(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
209 309 B

(21) A bejelentés száma: 7221/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 21.
(30) Elsőbbségi adatok:
439 767 1989. 11. 21. US

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 501/46
A 61 K 31/545

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1994. 04. 28. SZKV 94/04

(72) Feltalálók:
Baker, Stephen Richard, Cicero, New York (US)
jr. Sapino, Chester, East Syracuse, New York (US)
Roth, Gregory Paul, East Syracuse, New York (US)

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

(74) Képviselő:
ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás cefém-származékok előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány új eljárás a (III) általános képletű cefém származékok előállítására – ebben a képletben

R^1 jelentése 2–6 szénatomos telítetlen alifás szénhidrogéncsoport, előnyösen 2–6 szénatomos alkenilcsoport;

Q jelentése valamely ismert és a cefalosporinok szintézisében szokásosan alkalmazott amino-védőcsoport, előnyösen fenoxi-acetil-vagy benzil-oxi-acetil-csoport,

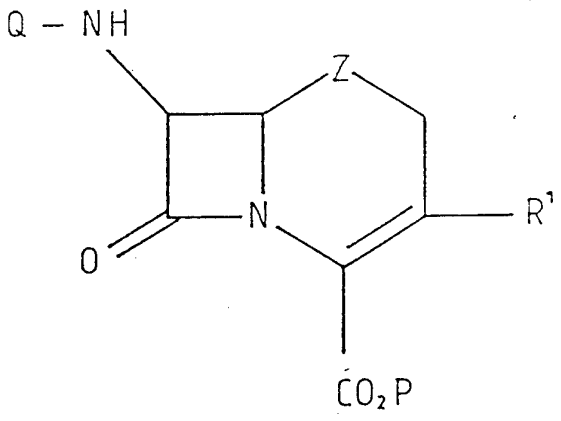
P jelentése ismert karboxil-védőcsoport, előnyösen difenil-metil- vagy terc-butil-csoport;

Z jelentése kén- vagy oxigénatom, vagy $-CH_2-$csoport – oly módon, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol

L jelentése fluor-szulfonil-oxi-, 4-nitro-benzolszulfonil-oxi- vagy 4-bróm-benzolszulfonil-oxi-csoport;

Q, P és Z jelentése egyezik a (III) általános képletnél megadottal –

a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben 1–10 mol% Pd(II)- vagy Pd(O)-katalizátor jelenlétében egy R^1-Sn-$(R^2)_3$ általános képletű szerves sztannánnal – ahol R^1 jelentése egyezik a (III) általános képletnél megadottal. R^2 a szerves sztannán-kapcsoló reagensekben ismert szerves ón-szubsztituens, előnyösen 1–6 szénatomos alkil-, különösen butilcsoport – reagáltatnak.



(III)

A leírás terjedelme: 10 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 209 309 B

A találmány tárgya új eljárás a 3-helyzetben telítetlen alifás szénhidrogéncsoporttal, különösen 2–6 szénatomos alkenilcsoporttal szubsztituált cefém-, oxacefém- és karbacefém-származékok előállítására. Ezeket a vegyületeket a megfelelően helyettesített 3-(fluor-szulfonil-oxi)-, 3-(4-bróm-benzolszulfonil-oxi)- vagy 3-(4-nitro-benzolszulfonil-oxi)-cefém-származékokból állítjuk elő, a kívánt telítetlen alifás csoportot tartalmazó szerves sztannáttal való reagáltatás útján.

Hoshi és munkatársai a 4 520 022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan, (V) általános képletű cefalosporin antibiotikumokat ismertetnek, amelyek az 1-propenil-csoportot 3-as helyzetben tartalmazzák, a képletben R^1 és R^2 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, metoxicsoportot vagy klóratomot jelent.

A Hoshi és munkatársai által leírt vegyületek 1-propenilcsoportja előnyösen (Z) konfigurációjú, mert az ilyen vegyületek antibakteriális hatása nagyobb, mint az (E) konfigurációjú ilyen csoportot tartalmazó vegyületeké. Ezeket a vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy 2-halogén-metil-cefalosporint triaril-foszfinnal reagáltatnak és a kapott foszforanil közbensőterméket aldehiddel hozzák reakcióba, hogy kialakítsák a propenil- vagy helyettesített propenil-csoportot.

Ebben az eljárásban a cisz(Z)- és transz(E)-izomerek keveréke keletkezik, költséges elválasztásra vagy az eljárás körülményeinek a beállítására van szükség ahhoz, hogy az előnyös, nagyobb antibakteriális hatású cisz(Z)-izomert megkapják. A kívánt cisz(Z)-izomer a kiindulási anyagra számított összkitermelését így a képződött transz(E)-izomer mennyisége csökkenti.

A nem kívánt izomer képződésének az elhárítása és a kitermelés növelése céljából a cefalosporin mag 3-as helyzetében levő alkenil szubsztituensek kialakítására az utóbbi időben palládiummal katalizált kapcsoló eljárásokat használtak. A 3-halogén-metil-cefém-származékok allilcsoporttal való kapcsolása, amelyet vinil-sztannánokkal végeztek Pd(O)-vegyületek, fém-halogenidek és trisz(2-furil)-foszfin jelenlétében, új cefalosporin-származékok előállításához vezetett (Baker S. R. és munkatársai, 4 847 373 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Azt a módszert, amelyet Scott W. J. és munkatársai [J. Am. Chem. Soc., *106.*, 4630–4632. (1984)] egy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-ciklohexén és vinil-tributil-sztannán Pd(O)-vegyülettel és lítium-kloriddal katalizált kapcsolására használtak, Baker, S. R. és munkatársai a 3-trifloxi-cef-3-ém (Z)-1-propenil-tributil-sztannánnal való reagáltatására adaptálták, hogy különböző 3-[(Z)-1-propenil]-cef-3-ém-származékokat állítsanak elő (4 870 168 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Scott és Stille (J. Am. Chem. Soc., *108.*, 3033–3040. (1986)] és Groh [J. Am. Chem. Soc., *109.*, 813–817. (1987)] további kutatómunkát végeztek abból a célból, hogy optimalizálják a [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-vinil-vegyületek és vinil-sztannánok palládiummal katalizált kapcsolásának a reakciókörülményeit és tanulmányozzák a reakció lehetőségeit.

A 3-trifloxi-cef-3-ém szerves tributil-sztannán reagenssel való kapcsolásáról számolt be Cook, G. K. és McDonald III, J. H. a 196. American Chemical Society National Meeting-en (Los Angeles, 1988. szeptember 25–30., Division of Organic Chemistry, 32. számú kivonat), akik a kapcsolást $PdCl_2(CH_3CN)_2$ jelenlétében, a Scott és munkatársai fentebb idézett közleményei szerint szükséges foszfin reagens vagy lítium-klorid nélkül végezték.

A jelen találmány szerinti új eljárással a (III) általános képletnek megfelelő cefém-, oxacefém- vagy karbacefém-származékokat – ebben a képletben

R^1 jelentése 2–6 szénatomos telítetlen alifás szénhidrogéncsoport, előnyösen 2–6 szénatomos alkenilcsoport;

Q jelentése valamely ismert és a cefalosporinok szintézisében szokásosan alkalmazott amino-védőcsoport, előnyösen fenoxi-acetil- vagy benzil-oxi-acetil-csoport,

P jelentése ismert karboxil-védőcsoport, előnyösen difenil-metil- vagy terc-butil-csoport;

Z jelentése kén- vagy oxigénatom, vagy $-CH_2-$ csoport –

állítunk elő, oly módon, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – ebben a képletben

L jelentése fluor-szulfonil-oxi-, 4-nitro-benzolszulfonil-oxi- vagy 4-bróm-benzolszulfonil-oxi-csoport;

Q, P és Z jelentése egyezik a (III) általános képletnél megadottal –

a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben 1–10 mol% Pd(II)- vagy Pd(O)-katalizátor jelenlétében egy R^1-Sn-$(R^2)_3$ általános képletű szerves sztannánnal – ahol R^1 jelentése egyezik a (III) általános képletnél megadottal, R^2 a szerves sztannán-kapcsoló reagensekben ismert szerves ón-szubsztituens, előnyösen 1–6 szénatomos alkil-, különösen butilcsoport – reagáltatunk.

A fenti meghatározásokban az „ismert karboxil-védőcsoport", illetőleg „ismert amino-védőcsoport" kifejezéseken a bejelentésünk elsőbbségi napja előtt közzétett szakirodalomban, különösen Th. W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis (John Wey and Sons, New York 1981.) című munkában a hidroxil-, illetőleg aminocsoportok átmeneti megvédésére alkalmas és a védett vegyület reagáltatása után a molekula egyéb részeit nem érintő módon lehasítható védőcsoportként ismertetett csoportok értendők. Így alkalmas karboxil-védőcsoportokat és a lehasításukra alkalmas körülményeket Th. W. Greene idézett művének 5. fejezetében a 151–192. oldalon ismertet. A cefalosporin szintézisben alkalmazott karboxil-védőcsoportok példái a kívánt esetben helyettesített rövidszénláncú alkilcsoportok, így a metil-, etil-, triklór-metil-, triklór-etil-, tercier butil-, metoxi-metil-, metoxi-etil-, acetoxi-metil-, acetoxi-etil- és metánszulfonil-etil-csoport; kívánt esetben helyettesített aralkilcsoportok, így a difenil-metil-, tritil-, monometoxi-tritil-, benzil-, 4-metoxi-benzil- és 4-nitro-benzil-csoport; szililcsoportok, így a trimetil-szilil- és terc-butil-dimetil-szilil-csoport; rövidszénláncú alkenilcsoportok, így a vinil- és allilcsoport; továbbá arilcsoportok, mint a fenil- és toluilcso-

port. Különösen előnyös karboxil-védőcsoportok a találmány szerinti eljárásban a difenil-metil- és a terc-butilcsoport.

Az aminocsoport megvédésére alkalmas védőcsoportokat Th. W. Greene idézett művének 218. és következő oldalai ismertetnek. Ilyenek például a cefalosporin-szintézisben is szokásosan alkalmazott helyettesített rövidszénláncú alkanoil-, mint klór-acetil- és trifluor-acetil-csoportok; helyettesített benzoil-, mint 4-metoxi-benzoil- és 4-nitro-benzoil-csoportok; helyettesítetlen vagy helyettesített aralkil- és aralkilidén-csoportok, mint a benzil-, metoxi-benzil-, difenil-metil-csoportok, alkoxi- vagy aralkoxi-karbonil-, mint terc-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- és nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport, helyettesítetlen vagy helyettesített trialkil- vagy trialil-szilil-csoportok, mint a trimetil-szilil- és terc-butil-dimetil-szilil-csoport. Különösen előnyös a fenoxi-acetil- és a benzil-oxi-acetil-csoport.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott (IV) általános képletű. L helyén valamely gyűrűben szubsztituált benzolszulfonil-oxi-csoportot tartalmazó cefém-származékok ismert vegyületek; előállításuk a 3 985 737 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljáráshoz hasonlóan történhet. A fenti, palládiummal katalizált szerves sztannános alkenilezési reakcióban kiindulási cefém-származékként különösen előnyösen alkalmazható, L helyén fluor-szulfonil-oxi-csoportot tartalmazó (IV) általános képletű, vagyis a szűkebb körű (I) általános képletnek megfelelő vegyületek új, eddig le nem írt termékek, amelyeknek a megfelelő, 3-helyzetben hidroxilcsoporttal helyettesített cefém-származékok szulfonilezőszerrel, például fluor-szulfonsavval vagy még előnyösebben fluor-szulfonsavanhidriddel való reagáltatása útján történő előállítása külön szabadalmi bejelentésünk tárgyát képezi.

A (III) általános képletű vegyületek találmány szerinti eljárással történő előállításához olyan protonmentes oldószert választunk, amelyben mind a palládium-vegyület katalizátor, mind a (IV) általános képletű 3-szulfonil-oxi-vegyület oldódik. A (IV) általános képletű szubsztrátumra számítva 1–10 mol% palládium-vegyület katalizátort használunk. Kevésbé reakcióképes szubsztrátumokhoz a megadott tartományon belül nagyobb katalizátormennyiséget alkalmazunk. Az R^1 csoporttal helyettesített szerves sztannán-reagenst, a palládium-vegyület katalizátort és a (IV) általános képletű, 3-szulfonil-oxi-csoporttal helyettesített reagenst egyszerűen érintkezésbe hozzuk, feloldjuk vagy szuszpendáljuk a protonmentes oldószerben. A reakció szobahőmérsékleten spontán lejátszódik és néhány percen belül, általában 10 perc és 1 óra közötti időtartam alatt alábbhagy vagy befejeződik. Különösen lassú reakció esetén hosszabb, legfeljebb 2-3 napos reakcióidőt alkalmazhatunk. Gazdaságossági szempontból általában 1–4 órai reakcióidő előnyös. Bármilyen adott szintézis esetében kísérleti úton határozhatjuk meg a megfelelő reakcióidőt és a műveleti körülményeket, oly módon, hogy a (IV) általános képletű kiindulási anyag eltűnését figyeljük vagy a termék maximális hozamát mérjük. A kísérlethez vékonyrétegkromatográfiás, HP folyadékkromatográfiás, mágneses rezonancia- vagy spektrofotometriás méréseket használhatunk.

A 3-szulfonil-oxi-csoporttal helyettesített cefém, oxacefém vagy karbacefém és a szerves sztannán palládiummal katalizált kapcsolását a találmány értelmében előnyösen foszfin ligandum vagy fém-halogenid hozzáadása nélkül végezzük. Bár a reakcióelegybe beadagolhatunk valamilyen foszfin ligandumot, így trifenil-foszfint és egy fém-halogenidet, így cink-kloridot, jelenlétük nem hat előnyösen a kapcsolási reakció lefolyására.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (IV) általános képletű kiindulási anyag előnyösen 3-(fluor-szulfonil)-oxi-csoport helyettesítőt hordoz. A szerves sztannán R^2 csoportja etil-, n-propil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil- és hasonló csoport lehet.

A palládium-vegyület katalizátor Pd(II)- vagy Pd(O)-típusú lehet. A megfelelő Pd(II)-típusú katalizátorok példái a palládium-acetát, palládium-klorid, palládium-bromid, palládium-jodid, bisz(acetonitril)-palládium-diklorid, bisz(fenil-acetonitril)-palládium-diklorid, palládium-nitrát, palládium-acetoacetát, palládium-szulfát és palládium-oxid. A megfelelő Pd(O)-típusú katalizátorok példái a bisz(dibenzilidén-aceton)-palládáium, trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium és tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium. Előnyös palládium katalizátor a palládium(II)-acetát és a trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(O).

Az eljárásban alkalmazott protonmentes oldószer 1-metil-2-pirrolidinon, tetrahidrofurán, acetonitril, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, éterek, így etilénglikol-metil-éter, dietilénglikol-dimetiléter és dioxán, hexametil-foszforsav-amid, aceton, nitro-metán és nitro-benzol és a halogénezett szénhidrogének, így a metilén-klorid. Előnyös oldószer az 1-metil-2-pirrolidino, tetrahidrofurán, acetonitril, dimetil-szulfoxid, metilénklorid és dimetil-formamid. Legelőnyösebb a metilénklorid és az 1-metil-2-pirrolidinon. Oldószerelegyeket is használhatunk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös foganatosítási módja szerint 3-szulfonil-oxi-cefémként 3-[(fluor-szulfonil)-oxi]-cefémet és szerves sztannánként R^1-tributil-sztannánt alkalmazunk, ahol R^1 2–6 szénatomos alkenilcsoport, a palládium katalizátor palládium(II)-acetát vagy trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(O) és a kapcsolási reakciót 1-metil-2-pirrolidinonban vagy metilén-kloridban végezzük foszfin és fém-halogenid ligandumok hozzáadása nélkül.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott sztannánt, a Z-1-propenil-trialkil-sztannánt cisz-1-bróm-propénből állíthatjuk elő; a tiszta (>99%) cisz-1-bróm-propén előállítására egy hatékony eljárást dolgoztunk ki, ezt az alábbiakban ismertetjük.

cisz-1-Bróm-propén előállítása

500 ml-es, keverővel, hőmérővel és adagolótölcsérrel ellátott lombikba bemérünk 51,68 g (0,6 mol, Aldrich) krotonsavat és 320 ml heptánt. Az elegyet száraz

nitrogén légkörben (meleg vízfürdő alkalmazásával) 30 °C-ra melegítjük. Ezután körülbelül 45 perc alatt cseppenként hozzáadunk 34,4 ml (0,63 mol, 1,05 egyenérték) brómot (Fischer), miközben a reakcióelegy hőmérsékletét (hideg vízfürdővel) 30 °C értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után 4-5 percen belül befejeződik a termék, az eritro-2,3-dibróm-vajsav kikristályosodása. Az elegy hőmérsékletét hideg vízfürdővel körülbelül 34 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, további 16 órán át keverjük és 30 percig jeges vízfürdőben hűtjük. A színtelen kristályokat leszívatjuk, 2×75 ml heptánnal mossuk és szobahőmérsékleten, csökkentett nyomáson tömegállandóságig szárítjuk. Így 130 g (88%) eritro-2,3-dibróm-vajsavat kapunk, amelynek az olvadáspontja 87–89 °C.

Egy 2 literes, keverővel, hőmérővel és visszafolyató hűtővel, amelynek a felső végéhez egy ásványolaj buborékoltató kapcsolódik, felszerelt lombikba beméründk 517,5 ml (3,71 mol, 4,13 egyenérték) 99%-os etil-amint (Aldrich). Erőteljes keverés közben összesen 221,33 g (0,90 mol) eritro-2,3-dibróm-vajsavat adunk hozzá 10 részletben, 5 perces időközökben. A beadagolás folyamán gázfejlődést (buborékoltató) és 40 °C-ra történő exoterm felmelegedést figyelünk meg. Ezután a reakcióelegyet 3,4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd további 3,5 órán át 40 °C-on tartjuk (a gázfejlődés befejeződik). A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 321 ml vizet adunk hozzá. A szilárd anyagot beleöblítjük és hagyjuk feloldódni. Ezután az elegyhez 230 ml tömény sósavat (Fischer) adunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C-on tartjuk. Választótölcsérben az alsó fázist elválasztjuk, így 82,15 g (75%) nyers cisz-1-bróm-propént kapunk. A vizes fázist a trietil-amin visszanyerése céljából félretesszük.

A nyersterméket ekvivalens térfogatú telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és légköri nyomáson desztilláljuk. Így izomériásan tiszta cisz-1-bróm-propént kapunk színtelen folyadék alakjában, amelynek a forráspontja 59–60 °C.

A savas-vizes fázist 0–5 °C-ra lehűtjük és jó keverés közben cseppenként hozzáadunk 750 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A felső fázist választótölcsérben elválasztva kvantitatíve visszanyerjük a trietil-amint.

A (III) általános képletű vegyületek előnyös kiindulási anyagok az ismert cefalosporin antibiotikumok, különösen a cefrozin, azaz 7β-[D-2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-[(Z-1-propén-1-il]-cef-3-én-4-karbonsav előállítására. Ezeket az antibiotikumokat ismert módon, a (III) általános képletű vegyületekben Q helyén álló védőcsoportnak a kívánt cefém-antibiotikumban Q helyén álló N-acilcsoporttal való helyettesítése útján állíthatjuk elő.

Az alábbi példákban a (III) általános képletű vegyületeknek a találmány szerinti eljárással történő előállítását, valamint a találmány szerinti eljárás (IV) általános képletű kiindulási vegyületek előállítási módját szemléltetjük közelebbről.

1. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-[(4-nitro-fenil)-szulfonil-oxi]-3-cefém-4-karboxilát

0,516 g (0,001 mol) difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-hidroxi-3-cefém-4-karboxilát 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatát nitrogén légkörben 0 °C-ra hűtjük. Ezután 0,040 g (0,001 mol) nátrium-hidridet adunk hozzá (60%-os, ásványolajjal készített szuszpenzió alakjában), ez hidrogénfejlődést eredményez. A reakcióelegyet 5 percen át 0 °C-on keverjük és hozzáadunk 0,221 g (0,001 mol) 4-nitro-benzol-szulfonil-kloridot. Az elegyet 1 órán át 0 °C-on, majd 19 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és 30 ml etil-acetáttal helyettesítjük. A keletkező oldatot vízzel háromszor mossuk és a szerves fázist csökkentett nyomáson betöményítjük. Így habszerű maradékot kapunk. Ezt szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, így 0,5 g (71%) címben szereplő vegyületet kapunk.

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 8,15 (d, 2H); 7,7 (d, 2H); 7,4–6,9 (m, 16H); 6,72 (S, 1H); 5,95 (dd, 1H); 5,3 (d, 1H); 4,55 (S, 2H); 3,58 (d, 1H).

2. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-(Z-1-propenil)-3-cefém-4-karboxilát

1,75 g (0,0025 mol) 1. példa szerinti vegyület, 1,03 g (0,003125 mol) Z-1-propenil-tri-n-butil-sztannán és 0,06 g (0,00025 mol) 4-nitro-benzolszulfonil-klorid 17,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyéhez nitrogén légkörben, szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,06 g (0,00025 mol) palládium(II)-acetátot. A reakcióelegyet 19 órán szobahőmérsékleten keverjük, majd 125 ml etil-acetáttal felhígítjuk és a szerves fázist vízzel háromszor mossuk. Az etil-acetátos oldatot szenezzük, majd a szenet celiten való átszűréssel eltávolítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 50%-os etil-acetát/n-hexán eleggyel szilikagélen átszűrjük. A nyersterméket 2-propanolból kristályosítjuk, így 1,031 g (76%) címben szereplő vegyületet kapunk.

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 7,4–6,8 (m, 17H); 6,1 (br d, 1H); 5,85 (dd, 1H); 5,55 (m, 1H); 5,05 (d, 1H); 4,58 (S, 2H); 3,43 (d, 1H); 3,25 (d, 1H).

3. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-[(fluor-szulfonil)-oxi]-3-cefém-4-karboxilát

2,0 g (3,8 mmol) difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-hidroxi-3-cefém-4-karboxilát 20 ml diklór-metánnal készített oldatát közömbös légkörben –78 °C-ra hűtjük. Ezután 2 perc alatt cseppenként hozzáadunk 0,74 ml (4,2 mmol, 1,1 egyenérték) N,N-diizopropil-etil-amint. A keletkező halványsárga színű oldatot 5 percen át keverjük, majd hozzáadunk 0,77 g (4,2 mmol, 1,1 egyenérték) fluor-szulfonsavanhidridet. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, ezután a reakciót 10 ml víz beadagolásával leállítjuk. Szobahőmérsékletre való

felmelegedés után a szerves fázist magnézium-szulfát fölött megszárítjuk és a keletkező oldatot szilikagélen átszűrjük. A szilikagélt 10 ml etil-acetáttal mossuk és az egyesített szerves frakciókat betöményítjük. Így 2,3 g halványsárga színű, habszerű anyagot kapunk. A nyersterméket dietil-éterből kristályosítjuk, így 2,2 g (96%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű tűk alakjában. Olvadáspont: 131–132 °C (bomlás).

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 7,42–7,24 (komplex M, 13H); 7,03 (látható t, 2H); 6,90 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 5,97 (dd, 1H, J = 5,0, 9,2 Hz); 5,08 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,55 (S, 2H); 3,83 (A–AB, 1H, J = 18,5 Hz); 3,51 (B–AB, 1H, J = 18,5 Hz).

^{13}C NMR (90,5 MHz, $CDCl_3$): δ 168,63; 164,26; 157,62; 156,73; 139,94; 138,46; 138,28; 129,89; 128,57; 128,51; 128,44; 128,34; 127,76; 122,55; 114,71; 80,60; 66,98; 58,23; 57,33; 25,58.

Elemzési eredmények $C_{28}H_{23}FN_2O_8S_2$ összegképletre:

számított:	C 56,17%	H 3,87%,	N 4,68%;
talált:	C 55,88%,	H 3,94%,	N 4,56%.

4. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-vinil-3-cefém-4-karboxilát

3,6 mg (0,016 mmol, 0,1 egyenérték) palládium(II)-acetát 2 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített oldatát közömbös légkörben 58,4 ml (0,2 mmol, 1,2 egyenérték) vinil-tri-n-butil-sztannánnal kezeljük és az elegyet 3 percen át keverjük. A keletkező, sötétszínű szuszpenzióhoz ezután egyszerre hozzáadunk 100,0 mg (0,16 mmol, 1,0 egyenérték) difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-[(fluor-szulfonil)-oxi]-3-cefém-4-karboxilátot és a reakcióelegyet 10 percen át keverjük. Ezt követően etil-acetáttal felhígítjuk és 3×20 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött megszárítjuk és betöményítjük. A nyers barnaszínű maradékot szilikagélen való gyors átszűréssel (W. R. Grace, 951 W), először 50 ml diklór-metánnal a sztannán maradékának eltávolítására, majd 75 ml 10%-os, diklór-metánnal készített etil-acetát-oldattal tisztítjuk, végül betöményítjük. Így 74,8 mg (85%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag alakjában.

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 7,42–7,23 (komplex m, 12H); 7,04–6,92 (komplex m, 2H); 6,91 (d, 1H, J = 7,82 Hz); 5,90 (dd, 1H, J = 4,9, 9,2 Hz); 5,42 (d, 1H, J = 17,6 Hz); 5,26 (d, 1H, J&11,2 Hz)É5,02 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 4,55 (s, 2H); 3,62 (A–AB, 1H, J = 17,7 Hz); 3,46 (B–A, 1H, J = 17,7 Hz).

^{13}C NMR (90,5 MHz, $CDCl_3$): δ 168,66; 164,19; 161,00; 156,82; 139,28; 139,01; 131,79; 129,77; 128,51; 128,39; 128,16; 128,04; 127,72; 127,54; 127,01; 126,48; 122,32; 118,07; 114,69; 79,37; 67,01; 58,47; 57,27; 24,09.

5. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-(Z-1-propenil)-3-cefém-4-karboxilát

3,6 mg (0,016 mmol, 0,1 egyenérték) palládium(II)-acetát 2 ml diklór-metánnal készített oldatához közömbös légkörben hozzáadunk 66,2 mg (0,2 mmol, 1,2 egyenérték) Z-1-propenil-tri-n-butil-sztannánt és az elegyet 3 percen át keverjük. A keletkező sötétszínű szuszpenzióhoz ezután egyszerre hozzáadunk 100,0 mg (0,16 mmol, 1,0 egyenérték) difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-[(fluor-szulfonil)-oxi]-3-cefém-4-karboxilátot és a reakcióelegyet 10 percen át keverjük. A reakcióelegyet további diklór-metán mennyiséggel felhígítjuk és 10 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött megszárítjuk és szilikagélen való gyors átszűréssel (W. R. Grace, 951 W) először 50 ml diklór-metánnal a sztannán maradékának eltávolítására, majd 50 ml 10%-os, diklór-metánnal készített etil-acetát-oldattal tisztítjuk, végül betöményítjük. Így 80,4 mg (89%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga színű szilárd anyag alakjában. A terméket izopropilalkoholból átkristályosítva 62,3 mg (69%) fehér színű szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 103–104 °C.

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 7,41–6,90 (komplex M, 17H); 6,10 (d, 1H, J = 11,7 Hz); 5,90 (dd, 1H, J = 4,5, 9,8 Hz); 5,56 (m, 1H); 5,07 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 4,58 (S, 2H); 3,47 (A–AB, 1H, J = 17,5 Hz); 3,28 (B–AB, 1H, J = 17,5 Hz); 1,41 (dd, 3H, J = 1,7, 7,1 Hz).

^{13}C NMR (90,5 MHz, $CDCl_3$): δ 168,63; 164,28; 161,28; 156,83; 139,42; 139,10; 130,33; 129,80; 129,74; 128,45; 128,28; 128,08; 127,79; 127,81; 127,18; 125,88; 122,37; 114,74; 78,99; 67,06; 58,45; 57,55; 28,50.

6. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-[(4-bróm-fenil-szulfonil)-oxi]-3-cefém-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 3 985 737 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szereplő eljárás módosított változatával állítjuk elő. 0,51 g (0,001 mol) difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-hidroxi-3-cefém-4-karboxilát 5 ml acetonitrillel készített oldatát nitrogén légkörben 0 °C-ra lehűtjük. Ezután hozzáadunk 0,030 g (0,001 mol) nátrium-hidridet (ásványolajjal készített 80%-os szuszpenzió alakjában), ez hidrogénfejlődést eredményez. A reakcióelegyet 5 percen át 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 0,229 g (0,009 mol) 4-bróm-benzolszulfonil-kloridot. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet 19 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután leszűrjük és a szűrletet szénnel derítjük. A szenet, majd az oldószert eltávolítjuk, így habszerű maradékot kapunk. Ezt 1-propanolból kristályosítva 0,398 g (54%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 7,5 (d, 2H); 7,4 (d, 2HO); 7,4–6,9 (m, 16H); 6,79 (s, 1H); 5,9 (dd, 1H); 5,1 (d, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,85 (d, 1H); 3,5 (d, 1H).

7. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-(Z-1-propenil)-3-cefém-4-karboxilát

0,184 g (0,00025 mol) 6. példa szerinti vegyület, 0,103 g (0,0003215 mol) Z-1-propenil-tri-n-butil-sztannán és 0,0064 g (0,000025 mol) 4-bróm-benzolszulfonil-klorid 2,5 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyéhez nitrogén légkörben, szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,006 g (0,000025 mol) palládium(II)-acetátot. A reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegy nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) elemzése egy, a cím szerinti vegyületre utaló csúcsot mutat, a retenciós idő azonos a cím szerinti vegyület hiteles mintájának a retenciós idejével. Ennek a csúcsnak a %-os HPLC területe 21,2%.

8. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-(Z-1-propenil)-3-cefém-4-karboxilát trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(O) katalizátorral

14,6 mg (0,016 mmol, 0,1 egyenérték) trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium 2 ml diklór-metánnal vagy 2 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített oldatát 66,2 mg (0,2 mmol, 1,2 egyenérték) Z-1-propenil-tri-n-butil-sztannánnal kezeljük közömbös légkörben. A keletkező oldathoz ezután egyszerre hozzáadunk 100,0 mg (0,16 mmol, 1,0 egyenérték) difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-[(fluor-szulfonil)-oxi]-3-cefém-4-karboxilátot és a reakció lefolyását nagynyomású folyadékkromatográfiás úton figyeljük. A reakció diklór-metánban 3 óra alatt teljessé válik, 1-metil-2-pirrolidinonban ehhez 8 órára van szükség. A kívánt termék kitermelése HPLC módszerrel meghatározva 98% fölötti, a termék NMR-spektruma 360 MHz értéken mindkét oldószerben összhangban van a megnevezett vegyülettel.

9. példa

Difenil-metil-7-fenoxi-acetamido-3-(Z-1-propenil)-3-cefém-4-karboxilát trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium-(O) katalizátorral

0,175 g (0,00025 mol) 1. példa szerinti vegyület és 0,099 g (0,0003 mol) Z-1-propenil-tri-n-butil-sztannán 1,0 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyéhez nitrogén légkörben szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,014 g (0,000025 mol) trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(O) katalizátort. A reakcióelegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal felhígítjuk és a szerves fázist vízzel kétszer mossuk. Az etil-acetátos oldatot szénnel kezeljük, majd a szenet celiten való átszűréssel eltávolítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így habszerű maradékot kapunk. Ezt szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, így 0,060 g (44%) cím szerinti vegyületet kapunk. A termék NMR-spektruma összhangban van a megnevezett vegyülettel.

10. példa

t-Butil-7-(benzil-oxi-karbonil-amino)-3-fluor-szulfonil-oxi-1-karba(1-deztia)-3-cefém-4-karboxilát

352 mg (0,906 mmol) t-butil-7-(benzil-oxi-karbonil-amino)-3-hidroxi-1-karba(1-deztia)-3-cefém-4-karboxilát és 158 µl (0,906 mmol) diizopropil-etil-amint 5 ml metilén-kloriddal készített oldatához keverés és hűtés (Co_2/aceton fürdő) közben cseppenként hozzáadunk 665 µl (0,906 mmol) 1,36 molos, metilén-kloriddal készített fluor-szulfonsavanhidrid-oldatot. Az elegyet 0,25 órán át –78 °C-on keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keverést 0,25 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk. Ezután az oldatot vízzel háromszor mossuk és nátrium-szulfát fölött megszárítjuk. Az oldószer eltávolítása után viszkózus, gumiszerű anyagot kapunk, ezt 95:5 arányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel kromatografáljuk 20 g SiO_2-n. Így 130 mg (30%-os kitermelés) cím szerinti vegyületet kapunk viszkózus, gumiszerű anyag alakjában. Ezt etil-acetát/hexán elegyéből kristályosítjuk, így 56 mg terméket kapunk színtelen kristályok alakjában. Olvadáspont: 118 °C (bomlás).

Analitikai adatok

^{1}H–NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 7,35 (5H, s); 5,37 (1H, m); 5,22 (12H, m); 5,11 (2H, s); 3,87 (1H, m); 2,65 (2H, m); 2,13 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,53 (9H, s).

Tömegspektrum: (pozitív ion FAB, NOBA) m/z 471 (M+1).

A fenti módon kapott t-butil-7-(benzil-oxi-karbonil-amino)-3-(fluor-szulfonil-oxi)-1-karba(1-deztia)-3-cefém-4-karboxilátot a 8. példában leírt módon, trisz(dibenzilidén-aceton)-palládium jelenlétében Z-1-propenil-tri(n-butil)-sztannánnal reagáltatjuk. Az így kapott t-butil-7-(benzil-oxi-karbonil-amino)-3-(Z-1-propenil)-3-cefém-4-karboxilát NMR spektruma egyezik a vegyület autentikus mintájáéval.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (III) általános képletű cefém-származékok előállítására – ebben a képletben

R^1 jelentése 2–6 szénatomos telítetlen alifás szénhidrogén-csoport, előnyösen 2–6 szénatomos alkenil-csoport;

Q jelentése valamely ismert és a cefalosporinok szintézisében szokásosan alkalmazott amino-védőcsoport, előnyösen fenoxi-acetil- vagy benzil-oxi-acetil-csoport,

P jelentése ismert karboxil-védőcsoport, előnyösen difenil-metil- vagy terc-butil-csoport;

Z jelentése kén- vagy oxigénatom, vagy -CH_2- csoport – *azzal jellemezve,* hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet – ebben a képletben

L jelentése fluor-szulfonil-oxi-, 4-nitro-benzolszulfonil-oxi- vagy 4-bróm-benzolszulfonil-oxi-csoport;

Q, P és Z jelentése egyezik a (III) általános képletnél megadottal –

a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben 1–10 mol% Pd(II)- vagy Pd(O)-katalizátor jelenlétében egy R^1-Sn-(R^2)$_3$ általános képletű szerves sztannánnal – ahol R^1 jelentése egyezik a (III) általános képletnél megadottal, R^2 a szerves sztannán-kapcsoló reagensekben ismert szerves ón-szubsztituens, előnyö-

sen 1–6 szénatomos alkil-, különösen butilcsoport – reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek a képletében R^1 2–6 szénatomos alkenilcsoportot jelent, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében Q és P a fenti jelentésű és L fluor-szulfonil-oxi- csoportot képvisel.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében Q és P a fenti jelentésű és L 4-nitro-benzolszulfinil-oxi-csoportot képvisel.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében Q és P a fenti jelentésű és L 4-bróm-benzolszulfonil-oxi-csoportot képvisel.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy palládium(II)-katalizátorként palládium(II)-acetátot alkalmazunk.

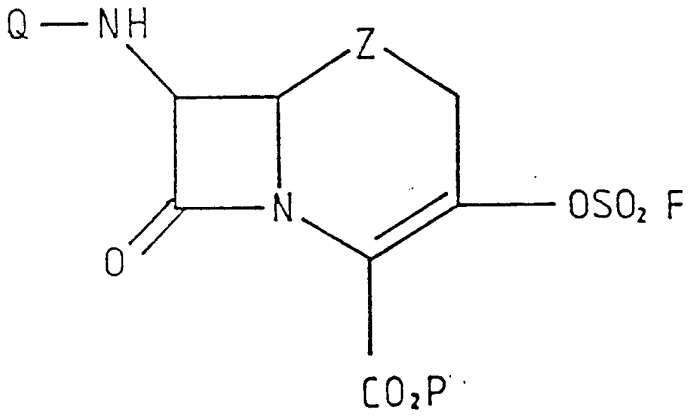
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy palládium(II)-katalizátorként palládium(II)-dikloridot alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy palládium(II)-katalizátorként bisz-(acetonitril)-palládium(II)-dikloridot alkalmazunk.

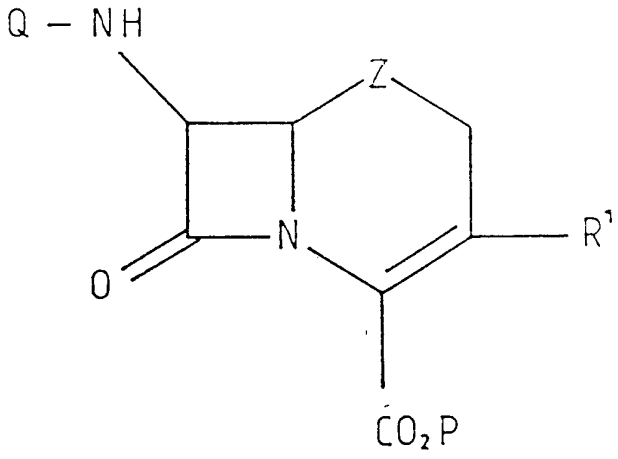
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy szerves sztannánként vinil-tributil-sztannánt, Z-1-propenil-tributil-sztannánt, 2-metil-1-propenil-sztannánt, 1-propinil-tributil-sztannánt vagy (4-metoxi-fenil)-tributil-sztannánt alkalmazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy protonmentes oldószerként 1-metil-2-pirrolidinont, metilén-kloridot vagy acetonitrilt alkalmazunk.

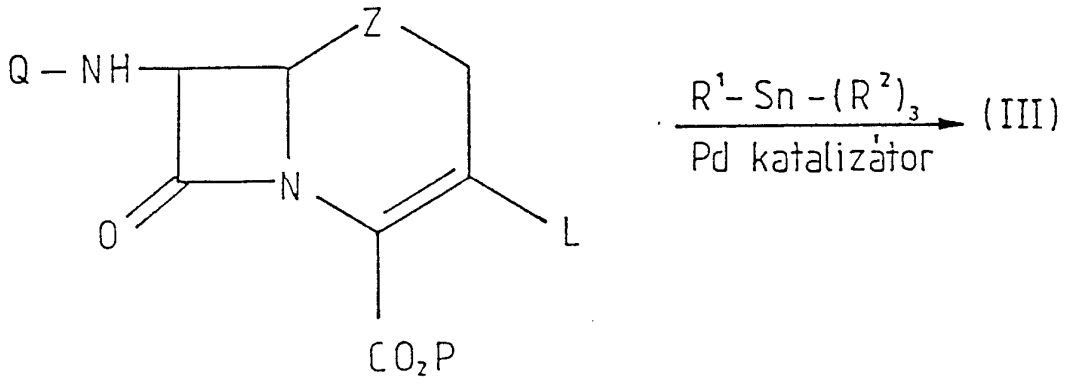
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy Pd(O)-katalizátorként trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládiumot alkalmazunk.



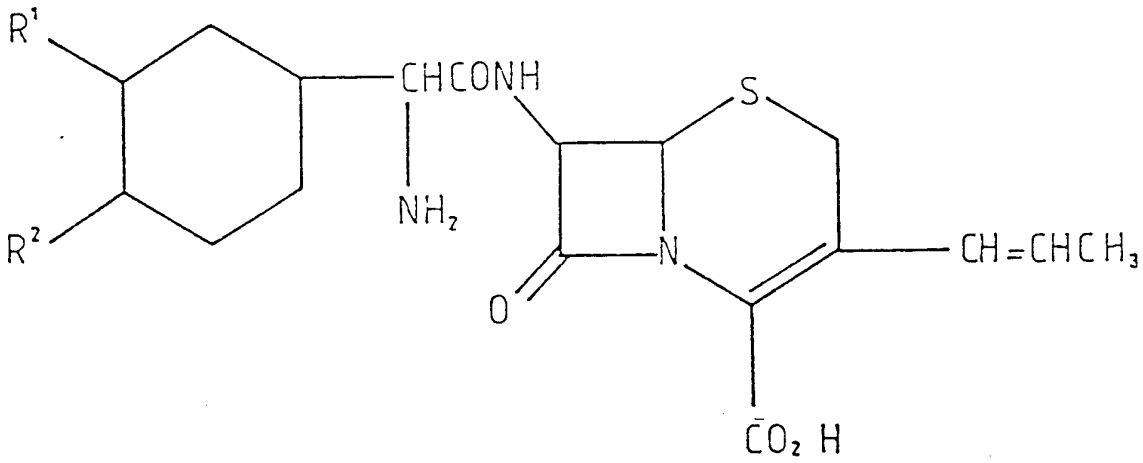
(I)



(III)


Q – NH
Z
N
O
L
CO2P
R1 – Sn – (R2)3
Pd katalizátor
(III)

(IV)


R1
R2
CHCONH
NH2
S
N
O
CH=CHCH3
CO2 H

(V)