



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

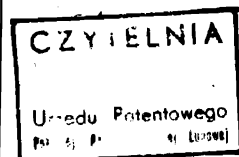
Zgłoszono: 22.03.77 (P. 196820)

Pierwszeństwo: 22.03.76
dla zastrz. 1—17
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 16.01.78

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1982

Int. Cl.²
C07D 501/24



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania związków 3-chlorowcometylocefemowych-3

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków 3-chlorowcometylocefemowych-3 ze związków 3-metylenocefamowych.

Otrzymane sposobem według wynalazku 3-chlorowcometylocefemy stanowią półprodukty do wytwarzania znanych antybiotyków cefalosporynowych.

Związki 3-chlorowcocefemowe są znanymi związkami przejściowymi służącymi, poprzez nukleofilowe podstawienie atomu chlorowca, do wytwarzania antybiotyków cefalosporynowych. Otrzymuje się je na drodze chlorowcowania allilowego odpowiednich dezacetoksycefalosporyn (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3637678 i 3705897) lub chlorowcowania odpowiednich dezacetylocefalosporyn (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3658799). Ostatnio, 3-chlorowcocefemy otrzymano w reakcji 3-acetoksymetylo- i 3-karbamylksoksymetylocefemów z chlorowcowodorami.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1407348 opisano sposób wytwarzania 3-chlorowcometylocefemów, polegający na tym, że 3-metylenocefam poddaje się reakcji z wolnym chlorowcem a następnie przejściowy 3-chlorowco-3-chlorowcometylocefam traktuje się zasadą, Koppel i Koehler opisali w J. Am. Chem. Soc., 2403—2404 (1973) metoksylowanie 3-acetoksymetylocefemu w pozycji 7 za pomocą metoksyilanu litowego i podchlorynu III-rz.-butylu.

2

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki 3-chlorowcometylocefemowe o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu; q jest równe 1 lub zero, R oznacza grupę ochraniającą grupę karboksylową, korzystnie grupę benzhydrylową, 4-nitrobenzylową, III-rz.-butylową, 4-metoksybenzylową lub 2,2,2-trójkloroetylową, R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową i R₂ oznacza grupę imidową o wzorze ogólnym 3, w którym R₄ oznacza grupę alkenylenową o 2—4 atomach węgla, 1,2-fenylenową lub 1,2-cykloheksylenową, lub R₂ oznacza grupę amidową o wzorze ogólnym R₃·CO·NH—, w którym R₃ oznacza atom wodoru, grupę metylową, 4-nitrobenzylksoxyłową, fenoksymetylową, benzyłową, 2-tienylometylową lub grupę bromo-2-tienylometylową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek 3-metylenocefamowy o wzorze ogólnym 2, w którym q R i R₁ mają wyżej podane znaczenie a R₅ ma znaczenie podane uprzednio dla R₂ z tym, że podstawnik ten ma znaczenie inne niż grupa bromotienylo-acetamidowa, poddaje się reakcji z 3—6 równoważnikami soli metalu alkalicznego drugorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla, lub 1—3 równoważnikami soli metalu alkalicznego pierwszo- lub trzeciorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniową zasadą amidynową o wzorze ogólnym 4, w którym z jest równe 3, 4 lub 5, w obecności 1—6

równoważników dodatniego środka chlorowcującego z grupy obejmującej podchloryn III-rz.-butylu, brom, podbromin III-rz.-butylu, jednobromek jodu, bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo [5,4,0]-imidocenu-5, jod, jodochlorek jodu, podjodyn III-rz.-butylu i fluorek perchlorylu ClO_3F , przy czym proces prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od -80°C do 20°C , z tym, że jeżeli stosuje się sól metalu alkalicznego pierwszorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla i podchloryn III-rz.-butylu, to R_1 we wzorach 1 i 2 oznacza grupę metoksyłową.

Przykładem „soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszorzędowego o 1—7 atomach węgla” jest metanolan litowy, etanolan sodowy, etanolan potasowy, butanolan litowy, sól sodowa alkoholu benzylowego lub propanolan sodowy. Przykładem „soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla” jest izopropanolan sodowy, II-rz.-butanolan litowy, cykloheksanolan sodowy, cykloheksanolan potasowy. Przykładem „soli metalu alkalicznego alkoholu trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla” jest III-rz.-butanolan potasowy, 1-metylocykloheksanolan sodowy, sól potasowa 2-metylobutanolu-2 lub III-rz.-butanolan litowy.

Przykładem grup imidowych, jeśli R_4 oznacza grupę alkenylenową o 2—4 atomach węgla są grupy: maleiloimidowa, 3-etylomaleiloimidowa i 3,4-dwumetylomaleiloimidowa. Jeżeli natomiast R_4 oznacza grupę 1,2-cykloheksenylenową lub 1,3-fenylenową grupami imidowymi są odpowiednio grupa 2,3,5,6-czterowodoroftalimidowa lub ftalimidowa.

Określenie „ochroniona grupa karboksylowa” oznacza grupę karboksylową ochronioną za pomocą jednej ze zwykle stosowanych grup chroniących funkcję karboksylową podczas przeprowadzania reakcji przy innych centrach funkcyjnych związku. Grupy takie wybiera się pod kątem ich łatwego odszczepienia za pomocą hydrolizy lub wodorolizy, w celu otrzymania wolnego kwasu karboksylowego. Przykładem grup chroniących grupę karboksylową są takie, jak metylowa, III-rz.-butylowa, benzylowa, 4-metoksybenzylowa, alkanoiloksymetylowa o 2—6 atomach węgla, 2-jodoetylowa, 4-nitrobenzylowa, dwufenylometylowa, benzhydrylowa, fenacylowa, 4-chlorowcofenacylowa 2,2,2-trójchloroetylowa, sukcynimidometylowa i trójalkilosiłilowa o 1—3 atomach węgla w każdej reszcie alkilowej. Należą do nich także inne znane grupy chroniące funkcję karboksylową, opisane przez E. Haslama w rozdziale 5 monografii „Protective Groups in Organic Chemistry”, wydawca F. W. McOmie, Plenum Press, New York, N.Y., 1973. Rodzaj takiej tworzącej ester grupy nie ma decydującego znaczenia, o ile utworzony ester jest dostatecznie trwały w warunkach reakcji. Korzystnymi grupami estrowymi chroniącymi grupę karboksylową są: III-rz.-butylowa, 4-metoksybenzylowa, benzhydrylowa, 4-nitrobenzylowa, i 2,2,2-trójchloroetylowa.

W podanych powyżej definicjach grupy chroniące grupę karboksylową nie zostały wyczerpująco scharakteryzowane. Ich rolą jest ochrona reaktywnych grup funkcyjnych podczas wytwarzania pożądaných produktów i powinny być one od-

szczepiane bez naruszenia cząsteczki związku w innym miejscu. W praktyce znanych jest wiele innych grup ochronnych, które można stosować również w sposobie według wynalazku.

Rodzaj tworzących łańcuch boczny grup R_2 i R_3 nie ma również decydującego znaczenia w sposobie według wynalazku to znaczy w procesie konwersji 3-metylenocefamu w 3-chlorowcometylocefem. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że niektóre grupy w łańcuchu bocznym, zwłaszcza tienylowa są szczególnie podatne na chlorowcowanie w warunkach reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku. Jednakże będzie o tym mowa w dalszej części opisu, stosuje się specjalne warunki, takie jak środki dezaktywujące chlorowiec, korzystnie w połączeniu z niską temperaturą, w celu zmniejszenia do minimum możliwości chlorowcowania w łańcuchu bocznym podczas prowadzenia procesu sposobem według wynalazku. Poniważ jednak łańcuchy boczne w produktach procesu według wynalazku i ich pochodnych, są często w dalszej części procesu odszczepiane a otrzymane pochodne 7-aminowe powtórnie acylowane, możliwość chlorowcowania w łańcuchu bocznym nie zmniejsza użyteczności sposobu według wynalazku.

Przykładowymi grupami amidowymi o wzorze ogólnym $\text{R}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}-$ są takie grupy jak formamidowa, acetamidowa, fenoksyacetamidowa, fenylacetamidowa i grupa tienyloacetamidowa.

Korzystnymi grupami amidowymi są: formamidowa, 4-nitrobenzyloksykarbonyloaminowa, acetamidowa, fenylacetamidowa, fenoksyacetamidowa i 2-tienyloacetamidowa, przy czym najkorzystniejsza jest grupa fenylacetamidowa i fenoksyacetamidowa.

Wyjściowe związki 3-egzometylenocefamowe zostały po raz pierwszy opisane jako ogólna klasa w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3275626. 7-amido- i 7-acyloamido-3-egzometylenocefamy można wytwarzać w procesie redukcji elektrolitycznej, przy pH 2—7, odpowiednich cefalosporyn, posiadających podstawioną w pozycji 3 grupę metylową, taką jak acyloksymetylowa, acylołiometylowa lub czwartorzędowa grupa amoniowometylowa (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3792995). Wyjściowy związek egzometylenocefamowy można również wytwarzać w sposób opisany przez R. R. Chauvette'a i P. A. Penningtona w J. Org. Chem., 38, 2994 (1973). Według tego sposobu, 3-metylenocefamy wytwarza się z kwasów cefalosporanowych, poprzez działanie wybranymi siarkowymi związkami nukleofilowymi, takimi jak tiomocznik, kwas tiobenzoesowy, ksantogenian potasowy lub tiosiarczan sodowy, a następnie redukcję otrzymanych podstwiowych w pozycji 3 pochodnych 3-tiometylocefamowych za pomocą niklu Raneya w wodnym roztworze etanolu lub cynku w kwasie mrówkowym i dwumetyloformamidzie. Pochodne kwasu cefalosporanowego można także przekształcać w 3-egzometylenocefamy w reakcji z solami chromu dwuwartościowego w środowisku wodnym. Wyjściowe 1-tlenki 3-egzometylenocefamów, wytwarza się utleniając odpowiednie siarczki równoważną ilo-

ścią kwasu m-chloronadbenzoesowego. Związki 3-egzometylenocefamowe posiadające w pozycji 7 grupę metoksyową wytwarza się z odpowiednich kwasów 7-metoksycefalosporanowych w sposób taki sam, jaki został opisany dla związków niepodstawionych w pozycji 7.

Związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są 3-chlorowcometylocefemy. Określenie „chlorowcometyl” oznacza chlorometyl, bromometyl, jodometyl lub fluorometyl. Rodzaj chlorowca zależy od stosowanego w procesie dodatniego środka chlorowcującego. W przypadku otrzymywania 3-chlorometylocefamów stosuje się podchloryn III-rz.-butylu stosując brom, bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, jednobromek jodu i podbromian III-rz.-butylu otrzymuje się 3-bromometylocefemy, zastosowanie jodu, jednochlorku jodu i podjodynu III-rz.-butylu daje 3-jodometylocefemy, a w przypadku stosowania fluorku perchlorylu otrzymuje się 3-fluorometylocefemy.

Chociaż sposób i kolejność dodawania reagentów nie ma w sposobie według wynalazku zasadniczego znaczenia, to jednak najbardziej korzystne jest dodawanie zasady dopiero po dodaniu środka chlorowcującego. Należy bowiem zwrócić uwagę na fakt, że zasady stosowane w sposobie według wynalazku mogą reagować z pochodnymi egzometylenocefamu w nieobecności środka chlorowcującego i w różnym stopniu, zależnym od temperatury reakcji, co prowadzi do otrzymywania dezacetoksymetylocefalosporyn. R. R. Chauvette i P. A. Pennington opisali taką konwersję w J. Org. Chem., 38, 2994 (1973). Korzystne jest by w chwili, gdy miesza się zasadę i egzometylenocefam, w mieszaninie znajdował się już środek chlorowcujący lub by był on natychmiast dodany. Konwersję 3-egzometylenocefamów w 3-chlorowcometylocefemy przeprowadza się zwykle dodając roztwór 3-egzometylenocefamu do mieszanego roztworu dwupierścieniowej zasady amidynowej lub soli metalu alkalicznego alkoholu o 1—7 atomach węgla i dodatniego środka chlorowcującego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

W procesie chlorowcowania sposobem według wynalazku można stosować wiele obojętnych rozpuszczalników organicznych. Za obojętny rozpuszczalnik organiczny uważa się taki, który w warunkach reakcji nie reaguje w dającym się zauważyć stopniu z reagentami lub produktami. Korzystne są bezwodne aprotyczne rozpuszczalniki organiczne. Śladowe ilości wody, takie jakie mogą znajdować się w handlowych bezwodnych rozpuszczalnikach, są dopuszczalne, ale ogólnie korzystne jest prowadzenie procesu w warunkach bezwodnych. Do odpowiednich rozpuszczalników należą np. węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, chlorobenzen, toluen, etylobenzen i ksylen; chlorowcowęgłowodory alifatyczne, takie jak chloroform, chlorek metylenu, czterochlorek węgla, 1,2-dwuchloroetan, 1,1,2-trójchloroetan i 1,1-dwubromo-2-chloroetan; nityle alifatyczne, takie jak acetonitryl i propionitryl; estry, takie jak octan etylu i octan butylu; etery, takie jak 1,4-dioksan, czterowodorofuran, eter etylowy i dwume-

toksyetan; amidy, takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid lub sześciometylotrójamid kwasu fosforowego, i inne odpowiednie rozpuszczalniki aprotyczne. Korzystne są rozpuszczalniki lub ich mieszaniny o temperaturze krzepnięcia poniżej -10°C . Wysoce korzystnymi rozpuszczalnikami stosowanymi w sposobie według wynalazku są chlorek metylenu, chloroform, 1,2-dwuchloroetan i czterowodorofuran. Najbardziej 10 korzystny jest czterowodorofuran.

Odpowiednimi zasadami stosowanymi w procesie chlorowcowania według wynalazku są dwupierścieniowe zasady amidynowe i sole metali alkalicznych alkoholi o 1—7 atomach węgla. Zasady amidynowe mają strukturę przedstawioną we wzorze 4. Przykładem takich zasad są 1,4-dwuazabicyklo[4,3,0]nonen-5 i 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]indecen-5.

Określenie „sole metali alkalicznych alkoholi o 1—7 atomach węgla” dotyczy soli sodowych, potasowych i litowych alkoholi pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych, takich jak metanol, etanol, izopropanol, II-rz.-butanol, III-rz.-butanol, n-propa- 25 nol, cykloheksanol, alkohol benzylowy i n-heksanol. Przykładem odpowiednich soli są: metanolan litowy, metanolan sodowy, etanolan potasowy, sól sodowa alkoholu benzylowego, III-rz.-butanolan potasowy, izopropanolan litowy, n-propanolan sodowy i cykloheksanolan sodowy.

Z wymienionych powyżej zasad korzystne są w sposobie według wynalazku dwupierścieniowe zasady amidynowe i sole litowe alkoholi drugorzędowych, najbardziej korzystne są 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecen-5 i izopropanolan litowy.

Należy zauważyć, że w przypadku gdy R_1 w wyjściowym związku egzometylenocefamowym o wzorze ogólnym 2 oznacza atom wodoru i jako zasadę stosuje się sól metalu alkalicznego alkoholu pierwszorzędowego o 1—7 atomach węgla, to jako środka chlorowcującego nie można stosować podchlorynu III-rz.-butylu. Jeśli bowiem stosuje się równocześnie podchloryn III-rz.-butylu i pierwszorzędowy alkohol, poza pożądanym chlorowcowaniem w pozycji 3 zachodzi także alkoksylowanie 45 w pozycji 7. Jeśli np. jako zasadę stosuje się 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecen-5 lub III-rz.-butanolan potasowy i podchloryn III-rz.-butylu jako środek chlorowcujący, zachodzi jedynie chlorowcowanie w pozycji 3. Jeśli natomiast stosuje się metanolan litowy, zachodzi równocześnie chlorowanie 50 w pozycji 3 i metoksyowanie w pozycji 7 i otrzymuje się 7-metoksy-3-chlorometylocefem.

Przekształcanie 3-egzometylenocefamu o wzorze ogólnym 2 w 3-chlorowcometylocefem o wzorze ogólnym 1 według wynalazku prowadzi się pod- 55 dając egzometylenocefam reakcji z 3—6 równoważnikami soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważnikami soli metalu alkalicznego pierwszo- lub trzeciorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniową zasadą amidynową, w 60 obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowcującego. Na ogół, jeśli stosuje się pierwszo- lub trzeciorzędowy alkohol lub dwupierścieniową zasadę amidynową, używa się 2—3 rów-

noważników zasady i 3—4 równoważników środka chlorowcującego, korzystnie reakcję prowadzi się stosując 3 równoważniki zasady i 3 równoważniki środka chlorowcującego na jeden równoważnik 3-egzometylenocefamu o wzorze ogólnym 2. Jeśli natomiast stosuje się drugorzędowy alkohol to przekształcenie na ogół prowadzi się przy użyciu 4—6 równoważników zasady i środka chlorowcującego na jeden równoważnik egzometylenocefamu o wzorze ogólnym 2, przy czym korzystnie stosuje się 6 równoważników każdego reagenta. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku, gdy ilość środka chlorowcującego jest mniejsza od 2,5 równoważnika na równoważnik egzometylenocefemu, to w produktach reakcji pojawia się zwiększona ilość dezacetoksycefalosporyny.

Jeśli jako zasadę stosuje się sól metalu alkalicznego alkoholu o 1—7 atomach węgla, korzystne jest, przed ogrzaniem mieszaniny reakcyjnej do temperatury 0°C, dodanie nadmiaru kwasu protycznego. Ma to na celu zapobieganie niepożądanym reakcjom ubocznym pomiędzy 3-chlorowcometylocefamem i nadmiarem zasady w mieszaninie reakcyjnej. Odpowiednimi do tego celu są protyczne kwasy organiczne i nieorganiczne, takie jak mrówkowy, octowy, propionowy, trójfluorooctowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, solny i siarkowy.

Proces prowadzi się w zakresie temperatur od -80°C do 20°C, korzystnie w zakresie -80°C do 0°C. Najbardziej korzystną temperaturą reakcji jest temperatura od -10°C do -40°C, ale w przypadku gdy łańcuch boczny w związku o wzorze ogólnym 2 jest podatny na chlorowcowanie a zwłaszcza na bromowanie, proces prowadzi się w temperaturze poniżej -40°C. Do podatnych na chlorowcowanie grup w łańcuchu bocznym należy grupa 2-tienylowa.

Poza prowadzeniem procesu w niskiej temperaturze, w przypadku stosowania związków wyjściowych zawierających podstawniki podatne na chlorowcowanie i gdy jako środek chlorowcujący stosuje się środek bromujący, korzystne jest dodawanie do mieszaniny reakcyjnej środka dezaktywującego chlorowiec. Środek dezaktywujący chlorowiec dodaje się w celu całkowitego rozłożenia nadmiaru środka chlorowcującego przez co zapobiega się lub znacznie zmniejsza możliwość reakcji ubocznych pomiędzy nadmiarem środka chlorowcującego i podatną na chlorowcowanie grupą w łańcuchu bocznym związku wyjściowego i wytwarzanego 3-chlorowcometylocefemu.

Określenie „środek dezaktywujący chlorowiec” odnosi się w sposobie według wynalazku do takich związków, które nie reagują z wyjściowym związkiem cefamowym ani z otrzymywanym związkiem cefemowym, ale są zdolne do reakcji ze środkiem chlorowcującym i tym samym unieczynniają środek chlorowcujący, lub wyrażając się ściślej, wiążą nadmiar tego reagenta, uniemożliwiając jego reakcję z 3-chlorowcometylocefemem. Typowymi środkami dezaktywującymi chlorowiec, stosowanymi w sposobie według wynalazku, są związki redukujące chlorowce, chociaż można stosować także inne środki wiążące chlorowiec. Należą

do nich takie, jak siarczki dwualkilowe o 1—6 atomach węgla w każdej grupie alkilowej, fosforyny trójalkilowe o 1—6 atomach węgla w każdej grupie alkilowej, olefiny i związki acetylenowe, a także wodne roztwory znanych redukujących soli nieorganicznych, takich jak wodorosiarczyn, pirosiarczyn, tiosiarczan i dwutionin.

Przykładem stosowanych w sposobie według wynalazku siarczków i fosforanów wiążących chlorowiec są takie, jak siarczek dwumetylu, siarczek dwu-n-propylu, siarczek dwucykloheksylu, siarczek metylowoetylowy, fosforyn trójmetylu, fosforyn trójetylu i fosforyn trój-n-butylu. Przykładem olefinowych i acetylenowych związków wiążących chlorowiec są takie, jak acetylenodwukarboksylan dwuetylu, etery winylowe, w tym eter metyłowowinylowy i eter etyłowowinylowy, i estry winylowe, takie jak octan winylu. Odpowiednimi redukującymi solami nieorganicznymi są takie, jak wodorosiarczyn sodowy, wodorosiarczyn potasowy, pirosiarczyn sodowy, tiosiarczan potasowy i dwutionin sodowy.

Środek dezaktywujący chlorowiec na ogół dodaje się do mieszaniny reakcyjnej po stwierdzeniu, że reakcja chlorowcowania została zakończona, co określa się na przykład za pomocą porównawczej chromatografii cienkowarstwowej, ale korzystnie przed podniesieniem temperatury mieszaniny powyżej 0°C. Jeśli jako środki dezaktywujące chlorowiec stosuje się wodne roztwory redukujących soli nieorganicznych, ich dodanie jest zazwyczaj pierwszym etapem przerobu mieszaniny reakcyjnej. Jeśli proces prowadzi się w temperaturze poniżej -20°C, to organiczne środki wiążące chlorowiec można dodawać przed rozpoczęciem reakcji. Przykładowo, ester 4-metoksybenzylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4 można wytwarzać dodając roztwór 1 równoważnika estru 4-metoksybenzylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksylowego-4 w czterowodorofuranie do roztworu 3 równoważników 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, 3 równoważników bromu i 5 równoważników fosforynu trójmetylu, w czterowodorofuranie, w temperaturze -40°C. Fosforyn trójmetylu nie reaguje ze środkiem chlorowcującym w niskiej temperaturze, natomiast reaguje z nadmiarem bromu, gdy po zakończeniu reakcji podnosi się temperaturę mieszaniny reakcyjnej.

Głównym produktem przytoczonej powyżej przykładowo reakcji jest ester 4-metoksybenzylowy kwasu 7-[2-(5-bromotienylo)acetamido]-3-bromoetylocefemo-3-karboksylowego-4. Należy zwrócić uwagę na fakt, że aczkolwiek chlorowcowanie w łańcuchu bocznym jest niepożądaną reakcją uboczną, to związki 3-chlorowcometylocefemowe otrzymane w taki sposób nie są mniej przydatne niż inne 3-chlorowcometylocefemy. Przykładowo, łańcuch boczny w estrze 4-metoksybenzylowym kwasu 7-[2-(5-bromotienylo)acetamido]-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4 można odszczepiać w zwykłe stosowanych w takich przypadkach warunkach (PCl₅, pirydyna, metanol) i otrzymywać ester 4-metoksybenzylowy kwasu 7-amino-3-bro-

mometylocefemo-3-karboksyowego-4, który można następnie w dowolny żądany sposób powtórnie acylować. Sposobem według wynalazku, z 3-metylenocefamów otrzymuje się także 3-chlorowcometylocefemy chlorowcowane również w łańcuchu bocznym.

Ilość dodawanego środka dezaktywującego chlorowiec nie ma decydującego znaczenia, pod warunkiem, że dodaje się ilość wystarczającą do całkowitego związania nadmiaru chlorowca. Na ogół dodaje się 1 do 10-krotnego nadmiaru środka dezaktywującego. Z reguły podczas stosowania środka dezaktywującego chlorowiec uzyskuje się wyższą wydajność 3-chlorowcometylocefemu. Dlatego też w sposobie według wynalazku stosuje się ten środek nawet wtedy, gdy wyjściowy egzometylenocefam nie ma podatnego na chlorowcowanie łańcucha bocznego.

Czas trwania reakcji wynosi od 2 minut do 1 godziny i zależy w pewnym stopniu od poszczególnych reagentów biorących udział w reakcji. Zazwyczaj reakcja jest zakończona po upływie 5–15 minut od zetknięcia substancji reagujących w korzystnej temperaturze. Przebieg reakcji można kontrolować, np. za pomocą porównawczej chromatografii cienkowarstwowej i określać w ten sposób czas jej zakończenia.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku izoluje się i oczyszcza stosując zwykle techniki doświadczalne, takie jak rozdział chromatograficzny, sączenie, krystalizacja i rekrystalizacja.

Związki 3-chlorowcometylocefemowe są użytecznymi półproduktami do wytwarzania antybiotyków. Sulfotlenki można poddawać redukcji za pomocą znanych sposobów, np. trójbromkiem fosforu lub trójchlorkiem fosforu w dwumetyloformamidzie i otrzymywać odpowiednie związki 3-chlorowcometylocefemowe. Estry 3-chlorowcometylocefemowe przekształca się w aktywne antybiotyki rozszczepiając grupę estrową (opis patenty Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3658799). Ester, w zależności od jego typu, można odszczepiać stosując jeden z wielu znanych sposobów, takich jak działanie kwasem, np. trójfluoroctowym, mrówkowym lub solnym; redukcja cynkiem i kwasem, takim jak mrówkowy, octowy, lub solny, redukcja wodorem w obecności palladu, platyny, rodu lub ich związków, w zawiesinie lub na nośnikach, takich jak siarczan barowy, węgiel lub tlenek glinu.

Ewentualnie związki 3-chlorowcometylocefemowe można przekształcać w inne 3-podstawione związki 3-metylocefemowe poprzez nukleofilowe podstawienie chlorowca. Jest to znana droga otrzymywania wielu aktywnych związków 3-heteroarylotiometylocefemowych.

Wynalazek jest zilustrowany niżej podanymi przykładami. W podanych przykładach widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) wykonywane były na spektrometrze firmy Varian Associates, typ T-60, przy zastosowaniu czterometylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Przesunięcia chemiczne wyrażono w jednostkach δ w ppm a stałe sprzężenia (J) w c/s.

Przykład I. Ester p-nitrobenzylowy kwa-

su 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksyowego-4.

A. Do roztworu 248 mg 1,4-dwuazabicyklo[4,3,0]-nonenu-5 w 20 ml czterowodorofuranu, dodaje się w temperaturze -78°C , 109 ml bromu i natychmiast po tym roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyowego-4 w 15 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze -78°C a następnie w ciągu 10 minut w temperaturze 0°C , po czym dodaje się 0,118 ml fosforynu trójmetylowego. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany czerwono-brązowy piankowaty osad rozpuszcza się w chlorku metylenu, przemywa 5% kwasem solnym i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 536 mg (95%) tytułowego związku w postaci piankowatego różowego osadu. NMR (CDCl_3) δ : 3,6 (szeroki s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,46 (szeroki s, 2H, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Br}$), 4,58 (s, 2H, CH_2 w łańcuchu bocznym), 5,05 (d, 1H, J = 5 c/s, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,40 (s, 2H, CH_2 w grupie estrowej), 5,59 (q, 1H, J = 5 i 9 c/s, $\text{C}_7\text{-H}$) i 6,8-8,3 (protony aromatyczne).

B. Do roztworu 0,336 g III-rz.-butanolanu potasowego w czterowodorofuranie, dodaje się w temperaturze -80°C 0,12 ml bromu a następnie roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyowego-4. Po dojściu do temperatury 0°C całość miesza się w ciągu 10 minut i następnie dodaje 10 kropli fosforynu trójmetylu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu, przemywa kolejno 5% kwasem solnym i dwukrotnie solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej i otrzymuje 0,50 g związku tytułowego, którego widma NMR jest identyczne z widmem produktu otrzymanego według punktu A.

C. Do roztworu 36,48 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 820 ml czterowodorofuranu dodaje się, w temperaturze -80°C , 14,4 ml bromu a następnie roztwór 38,64 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyowego-4 w 160 ml czterowodorofuranu. Po upływie 10 minut dodaje się w ciągu 6 minut porcjami 14,4 ml fosforynu trójmetylu. Gdy temperatura mieszaniny reakcyjnej podniesie się do 0°C dodaje się następną porcję 60 ml fosforynu trójmetylu i odparowuje mieszaninę do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, przemywa kolejno 5% kwasem solnym i nasyconym roztworem chlorku sodowego i przepuszcza przez warstwę żelu krzemionkowego i węgla aktywnego. Przesąc odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 35,6 g (80%) związku tytułowego.

D. Do roztworu 0,456 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 15 ml czterowodorofuranu dodaje

się w temperaturze -80°C 0,18 ml bromu a następnie roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 4 ml czterowodorofuranu. Temperaturę podnosi się do 0°C i całość miesza się w ciągu 10 minut a następnie przepuszcza przez żel krzemionkowy Mercka, stosując do elucji octan etylu. Połączone eluaty odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Widmo NMR potwierdza otrzymanie związku tytułowego.

Przykład II. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

A. Do roztworu 2,28 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 50 ml czterowodorofuranu dodaje się w temperaturze -20°C , 0,82 ml bromu i natychmiast po tym roztwór 2,415 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 20 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze od -20°C do -15°C , po czym dodaje się 50 ml chlorku metylenu i 150 ml roztworu wodnego pirosiarczynu sodowego. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa dwukrotnie roztworem pirosiarczynu, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,90 g produktu, który rozpuszcza się w 75 ml chlorku metylenu. Roztwór ten przemywa się trzykrotnie nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego i 5% kwasem solnym, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 50 ml eteru etylowego w ciągu 2 godzin i sączy. Otrzymuje się 1,71 g (60,8%) związku tytułowego.

B. Powtarzając powyższe postępowanie ale stosując wodorosiarczyn sodowy zamiast pirosiarczynu sodowego, otrzymuje się związek tytułowy z wydajnością 59,4%.

Przykład III. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

A. Do roztworu 0,228 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 20 ml chlorku metylenu, dodaje się w temperaturze -78°C (suchy lód i aceton) 0,082 ml bromu i natychmiast po tym roztwór 0,241 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 15 ml chlorku metylenu. Całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze -78°C , podnosi temperaturę do 0°C i miesza w ciągu dodatkowych 10—15 minut a następnie dodaje się 0,07 ml siarczku dwumetylu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu. Roztwór przemywa się 5% kwasem solnym i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 300 mg brązowego osadu. Chromatografia cienkowarstwowa i analiza widma NMR wykazują, że głównym składnikiem produktu jest związek tytułowy.

B. Powtarza się postępowanie podane w punkcie A, stosując jako rozpuszczalnik toulen zamiast chlorku metylenu. Chromatografia cienkowarstwowa

wa i widmo NMR potwierdzają konwersję substratu w związek tytułowy. Wydajność surowego produktu wynosi 256 mg.

C. Powtarza się postępowanie opisane w punkcie A, z tym, że zamiast chlorku metylenu jako rozpuszczalnik stosuje się 1,1,2-trójchloroetan, zamiast oziębiania mieszaniną suchego lodu i acetonu stosuje się oziębianie mieszaniną ciekłego azotu i acetonitrylu (-41°C) co ma na celu niedopuszczenie do zamarznięcia rozpuszczalnika, oraz zamiast siarczku dwumetylu stosuje się fosforyn trójmetylu jako środek dezaktywujący. Chromatografia cienkowarstwowa i widmo NMR wykazują, że otrzymuje się związek tytułowy z wydajnością około 100 mg.

D. Powtarza się postępowanie z punktu A, ale jako rozpuszczalnik stosuje się metanol zamiast chlorku metylenu i jako środek dezaktywujący fosforyn trójmetylu zamiast siarczku dwumetylu. Otrzymuje się 229 mg produktu, będącego zgodnie z chromatografią cienkowarstwową pożądanym związkiem tytułowym.

E. Powtarza się postępowanie opisane w punkcie A, ale jako rozpuszczalnik stosuje się sześciometylotrójamid kwasu fosforowego zamiast chlorku metylenu, zamiast mieszaniny suchego lodu i acetonu stosuje się do chłodzenia mieszaninę ciekłego azotu i acetonitrylu (-41°C), oraz jako środek dezaktywujący stosuje się fosforyn trójmetylu zamiast siarczku dwumetylu. Zgodnie z chromatografią cienkowarstwową otrzymuje się około 150 mg związku tytułowego.

F. Powtarza się postępowanie opisane w punkcie A, ale jako rozpuszczalnik zamiast chlorku metylenu stosuje się 1,4-dioksan, zamiast łaźni z mieszaniną suchego lodu i acetonu stosuje się łaźnię lodową i jako środek dezaktywujący stosuje się fosforyn trójmetylu zamiast siarczku dwumetylu. Zgodnie z chromatografią cienkowarstwową otrzymuje się około 150 mg związku tytułowego.

G. Powtarza się postępowanie z punktu A, ale jako rozpuszczalnik stosuje się 1,2-dwumetoksye-tan, jako łaźnię oziębiającą, stosuje się mieszaninę ciekłego azotu i acetonitrylu i jako środek dezaktywujący stosuje się fosforyn trójmetylu. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje czystą i całkowitą konwersję substratu w związek tytułowy. Wydajność 279 mg.

H. Powtarza się postępowanie opisane w punkcie A, ale stosuje się jako rozpuszczalnik dwumetyloformamid i jako środek dezaktywujący fosforyn trójmetylu. Chromatografia cienkowarstwowa surowego produktu wykazuje, że jest to związek tytułowy.

Przykład IV. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do roztworu 64 mg metanolu w 20 ml czterowodorofuranu, dodaje się, w temperaturze -80°C , 1,15 ml 1,75 M roztworu metylolitu. Po upływie 5 minut, do otrzymanego roztworu metanolanu litowego dodaje się 0,11 ml bromu a następnie wkrapla się roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamo-

karboksylowego-4, w 4 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu dodatkowych 5 minut w temperaturze -80°C a następnie podnosi temperaturę do 0°C . Po upływie 10 minut dodaje się 4 krople fosforynu trójmetylu i odparowuje mieszaninę do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór przemywa się kolejno 5% kwasem solnym, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Warstwę organiczną oddziela się, suszy pod bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując do rozwijania mieszaninę benzenu i octanu etylu (7:3). Otrzymuje się 126 mg związku tytułowego o widmie NMR identycznym z widmem produktu z przykładu I.

Przykład V. Ester p-nitrobenzylowy 1-tlenku kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4.

Do roztworu 0,912 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 15 ml czterowodorofuranu, oziębionego do temperatury -80°C , dodaje się 0,36 ml bromu a następnie roztwór 0,499 g estru p-nitrobenzylowego 1-tlenku kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksylowego-4 w 4 ml sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego i, po upływie 10 minut, 0,186 ml fosforynu trójmetylu. Po dojściu temperatury do 0°C i po upływie 5 minut, dodaje się dalsze 2 ml fosforynu trójmetylu i odparowuje mieszaninę do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, roztwór przemywa się kolejno 5% kwasem solnym, wodą i dwukrotnie nasyconym roztworem chlorku sodowego, a następnie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oczyszczeniu za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej otrzymuje się 60 mg związku tytułowego. NMR (w dwumetylosulfotlenku- d_6) δ : 3,96 (szeroki s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,57 (s, 2H, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Br}$), 4,73 (s, 2H, CH_2 w łańcuchu bocznym), 5,09 (d, 1H, $J=5$ c/s, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50 (s, 2H, estrowa grupa CH_2), 6,10 (q, 1H, $J=10$ i 5 c/s, $\text{C}_7\text{-H}$) i 6,9—8,2 (protony aromatyczne).

Przykład VI. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury -78°C (suchy lód i aceton) roztworu 9,12 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu, dodaje się 3,5 ml bromu. Całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze -78°C a następnie wkrapla się w ciągu 5 minut roztwór 9,46 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksylowego-4 w 100 ml czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze -78°C , po czym łaźnię z mieszaniną suchego lodu i acetonu wymienia się na łaźnię lodową, miesza się w ciągu 6 minut, dodaje 5,0 ml fosforynu trójmetylu i znów miesza w ciągu 10 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Ciemną

pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór przemywa się kolejno wodą, 5% kwasem solnym i solanką, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i dodaje około 10 g węgla aktywnego Darco G-60. Po odsączeniu węgla, żółto-pomarańczowy przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Otrzymuje się 6,96 g (63%) związku tytułowego. NMR (w dwumetylosulfotlenku- d_6) δ : 3,80 (szeroki s, 4H, grupa CH_2 z łańcucha bocznego i $\text{C}_2\text{-H}$), 4,55 (szeroki s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 5,20 (d, 1H, $J=4,5$ c/s, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,82 (podwójny d, 1H, $J=4,5$ i 9 c/s, $\text{C}_7\text{-H}$) i 6,9—8,4 (protony aromatyczne).

Przykład VII. Ester benzhydrylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4.

Ester benzhydrylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksylowego-4 (4,91 g) przekształca się w związek tytułowy, stosując postępowanie opisane w przykładzie VI.

NMR (w CDCl_3) δ : 3,50 (szeroki s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,84 (s, 2H, grupa CH_2 w łańcuchu bocznym), 4,30 (s, 2H, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Br}$), 4,98 (d, 1H, $J=4,5$ c/s, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,86 (q, 1H, $J=4,5$ i 9 c/s, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,84 (d, 1H, $J=9$ c/s, NH w łańcuchu bocznym) i 7,0—7,6 (protony aromatyczne).

Przykład VIII. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4.

Bromowodorek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 przygotowuje się w sposób następujący. Do ochłodzonego do temperatury -5°C roztworu 20,3 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 100 ml 48% kwasu bromowodorowego, wkrapla się w ciągu 10 minut 32,06 g bromu. Wytrącony pomarańczowy osad odsąca się, przemywa kwasem octowym i wodą a następnie rozpuszcza w chlorku metylenu. Roztwór przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, dodaje octan etylu i chłodzi aż do zapoczątkowania krystalizacji. Roztwór pozostawia się w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C , po czym odsąca nadbromek i przemywa go octanem etylu i eterem. Otrzymuje się 22,6 g produktu o temperaturze topnienia $119\text{--}122^{\circ}\text{C}$. Z przesącza po zażyczeniu i chłodzeniu otrzymuje się dodatkowo 9,5 g produktu w postaci pomarańczowych kryształów o temperaturze topnienia $118\text{--}121^{\circ}\text{C}$. Łączna wydajność nadbromku wynosi 32,1 g (61%).

Do roztworu 2,35 g powyższego nadbromku i 0,34 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 20 ml czterowodorofuranu, dodaje się w temperaturze pokojowej, roztwór 0,946 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksylowego-4 w 20 ml czterowodorofuranu. Roztwór natychmiast ciemnieje. Po upływie 2 minut dodaje się 0,5 ml fosforynu trójmetylu i natychmiast mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór przemywa 5% kwasem solnym i nasyconym roztworem chlorku sodowego, a następnie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odpa-

rowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i etanolu. Otrzymuje się 0,92 g tytułowego związku w postaci różnorodnych kryształów. Strukturę produktu potwierdza chromatografia cienkowarstwowa i widmo NMR.

Przykład IX. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-[2-(5-bromotienylo)acetamido]-3-bromometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury -78°C roztworu 4,56 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 50 ml czterowodorofuranu, dodaje się 1,8 ml bromu, po czym całość miesza się w tej temperaturze w ciągu 15 minut a następnie dodaje roztwór 4,73 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 40 ml czterowodorofuranu. Temperaturę mieszaniny doprowadza się do -15°C w ciągu 30 minut, po czym dodaje się 250 ml wody i 150 ml chlorku metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa 5% kwasem solnym i wodą, i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Roztwór nanosi się na kolumnę z 150 g żelu krzemionkowego i eluuje chlorkiem metylenu. Eluaty zawierające główny produkt reakcji odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość krystalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Otrzymuje się 370 mg związku tytułowego w postaci blade-żółtych kryształów o temperaturze topnienia $144-146^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem).

Widmo UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} 260 \text{ m}\mu (19.600)$.

Widmo NMR (w dwumetylosulfotlenku- d_6): δ : 6,79 i 7,05 (dublety, 1H, $J=3,5 \text{ c/s}$, protony w pozycjach 3 i 4 tiofenu).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{Br}_2$:

obliczono: C—39,01, H—2,63, N—6,50, Br—24,76%;
znaleziono: C—40,22, H—2,57, N—6,59, Br—24,37%.

Przykład X. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-chlorometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury -80°C roztworu 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 15 ml czterowodorofuranu dodaje się 0,286 ml podchlorynu III-rz.-butylu a następnie roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 4 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze -80°C , dodaje 10 kropli fosforynu trójmetylu, doprowadza temperaturę do 0°C i odparowuje mieszaninę do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór przemywa 5% kwasem solnym i solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 260 mg związku tytułowego.

NMR (w CDCl_3): δ : 3,60 (szeroki s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,58 (s, 4H, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Cl}$ i CH_2 z łańcucha bocznego), 5,03 (d, 1H, $J=5 \text{ c/s}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,38 (s, 2H, estrowa grupa CH_2), 5,93 (q, 1H, $J=5 \text{ i } 9 \text{ c/s}$, $\text{C}_7\text{-H}$) i 6,8—8,4 (protony aromatyczne).

Przykład XI. Ester p-nitrobenzylowy kwasu

7-fenoksyacetamido-3-fulorometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury -78°C roztworu 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 30 ml bezwodnego czterowodorofuranu, dodaje się pod azotem 25 ml bezwodnego nasyconego roztworu fluorku perchlorylu (4,7 g ClO_3F na litr w temperaturze 25°C), sporządzonego przez przepuszczanie gazowego ClO_3F w ciągu 10 minut przez dwumetyloformamid w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny powyższej dodaje się w temperaturze -78°C roztwór 0,153 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, porcjami w ciągu 5 minut. Po zakończeniu dodawania całość miesza się w ciągu 3 minut w temperaturze -78°C a następnie dodaje się 0,118 g fosforynu trójmetylu. Mieszaninę odparowuje się prawie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór przemywa się 1n kwasem solnym, wodą i dwukrotnie solanką, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 443 mg bezbarwnego piankowatego produktu, który oczyszcza się wstępnie za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej a następnie za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując do rozwijania mieszaninę benzenu i octanu etylu (7:3). Po ekstrakcji odpowiedniego pasma chlorkiem metylenu otrzymuje się 21,1 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnej żywy.

NMR (w CDCl_3): δ : 3,56 (szeroki s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,55 (s, 2H, CH_2 w łańcuchu bocznym), 5,0 (d, 1H, $J=5 \text{ c/s}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,35 (d, AB q, 2H, $J_F=47 \text{ c/s}$, $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{F}$), 5,32 (s, 2H, CH_2 estrowa), 5,91 (q, 1H, $J=5 \text{ i } 9 \text{ c/s}$, $\text{C}_7\text{-H}$) i 6,7—8,2 (protony aromatyczne). Rezonans jądrowy fluoru (w CDCl_3): tryplet, $J_H=47 \text{ c/s}$.

Przykład XII. Ester benzhydrylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-fluorometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Powtarzając postępowanie opisane w przykładzie XI, otrzymuje się 187 mg związku tytułowego z estru benzhydrylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksyłowego-4.

NMR (w CDCl_3): δ : 3,44 (s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,80 (s, 2H, grupa CH_2 w łańcuchu bocznym), 4,89 (d, 1H, $J=5 \text{ c/s}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,84 i 5,64 (dwa szerokie s, każdy 1H, $J_F=48 \text{ c/s}$, $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{F}$), 5,86 (q, 1H, $J=5 \text{ i } 9 \text{ c/s}$), 6,65 (d, 1H, $J=9 \text{ c/s}$, NH w łańcuchu bocznym), i 6,8—7,5 (protony aromatyczne).

Przykład XIII. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-jodometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury -80°C roztworu 0,456 g 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 w 15 ml czterowodorofuranu, dodaje się 0,84 g jodu w 4 ml czterowodorofuranu a następnie wkrapla się roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 4 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu 5 minut w temperaturze -80°C , po czym dodaje się 0,983 ml fosforynu trójmetylu

i podnosi temperaturę mieszaniny reakcyjnej do 0°C. Po upływie około 10 minut dodaje się jeszcze 1 ml fosforynu trójmetylu i mieszaninę odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i przemywa roztwór kolejno 5% kwasem solnym, wodą i dwukrotnie nasyconym roztworem chlorku sodowego. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelom krzemionkowym. Otrzymuje się 260 mg związku tytułowego. NMR (w CDCl₃) δ: 3,44 i 3,82 (ABq, 2H, J = 18 c/s, C₂-H), 4,40 (s, 2H, C₃-CH₂J), 4,54 (s, 2H, CH₂ w łańcuchu bocznym), 4,98 (d, 1H, J = 5 c/s, C₆-H), 5,34 (s, 2H, estrowa CH₂), 5,82 (q, 1H, J = 5 i 9 c/s, C₇-H) i 6,8—8,4 (protony aromatyczne).

Przykład XIV. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-chlorometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 0,12 g izopropanolu w 20 ml czterowodorofuranu, dodaje się 1,1 ml 1,84 molowego roztworu metylolitu w czterowodorofuranie. Roztwór ochładza się do temperatury -80°C i dodaje 0,286 ml podchlorynu III-rz.-butylu a następnie roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 4 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 0°C i po upływie 10 minut dodaje się 1 ml kwasu octowego i 1 ml fosforynu trójmetylu. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i przemywa roztwór wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, po czym suszy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując do rozwijania mieszaninę benzenu ze zwiększającą się ilością octanu etylu. Otrzymuje się 100 mg tytułowego związku.

NMR (w CDCl₃) δ: 3,63 (szeroki s, 2H, C₂-H), 4,58 (s, 4H, C₃-H i CH₂ w łańcuchu bocznym), 5,05 (d, 1H, J = 5 c/s, C₆H), 5,38 (s, 2H, CH₂ estrowa), 5,94 (podwójny d, 1H J = 5 i 9 c/s) i 6,8—8,4 (m, 9H, protony aromatyczne).

Przykład XV. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do roztworu 0,360 g izopropanolu w 25 ml czterowodorofuranu dodaje się, w temperaturze 9°C, 3,26 ml 1,84 molowego roztworu metylolitu w czterowodorofuranie. Mieszaninę ochładza się do temperatury -80°C i dodaje się 0,36 ml bromu i roztwór 0,483 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w 4 ml czterowodorofuranu. Temperaturę mieszaniny podnosi się do 0°C i po upływie 10 minut dodaje się 1 ml kwasu octowego i 2 ml fosforynu trójmetylu, po czym odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i przemywa roztwór wodnym roztworem wodorowęglanu so-

dowego i 5% kwasem solnym a następnie przepuszcza przez żel krzemionkowy Mercka. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,374 g (67%) tytułowego związku.

Przykład XVI. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenylacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksyłowego-4.

Do roztworu 1,4-dwuzabicyklo[4,3,0]nonenu-5 w czterowodorofuranie dodaje się w niskiej temperaturze małą ilość bromu i następnie roztwór estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenylacetamido-3-metylenocefamokarboksyłowego-4 w czterowodorofuranie. Całość miesza się krótko w stałej niskiej temperaturze, po czym dodaje się fosforynu trójmetylu. Mieszaninę reakcyjną przerabia się dalej w sposób podany w przykładzie I i otrzymuje związek tytułowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków 3-chlorometylocefemowych-3 o wzorze ogólnym 1 ze związków 3-metylenocefamowych o wzorze ogólnym 2, w których to wzorach X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu, q jest równe jeden lub zero, R oznacza grupę ochraniającą grupę karboksylową, taką jak grupa benzhydriolowa, 4-nitrobenzylowa, III-rzęd.-butylowa, 4-metoksybenzylowa lub 2,2,2-trójchloroetylowa, R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, R₂ i R₅ oznaczają grupę imidową o wzorze ogólnym 3, w którym R₄ oznacza grupę alkenylenową o 2—4 atomach węgla, grupę 1,2-fenyleneową lub 1,2-cykloheksenylenową, lub R₂ i R₅ oznaczają grupę amidową o wzorze ogólnym R₃.CO.NH—, w którym R₃ oznacza atom wodoru, grupę metylową, 4-nitrobenzylową, fenoksymetylową, benzylową, 2-tienylometylową lub grupę bromo-2-tienylometylową z tym ograniczeniem, że R₅ ma znaczenie inne niż grupa bromotienylacetamidowa, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z zasadą, która stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- albo trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z jest równe 3, 4 lub 5, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowcującego takiego jak podchloryn III-rzęd.-butylu, brom, podbromin III-rzęd.-butylu, jednobromek jodu, bromowoderek nadbromku 1,5 dwuzabicyklo [5,4,0] undecenu-5, jod, jednochlorek jodu, podjodyn III-rzęd.-butylu i fluorek perchlorylu ClO₃F, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze -80°C do 20°C, z tym ograniczeniem, że jeśli stosuje się jednocześnie sól metalu alkalicznego alkoholu pierwszorzędowego o 1—7 atomach węgla i podchloryn III-rzęd.-butylu to R₁ we wzorach 1 i 2 oznacza grupę metoksyłową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przed podniesieniem temperatury mieszaniny reakcyjnej powyżej 0°C dodaje się do niej dodatkowo nadmiar protycznego kwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorek metylenu, chloroform, 1,2-dwuchloroetan lub czterowodorofuran.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do mieszaniny reakcyjnej dodatkowo dodaje się środek dezaktywujący chlorowiec.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środek dezaktywujący chlorowiec stosuje się siarczek dwualkilowy o 1—6 atomach węgla w każdej grupie alkilowej, fosforyn trójalkilowy o 1—6 atomach węgla w każdej grupie alkilowej, acetylenodwukarboksylan dwuetylu, eter metylowowinyloowy, eter etylowowinyloowy, octan winyłu, lub sól taką jak wodorosiarczyn, pirosiarczyn, tio-siarczan lub dwutionin.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środek dezaktywujący chlorowiec stosuje się środek redukujący chlorowiec.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako środek dezaktywujący chlorowiec stosuje się siarczek dwumetylu, siarczek dwu-n-propylu, siarczek dwucykloheksylu, siarczek metyloetylu, fosforyn trójmetylu, fosforyn trójetylu lub fosforyn trój-n-butylu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę benzhydrylową, 4-nitrobenzylową, III-rzęd.-butylową, 4-metoksybenzylową lub 2,2,2-trójchloroetylową, R₁ oznacza atom wodoru, q jest równe 0 lub 1, R₂ oznacza grupę imidową o wzorze ogólnym 3, w którym R₄ oznacza grupę alkenylenową o 2—4 atomach węgla, grupę 1,2-fenylenową lub 1,2-cykloheksenylenową lub R₂ oznacza grupę amidową o wzorze ogólnym R₃.CO.NH—, w którym R₃ oznacza atom wodoru, grupę metylową, 4-nitrobenzylową, fenoksymetylową, benzylową, 2-tienylo-metylową lub grupę bromo-2-tienylometylową, a X oznacza atom bromu, związek o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁ i q mają wyżej podane znaczenie, a R₂ ma znaczenie podane dla R₂ z wyjątkiem grupy bromotienyloacetamidowej, poddaje się reakcji z 6 równoważnikami izopropanolu litowego, w obecności 6 równoważników bromu, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że przed podniesieniem temperatury mieszaniny reakcyjnej powyżej 0°C dodaje się nadmiar kwasu protycznego i środek dezaktywujący chlorowiec.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-bromometylocefemo-3-karboksykowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksykowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego pierwszo- lub trzeciorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego

go, takiego jak brom, podbromin III-rzęd.-butylu, jednobromek jodu i bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru benzhydrylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-bromometylocefemo-3-karboksykowego-4, ester benzhydrylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksykowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego, takiego jak brom, podbromin III-rzęd.-butylu, jednobromek jodu i bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-[2-(5-bromotienylo)acetamido]-3-bromometylocefemo-3-karboksykowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksykowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego, takiego jak brom, podbromin III-rzęd.-butylu, jednobromek jodu i bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-chlorometylocefemo-3-karboksykowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksykowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego pierwszo- lub trzeciorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-fluorometylocefemo-3-karboksykowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksykowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą

stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metali alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka fluorującego, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

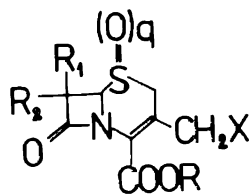
15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru benzhydrylowego kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-fluorometylocefemo-3-karboksylowego-4, ester benzhydrylowy kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-metylenocefamokarboksylowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego drugorzędowego alkoholu o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka fluorującego, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-jodometylocefemo-3-karboksylowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksylowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego takiego jak jod, jodochlorek jodu i podjodyn

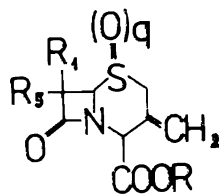
III-rzęd.-butylu, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego 1-tlenku kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4, ester p-nitrobenzylowy 1-tlenku kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylenocefamokarboksylowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego takiego jak brom, podbromin III-rzęd.-butylu, jednobromek jodu i bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.

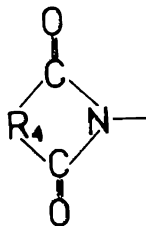
18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenyloacetamido-3-bromometylocefemo-3-karboksylowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-fenyloacetamido-3-metylenocefamokarboksylowego-4 poddaje się reakcji z zasadą, którą stanowi 3—6 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu drugorzędowego o 1—7 atomach węgla lub 1—3 równoważników soli metalu alkalicznego alkoholu pierwszo- lub trzeciorzędowego o 1—7 atomach węgla lub dwupierścieniowa zasada amidynowa o wzorze ogólnym 4, w którym z ma wyżej podane znaczenie, w obecności 1—6 równoważników dodatniego środka chlorowującego takiego jak brom, podbromin III-rzęd.-butylu, jednobromek jodu i bromowoderek nadbromku 1,5-dwuazabicyklo[5,4,0]undecenu-5, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze —80°C do 20°C.



WZÓT 1



WZÓT 2



WZÓT 3



WZÓT 4