
Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8204720**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van optisch actieve penemverbindingen.**

⑤1 Int.Cl³.: C07D 499/00.

⑦1 Aanvrager: Farmitalia Carlo Erba S.p.A. te Milaan, Italië.

⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8204720.

②2 Ingediend 6 december 1982.

③2 Voorrang vanaf 11 december 1981.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8137513 .

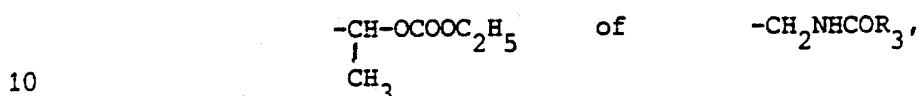
⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 juli 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van optisch actieve penemverbindingen.

De uitvinding betreft een werkwijze voor het bereiden van ver-
bindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin n
nul of 1 is, R waterstof, alkyl, 2,2,2-trichloorethyl, acetonyl,
allyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, fenyl, o-nitrofenyl,
5 benzhydryl of 1-fenoxyëthyl dan wel een rest voorstelt, waarvan bekend
is, dat deze in vivo gehydrolyseerd wordt en gunstige farmakokinetische
eigenschappen bezit, zoals een acetoxymethyl-, pivaloyloxymethyl- of
of ftaalidylgroep dan wel een groep



waarin R_3 alkyl met 1 - 5 koolstofatomen of aryl, zoals fenyl of p-nitro-
fenyl is; R_1 waterstof, alkyl, alkoxy, cycloalkyl of hydroxyalkyl,
liefst met hydroxyl gesubstitueerd alkyl, zoals 1-hydroxyëthyl voor-
stelt, waarbij de alcoholfunctie van de hydroxyalkylgroep vrij of be-
15 schermd is en de schermgroep (indien aanwezig) liefst een p-nitro-
benzyloxycarbonyl-, dimethyl-t. butylsilyl-, difenyl-t. butylsilyl-,
2,2,2,-trichloorethoxycarbonyl-, trimethylsilyl-, benzyl-, p-broom-
fenacyl-, trifenylmethyl- of pyranylgroep voorstelt, en R_2 waterstof,
alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, carbamoyl of N- C_1 - C_4 -alkyl-gesubstitu-
20 eerd carbamoyl, alkanoyl met 2 - 6 koolstofatomen, C_4 - C_7 -cycloalkyl-
carbonyl of arylcarbonyl is, alsmede hun farmaceutisch geschikte
zouten.

De 6-substituent kan of wel α - of β -georiënteerd zijn, waarbij
de α -oriëntatie de voorkeur verdient. Wanneer R_1 hydroxyalkyl is,
25 kan het de hydroxyfunctie dragende koolstofatoom zowel R als S zijn,
bij voorkeur evenwel R.

Het koolstofatoom op de 5-plaats bezit steeds de R-configuratie.

Indien R_1 een cycloalkylgroep is, gaat het bij voorkeur om een
 C_4 - C_7 -monocycloalkylgroep, liefst cyclopentyl of cyclohexyl.

30 Indien R_2 alkanoyl is, is hij bij voorkeur acetyl, eventueel
op zijn beurt gesubstitueerd door een C_2 - C_6 -alkanoylgroep, in het
bijzonder acetyl. Is R_2 een C_1 - C_5 -alkylgroep, dan is deze bij voorkeur
methyl of ethyl.

Indien R_2 een arylcarbonylgroep voorstelt, is deze bij voor-
35 keur al of niet gesubstitueerd fenylcarbonyl, waarbij de substituent
uit halogeen, hydroxyl, amino, cyaan, nitro, alkyl of alkoxy bestaat.

De verbindingen met de formule 1 worden volgens de uitvinding volgens het schema A van het formuleblad bereid, waarin Ac een acetyl-groep, Ph een fenylgroep en PG een schermgroep, bij voorkeur een p-nitrobenzyloxycarbonyl-, dimethyl-t.butylsilyl-, difenyl-t.butyl-
5 silyl-, 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl-, trimethylsilyl-, benzyl-, p-broomfenacyl-, trifenylmethyl- of pyranylgroep, voorstellen.

De uitvinding verschaft drie wegen naar de verbinding 10 en drie wegen van de verbinding 12 naar de verbinding 1. Al deze wegen leiden via een gemeenschappelijk reactiestuk voor de omzetting van de
10 verbinding 10 in de verbinding 12.

De eerste weg naar de verbinding 10 omvat het beschermen van de vrije hydroxylgroep van de verbinding 2, die kan zijn bereid volgens Brits octrooischrift 2.043.639, met een schermgroep, een reductie van de sulfoxyde-functie in de verkregen verbinding 3, een
15 ozonolyse van beide koolstof-koolstof-dubbele bindingen in de verkregen verbinding 4, een methanolyse van de N-substituent in de verkregen verbinding 4a en een condensatie van de verkregen verbinding 5 met een glyoxylzuurester met de formule CHOCOOR , waarin R de bovengeweergegeven betekenis bezit.

20 De reductie kan onder toepassing van fosfortribromide bij een temperatuur tussen -40 en -20°C in een oplosmiddel, zoals watervrij dimethylformamide, worden uitgevoerd. De ozonolyse kan bij een temperatuur tussen -80 en -50°C in een oplosmiddel, zoals diëthylether, methanol of , liefst, dichloormethaan, worden uitgevoerd. De methano-
25 lyse wordt bij voorkeur bij aanwezigheid van silicagel of een katalytische hoeveelheid van een sterke base, zoals natriummethoxyde, uitgevoerd. De condensatie van de verbinding 5 met de glyoxylzuurester wordt liefst bij verhoogde temperatuur, zoals $70 - 100^{\circ}\text{C}$, in een organisch oplosmiddel, zoals benzeen of toluen, uitgevoerd.

30 De tweede weg tot de verbinding 10 volgt de eerste weg van de verbinding 2 naar verbinding 4a, maar passeert dan de verbinding 5 door een directe reductie van de oxamidefunctie tot een carbinolamide-functie. Dit kan met zink en azijnzuur worden uitgevoerd.

De derde en met de meeste voorkeur uitgevoerde weg naar de ver-
35 binding 10 begint bij de verbinding 6, bereid en beschreven volgens Brits octrooischrift 2.043.639. Deze verbinding kan door een behandeling met azijnzuur en trimethylfosfiet in een inert oplosmiddel, zoals toluen, onder koken in de verbinding 7 worden omgezet. Deze reactie

8204720

is in Tet. Lett. 42, 4059 - 62 (1978) beschreven. De isomerisatie van de isopropenylsubstituent van de verbinding 7 onder toepassing van een base, liefst triëthylamine, in een inert oplosmiddel, zoals dichloormethaan, bij 0 - 20°C leidt tot de verbinding 8 en deze kan door een ozonolyse en een methanolyse analoog, als voor de omzetting van verbinding 4 in verbinding 5 beschreven, in de verbinding 9 worden omgezet. Een andere methode voor het omzetten van de verbinding 8 in de verbinding 9 is in J.C.S. Chem. Comm. (1972), 229 beschreven. De verbinding 9 wordt met een O-beschermd hydroxythiolazijnzuur met de formule $\text{HSCOC}_2\text{H}_4\text{OPG}$, waarin PG de bovenweergegeven betekenis bezit, omgezet, waarbij de verbinding 5 wordt verkregen. Deze reactie wordt het liefst in een mengsel van aceton en water onder basische voorwaarden bij een temperatuur tussen 0 en 20°C uitgevoerd. De omzetting van de verbinding 5 in de verbinding 10 vindt plaats als bij de eerste weg beschreven.

Het gemeenschappelijke reactiestuk voor de omzetting van de verbinding 10 in de verbinding 12 omvat een chlorering van de verbinding 10 en een reactie van de verkregen verbinding 11 met trifenylfosfin. De chlorering kan bij voorkeur met thionylchloride bij een temperatuur tussen -20 en 0°C in een inert oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran, plaats vinden. De reactie met trifenylfosfin kan bij 30 - 60°C, liefst circa 40°C in een organisch oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran, bij aanwezigheid van een base, zoals pyridine of lutidine, worden uitgevoerd. Anderzijds kan deze reactie ook bij aanwezigheid van silicagel bij kamertemperatuur in enige uren worden uitgevoerd.

Elk van de drie wegen van de verbinding 11 naar de verbinding 1 omvat drie trappen: cyclisatie, verwijdering van de schermgroep PG en invoering van de gewenste groep R_2 . Natuurlijk wordt de groep R_2 pas na de verwijdering van de schermgroep ingevoerd en de drie wegen verschillen slechts daarin, of de cyclisatie als eerste, tweede of derde van de drie trappen wordt uitgevoerd. De cyclisatie wordt door verhitten onder een stikstofatmosfeer op 80 - 150°C in een inert oplosmiddel, zoals benzeen, toluen of xyleen, uitgevoerd. De voorwaarden voor de verwijdering van de schermgroep PG hangen af van de aard van de schermgroep PG. De groep R_2 , die als boven gedefinieerd is, kan door een reactie met een anhydride of acylchloride met de formule $(\text{R}_2\text{CO})_2\text{O}$ of R_2COCl , waarin R_2 alkyl met 1 - 4 koolstofatomen, cycloalkyl of aryl is, of door een reactie met een isocyanaat, zoals trichloor-

8204720

acetylisocyanaat of chloorsulfonylisocyanaat , wat tot verbindingen met de formule 1 leidt, waarin R_2 een carbamoyl- of gesubstitueerde carbamoylgroep is, dan wel met een diazoalkaan met 1 - 5 koolstofatomen worden ingevoerd.

5 Indien de gewenste verbinding 1 zodanig is, dat R_2 waterstof is, wordt de ringsluiting als eerste of tweede trap van de drie wegen van de verbinding 12 uitgevoerd en de trap waarbij de groep R_2 wordt ingevoerd, weggelaten. Dit omdat de verbinding 16 gelijk is aan de verbinding 1, waarin $R_2 = H$ en $n = \text{nul}$. Wanneer de gewenste verbinding
10 met de formule 1 er een is, waarin $n = 1$ is, kan het zwavelatoom van de volgens één van de beschreven methoden verkregen verbinding 1 op een gebruikelijke wijze worden geoxydeerd.

Twee kenmerken van de uitvinding behoeven nader commentaar. Het koolstofatoom op de 5-plaats, waarvan de R-configuratie de enige
15 essentiële stereochemische eis is voor een antibiotische activiteit (zie J. Am. Chem. Soc. 101, 6306 (1979)), behoudt zijn configuratie vanaf de verbinding 2 tot de verbinding 1. De koolstof-zwavel-binding wordt in geen enkele trap verbroken. Bij de bereiding van de verbinding 6 verloopt de reactie van de verbinding 9 met het O-beschermde
20 hydroxythiolazijnzuur stereospecifiek, waarbij slechts het 3S, 4R-azetidinon (5) wordt verkregen. Ten tweede wordt de groep R_2 in een zeer laat stadium van de synthese ingevoerd, hetgeen de bereiding van een groot aantal verbindingen met de formule 1 mogelijk maakt.

De verbindingen met de formule 1 bezitten een breed spectrum
25 aan antibacteriële activiteit, alsmede aan β -lactamase-remmende activiteit; ze zijn reeds in het Britse octrooischrift 2.043.639 beschreven.

De uitvinding wordt door de volgende voorbeelden nader toegelicht, waarin de afkortingen PNB voor p-nitrobenzyl, TBDPS voor t, butyldifenylsilyl en TBDMS voor t. butyldimethylsilyl zijn gebruikt.

30 Voorbeeld I.

4-acetoxy-3R-(1R-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-azetidin-2-on
(9: $R_1 = CH_3CH(OCOOPNB)$)

Een oplossing van 9,1 g (0,02 mol) methyl-6 α -(1R-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-penicillanaat-1-oxyde (6: $R = CH_3$, $R_1 = CH_3CH(OCOOPNB)$) in 100 cm³ toluen werd met 4 cm³ (0,07 mol) azijnzuur en
35 13,4 cm³ trimethylfosfiet behandeld. Het verkregen mengsel werd 3 uur

aan de kook gehouden, op kamertemperatuur afgekoeld, driemaal met telkens 50 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing en 50 cm³ water gewassen, met watervrij natriumsulfaat gedroogd en in vacuo ingedampt. Het verkregen olievormig residu werd door kolomchromatografie (cyclohexaan/ethylacetaat) gezuiverd, waarbij 7,9 g (85%'s opbrengst) 4-acetoxy-3R-1R-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on (7: R = CH₃, R₁ = CH₃CH(OCOOPNB)) in de vorm van een lichtgele olie werd verkregen. De isopropenylgroep van deze verbinding werd door een behandeling met triethylamine in dichloormethaan bij 5°C geïsomeriseerd, waarbij 4-acetoxy-3R-(1R-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on werd verkregen (8: R = CH₃, R₁ = CH₃CH(OCOOPNB), 92 %'s opbrengst). De titelverbinding werd als een mengsel van cis- en trans-acetaat uitgaande van dit materiaal volgens de volgende synthesemethode bereid:

Methode A.

Aan een oplossing van 2,46 g (5,29 mmol) van de verbinding 8, bereid zoals boven beschreven, in 200 cm³ aceton, werd een oplossing van 4,51 g (21,08 mmol) natriummetaperjodaat in 140 cm³ water toegevoegd. 80 cm³, 0,1M fosfaatbuffer met pH 7 werd toegevoegd, waarbij de temperatuur tussen 10 en 15°C werd gehouden. 65 mg (0,41 mmol) kaliumpermanganaat werd toegevoegd. Het verkregen mengsel werd 5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd, het filtraat op 200 cm³ geconcentreerd en de waterfase met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische laag werd verzameld, met een keukenzoutoplossing gewassen, met watervrij natriumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd via silicagel gechromatografeerd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaat mengsels werd geëluëerd; 1,48 g (79 %) van de titelverbinding werd aldus in de vorm van een schuimachtig materiaal verkregen.

Methode B.

Aan een geroerde oplossing van 7,9 g (17 mmol) 1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-3(R)-[1-(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-4(R,S)-acetoxy-azetidin-2-on in 180 cm³ aceton werden 25 cm³ water, 5 cm³ van een 0,1 M fosfaatbuffer met pH 7,0 en 5,37 g (34 mmol) kaliumpermanganaat portiesgewijze toegevoegd, waarbij de temperatuur

8204720

tussen 15 en 20°C werd gehouden. Het mengsel werd onder een stikstof-atmosfeer 40 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Het organische oplosmiddel werd door afdestilleren in vacuo verwijderd.

De waterfase werd met ethylacetaat overdekt. Het verkregen mengsel werd geroerd en met een koude natriumthiosulfaatoplossing in water behandeld om de overmaat kaliumpermanganaat te verwijderen.

De organische laag werd met een keukenzoutoplossing gewassen, met natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt.

Het verkregen residu werd door kolomchromatografie gezuiverd, waarbij 4,96 g (83 %) van de titelverbinding werd verkregen.

Methode C.

4-acetoxy-3(R)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on werd door een ozonolyse en een daarop volgende methanolyse in de titelverbinding omgezet (totaal opbrengst 75 %).

IR (zuiver): 1770 - 1740 cm⁻¹

PMR (CDCl₃): 1,5 en 1,53 (3H, d, J = 7 Hz), 1,98 en 2,1 (2H, s), 5,3 (1H, m), 5,88 en 5,95 (1H, d, J = 1,5 en 4,0 Hz), 6,8 (1H, brede S), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8 Hz).

Voorbeeld II.

4(R)-tert.butylidifenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitro-benzyl-oxy-carbonyloxyethyl]-azetidin-2-on (Schema B)

4,2 g thiozuur werd in een oplossing van 0,56 g natriumhydroxyde in 60 cm³ water bij 5°C opgelost; na 10 minuten werd 4,24 g 4-acetoxy-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on in CH₂Cl₂ toegevoegd.

Het reactiemengsel werd 1 uur goed geroerd, 70 cm³ verdunde citroenzuuroplossing werd toegevoegd en de organische fase werd afgescheiden.

De waterfase werd nog drie maal met telkens 50 cm³ ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde organische extracten werden met natriumsulfaat gedroogd, ingedampt en over silicagel gechromatografeerd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaat werd geëlueerd; aldus werd 4,42 g van de titelverbinding in de vorm van een wit schuim verkregen.

IR (zuiver): ν_{\max} 1770 - 1740, 1690 cm^{-1}

PMR (CDCl_3): 1,13 (9H, s), 1,48 (3H, d, J = 7 Hz), 3,48 (1, dd, J = 2, 6,5 Hz), 4,25 (2H, s), 5,2 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,31 (1H, d, J = 2 Hz), 6,4 (1H, brede S), 7,5 - 7,7 (12H, m), 8,22 (2H, d, J = 8 Hz).

Voorbeeld III.

4(R)-tert.butylidifenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on. (Schema C).

10 Een oplossing van 3,11 g (5 mmol) 4(R)-t.butylidifenylsilyloxy-acetylthio-3-(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyloxyethyl]-azetidin-2-on en 3,20 g (12,5 mmol) p-nitrobenzylglyoxylaate in 100 cm^3 benzeen werd aan de kook gehouden, waarbij het water door een azeotropische destil-latie vrijwel tot volledig droog (5 cm^3) werd verwijderd. Na 2 uur
15 koken werd het reactiemengsel over silicagel gechromatografeerd (ethylacetaat/cyclohexaan), waarbij een epimeer mengsel van carbinol-amiden werd verkregen.

Voorbeeld IV.

4(R)-tert.butylidifenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyl-1-chloormethyl)-
20 azetidin-2-on (Schema D).

Een geroerde oplossing van 3,5 g (4,2 mmol) 4(R)-t.butylidifenyl-silyloxyacetylthio-3-(S)-[1-(R)-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on in water-vrij THF bij 0 - -5°C werd met 0,48 cm^3 (6 mmol) pyridine en 0,43 cm^3
25 (6 mmol) thionylchloride behandeld. Na een half uur werd het reactie-mengsel gefiltreerd en het filtraat in vacuüm drooggedampt, waarbij de chloorester in de vorm van een gele rubberachtige stof werd ver-kregen.

Voorbeeld V.

30 4-(R)-t.butylidifenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-oxy-car-bonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyl-1-trifenyfosforanyl-ideen-methyl)azetidin-2-on (Schema E).

Een oplossing van 4(R)-t.butylidifenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1-(R)-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyl-oxy-carbonyl-1-chloormethyl)-azetidin-2-on, verkregen volgens voorafgaand voor-
35 beeld, werd in THF met 2,2 g (8,5 mmol) Ph_3P en 20 g silicagel behandeld. Het mengsel werd in vacuüm drooggedampt en het verkregen poeder 2 uren bij kamertemperatuur bewaard. Daarna werd dit poeder op het bovenstuk

van een kolom aangebracht en het fosforan met cyclohexaan/ethylacetaat-mengsels geëlueerd, waarbij 3,2 g van de titelverbinding in de vorm van een lichtgeel schuim werd verkregen.

Voorbeeld VI.

5 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylidenmethyl)-azetidin-2-on. (Schema F).

4 cm³ trifluorazijnzuur werd aan een geroerde oplossing van 1,07 g (1 mmol) 4(R)-tert.butyl-difenylsilyloxyacetylthio-3-(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-tri-
10 fenylfosforanylidenmethyl)-azetidin-2-on in 50 cm³ ethylacetaat toegevoegd. Na 15 minuten werd het oplosmiddel verwijderd, 50 cm³ toluen werd toegevoegd en het oplosmiddel opnieuw afgedestilleerd, waarbij 1,3 g fosfoniumzout werd verkregen, dat in 50 cm³ THF werd opge-
15 handeld.

Na 1 uur werd het mengsel ingedampt, in 50 cm³ ethylacetaat opgelost en driemaal met telkens 25 cm³ van een verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing en 25 cm³ water gewassen. De organische fase werd afgescheiden, met watervrij Na₂SO₄ gedroogd en in vacuo droogge-
20 dampt. Het olie-vormige residu werd over silicagel met cyclohexaan/ethylacetaat gechromatografeerd, waarbij 0,75 g van de titelverbinding als een schuim werd verkregen.

Voorbeeld VII.

p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat. (Schema G).

25 Een oplossing van 0,6 g 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-tri-fenylfosforanylidenmethyl)-azetidin-2-on in 200 cm³ toluen werd samen met een katalytische hoeveelheid hydrochinon 2 uur aan de kook gehouden. Daarna werd het oplosmiddel in vacuo afgedestilleerd en het
30 residu door kolomchromatografie over silicagel gezuiverd, waarbij met toluen/ethylacetaat-mengsels werd geëlueerd; aldus werd 0,42 g van de titelverbinding verkregen.

UV: λ_{\max} (EtOH 95 %) 260 nm (ϵ 19100), 319 nm (ϵ 8400)

IR: ν_{\max} (CHCl₃) 3600-3200, 1790, 1745, 1710, 1605, 1580 cm⁻¹

35 PMR (CDCl₃): 1,51 (3H, d, J = 7 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 2, 7,5 Hz),

8204720

4,69 (2H, brede S), 5,15 (1H, m), 5,23 en 5,46 (2H, centra van ABq, J = 14 Hz), 5,26 (2H, s), 5,64 (1H, d, J = 2Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 8,20 (4H, d, J = 8 Hz).

Voorbeeld VIII.

5 p-nitrobenzyl-(5R)-2-tert.butyl-difenylsilyloxymethyl-6(S)-[1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema H).

Een oplossing van 0,3 g 4(R)-tert.butyl-difenylsilyloxy-acetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylidenmethyl)-azetidin-2-on in watervrij toluen werd 3 uur onder terugvloei-coeling gekookt. Het op-
10 losmiddel werd verwijderd en het mengsel over silicagel gechromatografeerd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaatmengsels werd geëlueerd; aldus werd 0,12 g van de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld IX.

15 p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema I).

Een oplossing van 0,1 g p-nitrobenzyl-(5R)-2-tert.butyl-difenylsilyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat in THF werd met 3 equivalenten TBAF bij -15°C onder roeren behandeld. Het reactiemengsel werd vervolgens in 50 cm³ ethyl-
20 acetaat uitgetogen en driemaal met telkens 30 cm³ water gewassen. De gedroogde organische fase werd ingedampt en over silicagel gechromatografeerd, waarbij met ethylacetaat/cyclohexaanmengsels werd geëlueerd; aldus werd 20 mg van de titelverbinding verkregen.

25 Dit materiaal bleek identiek met het materiaal volgens voorbeeld VII.

Voorbeeld X.

natrium-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema J).

Aan een oplossing van 54 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat in
30 een mengsel van ethylacetaat en water met daarin 6 mg NaHCO₃ werd 40 mg 5 % Pd/C toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur bij atmosferische druk gehydrogeneerd. Een verdere hoeveelheid (20 mg) 5 % Pd/C werd vervolgens toegevoegd en een half uur lang nog bewaard. Het mengsel werd gefiltreerd en de waterfase afgescheiden en met ethylacetaat gewassen.
35 Na indampen van de waterfase werd het residu over een omkeerfasekolom gezuiverd, waarbij met water werd geëlueerd. 12 mg van de titelverbinding

8204720

ding werd als een amorfe vaste stof verkregen.

UV: λ_{\max} (EtOH 95 %) 263 nm, 304 nm.

Voorbeeld XI.

p-nitrobenzyl-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat. (Schema K).

5 Een oplossing van 350 mg (0,58 mmol) p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat in 5 cm³ watervrij CH₂Cl₂ werd achtereenvolgens met 140 mg pyridine en 80 mg azijnzuuranhydride behandeld en daarna 6 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd driemaal met telkens
10 5 cm³ natriumwaterstofcarbonaatoplossing en water gewassen. De gedroogde organische fase werd ingedampt en het olieformige residu over silicagel gechromatografeerd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaatmengsels werd geëlueerd; aldus werd 200 mg van de titelverbinding verkregen.

UV: λ_{\max} (EtOH 95 %) 265, 321 nm

15 IR (CHCl₃): ν_{\max} 1795, 1750, 1715, 1610, 1585 cm⁻¹

PMR (CDCl₃): 1,50 (3H, d, J = 7 Hz), 2,11 (3H, s), 4,01 (1H, dd, J = 1,8, 7,5 Hz), 5,11 en 5,50 (2H, centra van ABq, J = 14 Hz), 5,15 (1H, m), 5,24 en 5,38 (2H, centra van ABq, J = 12 Hz), 5,28 (2H, s), 5,70 (1H, J = 1,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,64
20 (2H, d, J = 8 Hz), 8,22 (4H, d, J = 8 Hz)

Voorbeeld XII.

4(R)-acetoxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-[1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanylidenemethyl]-azetidin-2-on. (Schema L).

Een geroerde oplossing van 418 mg (0,5 mol) 4(R)-hydroxyacetyl-
25 thio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanylidenemethyl)-azetidin-2-on in 5 cm³ CH₂Cl₂ werd achtereenvolgens met 162 mg pyridine en 90 mg azijnzuuranhydride behandeld en daarna 6 uur bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd driemaal met telkens 5 cm³ natriumwaterstofcarbonaat-
30 oplossing en water gewassen. De gedroogde organische fase werd daarna in vacuüm ingedampt, waarbij een rubberachtige stof achterbleef, die door kolomchromatografie werd gezuiverd; aldus verkreeg men 300 mg van de titelverbinding.

Voorbeeld XIII.

p-nitrobenzyl-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema M).

300 mg 4(R)-acetoxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-1-[1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanyl-
5 ideenmethyl]-azetidin-2-on werd in toluen opgelost en de verkregen oplossing 3 uur aan de kook gehouden. Het oplosmiddel werd verwijderd en het mengsel over silicagel gechromatografeerd, waarbij met ethylacetaat/cyclohexaan werd geëlueerd; aldus verkreeg men 140 mg van het titel-penam.

10 Dit produkt bleek identiek met het produkt volgens voorbeeld XI.

Voorbeeld XIV.

natrium-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (zie schema N).

Aan een oplossing van 200 mg natrium-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat in een mengsel van ethylacetaat
15 en water met daarin 26 mg NaHCO_3 werd 200 mg 5 %'s Pd/C toegevoegd en het verkregen mengsel 1 uur bij atmosferische druk gehydrogeneerd. Daarna werd nog 100 mg 5 %'s Pd/C toegevoegd, tot alle H_2 volledig was opgenomen. Het verkregen mengsel werd gefiltreerd en de waterfase afgescheiden en met ethylacetaat gewassen. De organische fase werd
20 weggeworpen en de waterfase in vacuo ingedampt. Het residu werd via een omkeerfasekolom gezuiverd, waarbij met water werd geëlueerd. Indampen van de waterige oplossing leverde de titelverbinding als een amorf vast materiaal (60 mg).

UV: λ_{max} (EtOH 95 %): 263 (ϵ 4630), 305 (ϵ 5500)

25 NMR: δ ppm (D_2O): 1,31 (3H, d, $J = 5$ Hz), 2,19 (3H, s), 3,92 (1H, dd, $J = 1,5, 7,0$ Hz), 4,21 (1H, m), 5,10 en 5,44 (2H, centra van ABq, $J = 14$ Hz), 5,67 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

$[\alpha]_{\text{D}} = +116,9$ ($c = 0,1$, EtOH 95 %)

Analyse: Ber. voor $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C 40,37, H 4,31, N 4,28 %
30 Gev. C 40,41, H 4,26, N 4,29 %

Voorbeeld XV.

4(R)-(1-tert.butyl-dimethylsilyloxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyde. (Schema O).

1.9 g 4(R)-(1-hydroxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-
35 oxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyde werden in 20 cm^3 dichloormethaan opgelost. 0,7 cm^3 tri-

8204720

ethylamine, 640 mg t.butyldimethylsilylchloride en 20 mg dimethylamino-
pyridine werden onder een stikstofatmosfeer toegevoegd. Na 1 nacht
roeren bij kamertemperatuur werd de oplossing met water en ammoniumchlo-
ride-oplossing gewassen en het oplosmiddel afgedestilleerd. Het residu
5 werd over silicagel met cyclohexaan/ethylacetaat (1 : 1) gechromatogra-
feerd, waarbij 0,83 g van de titelverbinding werd verkregen.

PMR (CDCl₃): δ (ppm) 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,88 (s, 9H,
SiC(CH₃)₃), 1,41 (d J=6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 2,14 (s, 3H=CH₃),
2,30 (s, 3H, CH₃), 3,75 (s, 3H, COOCH₃), 3,7 - 3,9 (m, 1H,
10 H-6), 4,48 (brede s, 2H, CH₂OSi), 5,25 (s, 2H, CH₂Ph), 5,1 - 5,2
(m, 2H, H-5, CH₃CH), 5,85 (brede s, 1H=H), 5,98 (brede s,
1H, H), 7,4 - 8,4 (m. 4H, PhNO₂),
IR (CH₂Cl₂): ν (cm⁻¹): 1730 C = O onverzadigde ester, 1755 C = O OCOO,
1780 C = O β-lactam.

15 Massaspectrum (FD): m/e 624.

Voorbeeld XVI.

4(R)-1(tert.butyldimethylsilyloxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitro-
benzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-
azetidin-2-on. (Schema P).

20 Een oplossing van 0,8 g 4(R)-(1-tert.butyldimethylsilyloxymethyl-
vinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxy-
carbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyde in 30 cm³ watervrij
dimethylformamide werd op -20°C gekoeld en 0,25 cm³ fosfortribromide
toegevoegd. Na 15 minuten werd het mengsel met ethylacetaat verdund,
25 tweemaal met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en daarna met water ge-
wassen en tenslotte met natriumsulfaat gedroogd. Afdestilleren van het
oplosmiddel leverde 0,7 g van de titelverbinding.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,90 (s, 9H,
SiC(CH₃)₃), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 2,01 (s, 3H, CH₃),
30 2,24 (s, 3H, CH₃), 3,35 (dd, J = 2,5, 7, OHz, 1H, H-6), 3,73 (s,
3H, COOCH₃), 4,08 (t, J = 2,0 Hz, 2H, CH₂OSi), 5,26 (s, 2H, CH₂Ph),
5,2 - 5,35 (m, 3H, CH₃CH, H-5, H), 5,56 (d, J = 2,0. 1H, H),
7,4 - 8,4 (m. 4H, PhNO₂).

Voorbeeld XVII.

35 4(R)-tert.butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-
carbonyloxyethyl]-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on (Schema Q)

0,7 g 4(R)-(1-tert.butyldimethylsilyloxymethylvinylthio)-3(S)-

[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on werden in 30 cm³ dichloormethaan en 10 cm³ methanol opgelost. Deze oplossing werd op -78°C gekoeld en ozon in zuurstof door deze oplossing geblazen tot een blauwkleuring optrad.

- 5 Na schudden met een waterige Na₂S₂O₅-oplossing en drogen met natriumsulfaat en afdestilleren van het oplosmiddel werd 0,6 g van de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld XVIII.

- 10 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on. (Schema R).

0,6 g 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on werden in 30 cm³ methanol opgelost en enkele grammen silicagel toegevoegd. Na 1 uur roeren werd het mengsel gefiltreerd en het oplosmiddel uit het 15 filtraat afgedestilleerd. Het residu werd over silicagel met cyclohexaan/ethylacetaat (3 : 2) gechromatografeerd, waarbij 0,28 g van de titelverbinding werd verkregen.

PMR (CDCl₃) δ(ppm): 0,15(s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,42 (dd, J = 3,0, 20 6,0 Hz, 1H, H-6), 4,25 (s, 2H, CH₂OSi), 5,26 (s, 2H, CH₂Ph), 5,1 - 5,3 (m, 2H, CHCH₃, H-5), 6,70 (brede s, 1H, NH), 7,4 - 8,4 (m, 4H, Ph, NO₂).

IR (CH₂Cl₂): ν cm⁻¹: 1695 C = O, 1750 -OCOO-, 1785 β-lactam.

Voorbeeld XIX.

- 25 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on. (Schema S).

0,34 g 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on en 0,34 g p-nitrobenzylglyoxylaet in 10 cm³ benzeen werden 2 uur aan de kook gehouden. Na 30 afdestilleren van het oplosmiddel, zuiveren van het residu door een kolomchromatografie over silicagel onder toepassing van cyclohexaan/ethylacetaat (3 : 2) werd 0,27 g van de titelverbinding verkregen.

PMR (CDCl₃): δ(ppm): 0,13 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,52 (m, 1H, H-6), 35 4,27 (s, 2H, CH₂OSi), 4,0 - 4,6 (m, 2H, CHOH, CHOH), 5,25 (s, 4H, twee CH₂Ph), 5,1 - 5,6 (m, 2H, CHCH₃, H-5), 7,3 - 8,3 (m. 8H, twee Ph-NO₂).

Voorbeeld XX.

4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chloormethyl)-azetidin-2-on. (Schema T).

- 5 Een oplossing van 0,27 g 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on in 3 cm³ watervrij tetrahydrofuran werd op 0°C gekoeld. 0,045 cm³ pyridine en 0,03 cm³ thionylchloride werden toegevoegd. Na 10 minuten werd het mengsel gefiltreerd.
- 10 Bij afdestilleren van het oplosmiddel werd 0,3 g van de titelverbinding verkregen, die als zodanig voor de volgende trap werd gebruikt.

Voorbeeld XXI.

4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanyl-ideenmethyl)-azetidin-2-on. (Schema U).

- 15 0,3 g 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chloormethyl)azetidin-2-on en 0,45 g trifenyfosfin werden in 5 cm³ dichloormethaan opgelost waarna 2 - 3 g silicagel werd toegevoegd. Na afdestil-
- 20 leren van het oplosmiddel werd het beladen silicagel gedroogd, een nacht bij kamertemperatuur bewaard en daarna met cyclohexaan gewassen om de overmaat trifenyfosfin te verwijderen. Het aan de silica geadsorbeerde produkt werd over silicagel gechromatografeerd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaat (3 : 2) werd geëlueerd. Verkregen werd aldus
- 25 0,26 g van de titelverbinding.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,08, 0,15 (twee s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,89, 0,93 (twee s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 4,1 - 4,2 (m, 2H, CH₂OSi), 4,6 - 5,0 (m, 1H, CHCH₃), 5,20 (brede s, 4H, twee CH₂-Ph-NO₂), 7,56 (brede s, 15H, P(Ph)₃), 7,6 - 8,4

30 (m, 8H, twee Ph-NO₂).

Voorbeeld XXII.

4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylideenmethyl)azetidin-2-on. (Schema V).

- 35 Een oplossing van 0,26 g 4(R)-tert.butyltrimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylideenmethyl)-azetidin-2-on en 0,07 cm³

azijnzuur in 2 cm³ watervrij tetrahydrofuran werd met een oplossing van 0,18 g tetrabutylammoniumfluoride in 2 cm³ tetrahydrofuran behandeld. Na één uur roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel met ethylacetaat verdund, met water, 'n verzadigde NaHCO₃-oplossing en wederom
5 met water gewassen.

Na het drogen en afdestilleren van het oplosmiddel werd het residu door een kolomchromatografie over silicagel gezuiverd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaat (1 : 3) werd geëluëerd; aldus werd 0,13 g van de titelverbinding verkregen.

10 PMR (DCCl₃) δ (ppm): 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 4,2 (m, 2H, CH₂OH), 4,9 (m, 1H, CH₃CH), 5,25 (m, 5H, twee CH₂Ph, H-5, 7,55 (s, 15H, P(Ph)₃), 7,6 - 8,4 (m, 8H, twee PhNO₂).

Voorbeeld XXIII.

15 p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat. (Schema W).

Een oplossing van 0,13 g 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylidenmethyl)-azetidin-2-on in 10 cm³ xyleen werd 1 uur onder een stikstofatmosfeer aan de kook gehouden. Bij afdestilleren
20 van het oplosmiddel en zuiveren door preparatieve DLC (silicagel) werd 50 mg van de titelverbinding verkregen.

$[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$ (c = 1,3, CHCl₃)

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (d, J = 6,5, 3H, CH₃CH), 3,55 (brede s, 1H, OH), 3,97 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6, 4,68 (s, 2H
25 CH₂OH), 5,19 (dq, J = 6,5, 8,0 Hz, 1H, CHCH₃), 5,25 - 5,45 (n, 4H twee CH₂Ph), 5,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5), 7,4 - 8,5 (m, 8H, twee PhNO₂).

Massaspectum (F.D.) m/e 559

UV: v_{max} (CH₂Cl₂): 269 nm (ε17000), 323 (6800)

30 IR (CH₂Cl₂) v (cm⁻¹): 1795, 1755, 1710.

Voorbeeld XXIV.

p-nitrobenzyl-(5R)-2-tert.butyl-dimethylsilyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat. (Schema X).

Een oplossing van 0,15 g 4(R)-tert.butyl-dimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylidenmethyl)-azetidin-2-on in 15 cm³
35 xyleen werd 1 uur onder een stikstofatmosfeer bij de kooktemperatuur

geroerd. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd en het residu door een preparatieve DLC (silicagel) gezuiverd, waarbij 70 mg van de titelverbinding werd verkregen.

Voorbeeld XXV.

5 p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema Y).

70 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-tert.butyltrimethylsilyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat werd in 1 cm³ watervrij tetrahydrofuran opgelost. 0,025 cm³ azijnzuur en een oplossing van 68 mg tetrabutylammoniumfluoride in 0,5 cm³ tetrahydrofuran werden toegevoegd. Het mengsel werd één uur bij kamertemperatuur geroerd, met ethylacetaat verdund, met water, een verzadigde NaHCO₃-oplossing en wederom met water gewassen. Na het destilleren van het oplosmiddel werd het residu door een preparatieve DLC over silicagel gezuiverd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaat (3 : 7) werd geëluëerd. Aldus werd 30 mg van de titelverbinding verkregen. Dit materiaal was

blijkens de IR- en NMR-spectra identiek met dat van voorbeeld XXIII.

Voorbeeld XXVI.

20 p-nitrobenzyl-(5R)-2-(N-trichlooracetylcarbamyloxymethyl)-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema Z).

Aan een oplossing van 50 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat in 1 cm³ gezuiverde aceton, werd na koelen op 0°C een oplossing van 0,06 cm³ trichlooracetylisocyanaat in 1 cm³ gezuiverde aceton druppelsgewijze toegevoegd. Na 20 minuten leverde afdestilleren van het oplosmiddel 100 mg van de onzuivere titelverbinding.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH₃CH), 4,00 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6), 5,1 - 5,9 (m, H-5, CHO, twee CH₂Ph, CH₂OCO), 7,5 - 8,4 (m, 8H, twee PhNO₂), 8,90 (brede s, 1H, NH).

30 Voorbeeld XXVII.

p-nitrobenzyl-(5R)-2-carbamyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema AA).

100 mg ruw p-nitrobenzyl-(5R)-2-(N-trichlooracetylcarbamyloxymethyl)-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat werd in 4 cm³ methanol opgelost. Silicagel (40 - 63 μm) werd toegevoegd en het mengsel 3 uur bij kamertemperatuur geroerd en gefiltreerd. Na wassen met aceton en afdestilleren van een oplosmiddel uit

het filtraat werd het residu door een preparatieve DLC op silicagel gezuiverd, waarbij met cyclohexaan/ethylacetaat (3 : 7) werd geëluëerd. Aldus werd 33 mg van de titelverbinding verkregen.

$[\alpha]_D^{20} = + 50^\circ$ (c = 2,4, aceton)

- 5 PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,95 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6), 4,85 (brede s, 2H, NH₂), 5,1 - 5,5 (m, 7H, CHCH₃, twee CH₂Ph, CH₂OCO), 5,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5), 7,4 - 8,5 (m, 8H, twee PhNO₂)
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1795, 1750, 1710.

10 Voorbeeld XXVIII.

4(R)-(N-trichlooracetylcarbamoxyacetylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanyl-ideenmethyl)-azetidin-2-on. (Schema BB).

- 120 mg 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanyl-ideen-
15 methyl)-azetidin-2-on werd in 2 cm³ gezuiverde aceton opgelost en op 0°C gekoeld. Een oplossing van 0,1 cm³ trichlooracetylisocyanaat in 2 cm³ gezuiverde aceton werd druppelsgewijze toegevoegd en het mengsel een half uur geroerd. Afdestilleren van het oplosmiddel leverde 180 mg van de ruwe titelverbinding.

20 Voorbeeld XXIX.

4(R)-carbamoxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzylocycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanyl-ideenmethyl)-azetidin-2-on. (Schema CC).

- Een mengsel van 180 mg ruw 4(R)-(N-trichlooracetylcarbamoxyacetyl-
25 thio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanyl-ideenmethyl)-azetidin-2-on in 8 cm³ methanol en silicagel (40 - 63 μ m) werd 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd, met aceton gewassen en het filtraat ingedampt. Zuivering van het residu door een preparatieve DLC
30 over silicagel onder toepassing van cyclohexaan/ethylacetaat (1 : 4) als elueermiddel leverde 70 mg van de titelverbinding.

Voorbeeld XXX.

p-nitrobenzyl-(5R)-2-carbamoxyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylaat. (Schema DD).

- 70 mg 4(R)-carbamoxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-
35 carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanyl-ideenmethyl)-azetidin-2-on in 8 cm³ xyleen werd 1 uur onder een stikstof-

8204720

atmosfeer op de kooktemperatuur verhit. Na afdestilleren van het oplosmiddel leverde zuivering van het residu door een preparatieve DLC over silicagel 30 mg van de titelverbinding, die met de volgens voorbeeld XXVII verkregene identiek was (IR- en NMR-specta).

5 Voorbeeld XXXI.

natrium-(5R)-2-carbamoyloxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat. (Schema EE).

30 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-carbamoyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylaat werd in 3 cm³ ethylacetaat opgelost. 2 cm³ water, 4,2 mg NaHCO₃ en 45 mg 5 %'s palladium op actieve kool werden toegevoegd en het mengsel 2 uur bij kamertemperatuur gehydrogeneerd. Na filtreren door kiezelgoer werd de waterfase met een geringe hoeveelheid koud ethylacetaat gewassen, door Waters Sep-Pak C₁₈-patronen gefiltreerd en gevriesdroogd. Het residu werd door een omkeerfasechromatografie op Waters Sep-Pak C18-patronen gezuiverd, waarbij met water werd geëlueerd. Aldus werd 8 mg van de titelverbinding verkregen.

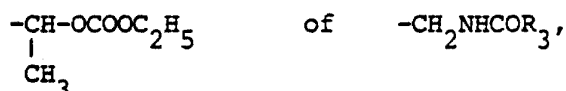
UV: λ_{\max} (H₂O): 259 nm (ϵ 3600), 308 (5400)

PMR (D₂O) δ (ppm): 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,91 (dd, J = 1,5, 6,0 Hz, 1H, H-6), 4,25 (m, 1H, CHOH), 5,02, 5,36 (twee d, 2H, CH₂OCO, 5,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-5).

$[\alpha]_D^{20} = +143^\circ$ (c = 0,97, H₂O).

C O N C L U S I E S:

1. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin n nul of 1 is, R waterstof, alkyl, 2,2,2-trichloorethyl, acetonyl, allyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, fenyl, o-nitrofenyl, benzhydryl of 1-fenoxyethyl dan wel een rest voorstelt, waarvan bekend is, dat hij in vivo wordt gehydrolyseerd en gunstiger farmakokinetische eigenschappen bezit, zoals acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl of ftaalidyl dan wel een groep met de formules

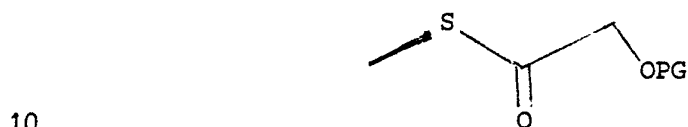


10 waarbij R_3 alkyl met 1 - 5 koolstofatomen of een arylgroep voorstelt; R_1 waterstof, alkyl, alkoxy, C_4 - C_7 -cycloalkyl of hydroxyalkyl, bij voorkeur met hydroxy gesubstitueerd alkyl, zoals 1-hydroxyethyl voorstelt, waarbij de alcoholfunctie van de hydroxyalkylgroep vrij of beschermd is en de schermgroep, indien aanwezig, p-nitrobenzyloxycarbonyl, dimethyl-t.butylsilyl, difenyl-t.butylsilyl, 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl, trimethylsilyl, benzyl, p-broomfenacyl, trifenylmethyl of pyranyl is, en R_2 waterstof, alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, carbamoyl of $N-C_1C_4$ -alkylgesubstitueerd carbamoyl, alkanoyl met 2 - 6 koolstofatomen, C_4 - C_7 -cycloalkylcarbonyl of arylcarbonyl voorstelt, alsmede
15 hun farmaceutisch geschikte zouten, met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule 5, waarin R_1 de bovenweergegeven betekenis bezit en PG een schermgroep, zoals p-nitrobenzyloxycarbonyl, dimethyl-t.butylsilyl, difenyl-t.butylsilyl, 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl, trimethylsilyl, benzyl, p-broomfenacyl, trifenylmethyl of pyranyl, voorstelt,
20 met een verbinding met de formule CHOCOOR , waarin R de bovenweergegeven betekenis bezit, bij een temperatuur van 70 - 100°C condenseert, de verkregen verbinding met de formule 10 chloreert, de daarbij verkregen verbinding met de formule 11, waarin R_1 , R en PG de boven weergegeven betekenis bezitten, met trifenylfosfin bij 30 - 60°C omzet, de daarbij
25 verkregen verbinding met de formule 12, waarin R, R_1 en PG de boven weergegeven betekenis bezitten, in een verbinding met de formule 1 volgens een van de volgende trappen (a) tot (c) omzet, die in zodanige
30

8204720

volgorde worden uitgevoerd, dat trap (a) na trap (b) maar vóór trap (c) wordt uitgevoerd, trap (a) na trap (b) en (c) wordt uitgevoerd en indien R_2 waterstof is, trap (b) wordt weggelaten en (a) vóór of na trap (c) wordt uitgevoerd:

- 5 (a) ringsluiten door verhitting onder een stikstofatmosfeer bij 80 - 150°C in een inert oplosmiddel,
(b) verwijdering van de schermgroep van substituenten met de formule



- (c) invoering van de groep R_2 , als boven gedefinieerd, in de verkregen substituent met de formule



15 waarbij eventueel een verkregen verbinding met de formule 1, zoals deze boven is gedefinieerd, waarin n nul is, tot een verbinding met de formule 1, waarin n 1 is, met een perzuur wordt geoxydeerd en desgewenst een vrije verbinding met de formule 1 in een zout wordt omgezet.

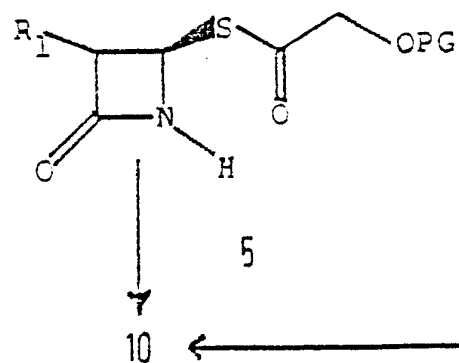
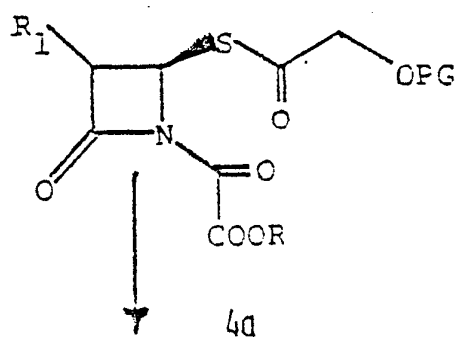
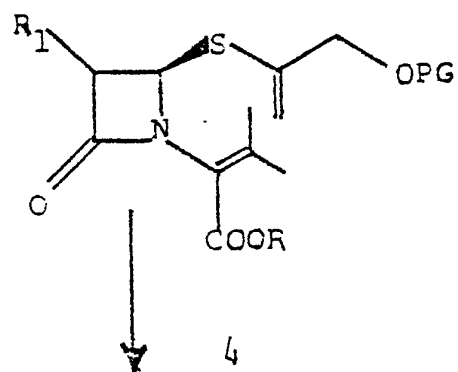
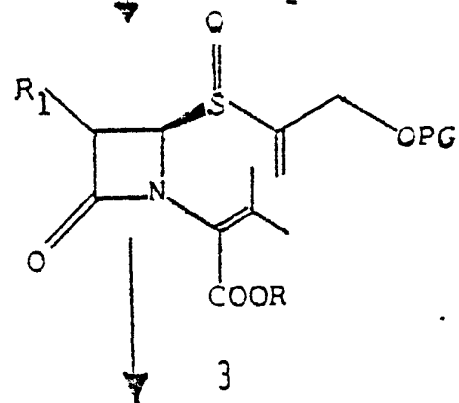
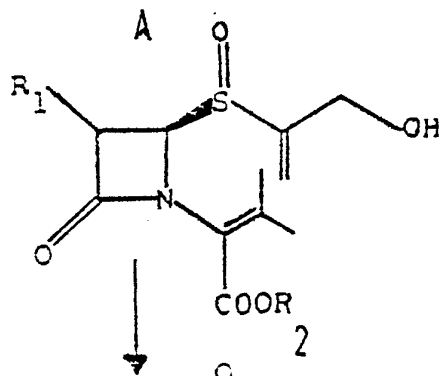
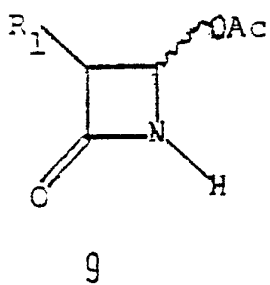
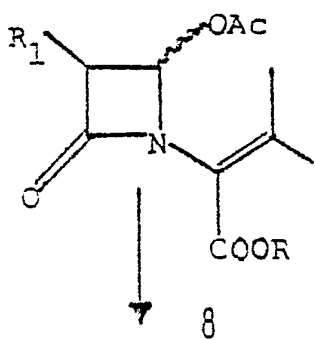
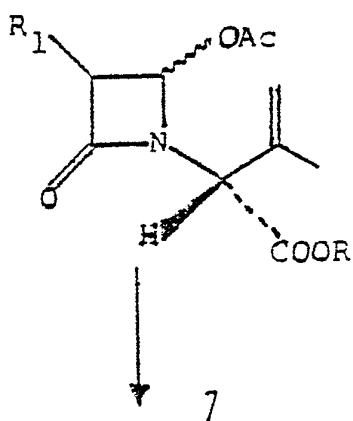
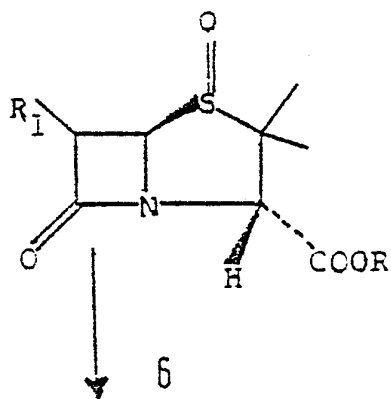
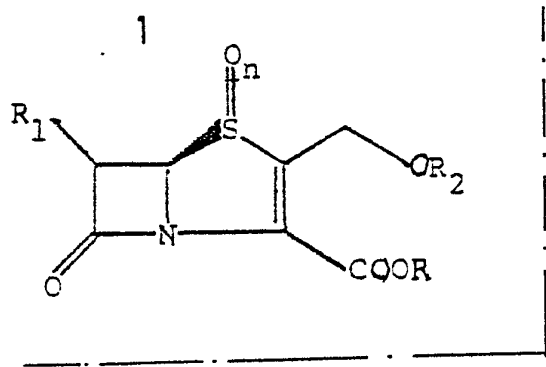
20 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de verbinding met de formule 5, als gedefinieerd in conclusie 1 bereidt door een verbinding met de formule 6, waarin R_1 en R de bovenweergegeven betekenis bezitten, met azijnzuur en trimethylfosfiet in een inert op-

25 losmiddel om te zetten, de verkregen verbinding met de formule 7, waarin R_1 en R de bovenweergegeven betekenis bezitten, bij aanwezigheid van een organische base in een inert oplosmiddel bij een temperatuur van 0 - 20°C te isomeriseren, de daarbij verkregen verbinding met de formule 8 te ozonolysen en vervolgens te methanolysen of de verbinding met de formule

30 8 met kaliumpermanganaat, desgewenst bij aanwezigheid van natriummeta-perjodaat te behandelen en de daarbij verkregen verbinding met de formule 9, waarin R_1 de bovenweergegeven betekenis bezit, met een verbinding met de formule $HSCOCH_2OPG$, waarin PG de bovenweergegeven betekenis bezit, in een verbinding met de formule 5 om te zetten.

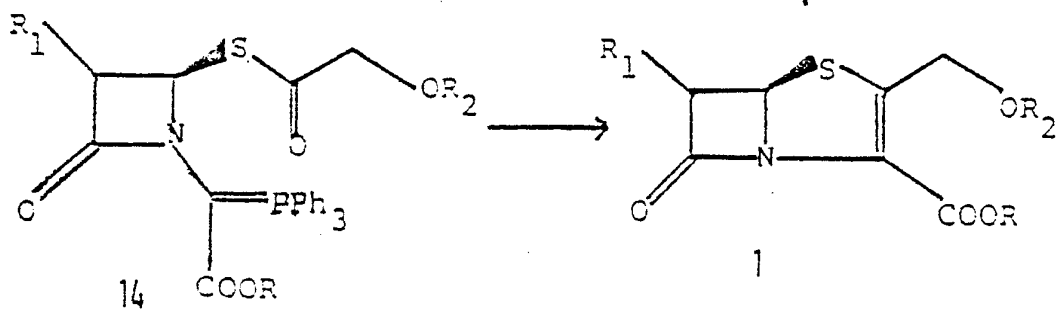
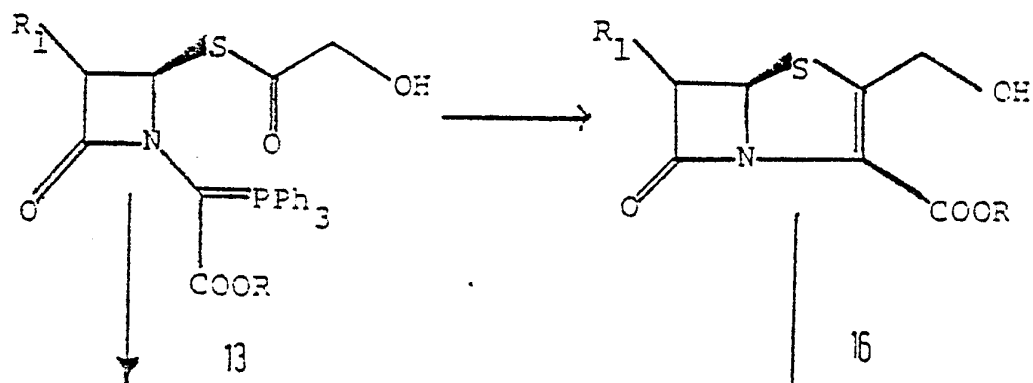
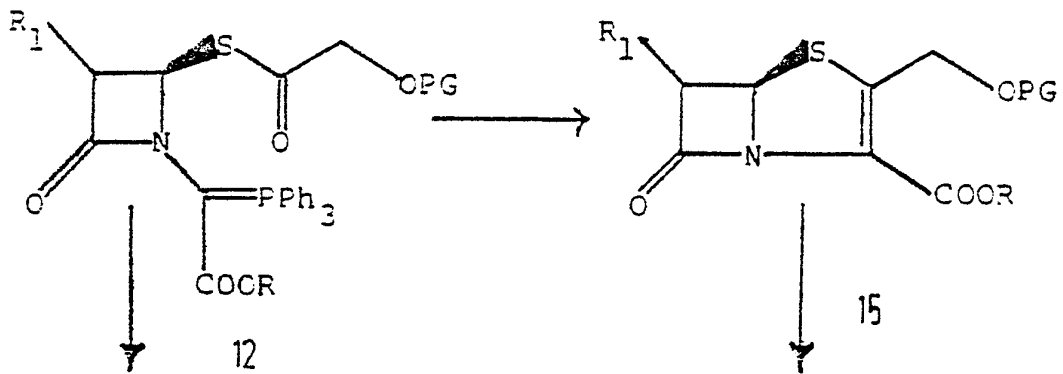
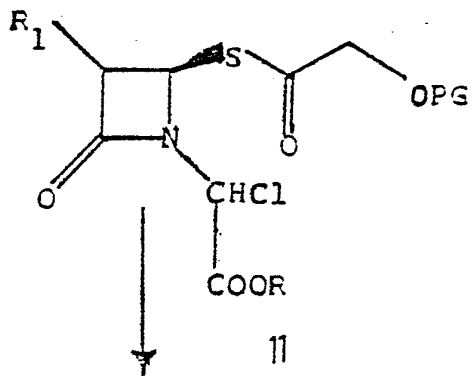
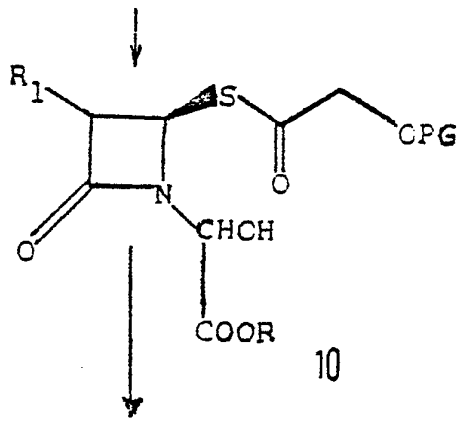
35 3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de verbinding met de formule 5 bereidt door de hydroxylgroep van een verbinding met de formule 2, waarin R_1 en R de in conclusie 1 weergegeven

- betekenis bezitten met een PG als in conclusie 1 gedefinieerd, te beschermen, de verkregen verbinding met de formule 3, waarin R, R₁ en PG de bovenweergegeven betekenis bezitten met fosfortribromide te reduceren, de daarbij verkregen verbinding met de formule 4, waarin R, R₁ en PG de bovenweergegeven betekenis bezitten, in een oplosmiddel bij een temperatuur van -80 tot -50°C te ozonolysen en tenslotte de verkregen verbinding met de formule 4a, waarin R, R₁ en PG de bovenweergegeven betekenis bezitten, bij aanwezigheid van silicagel tot een verbinding met de formule 5 te methanolysen.
- 10 4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de verbinding met de formule 10 door een reductie van een verbinding met de formule 4a, waarin R, R₁ en Pg de bovenweergegeven betekenis bezitten, met zink in azijnzuur bereidt.



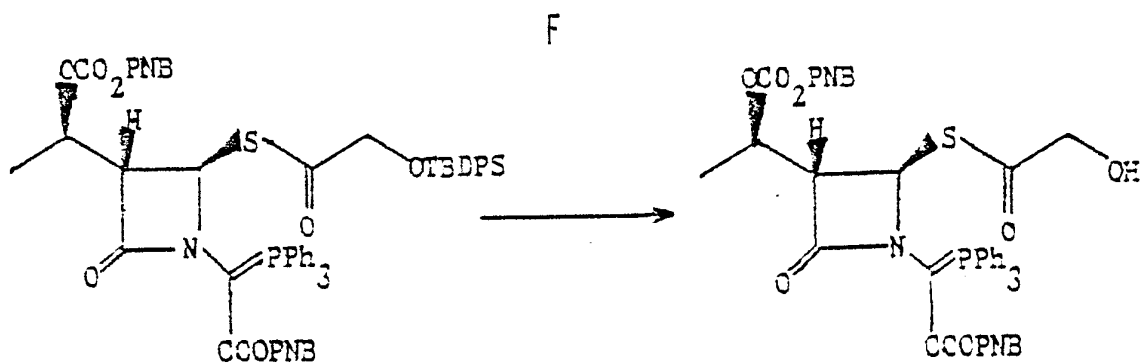
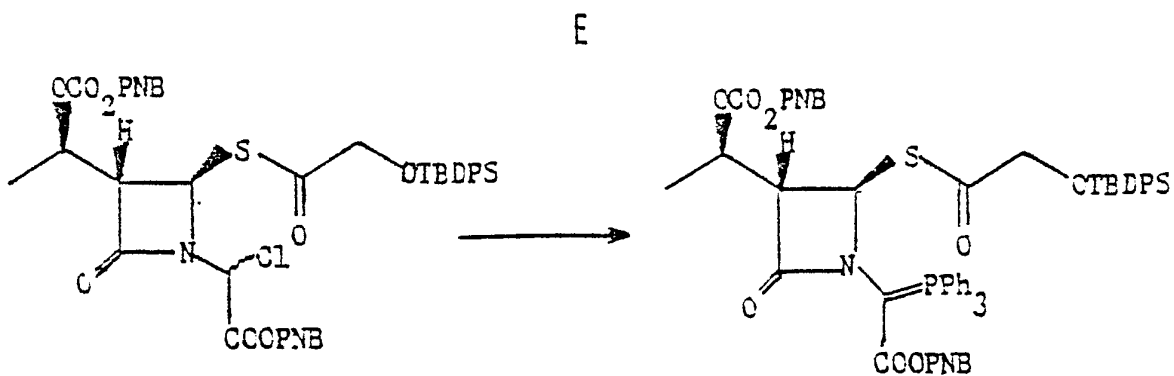
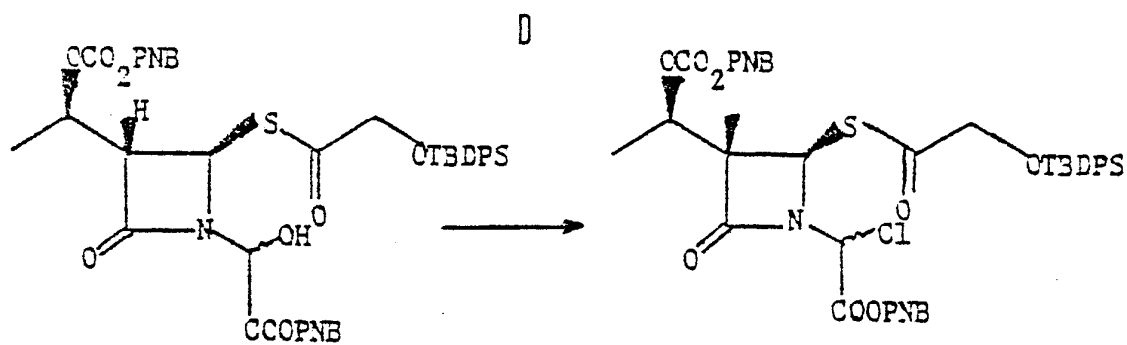
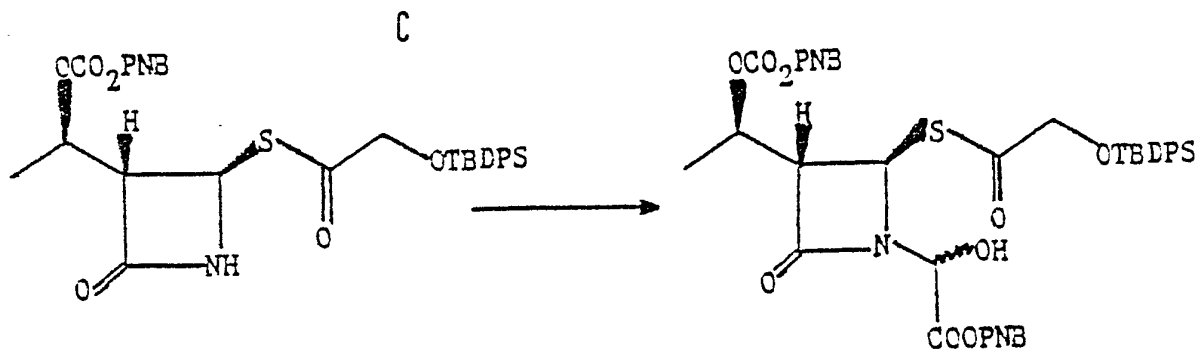
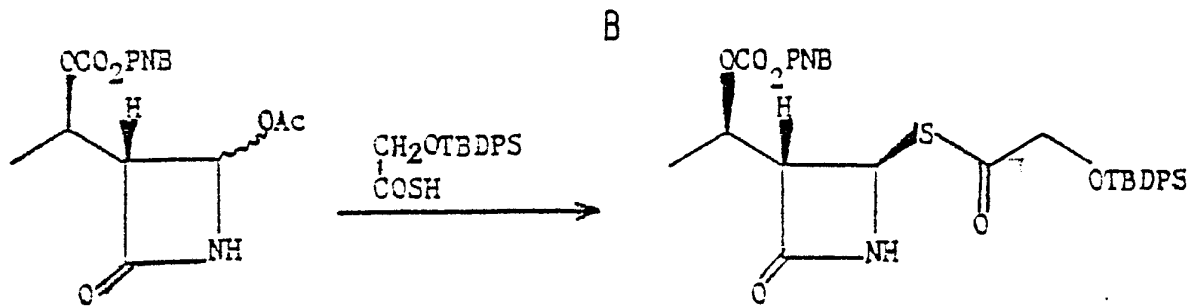
10

8204720

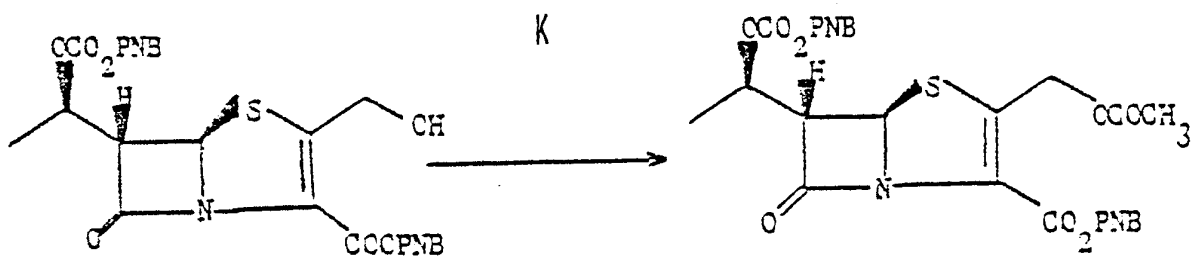
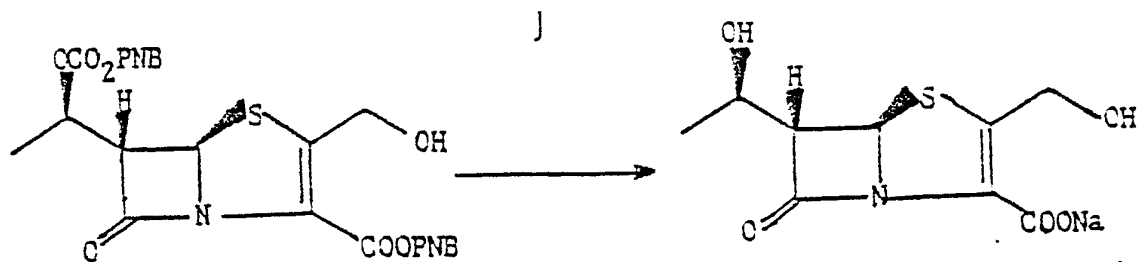
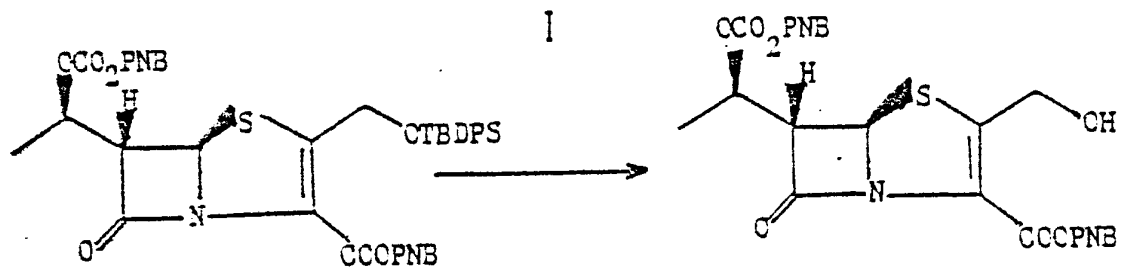
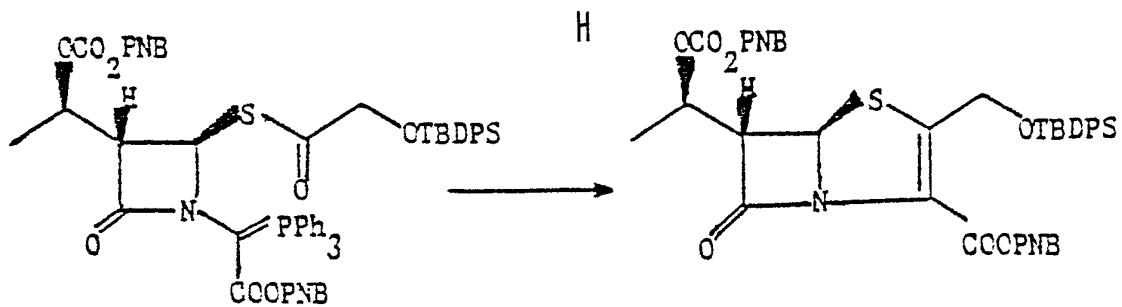
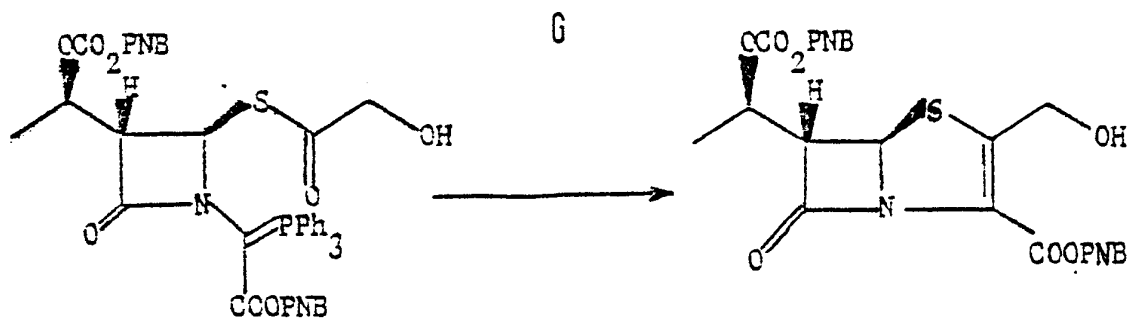


8204720

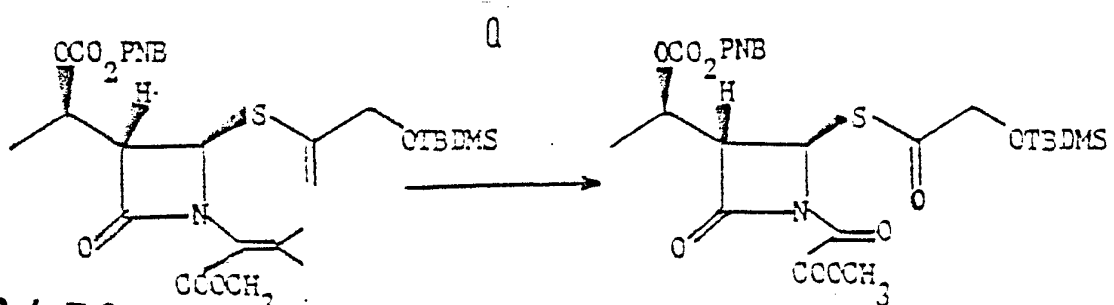
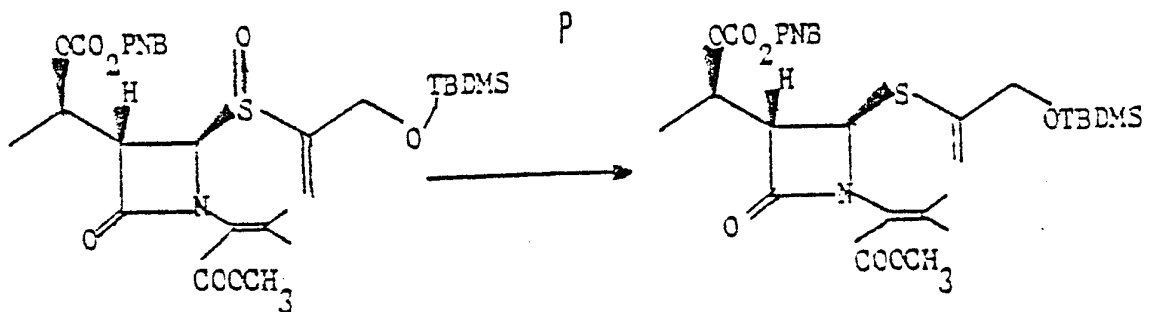
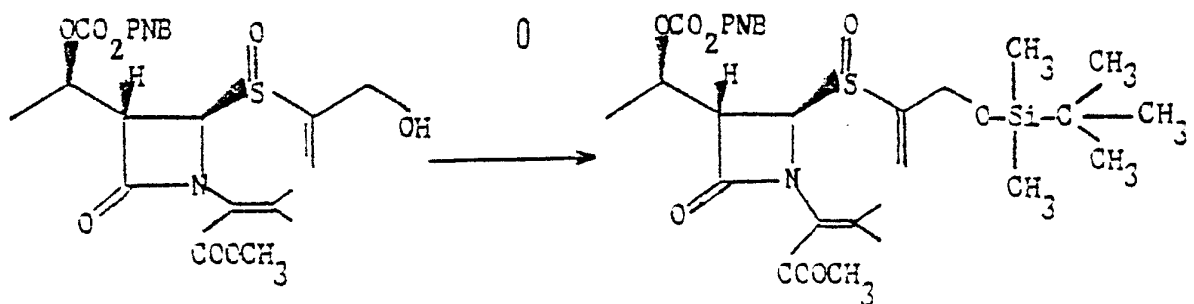
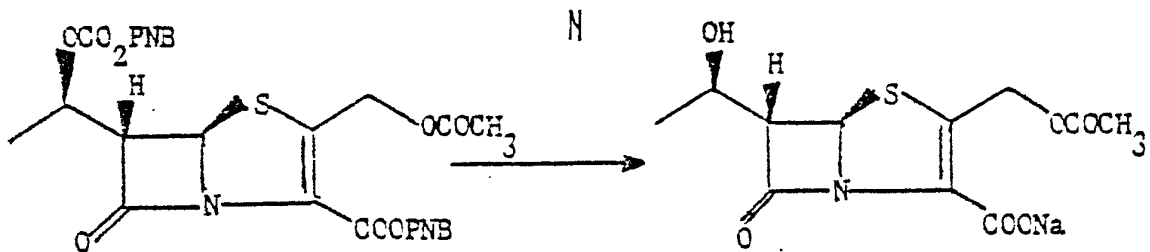
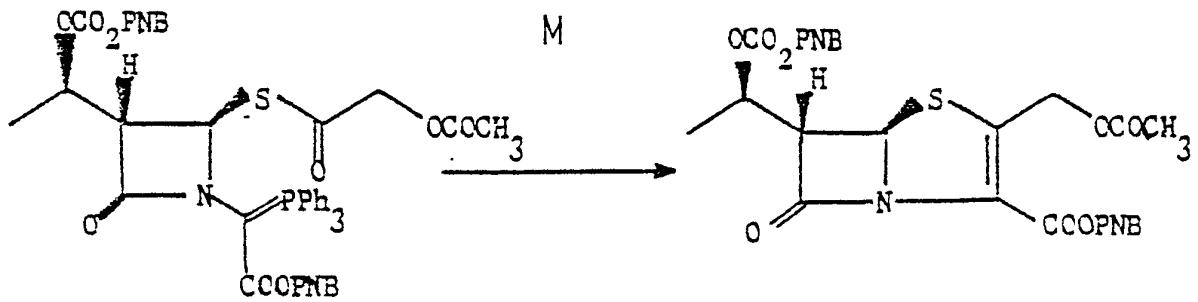
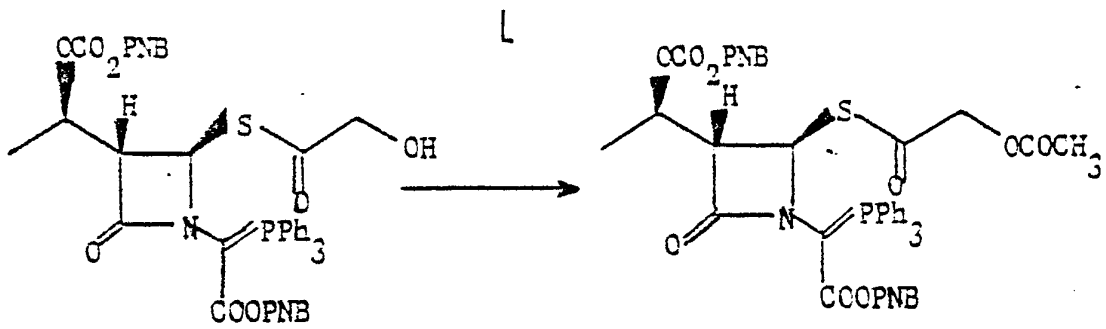
Farmitalia Carlo Erba S.p.A.



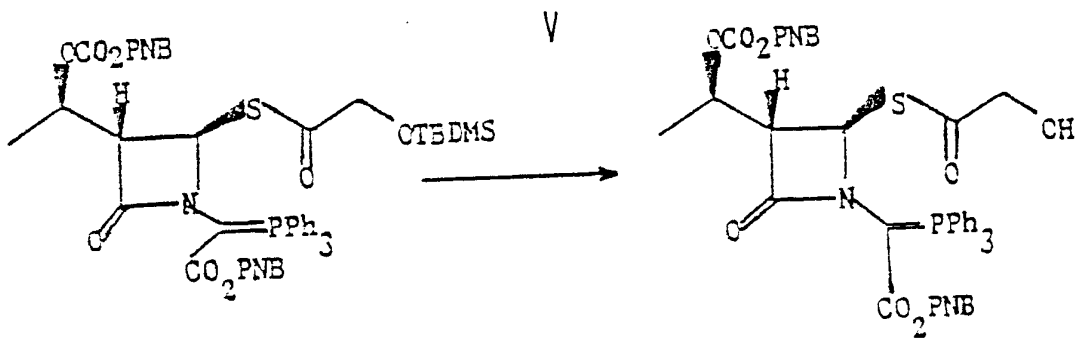
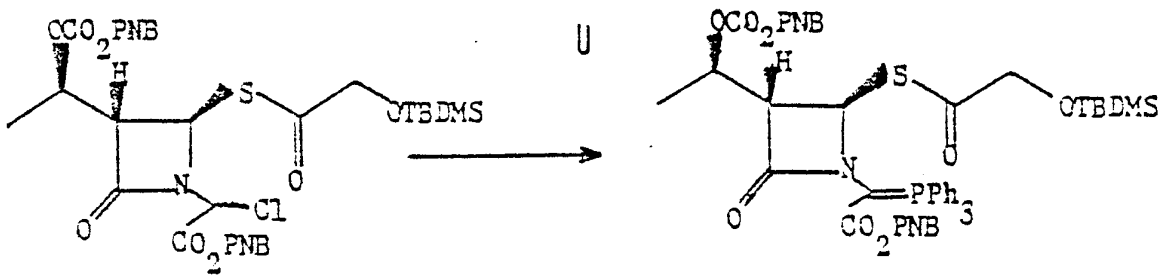
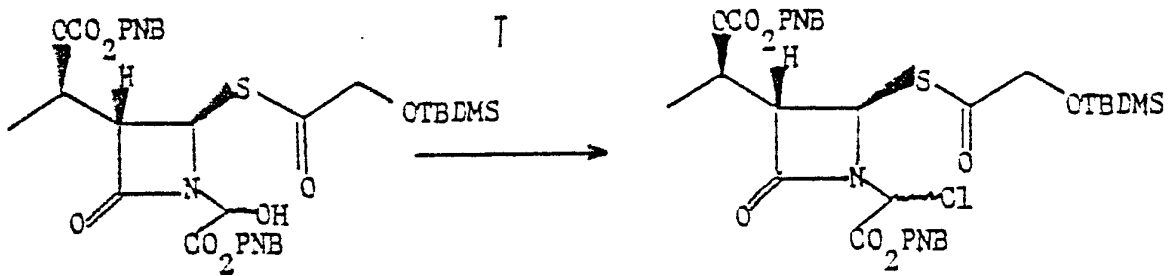
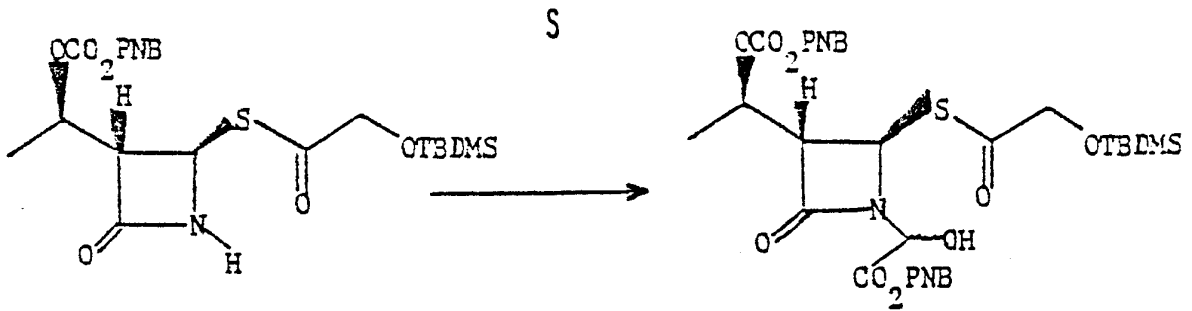
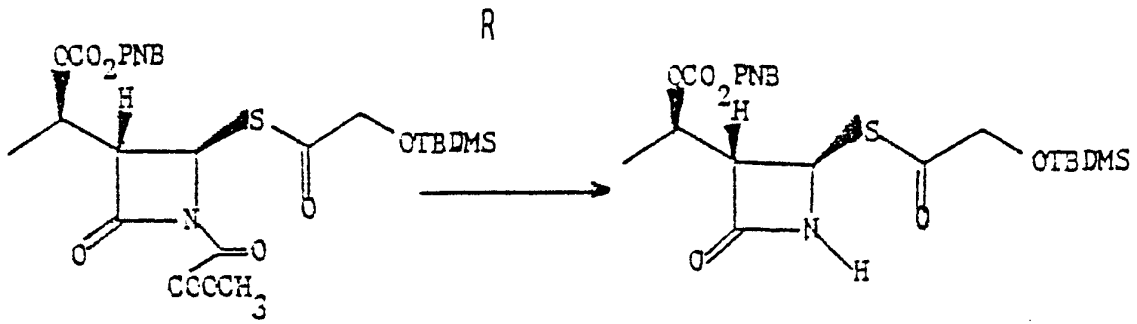
8204720



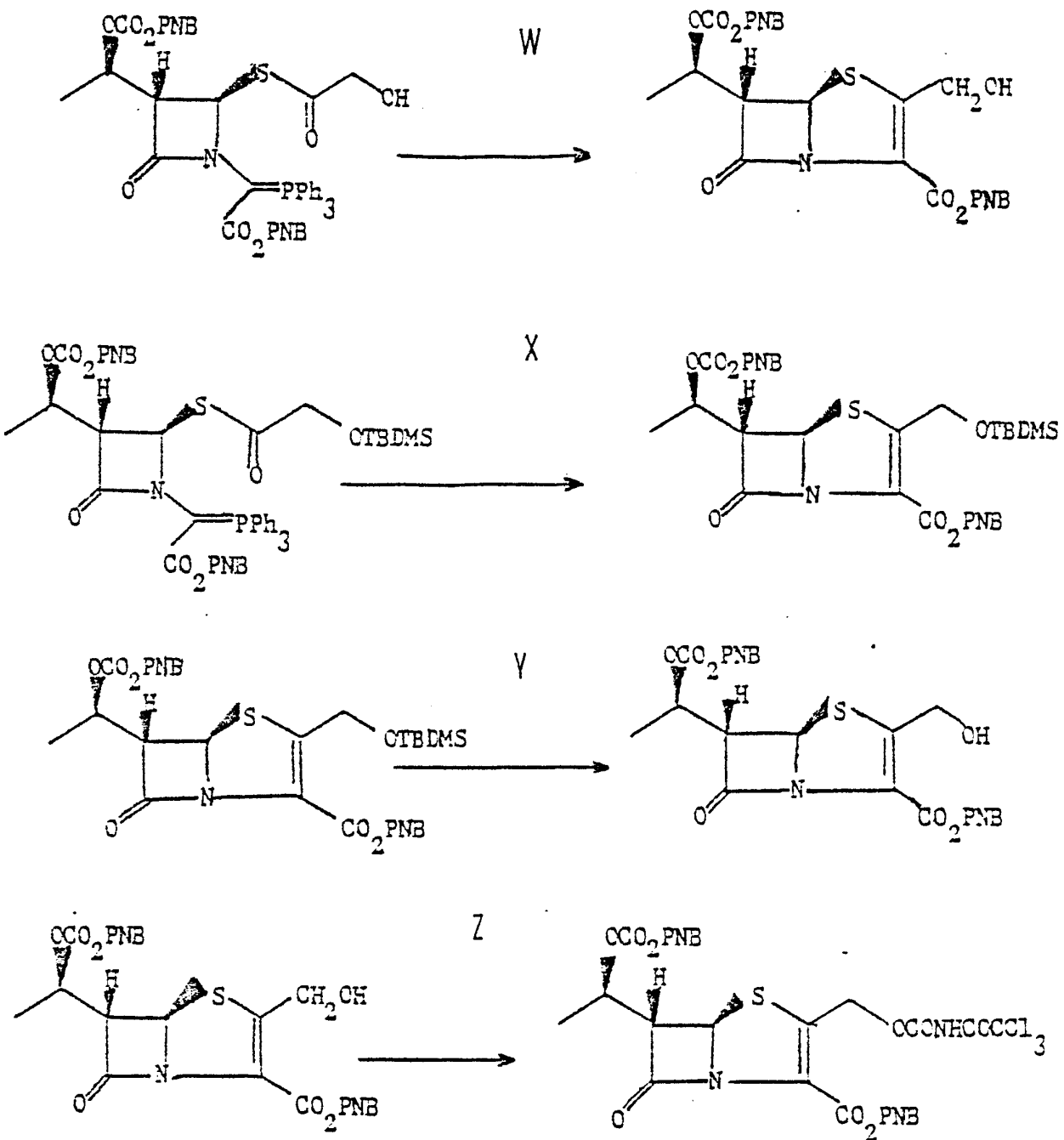
8204720



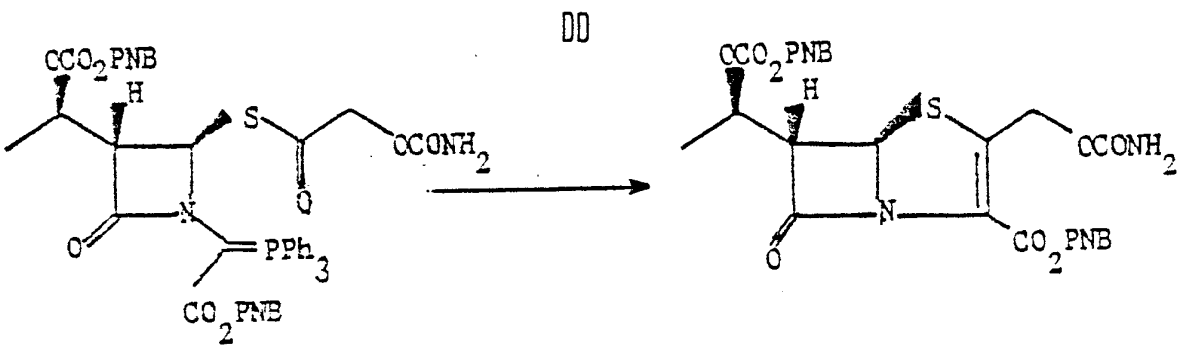
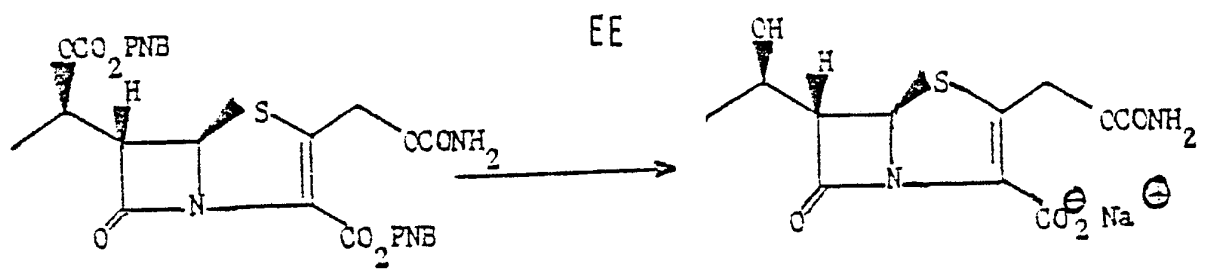
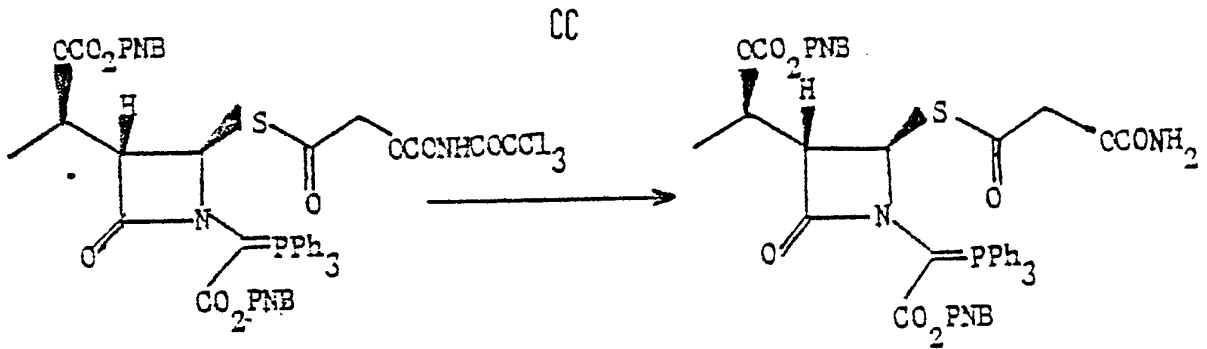
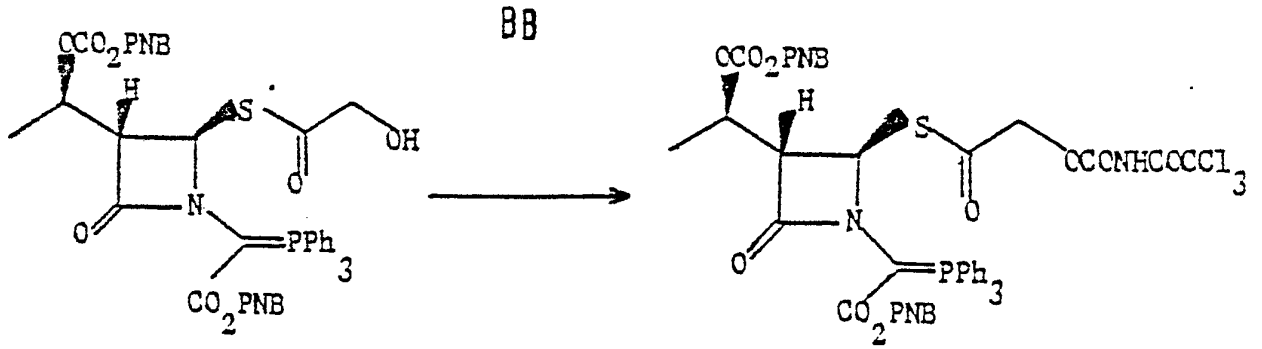
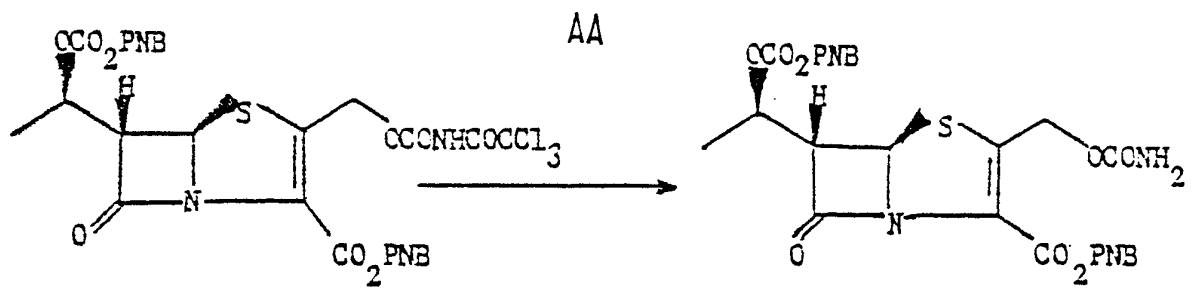
8204720



8204720



8204720



8204720