

10/92

55.534/SZE

ÖZZETÉTELI
ELDÁNY

60273

K I V O N A T

Eljárás 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállít-
ására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 01. 03.

Elsőbbsége: 1991. 01. 04. (07/638,467),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Eljárás az (I) általános képletű 3-exometilén-
-cefám-szulfoxid-észterek előállítására, ahol az (I) álta-
lános képletben

A jelentése amin-védőcsoport vagy (a) általános
képletű csoport, ahol

R jelentése egy karbonsavból leszá-
maztatható csoport, és

R₁ jelentése karboxil-védőcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállí-
tására a találmány értelmében úgy járnak el, hogy valamely
(II) általános képletű klór-szulfinil-azetidionon-származé-
kot ~~egy~~ semleges oldószerben, vízmentes körülmények között
~~egy~~ Lewis-sav-tipusu Friedel-Crafts-katalizátorral kezelnek
egy nitro-vegyület, egy oxigéntartalmu vegyület és egy teli-
tetlen vegyület jelenlétében.

Allen Annaburina

10/32

55.534/SZE

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

60273

A

ifj. Szendrői Ádám
szabadalmi ügyvéd
az S.B.S. & Co. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1061 Budapest, Delszínház u. 10.
Telefon: 133-3733, Fax: 133-3664

MS205 CO7D501/22
A61k 31/545

Eljárás 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállít-
ására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

BROWN Frank, Jr., WEST LAFAYETTE,
GINAH Francis Orerenyo, INDIANAPOLIS,
WINNEROSKI Leonard Larry, Jr., INDIANAPOLIS,
Indiana, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 01. 03.

Elsőbbsége: 1991. 01. 04. (07/638,467),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A jelen találmány tárgya eljárás bizonyos béta-laktámvázás antibiotikumok előállításához köztitermékként használható vegyületek előállítására. Részletebben, a találmány tárgya javított eljárás 7-(helyettesített amino)-3-exometilén-cefám-észter-szulfoxidok előállítására.

A 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észtereket azal az önmagában ismert, kétlépéses eljárással állítjuk elő, amely abban áll, hogy először egy penicillin-szulfoxid-észtert egy klór-szulfinil-azetidinonná alakítunk, majd ezután ez utóbbit gyűrűbe zárjuk, és így egy 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észtert állítunk elő. A penicillin-szulfoxid-észtert egy N-klór-halogénezőszer segítségével alakítjuk át a köztitermékként használt klór-szulfinil-azetidinonná, amint ezt Kukolja a 4,165,315 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti. A köztitermékként alkalmazott 4-klór-szulfinil-azetidinonokat Kukolja a 4,081,440 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti és igényli. Chou a 4,075,203 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti a 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállításának azon útját, amelynek során az első lépésben a penicillin-szulfoxid-észtert az N-klór-halogénezőszerszel, egy alkilén-oxid és kalcium-oxid jelenlétében alakítják át a 4-klór-szulfinil-azetidinonná. Chou később, a 4,289,695 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti a 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállítására szolgáló, javított eljárását, amelynek első lépésében savmegkötőszerként egy térhálós polivinil-piridin-polimert használnak.

Kukolja a 4,052,387 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti a 4-klór-szulfinil-azetidionok azon gyűrűzárási reakcióját, amelyhez egy Lewis-sav típusu, Friedel-Crafts-katalizátort; egy Brönsted-féle protikus sav típusu Friedel-Crafts-katalizátort; vagy pedig egy metatetikus (atomátadás révén létrejött) kationképző ágenst használtak. Ezt követően Chou a 4,190,724 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti és igényel egy olyan, javított eljárást, amely abban áll, hogy a 4-klór-szulfinil-azetidionnak a Kukolja által leírt, Friedel-Crafts-katalizátor segítségével elvégzett gyűrűzárását oxigéntartalmu vegyületek, például éterek, ketonok vagy foszfin-oxidok jelenlétében végzik. Copp és munkatársai a 4,950,753 számú amerikai szabadalmi leírásban (amelyre itt utalunk) ismerteti a Kukolja-féle eljárás egy további, olyan javított változatát, amely abban áll, hogy a Friedel-Crafts gyűrűzárást a Chou által bevezetett, oxigéntartalmu vegyület, valamint egy telítetlen vegyület, például egy alkén jelenlétében végzik, ilyen alkének például az 1- vagy 2-hexén, egy nem-konjugált alkadién, mint például egy 1,4-hexadién, egy cikloalkén, mint például ciklohexén, egy allén, vagy egy nem-konjugált cikloalkadién, mint például az 1,4-ciklohexadién. A jelen találmány tárgya a Kukolja-féle eljárás egy tovább javított változata, amely abban áll, hogy a Friedel-Crafts gyűrűzárást egy nitro-vegyület, például nitro-metán, nitro-benzol, nitro-etán vagy nitro-propán jelenlétében hajtjuk végre.

A RAJZOK LEIRÁSA

Az 1. ábra a 4-klór-szulfinil-azetidinonoknak különböző reakciókörülmények között végrehajtott gyűrűzárási reakciósebességeit szemlélteti.

A 2. ábra az 1. ábrán bemutatott reakciósebességek relatív nagyságát mutatja be.

A jelen találmány szerinti eljárás során egy klór-szulfinil-azetidinont egy semleges oldószerben, egy nitro-vegyület jelenlétében egy Lewis-sav-típusu, olyan Friedel-Crafts-katalizátorral reagáltatunk, amely komplexet képez a klór-szulfinil-azetidinonnal. A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változatában a Friedel-Crafts-katalizátor ón(IV)-klorid, a nitro-vegyület nitro-metán, és a reakciót egy oxigéntartalmu vegyület, például egy éter, keton vagy foszfin-oxid, valamint egy alkén, cikloalkén, allén vagy ciklodién jelenlétében hajtjuk végre. A terméket, a 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észtert magasabb hozammal, általában körülbelül 2 - 4 %-kal magasabb hozammal különíthetjük el, mint a korábban leírt eljárásokban, továbbá a reakciósebesség is nagyobb.

A jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletü, ahol

A jelentése egy amin-védőcsoport vagy egy (a) általános képletü csoport, ahol

R jelentése egy RCOOH általános képletü karbonsavból leszármaztatható csoport, és

R_1 jelentése egy karboxil-védőcsoport,

3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállítására, amely abban áll, hogy egy (II) általános képletű klór-szulfínil-azetidinont lényegében vizmentes körülmények között az (I) általános képletű vegyületek kialakításához szükséges ideig és hőmérsékleten egy Lewis-sav-tipusu, Friedel-Crafts-katalizátorral és egy nitro-vegyülettel kezelünk, és ezáltal gyűrűbe zárunk.

Az "egy karbonsavból leszármaztatható csoport" kifejezés olyan, önmagában ismert oldalláncokat jelent, amelyeket a cefalosporinok és karba-cefalosporinok kémiájában a 7-es helyzetben alkalmaznak, továbbá amelyeket a penicillinek kémiájában a 6-os helyzetben alkalmaznak. Az ilyen oldalláncokat általában az 1 - 20 szénatomot tartalmazó karbonsavakból származtathatjuk le, ilyenek például azon csoportok, ahol

R jelentése hidrogénatom,
1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, cianocsoporttal, karboxilcsoporttal, halogénatommal vagy aminocsoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicssoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport vagy trifluor-metil-tio-csoport;
naftilcsoport, fenilcsoport vagy egy (b) általános képletű helyettesített fenilcsoport, ahol

a és a' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom,

hidroxilcsoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicssoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicssoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-csoport, aminocsoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkanoil-amino-csoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil-amino-csoport, karboxilcsoport, karbamoilcsoport, hidroximetil-csoport, amino-metil-csoport, karboxi-metil-csoport, 1-4 szénatomot tartalmazó halogén-alkil-csoport vagy 1-4 szénatomot tartalmazó perhalogén-alkil-csoport; vagy

(c) általános képletű csoport, ahol

a és a' jelentése a fenti,

Z jelentése oxigénatom vagy kénatom,
és

m jelentése 0 vagy 1;

(d) általános képletű csoport, ahol

R_3 jelentése ^Pnátilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport, benzo-tienilcsoport, benzo-amino-tiazolil-csoport, benzofurilcsoport, piridilcsoport, 4-piridil-tio-csoport, pirimidilcsoport, piridazilcsoport, indolilcsoport, pirazolilcsoport, imidazolilcsoport,

triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, oxazolilcsoport, tiazolilcsoport, oxadiazolilcsoport vagy tiadiazolilcsoport, ahol ezen arilcsoportok aminocsoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal, fenilcsoporttal, helyettesített fenilcsoporttal vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil-amino-csoporttal helyettesítettek lehetnek;

(e) általános képletű csoport, ahol

R_4 jelentése ciklohexa-1,4-dienil-csoport, fenilcsoport vagy (b) általános képletű helyettesített fenilcsoport, ahol

a és a' jelentése a fenti, vagy pedig

R_4 jelentése valamely, az R_3 jelentésére fent megadott csoport, és

Q jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomot tartalmazó alkanoiloxilcsoport, karboxilcsoport, szulfocsoport, aminocsoport, szulfo-amino-csoport vagy (f) általános képletű helyettesített aminocsoport, ahol

R^X jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R^Y jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó

alkilcsoport, furilcsoport, tienil-
csoport, fenilcsoport, halogén-fe-
nil-csoport, nitro-fenil-csoport,
sztirilcsoport, halogén-sztiril-cso-
port, nitro-sztiril-csoport vagy

(g) általános képletű cso-

port, ahol

R^X jelentése a fenti, és

R^Z jelentése hidrogénatom, 1-3 szénato-
mot tartalmazó alkil-szulfonil-csoport,
1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport
vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alka-
noilcsoport; vagy

Q jelentése (h) általános képletű he-
lyettesített aminocsoport, ahol

R^Z jelentése a fenti, és

q jelentése 2 vagy 3; vagy

Q jelentése (i) általános képletű he-
lyettesített aminocsoport; vagy

Q jelentése (j) általános képletű benz-
amidocsoport, ahol

X jelentése 1, 2 vagy 3; vagy

Q jelentése piridonilcsoport vagy (k)
általános képletű, hidroxilcsoporttal
helyettesített piridonil-karbonil-
-amino-csoport, ahol

R^X jelentése a fenti; vagy

- Q jelentése (l) általános képletű
piridil-karbonil-amino-csoport, amely
adott esetben 1-4 szénatomot tartal-
mazó alkilcsoporttal, aminocsoporttal,
karboxilcsoporttal, hidroxilcsoporttal
és/vagy halogénatommal helyettesített
lehet; vagy
- Q jelentése (m) vagy (n) általános kép-
letű imidazolilcsoport vagy pirazolil-
csoport, amelyek bármelyike adott eset-
ben 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-
csoporttal, karboxilcsoporttal, amino-
csoporttal és/vagy halogénatommal he-
lyettesített lehet; vagy
- Q jelentése (o) vagy (p) általános kép-
letű benzpiridazin-4-on-il-csoport vagy
ennek tautomerje, ahol
- R^x jelentése a fenti, és
- t jelentése 1, 2 vagy 3; vagy
- Q jelentése (q) képletű benzpiranonil-
csoport; vagy
- R jelentése (r), (s) vagy (t) általános képletű
csoport, ahol
- R_5 jelentése valamely, az R_3 vagy R_4 jelenté-
sére a fentiekben megadott csoport,
- R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
és
- R_6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomot
tartalmazó alkilcsoport, 1-4 szénatomot

tartalmazó, halogénezett alkilcsoport,
vagy (u) általános képletű, karboxilcso-
porttal vagy származékával helyettesített
alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport, ahol
b és b' jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot
tartalmazó alkilcsoport,

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3; vagy

b és b' együttes jelentése, azzal a szén-
atommal együtt, amelyhez kapcsolód-
nak, egy 3-6-tagu karbociklusos
gyűrű, és

R₇ jelentése hidroxilcsoport, amino-
csoport, 1-4 szénatomot tartalmazó
alkil-amino-csoport vagy di-(1-4
szénatomot tartalmazó alkil)-amino-
-csoport; vagy

R₆ jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó
alkilcsoport, amelyhez helyettesítő-
ként fenilcsoport vagy egy vagy két,
egymásközt azonos, vagy egymástól el-
térő csoporttal, például 1-4 szénato-
mot tartalmazó alkilcsoporttal, hidr-
oxilcsoporttal, halogénatommal, karboxil-
csoporttal vagy védett karboxilcsoport-
tal helyettesített fenilcsoport kap-
csolódik; vagy

R₆ jelentése aminocsoporttal vagy védett
aminocsoporttal helyettesített és

- 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; vagy
- R_6 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport; vagy
- R_6 jelentése (v) általános képletű gyűrűs laktámcs csoport, ahol
- v jelentése 2, 3 vagy 4, és
- R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; vagy
- R_6 jelentése (d) általános képletű aril-metil-csoport, ahol
- R_3 jelentése a fenti.

A jelen leírásban a "karboxil-védőcsoport" a karbonsavaknak olyan észter-származékait jelenti, amelyeket szokásosan alkalmaznak egy karboxilcsoport védésére vagy lekötésére, arra az időre, míg a vegyület más funkciós csoportjain bizonyos reakciókat elvégeznek. A karboxilcsoport ilyen védőcsoportjai például a 4-nitro-benzil-csoport, 4-metil-benzil-csoport, 3,4-dimetoxi-benzil-csoport, 2,4-dimetoxi-benzil-csoport, 2,4,6-trimetoxi-benzil-csoport, 2,4,6-trimetil-benzil-csoport, pentametil-benzil-csoport, 3,4-metiléndioxi-benzil-csoport, benzhidrilcsoport, 4,4'-dimetoxi-benzhidril-csoport, 2,2',4,4'-tetrametoxi-benzhidril-csoport, tercier-butyl-csoport, tercier-amil-csoport, tritil-csoport, 4-metoxi-tritil-csoport, 4,4'-dimetoxi-tritil-csoport, 4,4',4"-trimetoxi-tritil-csoport, 2-fenil-2-propil-csoport, trimetil-szilil-csoport, tercier-butyl-dimetil-

-szilil-csoport, fenacilcsoport, 2,2,2-triklór-etil-csoport, béta-/di(n-butyl)-metil-szilil/-etil-csoport, p-toluol-szulfonil-etil-csoport, p-nitro-benzil-szulfonil-etil-csoport, allilcsoport, cinnamilcsoport, 1-(trimetil-szilil-metil)-1-propén-3-il-csoport és más, hasonló. Nincs döntő jelentősége annak, hogy milyen karboxil-védőcsoportot alkalmazunk, mindaddig, míg a származékká alakított karbonsav kellően stabil a gyűrűrendszer más helyzeteiben ezután elvégzett reakció(k) körülményei között, valamint, ha a szintézis megfelelő pontján úgy lehet eltávolítani, hogy eközben a molekula többi része ne szenvedjen károsodást. Előnyös karboxil-védőcsoport az allilcsoport. Az azetidinon karboxil-csoportjának védelésére használhatunk más, hasonló, olyan karboxil-védőcsoportokat is, amelyeket szokásosan alkalmaznak a cefalosporinok, penicillinek és a peptidek kémiájában. E csoportok további példáit írta le E. Haslam a "Protective Groups in Organic Chemistry" (Védőcsoportok a szerves kémiában) című mű 5. fejezetében (szerkesztette: J.G.W. McOmie, Plenum Press, New York, N. Y., 1973), valamint T. W. Greene a "Protective Groups in Organic Synthesis" (Védőcsoportok a szerves kémiai szintézisben) című mű 5. fejezetében (John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981). A fentiekkel összefüggő "Védett karboxilcsoport" kifejezés azt jelenti, hogy egy karboxilcsoport valamely fent említett karboxil-védőcsoporttal helyettesített formában van jelen.

Az "amin-védőcsoport" kifejezés az aminocsoport olyan helyettesítőit jelenti, amelyet szokásosan alkalmaznak

az aminocsoport lekötésére vagy megvédésére arra az időre, míg a vegyület más funkciós csoportjain reakciókat végzünk. Ilyen amin-védőcsoportok például a formilcsoport, tritilcsoport és a ftálimidocsoport. E kifejezés magában foglal más, a cefalosporinok, penicillinek és peptidek kémiájában használatos, hasonló amin-védőcsoportokat is. A fenti kifejezés jelentéskörébe tartozó további példákat ír le J. W. Barton a "Protective Groups in Organic Chemistry" (Védőcsoportok a szerves kémiában), című mű 2. fejezetében (szerkesztette: J. G. W. McOmie, Plenum Press, New York, N. Y., 1973), valamint T. W. Greene a "Protective Groups in Organic Synthesis" (Védőcsoportok a szerves kémiai szintézisben) című mű 7. fejezetében (John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981). Az ezzel kapcsolatos "védett aminocsoport" kifejezés azt jelenti, hogy egy aminocsoport valamely, a fentiekben tárgyalt amin-védőcsoporttal helyettesített formában van jelen.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes csoportjainak fenti meghatározásaiban az 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet valamely egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, mint például metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, tercier-butil-csoport, n-pentil-csoport, n-hexil-csoport, 3-metil-pentil-csoport és más, hasonló alkilcsoportok;

a cianocsoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például ciano-metil-csoport, ciano-etil-csoport, 4-ciano-butil-csoport és más, hasonló;

a karboxilcsoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot

tartalmazó alkilcsoport lehet például karboxi-metil-csoport, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karboxi-propil-csoport, 4-karboxi-butyl-csoport, 5-karboxi-pentil-csoport és más, hasonlók; a halogénatommal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például klór-metil-csoport, bróm-metil-csoport, 2-klór-etil-csoport, 1-bróm-etil-csoport, 4-klór-butyl-csoport, 4-bróm-pentil-csoport, 6-klór-hexil-csoport, 4-fluor-butyl-csoport, 3-fluor-propil-csoport, fluor-metil-csoport és más, hasonlók;

az aminocsoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például 2-amino-etil-csoport, amino-metil-csoport, 3-amino-propil-csoport vagy 4-amino-butyl-csoport;

az 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például metoxi-metil-csoport, 2-metoxi-etil-csoport, 2-etoxi-etil-csoport, etoxi-metil-csoport, 3-propoxi-propil-csoport, 3-etoxi-butyl-csoport, 4-tercier-butoxi-butyl-csoport, 3-metoxi-pentil-csoport, 6-metoxi-hexil-csoport és más, hasonlók;

az 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-csoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például metil-tio-metil-csoport, 2-metil-tio-etil-csoport, 2-etil-tio-propil-csoport, 4-metil-tio-butyl-csoport, 5-etil-tio-hexil-csoport, 3-tercier-butyl-tio-propil-csoport és más, hasonlók;

a trifluor-metil-csoporttal helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például 2,2,2-trifluor-etil-csoport, 3,3,3-trifluor-propil-csoport,

4,4,4-trifluor-butil-csoport és más, hasonló; és
a trifluor-metil-tio-csoporttal helyettesített és 1-6
szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet például trifluor-
-metil-tio-metil-csoport, 2-trifluor-metil-tio-etil-csoport,
2-trifluor-metil-tio-propil-csoport, 4-trifluor-metil-tio-
-butil-csoport, 5-trifluor-metil-tio-hexil-csoport és más,
hasonló, helyettesített és 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-
csoportok.

Ha az (I) általános képletben

A jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
R jelentése helyettesített fenilcsoport,
ahol a helyettesítők a és a' csopor-
tok,

akkor egy ilyen R csoport lehet például 4-klór-fenil-csoport,
3-bróm-fenil-csoport, 2-fluor-fenil-csoport, 2,4-diklór-fe-
nil-csoport vagy 3,5-diklór-fenil-csoport;

egy hidroxifenil-csoport, mint például 2-hidroxifenil-cso-
port, 3-hidroxifenil-csoport, 4-hidroxifenil-csoport, 2,4-
-dihidroxifenil-csoport vagy 3,4-dihidroxifenil-cso-
port;

egy alkoxifenil-csoport, mint például 2,6-dimetoxifenil-
-csoport, 4-metoxifenil-csoport, 3-etoxifenil-csoport,
3,4-dimetoxifenil-csoport, 4-tercier-butoxifenil-csoport,
4-metoxi-3-etoxifenil-csoport vagy 4-(n-propoxi)-fenil-
-csoport;

egy alkanoiloxifenil-csoport, mint például 2-acetoxifenil-
-csoport, 4-propionoxifenil-csoport, 4-formiloxifenil-csoport,

4-acetoxi-fenil-csoport, 3-butiriloxi-fenil-csoport vagy
3-acetoxi-fenil-csoport;

egy alkil-fenil-csoport, mint például 4-metil-fenil-csoport,
2-metil-fenil-csoport, 2,4-dimetil-fenil-csoport, 3-tercier-
-butil-fenil-csoport, 4-etil-fenil-csoport, 4-etil-3-metil-
-fenil-csoport vagy 3,5-dimetil-fenil-csoport;

egy alkil-tio-fenil-csoport, például 4-metil-tio-fenil-cso-
port, 3-(n-butil-tio)-fenil-csoport, 2-etil-tio-fenil-cso-
port, 3,4-dimetil-tio-fenil-csoport vagy 3-(n-propil-tio)-
-fenil-csoport;

egy amino-fenil-csoport, mint például 2-amino-fenil-csoport,
4-amino-fenil-csoport, 3,5-diamino-fenil-csoport vagy 3-amino-
-fenil-csoport;

egy alkanoil-amino-fenil-csoport, mint például 2-acetil-ami-
no-fenil-csoport, 4-acetil-amino-fenil-csoport, 3-propionil-
-amino-fenil-csoport vagy 4-butilil-amino-fenil-csoport;

egy alkil-szulfonil-amino-fenil-csoport, mint például 3-me-
til-szulfonil-amino-fenil-csoport, 4-metil-szulfonil-amino-
-fenil-csoport, 3,5-di(metil-szulfonil-amino)-fenil-csoport,
4-(n-butil-szulfonil-amino)-fenil-csoport vagy 3-etil-szulfo-
nil-amino-fenil-csoport;

egy karboxi-fenil-csoport, mint például 2-, 3- vagy 4-karboxi-
-fenil-csoport, 3,4-dikarboxi-fenil-csoport vagy 2,4-dikarboxi-
-fenil-csoport;

egy karbamoil-fenil-csoport, mint például 2-karbamoil-fenil-
-csoport, 2,4-dikarbamoilfenil-csoport vagy 4-karbamoil-fe-
nil-csoport;

egy hidroximetil-fenil-csoport, mint például 4-hidroximetil-fenil-csoport vagy 2-hidroximetil-fenil-csoport;
egy aminometil-fenil-csoport, mint például 2-aminometil-fenil-csoport vagy 3-aminometil-fenil-csoport; vagy
egy karboxi-alkil-fenil-csoport, mint például 2-karboximetil-fenil-csoport, 4-karboximetil-fenil-csoport vagy 3,4-dikarboximetil-fenil-csoport;

továbbá a különböző helyettesítő csoportokat viselő, helyettesített fenilcsoportok, mint például a 4-klór-3-metil-fenil-csoport, 4-fluor-3-hidroxifenil-csoport, 3,5-diklór-4-hidroxifenil-csoport, 4-hidroxil-3-klór-fenil-csoport, 4-hidroxil-3-metil-fenil-csoport, 4-etil-3-hidroxifenil-csoport, 4-metoxil-3-hidroxifenil-csoport, 4-tercierbutoxil-2-hidroxifenil-csoport, 4-acetil-amino-3-metoxifenil-csoport, 3-amino-4-etil-fenil-csoport, 2-aminometil-4-klór-fenil-csoport, 2-hidroximetil-3-metoxifenil-csoport, 2-hidroximetil-4-fluor-fenil-csoport, 2-acetoxil-4-amino-fenil-csoport, 4-acetoxil-3-metoxifenil-csoport, 3-izopropil-tio-4-klór-fenil-csoport, 2-metil-tio-4-hidroximetil-fenil-csoport, 4-karboxil-3-hidroxifenil-csoport, 4-etoxil-3-hidroxifenil-csoport, 4-metil-szulfonil-amino-2-karboxifenil-csoport, 4-amino-3-klór-fenil-csoport vagy 2-karboximetil-4-hidroxifenil-csoport.

Ha R jelentése helyettesített fenilcsoport, és a vagy a' jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó halogén-alkil-csoport vagy 1-4 szénatomot tartalmazó perhalogén-alkil-csoport,

akkor egy ilyen helyettesítő csoport lehet például klór-metil-csoport, jód-metil-csoport, triklór-metil-csoport, triklór-etil-csoport, 2-bróm-2-metil-propil-csoport, klór-propil-csoport vagy fluor-metil-csoport.

Az R helyén szereplő (c) általános képletű csoport, ahol

m jelentése 0,

lehet például fenil-acetil-csoport, 4-hidroxi-fenil-acetil-csoport, 4-klór-fenil-acetil-csoport, 3,4-diklór-fenil-acetil-csoport, 4-metoxi-fenil-acetil-csoport, 3-etoxi-fenil-acetil-csoport, 2-amino-metil-fenil-acetil-csoport, 3-karboxi-fenil-acetil-csoport, 4-acetoxi-fenil-acetil-csoport, 3-amino-fenil-acetil-csoport vagy 4-acetil-amino-fenil-acetil-csoport *része*.

Egy (c) általános képletű csoport, ahol

m jelentése 1, és

Z jelentése oxigénatom,

lehet például fenoxi-acetil-csoport, 4-klór-fenoxi-acetil-csoport, 4-fluor-fenoxi-acetil-csoport, 3-amino-fenoxi-acetil-csoport, 3-hidroxi-fenoxi-acetil-csoport, 2-metoxi-fenoxi-acetil-csoport, 2-metil-tio-fenoxi-acetil-csoport, 4-acetil-amino-fenoxi-acetil-csoport, 3,4-dimetil-fenoxi-acetil-csoport vagy 3-hidroxi-metil-fenoxi-acetil-csoport *része*.

Egy (c) általános képletű csoport, ahol

m jelentése 1, és

Z jelentése kénatom,

lehet például fenil-tio-acetil-csoport, 4-klór-fenil-tio-acetil-csoport, 3,4-diklór-fenil-tio-acetil-csoport,

2-fluor-fenil-tio-acetil-csoport, 3-hidroxi-fenil-tio-acetil-csoport vagy 4-etoxi-fenil-tio-acetil-csoport része.

Ha R jelentése (d) általános képletű csoport, ahol

R_3 jelentése arilcsoport, akkor R jelentése lehet például naftil-acetil-csoport, 2-tienil-acetil-csoport, 3-tienil-acetil-csoport, 2-furil-acetil-csoport, 2-benzotienil-acetil-csoport, 2-benzofuril-acetil-csoport, indol-2-il-acetil-csoport, 1H-tetrazol-1-il-acetil-csoport, oxazol-2-il-acetil-csoport, oxazol-4-il-acetil-csoport, tiazol-4-il-acetil-csoport, 2-amino-tiazol-4-il-acetil-csoport, 1,3,4-oxadiazol-2-il-acetil-csoport, 1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil-csoport, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil-csoport vagy benzoaminotiazolilcsoport, ahol az ilyen arilcsoportok adott esetben aminocsoporttal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal és/vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal helyettesítettek lehetnek.

Abban az esetben, ha

R jelentése (e) általános képletű csoport, ahol

Q jelentése aminocsoport, karboxilcsoport, hidroxilcsoport vagy szulfocsoport,

akkor az (a) általános képletű csoport lehet például 2-karboxi-2-fenil-acetil-csoport, 2-karboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil-csoport, 2-amino-2-fenil-acetil-csoport, 2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil-csoport, 2-amino-2-(3-klór-4-hidroxi-fenil)-acetil-csoport, 2-amino-2-(ciklohexa-1,4-dién-

-1-il)-acetyl-csoport, 2-hidroxi-2-fenil-acetyl-csoport, 2-formiloxi-2-fenil-acetyl-csoport, 2-szulfo-2-fenil-acetyl-csoport, 2-szulfo-2-(4-metil-fenil)-acetyl-csoport, 2-acetoxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetyl-csoport, 2-amino-2-(2-tienil)-acetyl-csoport, 2-amino-2-(3-benzotienil)-acetyl-csoport, 2-amino-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetyl-csoport, 2-hidroxi-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetyl-csoport, 2-amino-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetyl-csoport, 2-karboxi-2-(2-tienil)-acetyl-csoport, 2-karboxi-2-(2-benzotienil)-acetyl-csoport vagy 2-hidroxi-2-(2-benzofuril)-acetyl-csoport;

továbbá, ha Q jelentése (f) általános képletű helyettesített aminocsoport, akkor az ilyen csoportokat tartalmazó (a) általános képletű acilcsoport lehet például 2-(N-metil-N-benzoil-karbamoil-amino)-2-fenil-acetyl-csoport, 2-(N-metil-N-cinnamoil-karbamoil-amino)-2-(2-furil)-acetyl-csoport, 2-(N,N-dimetil-karbamoil-ureido)-2-(4-klór-fenil)-acetyl-csoport, 2-/N-metil-N-(2-klór-cinnamoil)-karbamoil-amino/-2-(2-tienil)-acetyl-csoport vagy 2-(N-etil-N-acetyl-karbamoil-amino)-2-(4-hidroxi-fenil)-acetyl-csoport;

ha Q jelentése (h) általános képletű helyettesített aminocsoport, akkor az (a) általános képletű csoport lehet például 2-/(3-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-karbonil-amino/-2-fenil-acetyl-csoport, 2-/(3-acetyl-imidazolidin-2-on-1-il)-karbonil-amino/-2-fenil-acetyl-csoport, 2-/(3-metil-szulfonyl-imidazolidin-2-on-1-il)-2-(2-tienil)-acetyl-csoport vagy 2-/(3-acetyl-hexahidro-pirimidin-2-on-1-il)-karbonil-amino/-2-fenil-acetyl-csoport;

és ha Q jelentése (j) általános képletű, hidroxilcsoporttal (vagy hidroxilcsoportokkal) helyettesített benzamidocsoport, akkor az (a) általános képletű csoport lehet például 2-(2,4-dihidroxibenzamido)-2-fenil-acetil-csoport, 2-(4-hidroxibenzamido)-2-(4-hidroxifenil)-acetil-csoport, 2-(3,4-dihidroxibenzamido)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-csoport, 2-(3,5-dihidroxibenzamido)-2-(3-tienil)-acetil-csoport vagy 2-(2-hidroxibenzamido)-2-(2-benzofuril)-acetil-csoport.

Ha Q jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített piridin-karbonil-amino-csoport, akkor e csoport lehet például 2-hidroxipiridin-4-on-6-il-karbonil-amino-csoport vagy 3-hidroxipiridin-4-on-6-il-karbonil-amino-csoport.

Ha Q jelentése piridil-karbonil-amino-csoport, akkor e csoport lehet például piridin-3-il-karbonil-amino-csoport, 4-amino-piridin-3-il-karbonil-amino-csoport, 5-klór-piridin-2-il-karbonil-amino-csoport, 3-karboxipiridin-4-il-karbonil-amino-csoport vagy 4-amino-piridin-2-il-karbonil-amino-csoport.

Ha Q jelentése valamely, a fentiekben meghatározott, imidazolgyűrűt vagy pirazolgyűrűt tartalmazó csoport, akkor e csoport lehet például 2-amino-imidazol-4-il-karbonil-amino-csoport, 5-karboxi-2-metil-imidazol-4-il-karbonil-amino-csoport, 5-karboxipirazol-3-il-karbonil-amino-csoport, 3-amino-pirazol-4-il-karbonil-amino-csoport vagy 4-hidroxipirazol-5-il-karbonil-amino-csoport.

Ha Q jelentése benzpiridazin-4-on-3-il-karbonil-
-amino-csoport,

akkor e csoport jelentése lehet például (x) vagy (y) képletű
csoport.

Ha R jelentése (r) vagy (s) általános képletű,
ketocsoportot vagy oximinocsoportot tartalmazó csoport,
akkor egy ketocsoportot tartalmazó (a) általános képletű
csoport lehet például 2-oxo-2-fenil-acetil-csoport, 2-oxo-
-2-(2-tienil)-acetil-csoport, 2-oxo-2-(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetil-csoport; illetve az oximinocsoportot tartalmazó (a)
általános képletű csoport lehet például 2-fenil-2-metoxi-
-imino-acetil-csoport, 2-(2-tienil)-2-etoxi-imino-acetil-
-csoport, 2-(2-furil)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, 2-(2-
-benzotienil)-2-karboxi-metoxi-imino-acetil-csoport, 2-(2-
-tienil)-2-(2-karboxi-etoxi)-imino-acetil-csoport, 2-(2-ami-
no-1,2,4-tiadiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, 2-(2-
-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, 2-(2-klór-
-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, 2-(2-amino-tia-
zol-4-il)-2-(2-karboxi-2-propil)-oxi-imino-acetil-csoport,
2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karbamoil-2-propil)-oxi-imino-
-acetil-csoport, 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metoxi-
-imino-acetil-csoport, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(pirroli-
din-2-on-il)-oxi-imino-acetil-csoport, 2-(2-amino-tiazol-4-
-il)-2-(1-metil-pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-acetil-csoport,
2-fenil-2-(pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-acetil-csoport,
2-(2-amino-oxazol-4-il)-2-(1-etil-pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-
-imino-acetil-csoport, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(1-etil-
-piperidin-2-on-3-il)-2-oxi-imino-acetil-csoport vagy

2-(2-furil)-2-(pirrolidin-2-on-3-il)-oxi-imino-acetil-csoport.

Az R helyén (t) általános képletű csoportokat tartalmazó csoportokra ír le példákat Hamashima a 4,634,617 számú amerikai szabadalmi leírásban, amelyre itt utalunk. E csoportokon belül

- R_{12} jelentése például hidrogénatom,
- R_5 jelentése például fenilcsoport, furilcsoport, tienilcsoport, oxazolilcsoport, izoxazolilcsoport, adott esetben védett amino-izoxazolil-csoport, tiazolilcsoport, adott esetben védett aminotiazolil-csoport, tiadiazolilcsoport vagy aminotiazolil-csoport, és
- R_6 jelentése például 1-3 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, és különösen metilén-csoport.

Ha R_6 jelentése fenilcsoporttal vagy helyettesített fenilcsoporttal helyettesített és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

akkor egy ilyen csoport lehet például benzilcsoport, 4-hidroxibenzil-csoport, 4-klór-benzil-csoport, 3-karboxi-benzil-csoport, 3-klór-4-hidroxibenzil-csoport, 2-fenil-etil-csoport, 1-fenil-etil-csoport, 3-fenil-propil-csoport, 4-hidroxil-2-fenil-propil-csoport, 3-fenil-butyl-csoport és más, hasonló fenil-alkil-csoportok.

Ha R_6 jelentése aminocsoporttal vagy védett aminocsoporttal helyettesített és 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

akkor egy ilyen csoport lehet például 2-amino-etil-csoport,

3-amino-propil-csoport, 4-amino-butyl-csoport, 2-amino-propil-csoport, valamint más, hasonló, olyan csoportok, ahol az amincsoport valamely amin-védőcsoporttal védett formában van jelen.

Ha R_6 jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport,

akkor egy ilyen csoport lehet például allilcsoport, butén-2-il-csoport, butén-3-il-csoport, butén-1-il-csoport és más, hasonló.

A Lewis-sav típusu katalizátorokat az jellemzi, hogy van egy szabad elektronpályájuk, amelyre fel tudják venni egy Lewis-bázis típusu vegyület hozzáférhető elektronpárját, mégpedig akár egy magányos elektronpárt, mint amilyen az oxigénatomon, kénatomon vagy egy halogénatomon van, akár egy pi-pályán levő elektronpárt, és így kovalens kötés alakul ki. Alkalmas Lewis-sav típusu, fémtartalmu katalizátorok például az alumínium-klorid, ón(VI)-klorid, ón(IV)-bromid, cink-klorid, cink-bromid, antimon-pentaklorid, titán-tetraklorid, vas(III)-klorid, gallium-triklorid, cirkónium-tetraklorid, higany(II)-klorid, króm-triklorid és más, hasonló, fémhalogenid típusu vegyületek, amelyeknek Friedel-Crafts típusu katalitikus hatásuk van. Előnyös ilyen katalizátorok például az ón(IV)-klorid, cirkónium-tetraklorid és a titán-tetraklorid. Különösen előnyös az ón(IV)-klorid. Az alkalmazott katalizátor mennyisége a (II) általános képletű szulfinil-kloridra számítva körülbelül 1,0 mól és 3 mól között van.

A nitrovegyületek lehetnek például 1-6 szénatomot tartalmazó nitro-alkánok vagy nitrocsoporttal helyettesített aromás vegyületek, ilyenek például a nitro-metán, nitro-etán, 1-nitro-propán, 2-nitro-propán, p-nitro-toluol, alfa-nitro-toluol és a nitro-benzol. Előnyösek a nitro-metán, 1-nitro-propán, nitro-etán és a nitro-benzol. Különösen előnyös a nitro-metán. Az alkalmazott nitro-vegyület mennyisége a (II) általános képletű szulfinil-kloridra számítva előnyösen körülbelül 1 mól és körülbelül 4 mól között van.

A jelen találmány szerinti eljárásban használt (II) általános képletű 4-klór-szulfinil-azetidinonok ismert vegyületek, amelyeket Kukolja a 4,081,440 számú amerikai szabadalmi leírásban ismertet, e leírásra itt utalunk. A jelen találmány szerinti eljárásban használt kiindulási vegyületek például a 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-fenil-acetil-amino-1-azetidinil)-3-buténsav-tercier-butil-észter, 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-fenoxi-acetil-amino-1-azetidinil)-3-buténsav-tercier-butil-észter, 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-fenoxi-acetil-amino-1-azetidinil)-3-buténsav-difenil-metil-észter, 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-fenil-acetil-amino-1-azetidinil)-3-buténsav-p-metoxi-benzil-észter, 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-fenoxi-acetil-amino-1-azetidinil)-3-buténsav-p-nitro-benzil-észter, 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-benzoil-amino-1-azetidinil)-3-buténsav-difenilmetil-észter, 3-metil-2-/4-klór-szulfinil-2-oxo-3-(alfa-tercier-butoxi-karbonil-amino-fenil-acetil-amino)-1-azetidinil/-3-buténsav-p-nitro-

-benzil-észter, 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-fenoxi-acetil-amino-1-azetidínil)-3-buténsav-benzil-észter és a 3-metil-2-(4-klór-szulfinil-2-oxo-3-acetil-amino-1-azetidínil)-3-buténsav-benzhidril-észter. Előnyösek azon (II) általános képletű azetidínionok, ahol

A jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
R jelentése benzilcsoport, fenoxi-metil-csoport vagy tienil-metil-csoport.

A (II) általános képletben szereplő észtercsoportban

R₁ jelentése előnyösen benzilcsoport vagy helyettesített benzilcsoport, és különösen p-nitro-benzil-csoport.

A jelen találmány szerinti eljárást körülbelül -15°C és körülbelül 60°C közötti, és előnyösen körülbelül -10°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékleten, egy semleges szerves oldószerben hajtjuk végre. Az alkalmazható oldószereket Kukulja a 4,052,387 számú amerikai szabadalmi leírásban ismerteti, e leírásra itt utalunk, ugyancsak ez a leírás tartalmazza az alapvető gyűrűzárási eljárást. Előnyösek az aprotikus oldószerek, ilyenek például az aromás szénhidrogének, mint például a benzol, toluol, xilol, klór-benzol és más, hasonló, valamint a halogénezett szénhidrogének, mint például a kloroform, diklór-metán, szén-tetraklorid, 1,2-diklór-etán, 1,1,2-triklór-etán és más, hasonló. Különösen előnyös oldószerek a benzol és a toluol.

Amint ezt a fentiekben megjegyeztük, az eljárást lényegében vízmentes körülmények között hajtjuk végre. Nyomnyi mennyiségű víz jelenléte elviselhető; kívánatos azonban, hogy az eljárás folyamán a reakcióelegyet a lehető legnagyobb mértékben vízmentesen tartsuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változatában a gyűrűzárás során egy oxigéntartalmu vegyület is jelen van a rendszerben. A jelen találmány szerinti eljárásban használt, oxigéntartalmu vegyületeket Chou ismerteti a 4,190,724 számú amerikai szabadalmi leírásban, e leírásra itt utalunk. Ilyen vegyületek például a (III), (IV), (V), (VI) és (VII) általános képletű vegyületek, ahol

bármely R_2 jelentése a többtől függetlenül 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

bármely R'_2 jelentése a többtől függetlenül 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 5-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

Z jelentése $-(CH_2)_m-$ általános képletű csoport,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-O-CH_2CH_2CH_2-$ képletű csoport;

m jelentése 4 vagy 5; és

Z' jelentése (z) általános képletű csoport, ahol

R_2^O jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és

n jelentése 3, 4, 5 vagy 6.

Előnyös oxigéntartalmu vegyület a dietil-éter, di-n-propil-éter, aceton és a metil-etil-ke-ton. Különösen előnyös a dietil-éter. A jelen találmány szerinti eljárásban alkalmazott oxigéntartalmu vegyület mennyisége a (II) általános képletű szulfinil-kloridra számítva előnyösen körülbelül 0,75 mól és körülbelül 2 mól között van.

A jelen találmány szerinti eljárás egy további előnyös kivitelezési változatában a gyűrűzárás során egy telítetlen vegyület is jelen van. Az eljárásban használható telítetlen vegyület lehet például egy 2-10 szénatomot tartalmazó olefin, 5-10 szénatomot tartalmazó cikloolefin, 5-10 szénatomot tartalmazó, nem-konjugált diolefin, 3-10 szénatomot tartalmazó allén vagy 6-10 szénatomot tartalmazó, nem-konjugált ciklodiolefin. Ilyen alkének, alkadiének, cikloalkének, allének és ciklodiének például az alkének, mint például az etilén, propilén, 1-butén, 2-butén, 1-pentén, 2-pentén, 1-hexén, 3-hexén, 1-heptén, 3-heptén, 1-oktén, 2-nonén, 3-nonén, 1-decén, 5-decén és más, hasonló, terminális és nem-terminális alkének;

a nem-konjugált alkadiének, mint például az 1,4-pentadién, 1,4-hexadién, 3-metil-1,4-hexadién, 1,5-hexadién, 1,5-heptadién, 1,6-heptadién és más, hasonló diének;

a nem-konjugált ciklodiének, mint például az 1,4-ciklohexadién, 1,4-cikloheptadién és más, hasonló;

az allének, mint például az allén, metil-allén (1,2-butadién), dimetil-allén (2,3-pentadién) és más, hasonló;

a cikloalkének, mint például a ciklopentén, 1-metil-ciklopent-2-én, ciklohexén, cikloheptén, ciklooktén és más, hasonló.

Az alkén, alkadién vagy allén lehet egyenes vagy elágazó szénláncu, és viselhet valamely semleges helyettesítő csoportot, mégpedig előnyösen az alkén valamely telített szénatomján. Így például, a telítetlen vegyület helyettesítőként viselhet egy alkilcsoportot, például metilcsoportot, etilcsoportot vagy izopropilcsoportot; halogénatomot (előnyösen nem allil-helyzetben); észteresített karboxilcsoportot; egy aromás csoportot, mint például fenilcsoportot vagy tolilcsoportot; nitrocsoportot; cianocsoportot; alkoxics csoportot, mint például metoxics csoportot vagy etoxics csoportot; és más, hasonló, aprotikus, olyan helyettesítőket, amelyek az eljárás körülményei között semlegesek.

A nem-terminális alkéneknek használhatjuk akár a cisz-, akár a transz-formáját. A jelen találmány szerinti eljárásban előnyösen használható telítetlen vegyületek az alkének, mint például az 1-pentén, 2-pentén, 1-hexén, 2-hexén, 1-heptén, 1-oktén és az 1-decén; és a cikloalkének, mint például a ciklopentén és a ciklohexén. Különösen előnyös az 1-hexén.

A jelen találmány szerinti eljárásban alkalmazott telítetlen vegyület mennyisége a (II) általános képletű szulfinil-kloridra számítva előnyösen körülbelül 1 mól és körülbelül 2 mól között van. A telítetlen vegyület különösen előnyös mennyisége a (II) általános képletű szulfinil-kloridra számítva körülbelül 1 mól és körülbelül 1,5 mól között van. A legjobb eredményeket úgy érhetjük el, ha a telítetlen vegyületnek, és különösen az 1-hexénnek a (II) általános képletű

vegyületre számítva 1 mólnyi mennyiségét alkalmazzuk.

A jelen találmány szerinti eljárás egyik különösen előnyös kivitelezési változatában az (I) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű 4-klór-szulfinitil-azetidin-2-ont egy semleges oldószerben, lényegében vízmentes körülmények között, körülbelül -10°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékleten, az azetidinonra számítva körülbelül 0,75 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségű dietil-éter, körülbelül 1 mól és 2 mól közötti mennyiségű 1-hexén és körülbelül 1 mól és 4 mól közötti mennyiségű nitro-metán jelenlétében, az azetidinonra számítva körülbelül 1,5 mól és körülbelül 3 mól közötti mennyiségű ón(IV)-kloriddal reagáltatunk. A legjobb hozamokat akkor kapjuk, ha 2,5 mól egyenértéknyi mennyiségű nitro-metánt és 1,0 mól egyenértéknyi mennyiségű 1-hexént használunk a dietil-éter és az ón(IV)-klorid kíséretében.

A találmány szerinti eljárást általában a következőképpen hajtjuk végre. A (II) általános képletű 4-klór-szulfinitil-azetidinont először feloldjuk egy vízmentes, semleges szerves oldószerben. Az oldatot körülbelül 0°C és körülbelül 15°C közötti hőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a nitro-vegyületet, az elegyet körülbelül -10°C hőmérsékletre hűtjük, és keverjük. Ezután a katalizátort, és kívánt esetben az oxigéntartalmu vegyületet és a telítetlen vegyületet egy oldószerben körülbelül -10°C hőmérsékletre hűtjük, majd ezt az elegyet hozzáadjuk a szulfinitil-klorid oldatához. A kapott oldatot nitrogén atmoszférában keverjük, és hagyjuk, hogy körülbelül szobahőmérsékletre melegedjen.

Ezután a komplexet például szűrés vagy centrifugálás után elkülönítjük a reakcióelegyből, egy semleges oldószerrel kimossuk, majd egy rövidszénláncu alkohol, mint például metanol segítségével elbontjuk. Ennek során a 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észter szilárd csapadékot képez, ezt kiszűrjük, mossuk, megszáritjuk, és így használjuk fel.

Amint ezt a fentiekben említettük, a fentiekben megadott nitro-vegyületeknek az ismert gyűrűzárási eljárásban való felhasználása megnöveli a reakció sebességét, és a 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észter hozamát. A szulfoxid-észter hozama e módosítás révén általában 2 - 4 %-kal magasabb, mint a kontroll kísérletekben. Az így megnövelt hozamnak és reakciósebességnek számottevő gazdasági értéke van, amikor a 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észter nagy mennyiségeit kívánjuk előállítani. Az (I) általános képletű 3-exometilén-cefám-szulfoxid-észtereket köztiterméként használhatjuk cefalosporinvázis antibiotikumok, mint például a cefaclor, a 7béta-fenil-glicil-amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsav önmagában ismert módszerekkel végzett előállításához. Az (I) általános képletű köztiterméket felhasználhatjuk a cefalexin, a 7béta-fenil-glicil-amino-3-metil-3-cefem-4-karbonsav előállításához is. Ennek megfelelően, a jelen találmány szerinti eljárásban elérhető, megnövelt hozam az említett értékes, antibiotikus hatású vegyületek termelésének hozamnövekedését is jelenti.

Eddig még nem ismeretes, milyen módon fejti ki a nitro-vegyület azt a hatását, amelynek eredményeképpen az (I) általános képletű vegyület hozama és a reakció sebessége

megnő. Fennáll az a lehetőség, hogy a nitro-vegyület úgy működik, hogy nagyobb szabadsági fokot biztosít az oldhatatlan fém-szulfinil-klorid komplexnek, amely így inkább a gyűrűzárási reakcióban vesz részt, és nem a melléktermékek képződésében. Jelenleg azonban még bizonytalan, hogy a nitro-vegyület úgy működik-e, hogy a fent leírt módon a kívánt reakciót segíti elő a konkurrens reakciók rovására, vagy valamely más módon.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban - a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül - példákkal szemléltetjük.

ÁLTALÁNOS MEGJEGYZÉSEK

A nitro-vegyületeket (nitro-metán, nitro-etán, 1-nitro-propán és nitro-benzol) B-jelű alumínium-oxidon (1-es aktivitás) szárítjuk. A toluolt 4Å pórusméretű molekulaszűrőn szárítjuk. Minden reakciót vízmentes nitrogén atmoszférában végzünk. Az (I) általános képletű 3-metilén-cefém-származékok tartalmi meghatározását nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás módszerrel végezzük, egy 4,5 mm x 5,0 cm méretű, oktil-bevonatu, 3 mikron szemcseméretű töltetet tartalmazó oszlopon, a detektálást 254 nm hullámhossznál végezzük, az áramlási sebesség: 1,7 ml/perc, a mozgó fázis: 32 % tetrahidrofurán és 0,5 % foszforsav vízben. Az ^1H -NMR-spektrumokat deutero-kloroformban vesszük fel, a felvételeket egy QE-300 (300 MHz) spektrométeren készítjük. A spektrumok adataiban alkalmazott

rövidítések:

s	- szingulett
d	- dublett
t	- triplett
q	- kvartett
m	- multiplett.

1. példa

3-Metil-2-(2-klór-szulfinil-4-oxo-3-imido-1-azetidinil)-3-
-butenoát (a továbbiakban: szulfinil-klorid)

A cím szerinti vegyületet az alábbi módon állítjuk elő. Egy 1 l térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, egy Dean-Stark-féle vízleválasztó feltéttel, egy nitrogén bevezetésére szolgáló csővel ellátott hűtővel, és hőmérővel. A lombikba bemérünk 29,48 g nedves (44,9 % vizet tartalmazó) poli-(4-vinil-piridin/di-vinil-benzol kopolimer)-t és 796 ml toluolt. A szuszpenziót forrásig (110 - 112°C) melegítjük, és nitrogén atmoszférában mindaddig forraljuk, míg a Dean-Stark-féle feltétben 160 ml toluolos azeotrópot össze nem gyűjtünk. Utána a szuszpenziót jeges fürdőben 60°C hőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadunk 49,28 g (96,1 mmól) 97,8 %-os tisztaságu (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidot és 21,86 g (12,1 mmól, 1,26 egyenérték) N-klór-ftálimidet. A reagenseket 20 ml toluol segítségével bemossuk. Ezután az elegyet 2 órán át forraljuk (az időszámítást akkor kezdjük, amikor az elegy hőmérséklete eléri a 109°C-ot), és

ezalatt további 59 ml toluolos azeotrópot gyűjtünk. Ezután a reakcióelegyet azonnal 15°C hőmérsékletre hűtjük, a szilárd részeket kiszűrjük, és a kiszűrt polimer/ftálimid keveréket 104 ml toluollal mossuk, majd kidobjuk. A szulfinil-klorid sárgaszínű oldatát vagy azonnal felhasználjuk, vagy a felhasználásig argon atmoszférában, 0 - 5°C hőmérsékleten tároljuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 1,92 (s, 3H, CH₃), 4,50; 4,56 (AB, 2H, J = 15,1 Hz, oldallánc CH₂), 4,99 (s, 1H, olefines CH₂), 5,06 (s, 1H, CHCOOpNB), 5,22 (d, 1H, J = 1,6 Hz, olefines CH₂), 5,25; 5,33 (AB, 2H, J = 12,9 Hz, pNB CH₂), 5,53 (d, 1H, J = 4,6 Hz, azetidion H), 6,27 (dd, 1H, J = 4,6 Hz és 10,8 Hz, azetidion H), 6,90 (dd, 2H, J = 7,4 Hz és 8,5 Hz, oldallánc ArH), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Hz, oldallánc ArH), 7,30 (dd, 2H, J = 7,4 Hz és 8,5 Hz, oldallánc ArH), 7,50 (AA'BB', 2H, J = 8,9 Hz, pNB ArH), 7,98 (d, 1H, J = 10,8 Hz, N-H), 8,23 (AA'BB', 2H, J = 8,9 Hz, pNB ArH).

2 - 19. példa

Ezekkel a példákkal szemléltetjük az (I) általános képletű 3-metilén-7-(fenoxi-acetil-amino)-cefám-4-karbonsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxid előállítását. A példák után, az I. táblázatban összefoglaljuk e példák eredményeit.

2. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk egy mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel és egy hőmérővel. A lombikba bemérjük a szulfinil-klorid /25,5 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva/ toluolos oldatának 220 ml térfogatu részletét. Egy másik, 50 ml térfogatu lombikba bemérünk 10 ml toluolt és 2,5 ml (1,76 g, 23,9 mmól) dietil-étert, az oldatot 0 - -5°C közötti hőmérsékletre hűtjük, és a toluol/dietil-éter-oldathoz hozzáadunk 5,1 ml (11,36 g, 43,6 mmól) ón(IV)-kloridot. A kapott szuszpenziót egy acetonos-száraz-jeges fürdőben azonnal 0°C hőmérsékletre hűtjük. A szulfinil-klorid toluolos oldatát 15°C hőmérsékletre hűtjük, majd 5 - 10 másodperc alatt hozzáadjuk az ón(IV)-klorid, dietil-éter és toluol szuszpenzióját, majd 5 ml toluollal bemossuk. Ezután hagyjuk, hogy az exoterm reakcióhő 21 - 23°C-ra melegítse a kapott szuszpenziót, és az elegyet 18 órán át nitrogén atmoszférában keverjük.

A szuszpenziót szilárd részeit kiszűrjük, 25 ml toluollal mossuk, majd 70 ml metanollal együtt visszavisszük a lombikba. Az így kapott szuszpenziót negyedórán át 21 - 23°C hőmérsékleten keverjük, és hagyjuk kristályosodni. Utána 0 - 5°C hőmérsékletre hűtjük, és további 225 percig keverjük. Két órával a metanolos kezelés megkezdése után az elegyhez hozzáadunk 15 ml ionmentesített vizet.

Ezután a szilárd részeket kiszűrjük, és a terméket 30 ml metanollal mossuk. Az így kapott világosszínű, szilárd anyagot egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át 45 - 60°C hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű 3-metilén-7-(fenoxi-acetil-amino)-cefám-4-karbonsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxid hozama: 9,21 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 68,1 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 94,2 %.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 3,57; 3,74 (AB, 2H, J = 14,1 Hz, CH₂), 4,55 (s, 2H, oldallánc CH₂), 4,89 (d, 1H, J = 4,80 Hz, azetidinon H), 5,28 (s, 2H, pNB CH₂), 5,31 (s, 1H, -CH₂COOpNB), 5,48 (d, 1H, J = 1,50 Hz, exo CH₂), 5,78 (s, 1H, exo CH₂), 6,03 (dd, 1H, J = 4,80 Hz és 10,70 Hz, azetidinon H), 6,93 (dd, 2H, J = 8,30 Hz és 7,40 Hz, oldallánc ArH), 7,0 (t, 1H,

$J = \text{Hz}$, oldallánc ArH), 7,29 (dd, 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$ és $7,40 \text{ Hz}$, oldallánc ArH), 7,49 (AA'BB', 2H, $J = 8,90 \text{ Hz}$, pNB ArH), 8,11 (d, 1H, $J = 10,70 \text{ Hz}$, N-H), 8,25 (AA'BB', 2H, $J = 8,90 \text{ Hz}$, pNB ArH).

3. példa

A fenti 2. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a szulfinil-klorid toluolos oldatát először lehütjük -50°C hőmérsékletre, majd így adjuk hozzá az ón(IV)-klorid, dietil-éter és toluol 0°C hőmérsékletre lehűtött szuszpenzióját. A metanolos keverés során nem adunk vizet az elegyhez. Az így elkülönített (I) általános képletű termék hozama: 8,5 g, elméleti hozam: 12,33 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 65,3 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 94,7 %.

4. példa

A fenti 2. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a szulfinil-klorid toluolos oldatát először lehütjük -10°C hőmérsékletre, majd így adjuk hozzá az ón(IV)-klorid, dietil-éter és toluol 0°C hőmérsékletre lehűtött szuszpenzióját. A metanolos keverés során nem adunk vizet az elegyhez. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 8,45 g, elméleti hozam: 12,33 g, a

tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 66,3 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 96,7 %.

5. példa

A fenti 2. példában leírt módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy a reakcióelegybe nem teszünk dietil-étert. Továbbá, a metanolos keverés során nem adunk vizet az elegyhez. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 10,15 g, elméleti hozam: 19,58 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 50,5 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 97,3 %.

6. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombikba bemérjük a szulfinil-klorid (25,5 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva) toluolos oldatának 192 ml térfogatu részletét. Egy másik, 50 ml térfogatu lombikba bemérünk 10 ml toluolt, ezt 0 - -5°C hőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadunk 5,1 ml (11,36 g, 43,6 mmól) ón(IV)-kloridot. A kapott oldatot egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdővel azonnal -10°C hőmérsékletre hűtjük. A szulfinil-klorid oldatához hozzáadunk 3,5 ml (3,94 g, 64,6 mmól) nitro-metánt, és a kapott oldatot

egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdővel -10°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután a szulfinil-klorid -10°C hőmérsékletre hűtött oldatához 5 - 10 másodperc alatt hozzáadjuk az ón-(IV)-klorid toluolos oldatát, és 5 ml toluollal bemossuk. Ezután hagyjuk, hogy az exoterm reakcióhő $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítse a kapott szuszpenziót, és az elegyet 4 órán át nitrogén atmoszférában keverjük.

Ezt követően a szilárd részeket kiszűrjük, 25 ml toluollal mossuk, majd visszatesszük az eredeti lombikba, és hozzáadunk 70 ml metanolt. A kapott szuszpenziót negyedórán át $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük, és hagyjuk kristályosodni. Utána $0 - 5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, és további 225 percen át keverjük. 2 órával a metanolos kezelés megkezdése után az elegyhez hozzáadunk 15 ml ionmentesített vizet.

Ezt követően a szilárd részeket kiszűrjük, és 30 ml metanollal mossuk. A világosszinű, szilárd anyagot egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át $45 - 60^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 7,96 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 60,9 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 97,4 %.

7. példa

A fenti 6. példában leírt módon járunk el, azal az eltéréssel, hogy az ón(IV)-klorid toluolos oldatának hozzáadása előtt a szulfinil-klorid toluolos oldatához hozzáadunk 3,2 ml (2,17 g, 25,8 mmól) 1-hexént is. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 8,47 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 65,2 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 98,0 %.

8. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombíkba bemérjük a szulfinil-klorid (24,7 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva) toluolos oldatának 179 ml térfogatu részletét. Egy másik, 50 ml térfogatu lombikba bemérünk 10 ml toluolt és 2,4 ml (1,70 g, 22,9 mmól) dietil-étert, és az oldatot 0 - -5°C hőmérsékletre hűtjük. A toluol és dietil-éter elegyéhez hozzáadunk 4,9 ml (10,91 g, 41,9 mmól) ón(IV)-kloridot, és a kapott szuszpenziót egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdő segítségével azonnal 0°C hőmérsékletre hűtjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk. A szulfinil-klorid-oldathoz hozzáadunk 3,1 ml (2,10 g, 25,0 mmól) 1-hexént, és a kapott oldatot 10°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután a szulfinil-klorid oldatához 5 - 10 másodperc alatt hozzáadjuk az

ón(IV)-klorid, dietil-éter és toluol 0°C hőmérsékletre hűtött szuszpenzióját, majd 5 ml toluollal bemossuk. Ezután hagyjuk, hogy az exoterm reakcióhő $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítse a kapott szuszpenziót, és az elegyet 2 órán át nitrogén atmoszférában keverjük.

Utána a szilárd részeket kiszűrjük, 25 ml toluollal mossuk, majd visszatesszük az eredeti lombikba, és hozzáadunk 80 ml metanolt. A kapott szuszpenziót negyedórán át $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük, és hagyjuk kristályosodni. Ezt követően a szuszpenziót $0 - 5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, és további 225 percig keverjük. A metanolos keverés során vizet nem adunk az elegyhez.

Ezután a szilárd részeket kiszűrjük, és 30 ml metanollal mossuk. A világosszinű, szilárd anyagot egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át $45 - 60^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 8,9 g, elméleti hozam: 12,34 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 70,0 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 97,1 %.

9. példa

A fenti 6. példában leírt módon járunk el, azal az eltéréssel, hogy a 2. példában leírt módon 2,5 ml (1,76 g, 23,9 mmól) dietil-étert használunk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 9,60 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 71,1 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású

folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 94,3 %.

10. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombikba bemérjük a szulfinil-klorid /24,7 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva/ toluolos oldatának 179 ml térfogatu részletét. Egy másik, 50 ml térfogatu lombikba bemérünk 10 ml toluolt és 2,4 ml (1,70 g, 22,9 mmól) dietil-étert, és az oldatot 0 - 5°C hőmérsékletre hűtjük. A toluol és dietil-éter elegyéhez hozzáadunk 4,9 ml (10,91 g, 41,9 mmól) ón(IV)-kloridot, a kapott szuszpenziót egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdővel azonnal 0°C hőmérsékletre hűtjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk. A szulfinil-klorid oldatához hozzáadunk 3,1 ml (2,10 g, 25,0 mmól) 1-hexént és 3,3 ml (3,72 g, 60,9 mmól) nitro-metánt, és a kapott oldatot egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdő segítségével 0°C hőmérsékletre hűtjük. A 0°C hőmérsékletű szulfinil-klorid-oldathoz 5 - 10 másodperc alatt hozzáadjuk az ón(IV)-klorid, dietil-éter és toluol 0°C hőmérsékletre lehűtött szuszpenzióját, és 5 ml toluollal bemossuk. Ezután hagyjuk, hogy az exoterm reakció hő 21 - 23°C hőmérsékletre melegítse a kapott szuszpenziót, és az elegyet 4 órán át nitrogén atmoszférában keverjük.

Utána a szilárd részeket kiszűrjük, 25 ml toluollal mossuk, majd visszatesszük az eredeti lombikba, és hozzáadunk 80 ml metanolt. Az így kapott szuszpenziót negyedórán át $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten keverjük, és hagyjuk kristályosodni. Utána $0 - 5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, és további 225 percig keverjük. A metanolos keverés során vizet nem adunk az elegyhez.

Utána a terméket kiszűrjük, és 30 ml metanollal mossuk. A világosszinű, szilárd terméket egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át $45 - 60^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 9,16 g, elméleti hozam: 12,34 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 72,2 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 97,3 %.

11. példa

A fenti 6. példában leírt módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy a 2. példában leírt módon 2,5 ml (1,76 g, 23,9 mmól) dietil-étert használunk, továbbá a nitro-metán helyett 6,6 ml (8,21 g, 64,1 mmól) nitro-benzolt alkalmazunk. Ezenkívül, a szulfinil-klorid, ón(IV)-klorid, dietil-éter, toluol és nitro-benzol szuszpenzióját 4 óra helyett csak 90 percig keverjük $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 9,50 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 70,5 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 94,6 %.

12. példa

A fenti 6. példában leírt módon járunk el, az-
zal az eltéréssel, hogy a 2. példában leírt módon 2,5 ml
(1,76 g, 23,9 mmól) dietil-étert használunk, továbbá a nit-
ro-metán helyett 5,7 ml (5,68 g, 63,8 mmól) 1-nitro-propánt
alkalmazunk. A szulfinil-klorid, ón(IV)-klorid, dietil-éter,
toluol és az 1-nitro-propán szuszpenzióját pedig 4 óra he-
lyett csak 90 percig keverjük 21 - 23°C hőmérsékleten. Az
így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama:
9,13 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyes-
bitett hozam: 69,7 %. A termék tisztasága az ismételt nagy-
felbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 97,2 %.

13. példa

A fenti 6. példában leírt módon járunk el, az-
zal az eltéréssel, hogy a 2. példában leírt módon 2,5 ml
(1,76 g, 23,9 mmól) dietil-étert használunk, továbbá a nit-
ro-metán helyett 4,6 ml (4,80 g, 64,0 mmól) nitro-etánt
alkalmazunk. Ezenkívül, a szulfinil-klorid, ón(IV)-klorid,
dietil-éter, toluol és nitro-etán szuszpenzióját 4 óra he-
lyett csak 90 percig keverjük 21 - 23°C hőmérsékleten. Az
így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama:
9,18 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel he-
lyesbitett hozam: 69,5 %. A termék tisztasága az ismételt
nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint:
96,4 %.

14. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombikba bemérjük a szulfinil-klorid /25,5 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva/ toluolos oldatának 220 ml térfogatu részletét. Az oldatot 15°C hőmérsékletre hűtjük, majd egy volumetrikus (meghatározott térfogatu folyadék adagolására alkalmas) pipettából, oldószeres higitás nélkül beadagolunk 5,6 ml (9,69 g, 51,1 mmól) titán(IV)-kloridot. A kapott szuszpenziót nitrogén atmoszférában azonnal 60°C hőmérsékletre melegítjük, és összesen 4 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk.

Utána a szilárd részeket kiszűrjük, 25 ml toluollal mossuk, majd visszatesszük az eredeti lombikba, és hozzáadunk 70 ml metanolt. Az így kapott szuszpenziót negyedórán át 21 - 23°C hőmérsékleten keverjük, és hagyjuk kristályosodni. Utána 0 - 5°C hőmérsékletre hűtjük, és további 225 percig keverjük. A metanolos keverés során víz nem adunk az elegyhez.

A szilárd terméket kiszűrjük, és 30 ml metanollal mossuk. A világosszinű, szilárd anyagot egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át 45 - 60°C hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 8,82 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 65,4 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontásu

folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 94,4 %.

15. példa

A fenti 14. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a szulfinil-klorid toluolos oldatához hozzáadunk 2,8 ml (3,16 g, 51,7 mmól) nitro-metánt, majd ezután hűtjük le 15°C hőmérsékletre, és adjuk hozzá a titán(IV)-kloridot. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 9,45 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 68,8 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 92,7 %.

16. példa

A fenti 14. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a szulfinil-klorid toluolos oldatához először hozzáadunk 3,5 ml (3,94 g, 64,6 mmól) nitro-metánt, majd 3,2 ml (2,17 g, 25,8 mmól) 1-hexént; ezután hűtjük 15°C hőmérsékletre és adjuk hozzá^a titán(IV)-kloridot. Ezenkívül, a szulfinil-klorid, a titán(IV)-klorid, nitro-metán és 1-hexén szuszpenzióját 4 óra helyett csak 3 órán át keverjük 60°C hőmérsékleten. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 8,99 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 68,2 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 96,7 %.

17. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombikba bemérjük a szulfinil-klorid /25,5 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva) toluolos oldatának 216 ml térfogatu részletét. A szulfinil-klorid oldatát 5°C hőmérsékletre hűtjük. Egy másik, 50 ml térfogatu gömblombikba, amelyet egy nitrogénnel töltött ballonban tartunk, bemérünk 20,3 g (86,8 mmól), 99,6 %-os tisztaságu cirkónium(IV)-kloridot. Utána az 50 ml térfogatu lombikot lezárjuk, és egy fecskendő segítségével beleadagolunk 25 ml toluolt. A cirkónium(IV)-klorid toluolos szuszpenzióját hozzáadjuk a szulfinil-klorid 5°C hőmérsékletre lehűtött, toluolos oldatához, és 25 ml toluollal bemossuk. Utána hagyjuk, hogy az exoterm reakcióhő 21 - 23°C hőmérsékletre melegítse a kapott szuszpenziót, és az elegyet 48 órán át nitrogén atmoszférában keverjük. Az ezután elvégzett nagyfelbontásu folyadék-kromatográfiás vizsgálat azt jelzi, hogy a reakció teljesen lejátszódott, így a szuszpenziót 60°C hőmérsékletre melegítjük, és 3 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk.

Ezt követően a szilárd részeket kiszűrjük, majd visszatesszük az eredeti lombikba, és hozzáadunk 70 ml metanolt. A metanolos kezelés hatására nem válik ki szilárd anyag az elegyből, tehát (I) általános képletü vegyületet nem kapunk.

18. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombi-
kot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezeté-
sére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombikba bemérjük a
szulfinil-klorid /19,3 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-
-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra
számítva/ toluolos oldatának 136 ml térfogatu részletét.
A szulfinil-klorid oldatát 15°C hőmérsékletre hűtjük. Egy
50 ml térfogatu gömblombikba, amelyet egy nitrogénnel töl-
tött ballonban tartunk, bemérünk 7,7 g (32,9 mmól), 99,6 %-os
tisztaságu cirkónium(IV)-kloridot. Utána az 50 ml térfogatu
lombikot lezárjuk, és egy fecskendő segítségével beadagolunk
25 ml toluolt és 1,9 ml (1,34 g, 18,1 mmól) dietil-étert.
A cirkónium(IV)-klorid, dietil-éter és toluol szuszpenzió-
ját egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdő segítségével 0°C hő-
mérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a szulfinil-klorid
15°C hőmérsékletre lehűtött, toluolos oldatához, és 5 ml
toluollal bemossuk. Ezután hagyjuk, hogy az exoterm reak-
cióhő 21 - 23°C hőmérsékletre melegítse a kapott szuszpen-
ziót, és az elegyet 18 órán át nitrogén atmoszférában ke-
verjük. Az ezután elvégzett nagyfelbontásu folyadék-kro-
matográfiás vizsgálat azt jelzi, hogy a reakció teljesen
lejátszódott, és így a szuszpenziót 60°C hőmérsékletre me-
legítjük, és 1 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk.

Ezt követően a szilárd részeket kiszűrjük,
visszatesszük az eredeti lombikba, és hozzáadunk 55 ml
metanolt. A kapott szuszpenziót negyedórán át 21 - 22°C
hőmérsékleten keverjük, és hagyjuk kristályosodni.

Utána hozzáadunk 10 ml ionmentesített vizet, és a szuszpenziót $0 - 5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtve további 1 órán át keverjük.

A szilárd terméket kiszűrjük, és 20 ml metanollal mossuk. A világosszínű, szilárd anyagot egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át $45 - 60^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 3,36 g, elméleti hozam: 9,64 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 32,1 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 92,0 %.

19. példa

Egy 500 ml térfogatu, háromnyaku gömblombikot felszerelünk mechanikus keverővel, nitrogén bevezetésére alkalmas csővel, és hőmérővel. A lombikba bemérjük a szulfinil-klorid /25,5 mmól az (1béta)-6-(fenoxi-acetil-amino)-penicillánsav-(4-nitro-benzil)-észter-1-oxidra számítva/ toluolos oldatának 216 ml térfogatu részletét. A szulfinil-klorid oldatához hozzáadunk 80 ml (90,16 g, 1,48 mól) nitro-metánt, és a kapott oldatot 15°C hőmérsékletre hűtjük. Egy 50 ml térfogatu gömblombikba, amelyet egy nitrogénnel töltött ballonban tartunk, bemérünk 10,1 g (43,2 mmól), 99,6 %-os tisztaságu cirkónium(IV)-kloridot. Utána a lombikot lezárjuk, és egy fecskendő segítségével 25 ml toluolt adagolunk bele. A cirkónium(IV)-klorid toluollal készült szuszpenzióját egy acetonos-szárazjeges hűtőfürdővel 0°C

hőmérsékletre hűtjük, majd lehűtött állapotban adjuk hozzá a szulfinil-klorid és nitro-metán 15°C hőmérsékletre lehűtött, toluolos oldatához. Az elegyítéskor először tiszta oldat keletkezik, de 6 perc múlva szilárd anyag kezd kiválni az elegyből. Ezután hagyjuk, hogy az exoterm reakcióhő $21 - 23^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítse az elegyet, és a reakcióelegyet 105 percig keverjük. Ezen idő alatt további 35 ml (39,45 g, 646,2 mmól) nitro-metánt adagolunk az elegyhez, hogy homogén állapotban tartsuk. Ezt követően az oldat formáju reakcióelegyet az oldószer ledesztillálására szolgáló, másik gömblombikba öntjük át, és 35 ml (39,45 g, 646,2 mmól) nitro-metánnal atmossuk.

Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradék olajhoz hozzáadunk 70 ml metanolt. A kapott szuszpenziót 100 percig $0 - 5^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre hűtve keverjük. 50 perccel a metanos kezelés megkezdése után az elegyhez hozzáadunk 15 ml ionmentesített vizet.

Ezután a terméket kiszűrjük, és 30 ml metanollal mossuk. A világosszínű, szilárd anyagot egy csökkentett nyomáson működtetett szárítószekrényben 15 - 16 órán át $45 - 60^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten szárítjuk. Az így elkülönített (I) általános képletű vegyület hozama: 8,76 g, elméleti hozam: 12,74 g, a tartalom-értékkel helyesbitett hozam: 66,2 %. A termék tisztasága az ismételt nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás mérések szerint: 96,4 %.

1A. táblázat

Lewis-sav: 1,7 egyenérték óh (IV)-klorid

Példa száma	A komplexképzés hőmérséklete	Reakcióidő (hőmérséklet)	Dietil-éter	Nitro-vegyület	1-hexén	Az elkülönített termék helyesbi-tett hozama
2.	15°C	18 óra (21-23°C)	0,93 egyenérték	nincs	nincs	68,10 %
3.	- 50°C	18 óra (21-23°C)	0,93 egyenérték	nincs	nincs	65,30 %
4.	- 10°C	18 óra (21-23°C)	0,93 egyenérték	nincs	nincs	66,30 %
5.	15°C	18 óra (21-23°C)	nincs	nincs	nincs	50,50 %
6.	- 10°C	4 óra (21-23°C)	nincs	nitro-metán (2,5 egyen- érték)	nincs	60,90 %
7.	- 10°C	4 óra (21-23°C)	nincs	nitro-metán (2,5 egyen- érték)	1 egyen- érték	65,20 %
8.	10°C	4 óra (21-23°C)	0,93 egyen- érték	nincs	1 egyen- érték	70,00 %

°/o

1A. táblázat
(folytatás)

9.	- 8°C	90 perc (21-23°C)	0,93 egyenérték (2,5 egyenérték)	nitro-metán (2,5 egyenérték)	nincs	71,10 %
10.	0°C	2 óra (21-23°C)	0,93 egyenérték	nitro-metán (2,5 egyenérték)	1 egyenérték	72,20 %
11.	- 8°C	90 perc (21-23°C)	0,93 egyenérték	nitro-benzol (2,5 egyenérték)	nincs	70,50 %
12.	- 10°C	90 perc (21-23°C)	0,93 egyenérték	1-nitro-propán (2,5 egyenérték)	nincs	69,70 %
13.	- 10°C	90 perc (21-23°C)	0,93 egyenérték	nitro-etán (2,5 egyenérték)	nincs	69,50 %

0000000000

1B. táblázat Lewis-sav: 2,0 egyenérték titán(IV)-klorid

Példa száma	A komplexképzés hőmérséklete	Reakcióidő (hőmérséklet)	Diethyl-éter	Nitro-vegyület	1-hexén	Az elkülönített termék helyesbített hozama
14.	15°C	4 óra (60°C)	nincs	nincs	nincs	65,40 %
15.	15°C	4 óra (60°C)	nincs	nitro-metán (2,0 egyenérték)	nincs	68,80 %
16.	15°C	3 óra (60°C)	nincs	nitro-metán (2,5 egyenérték)	1 egyen- érték	68,20 %

1C. táblázat

Lewis-sav: 3,4 egyenérték és 1,7 egyenérték cirkónium(IV)-klorid

Példa száma	A komplexképzés hőmérséklete	Reakcióidő (hőmérséklet)	Dietil-éter	Nitro-vegyület	1-hexén	Az elkülönített termék helyesbi-tett hozama
17.	5°C	48 óra (21-23°C) + 3 óra (60°C)	nincs	nincs	nincs	0
18.	15°C	18 óra (21-23°C) + 1 óra (60°C)	0,93 egyen- érték	nincs	nincs	32,10 %
19.	15°C	105 perc (21-23°C)	nincs	nitro-metán (21,2 mól, 83,3 egyen- érték	nincs	66,20 %

Az 1. ábra a nitro-metánnal módosított, ón-(IV)-kloriddal kiváltott gyűrűzárás izoterm (állandó hőmérsékleten lefolytatott) reakcióit szemlélteti. Az ábrán a következő jelöléseket használjuk:

- - 15°C , nitro-metán (A1)
- ◆ - 15°C (A2)
- - 0°C , nitro-metán (B1)
- ◆ - 0°C (B2)
- - -15°C , nitro-metán (C1)
- - -15°C (C2).

A kísérleteket az 1. kísérletnek megfelelően végezzük, 2,5 egyenérték nitro-metán hozzáadásával vagy anélkül, a szulfinil-klorid megadott hőmérsékletén. Az 1. ábra azt jelzi, hogy a nitro-metán jelenlétében lefolytatott reakciókban a gyűrűzárás sebessége nagyobb a nitro-metán nélkül végzett kísérletekhez képest. Továbbá, az exometilén-vegyület hozama nitro-metán jelenlétében magasabb, mint anélkül.

A 2. ábra a reakciósebességek összehasonlításának matematikai ábrázolása, és azt szemlélteti, hogy a reakció első 30 perce során a gyűrűzárás (az exometilén-vegyület képződésének) sebessége 15°C -on, 0°C -on, illetve -15°C hőmérsékleten 85 %-kal, 191 %-kal, illetve 41 %-kal nő meg. Matematikailag az A1 egyenest az $Y = 3,6467X$ egyenlet, az A2 egyenest az $Y = 1,9667X$ egyenlet írja le.

A B1 egyenest matematikailag az $Y = 0,68000X$ egyenlet, míg a B2 egyenest az $Y = 0,23333X$ egyenlet írja le. A C1 egyenest az $Y = 0,10333X$ egyenlet, és a C2 egyenest az $Y = 7,3333X10^{-2}$ egyenlet írja le.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol
A jelentése amin-védőcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol
R jelentése egy karbonsavból leszármaztatható csoport, és
R₁ jelentése karboxil-védőcsoport,

3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű klór-szulfinil-azetidion-származékot egy semleges oldószerben, lényegében vízmentes körülmények között egy Lewis-sav-típusu, Friedel-Crafts-katalizátorral és egy nitro-vegyülettel kezelünk az (I) általános képletű vegyület kialakításához szükséges hőmérsékleten és ideig.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a nitro-vegyület nitro-metán, nitro-etán, nitro-benzol vagy nitro-propán.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a Lewis-sav-típusu, Friedel-Crafts-katalizátor például titán(IV)-klorid, cirkónium-klorid vagy ón(IV)-klorid.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót egy telitetlen vegyület jelenlétében végezzük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a telitetlen vegyület egy nem-konjugált, 5-10 szénatomot tartalmazó alkadién.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a telitetlen vegyület egy 3-10 szénatomot tartalmazó allén.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a telitetlen vegyület egy 5-10 szénatomot tartalmazó cikloalkén.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a cikloalkén ciklopentén vagy ciklohexén.

9. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a telitetlen vegyület egy 2-10 szénatomot tartalmazó alkén.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkén egy 5-8 szénatomot tartalmazó alkén.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkén egy egyenes vagy elágazó szénláncu alkén.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkén 1-pentén, 1-hexén, 1-hexén, 1-heptén vagy 1-oktén.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót egy oxigéntartalmu vegyület jelenlétében végezzük.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxigéntartalmu vegyület (III), (IV), (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyület, ahol

bármely R_2 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

bármely R'_2 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 5-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

Z jelentése $-(CH_2)_m-$ általános képletű csoport, vagy $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ vagy $-CH_2-O-(CH_2)_3-$ képletű csoport;

m jelentése 4 vagy 5; és

Z' jelentése (z) általános képletű csoport, ahol

R^O_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és

n jelentése 3, 4, 5 vagy 6.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R jelentése benzilcsoport, fenoxi-metil-csoport vagy 2-tienil-csoport, és

R_1 jelentése benzilcsoport vagy helyettesített benzilcsoport.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése fenoxi-metil-csoport, és

R_1 jelentése p-nitro-benzil-csoport.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxigéntartalmu vegyület (III) vagy (V) általános képletű vegyület.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxigéntartalmu vegyület dietil-éter vagy aceton.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót egy oxigéntartalmu vegyület és egy telitetlen vegyület jelenlétében végezzük.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a telitetlen vegyület a 4-klór-szulfinil-azetidionon móljaira számítva körülbelül 1 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségben, az oxigéntartalmu vegyület pedig a 4-klór-szulfinil-azetidionon móljaira számítva körülbelül 0,75 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségben van jelen.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
 R jelentése fenoxi-metil-csoport, és
 R₁ jelentése 4-nitro-benzil-csoport,

továbbá az oxigéntartalmu vegyület dietil-éter, és a telitetlen vegyület egy 5-8 szénatomot tartalmazó alkén.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkén egy egyenes szénláncu alkén.

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót körülbelül -15°C és körülbelül 60°C közötti hőmérsékleten végezzük.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett hőmérséklet körülbelül -10°C és körülbelül 0°C közé esik.

25. Eljárás az (I) általános képletű, ahol
A jelentése amin-védőcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R jelentése egy karbonsavból leszármaztatható csoport, és

R_1 jelentése karboxil-védőcsoport,

3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű klór-szulfonil-azetidiont egy semleges oldószerben, lényegében vízmentes körülmények között egy Lewis-sav-típusú Friedel-Crafts-katalizátorral, például titán(IV)-kloriddal, cirkónium-kloriddal vagy ón(IV)-kloriddal, valamint egy nitro-vegyülettel, például nitro-metánnal, nitro-etánnal, nitro-benzollal vagy nitro-propánnal kezeljük, körülbelül -15°C és körülbelül 60°C közötti hőmérsékleten, az (I) általános képletű vegyület kialakításához szükséges ideig.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett reakciót egy telítetlen vegyület, például egy 2-10 szénatomot tartalmazó olefin, egy 5-10 szénatomot tartalmazó cikloolefin, egy 5-10 szénatomot tartalmazó, nem-konjugált diolefin, egy 3-10 szénatomot

tartalmazó allén, vagy egy 6-10 szénatomot tartalmazó, nem-konjugált ciklodién jelenlétében végezzük.

27. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett reakciót egy oxigéntartalmu vegyület jelenlétében végezzük.

28. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett reakciót egy telitetlen vegyület és egy oxigéntartalmu vegyület jelenlétében végezzük.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett nitro-vegyület nitro-metán, és az említett Lewis-sav-tipusu Friedel-Crafts-katalizátor ón(IV)-klorid.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett nitro-metán az azetidinon móljaira számítva körülbelül 1 mól és körülbelül 4 mól közötti mennyiségben van jelen, a Friedel-Crafts-katalizátor az azetidinon móljaira számítva körülbelül 1,0 és 3 mól közötti mennyiségben van jelen, az oxigéntartalmu vegyület az azetidinon móljaira számítva körülbelül 0,75 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségben van jelen, és az említett telitetlen vegyület az azetidinon móljaira számítva körülbelül 1 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségben van jelen.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett telitetlen vegyület 1-hexén, és az említett oxigéntartalmu vegyület dietil-éter.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

- A jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
- R jelentése benzilcsoport, fenoxi-metil-csoport vagy 2-tienil-csoport, és
- R_1 jelentése benzilcsoport vagy helyettesített benzilcsoport.

33. Eljárás az (I) általános képletű, ahol

- A jelentése amin-védőcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol
- R jelentése egy karbonsavból leszármaztatható csoport, és
- R_1 jelentése egy karboxil-védőcsoport,

3-exometilén-cefám-szulfoxid-észterek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű klór-szulfonil-azetidinont egy semleges oldószerben, lényegében vízmentes körülmények között egy Lewis-sav-típusú Friedel-Crafts-katalizátornak, például titán(IV)-kloridnak, cirkónium-kloridnak vagy ón(IV)-kloridnak az azetidinon móljaira számított körülbelül 1,0 és körülbelül 3 mól közötti mennyiségével, egy oxigéntartalmu vegyületnek az azetidinon móljaira számított körülbelül 0,75 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségével, egy telítetlen vegyületnek az azetidinon móljaira számított körülbelül 1 mól és körülbelül 2 mól közötti mennyiségével, és egy nitro-vegyületnek, például

nitro-metánnak, nitro-etánnak, nitro-benzolnak vagy nitro-propánnak az azetidinon móljaira számított körülbelül 1 mól és 4 mól közötti mennyiséggel kezeljük, körülbelül -15°C és 60°C közötti hőmérsékleten, az (I) általános képletű vegyület kialakításához szükséges ideig.

34. A 33. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a telítetlen vegyület 1-hexén.

35. A 33. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett oxigéntartalmu vegyület di-etil-éter vagy aceton.

36. A 33. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett hőmérséklet körülbelül -10°C és körülbelül 0°C közé esik.

37. A 33. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett Lewis-sav-tipusu katalizátor ón(IV)-klorid.

38. A 37. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a nitro-vegyület nitro-metán, és mennyisége az azetidinon móljaira számítva körülbelül 2,5 mól.

39. A 33. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése (a) általános képletű csoport,
ahol

R jelentése benzilcsoport, fenoxi-metil-csoport
vagy 2-tienil-csoport, és
R₁ jelentése benzilcsoport vagy helyettesített
benzilcsoport.

A meghatalmazott

+ 5 lap rajz
1992. 06. 23.
Albini Anna Maria

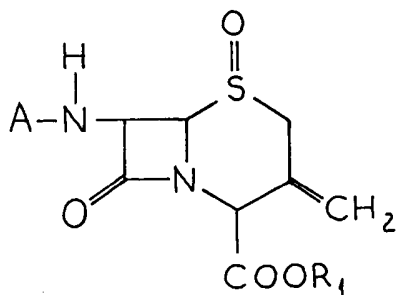

Ibolya Szendrői Ádám
szabóházi ügyvéd
az S.B.H. & A. Budapesti Nemzetközi
Gébszabóipari Vállalat tagja
H-1051 Budapest, Dalszéchen u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

10/92

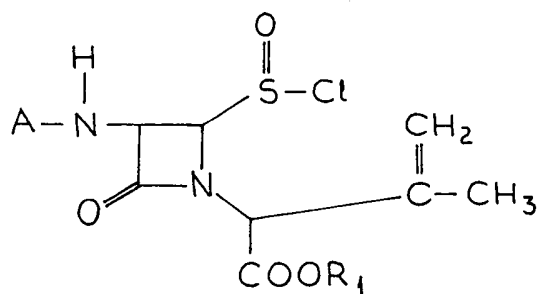
**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

60273

5/1

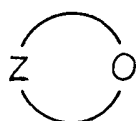


(I) ✓

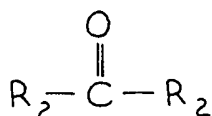


R₂-O-R₂
(III)

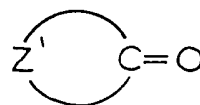
(II) ✓



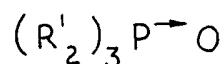
(IV)



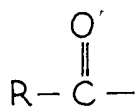
(V)



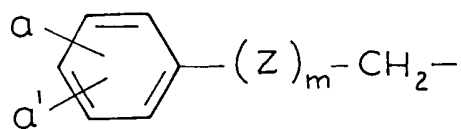
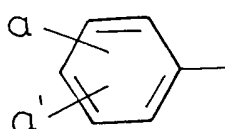
(VI)



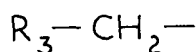
(VII)



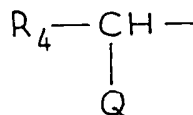
(a)



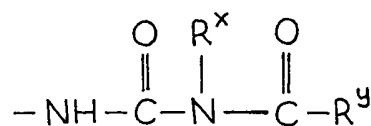
(c)



(d)

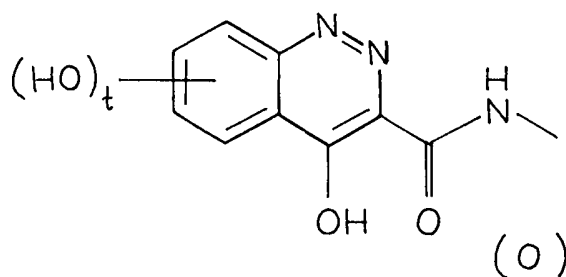
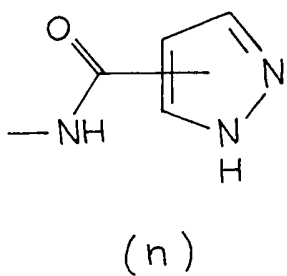
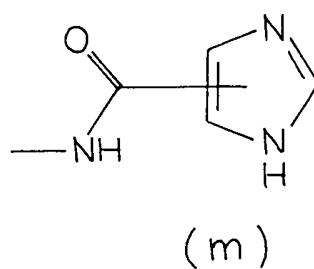
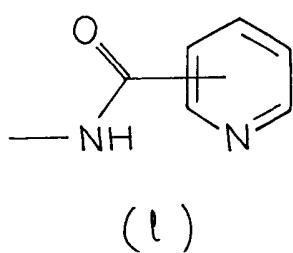
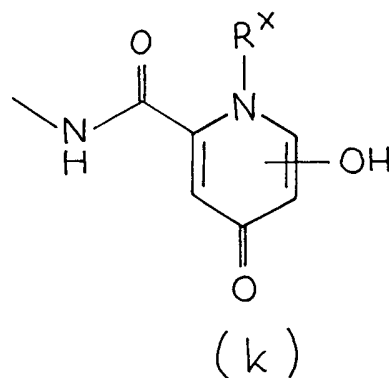
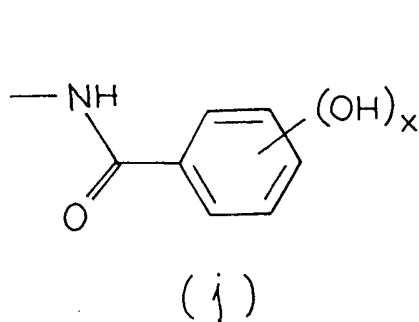
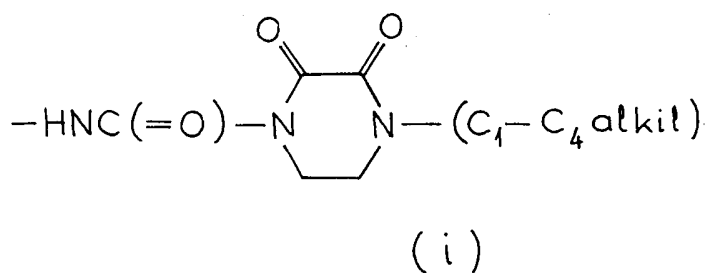
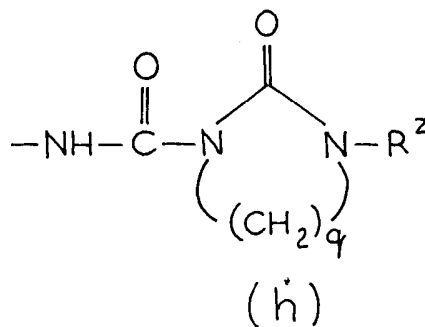


(e)

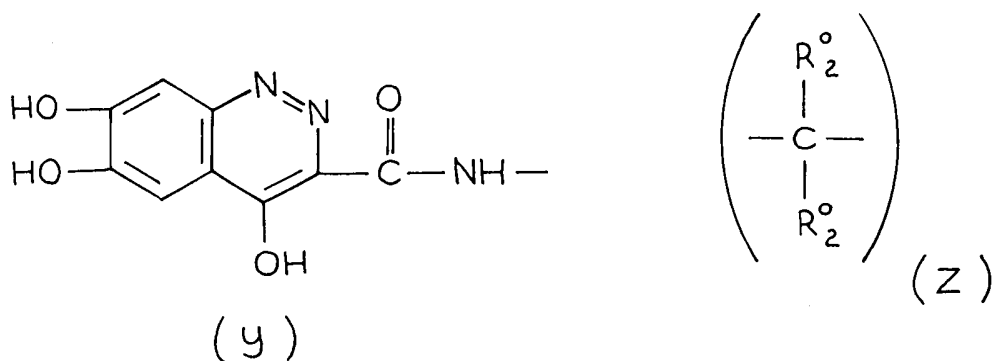
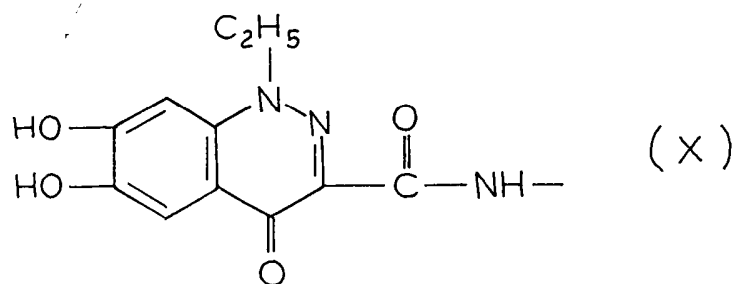
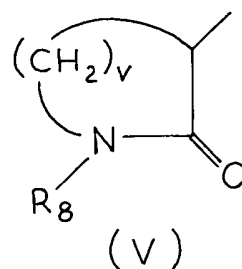
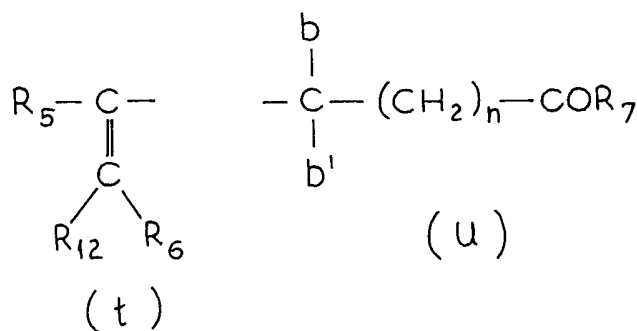
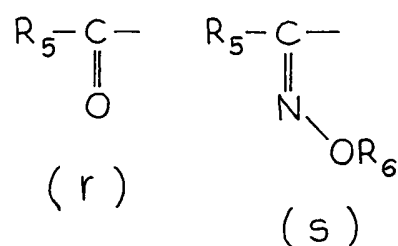
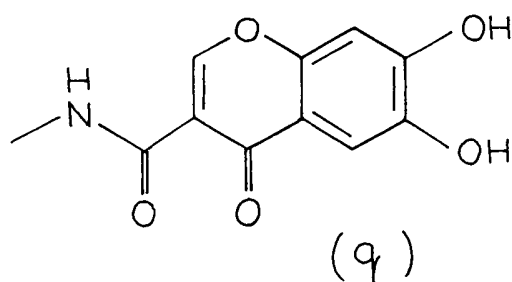
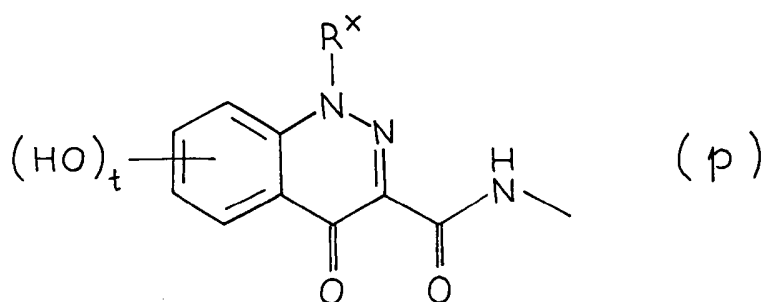


(f)

55000

$$5/2$$


Dr. Szendrői Ádám
szendrői@t-online.hu
az 1993. évi M. Törvény a Nemzetközi
Szakmai Társaságok
H-1138 Budapest, Faisztérzs. 10.
Telefon: 153-2343, Fax: 153-2364



10/92

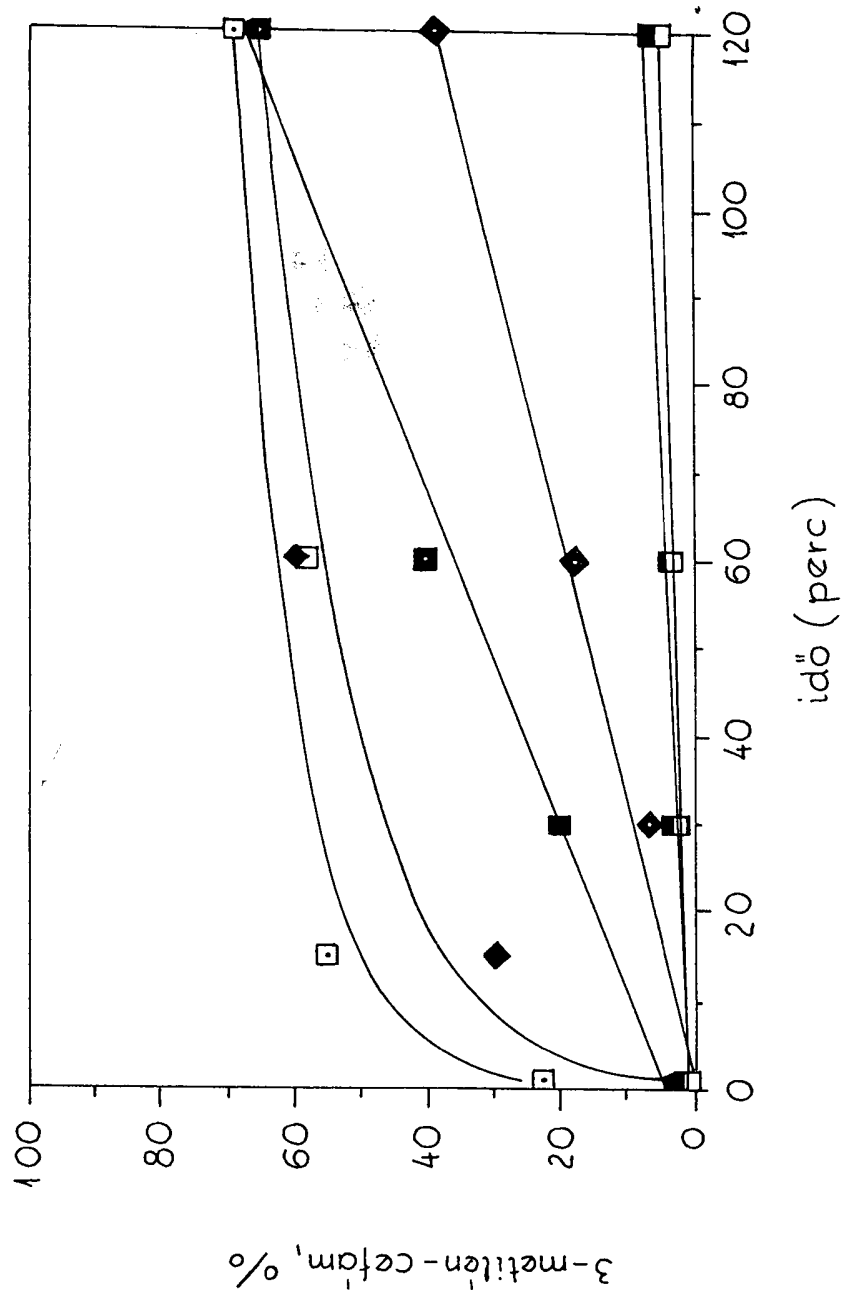
6743

55534

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5/4

A nitro-metánnal módosított, ön(IV)-kloriddal kiváltott gyűrűzárás
izoterm reakciósebességi profilja



1. ábra

Dr. Szendrői Ádám
Szegedi Tudományegyetem
Szeged, Á. K. Tervező és Készítő
Kutató és Kísérleti
H-6723 Szeged, Dózsa Gy. u. 10.
Telefon: 133-3733, Fax: 133-3664

10/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5/5

