácsát ugyanilyen oldószerrel 200 ml mennyiségével mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, 200 ml körüli térfogatig bepároljuk, a koncentrátumhoz 60 g (0,26 mól) Girard T-reagenst és 220 ml 4 n sósavat adunk és az elegyet beoltottuk a cím szerinti (XVIII) általános képletű vegyület hidrokloridjának néhány kristályával. 3 órás keverés után a kristályokat leszűrjük, 0,5 liter vízzel, majd 0,5 liter etil-acetáttal mossuk, és vákuumban szárítjuk.

Ily módon 37 g (70%) cím szerinti hidrokloridot kapunk halványsárga tűkristályok alakjában. Op.: 185 °C felett (bomlik). A kapott termék azonos a 12. példa szerint előállított vegyülettel.

19. példa

7-Amino-3-(3-klór-1-propenil)-cef-3-em-4-karbonsav-(difenil-metil)-észter-hidroklorid – (XVIII) általános képletű vegyület hidrokloridja, Z izomer

628 mg (2 mmól) 25%-os kloroformos klór-acetaldehid-oldat és 10 ml diklór-metán elegyéhez 5 °C-on, egymás után, hozzáadunk 0,135 ml (0,5 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot és 728 mg (1 mmól) 6. példa szerint előállított (XVI) képletű vegyületet. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk 5 °C-on, majd bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és izopropil-éter 1:2 arányú elegyének 10 ml mennyiségével hígítjuk. Az oldhatatlan anyagot szűrjük, a szűrletet 5 ml körüli térfogatig bepároljuk, a koncentrátumot 2 ml 4 n sósavoldattal kezeljük, majd beoltjuk a cím szerinti (XVIII) képletű vegyület hidrokloridjának kristályaival és 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kristályokat leszűrjük, 10 ml etil-acetáttal és 10 ml vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

Ily módon 384 mg (80%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga tűkristályok alakjában. Op.: 185 °C felett (bomlik). Ez a termék azonos a 12. példa szerint előállított vegyülettel.

20. példa

2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-acetyl-klorid-hidroklorid – (III) általános képletű vegyület savkloridjának hidrokloridja

A) 2-(5-tercier-Butoxi-karbonil-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-ecetsav-metil-észter

685 mg (3,37 mmól) N-(propén-3-il-oxi)-ftálimid – amelyet E. Grochosaki és J. Jurczak módszerével állítottunk elő [Synthesis 1976, 682] –, 175 mg (3,35 mmól) hidrazin-hidrát és 5 ml etanol elegyét 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A csapadékot szűrjük, a szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük. Az így kapott oldathoz 967 mg (3,37 mmól) 2-(5-tercier-butoxi-karbonil-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxo-ecetsav-metil-észtert adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat állni hagyjuk, majd forgó bepárló segítségével bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Az oszlopot n-hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluáljuk, a főterméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk.

Ily módon 514 mg (46%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 83–86 °C.

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ -értékek: 3100, 1745, 1710, 1610 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 223 (9700), 242 (10 000).

NMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek, ppm: 1,55 (9H, szingulett, butoxi-karbonil-csoport protonjai), 4,40 (2H, dublett, J=5 Hz, O-CH₂), 5,21 (2H, multiplett, CH₂=CH), 5,90 (1H, multiplett, -CH=CH₂), 9,50 (1H, széles szingulett, NH).

B) 2-(5-tercier-Butoxi-karbonil-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-ecetsav [Csendes I. és munkatársai, J. Antibiotics, 36, 1020 (1983)]

770 mg (2,3 mmól) 2-(5-tercier-butoxi-karbonil-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-ecetsav-metil-észter, 3,5 ml (7,0 mmól) 2 n nátrium-hidroxid-oldat és 15 ml metanol elegyét 30 percig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 5 ml etil-acetáttal és 5 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist elválasztjuk, 6 n sósavval pH=2 értékig savanyítjuk, majd 2•10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és forgó bepárló segítségével bepároljuk.

Ily módon 596 ml (81%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 134–135 °C. (Irodalmi op.: 135–136 °C, lásd Csenedes és munkatársai idézett közleményét).

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -értékek: 3150, 1745, 1710, 1550 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 223 (11 000), 242 (11 300).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,55 (9H, szingulett, butoxi-karbonil-csoport protonjai), 4,77 (2H, dublett, $J=5$ Hz, $O-CH_2$), 5,22 (2H, multipllett, $CH_2=CH$), 6,0, multipllett, $CH=CH_2$).

C) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-ecetsav – (III) általános

képletű vegyület

(57–112396 sz. japán közrebocsátási irat)

570 mg (1,74 mmól) 2-(5-tercier-butoxi-karbonil-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-ecetsav 6 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát szobahőmérsékleten 1 óra hosszat állni hagyjuk. Az oldatot bepároljuk, majd a maradékot 30 ml izopropil-éterrel trituráljuk.

Ily módon 376 mg (95%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 109 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -értékek: 3180, 1710, 1545, 1460 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 245 (13 500).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 4,77 (2H, dublett, $J=5$ Hz, $O-CH_2$), 5,20 (2H, multipllett, $CH=CH$), 6,0 (1H, multipllett, $CH=CH_2$).

D) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-acetil-klorid-hidroklorid

350 mg (1,54 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propén-3-il-oxi-imino)-ecetsav, 410 mg (1,97 mmól) foszfor-pentaklorid és 5 ml diklór-metán elegyét 1 óra hosszat keverjük 25 °C-on. A reakcióelegyet 60 ml n-hexánba öntjük, és a csapadékot szűrjük. Ilyen módon 323 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -érték: 1765 cm^{-1} .

21. példa

2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-propargil-oxi-imino-acetil-klorid-hidroklorid – (III) általános képletű vegyület savkloridjának hidrokloridja

A) 2-[5-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(propargil-oxi-imino)-ecetsav-metil-észter

870 mg (4,32 mmól) N-propargil-oxi-ftálimid – például az Aldrich cég gyártmánya – és 200 mg (4,0 mmól) hidrazin-hidrát 5 ml etanollal készült szuszpenzióját 1 óra hosszat keverjük 25 °C-on, majd szűrjük. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és az oldathoz 1,0 g (3,86 mmól) 2-[5-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-oxi-ecetsav-metil-észtert – Csendes I. és munkatársai, J. Antibiotics, 36, 1020 (1983) – adunk, az elegyet 1 óra hosszat állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluátum bepárlásával 319 mg (27%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 72–75 °C.

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztilla) $\nu_{\max}$ -értékek: 3200, 2380, 1745, 1710, 1610 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 235 (12 200).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,56 (9H, szingulett, butoxi-karbonil-csoport protonjai), 3,55 (1H, triplett, $J=2$ Hz, $C\equiv CH$), 4,85 (2H,

dublett, $J=2$ Hz, $-CH_2-C\equiv CH$), 8,9 (1H, széles szingulett, NH).

B) 2-[5-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(propargil-oxi-imino)-ecetsav

490 mg (1,4 mmól) 2-[5-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(propargil-oxi-imino)-ecetsav-metil-észter, 2,2 ml (4,4 mmól) 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat és 14 ml metanol elegyét visszafojtató hűtő alatt 30 percig forraljuk. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékhoz 5 ml etil-acetátot és 5 ml vizet adunk. A vizes fázist elválasztjuk, 6 n sósavoldattal pH=2 értékig savanyítjuk, majd 2•10 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Ilyen módon 149 mg (89%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 135 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -értékek: 3350, 1720, 1670, 1550 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 235 (11 500).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,55 (9H, szingulett, butoxi-karbonil-csoport protonjai), 3,55 (1H, triplett, $J=2$ Hz, $CH\equiv CH$), 4,89 (2H, dublett, $J=2$ Hz, $CH_2C\equiv CH$), 9,0 (1H, szingulett, NH).

C) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propargil-oxi-imino)-ecetsav – (III) általános képletű vegyület

(57–112396 sz. japán közrebocsátási irat)

410 mg (1,26 mmól) 2-[5-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(propargil-oxi-imino)-ecetsav 5 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát 1 óra hosszat állni hagyjuk 25 °C-on. Az oldatot bepároljuk, a maradékot 25 ml izopropil-éterrel trituráljuk. Ily módon 204 mg (72%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 156–158 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -értékek: 3300, 2480, 1730, 1610 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 234 (12 000).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 3,52 (1H, triplett, $J=2$ Hz, $C\equiv CH$), 4,86 (2H, dublett, $J=2$ Hz, $CH_2-C\equiv CH$), 8,10 (2H, széles szingulett, NH_2).

D) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propargil-oxi-imino)-acetil-klorid-hidroklorid

175 mg (0,07 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(propargil-oxi-imino)-ecetsav, 182 mg (0,88 mmól) foszfor-pentaklorid és 2 ml diklór-metán elegyét 1 órán át kevertük -5 °C-on. A reakcióelegyet 30 ml n-hexánba öntjük, és a csapadékot szűrjük. Ilyen módon 65 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Hozam: 34%.

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -érték: 1770 cm^{-1} .

22. példa

2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopentil-oxi-imino)-acetil-klorid-hidroklorid – (III) általános képletű vegyület savkloridjának hidrokloridja

A) 2-[5-(tercier-Butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav-metil-észter

860 mg (3,7 mmól) N-(ciklopentil-oxi)-ftálimid – amely a 3 971 778 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítható elő – és 185 mg (3,7 mmól) hidrazin-hidrát 5 ml etanollal készült szuszpenzióját 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, majd szűrjük. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és az oldatot 1,06 g (3,7 mmól) 2-[5-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-oxo-ecetsav-metil-észterhez adjuk – ez Csendes I. és munkatársai módszerével állítható elő [J. Antibiotics, 36, 1020 (1983)]. Az oldatot szobahőmérsékleten egy óra hosszat állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-szlopon kromatografálva tisztítjuk. Az oszlopot n-hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluáljuk, és az eluátumot bepároljuk. Ilyen módon 906 mg (81%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 115–118 °C.

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ értékek: 3200, 1745, 1710, 1550 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 217 (1800), 252 (7600).

NMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek, ppm: 1,51 (9H, szingulett, butoxi-karbonil-csoport protonjai), 1,60 (8H, széles szingulett, ciklopentilcsoport protonjai), 3,88 (3H, szingulett, OCH_3), 4,90 (1H, széles szingulett, ciklopentil-oxi-csoport protonja), 8,70 (1H, széles szingulett, NH).

B) 2-[5-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav

500 mg (1,34 mmól) 2-[5-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav-metil-észter, 2 ml (4 mmól) 2 n nátrium-hidroxid-oldat és 15 ml metanol elegyét 30 percig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Az elegyet ezután bepároljuk, és a maradékhoz 5 ml etil-acetátot és 5 ml vizet adunk. A vizes fázist elválasztjuk, 6 n sósavoldattal pH=2 értékig savanyítjuk, és 2•10 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ily módon 377 mg (78%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 185 °C (bomlik).

Infravörös-spektrum (kálium-bromid-pasztila) $\nu_{\max}$ értékek: 3160, 1710, 1550 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 238 (13 300).

NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,51 (9H, szingulett, butoxi-karbonil-csoport protonjai), 1,70 (8H, széles szingulett, ciklopentil-csoport protonjai), 4,82 (1H, multiplett, ciklopentil-oxi-csoport protonja).

C) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav – (III) általános képletű vegyület, Z izomer

(57–158769 sz. japán közrebocsátási irat)

348 mg (0,97 mmól) 2-[5-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav

no)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav 2 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát szobahőmérsékleten 1 óra hosszat állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 5 ml izopropil-éterrel és 10 ml hexánnal trituráljuk. Ily módon 215 mg (86%) cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 162–165 °C (bomlik). (Irodalmi op.: 160–165 °C (bomlik), 57–158769 sz. japán közrebocsátási irat.)

5 Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -értékek: 3290, 3200, 1710, 1615, 1600 cm^{-1} .

Ultraibolya-spektrum (etanol) $\lambda_{\max}$ nm (ε): 238 (13 300).

15 NMR-spektrum (deutero-dimetil-szulfoxid) δ -értékek, ppm: 1,17–2,10 (8H, multiplett), 4,60–4,98 (1H, multiplett), 8,22 (2H, szingulett).

D) 2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopentil-oxi-imino)-acetil-klorid-hidroklorid

20 190 mg (0,74 mmól) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopentil-oxi-imino)-ecetsav, 219 mg (1,0 mmól) foszfor-pentaklorid és 5 ml diklór-metán elegyét 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet ezután 50 ml n-hexánba öntjük, a csapadékot szűrővel elkülönítjük. Ily módon 122 mg (60%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Infravörös-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ -érték: 1760 cm^{-1} .

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30 1. Eljárás az (IA) általános képletű 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-acetamido]-3-(3-halogén-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok – ebben a képletben

35 R¹ jelentése hidrogénatom vagy az aminocsoport átmeneti védelmére alkalmas, savval lehasítható védőcsoportként tritil-, halogén-acetil-, formil-, trihalogén-rövidszénláncú-alkoxi-karbonil-, benzhidril- vagy benzilidencsoport,

40 R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése klór-, bróm- vagy jódatom,

B¹ jelentése hidrogénatom vagy a karboxilcsoport átmeneti védelmére alkalmas, savval, különösen hangyasavval lehasítható védőcsoportként halogén-acetil-, terc-butil-, trihalogén-rövidszénláncú-alkoxi-karbonil- vagy difenil-metil-csoport – és sóik, szolvátjaik és hidrátjaik előállítására, azzal jellemezve, hogy

50 a) egy (II) általános képletű 7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékot – ahol B¹ a fent megadott jelentésű, valamely (III) általános képletű szubsztituált 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-ecetsavval – ahol R¹ és R² a fent megadott jelentésűek – vagy annak reakcióképes származékával, előnyösen savkloridjával

55 N-acilezünk; az így kapott (IV) általános képletű vegyület – ahol R¹, R² és B¹ jelentése egyezik a fent megadottal –

1) trifenil-foszfinnal reagáltatjuk, vagy

60 2) nátrium- vagy kálium-jodiddal kezeljük és a képződött (V) általános képletű jodidot – ahol R¹, R² és B¹ a

fent megadott jelentésűek – trifenil-foszfínnal reagáltatjuk;

a kapott (VI) általános képletű trifenil-foszfónio-metil-származékot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – bázissal, előnyösen nátrium-hidroxiddal kezeljük;

a képződött (VII) általános képletű trifenil-foszfór-anilidén-metil-származékot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – klór-acetaldehiddel reagáltatjuk; amikor is az (IA) általános képlet szűkebb körű esetét képező, Z helyén klóratomot tartalmazó (VIII) általános képletnek megfelelő 3-klór-1-propén-1-il-származékhoz jutunk;

kívánt esetben a fenti módon kapott (VIII) általános képletű kloridot alkálifém-jodiddal vagy bromiddal való kezelés útján a megfelelő (IXa) általános képletű jodidszármazékká, illetőleg (IXb) általános képletű bromidszármazékká alakítjuk át; vagy

a₂) valamely (VI) általános képletű trifenil-foszfónio-metil-származékot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – bázissal, előnyösen nátrium-hidroxiddal kezeljük;

a képződött (VII) általános képletű trifenil-foszfór-anilidén- metil-származékot – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – klór-acetaldehiddel reagáltatjuk; amikor is az (IA) általános képlet szűkebb körű esetét képező, Z helyén klóratomot tartalmazó (VIII) általános képletnek megfelelő 3-klór-1-propén-1-il-származékhoz jutunk;

kívánt esetben a fenti módon kapott (VIII) általános képletű kloridot alkálifém-jodiddal vagy -bromiddal való kezelés útján a megfelelő (IXa) általános képletű jodidszármazékká, illetőleg (IXb) általános képletű bromidszármazékká alakítjuk át; vagy

b₁) valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol B^1 a fent megadott jelentésű – benzaldehiddel reagáltatunk, a kapott (XIII) általános képletű vegyületet – ebben a képletben B^1 jelentése egyezik a fentebb megadottal –

1) nátrium- vagy kálium-jodiddal reagáltatjuk és a kapott (XIV) általános képletű vegyületet – ahol B^1 a fenti jelentésű – trifenil-foszfínnal reagáltatjuk, vagy

2) közvetlenül trifenil-foszfínnal reagáltatjuk,

a kapott (XV) általános képletű vegyületet – ahol B^1 jelentése a fenti, Y klór-, bróm- vagy jódatomot képvisel – bázissal kezeljük,

a képződő (XVI) általános képletű vegyületet – ahol B^1 jelentése a fenti – klór-acetaldehiddel reagáltatjuk, és

az így kapott (XVII) általános képletű, B^1 helyén karboxilvédőcsoportot tartalmazó (XVII) általános képletű vegyületet Girard T-reagenssel vagy sósavval kezeljük;

5 az így kapott (XVIII) általános képletű 7-amino-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karboxilátot – ahol B^1 jelentése egyezik a fent megadottal – valamely (III) általános képletű 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-ecetsavval – ahol R^1 és R^2 a fent megadott jelentésűek – vagy annak a reakcióképes származékával, előnyösen savkloridjával N-acilezzük;

10 és kívánt esetben a kapott (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – alkálifém-jodiddal vagy -bromiddal való kezelés útján a megfelelő (IXa) általános képletű jodidszármazékká, illetőleg (IXb) általános képletű bromidszármazékká alakítjuk át;

15 b₂) valamely (XVIII) általános képletű 7-amino-3-(3-klór-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karboxilátot – ahol B^1 jelentése egyezik a fent megadottal – valamely (III) általános képletű 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-imino-ecetsavval – ahol R^1 és R^2 a fent megadott jelentésűek – vagy annak reakcióképes származékával, előnyösen savkloridjával N-acilezzük;

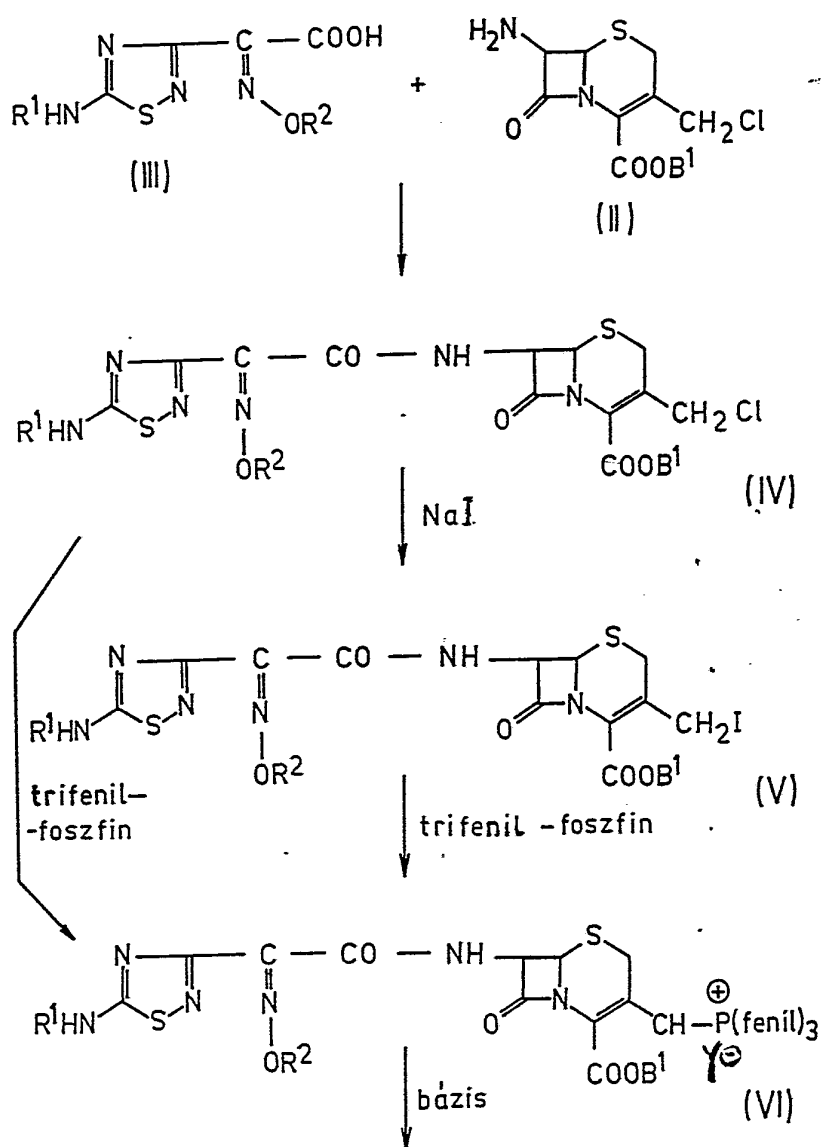
20 és kívánt esetben a kapott (VIII) általános képletű vegyület – ahol R^1 , R^2 és B^1 a fent megadott jelentésűek – alkálifém-jodiddal vagy -bromiddal való kezelés útján a megfelelő (IXa) általános képletű jodidszármazékká, illetőleg (IXb) általános képletű bromidszármazékká alakítjuk át;

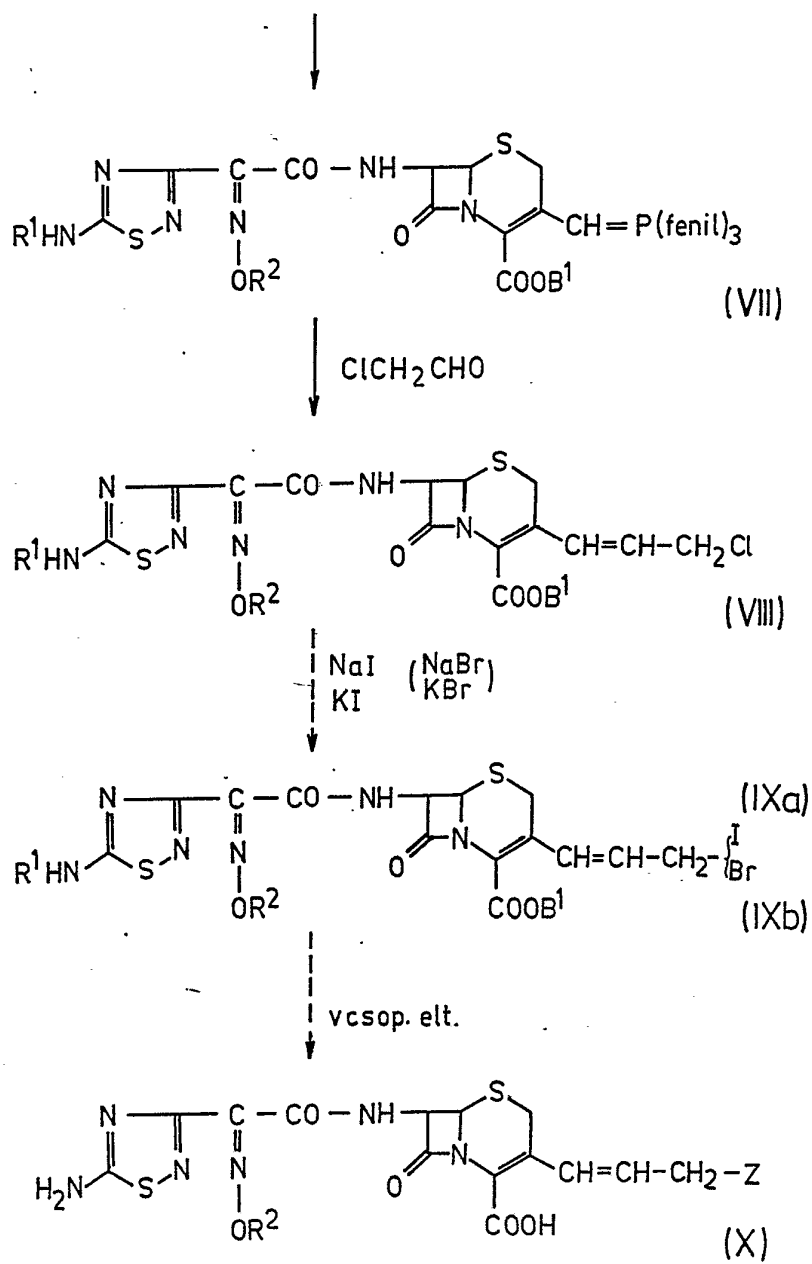
25 és kívánt esetben a fenti módon kapott és az (IA) általános képlet szűkebb körű eseteit képező (VIII), (IXa) vagy (IXb) általános képletű, R^1 és/vagy B^1 helyén védőcsoportot tartalmazó vegyületet a védőcsoportok ismert módon történő lehasítása útján az ugyancsak az (IA) általános képlet szűkebb körű esetét képező (X) általános képletnek megfelelő szabad 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(R^2 O-imino)-acetamido]-3-(3-halogén-1-propén-1-il)-cef-3-em-4-karbonsavvá – ahol R^2 és Z a fent megadott jelentésűek – alakítjuk át;

30 és/vagy kívánt esetben a kapott (IA) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon sóvá, szolváttá, hidráttá vagy észterré alakítjuk át.

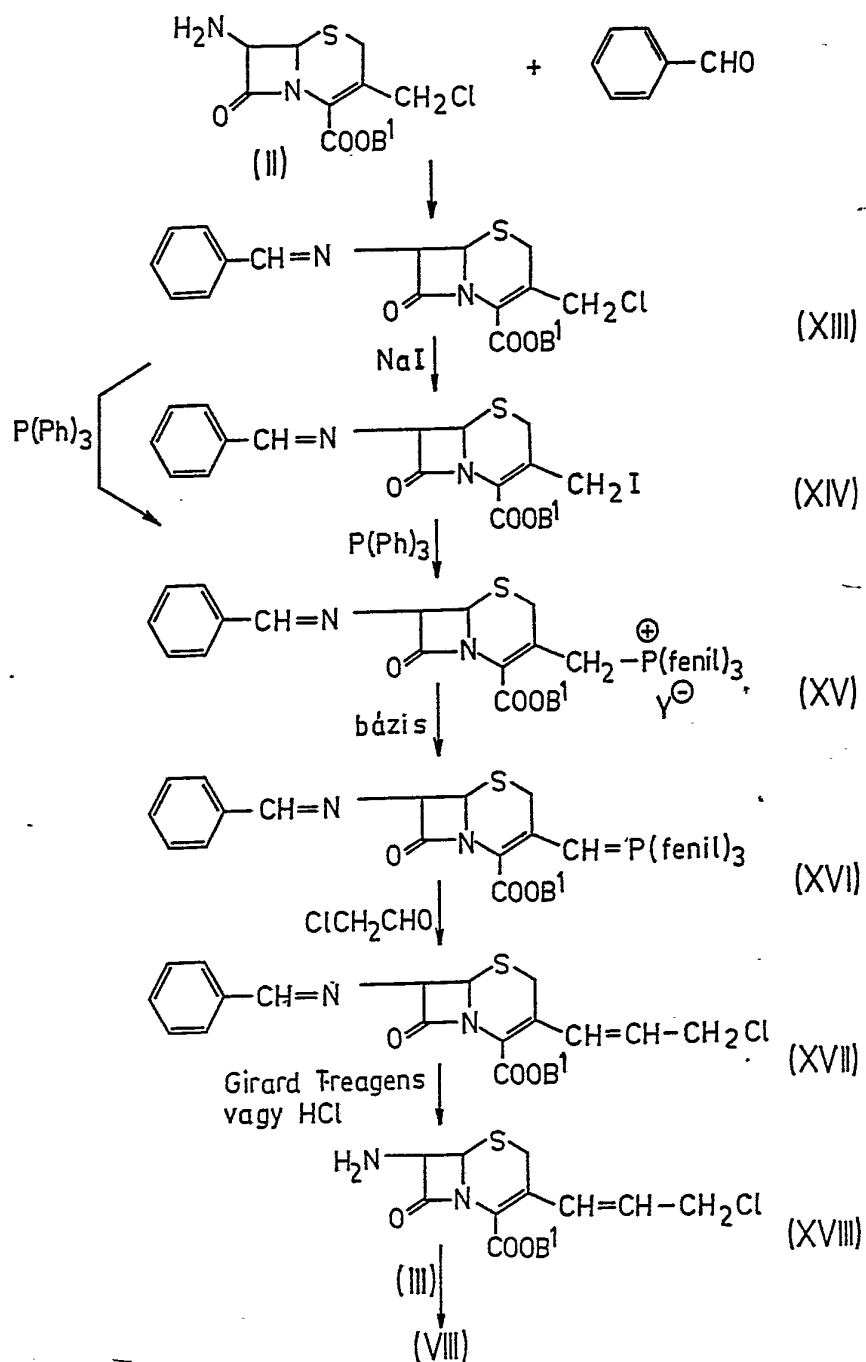
35 2. Az 1. igénypont szerinti a.) vagy b.) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (VII), illetőleg (XVI) általános képletű trifenil-foszfór-anilidén-származékot – ahol R^1 és B^1 a fent megadott jelentésűek – valamely alkalmas szililreagens, előnyösen N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid jelenlétében reagáltatjuk klór-acetaldehiddel.

A. reakcióvázlat





B. reakcióvázlat



B₁. reakcióvázlat

