
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8003024**

Nederland

⑲ **NL**

- ⑤4 **3-Vinylcefalosporinen alsmede werkwijze voor de bereiding daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D501/16, A61K31/545.
- ⑦1 Aanvrager: Rhone-Poulenc Industries te Parijs.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8003024.
- ②2 Ingediend 23 mei 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 23 mei 1979.
- ③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7913097 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 25 november 1980.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

V.O. 479

-1-

3-Vinyl-cefalosporinen en de bereiding daarvan

De uitvinding heeft betrekking op 3-vinylcefalosporinen met de algemene formule 1 van het formuleblad, de zouten en de bereiding daarvan.

De produkten met de algemene formule 1, waarin n gelijk aan 0 of 1 is hebben de vorm van bicyclo-octeen-2- of 3 (volgens de nomenclatuur van de Chemical Abstracts) wanneer $n = 0$ of de vorm van bicyclo-octeen-2 wanneer $n = 1$, waarbij de substituent aan het koolstofatoom op de 3-plaats van het bicyclo-octeen cis- of trans-stereo-ismerie vertoont en

10 a) het symbool R^1 een waterstofatoom, een groep met de algemene formule 2 van het formuleblad [waarin R_4 een waterstofatoom of een beschermende groep (gekozen uit t.butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloor ethoxy-carbonyl, chlooracetyl, trichlooracetyl, trityl, benzyl, dibenzyl, benzyl-oxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, formyl
15 of trifluoracetyl) en R_5 een waterstofatoom of een alkyl-, vinyl-, cyanomethylgroep of een beschermende groep, zoals trityl, tetrahydropyran-yl of 2-methoxy-2-propyl is], een benzhydryl-, tritylgroep, een acyl-groep met de algemene formule 3 van het formuleblad, waarin R_6 een waterstofatoom of een alkylgroep (eventueel gesubstitueerd met een of
20 meerdere halogeenaatomen of door een fenyl- of hydroxygroep) of fenyl-groep is, een groep met de algemene formule 4 van het formuleblad, [waarin R_7 een niet-gesubstitueerde vertakte alkylgroep of een rechte of vertakte alkylgroep met een of meer substituenten (gekozen uit halogeenaatomen en cyano-, trialkylsilyl-, fenyl- en gesubstitueerde fenylgroepen
25 (door een of meer alkyloxy-, nitro- of fenylgroepen), vinyl, allyl of chinolyl is] of wel een nitrofenylthiogroep, ofwel R_1NH- is vervangen door een methyleeniminogroep waarin de methyleengroep is gesubstitueerd met een dialkylamino- of arylgroep (die eventueel zelf gesubstitueerd is met een of meer methoxy- of nitrogroepen) en het symbool R_2 een waterstof-
30 atoom of een gemakkelijk via enzymatische weg afsplitsbare groep met de algemene formule 5 van het formuleblad (waarin R_8 een alkylgroep of de cyclohexylgroep voorstelt en R_9 een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt) of een methoxymethyl, t.butyl, benzhydryl, p.nitrobenzyl of p-methoxybenzyl is, of wel

35 b) het symbool R_1 stelt een waterstofatoom, een alkanoyl met

800 30 24

1-8 koolstofatomen, een gesubstitueerde alkanoyl met 2-8 koolstofatomen (door chloor- of broomatomen), azido-acetyl, cyano-acetyl, een acylgroep met de algemene formule 6 van het formuleblad, waarin elk Q H of methyl is en Ar een 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-pyrrolyl, 5 3-pyrrolyl, of fenylgroep (eventueel gesubstitueerd met halogeenatomen of trifluormethyl; hydroxy; alkyl (met 1-3 koolstofatomen), alkyloxy (met 1-3 koolstofatomen), cyano of nitrogroepen, waarvan er ten minste één op de meta- of paraplats van de fenylgroep aanwezig is) een acylgroep met de algemene formule 7 van het formuleblad, waarin X zuurstof of 10 zwavel is en Ar de voornoemde betekenissen heeft of X zwavel voorstelt en Ar pyridyl, een acylgroep met de algemene formule 8 van het formuleblad, waarin Ar de voornoemde betekenissen heeft en B een amino, beschermende amino (door een benzyloxycarbonyl, alkyloxycarbonyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl, benzhydryloxycarbonyl, trityl 15 of 2,2,2-trichloorethoxycarbonylgroep), een sulfogroep, een hydroxy- of carboxygroep (eventueel beschermd door resp. verestering met een alkaanzuur of een alcohol (met 1-6 koolstofatomen)] azido, cyano- of carbamoyl, of een 2-(3-sydnon)alkanoylgroep (waarvan het alkanoyldeel 1-3 koolstofatomen bevat) of een groep met de algemene formule 9 van het formuleblad, 20 waarin $m = 0 - 2$ is of een 5-aminoadipoyl [waarin de aminogroep eventueel beschermd is door een alkanoylgroep (met 1-3 koolstofatomen en eventueel gesubstitueerd met een chlooratoom) en waarin de carboxygroep is beschermd door een benzhydryl, 2,2,2-trichloorethyl, t.alkyl (met 4-6 koolstofatomen) of nitrobenzylgroep] ofwel R_1NH is vervangen door een cyclische 25 imidogroep van een dicarbonsuur en het symbool R_2 stelt t.alkyl met 4-6 koolstofatomen, t-alkenyl met 6 of 7 koolstofatomen, t-alkynyl met 6 of 7 koolstofatomen, benzyl, methoxybenzyl, nitrobenzyl, 2,2,2-trichloorethyl, benzhydryl, succinimidomethyl of ftaalimidomethyl of waterstofatoom voor en het symbool R_3 stelt een groep met de algemene formules 30 10 tot 11 van het formuleblad voor, waarin R'_3 een alkyl, trifluormethyl, trichloormethyl of fenyl al of niet-gesubstitueerd met een halogeenatoom of met een alkyl- of nitrogroep voorstelt en R''_3 wordt gedefinieerd als R'_3 of een acylmethyl, 2-acylethyl, 2-acylpropyl, alkyloxycarbonylmethyl, 2-alkyloxycarbonylethyl of 2-alkyloxycarbonylethylgroep voor.

35 De alkyl of acyldelen of groepen als bovenvermeld (of die hierna worden vermeld) zijn (ten zij anders aangeduid) recht of vertakt en bezitten 1-4 koolstofatomen. Het is tevens duidelijk dat mengsels van de

bicyclo-octeen-2 en -3 en/of cis- en transisomeren binnen het kader van de uitvinding vallen.

In de volgende beschrijving zal de stereo-isometrie worden aangeduid E en de stereometrie cis door Z.

5 Verder is het duidelijk dat de $-OR_5$ groep van de groep met de algemene formule 2 zich op een van de syn- of anti-plaatsen kan bevinden en dat deze isomeren en mengsels daarvan tevens binnen het kader van de uitvinding vallen. De syn-vorm kan door formule 2a van het formuleblad worden voorgesteld, de anti-vorm door formule 2b.

10 Onder de betekenissen van R_1 als bovenvermeld kunnen in het bijzonder worden genoemd:

- 2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetyl
- 2-methoxyimino-2-(2-t.butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-acetyl
- 2-trityloxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetyl
- 15 - 2-tetrahydropyranyloxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetyl
- trityl
- formyl
- acetyl
- chlooracetyl
- 20 - trichlooracetyl
- fenylacetyl
- fenoxycetyl
- benzoyl
- tertiobutoxycarbonyl
- 25 - 2-chloor-1,1-dimethylethoxycarbonyl
- 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl
- 2,2,2-trichloor-1,1-dimethylethoxycarbonyl
- 2-cyano-1,1-dimethylethoxycarbonyl
- 2-trimethylsilylethoxycarbonyl
- 30 - benzyloxycarbonyl
- p.methoxybenzyloxycarbonyl
- 3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl
- p.nitrobenzyloxycarbonyl
- difenylmethoxycarbonyl
- 35 - 2-(4-bifenylyl)-isopropyloxycarbonyl
- vinyloxycarbonyl
- allyloxycarbonyl
- 8-chinolyloxycarbonyl

- o.nitrofenylthio
- p.nitrofenylthio

Als voorbeelden van methyleeniminogroepen kan men noemen:
dimethylaminomethyleenimino, 3,4-dimethoxybenzylideenimino en 4-nitro-
5 benzylideenimino.

1/ Volgens de uitvinding kunnen de produkten met de algemene formule 1 [waarvoor R_3 en n de voornoemde betekenis hebben

a₁) R_1 en R_2 de voornoemde betekenissen onder a) hebben, met uitzondering dat R_1 waterstof kan voorstellen of

10 b₁) R_1 aan alkanoylgroep met 1-8 koolstofatomen, een alkanoylgroep met 2-8 koolstofatomen gesubstitueerd met chloor- of broomatomen, een acylgroep met de algemene formule 6, waarin Q H of methyl is en Ar een 2-thiënyl-, 3-thiënyl-, 2-furyl-, 3-furyl-, 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl- of fenylgroep (eventueel gesubstitueerd met halogeenaatomen of hydroxy-,
15 alkyl (met 1-3 koolstofatomen) of alkyloxy (met 1-3 koolstofatomen) groepen waarvan er tenminste een op de meta of paraplaats van de fenylgroep aanwezig is, voorstelt] een acylgroep met de algemene formule 7, een
20 acylgroep die voldoet aan de algemene formule 8, waarin Ar de voornoemde betekenissen heeft en B een beschermde amino (door een benzyloxycarbonyl, alkyloxycarbonyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl, benzhydryloxycarbonyl, trityl of 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl)sulfo, hydroxy of carboxygroep (eventueel beschermd door verestering met een alkaanzuur of alcohol (met 1-6 koolstofatomen) voorstelt), of een 5-aminoadipoyl-
25 groep (waarin de aminogroep eventueel is beschermd door een alkanoylgroep (met 1-3 koolstofatomen) eventueel gesubstitueerd met een chlooratoom) en waarin de carboxygroep is beschermd door een benzhydryl, 2,2,2-trichloorethyl, t-alkyl (met 4-6 koolstofatomen) of nitrobenzylgroep [of wel R_1NH is vervangen door een cyclische imidogroep van een dicarbonzuur en R_2 heeft de betekenissen genoemd onder b)] kunnen worden
30 bereid door inwerking van een geactiveerde vorm van een zuur

R'_3SO_3H of R''_3COOH , van het type volgens formules 12, 13, 14 en 15 van het formuleblad (in welke formules R'_3 en R''_3 de voornoemde betekenissen hebben en Hal een halogeenaatoom voorstelt), op een produkt met de algemene formule 16, waarin met n in de voornoemde betekenissen het produkt
35 de vorm heeft van 3-oxo-ethylbicyclo-octeen-2 of -3 of 3-oxo-ethylideenbicyclo-octaan wanneer $n = 0$ en de vorm 3-oxo-ethylbicyclo-octeen-2 of 3-oxo-ethylideenbicyclo-octaan wanneer $n = 1$, waarbij R_1 de voornoemde betekenissen heeft, (met uitzondering dat deze geen groep met de algemene

formule 2 voorstelt waarin R_4 waterstof is) en R_2 de voornoemde bete-
nissen heeft (met uitzondering dat deze geen waterstof voorstelt) of op
een mengsel van de isomeren daarvan, eventueel gevolgd door reductie van
het verkregen sulfoxyde en zo nodig verwijdering van de beschermende
5 groepen van de aminefunctie van de groep met de algemene formule 2 en/of
eventueel van de zuurfunctie, wanneer men een produkt wenst te verkrijgen
met de algemene formule 1, waarin de amino- en/of zuurfuncties vrij zijn.

Het is duidelijk dat wanneer R_1 een groep is met de algemene for-
mule 2 waarin R_5 een waterstofatoom is, het nodig is het oxime te be-
10 schermen door een groep als eerder beschreven die daarna bij de boven-
beschreven omstandigheden kan worden verwijderd.

Men werkt in het algemeen in aanwezigheid van een tertiaire base
van het type van formule 17 van het formuleblad, waarin X_1 , Y_1 en Z_1
alkylgroepen of de fenylgroep voorstellen, waarbij eventueel twee daar-
15 van met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een ring vormen
(bij voorbeeld in aanwezigheid van triëthylamine of dimethylaniline), in
een gechloreerd organisch oplosmiddel (bij voorbeeld methyleenchloride),
in een ester (bij voorbeeld ethylacetaat), in een ether (bij voorbeeld
dioxan, tetrahydrofuran, in een amide, bij voorbeeld dimethylacetamide,
20 dimethylformamide of hexamethylfosfortriamide, in acetonitril of N-methyl-
pyrrolidon, of rechtstreeks in een basisch oplosmiddel zoals pyridine,
of wel men werkt in een waterig organisch milieu in aanwezigheid van een
alkalisch condensatiemiddel, bij voorbeeld alkalibicarbonaat, natron-
of kaliloog); bij een temperatuur tussen -78°C en de teruglooptempera-
25 tuur van het reactiemengsel. Men werkt eventueel onder stikstof.

De reductie van het S-oxyde kan worden uitgevoerd onder de omstan-
digheden als beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2,637.176.

Zo nodig kunnen de beschermende groepen van de aminefunctie van
de groep met de algemene formule 2 en de zuurfunctie in een enkele trap
30 of twee trappen worden verwijderd.

Bij wijze van voorbeeld:

1) de verwijdering van de aminobeschermende groepen wordt uitge-
voerd

- wanneer het een t-butoxycarbonyl, trityl, p-methoxybenzyloxycarbonyl of
35 formylgroep betreft: door behandeling in een zuur milieu. Bij voorkeur
maakt men gebruik van trifluorazijnzuur en werkt bij een temperatuur
tussen 0 en 20°C ofwel past men droog of waterig mierzuur toe, of ook
paratolueensulfonzuur of methaansulfonzuur in aceton of acetonitril bij

een temperatuur tussen 20°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel. In deze omstandigheden kan het produkt met de algemene formule 1 worden verkregen in de vorm van het trifluoracetaat, het solvaat met mierzuur, methylsulfoaat of paratolueensulfaat, waarvan men de amine-

5 functie op elke bekende wijze kan vrijmaken ter verkrijging van een amine uitgaande van een van de zouten daarvan zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden. Men werkt in het bijzonder door in aanraking brengen met een ionenuitwisselers of door inwerking van een organische base.

10 - wanneer het een 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl of p-nitrobenzyloxy-carbonylgroep betreft: door reductie (in het bijzonder door behandeling met zink in azijnzuur

- wanneer het een chlooracetyl- of trichlooracetylgroep betreft: door toepassing van de methode beschreven in de Franse octrooipubli-

15 katie 2.243.199

- wanneer het een benzyl-, dibenzyl- of benzyloxycarbonylgroep betreft: door katalytische hydrogenering

- wanneer het een trifluoracetylgroep betreft door behandeling in een basisch milieu.

20 2/ De verwijdering van de carboxygroep beschermende groepen wordt uitgevoerd

- wanneer het een t-butyl-, p-methoxybenzyl of benzhydrylgroep betreft: door behandeling in zuur milieu, onder de bovenbeschreven omstandigheden ter verwijdering van de aminobeschermende tritylgroep.

25 In het geval van de benzhydrylgroep kan men in aanwezigheid van anisool werken.

- wanneer het een methoxymethylgroep betreft: door behandeling in een verdund zuur milieu.

30 - wanneer het een p-nitrobenzylgroep betreft: door reductie (in het bijzonder behandeling met zink in azijnzuur of hydrogenolyse).

3/ De verwijdering van de oxime-beschermende groep wordt uitgevoerd

- wanneer het een trityl- of tetrahydropyrrylgroep betreft: door acidolyse, bij voorbeeld door trifluorazijnzuur, al of niet waterig

35 mierzuur of paratolueensulfonzuur.

- wanneer het de 2-methoxy-2-propylgroep betreft: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 875.379.

De produkten met de algemene formule 16, waarin $n = 0$, kunnen worden verkregen door hydrolyse van een enamine met de algemene formule 18 van het formuleblad of mengsel van isomeren daarvan, waarin R_1 en R_2 de voornoemde betekenissen voor het produkt met de algemene formule 16 hebben en R_{10} en R_{11} , die al of niet gelijk kunnen zijn, alkylgroepen voorstellen, (eventueel gesubstitueerd met een hydroxy-, alkyloxy-, amino-, alkylamino- of dialkylaminogroep) of de fenylgroep, of tezamen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een verzadigde heterocyclische 5- of 6-ring vormen die eventueel een ander hetero-atoom gekozen uit stikstof, zuurstof of zwavel bevat en eventueel met een alkylgroep is gesubstitueerd, met dien verstande dat het enamine met de algemene formule 18 de vorm heeft van bicyclo-octeen-2 of -3 en dat de substituent aan het koolstofatoom op de 3-plaats van het bicyclo-octeen de cis- of trans-isomerie vertoont.

15 Bij voorkeur hydrolyseert men een enamine met de algemene formule 18, waarin R_{10} en R_{11} een methylgroep voorstellen.

Men werkt in het algemeen in een organisch zuur (bij voorbeeld mierzuur, azijnzuur) of een anorganisch zuur (bij voorbeeld chloorwaterstofzuur, zwavelzuur), al of niet in aanwezigheid van een oplosmiddel, in waterig of organisch milieu, bij een temperatuur tussen -20°C en teruglooptemperatuur van het reactiemengsel, waarna men eventueel een behandeling uitvoert met een anorganische base (alkalibicarbonaat) of organische base (tertiair amine of pyridine).

25 Wanneer men in een organisch milieu werkt wordt de hydrolyse uitgevoerd door toevoeging van water aan het reactiemengsel; wanneer men in aanwezigheid van een oplosmiddel werkt is het niet noodzakelijk dat het oplosmiddel in de zure waterfase mengbaar is:

het contact wordt daarbij gerealiseerd door krachtig roeren.

30 Bruikbare oplosmiddelen zijn de gechloreerde oplosmiddelen, ethylacetaat, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylformamide de alcoholen. Het is niet absoluut noodzakelijk het verkregen produkt met de algemene formule 16 te zuiveren om dit toe te passen ter bereiding van produkten met de algemene formule 1.

35 De produkten met de algemene formule 16, waarvoor $n = 1$ kunnen worden verkregen door oxydatie van produkten met de algemene formule 16, waarvoor $n = 0$, door toepassing van de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2.637.176.

De produkten met de algemene formule 18, waarin R_{10} en R_{11} de
voornoemde betekenissen hebben (met uitzondering dat zij alkyl gesubsti-
tueerd door hydroxy, amino of alkylamino voorstellen) kunnen worden ver-
kregen door de inwerking van een produkt, dat eventueel in situ wordt
5 bereid, met de algemene formule 19 van het formuleblad (waarin R_{10} en R_{11}
de voornoemde betekenissen hebben en R_{12} en R_{13} , die al of niet gelijk
kunnen zijn, hetzij groepen met de algemene formule 20 voorstellen
(waarin X_2 een waterstofatoom en R_{14} een alkyl- of fenylgroep is), het-
zij de één een groep met de algemene formule 20, waarin X_2 zuurstof of
10 zwavel is en de ander een aminogroep met de algemene formule 21 van het
formuleblad voorstelt, [waarin R_{15} en R_{16} de betekenissen van R_{10} en R_{11}
in de algemene formule 19 hebben] hetzij ook elk groepen met de alge-
mene formule 21 voorstellen]] op een cefalosporinederivaat met de alge-
mene formule 22 van het formuleblad, waarin, met de betekenissen van
15 R_1 en R_2 als eerder gedefinieerd voor het produkt met de algemene for-
mule 16, het derivaat de vorm heeft van 3-methyl-bicyclo-octeen-2 of -3
of 3-methyleenbicyclo-octaan.

Men werkt in het algemeen in een organisch oplosmiddel, zoals
dimethylformamide, hexamethylfosfortriamide, dimethylacetamide of
20 acetonitril of in een mengsel van oplosmiddelen (bij voorbeeld dimethyl-
formamide-tetrahydrofuran, dimethylformamide-dimethylacetamide, dime-
thylformamide-ether of dimethylformamide-dioxan) bij een temperatuur
tussen 20°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel.

Wanneer men een produkt met de algemene formule 19 kiest, waarin
25 de groep 21 verschilt van $-N R_{10} R_{11}$ heeft het de voorkeur een dergelijk
produkt zodanig te kiezen dat het amine $\text{HN } R_{15} R_{16}$ vluchtiger is dan
 $\text{HN } R_{10} R_{11}$.

De produkten met de algemene formule 18, waarin R_{10} en R_{11} , die
al of niet gelijk kunnen zijn, alkylgroepen, gesubstitueerd met hydroxy
30 amino of alkylamino voorstellen kunnen worden verkregen door transenami-
nering uitgaande van een produkt met de algemene formule 18, waarin R_{10}
en R_{11} alkylgroepen voorstellen, bij voorkeur methyl.

De reactie wordt uitgevoerd door de inwerking van een amine met
de algemene formule 23 van het formuleblad (waarin R_{10} en R_{11} de voor-
35 noemde betekenissen hebben) op het produkt met de algemene formule 18,
waarbij men onder omstandigheden werkt die analoog zijn aan die als
eerder beschreven voor de inwerking van een produkt met de algemene for-

mule 19 op een derivaat met de algemene formule 22.

De produkten met de algemene formule 19 kunnen worden bereid volgens de methoden beschreven door H. Bredereck et coll., Chem. Ber. 101, 41 (1968), Chem. Ber. 101, 3058 (1968) en Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

5 De cefalosporinederivaten met de algemene formule 22, waarin R_1 een groep met de algemene formule 2 voorstelt, kunnen worden bereid uitgaande van produkten met de algemene formule 24 [waarin R_2 de betekenis heeft als gedefinieerd voor het produkt met de algemene formule 16 en de plaats van de dubbele band wordt gedefinieerd als voor het produkt met de algemene formule 22] door de inwerking van een zuur met algemene formule 25 van het formuleblad (waarin R_4 en R_5 de voornoemde betekenis hebben met uitzondering dat zij geen waterstof voorstellen) of een reactief derivaat van dit zuur.

15 Het is duidelijk dat het zuur met de algemene formule 25 in de syn- of anti-vorm of mengsels daarvan resp. leidt tot produkten met de algemene formule 22 in de syn- of anti-vorm of mengsels daarvan.

In het algemeen wordt de condensatie van het produkt met de algemene formule 25, waarin de zuurfunctie vrij is met het 7-aminocefalosporine met de algemene formule 24, uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals dimethylformamide, acetonitril, tetrahydrofuran, methyleenchloride of chloroform in aanwezigheid van een condensatiemiddel, zoals carbodiimide (bij voorbeeld het dicyclohexylcarbodiimide), N,N'-carbonyldiimidazol of het 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinoline bij 25 een temperatuur tussen -20° en $+40^{\circ}\text{C}$.

Wanneer men een reactief derivaat van het zuur met de algemene formule 25 toepast is het mogelijk het anhydride, een gemengd anhydride of een reactieve ester met de algemene formule 26 [waarin met R_4 en R_5 in de voornoemde betekenissen Z een succinimido-, 1-benzotriazolyl-4-nitrofenyl-, 2,4-dinitrofenyl-, pentachloorfenyl- of ftaalimidogroep 30 voorstelt) toe te passen of ook reactieve derivaten daarvan zoals een thiolester als eerder gedefinieerd door de algemene formule 45 van het formuleblad of een zuurhalogenide bij voorbeeld het zuurchloride met de algemene formule 25.

35 Wanneer men het anhydride, een gemengd anhydride of een zuurhalogenide (die in situ kunnen worden bereid) toepast voert men de condensatie uit in een inert organisch oplosmiddel, zoals een ether (bij voorbeeld

tetrahydrofuran of dioxan), een gechloreerd oplosmiddel (bij voorbeeld chloroform of methyleenchloride), een amide (bij voorbeeld dimethylformamide of dimethylaceetamide) of een keton (bij voorbeeld aceton), of in mengsels van de voornoemde oplosmiddelen in aanwezigheid van een zuur-
5 acceptor, zoals een epoxyde, (bij voorbeeld propyleenoxyde) of een organische stikstofbase zoals pyridine, dimethylaminopyridine, N-methylmorpholine of een trialkylamine (bij voorbeeld triethylamine), of in een waterig organisch milieu in aanwezigheid van een alkalisch condensatiemiddel, zoals het natriumbicarbonaat, waarbij men werkt bij een temperatuur tussen -40 en $+40^{\circ}\text{C}$. Het is tevens mogelijk een cefalosporine met de algemene formule 24 toe te passen dat van tevoren is gesilyleerd onder toepassing van de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2.804.040.

Wanneer men een reactieve ester met de algemene formule 26 of een
15 thiolester toepast werkt men in het algemeen in aanwezigheid van een trialkylamine (bij voorbeeld triethylamine), in een organisch oplosmiddel zoals dimethylformamide, bij een temperatuur tussen 0 en 40°C . De cefalosporinederivaten met de algemene formules 22 en 24, waarin R_2 een groep met de algemene formule 5 voorstelt, kunnen worden verkregen door ver-
20 estering van het overeenkomstige zuur volgens elk op zich zelf bekende methode ter bereiding van een ester uitgaande van een zuur, zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden.

In het algemeen laat men een alkalizout of een tertiair aminezout van een produkt met de algemene formule 27 van het formuleblad
25 (waarin R_1 de betekenissen, gedefinieerd voor het produkt met de algemene formule 16 heeft) of met de algemene formule 28 van het formuleblad, (waarin de plaats van de dubbele band is gedefinieerd als voor de produkten met de algemene formules 22 en 24 en zo nodig de aminofunctie van de R_1 groep is beschermd) reageren met een halogenide met de algemene
30 formule 25 van het formuleblad, waarin R_9 en R_{10} de voornoemde betekenissen hebben en X een halogeenatoom voorstelt, in een inert oplosmiddel, zoals dimethylformamide bij een temperatuur tussen 0 en 30°C . De produkten met de algemene formule 29 kunnen worden bereid volgens de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2350230.

35 De invoering van de beschermende groepen R_1 en/of R_2 van de produkten met de algemene formule 22, waarin R_1 en R_2 de betekenissen als gedefinieerd onder a_1 hebben (met uitzondering dat R_1 geen groep met de

8003024

algemene formule 2 en R_2 geen groep met de algemene formule 5 voorstelt en producten met de algemene formule 24 waarin R_2 de betekenissen als gedefinieerd onder a_1 heeft [met uitzondering dat geen groep met de algemene formule 5 wordt voorgesteld] kan worden uitgevoerd aan een cefalosporine met resp. de algemene formules 24, 27 of 28, volgens een van de in de nu volgende referenties beschreven methode:

- wanneer R_1 een tritylgroep is: door analogie met de methode beschreven door: J.C. Sheehan et coll., J. Amer. Chem. Soc., 84 2983 (1962)
- wanneer R_1 een formylgroep is: volgens J.C. Sheehan et coll., J. Amer. Chem. Soc. 80 1156 (1958)
- wanneer R_1 acetyl, chlooracetyl, trichlooracetyl, fenylacetyl, fenoxycetyl of benzoyl is: volgens E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972)
- wanneer R_1 een 2-butoxycarbonylgroep is: volgens L. Moroder et coll., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 1651 (1976)
- wanneer R_1 2,2,2-trichloor-1,1-dimethylethoxycarbonyl is: volgens J. Ugi et coll., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5) 361 (1978)
- wanneer R_1 2,2,2-trichloor-ethoxycarbonyl, 2-chloor-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 2-cyano-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzylcarbonyl, v-nyloxycarbonyl is, door de inwerking van een chloorformiaat in waterig organisch milieu in aanwezigheid van een alkalibicarbonaat volgens het Belgische octrooi-schrift 788.885,
- wanneer R_1 difenylmethoxycarbonul is: door de inwerking van het overeenkomstige azidoformiaat, in waterig organisch milieu, in aanwezigheid van een organisch dicarbonaat,
- wanneer R_1 2-(4-bifenyl)-isopropylloxycarbonyl is: in analogie met de methode beschreven in Helv. Chim. Acta 51, 924 (1968).
- wanneer R_1 8-chinolyloxycarbonyl of allyloxycarbonyl is: door de inwerking van het overeenkomstige carbonaat in een waterig organisch basisch milieu.
- wanneer R_1 o-nitrofenylthio of p-nitrofenylthio is: in analogie met de methode beschreven door L. Zervas et. coll., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3660 (1963)
- wanneer R_1 NH is vervangen door dimethylaminomethyleenimine: in analogie met de methode beschreven door J.F. Fitt, J. Org. Chem. 42(15), 2639 (1977)

- wanneer R_1 NH is vervangen door 4-nitrobenzylideenimino of 3,4-dimethoxybenzylideenimino: volgens de methode beschreven door R.A. Sirestone. Tetrahedron Lett., 375 (1972)

5 - wanneer R_2 methoxymethyl is: volgens S. Seki et coll., Tetrahedron Lett. 33, 2915 (1977)

- wanneer R_2 t-butyl is: volgens R.J. Stedman, J. Med. Chem., 9, 444 (1966)

- wanneer R_2 benzhydryl is: volgens de Nederlandse octrooiaanvraag 73.03263

10 - wanneer R_2 p-nitrobenzyl of p-methoxybenzyl is: volgens R.R. Chauvette et coll., J. Org. Chem. 38(17) 2994 (1973).

De cefalosporinederivaten met de algemene formule 22, waarin R_1 en R_2 de voornoemde betekenissen onder b₁) hebben, kunnen worden bereid door acylering van een 7-aminocefalosporine met de algemene formule 24
15 volgens de methoden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.065.620.

De zuren met de algemene formule 25, waarin R_5 waterstof, alkyl of trityl is, kunnen worden bereid volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 850.662.

De zuren met de algemene formule 25, waarin R_5 een vinylgroep is
20 kunnen worden bereid volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 869.079. De zuren met de algemene formule 25, waarin R_5 een cyanomethylgroep is kunnen worden bereid volgens de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2812625.

De zuren met de algemene formule 25, waarin R_5 een beschermende
25 groep is, kunnen worden bereid door bescherming van het oxyde van een dergelijk zuur, waarin R_5 waterstof is, volgens elk op zich zelf bekende methode, die de rest van het molecuul niet wijzigt. De bescherming wordt in het bijzonder uitgevoerd door de trityl-, tetrahydropyranyl- of 2-methoxy-2-propylgroepen.

30 II/ Volgens de uitvinding kunnen de produkten met de algemene formule 1, waarin R_2 , R_3 en n de voornoemde betekenissen hebben en R_1 waterstof voorstelt, worden verkregen door verwijdering van de groep R_1 of eventueel door gelijktijdige verwijdering van de groepen R_1 en R_2 van een produkt met de algemene formule 1 (waarin R_1 onder a₁) de voornoemde
35 betekenissen heeft met uitzondering dat geen groep met de algemene formule 2 wordt voorgesteld of een 5-aminoadipoylgroep voorstelt waarvan de amino- en zuurfuncties zijn beschermd, of een groep met de algemene

formule 6 of 7, zoals gedefinieerd voor R_1 onder b₁)] en R_2 een overeenkomstige betekenis heeft.

De verwijdering van de beschermende groep R_1 wordt volgens elke op zich zelf bekende methode voor het vrijmaken van een aminofunctie
5 zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden uitgevoerd.

Bij wijze van voorbeeld kan men de volgende methoden noemen:

- wanneer R_1 trityl, benzhydryl, trichlooracetyl, chlooracetyl, t.butoxycarbonyl, trichloorethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p.methoxybenzyloxycarbonyl of p.nitrobenzyloxycarbonyl voorstelt volgens methoden
10 als boven beschreven voor het vrijmaken van de aminogroep uit het produkt met de algemene formule 1. Men werkt met voordeel onder toepassing van het p-tolueensulfonzuur in acetonitril bij een temperatuur tussen 0 en 50°C.

- wanneer R_1 formyl, 2-chloor-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 2-cyano-
15 1,1-dimethylethoxycarbonyl, 3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, difenylmethoxycarbonyl, 2-(4-bifenylyl)isopropylloxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 8-chinolyl-oxycarbonyl, o.nitrofenylthio, p.nitrofenylthio voorstelt of wanneer R_1NH is vervangen door dimethylaminomethyleenimino 3,4-dimethoxybenzylideenimino of 4-nitrobenzylideenimino: door hydrolyse
20 in zuur milieu.

- wanneer R_1 2,2,2-trichloorethyl of 2,2,2-trichloor-1,1-dimethylethoxycarbonyl voorstelt: door behandeling met zink in azijnzuur.

- wanneer R_1 acetyl, benzoyl, fenylacetyl of een fenoxycetyl of beschermd 5-aminoadipoyl voorstelt: volgens de methode beschreven in het
25 Belgische octrooischrift 758.800.

- wanneer R_1 trimethylsilylethoxycarbonyl voorstelt: volgens de methode beschreven door H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977)

- wanneer R_1 p-nitrobenzyloxycarbonyl voorstelt: door hydrogenolyse in aanwezigheid van palladium.

30 III/ Volgens de uitvinding kunnen de produkten met de algemene formule 1 waarin R_3 en n de voornoemde betekenissen hebben en R_1 een groep met de algemene formule 2 voorstelt zoals hierboven is gedefinieerd of is gedefinieerd als onder b) met uitzondering dat deze geen waterstof voorstelt, en R_2 de overeenkomstige betekenissen heeft) worden bereid
35 door de inwerking van een zuur voorgesteld door de algemene formule 30 van het formuleblad, R_1OH , waarin R_1 de voornoemde betekenissen heeft, of van een actief derivaat van dit zuur, op een produkt met de algemene

formule 1, waarin R_1 een waterstofatoom is, of zonodig op een mengsel van de isomeren van dit produkt, eventueel gevolgd door reductie van het verkregen oxyde en waarna zonodig de beschermende groepen worden verwijderd. Men werkt analoog aan de eerderbeschreven methode voor het
5 verkrijgen van een produkt met de algemene formule 22 uitgaande van produkten met de algemene formules 24 en 25, of volgens de methoden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4065.620.

Zo nodig kunnen de reductie van het oxyde, evenals de verwijdering van de beschermende groepen van de amino- en zuurfuncties worden
10 uitgevoerd onder de omstandigheden beschreven voor het verkrijgen van het produkt met de algemene formule 1, uitgaande van een produkt met de algemene formule 16.

IV/ Volgens de uitvinding kunnen de produkten met de algemene formule 1, waarin $n = 1$, worden bereid door oxydatie van het produkt
15 overeenkomend met de algemene formule 1, waarin $n = 0$.

De oxydatie kan worden uitgevoerd volgens elke bekende methode die de rest van het molecuul niet wijzigt, in het bijzonder door toepassing van de methode beschreven in het Duitse octrooischrift 2637176.

V/ De produkten met de algemene formule 1, waarvoor R_3 en n de
20 voornoemde betekenissen hebben, R_1 wordt gedefinieerd als onder a) en R_2 een groep is met de algemene formule 5, kunnen worden verkregen door verestering van het overeenkomstige produkt met formule 1, waarin R_2 een waterstofatoom is, volgens elke bekende methode ter bereiding van een ester uitgaande van een zuur zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden.
25

Men werkt in het algemeen door de inwerking van een alkalizout of een tertiair amine van het produkt met de algemene formule 1, op een halogenide volgens de algemene formule 29, bij de omstandigheden als eerderbeschreven voor de bereiding van produkten met de algemene formules
30 22 of 24, waarin R_2 een groep met de algemene formule 5 is.

VI/ Volgens de uitvinding kunnen de produkten met de algemene formule 1, waarin R_1 een groep met de algemene formule 2 voorstelt (waarin R_4 de voornoemde betekenissen heeft, met uitzondering dat deze geen chlooracetyl of trichlooracetyl voorstelt en R_5 de voornoemde betekenissen heeft met uitzondering dat deze geen vinylgroep voorstelt)
35 tevens worden bereid door de inwerking van een thio-ureum met de algemene formule 31 van het formuleblad, waarin R_4 de voornoemde betekenissen

heeft, op een produkt of een mengsel van isomeren, van het produkt met de algemene formule 32 van het formuleblad, waarin R_2/R_3 en n de voornoemde betekenissen hebben, R_5 de bovengenoemde betekenissen heeft en Hal een chloor of broomatoom voorstelt, eventueel gevolgd door reductie van het verkregen sulfoxyde (wanneer $n = 1$) en zo nodig door verwijdering van de beschermende groepen. Men werkt in het algemeen in een zuur, organisch of waterig organisch milieu, bij voorbeeld in oplosmiddelen of mengsels van oplosmiddelen, zoals alcoholen (methanol, ethanol), ketonen (aceton), gechloteerde oplosmiddelen (chloroform, ethyleenchloride), nitrilen (acetonitril), amiden (dimethylformamide, dimethylacetamide), ethers (tetrahydrofuran, hydroxy), esters (ethylacetaat) of zuren (azijnzuur, mierzuur), al of niet in aanwezigheid van een base, zoals natron- of kaliloog, carbonaten, zuurcarbonaten van alkalimetalen, zouten van carbonzuren en alkalimetalen (natriumformiaat, natriumacetaat) of tertiaire aminen (triëthylamine, trimethylamine of pyridine), bij een temperatuur tussen -30°C en 60°C .

Wanneer men werkt in aanwezigheid van een base, isoleert men naar gelang van de aard en de ingevoerde hoeveelheid daarvan al of niet het tussenprodukt met de algemene formule 33 van het formuleblad (waarin R_2 , R_3 en n de voornoemde betekenissen hebben en R_4 en R_5 de bovengenoemde betekenissen hebben), dat daarna in zuur milieu kan worden gecycliseerd.

De reductie van het sulfoxyde en de verwijdering van de beschermende groepen worden onder de eerderbeschreven omstandigheden uitgevoerd.

De produkten met de algemene formule 32, waarin R_5 een alkyl- of cyanomethylgroep is, kunnen worden verkregen door de inwerking van een zuurhalogenide met de algemene formule 34 van het formuleblad (waarin Hal en hal' chloor- of broomatomen zijn en R_5 een alkyl- of cyanomethylgroep is) op een 7-aminocefalosporine met de algemene formule 1, waarin R_2 de onder a) genoemde betekenissen heeft, daarna gevolgd door eventuele reductie van het verkregen sulfoxyde (wanneer $n = 1$) of door eventuele verwijdering van de beschermende groepen.

De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd in een waterig organisch milieu, bij voorbeeld water-ether, (tetrahydrofuran, dioxan), waterketon (aceton) of water-gechloteerd oplosmiddel (chloroform, methyleenchloride) in aanwezigheid van een alkalisch condensatiemiddel, zoals een alkalibicarbonaat (bij voorbeeld natriumbicarbonaat) bij een temperatuur tussen -40 en $+40^{\circ}\text{C}$. Het is tevens mogelijk te werken in analogie

met de methode beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2399418.

De produkten met de algemene formule 34 worden verkregen door halogenering van de produkten met de algemene formule 35, waarin R_5 en hal' de voornoemde betekenissen hebben, volgens elke op zich zelf bekende methode ter bereiding van gehalogeneerde derivaten, waarbij de rest van het molecuul niet wordt beïnvloed.

Wanneer men een produkt met de algemene formule 34 wenst te verkrijgen waarin Hal een broomatoom voorstelt, laat men het broom in aanwezigheid van een katalysator, hetzij een zure katalysator zoals broomwaterstofzuur, chloorwaterstofzuur, sulfonzuren (metaalsulfonzuur, anhydrisch p-tolueensulfonzuur of benzeensulfonzuur), hetzij in aanwezigheid van ultraviolet licht in reactie treden.

Wanneer men een produkt wenst te verkrijgen met de algemene formule 34, waarin Hal een chlooratoom is, laat men het chloor in aanwezigheid van een katalysator als bovenbeschreven of sulfurylchloride reageren.

De halogenering wordt uitgevoerd in een organisch oplosmiddel zoals een gechloteerd oplosmiddel (bij voorbeeld methyleenchloride, chloroform, koolstoftetrachloride, dichlocrethaan of trichloorethaan) of een ether (bij voorbeeld ethylether of dioxan) of in een mengsel van deze oplosmiddelen bij een temperatuur tussen -40°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel.

De produkten met de algemene formule 35 kunnen worden bereid uitgaande van overeenkomstige esters, volgens de methode beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2414508. De esters kunnen zelf worden bereid door toepassing van de methode beschreven door R. Bucourt et coll., Tetrahedron, 34 2233 (1978).

De produkten met de algemene formule 32 waarin R_5 een waterstofatoom is kunnen worden verkregen door nitrosering van een produkt met de algemene formule 36, waarin R_2 , R_3 hal en n de voornoemde betekenissen hebben, in analogie met de methode beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2399418, eventueel gevolgd door reductie van het sulfoxyde en verwijdering van de beschermende groepen.

De produkten met de algemene formule 32, waarin R_5 een beschermende groep is, kunnen worden verkregen door bescherming van het oxime van een produkt met de algemene formule 32, waarin R_5 een waterstofatoom is. De produkten met de algemene formule 36 kunnen uitgaand van een 7-amino-

cefalosporine met de algemene formule 1, waarin R_2 de betekenis als eeder gegeven onder a) heeft, worden verkregen door de reactie van een produkt met de algemene formule 37, waarin Hal de voornoemde betekenissen heeft (die in situ kan worden gevormd), waarbij men te werk gaat onder
5 de omstandigheden als eerder beschreven voor het condenseren van een produkt met de algemene formule 34 met een produkt met de algemene formule 1 of in analogie met de methode beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2399418.

De nieuwe produkten met de algemene formule 1 zijn bruikbaar als
10 tussenprodukten voor de bereiding van 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule 38, waarin

a) het R-symbool wordt gekozen uit de nu volgende betekenissen:

- 1) alkyl, L-2-amino-2-carboxyethyl of fenyl
- 2) 2-pyridyl, 3-pyridyl of 4-pyridyl eventueel N-geoxydeerd,
- 15 3) 2-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl op de 6-plaats gesubstitueerd (met een alkyl, methoxy, amino of acylaminogroep) en eventueel N-geoxydeerd of tetrazo[4,5-b]pyridazin-6-yl
- 4) 5,6-dioxo 1,4,5,6-tetrahydro 1,2,4-triazin-3-yl gesubstitueerd op de 4-plaats 1,3,4-triazol-5-yl of 2-alkyloxycarbonyl 1,3,4-triazol-5-yl
20 gesubstitueerd op de 1-plaats:

a) met een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen al of niet gesubstitueerd met een alkyloxy, alkylthio, fenyl, formyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, acyl, alkyloxy, carbonyl of 2-thiazolidinylgroep,

25 b) met een allyl, 2,3-dihydroxypropyl; 1,3-dihydroxy-2-propyl; 2-formyl-2-hydroxyethyl; 3-formyloxy-2-hydroxypropyl; 2,3-bis-formyloxypropyl of 1,3-bis-formyloxy-2-propyl;

c) met een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen, gesubstitueerd met hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy (waarvan het acyldeel gesubstitueerd kan zijn met een amino, alkylamino of dialkylaminogroep), alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, sulfoamino, alkylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (waarvan het acyldeel eventueel is gesubstitueerd met hydroxy, amino, alkylamino of dialkylamino) alkyl-
oxyalkylamino, ureïdo, alkylureïdo, dialkylureïdo,

35 d) met een groep die voldoet aan een van de algemene formules 29a), b) of c) van het formuleblad, waarin elk een alkyleengroep met 1-4 koolstofatomen is, X^α en Y^α identiek zijn en zuurstof- of zwavelatomen voor-

stellen, waarbij R^α een alkylgroep voorstelt, of wel X^α en Y^α zijn identiek of verschillend en stellen zuurstof of zwavelatomen voor en de R^α -groepen vormen tezamen een alkyleengroep met 2 of 3 koolstofatomen, terwijl R^β een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen
5 voorstelt,

e) met een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen gesubstitueerd met een alkyloxyimino of hydroxyiminogroep,

- 5) 1,4-dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
1-alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 2-alkyl
10 5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 6) 1,3,4-triazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl of 1-alkyl-1,2,4-triazol-5-yl al of niet gesubstitueerd op de 3-plaats met alkyloxycarbonyl
- 7) a) 1,3,4-thiadiazol-5-yl al of niet gesubstitueerd met een alkyl, trifluormethyl, alkyloxy, alkylthio, hydroxyalkylthio- waarvan het alkyl-
15 deel 2-4 koolstofatomen bevat, alkylsulfonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, carboxy, carboxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylamino of acylaminoalkylgroep,
- b) 1,2,4-thiadiazol-5-yl gesubstitueerd met een alkyl- of alkyloxy-groep,
- 20 8) a) 1,3,4-oxadiazol-5-yl al of niet gesubstitueerd met een alkyl, trifluormethyl, fenyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, of acylaminoalkylgroep,
- b) 2-oxazolyl of 4-alkyl-2-oxazolyl
- 9) tetrazolyl al of niet gesubstitueerd op de 1-plaats met
- 25 a) een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen al of niet gesubstitueerd met alkyloxy, sulfo, carboxy, formyl of sulfamoyl,
- b) een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen gesubstitueerd met hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, carboxyalkylamino, sulfamoyl-amino, sulfoamino, ureïdo, alkylureïdo of dialkylureïdo,
- 30 c) een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen gesubstitueerd met hydroxyimino of alkyloxyimino.
- d) een fenyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1,3-dihydroxy-2-propyl, 2-formyl-2-hydroxyethyl, 2,3-bisformyloxypropyl of 1,3-bisformyloxy-2-propylgroep,
- e) een groep met de algemene formule (39 a), waarin R^β een waterstofatoom is of een groep met de algemene formule (39 b) waarin het symbool R^O_1 een groep met de algemene formule (2) voorstelt, waarin R_5 waterstof of alkyl, vinyl of cyanomethyl is, en R_4 een waterstofatoom voorstelt,
- 35

en het symbool R_2^O een waterstofatoom of een groep met de algemene formule 5 voorstelt, of wel

- β het R-symbool stelt een alkyl- of fenylgroep voor, het R_1^O -symbool wordt gedefinieerd als R_1 onder b) en het symbool R_2^O als R_2 5 onder b).

Het is duidelijk dat in de produkten met de algemene formule (38) de substituent op de 3-plaats van het bicyclo-octeen de stereo-isomerie E of Z vertoont en wanneer R_1^O een groep met de algemene formule (2) is deze aanwezig kan zijn in de syn- of antivorm.

10 De produkten met de algemene formule (38) bestaan eveneens in de toestand van mengsels van deze isomeervormen.

De produkten met de algemene formule 38 kunnen worden verkregen uitgaande van produkten met de algemene formule 1 door als volgt te werk te gaan:

15 I/ de 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R de betekenissen onder α en β heeft met uitzondering dat deze geen substituent met de algemene formule 39c bevat, kunnen worden bereid door de inwerking van een thiol met de algemene formule R - SH (formule 40 van het formuleblad) (of een van de alkali- of aardalkalizouten daarvan), waarin de R-groep (die de bovengenoemde betekenissen heeft) wordt 20 beschermd in de acetaaltoestand (zoals gedefinieerd voor de algemene formules (39a) en (39b) wanneer men een cefalosporine met de algemene formule 38 wenst te verkrijgen, waarin R een formyl- of acylalkylgroep bevat, op een cefalosporinederivaat of mengsel van isomeren met de algemene 25 formule 1, [waarin R een groep is met de algemene formule 2, zoals eerder gedefinieerd en R_2^1 de overeenkomstige betekenissen heeft of R_1 de voornoemde betekenis onder b) heeft en R_2 de overeenkomstige betekenissen heeft], eventueel gevolgd door reductie van het verkregen oxyde en verwijdering van de beschermende groepen. Het is duidelijk dat wanneer 30 de R-groep van het produkt met de algemene formule (40) de reactie kan storen, het de voorkeur heeft deze groep te beschermen volgens elke op zich zelf bekende methode die de rest van het molecuul niet verandert (in het bijzonder wanneer R een amino-, alkylamino-, hydroxy of carboxy-groep bevat).

35 Wanneer het amino-, alkylamino- of carboxygroepen betreft wordt bescherming onder de bovenbeschreven omstandigheden uitgevoerd.

Wanneer het hydroxygroepen betreft wordt de bescherming uitgevoerd

door de hierboven genoemde groepen voor de bescherming van het oxime, of in de vorm van een cyclisch acetaal voor de bescherming van de 2,3-dihydroxypropyl- of 1,3-dihydroxy-2-propylgroepen (bij voorbeeld in de vorm van 2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl of 2,2-dimethyl-5-dioxanylgroepen).

Het is tevens duidelijk dat wanneer R_5 een waterstofatoom voorstelt het de voorkeur heeft het oxime te beschermen (onder de bovenbeschreven omstandigheden). Verder is het duidelijk dat wanneer de R-groep van het produkt met de algemene formule 40 een hydroxy- of sulfogroep draagt het de voorkeur heeft een produkt met de algemene formule 1 toe te passen, waarin $n = 0$. Men werkt in het algemeen in aanwezigheid van een base, zoals pyridine of een tertiaire organische base met de algemene formule (17). Men gebruikt bij voorbeeld diisopropylamine of diëthylamine.

De aanwezigheid van een dergelijke base is niet noodzakelijk wanneer men een alkalizout of aardalkalizout van het thiol met de algemene formule 40 laat reageren. De reactie wordt met voordeel uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals dimethylformamide, tetrahydrofuran of acetonitril of een mengsel van de bovengenoemde oplosmiddelen.

Het is tevens mogelijk te werken in aanwezigheid van een alkali-bicarbonaat in een oplosmiddel, zoals bovengenoemd, eventueel in aanwezigheid van water.

Men werkt bij een temperatuur tussen -20°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel, waarbij de gekozen temperatuur afhangt van het toegepaste thiol. Daarbij kan de duur van de reactie afhankelijk van het toegepaste thiol variëren van 5 min. tot 48 uur. Men werkt eventueel onder stikstof.

Wanneer men een bicyclo-octeen-3 met de algemene formule 1 wenst te bereiden, waarin R_1 een groep met de algemene formule 2 voorstelt, past men bij voorkeur een produkt toe waarin R_2 anders is dan waterstof. De verwijdering van de beschermende groep van R kan vóór of na de reductie van het oxyde, voor, gelijktijdig of na de verwijdering van de andere beschermende groepen worden uitgevoerd.

De reductie van het oxyde en de verwijdering van de beschermende groepen worden volgens de eerder beschreven methode uitgevoerd. Wanneer de dihydroxypropylgroepen beschermd zijn in de toestand van cyclische acetalen, wordt de verwijdering van de beschermende groepen uitgevoerd

door acidolyse (trifluorazijnzuur, al of niet waterig mierzuur, p-tolu-eensulfonzuur).

Wanneer men mierzuur toepast, in al of niet waterige toestand, kan de vrijmaking van de hydroxylgroepen, die in de cyclische acetaal-
5 toestand zijn beschermd, tenminste gedeeltelijk leiden tot overeenkomstige mono- of -diësters van mierzuur, die zo nodig door chromatografie kunnen worden gescheiden.

De verwijdering van de groepen met de algemene formules (39a) en (39b) (wanneer men een produkt wenst te verkrijgen met de algemene for-
10 mule (38), waarin R een formyl- of acylalkylgroep bevat) wordt uitgevoerd - in aanwezigheid van een sulfonzuur (bij voorbeeld methaansulfonzuur of p-tolu-eensulfonzuur) in een organisch oplosmiddel (bij voorbeeld acetonitril of aceton), eventueel in aanwezigheid van water en eventueel in aanwezigheid van acetaliseerbare reactant, zoals aceton, glyoxylzuur,
15 benzaldehyde of pyrodruivezuur, bij een temperatuur tussen 20°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel

- of wel wanneer de R-groep een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl is, door inwerking van waterig mierzuur, (dat bij voorbeeld minder dan 10% water bevat), al of niet in aanwezigheid van silica, het-
20 zij door transacetalisering in aanwezigheid van een acetaliseerbare reactant, als boven genoemd.

De thiolen met de algemene formule (40) (die in hun tautomere vorm kunnen worden toegepast), kunnen worden bereid door toepassing van een van de volgende methoden afhankelijk van de betekenis van de R-groep:

25 - wanneer R een 3-pyridylgroep is: volgens de methode beschreven door H.M. Wuest en E.H. Sakal, J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951),

- wanneer R een 1-oxyde-3-pyridylgroep is: volgens de methode beschreven door B. Blank et coll., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),

30 - wanneer R een 1-oxyde-4-pyridylgroep is: volgens de methode beschreven door R.A.Y. Jones et coll., J. Chem. Soc. 2937 (1960)

- wanneer R een 3-pyridazinylgroep is gesubstitueerd door alkyl of methoxy en eventueel N-geoxydeerd: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 787.653,

35 - wanneer R een 3-pyridazinylgroep is gesubstitueerd door amino of en eventueel N-geoxydeerd: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 579.291,

- wanneer R een 3-pyridazinylgroep is gesubstitueerd door acyl-amino en eventueel N-geoxydeerd: door toepassing van de methode

beschreven door M. Kumagai en M. Bando, Nippon Kagaku Zasshi, 84 995 (1963) en door T. Horie en T. Ueda, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),

- wanneer R een tetrazo-[4,5-b]-pyridazin-6-yl is: volgens de methoden beschreven in het Belgische octrooischrift 804.251,

5 - wanneer R een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl op de 4-plaats gesubstitueerd of 2-alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazool-5-yl op de 1-plaats gesubstitueerd door een R^x-groep gekozen uit:

a) een allyl, alkyl (met 1-4 koolstofatomen, eventueel zelf gesubstitueerd met een alkyloxy, alkylthio, fenyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, acyl, alkyloxycarbonyl of 2-thiazolidinylgroep)

10 b) een 2,3-dihydroxypropyl of 1,3-dihydro-2-propylgroep (eventueel beschermd als cyclisch acetaal),

c) een alkyl [met 2-4 koolstofatomen zelf gesubstitueerd met hydroxy, carbamoyloxy, dialkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkyl-
15 sulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (eventueel gesubstitueerd) alkyloxycarbonyl, ureïdo, alkylureïdo, dialkylureïdo]

d) een groep met de algemene formule (39a) of (39b)

e) een hydroxyiminoalkyl of alkyloxyiminoalkylgroep: door een alkyloxalaat te laten reageren met een thiosemicarbazide met de algemene
20 formule 41 van het formuleblad (waarin R^x de voornoemde betekenissen heeft) in aanwezigheid van een alkalisch alcoholaat, bij voorbeeld natriummethylaat of -methylaat of het t-kaliumbutylaat, door toepassing van de methode beschreven door M. Pesson en M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France (1970) 1590.

25 Het is niet absoluut noodzakelijk het verkregen produkt te zuiveren (of de beschermde groepen vrij te maken) om het voor de bereiding van produkten met de algemene formule (38) toe te passen.

Het thiosemicarbazide met de algemene formule (41) kan worden bereid volgens een van de methoden beschreven door K.A. Janssen et coll.
30 Acta Chim, Scand. 22, 1 (1968) of door toepassing van de methode beschreven door Y. Kazarov et J.Y. Potovskii Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), met dien verstande dat wanneer R^x een aminogroep bevat deze laatste is beschermd.

De bescherming van de aminogroep en de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd volgens gebruikelijke methoden die de
35 rest van het molecuul niet wijzigen. Men maakt in het bijzonder gebruik van de t-butoxycarbonylgroep, die door zure hydrolyse kan worden ver-

wijderd.

- wanneer R een 1,3,4-triazol-5-yl groep is op de 1-plaats gesubstitueerd met een alkyl-, allyl- of alkyloxyalkylgroep, met een alkylgroep (met 1-4 koolstofatomen) die zelf is gesubstitueerd als bovenvermeld onder a) (met uitzondering van een 2-thiazolidinylgroep), met een
5 groep zoals boven gedefinieerd onder c) of met een alkyloxyiminoalkylgroep: door toepassing van een van de methoden beschreven door M. Pesson en M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970);

- wanneer R een 1,3,4-triazol-5-yl is gesubstitueerd op de 1-plaats
10 door 2-thiazolidinylalkyl of hydroxyiminoalkyl: door de inwerking van resp. cysteamine of hydroxylamine op een 1-dialkyloxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazool, dat kan worden verkregen door toepassing van de methode beschreven door M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), uitgaande van een 4-dialkyloxyalkylthiosemicarbazide.

15 - wanneer R een 1,3,4-triazol-5-ylgroep is, gesubstitueerd op de 4-plaats door 2,3-dihydroxypropyl of 1,3-dihydroxy-2-propyl (eventueel beschermd in de vorm van een cyclisch acetaat) of een groep met de algemene formule (39a) of (39b) voorstelt, door toepassing van de methode beschreven in M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan 75, 1149 (1955),

20 - wanneer R een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylgroep gesubstitueerd op de 4-plaats of een 2-alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl of 1,3,4-triazol-5-ylgroep gesubstitueerd op de 1-plaats door alkyloxyalkyl (eventueel gesubstitueerd) is: door acylering van resp. het 5,6-dioxo-4-hydroxyalkyl-3-mercapto-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,3,4-
25 triazine, het 2-alkyloxycarbonyl-1-hydroxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazool of het 1-hydroxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazool, waarvan de mercaptogroep te voren is beschermd (bij voorbeeld volgens C.G. Kruse et coll, Tet. Lett. 1725 (1976), volgens elke bekende methode voor het acyleren van een alcohol zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden, gevolgd door
30 vrijmaken van de mercaptogroep in zuur milieu,

- wanneer R een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylgroep gesubstitueerd op de 4-plaats of een 2-alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- of 1,3,4-triazol-5-ylgroep gesubstitueerd op de 1-plaats door aminoalkyl of alkylaminoalkyl is: door het vrijmaken van de amino-
35 functie van het overeenkomstige produkt, bij voorbeeld beschermd door een t-butoxycarbonylgroep,

- wanneer R een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-

groep gesubstitueerd op de 4-plaats, een 2-alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- of 1,3,4-triazol-5-ylgroep gesubstitueerd op de 1-plaats door sulfoaminoalkyl is: uitgaande van het overeenkomstige produkt gesubstitueerd door een t-butoxycarbonylaminoalkylgroep, in analogie met
5 de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 847.237.

- wanneer R een 1,4-dialkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl of 1-alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylgroep is: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 840.455.

- wanneer R een 2-alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl- of 1-alkyl-3-alkoxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-ylgroep is: volgens de methode beschreven door M. Pesson en M. Antoine, C.R. Acad. Sci. Ser C, 267, 25, 1726 (1968),

- wanneer R een 1,2,3-triazol-5-ylgroep is: volgens de methode beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2.215.942.

15 - wanneer R een 1,3,4-triazol-5-ylgroep is: volgens de methode beschreven door M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Jap., 75, 1149 (1955),

- wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is eventueel gesubstitueerd met alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino of acylamino: volgens de methoden beschreven in het
20 Belgische octrooischrift 830.821,

- wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl of dialkylaminoalkyl: volgens de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2.446.254,

- wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door
25 een carboxyalkylgroep: door toepassing van de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 1953861.

- wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door een trifluormethylgroep: volgens de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2.162.575,

30 - wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door een carboxygroep: volgens de methode beschreven in de Japanse octrooiaanvraag 77.48666,

- wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door een acylaminoalkylgroep: volgens de methode beschreven in de Japanse octrooiaanvraag 76.80857,
35

- wanneer R een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door een hydroxyalkylthiogroep: door toepassing van de methode beschreven door G. Nannini, *Arz. Forsch.* 27 (2), 343 (1977),

- wanneer R een 1,2,4-thiadiazol-5-ylgroep is gesubstitueerd door alkyl of alkyloxy: volgens de methode beschreven in de Duitse octrooi-aanvraag 2.806.226 of volgens Chem. Ber. 90, 184 (1957).

5 - wanneer R een 1,3,4-oxadiazol-5-ylgroep is zoals beschreven in de definitie van de algemene formule 38 onder 8a): door toepassing van de methode beschreven door E. Hoggarth, J. Chem. Soc. 4811 (1952).

- wanneer R een 2-oxazolyl- of 4-alkyl-2-oxazolylgroep is: door toepassing van de methode als eerder beschreven door C. Bradsher J. Org. Chem. 32, 2079 (1967).

10 - wanneer R een 5-tetrazolylgroep eventueel op de 1-plaats gesubstitueerd door alkyl, hydroxyalkyl of fenyl is: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 830.821.

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door alkyloxyalkyl is: door additie van natriumazide aan een isothio-
15 cyanaataalkyloxyalkyl door te werken in een organisch oplosmiddel, zoals ethanol, bij de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel.

Het isothiocyanaataalkyloxyalkyl kan worden verkregen door toepassing van de methode beschreven door E. Schmidt et coll. Chem. Ber. 73 286 (1940).

20 - wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een carboxyalkylgroep is: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 858.112,

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een sulfoalkylgroep is: volgens de methode beschreven in het
25 Belgische octrooischrift 856.498 of als beschreven door D.A. Berges et coll., H. Het. Chem, 15, 981 (1978),

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkylgroep is: door toepassing van de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2.738.711.

30 - wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een sulfamoylalkyl, sulfamoylalkyl, sulfamoylaminoalkyl of sulfamoylalkylgroep is: volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 856.636.

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep gesubstitueerd door een acylamino-
35 alkyl of een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep gesubstitueerd door hydroxy is: volgens de methode beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4117123.

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een ureidoalkyl, alkylureidoalkyl of dialkylureidoalkylgroep is:

8003024

uitgaande van het overeenkomstige door aminoalkyl gesubstitueerde produkt (waarvan de mercaptogroep van te voren is beschermd), door behandeling met een alkalisch isothiocyanaat, een alkylisocyanaat of een dialkylcarbonylhalogenide, gevolgd door vrijmaking van de mercaptogroep
5 onder de omstandigheden als beschreven in het Belgische octrooi-schrift 847.237.

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een carboxyalkylaminoalkylgroep is: volgens de methode beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 2.715.597.

10 - wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een 2,3-dihydroxypropylgroep is: volgens de methode beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.064.242.

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een 1,3-dihydroxy-2-propylgroep is: door additie van natriumnitriet
15 aan een 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-5-ylisocyanaat (eventueel gevolgd door vrijmaken van de hydroxygroepen).

- wanneer R een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een groep met de algemene formule (39a) zoals beschreven in de definitie van de algemene formule (38) onder 9e/ of de algemene formule
20 (39b) heeft of een groep is als eerder gedefinieerd onder 9c/ - voor de algemene formule (38): d-or inwerking van natriumazide op het overeenkomstig isothiocyanaat, in analogie met de methode beschreven door R.E. Orth, J. Pharm. Sci. 52, (9). 909 (1963), met dien verstande dat in het geval dat E een hydroxy- of hydroxy-iminoalkylsubstituent bevat de
25 alcohol of het oxime eventueel worden beschermd door bij voorbeeld een tetrahydropyranylgroep.

II^o) - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R geen substituent met de algemene formule 39c bevat, kunnen eveneens op de volgende wijze worden verkregen:

30 Men laat een thiol met de algemene formule 40 (of een van de alkali- of aardalkalizouten daarvan) inwerken op een produkt of een mengsel van isomeren van het produkt met de algemene formule (I) [zoals gedefinieerd onder II/- voor de bereiding van produkten met de algemene formule (1), waarin R₁ een waterstofatoom is of waarin R₁ een waterstof-
35 atoom en R₂ de overeenkomstige betekenissen heeft] eventueel gevolgd door reductie van het verkregen sulfoxyde (wanneer n = 1) en eventuele verwijdering van de beschermende groepen van R ter bereiding van een produkt
- met de algemene formule (42) van het formuleblad, waarin met n in de

8003024

voornoemde betekenissen R_1 en R_2 de betekenissen hebben als gedefinieerd onder II/ - waarbij R de overeenkomstige betekenissen aanneemt.

De reactie wordt uitgevoerd onder de omstandigheden als eerder beschreven voor het verkrijgen van een produkt met de algemene formule (38) uitgaande van een produkt met de algemene formule (1) en van een thiol met de algemene formule (40).

Het is duidelijk dat de R-groep van het thiol (zo nodig) wordt beschermd als eerder beschreven en dat de verwijdering van de beschermende groepen kan worden uitgevoerd onder de eerder beschreven omstandigheden. Het heeft evenwel de voorkeur de beschermende groepen te handhaven tot aan het tijdstip dat het produkt met de algemene formule (38) is verkregen.

Men bereidt de produkten met de algemene formule (43) van het formuleblad, waarin R , R_2 en n de voornoemde betekenissen hebben, door verwijdering van de R_1 -groep van een produkt met de algemene formule (42), waarvoor R_1 anders is dan een waterstofatoom, waarbij eventueel gelijktijdig de beschermende groepen R_1 en R_2 van dit produkt worden verwijderd.

Men werkt bij de eerder beschreven omstandigheden ter bereiding van een produkt met de algemene formule 1, waarin R_1 een waterstofatoom is. Men bereidt dan het 3-thiovinylcefalosporine met de algemene formule (38), waarin R , R_1^O en R_2^O de voornoemde betekenissen hebben, door acylering van een 7-aminocefalosporine met de algemene formule (43) door middel van een zuur voorgesteld door de algemene formule 44 van het formuleblad, R_1^O-OH [waarin R_1^O , met de voornoemde betekenissen, eventueel wordt beschermd indien het groepen betreft die de reactie kunnen storten] of een reactief derivaat van dit zuur, bij de omstandigheden als eerder beschreven voor de bereiding van produkten met de algemene formule (23), waarna men het verkregen oxyde reduceert (wanneer $n = 1$) en de beschermende groepen verwijdert.

Men zal begrijpen dat

- de amino- en alkylaminogroepen, die in bepaalde R-groepen aanwezig zijn, beschermd moeten worden en dat

- de carboxy-, hydroxy-, formyl- of acylalkylgroepen die in de R-groepen aanwezig zijn beschermd kunnen worden. De bescherming en de verwijdering van de beschermende groepen worden bij de eerder beschreven omstandigheden uitgevoerd. De reductie van het oxyde en de verwijdering van de andere beschermende groepen worden bij de eerder beschreven om-

standigheden uitgevoerd.

Het is tevens duidelijk dat wanneer R een hydroxy-, sulfo-, sulfinyl- of sulfonylsubstituent bevat, het de voorkeur heeft een produkt met de algemene formule (43) toe te passen, waarin $n = 0$.

5 III^o/ - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (37) waarin R geen substituent met de algemene formule (39c) bevat kunnen eveneens worden verkregen door de inwerking van een thiolester met de algemene formule (45), van het formuleblad ($R'_1 - SR$), waarin R'_1 hetzij een groep met de algemene formule (2) voorstelt hetzij wordt gedefinieerd
10 als R_1 onder b/ - en R de voornoemde betekenissen heeft [met dien verstande dat wanneer deze een amino- of alkylaminosubstituent bevat deze substituent wordt beschermd; wanneer deze een hydroxy- of carboxysubstituent bevat deze substituent vrij is of beschermd en wanneer deze een formyl- of acylalkylsubstituent bevat deze substituent wordt beschermd
15 in de acetaaltoestand van de algemene formule (39a) of (39b), op een 7-aminocefalosporine met de algemene formule (1), waarin R_1 een waterstofatoom is en R_2 de overeenkomstige betekenissen heeft, gevolgd door reductie van het verkregen sulfoxyde wanneer $n = 1$ en zo nodig de verwijdering van de beschermende groepen.

20 Tevens is het duidelijk dat de R'_1 groepen die een groep bevat die de reactie kan storen van te voren beschermd worden. Dit geldt tevens voor het oxime wanneer R'_1 een groep met de algemene formule (2) voorstelt, waarin R_5 een waterstofatoom is. Het heeft ook de voorkeur een produkt toe te passen, waarin R'_1 geen gehalogeneerde substituent bevat.

25 Evenals voor de eerder beschreven methode, wanneer R een hydroxy-, sulfo-, sulfinyl- of sulfonylsubstituent bevat, heeft het de voorkeur een produkt met de algemene formule (1) toe te passen, waarin $n = 0$ is.

De bescherming en de verwijdering van de beschermende groepen vinden onder de eerder beschreven omstandigheden plaats. De reactie van
30 de thiolester met het 7-aminocefalosporine met de algemene formule (1) wordt in het algemeen uitgevoerd in aanwezigheid van een zuuracceptor, zoals een organisch base, meer in het bijzonder in aanwezigheid van een pyridine of een tertiaire organische base met de algemene formule (17), in het bijzonder triëthylamine, N,N-diisopropyl-N-ethylamine, diëthyl-
35 fenylamine of N-methylmorpholine.

De reactie wordt met voordeel uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals een amide (bij voorbeeld dimethylformamide, dimethylaceet-

amide) een ether, (bij voorbeeld tetrahydrofuran, dioxan), een gechlo-
reerd oplosmiddel (bij voorbeeld chloroform, methyleenchloride), een
keton (bij voorbeeld aceton), of een nitril (bij voorbeeld acetonitril)
of ook in een mengsel van deze oplosmiddelen. Het is tevens mogelijk te
5 werken in aanwezigheid van een alkalicarbonaat in een van de oplosmidde-
len als bovengenoemd, eventueel in aanwezigheid van water. Men werkt bij
een temperatuur tussen -20°C en de teruglooptemperatuur van het reactie-
mengsel. De reactie wordt eventueel onder stikstof uitgevoerd. De reductie
van het S-oxyde wordt bij de eerder beschreven omstandigheden uitgevoerd.

10 De thiolesters met de algemene formule (45) kunnen worden bereid
door inwerking van een zuur of een reactief derivaat van een zuur met de
algemene formule $\text{R}'_1 \text{OH}$ (formule (44a) van het formuleblad) op een thiol
met de algemene formule (40) (of op een alkali- of aardalkalizout van
dit thiol) eventueel gevolgd door verwijdering van de beschermende groe-
15 pen. In de algemene formule (34a), stelt R'_1 een groep met de algemene
formule (2) voor waarin R_4 en R_5 anders zijn dan waterstof, of wel
waarin R'_1 wordt gedefinieerd als R_1 onder b/.

Het is duidelijk dat de amino- of alkylaminosubstituenten van R'_1
en P beschermd zijn en dat de hydroxy- of carboxysubstituenten vrij of
20 beschermd zijn.

Het is tevens duidelijk dat de R-groep beschermd is in de toestand
van het acetaal wanneer men een produkt met de algemene formule (38)
wenst te bereiden, waarin R een formyl- of acylalkylgroep bevat.

Men werkt onder de eerder beschreven omstandigheden voor de be-
25 reiding van een produkt met de algemene formule (22) uitgaande van een
produkt met de algemene formule (24) en een reactieve ester met de alge-
mene formule (26). Wanneer men een produkt wenst te verkrijgen waarin R
een carboxy- of sulfogroep bevat heeft het de voorkeur een reactief deri-
vaat van het zuur $\text{R}'_1 \text{OH}$ te laten reageren met het overeenkomstige thiol.

30 Wanneer men een thiolester wenst te verkrijgen waarin R'_1 een
groep is met de algemene formule (2), zoals gedefinieerd voor R'_1 , kan
men de t-butoxycarbonyl-beschermende groep van het aminothiazool verwij-
deren door behandeling in een anhydrisch zuur milieu. Bij voorkeur past
men het trifluorazijnzuur toe en werkt tussen 0 en 20°C . Men kan de be-
35 schermende tritylgroep van het oxime door acidolyse verwijderen, bij
voorbeeld met anhydrisch trifluorazijnzuur.

Zo nodig kan de verwijdering van de beschermende tritylgroep van
een hydroxysubstituent van de thiolester worden uitgevoerd bij de eerder

beschreven omstandigheden voor het vrijmaken van het oxim. Het is voordelig de beschermende groepen slechts te verwijderen na de reactie van de thiolester met het produkt met de algemene formule (1), waarin R_1 een waterstofatoom is.

5 IV^o/ - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R_1^o een groep met de algemene formule (2) voorstelt (zoals boven gedefinieerd met uitzondering dat R_5 geen vinylgroep voorstelt) en R geen substituent met de algemene formule (35c) bevat, kunnen worden verkregen door op de volgende wijze te werk te gaan:

10 Men bereidt een produkt met de algemene formule (46) van het formuleblad, waarin R_5 en R de hierboven betekenissen en R_2 Hal en n de eerder genoemde betekenissen hebben, uitgaande van een produkt met de algemene formule (43) of van een produkt met de algemene formule (47) van het formuleblad (waarin Hal, R_2 en n de eerdergenoemde betekenissen
15 hebben en R als boven wordt gedefinieerd), onder toepassing van eerder beschreven methoden voor de bereiding van het produkt met de algemene formule (32).

 Wanneer men het produkt met de algemene formule (46) wenst te bereiden uitgaande van een produkt met de algemene formule (43) wordt de
20 R-groep van te voren beschermd wanneer deze een amino- of alkylamino-groep bevat, en is deze vrij of beschermd wanneer deze een hydroxy-, carboxy-, formyl- of acylalkylgroep bevat.

 Wanneer men een produkt met de algemene formule (46) bereidt, uitgaande van een produkt met de algemene formule (47), wordt de R-groep
25 van te voren beschermd wanneer deze een amino-, alkylamino- of fenyl-groep bevat, en deze is vrij of beschermd wanneer deze een hydroxy-, carboxy- of acylalkylgroep bevat.

 De bescherming en verwijdering van de beschermende groepen vindt bij de eerder beschreven omstandigheden plaats.

30 Men laat een thio-ureum met de algemene formule (31) reageren met het produkt met de algemene formule (46) onder de eerder beschreven omstandigheden ter bereiding van produkten met de algemene formule (1) uitgaande van produkten met de algemene formule (32), waarna men zo nodig het verkregen sulfoxyde reduceert en eventueel de beschermende groepen
35 verwijdert. Wanneer men een produkt met de algemene formule (37) wenst te verkrijgen, waarin R een formylalkyl of acylalkylgroep bevat, kan deze groep worden beschermd in de acetaaltoestand, in de vorm van een

groep met de algemene formule (39a) en (39b) zoals hiervoor gedefinieerd.

De reductie van het sulfoxyde en de verwijdering van de beschermende groepen vindt onder de eerder beschreven omstandigheden plaats.

Het cefalosporine met de algemene formule (47) kan worden bereid
5 uitgaande van een cefalosporine met de algemene formule (44) door reactie van een thiol met de algemene formule (40) in analogie met de methode beschreven voor de bereiding van produkten met de algemene formule (41).

V^o/ - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R een 5,6-dioxo-1,4, 5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl gesubsti-
10 tueerd op de 4-plaats en wel een 1,3,4-triazol-5-yl of 2-alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl gesubstitueerd op de 1-plaats door een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen gesubstitueerd door een carbamoyloxy- of acyloxy-groep (waarvan het acyldeel eventueel is gesubstitueerd door een amino-, alkylamino- of dialkylaminogroep) en R^o₁ en R^o₂ de voorboemde betekenis-
15 sen hebben, die de functionele afgeleiden zijn van het produkt met de algemene formule (38), waarin R een groep - (R) - alk'-OH is gekozen uit 5,6-dioxo-4-hydroxyalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-hydroxy-alkyl-1,3,4-triazol-5-yl of 2-alkyloxycarbonyl-1-hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl en R^o₁ en R^o₂ de voornoemde betekenissen hebben, kunnen
20 worden verkregen uitgaande van een produkt met de algemene formule (38') van het formuleblad, waarin R₄, R₅ en R₂, (R)-alk'-OH en n de voornoemde betekenissen hebben, met uitzondering dat R₄ waterstof voorstelt) volgens elke bekende methode voor het verkrijgen van een ester of carbamaat uitgaande van een alcohol zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden,
25 zonodig gevolgd door de reductie van het verkregen sulfoxyde en de verwijdering van de beschermende groepen.

De verestering wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen -50°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel, in het bijzonder door condensatie van het zuuranhydride (of een ander reactief derivaat bij
30 voorbeeld het halogenide) in een inert organisch oplosmiddel, zoals een ether (bij voorbeeld tetrahydrofuran), een gechlloreerd oplosmiddel (bij voorbeeld methyleenchloride), of een mengsel van deze oplosmiddelen, in aanwezigheid van een stikstofbase, zoals pyridine, 4-dimethylaminopyridine of een trialkylamine (triëthylamine) of een alkalisch condensatie-
35 middel (bij voorbeeld natriumbicarbonaat) zo nodig gevolgd door reductie van het verkregen S-oxyde en verwijdering van de beschermende groepen volgens de eerder beschreven methoden.

Het carbamaat wordt verkregen volgens elke bekende methode die de rest van het molecuul niet wijzigt. Men werkt in het bijzonder door de reactie van het chloorsulfonylisocyaanaat of het trichlooracetylisocyaanaat in een organisch inert oplosmiddel, bij voorbeeld tetrahydrofuran of
5 acetonitril, bij een temperatuur tussen -80 en 20°C , waarna de beschermende groepen worden verwijderd.

VI^o - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl gesubstitueerd op de 4-plaats of ook een 1,3,4-triazol-5-yl of 2-alkyloxycarbonyl-
10 1,3,4-triazol-5-yl gesubstitueerd op de 1-plaats door een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen gesubstitueerd door een sulfoamino, alkylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (waarvan het acyldeel eventueel is gesubstitueerd met hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino), alkyloxycarbonyl-
15 5-ylgroep, gesubstitueerd door een acylamino of een acylaminoalkylgroep voorstelt, of een 1,3,4-oxadiazol-5-ylgroep gesubstitueerd door een acylaminoalkylgroep voorstelt, of een 5-tetrazolylgroep gesubstitueerd op de 1-plaats door een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen gesubstitueerd door een alkylamino, sulfamoylamino, sulfoamino, ureïdo, alkylureïdo of
20 alkylureïdogroep voorstelt, waarbij R_1^{o} en R_2^{o} de overeenkomstige betekenissen hebben, die alle functionele derivaten van het daarmee overeenkomstige amine zijn, kunnen worden verkregen uitgaande van een produkt met de algemene formule (38") van het formuleblad, waarin R_4 , R_5 , R_2 en n de voornoemde betekenissen hebben, met uitzondering dat R_4 geen water-
25 stofatoom voorstelt en $-\triangle_{\text{R}}-\text{NH}_2$ een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylgroep gesubstitueerd op de 4-plaats, een 1,3,4-triazol-5-yl of 2-alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-yl-5-groep, gesubstitueerd op de 1-plaats, door een aminoalkylgroep, waarvan het alkyldeel 2-4 koolstofatomen bevat, voorstelt of een 1,3,4-thiadiazol-5-ylgroep gesubstitueerd
30 door een amino- of aminoalkylgroep, of een 1,3,4-oxadiazol-5-ylgroep gesubstitueerd door een aminoalkylgroep, of een 5-tetrazolylgroep op de 1-plaats gesubstitueerd door een aminoalkylgroep, waarvan het alkyldeel 2-4 koolstofatomen bevat, voorstelt volgens elke op zich zelf bekende methode voor het vormen van een amide, sulfamide, carbamaat of ureum-
35 functie, zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden, zondig gevolgd door reductie van het sulfoxyde en verwijdering van de beschermende groepen.

Het is duidelijk dat de produkten die een sulfo-, sulfonyl- of sulfamoylgroep bevatten bij voorkeur worden bereid uitgaande van een produkt met de algemene formule (38''), waarin $n = 0$. Wanneer men verder een produkt wenst te bereiden waarvan de R-groep een amino- of hydroxy-
5 groep bevat is het noodzakelijk deze groepen in de toegepaste reactant te beschermen. Eveneens is het noodzakelijk wanneer R_5 waterstof voorstelt het oxime te beschermen.

Wanneer men een produkt met de algemene formule (38) wenst te bereiden waarin de R-groep een alkylsulfonylamino, sulfamoylamino of
10 acylamino (al of niet gesubstitueerd), alkyloxycarbonylamino of dialkylureïdogroep bevat wordt de reactie met voordeel uitgevoerd door reactie van resp. het overeenkomende chloorsulfonyl-, zuurchloride-, chloorformiaat of dialkylcarbomoylchloridederivaat onder de eerder beschreven omstandigheden voor de reactie van het zuurchloride met de algemene for-
15 mule (25) met het 7-aminocefalosporine met de algemene formule (24).

Wanneer men een produkt met de algemene formule (38) wenst te bereiden, waarin de R-groep een sulfo-amino, alkylsulfoamino of acylamino (al of niet gesubstitueerd) substituent bevat kan men de reactie uitvoeren door middel van het anhyride van het overeenkomstige zuur, onder
20 de eerder beschreven omstandigheden voor het laten reageren van het produkt met de algemene formule (25) in de vorm van het anhyride. Wanneer men een produkt met de algemene formule (38) wenst te bereiden, waarin R een acylaminogroep (al of niet gesubstitueerd) bevat is het tevens mogelijk het overeenkomstige zuur te laten reageren, onder de eerder beschre-
25 ven werkomstandigheden bij toepassing van het zuur met de algemene formule (25).

Wanneer men een produkt met de algemene formule (38) wenst te verkrijgen, waarin R een ureïdo- of alkylureïdogroep bevat, laat men resp. een alkaliisocyaanaat of een alkylisocyaanaat reageren met het produkt dat
30 overeenkomt met de algemene formule (38'') in een waterig organisch of organisch milieu (bij voorbeeld in tetrahydrofuran) bij een temperatuur tussen -20 en 60°C .

De reductie en de verwijdering van de beschermende groepen vindt onder de eerder beschreven omstandigheden plaats.

35 VII^o - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R een 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylgroep gesubstitueerd op de 4-plaats of wel een 1,3,4-triazol-5-yl- of 2-alkyloxy-

carbonyl-1,3,4-triazol-5-ylgroep gesubstitueerd op de 1-plaats, door een 2-thiazolidinylalkylgroep, door een groep met de algemene formule (39c) of door een hydroxyiminoalkyl- of alkyloxyiminoalkylgroep, waarvan het iminoalkyldeel 1-5 koolstofatomen bevat voorstelt, of wel een

5 5-tetrazolylgroep gesubstitueerd op de 1-plaats door een hydroxyiminoalkyl- of alkyloxyiminoalkylgroep waarvan het iminoalkyl 1-5 koolstofatomen bevat, waarbij R_1° en R_2° de overeenkomstige betekenissen hebben voorstelt, die additiederivaten zijn van het produkt met de algemene formule (38), waarin R een van de bovengenoemde heterocyclische groepen

10 is gesubstitueerd door een formylalkylgroep (of de hydraatvorm daarvan), kunnen worden verkregen uitgaande van een produkt met de algemene formule (38'') van het formuleblad, waarin R_2 , R_4 en R_5 de voornoemde betekenissen hebben en - \boxed{R} -alk'CHO een 5,6-dioxo-4-formylalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl,

15 2-alkyloxycarbonyl-1-formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl of 1-formylalkyl-5-tetrazolylgroep voorstelt, door resp. additie van cysteamine, een alcohol, hydroxylamine of een alkyloxyamine volgens voor het vormen van additiederivaten van carbonylfuncties bekende methoden, zonodig gevolgd door verwijdering van de beschermende groepen. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd in een organisch oplosmiddel bij een temperatuur tussen

20 20°C en de teruglooptemperatuur van het reactiemengsel. De organische oplosmiddelen worden gekozen afhankelijk van de oplosbaarheid van de produkten.

Wanneer men een produkt met de algemene formule (38''') toepast,

25 waarin R_4 en R_2 anders zijn dan waterstof, maakt men met voordeel gebruik van de oplosmiddelen, zoals tetrahydrofuran, acetonitril, alcoholen, ketonen. Wanneer men een produkt met de algemene formule (38''') toepast, waarin R_4 en R_2 waterstofatomen zijn, werkt men met voordeel in oplosmiddelen, zoals pyridine, dimethylsulfoxyde of dimethylformamide.

30 Wanneer men een produkt wenst te bereiden met de algemene formule (38) waarin de R-groep een substituent met de algemene formule (39c) bevat, dan werkt men in een zuur milieu.

VIII^o/ - De 3-thiovinylcefalosporinen met de algemene formule (38), waarin R_2° een groep met de algemene formule (5) voorstelt, waarin R_8

35 en R_9 de voornoemde betekenissen hebben, kunnen tevens worden verkregen door verestering van een produkt met de algemene formule (38), waarin R_2° een waterstofatoom voorstelt en waarvan de aminofunctie van te voren is

beschermd volgens elke op zich zelf bekende methode voor het bereiden van een ester uitgaande van een zuur zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden. Men werkt in het bijzonder onder de eerder beschreven omstandigheden voor de bereiding van produkten met de algemene formule 5 (22) of (24), waarin R_2 een groep met de algemene formule (5) is. De produkten met de algemene formules (32), (36), (43), (46) of (47), waarin $n = 1$, kunnen worden verkregen door oxydatie van overeenkomstige produkten, waarin $n = 0$ volgens de methode beschreven in de Duitse octrooi-aanvraag 2637176.

10 De isomeren van de produkten met de algemene formules (1), (16), (18), (32), (36), (38), (42), (43), (46) of (47) kunnen door chromatografie of kristallisatie worden gescheiden.

De nieuwe produkten volgens de uitvinding en de produkten met de algemene formule (38) kunnen eventueel worden gezuiverd door fysische 15 methoden, zoals kristallisatie en chromatografie. De nieuwe produkten met de algemene formule 1, waarin een aminogroep aanwezig is kunnen worden omgezet in additiezouten met zuren. Volgens de aangegeven methoden worden de produkten eventueel verkregen in de vorm van trifluoracetaat, para-tolueensulfonaat of solvaat met mierzuur. De produkten verkregen in de 20 vorm van deze zouten kunnen worden vrijgemaakt en volgens gebruikelijke methoden omgezet in zouten van andere zuren.

De produkten met de algemene formule (1), die een carboxygroep bevatten, kunnen tevens worden omgezet in metaalzouten of additiezouten met organische stikstofbasen volgens op zichzelf bekende methoden. Deze 25 zouten kunnen worden verkregen door de inwerking van een metallische base (bij voorbeeld alkalisch of aardalkalisch) of een amine op een produkt met de algemene formule (1), in een geschikt oplosmiddel, zoals een alcohol, een ether of water of door een uitwisselingsreactie met een zout van een organisch zuur. Het gevormde zout wordt, na concentratie van de 30 oplossing daarvan neergeslagen en gescheiden door filtratie of afschenken.

Als voorbeelden van de zouten kunnen de zouten worden genoemd met alkalimetalen (zoals de zouten van kalium, natrium of lithium) of met aardalkalimetalen, de stikstofbasen (zouten van dimethylamine, diëthylamine, diisopropylamine, dicyclohexylamine, N-ethylpiperidine en N-methyl- 35 morfoline) en de additiezouten met anorganische zuren (zoals chloorhydraten of broomhydraten) of organische zuren (formiaten, trifluoracetaten, p-tolueensulfonaten, naftaleensulfonaten of oxalaten).

De derivaten van het cefalosporine met de algemene formule (38) zoals gedefinieerd onder a) en de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan bezitten bijzonder interessante anti-bacteriële eigenschappen. Zij vertonen een aanmerkelijke activiteit in vitro en in vivo tegen gram-positieve en gram-negatieve micro-organismen.

In vitro blijken zij actief te zijn bij een concentratie tussen 0,5 en 15 microgram/cm³ ten opzichte van voor penicilline G gevoelige stammen (Staphylococcus aureus Smith), in een concentratie tussen 1 en 30 microgram/cm³ ten opzichte van stammen van Staphylococcus die resistent zijn tegen penicilline G (Staphylococcus aureus MB 9), in een concentratie tussen 0,01 en 1 microgram/cm³ ten opzichte van Escherichia coli stam Monod en in een concentratie tussen 0,035 microgram/cm³ ten opzichte van Klebsiella pneumoniae. Bovendien blijken sommige actief te zijn in een concentratie tussen 0,01 en 30 microgram/cm³ ten opzichte van Proteus morgani en in een concentratie tussen 0,1 en 30 microgram/cm³ ten opzichte van Enterobacter aerogenes.

In vivo blijken zij actief te zijn ten opzichte van experimentele infecties van muizen met Staphylococcus aureus Smith (gevoelig voor Penicilline G) bij een dosis tussen 0,2 en 15 mg/kg per dag via de subcutane weg en ten opzichte van Escherichia coli (stam Monod) bij doseringen tussen 0,001 en 10 mg/kg per dag via subcutane weg.

Verder is de LD₅₀ van de produkten met de algemene formule (38) gelegen tussen 1,5 g/kg en doseringen groter dan 2,5 g/kg via de subcutane weg bij muizen.

De derivaten van het cefalosporine met de algemene formule (38) als gedefinieerd onder β) worden wat hun antibacteriële eigenschappen betreft of als tussenprodukten voor de bereiding van antibiotische stoffen, beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.065.620.

Van bijzonder belang zijn produkten met de algemene formule (1), waarin

- a) het symbool R₁ een
- waterstofatoom, een groep met de algemene formule (2), een trietylgroep, een groep met de algemene formule (3) waarin R₆ een alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen (eventueel gesubstitueerd met een fenyl of fenoxylgroep) of fenyl is, of wel een groep met de algemene formule (4), waarin R₇ een vertakte niet-gesubstitueerde alkylgroep is en het symbool R₂ een waterstofatoom, een benzhydryl- of p-nitrobenzylgroep voor-

stelt of wel

b) het symbool R_1 stelt voor

- een groep met de algemene formule (6), waarin Q een waterstofatoom en Ar een thiënylgroep is of wel een groep met de algemene formule (8), waarin Ar een fenylgroep en B een aminogroep (eventueel beschermd door een alkyloxycarbonylgroep) is en het
5 het symbool R_2 een waterstofatoom, een benzhydryl- of p-nitrobenzylgroep voorstelt, en
het symbool R_3 een groep met de algemene formule (10) of (11) voorstelt,
10 waarin R'_3 een alkylgroep of fenylgroep, gesubstitueerd door alkyl is en R''_3 de betekenissen heeft van R'_3 of een acylmethylgroep voorstelt, en $n = 0$ of 1.

Onder deze produkten hebben in het bijzonder de produkten met de algemene formule (1) de voorkeur, waarin

15 a) het symbool R_1 voorstelt

- een waterstofatoom, een groep met de algemene formule (2), waarin R_4 een waterstofatoom is of een beschermende groep, zoals trityl en R_5 een alkyl-, vinyl- of cyanomethylgroep is, een tritylgroep,
een groep met de algemene formule (3), waarin R_6 fenoxylalkyl is
20 waarvan het alkyldeel 1 of 2 koolstofatomen bevat of wel een groep met de algemene formule (4), waarin R_7 een niet-gesubstitueerde vertakte alkylgroep is en het symbool R_2 een waterstofatoom of een benzhydryl of 2-nitrobenzylgroep voorstelt, of wel

b) het symbool R_1 stelt voor

25 - een groep met de formule (48) van het formuleblad, een groep met de algemene formule (8), waarin Ar een fenylgroep en B een amino- of t-butoxycarbonylgroep is,

het symbool R_2 de betekenissen als bovengenoemd in a) heeft en het symbool R_3 een groep met de algemene formule (10) of (11) voorstelt,
30 waarin R'_3 een tosyl- of methylgroep is en R''_3 een methylgroep eventueel gesubstitueerd met een acetylgroep is en $n = 0$ of 1, en meer in het bijzonder de verbindingen

- 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza bicyclo[4.2.0] octeen-2 E-vorm
- 35 - 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] octeen-2, Z-vorm
- 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-

aceetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]
octeen-2, syn isomeer, E-vorm

- 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
5 [4.2.0] octeen-2, syn-isomeer, E-vorm

- 7-amino-2-benzhydryloxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0] octeen-2, E-vorm

De nu volgende voorbeelden die niet beperkend zijn geven aan hoe
de uitvinding in praktijk wordt gebracht.

10 In deze voorbeelden worden de produkten aangegeven volgens de
nomenclatuur van Chemical Abstracts. Het is duidelijk dat alle geciteerde
produkten de stereochemie vertonen gegeven door de algemene deelformule
(49) van het formuleblad.

Voorbeeld I

15 52,4 mg 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-
3-(2-oxoethyl)-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 wordt opge-
lost in 2 cm³ pyridine. De oplossing wordt op -15°C gekoeld, waarna 21 mg
p.tolueensulfonylchloride wordt toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende
5 min, bij -15°C en gedurende een uur tussen -15 en 0°C geroerd. Het
20 reactiemengsel wordt in 50 cm³ gedestilleerd water geschonken. Het wordt
geëxtraheerd met 50 cm³ ethylacetaat en de organische fase met 2 maal
50 cm³ 0,1N chloorwaterstofzuur en vervolgens 2 maal 50 cm³ gedestilleerd
water gewassen. Het wordt met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en
het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verdampt.

25 Men verkrijgt 66 mg van een mengsel van de Z en E-vorm van 2-benzhydryl-
oxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-2-(2-tosyloxyvinyl)-5-
thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in de vorm van een oranjekleurig
schuim. Door preparatieve chromatografie over een chromatoplaat van
silicagel [oplosmiddel: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)] worden de
30 twee vormen gescheiden:

Z-vorm 10 mg.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 13.70, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
35 1,49 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,44 (s, 3H, -CH₃); 3,36 en 4,04 (2d, J = 19, 2H,
-SCH₂-); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
5,81 (dd, J = 4,5 en 9, 1H, H in 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO₂-);

6,46 (d, J = 7, 1H, =CH-OSO₂-); 6,89 (s, 1H, -COOCH<); 7,77 (d, J = 9, 2H, H ortho van tosyl).

E-vorm 40 mg

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

5 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

1,48 (s, 9H, (CH₃)₃Cl); 2,46 (s, 3H, -CH₃); 3,16 en 3,81 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,8 (dd, J = 9 en 4,5, 1H, H in 7); 6,83 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OSO₂);
10 6,83 (s, 1H, -COOCH<); 7,08 (d, J = 13, 1H, =CH-OSO₂-); 7,73 (d, J = 9, 2H, H ortho van tosyl).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-oxide-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan op de volgende wijze worden bereid:

15 2,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) wordt opgelost in 54 cm³ tetrahydrofuran. Achtereenvolgens wordt 27 cm³ gedestilleerd water en 2,7 cm³ zuiver mierzuur toegevoegd en het reactiemengsel gedurende 40 min bij 25°C geroerd. Na gedeeltelijke concen-
20 tratie van het reactiemengsel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C onder toevoeging van 200 cm³ ethylacetaat wordt de organische fase afgescheiden en 2 maal met 100 cm³ waterige verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen. De organische fase wordt met magnesiumsulfaat gedroogd
25 in aanwezigheid van ontkleuringskool, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 2,3 g oranjekleurig schuim, dat zonder verdere zuivering wordt toegepast.

Een oplossing van 1,02 g van het boven verkregen schuim in 100 cm³ methyleenchloride wordt gekoeld tot een temperatuur van -5 tot -10°C. Vervolgens wordt druppelsgewijze gedurende 20 min een oplossing van
30 0,35 g 85%'s metachloorperbenzoëzuur in 40 cm³ methyleenchloride toegevoegd. Na de toevoeging wordt het reactiemengsel gedurende 10 min tussen -10 en 0°C geroerd en daarna gewassen met 50 cm³ van een half-verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en 3 maal met 50 cm³ gedestilleerd water. Na droging met natriumsulfaat en filtratie wordt
35 het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verdampt. Het residu wordt opnieuw opgelost in 25 cm³ methyleenchloride. Vervolgens wordt 5 g silica (0,56-0,2 mm) toegevoegd. Het mengsel wordt onder 400 mm kwik bij 30°C droog geconcentreerd en het verkregen poeder in een kolom

8003024

van 25 g silica (0,56-0,2 mm) geplaatst geprepareerd met een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol) (hoogte kolom = 21 cm; diameter 2 cm). Men elueert met mengsels van cyclohexaan-ethylacetaat in de achtereenvolgende hoeveelheden (vol) 80-20 (100 cm³), 70-30 (200 cm³), 60-40 (400 cm³), 50-50 (400 cm³) en 40-60 (400 cm³) en verzamelt fracties van 60 cm³. Fracties 10-21 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 0,2 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in de vorm van een oranjekleurig schuim.

10 Rf = 0,32; Chromatoplaat van silicagel; eluent cyclohexaan-ethylacetaat 20-80 (vol).

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
2720, 1800, 1720, 1050

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm)
15 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃CO-); 3,37 en 3,57 (2d, AB, J = 19 Hz, 2H : -CH₂CHO); 3,60 en 4,20 (2d, AB, J = 18 Hz, 2H : -SO-CH₂); 4,56 (d, J = 4Hz, 1H : H in 6); 5,24 (d, J = 10Hz, 1H : -CONH-); 5,82 (d d, J = 10 en 4Hz, 1H : H in 7); 6,87 (s, 1H : -CH (C₆H₅)₂); 7,2-7,5 (dicht, 10 H : aromatisch); 9,55 (d, J = 1Hz, 1H : -CHO).

20 Het 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen (E-vorm) kan op de volgende wijze worden bereid:

Aan een oplossing van 2,4 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 25 12 cm³ droog N,N-dimethylformamide, wordt onder een droge stikstofatmosfeer bij 25°C een oplossing van dimethoxydimethylaminomethaan in 12 cm³ droog N,N-dimethylformamide toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uur en 20 min op 80°C verhit en in een mengsel van 150 cm³ ethylacetaat en 150 cm³ gedestilleerd water geschonken. De waterfase wordt 39 afgeschonken en geëxtraheerd met 100 cm³ ethylacetaat. De verzamelde organische oplossingen worden 2 maal met 100 cm³ gedestilleerd water gewassen en met magnesiumsulfaat gedroogd, en vervolgens gefiltreerd. Na verdamping van het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verkrijgt men 2,7 g kastanje-kleurige schuim. Dunne-laagchromatografie 35 [silicagel]; eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol) en het IR spectrum tonen aan dat het in hoofdzaak betreft 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm).

8003024

Rf = 0,29; chromatoplaat van silicagel [cyclohexaan-ethylacetaat-50-50 (vol)].

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 wordt op de volgende wijze ver-
5 kregen:

Aan een oplossing van 188,6 g in 2100 cm³ acetonitril wordt druppelsgewijze gedurende 45 min bij een temperatuur tussen 25 en 30°C een oplossing van 116,5 g difenyldiazomethaan in 800 cm³ acetonitril toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 16 uur bij 22°C geroerd en
10 onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opnieuw opgelost in 2 liter ethylacetaat en de oplossing met 700 cm³ 2N waterstofzuur, vervolgens met 700 cm³ van een waterige verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en met 700 cm³ waterige verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen. De oplossing wordt met natriumsulfaat
15 gedroogd, met ontkleuringskool behandeld en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgelost in 600 cm³ kokend ethylacetaat. Er wordt 1 liter cyclohexaan toegevoegd, waarna onder terugloop wordt verhit en vervolgens afgekoeld. De verkregen kristallen worden door filtratie af-
20 gescheiden, met 3 maal 250 cm³ diëthylether gewassen en daarna gedroogd. Men verkrijgt 191 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] octeen-2 in de vorm van witte kristallen (F = 179°C). Na concentratie van de moederlogen tot 500 cm³ wordt een tweede produktfractie verkregen (32,6 g, F = 178°C).

25 Het 7-t.butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza bicyclo[4.2.0] octeen-2 kan op de volgende wijze worden verkregen:

371 g 7-amino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octeen-2 wordt opgelost in een oplossing van 307 g natriumbicarbonaat in een mengsel van 2 liter gedestilleerd water en 2 liter dioxan.
30 Hieraan werd gedurende 10 min een oplossing van 421 g t.butylidicarbonaat in 2 liter dioxan toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 48 uur bij 25°C geroerd. De verkregen suspensie wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 50°C geconcentreerd tot een restvolume van ongeveer 2 liter, vervolgens verdund met 1 liter ethylacetaat en 2 liter gedestil-
35 leerd water. De waterfase wordt afgeschonken, gewassen met 500 cm³ ethylacetaat en met 6N chloorwaterstofzuur in aanwezigheid van 1500 cm³ ethylacetaat tot pH 2 aangezuurd. De waterfase wordt 2 maal geëxtraheerd met

1 liter ethylacetaat. De verzamelde organische fasen worden 2 maal met 250 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen en met natriumsulfaat gedroogd. Na filtratie wordt het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 50°C verdampt. Men verkrijgt 486 g 7-t.butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in de vorm van gele kristallen (F = 190°C, ontleding).

Voorbeeld II

Aan een oplossing van 113,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm in 1 liter tetrahydrofuran wordt een oplossing van 50 cm³ mierzuur in 500 cm³ water toegevoegd. De oplossing wordt 20°C gedurende 20 min homogeen geroerd waarna deze onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C tot een kwart van zijn volume wordt geconcentreerd. Het concentraat wordt opgenomen in 2 liter ethylacetaat, met 2 maal 500 cm³ van een 5%'s natriumbicarbonaatoplossing, met 2 maal 500 cm³ water en 2 maal 500 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen. met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) drooggedampt. Men verzamelt 112,4 van een ruw produkt, dat in oplossing in 250 cm³ pyridine bij 5°C wordt behandeld met 57,2 g tosylchloride. Na 30 min bij 5°C en 1 uur bij 20°C wordt de oplossing in 1 liter van een mengsel van water-gestampt ijs geschonken. De waterfase wordt afgescheiden en het onoplosbare materiaal gewassen met 300 cm³ gedestilleerd water. Het deegachtige produkt wordt in oplossing gebracht in 200 cm³ ethylacetaat, gewassen met 2 maal 750 cm³ 1N chloorwaterstofzuur, 2 maal 750 cm³ van een 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en 4 maal 750 cm³ water, met natriumsulfaat gedroogd, en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 121 g produkt dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 mengsel van de E- en Z-vorm, als een ruw bruin schuim.

Het 2-(benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) kan op de volgende wijze worden verkregen:

Men lost 90,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 op in 400 cm³ droog N,N-dimethylformamide. De verkregen oplossing wordt onder een stikstof-atmosfeer op 80°C verhit. Vervolgens wordt snel een oplossing van 36,1 g

bis-dimethylamino-t.butoxymethaan in 60 cm³ droog N,N-dimethylformamide dat vooraf op 80°C is verhit, toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 5 min op 80°C gehouden en vervolgens in 3 liter ethylacetaat geschonken. Na toevoeging van 1 liter gedestilleerd water wordt de organische fase afgeschonken, gewassen met 4 maal 1 liter gedestilleerd water, met natriumsulfaat gedroogd en in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd. Het mengsel wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 101 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-octeen-2 E-vorm, als een oranjekleurig schuim.

Rf = 0,29 chromatoplaat van silicagel [cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)].

Voorbeeld III

Aan een oplossing van 9,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(D α-t.butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, in ruwe vorm, in 100 cm³ tetrahydrofuran wordt achtereenvolgens bij 25°C 50 cm³ gedestilleerd water en 8 cm³ zuiver mierzuur toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 5 min bij 25°C geroerd en vervolgens gedeeltelijk geconcentreerd onder verlaagde druk (12 mm kwik) bij 30°C, en verdund met 200 cm³ ethylacetaat. De organische fase wordt afgeschonken, achtereenvolgens met 100 cm³ gedestilleerd water, 100 cm³ waterige verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 100 cm³ waterige verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Na verdamping van oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C, gevolgd door droging van het residu onder verlaagde druk (5 mm kwik), verkrijgt men 9 g bruin schuim, waarvan het infraroodspectrum aangeeft dat dit in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(D α-t.butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

Rf = 0,55; chromatoplaat van silicagel; eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) (uitgangsprodukt Rf = 0,36).

Infraroodspectrum (oplossing CHCl₃), karakteristieke banden:
1780 cm⁻¹ carbonyl van β-lactam
1715 cm⁻¹ verschillende carbonylbanden van geconjugeerde ester, carbamaat, aldehyde
1695 cm⁻¹ carbonyl van amide.

Wanneer men te werk gaat volgens voorbeeld II met als uitgangs-

produkt 63,8 g bruin schuim verkregen onder de eerder beschreven omstandigheden en 20,5 g tosylchloride in 180 cm³ pyridine, verkrijgt men 68 g van een mengsel dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[D α-t.butoxycarbonylamino-fenylaceetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z- en E-vormen.

De E-vorm van 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(D α-t.butoxycarbonylamino-fenylaceetamido)-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan op de volgende wijze worden verkregen:

Een oplossing van 6,14 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[D α-t.butoxycarbonylamino-fenylaceetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 90 cm³ door N,N-dimethylformamide wordt onder een droge stikstofatmosfeer behandeld met 3,49 g bismethylamino-t.butoxymethaan in 30 cm³ N,N-dimethylaceetamide. Wanneer men te werk gaat volgens voorbeeld II verkrijgt men 6,27 g bruin schuim dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(D α-t.butoxycarbonylamino-fenylaceetamido)-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 E-vorm.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden

1760 cm⁻¹ carbonyl van β-lactam
1710 cm⁻¹ carbonyl van geconjugeerde ester
20 1690 cm⁻¹ carbonyl van carbonaat
1610 cm⁻¹ dubbele koolstof-koolstofbanden van het diënamine

Rf = 0,33 [chromatoplaat van silicagel, cyclohexaan-ethylacetaat:
50-50 (vol)]

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(D α-t.butoxycarbonylamino-fenylaceet-amido)-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan worden bereid volgens de werkwijze beschreven in de Duitse octrooiaanvraag DE 2.333.256.

Voorbeeld IV

Een oplossing van 1,07 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) in 10 cm³ ethylacetaat wordt gedurende een uur bij 25°C met 5 cm³ van een waterige 1N chloorwaterstofoplossing geroerd. De organische fase wordt afgeschonken, 4 maal met 50 cm³ waterige verzadigde natrium-chloride-oplossing gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd, en gefiltreerd. Na afdamping van oplosmiddel onder verlaagde druk verkrijgt men 1 g van een produkt, waarvan het infraroodspectrum aangeeft dat het in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

Rf = 0,57 (Chromatoplaat van silicagel; eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol))

Infraroodspectrum (Oplossing CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
2840, 1785, 1720

5 NMR-spectrum (350 MHz, CHCl_3 δ in dpm, J in Hz):

1,47 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-}$); 3,24 en 3,55 (AB, J = 18, 2H: $-\text{SCH}_2-$); 3,50 en 3,66 (AB, J = 16, 2H: $-\text{CH}_2\text{CHO}$); 4,98 (d, J = 4,5, 1H: H in 6); 5,25 (d, J = 9, 1H: $-\text{CONH-}$); 5,65 (dd, J = 4,5 en 9, 1H: H in 7); 6,87 (s, 1H: $-\text{CO}_2\text{CH}$); 7,2 à 7,5 (dicht, 10H: aromatisch); 9,54 (s, 1H: $-\text{CHO}$).

- 10 12,9 g van het produkt verkregen door zuurhydrolyse van het enamine (onder de eerder beschreven omstandigheden) wordt in 50 cm^3 met pyridine opgelost. Het wordt tot op -7°C gekoeld en onder roeren aan $2,4 \text{ cm}^3$ methaan-sulfochloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende $1 \frac{1}{2}$ uur bij -10°C en gedurende 1 uur bij 20°C geroerd. Het wordt in 500 cm^3
- 15 ijswater geschonken, gefiltreerd, het neerslag gewassen met 50 cm^3 water, waarna het in 250 cm^3 ethylacetaat wordt opgelost. De organische fase wordt met 2 maal 100 cm^3 1N chloorwaterstofzuur en 2 maal 100 cm^3 verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog gedampt.
- 20 Het residu wordt opgenomen in een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol) en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van 100 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter kolom: 2,8 cm, hoogte: 42 cm). Men elueert met 3 liter van het voorafgaande mengsel en verzamelt fracties van 100 cm^3 . Fracties 9-21 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik)
- 25 bij 20°C droog gedampt. Men verzamelt 5,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-mesyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]-octeen-2 in de vorm van een geel schuim, mengsel van de E- en Z-vorm.

30 Na kristallisatie in 15 cm^3 diëthylether verkrijgt men 1,85 g van een geel gekristalliseerd produkt, waarvan de structuur overeenkomt met die van het E-isomeer.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1}):

3420, 1790, 1720, 1510, 1380, 1370, 1185, 1085, 770

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):

- 35 1,47 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$); 3,04 (s, 3H, CH_3SO_2-); 3,48 en 3,57 (2d, J = 17,5, 2H, $-\text{S-CH}_2-$); 5,02 (d, J = 5, 1H, H in 6); 5,25 (d, J = 9, $-\text{CONH-}$); 5,66 (dd, J = 5 en 9, 1H, H in 7); 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 6,96 en 7,04 (2d, J = 13, 2H, $-\text{CH} = \text{CH-}$).

8003024

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) kan op de volgende wijze verkregen worden door te werk te gaan:

Een oplossing van 1,0 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3 wordt bij 80°C in een stikstofatmosfeer verhit. Vervolgens wordt daaraan snel 0,86 cm³ bis-dimethylamino-t,butoxymethaan toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 5 min op 80°C gehouden en vervolgens in 50 cm³ ethylacetaat geschonken. Na toevoeging van 25 cm³ gedestilleerd water wordt de organische fase afgeschonken, gewassen met 4 maal 25 cm³ gedestilleerd water, met magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Het produkt wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 1,10 g van een produkt dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 E-vorm als een oranjekleurig schuim.

Rf = 0,29; chromatoplaat van silicagel [cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)].

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹):
3430, 3350, 2820, 1765, 1715, 1690, 1615, 1540, 1505, 1495, 1465, 1370, 1240, 940, 745, 600.

Zichtbaar UV spectrum-ethanol

$\lambda_{\max} = 390 \text{ nm}$ $\epsilon = 29000$ (c = 2,10⁻⁵ M)

Massaspectrum: moleculaire piek 535, karakteristieke fragmenten m/e = 378 en 379 (afsplitsing van β -lactam).

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,48 (s, (CH₃)₃C-OCO-, 9H); 2,89 (s, (CH₃)₂N-, 6H); 3,17 (AB, J = 14, -S-CH₂-cefem, 2H); 5,02 (d, J = 4, H in 6, 1H); 5,27 (dd, J = 4 en 9, H in 7, 1 H); 5,60 (d, J = 9, -OCONH-, 1H); 6,71 (d, J = 14, -CH=CH-N< 1H); 6,49 (d, J = 14, -CH=CH-N< 1H); 6,95 (s, -CH(C₆H₅)₂, 1H); 7,2-7,5 (dicht, aromatisch); 10H).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3 kan worden bereid door verestering van 3,2 g 7-t.butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3 met 2,1 g difenyldiazomethaan volgens de werkwijze van voorbeeld I. Na rekristallisatie in een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 90-10 (vol) verkrijgt men 2,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3 in de vorm van witte kristallen (F = 161°C).

8003024

Het t.butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3 kan worden bereid door omzetting van het onder toepassing van de werkwijze van R.B. Morin et co., J. Amer. Chem. Soc. 91 (6), 1401 (1969). Men verkrijgt 5,4 g van 7-t.butoxycarbonyl-
5 amino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3.

F = 200°C (ontleding) (na rekristallisatie in ethylacetaat).

Rf = 0,59 [Chromatoplaat van silicagel; eluent: mengsel ethylacetaat-aceton-water-mierezuur 60-20-1-1 (vol)].

Het t.butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-
10 1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan worden bereid door verestering van 16,7 g 2-octeen (beschreven in voorbeeld I) met een etheroplossing van diazomethaan volgens R.B. Morin et coll., J. Amer. Chem. Soc. 91(6), 1401 (1969). Men verkrijgt 13,6 g 7-t.butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in de vorm van
15 witte kristallen (F = 148°C).

Rf = 0,45 [Chromatoplaat van silicagel; eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol)].

Voorbeeld V

10,15 g van het produkt verkregen door hydrolyse van het enamine
20 verkregen onder de omstandigheden beschreven in voorbeeld IV wordt opgelost in 100 cm³ droog pyridine. De oplossing wordt tot -10°C gekoeld. Vervolgens wordt druppelsgewijze gedurende 15 min onder roeren bij -10°C 1,57 g acetylchloride toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uur geroerd bij een temperatuur tussen 0 en 13°C, vervolgens onder ver-
25 laagde druk (10 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Het residu wordt verdund met 150 cm³ ethylacetaat en 100 cm³ gedestilleerd water. De waterfase wordt afgeschonken en geëxtraheerd met 150 cm³ ethylacetaat. De verzamelde organische fasen worden gewassen met 100 cm³ gedestilleerd water, met 2 maal 100 cm³ waterig 1N chloorwaterstofzuur en 50 cm³ gedestilleerd water. Het mengsel wordt met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C geconcentreerd. Het residu wordt opnieuw opgelost in 200 cm³ methyleenchloride. Aan de verkregen oplossing wordt 200 g silicagel (0,56-0,2 mm) toegevoegd en het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verdampt. Het ver-
35 kregen poeder wordt boven in een kolom (diameter = 4,5 cm) van 200 g silicagel (0,56-0,2 mm) aangebracht. Men elueert met 500 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 90-10 (vol). Men elueert vervolgens met 3 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol) en

8003024

verzamelt fracties van 100 cm³. Fracties 6-14 worden verzameld en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 3,35 g van een oranje-kleurig schuim. Dit schuim wordt opgelost in een mengsel van 75 cm³ cyclohexaan en 13 cm³ ethylacetaat. Uit de op 4°C
5 gekoelde oplossing worden kristallen afgezet, die worden gecentrifugeerd en gewassen met 10 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 90-10 (vol), vervolgens met 10 cm³ cyclohexaan, en onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij 30°C gedroogd. Men verkrijgt 2,3 g 3-(2-acetoxyvinyl)-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-thia-1-aza-
10 bicyclo[4.2.0]-octeen-2 E-vorm als geel-beige kristallen.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹):
3420, 1780, 1765, 1720, 1635, 1500, 1450, 1395, 1370, 1200, 605.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,15 (s, 3H, -COCH₃); 3,57 (AB, J = 17, 2H,
15 -S-CH₂-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H in 5); 5,62 (dd, J = 4 en 10, 1H, H in 7);
5,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 6,95 (s, 1H, [C₆H₅]₂CH-); 7,02 (d, J = 14,
1H, -CH = CH-O-); 7,64 (d, J = 14, 1H, =CH-O-).

De moederlogen geven 1,25 g van een mengsel van het voorafgaande produkt en het Z-isomeer daarvan in de vorm van een geel schuim.

20 Door opnieuw chromatograferen kan men het Z-isomeer isoleren:

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,48 (s, 9H (CH₃)₃Cl); 2,11 (s, 3H, -COCH₃); 3,25 en 3,32 (AB, J = 17,
2H, -SCH₂-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,25 (d, J = 10, 1H, -CONH-);
5,62 (dd, J = 4 en 10, 1H, H in 7); 6,01 (d, J = 7, 1H, -CH = CH-O-);
25 6,96 (s, 1H, (C₆H₅)₂CH-); 7,10 (d, J = 7, 1H, =CH-O-).

Na verzameling van fracties 15-31 en concentratie onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C tot een droge toestand verkrijgt men 3,68 g geel schuim dat bestaat uit een mengsel van 3-(2-acetoxyvinyl)-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo-
30 [4.2.0]-octenen-2 en -3 (mengsel van Z- en E-isomeren).

Voorbeeld VI

Een oplossing van 10 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 en
4,57 g p.tolueensulfonylchloride in 100 cm³ methyleenchloride wordt bij
35 20°C geroerd. Een oplossing van 3,1 cm³ triëthylamine in 10 cm³ methyleen-
chloride wordt gedurende 5 min toegevoegd. Het mengsel wordt nog
1 1/2 uur bij 20°C geroerd. De oplossing wordt vervolgens 2 maal met

150 cm³ waterige verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal met 150 cm³ water gewassen. De organische fase wordt met magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 14,2 g van een bruin residu, dat wordt ge-
5 chromatografeerd over een kolom (diameter 24 mm), die 60 g silicagel bevat. Men elueert met 100 cm³ van een mengsel van ethylacetaat-cyclohexaan 3-7 (vol) en verzamelt fracties van 100 cm³. Fracties 5 en 6 worden gecombineerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus een mengsel van de vier volgende
10 produkten:

- A: 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxy-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3, E-vorm
B: 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxy-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm
15 C: 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxy-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3, Z-vorm
D: 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxy-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z-vorm.

Door bestudering van het NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃,
20 δ in dpm, J in Hz) is het mogelijk de hoeveelheden van de 4 produkten te bepalen.

A: 40% B : 35% C : 15% D : 10%

- 1,48 (s, (CH₃)₃C- van A+B+C+D); 2,41 (s, -CH₃ (tosyl), B+D);
2,43 (s, -CH₃ (tosyl) A+C); 3,39 en 3,47 (2d, J = 18, -SCH₂- van B);
25 3,67 en 3,73 (2d, J = 18, -SCH₂- van D); 4,92 (d, J = 4, H₆ van D);
4,96 (d, J = 4, H₆ van B); 5,05 (s, H₂ van A); 5,08 (s, H₂ van C);
5,21 (d, J = 4, H₆ van A); 5,24 (d, J = 7, -CH=CH-O- van C);
5,25-5,40 (m, H₇ van A en C, -NH- van A+B+C+D); 5,55 (dd, J = 4 en 9, H₇ van D); 5,62 (dd, J = 4 en 9, H₇ van B); 5,91 (d, J = 12, -CH=CH-O-
30 van A); 6,14 (d, J = 7, -CH=CH-O- van D); 6,21 (s, H₄ van A); 6,42 (d, J = 7, -CH=CH-O- van C); 6,44 (d, J = 7, -CH=CH-O- van D); 6,55 (s, H₄ van C); 6,76 (d, J = 12, -CH=CH-O- van A); 6,80 (s, >CH-(benzhydryl) van C); 6,85 (s, >CH-(benzhydryl) van D); 6,87 (s, >CH-(benzhydryl) van A);
6,88 (d, J = 12, -CH=CH-O- van B); 6,90 (s, >CH-(benzhydryl) van B);
35 6,95 (d, J = 12, -CH=CH-O- van B); 7,20-7,45 en 7,65-7,85 (2m, aromatisch).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-y.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan op de volgende wijze worden bereid:

8003024

Een oplossing van 5,5 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonyl-
amino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-
2 (E-vorm) (verkregen als beschreven in voorbeeld I) in 40 cm³ mierzuur,
wordt gedurende 3 min op 0°C gehouden en vervolgens met 300 cm³ ethyl-
5 acetaat verdund en behandeld met 100 cm³ gedestilleerd water. Na af-
schenken van de organische fase wordt deze achtereenvolgens gewassen
met 100 cm³ gedestilleerd water, 100 cm³ van een verzadigde waterige
natriumbicarbonaatoplossing en 100 cm³ van een verzadigde waterige
natriumchloride-oplossing, vervolgens met magnesiumsulfaat gedroogd en
10 gefiltreerd. Na verdamping van het oplosmiddel onder verlaagde druk
verkrijgt men 5,1 g bruin oranje kleurig schuim, waarvan de eigenschappen
identiek zijn aan dat van het produkt verkregen volgens voorbeeld IV.

Voorbeeld VII

Een oplossing van 0,833 g van het syn-isomeer van het 2-benzhydryl-
15 oxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-
8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 en 0,822 g
p.tolueensulfonylchloride in 16 cm³ methyleenchloride wordt in een ijs-
bad op 3°C gekoeld. Vervolgens wordt gedurende 15 min een oplossing van
0,155 cm³ triëthylamine in 8 cm³ methyleenchloride toegevoegd, waarna
20 de oplossing gedurende 20 min bij 3°C wordt bewaard en men vervolgens
de temperatuur gedurende 30 min tot 20°C laat stijgen. Het reactie-
mengsel wordt gewassen in 2 maal 20 cm³ van een verzadigde natriumbi-
carbonaatoplossing, vervolgens 2 maal 20 cm³ verzadigde natriumchloride-
oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde
25 druk (20 mm kwik) bij 30°C droog gedampt. Het residu wordt opgelost in
2 cm³ ethylacetaat, in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd,
verdund met 15 cm³ isopropyloxyde en gefiltreerd. Het neerslag (0,550 g)
bestaat in hoofdzaak uit een mengsel van syn-isomeer E van 2-benzhydryl-
oxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido-8-
30 oxo-3-(2-tosyloxy-2-vinylvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2:

NMR-spectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm) - karakteristieke banden:
3,37 en 3,49 (AB, J = 19 Hz, 2H, -S-CH₂-cefem); 5,07 (d, J = 4 Hz, H in
6); 5,92 (dd, J = 4 en 9 Hz, H in 7) en syn-isomeer E van 2-benzhydryl-
oxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido-8-
35 oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-3:

NMR-spectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm) - karakteristieke banden:
5,07 (s, 1H, H in 2); 5,32 (d, J = 4 Hz, H in 6); 5,68 (dd, J = 4 en

9 Hz, H in 7); 6,19 (s, 1H, H in 4).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan op de volgende wijze worden verkregen:

- 5 Een oplossing van 8,06 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 160 cm³ droog N,N-dimethylformamide wordt bij 80°C verhit. Vervolgens wordt 2,26 g bis-dimethylamino-t.butoxymethaan toegevoegd en het mengsel gedurende 5 min op 80°C gehouden.
- 10 Het reactiemengsel wordt verdund met 645 cm³ ijsgekoeld ethylacetaat en gewassen met 4 maal 250 cm³ gedestilleerd water en vervolgens met 100 cm³ van een waterig verzadigde natriumchloride-oplossing. De organische oplossing wordt met magnesiumsulfaat gedroogd, en gefiltreerd. Na verdamping onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verkrijgt men
- 15 8,1 g van een bruin schuim, waarvan het IR- en NMR-spectrum aantoont dat dit in hoofdzaak bestaat uit het E(syn)isomeer van 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

Rf = 0,18 [Chromatoplaat van silicagel, eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)].

20

Infraroodspectrum (oplossing in CHBr₃) - karakteristieke banden: 1765 cm⁻¹ carbonyl van het β-lactam; 1610 cm⁻¹ dubbele band van het enamine.

NMR-spectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm):

- 25 2,87 (s, 6H: (CH₃)₂N-); 2,98 en 3,15 (AB, J = 14 Hz, 2H, -SCH₂-cefem); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 5,12 (d, J = 4 Hz, 1H, H in 6); 5,51 (dd, J = 4 en 8 Hz, 1H, H in 7); 6,42 en 6,54 (AB, J = 14 Hz, 2H, H transvinyl); 6,83 (s, 1H, H thiazoolring); 6,94 (s, 1H, -COOCH(C₆H₅)₂); 7,01 (s, breed, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 7,10-7,50 (15 H aromatisch); 7,63 (d, J = 8 Hz,
- 30 1H, -CONH-).

- 7,2 g van het boven verkregen schuim wordt opnieuw opgelost in 900 cm³ ethylacetaat en het mengsel met 120 cm³ van een waterige 1N chloorwaterstofzuuroplossing gedurende een uur bij 25°C geroerd. De organische oplossing wordt afgeschonken, gewassen met 60 cm³ verzadigde
- 35 natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Het oplosmiddel wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C afgedampt. Men krijgt 6,3 g van een geelachtig schuim waarvan het infrarood- en NMR-spectrum aantonen, dat deze in hoofdzaak bestaat uit het

syn-isomeer van 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

R_f = 0,35 [Chromatoplaat van silicagel, eluent: cyclohexaan-ethyl-
5 acetaat 50-40 (vol)].

Infraroodspectrum (KBr tablet) - karakteristieke banden
1780 cm⁻¹ carbonyl van β-lactam; 1720 cm⁻¹ carbonyl van geconjugeerde
ester; 1680 cm⁻¹ carbonyl van amide.

NMR-spectrum (350 MHz, CDCl₃, in dpm):

10 3,26 en 3,57 (A B, J = 19 Hz, 2H: -SCH₂-cefem); 3,51 en 3,67 (AB, J = 14Hz
2H: -CH₂CHO); 4,08 (s, 3H: =NOCH₃); 5,08 (d, J = 4 Hz, 1H: H in 6);
5,97 (dd, J = 4 en 9 Hz, 1H: H in 7); 6,73 (s, 1H, H thiazoolring);
6,83 (d, J = 9 Hz, -CONH-); 6,85 (s, 1H: -COOCH(C₆H₅)₂); 6,99 (s breed,
1H, (C₆H₅)₃CNH-); 7,20-7,45 (15 H aromatisch); 9,57 (s, 1H -CHO).

15 Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)acetamido]-3-methyl-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-
isomeer kan op de volgende wijze worden bereid:

Aan een oplossing van 3,15 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-
methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 31,5 cm³ methyleen-
20 chloride wordt in één keer een oplossing van 7,2 g 2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl-2-methoxyimino-azijnzuur (syn-vorm) in 22,5 cm³ methyleen-
chloride toegevoegd. De temperatuur stijgt van 8 tot 14°C. Het mengsel
wordt onder roeren gedurende 1 uur en 15 min bewaard, waarbij de tempe-
ratuur tot 20°C stijgt, waarna het wordt gewassen met 10 cm³ 0,5 N
25 chloorwaterstofzuur, 10 cm³ gedestilleerd water en vervolgens met
20 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. Het onoplosbare
materiaal wordt afgefiltreerd, de organische fase nog om 2 maal met
10 cm³ gedestilleerd water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd,
30 gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 40°C droog gecon-
centreerd.

Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom (diameter 3 cm,
hoogte 33 cm) die 125 g silicagel bevat, waarbij men elueert met een
mengsel van ethylacetaat-cyclohexaan: 1,2 en 1 liter [resp. 20-80 en
40-60 (vol)] en eluaatfracties verzamelt van 50 cm³. Fracties 31-44
35 worden ingedampt en men verkrijgt 2,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-me-
thoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl) acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-
thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, als een lichtgeel

vaste stof.

Het 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-[bicyclo]-octeen-2 kan worden bereid volgens de werkwijze beschreven in de Nederlandse octrooiaanvraag 73.03263.

5 Voorbeeld VIII

Aan een onder stikstof tot -30°C gekoelde oplossing van 5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 50 cm^3 methyleenchloride wordt $1,4\text{ cm}^3$ triëthylamine en druppelsgewijze gedurende 10 min een oplossing van 1,5 g ethoxymalonylchloride in 10 cm^3 methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende een uur bij -30°C geroerd, verdund met 50 cm^3 methyleenchloride, gewassen met 3 maal 50 cm^3 van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 3 maal 50 cm^3 water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 5 cm^3 ethylacetaat, de oplossing aan 50 cm^3 diisopropoxyde toegevoegd en de bovendrijvende laag afgeschonken. Het gom wordt opgenomen in 550 cm^3 methyleenchloride en het oplosmiddel bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) verdreven.

Men verzamelt 2,4 g van een licht geel schuim dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydrooxycarbonyl-7-t.butoxycarbonyl-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3380, 1785, 1720, 1635, 1510, 1500, 1455, 1395, 1370, 1160, 955, 760, 750, 700

25 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
1,29 (t, J = 7, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,46 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$); 4,23 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 5,02 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,22 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,64 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$); 7,05 en 7,60 (2 d, J = 12, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

30 Voorbeeld IX

Aan een op -15°C gekoelde oplossing van 2,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyl-oxymino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, in 30 cm^3 methyleenchloride, wordt 0,65 g p.tolueensulfonylchloride en vervolgens druppelsgewijze gedurende 10 min een oplossing van $0,44\text{ cm}^3$ triëthylamine in 5 cm^3 methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 30 min bij -15°C geroerd, waarna men de temperatuur gedurende

een periode van een uur tot 20°C laat stijgen, waarna het mengsel met 50 cm³ methyleenchloride wordt verdund, gewassen met 3 maal 50 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 3 maal 50 cm³ water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 5 30°C droog geconcentreerd.

Het residu wordt opgenomen in 5 cm³ ethylacetaat, waarna 50 cm³ diisopropyloxyde wordt toegevoegd, het mengsel gedurende 10 min geroerd, gefiltreerd, waarbij men na droging 1,6 g van een beige poeder verzamelt, dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-10 (2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]-octenen-2 en -3, mengsel van E- en Z-vorm.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005, 950,
15 755, 705

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,40 en 3,55 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,27 (dd, J = 2 en 6, 1H, ^{-O}C=C_H); 4,77 (dd, J = 2 en 16, 1H,
^{-O}C=C_H); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4 en 9, 1H,
20 H in 7); 6,81 (s, 1H, H van het thiazool); 6,91 (s, 1H, -COOCH₂-);
7,07 (dd, J = 6 en 16, 1H, -CH=CH₂); 7,74 (d, J = 8, 2H, H van de
sulfonylgroep).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-7-[2-(2-trityl-
amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo-
25 [4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, kan op de volgende wijze worden bereid:

Een oplossing van 2,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethyl-
aminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-
aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm,
in 70 cm³ ethylacetaat wordt in aanwezigheid van 50 cm³ 1N chloorwater-
30 stofzuur bij 25°C gedurende een uur geroerd. Het mengsel wordt afge-
schonken, de organische fase met 2 maal 50 cm³ van een halfverzadigde
natriumbicarbonaatoplossing en 50 cm³ van de halfverzadigde natrium-
chloride-oplossing gewassen, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd
en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd. Men ver-
35 zamelt 2,4 g van een bruin schuim dat in hoofdzaak bestaat uit
2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
octeen-2, syn-isomeer.

8003024

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

1785, 1725, 1685, 1640, 1530, 1495, 1450, 1000, 950, 755, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)

3,26 en 3,58 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,53 en 3,69 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,28 (dd, J = 2 en 6, 1H, $^{\text{O}}\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$); 4,78 (dd, J = 2 en 17, 1H, $^{\text{O}}\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,0 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,8 (s, 1H, H van het thiazool); 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}^-$); 7,08 (dd, J = 6 en 17, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 9,55 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-
10 [2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm kan op de volgende wijze worden bereid:

Aan een oplossing van 2,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-
15 thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, in 40 cm^3 dimethylformamide, wordt bij 80°C onder stikstof 0,7 cm^3 t.butoxy bisdimethylaminomethaan toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 10 min bij 80°C wordt geroerd en vervolgens in 250 cm^3 ethylacetaat en 250 cm^3 ijswater geschonken. Het mengsel wordt afgeschonken, gewassen met 3 maal 150 cm^3
20 water en 50 cm^3 van een verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 2,5 g van een bruin schuim dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-
25 1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm.

Infrarood spectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)

2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,25 (dd, J = 2 en 6, 1H, $^{\text{O}}\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$);
30 4,73 (dd, J = 2 en 14, 1H, $^{\text{O}}\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,60 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,53 en 6,75 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,88 (s, 1H, $-\text{COOCH}^-$); 7,10 (dd, J = 6 en 14, 1H, $=\text{NOCH}^-$).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-
35 2, syn-isomeer, wordt bereid door condensatie van 2-(2-tritylamino-4-thiazonyl)-2-vinyloxyimino-azijnzuur, syn-isomeer (4,6 g) met de benzhydrylester van 7-ADCZ (3,8 g) in aanwezigheid van N,N'-dicyclohexyl-

carbodiïmide (2,3 g) en 0,05 g 4-dimethylaminopyridine in 40 cm³ methyleenchloride tussen 5 en 20°C gedurende een periode van 4 uur. Na chromatografie over silicagel (200 g) met methyleenchloride verkrijgt men 5 g van het verwachte produkt in de vorm van een geel schuim.

5 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000, 940, 755, 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
2,12 (s, 3H, -CH₃); 3,22 en 3,49 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-);
10 4,25 (dd, J = 2 en 6, 1H, $\text{-O-}\overset{\text{H}}{\text{C}}=\text{C}$); 4,76 (dd, J = 2 en 14, 1H, $\text{-O-}\overset{\text{H}}{\text{C}}=\text{C}$);
5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
6,83 (s, 1H, H van het thiazool); 6,93 (s, 1H, -COOCH₂); 7,0 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃).

Het 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-azijnzuur,
15 syn-vorm, wordt bereid volgens het Belgische octrooischrift 869.079.

Voorbeeld X

In een tot -10°C gekoelde oplossing van 180,56 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (of -3) (mengsel van E- en Z-vorm) in
20 1,4 liter methyleenchloride wordt druppelsgewijze gedurende 2 uur een 85%'s oplossing van 55,22 g m.chloorperbenzoëzuur in 600 cm³ methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gewassen met 1,5 liter 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 1,5 liter water, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C geconcentreerd tot
25 een volume van 300 cm³. Deze oplossing wordt gechromatografeerd over een kolom van 3 kg silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter kolom 9,2 cm, hoogte 145 cm). Men elueert achtereenvolgens met mengsels van cyclohexaan-ethylacetaat: 15 liter 80-20 (vol) en 32 liter 70-30 (vol), waarbij fracties van 600 cm³ worden verzameld. Fracties 27 en 28 worden
30 verzameld en droog geconcentreerd en men verkrijgt 5,56 g van de Z-vorm van 2-benzhydryloxycarbonyl-t.butoxycarbonyl-7-amino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

35 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,49 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,44 (s, 3H, -CH₃); 3,36 en 4,04 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
5,81 (dd, J = 4,5 en 9, 1H, H in 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO₂-);

6,46 (d, $J = 7$, 1H, =CH-OSO₂-); 6,89 (s, 1H, -COOCH₂-); 7,77 (d, $J = 9$, 2H, H ortho van tosyl).

In fracties 29-34 verkrijgt men 26 g van een mengsel van de Z- en E-vorm.

5 In fracties 35-58 verkrijgt men ten slotte 43 g van de E-vorm van het produkt:

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, ϵ in ppm, J in Hz)
10 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,46 (s, 3H, -CH₃); 3,16 en 3,81 (2 d, $J = 18$, 2H, -SCH₂-); 4,46 (d, $J = 4,5$, 1H, H in 6); 5,73 (d, $J = 9$, 1H, -CONH-); 5,8 (dd, $J = 9$ en 4,5, 1H, H in 7); 6,83 (d, $J = 13$, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 6,83 (s, 1H, COOCH₂-); 7,08 (d, $J = 13$, 1H, =CH-OSO₂-); 7,73 (d, $J = 9$, 2H, H ortho van tosyl).

15 Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 en -3 (E- en Z-vormen) kan worden bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld II.

Voorbeeld XI

Een oplossing van 10 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-oxo-ethyl)-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 en 3,14 g p.tolueensulfonylchloride in 80 cm³ tetrahydrofuran wordt op -10°C gekoeld en vervolgens behandeld met 2,1 cm³ triëthylamine, waarna het reactiemengsel gedurende 2 uur en 30 min bij een temperatuur tussen 25 10 en 20°C wordt geroerd alvorens het met 500 cm³ ethylacetaat wordt verdund. Deze oplossing wordt achtereenvolgens gewassen met 2 maal 150 cm³ gedestilleerd water, 200 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, afgeschonken en met magnesiumsulfaat gedroogd. Het residu verkregen na concentratie onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 30°C, wordt 30 gefiltreerd over een silicakolom van (0,067-0,2 mm), (hoogte 40 cm, diameter 4 cm) waarbij men elueert met een 1/1 mengsel (vol) van cyclohexaan en ethylacetaat en fracties verzamelt van 125 cm³. Fracties 2-7 worden gecombineerd en onder verlaagde druk (30 mm kwik, 4 kPa) bij 30°C geconcentreerd, waarbij 9 g oranje-achtig schuim wordt verkregen dat in 35 hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm 2/1). Dit produkt wordt opgelost in 60 cm³ droog methyleenchloride. Na koeling tot -10°C wordt gedurende 5 min een oplossing van 2,25 g

85%'s metachloorperbenzoëzuur in 25 cm³ droog methyleenchloride toegevoegd. Na 30 min bij -10°C wordt het reactiemengsel gefiltreerd en het filtraat gewassen met 150 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing en 100 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing.

- 5 Het oplosmiddel wordt onder verlaagde druk (60 mm kwik; 8 kPa) bij 40°C verdampt en het residu gechromatografeerd over een kolom (hoogte 40 cm, diameter 6 cm) van silicagel (0,04-0,06 mm), waarbij men elueert met 4,5 liter van een mengsel van cyclohexaan en ethylacetaat (25/75 vol) onder een druk van 0,5 atmosfeer, waarbij fracties worden verzameld
- 10 van 120 cm³. De gecombineerde fracties 21-34 worden onder verlaagde druk (30 mm kwik, 4 kPa) bij 40°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 3,15 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm 70/30) als een crèmekleurige vaste stof.

- 15 Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3340, 1790, 1720, 1375, 1190, 1175, 1070, 1050, 550

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

a) E-isomeer

- 20 2,42 (s, 3H, CH₃-); 2,77 en 3,45 (2d, J = 18, 2H, -SOCH₂-); 3,50 (d, J = 12, 1H, NH); 3,52 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,84 (dd, J = 4 en 12, 1H, H in 7); 6,75 en 6,90 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-O-); 6,88 (s, 1H, -CO₂CH); 7,2-7,60 (aromatisch).

b) Z-isomeer

- 25 2,42 (s, 3H, -CH₃); 3,02 en 3,75 (2d, J = 18, 2H, -SOCH₂-); 3,49 (d, J = 4, 1H, H in 6); 3,50 (d, J = 12, 1H, >NH); 4,84 (dd, J = 4 en 12, 1H, H in 7); 6,23 en 6,31 (2d, J = 7, 2H, -CH=CH-O-); 6,85 (s, 1H, -CO₂CH); 7,2-7,60 (aromatisch).

- 30 Een oplossing van 23,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm), in 500 cm³ ethylacetaat wordt gedurende 90 min bij 25°C geroerd met 250 cm³ 1N chloorwaterstofzuur. De organische fase wordt afgeschonken, gewassen met 3 maal 250 cm³ gedestilleerd water, 100 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 250 cm³ van een half-verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en
- 35 onder verlaagde druk (40 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd.

Men verkrijgt 21 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 als een oranje-kleurig schuim.

8003024

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
2,99 (d, J = 9, 1H, >NH); 3,07 en 3,33 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,50 (AB, J = 14, 2H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$); 4,30 (d, J = 4, 1H, H in 6);
4,75 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,82 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);
5 7,20-7,60 (dicht, 25H, aromatisch); 9,46 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

Aan een oplossing van 21,8 g van een mengsel van 2-benzhydryl-oxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (40%) en het syn-isomeer octeen-3 (60%) in 120 cm^3 droog N,N-dimethylformamide, onder stikstof op 80°C verhit, wordt 10,8 cm^3
10 t.butoxy-bis-dimethylaminomethaan toegevoegd. Na 5 min bij 80°C wordt het reactiemengsel in 500 cm^3 ethylacetaat geschonken. Vervolgens wordt 250 cm^3 gedestilleerd water toegevoegd, het mengsel geroerd, de organische fase afgeschonken en 3 maal met 250 cm^3 gedestilleerd water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (40 mm
15 kwik) bij 40°C geconcentreerd. Onderzoek volgens dunnelaagchromatografie van het residu toont de aanwezigheid van onveranderd uitgangsproukt, dat opnieuw wordt opgelost in 100 cm^3 droog N,N-dimethylformamide, waarna de oplossing onder stikstof op 80°C wordt gebracht en gedurende 5 min op deze temperatuur wordt gehandhaafd na toevoeging van 6 cm^3
20 t.butoxy-bis-2-dimethylaminomethaan. Het reactiemengsel wordt vervolgens verdund met 500 cm^3 ethylacetaat en als boven beschreven behandeld. Men verkrijgt 24 g oranjekleurig schuim dat in hoofdzaak bestaat uit 2-benzhydryloxycarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm).

25 Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1445, 760, 705

NMR-protonenspectrum (CDCl_3 , 350 MHz, δ in dpm, J in Hz)
2,84 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,95 en 3,12 (2d, J = 16, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,36 (d, J = 10, 1H, $-\text{NH}-$); 3,98 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,41 (dd, J = 4
30 en 10, 1H, H in 7); 6,46 en 6,72 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,82 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,2-7,6 (dicht, 25H, aromatisch).

Het mengsel van 2-benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (40%) en het isomeer daarvan (60%) kan op de volgende wijze worden verkregen:

35 Een oplossing van 12,3 g difenyldiazomethaan in 200 cm^3 acetonitril wordt toegevoegd aan een suspensie van 28,8 g van een mengsel van 2-carboxy-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-

octeen-2 (40%) en het syn-isomeer octeen-3 daarvan (60%) in 500 cm³ acetonitril, waarna het reactiemengsel gedurende 2 uur bij 25°C wordt geroerd. Het oplosmiddel wordt onder verlaagde druk (40 mm kwik) bij 30°C verdampt en het olie-achtige residu opnieuw opgelost in 500 cm³ ethylacetaat. De oplossing wordt achtereenvolgens gewassen met 1N chloorwaterstofzuur (tot ontkleuring), daarna met 3 maal 100 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 100 cm³ water en 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, gedroogd en droog geconcentreerd, waarbij 35,4 g wordt verkregen van een mengsel van 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (40%) en het syn-isomeer octeen-3 daarvan (60%) als een crèmekleurig schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden in (cm⁻¹)
3340, 1765, 1730, 1620, 1590, 1490, 1445, 745, 700

NMR-protonenspectrum (CDCl₃, 350 MHz, τ in dpm, J in Hz)
1,73 (s, -CH₃ octeen-3); 2,04 (s, -CH₃ octeen-2); 3,05 en 3,30 (2d, AB, J = 18, -SCH₂- octeen-2); 4,20 (2d, J = 4, H in 6 octeen-2 en octeen-3); 4,60 (2dd, J = 4 en 10, H in 7 octeen-2 en octeen-3); 4,80 (s, H in 2 octeen-3); 5,75 (s, breed; H in 4 octeen-2); 6,78 (s, -CO₂CH(C₆H₅)₂ octeen-3); 6,89 (s, -CO₂CH(C₆H₅)₂ octeen-2); 7,2-7,50 (aromatisch).

Het 2-carboxy-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (40%) en het syn-isomeer daarvan octeen-3 (60%) kunnen op de volgende wijze worden verkregen:

Aan een suspensie van 42,8 g 7-amino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4,2,0]-octeen-2 in 250 cm³ droog N,N-dimethylformamide wordt 55,6 cm³ triëthylamine en vervolgens na koelen tot -20°C gedurende 2 uur een oplossing van 55,8 g chloortrifenylmethaan in 250 cm³ chloroform toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 24 uur bij 25°C geroerd en vervolgens in 400 cm³ 1N chloorwaterstofzuur geschonken. Na filtratie wordt de organische fase afgescheiden die onder verlaagde druk (40 mm kwik) bij 40°C tot de helft wordt geconcentreerd en opgenomen in 400 cm³ ethylacetaat. De waterfase wordt geëxtraheerd met 400 cm³ ethylacetaat en de gecombineerde organische fasen worden 2 maal gewassen met 250 cm³ 1N chloorwaterstofzuur, vervolgens geëxtraheerd met 4 maal 500 cm³ van een halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing. Deze gecombineerde waterfasen worden gewassen met 300 cm³ ethylacetaat, vervolgens met 12N chloorwaterstofzuur op pH 3 aangezuurd en geëxtraheerd met 2 maal 500 cm³ ethylacetaat. De samengevoegde organische oplossingen worden, na

8003024

wassen met 250 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (40 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd. Het residu wordt geconcentreerd met 250 cm³ isopropyloxyde. De vaste stof wordt uitgeperst, gewassen met 100 cm³ isopropyloxyde en gedroogd. Men verkrijgt 22,2 g van een mengsel van 2-carboxy-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (40%) en het octeen-3 isomeer daarvan (60%) in de vorm van een crème-kleurige vaste stof.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹):
10 3320, 3300, 2400, 1765, 1730, 1625, 1595, 1490, 1450, 750, 710

NMR-protonenspectrum (CDCl₃, 350 MHz, δ in ppm, J in Hz)
1,84 (s, -CH₃, octeen-3); 2,16 (s, -CH₃ octeen-2); 3,10 en 3,40 (2d, J = 10, -SCH₂ - octeen-2); 4,2 (2d, J = 4, H in 6 octeen-2 en octeen-3); 4,6 (2dd, J = 4 en 10, H in 7 octeen-2 en octeen-3); 4,73 (s, H in 2
15 octeen-3); 5,77 (s breed, H in 4 octeen-3); 7,2-7,5 (aromatisch).

Voorbeeld XII

Aan een oplossing van 2,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azo-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer in 50 cm³ dimethylformamide
20 gebracht op 80°C, wordt 0,91 bis(dimethylamino)ethoxymethaan toegevoegd. De oplossing wordt bruin-groen. De oplossing wordt gedurende 20 min op 80°C gehouden, vervolgens snel gekoeld en in 200 cm³ ethylacetaat geschonken en vervolgens nog 3 maal met 80 cm³ water en 1 maal met 50 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen. De ethylacetaat-
25 fase bevat het tussenprodukt 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (beschreven in voorbeeld XXII) in oplossing en kan rechtstreeks voor de volgende trap worden toegepast. Deze oplossing wordt bij 20°C gedurende een uur in aanwezigheid van
30 37,5 cm³ 1N chloorwaterstofzuur geroerd. De waterfase wordt afgescheiden, de organische fase gewassen met 20 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, en 20 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing. De organische fase wordt met magnesiumsulfaat gedroogd, in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik)
35 bij 40°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgelost in 10 cm³ droog pyridine. Aan de door middel van een ijsbad op 5°C gekoelde oplossing wordt 0,87 g tosylchloride toegevoegd, waarna men het reactiemengsel wederom op 20°C laat komen. Na 1/2 uur wordt het mengsel op

8003024

200 cm³ ijswater geschonken. Het gevormde neerslag wordt gefiltreerd, 2 maal gewassen met 20 cm³ water en vervolgens opgelost in 50 cm³ ethylacetaat. Deze oplossing wordt gewassen met 20 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 20 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 4°C droog geconcentreerd. Het residu dat 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) bevat, wordt opgelost in 13 cm³ methyleenchloride en de verkregen oplossing in een bad van ijs en methanol op -10°C gekoeld. Na 15 min wordt een oplossing van 0,226 g 85%'s m.chloorperbenzoëzuur in 10 cm³ methyleenchloride toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 30 min op een temperatuur tussen -10 en +5°C gehouden, waarna het 2 maal wordt gewassen met 20 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd en onder verlaagde druk (28 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd.

Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom (diameter 1,7 cm, hoogte 21 cm) die 26 g silicagel bevat. Men elueert met mengsels van ethylacetaat/-cyclohexaan: 120 : 240 : 200 : 120 cm³ (resp. 20-80; 30-70; 40-60; 60-40 (vol)) en verzamelt eluaatfracties van 20 cm³. Fracties 17-34 worden ingedampt en men isoleert 0,88 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-8-oxo-5-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm).

Voorbeeld XIII

Aan een oplossing tot -5°C gekoelde oplossing van 14,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(t.butoxycarbonyl D, α -fenylglycylamino)-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octenen-2 (of -3) (mengsel van E- en Z-vorm), in 120 cm³ methyleenchloride, wordt onder roeren druppelsgewijze gedurende 30 min een oplossing van 3,66 g m.chloorperbenzoëzuur in 30 cm³ methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 30 min bij 0°C geroerd en gewassen met 2 maal 250 cm³ van een 2%'s natriumbicarbonaatoplossing en 3 maal met 250 cm³ gedestilleerd water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik), bij 20°C droog geconcentreerd.

8003024

Het residu (15 g) wordt gefixeerd op 50 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) en het poeder aangebracht in een kolom van 250 g silica-gel Merck (0,05-0,2 mm) (hoogte kolom 30 cm, diameter 4,5 cm), geprepareerd met een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol). Men elueert achtereenvolgens met 1 liter van hetzelfde mengsel en 2 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol) en verzamelt fracties van 200 cm³.

Fracties 8-12 worden onder verlaagde druk droog geconcentreerd. Men verzamelt 8,9 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-(t.butoxycarbonyl D, α -fenylglycylamino)-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm).

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

E-vorm: 1,48 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,49 en 4,34 (2d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,93 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,37 (d, J = 8, >CHC₆H₅); 5,97 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,72 (d, J = 12, 1H, -CH=CHOSO₂-); 6,91 (s, 1H, -COOCH<); 8,38 (d, J = 8, 1H, -CONH-); 7,83 (d, J = 8, 2H, H ortho van tosyl).

Z-vorm: 2,40 (s, 3H, -CH₃); 3,62 en 3,85 (2d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,98 (d, J = 4, H in 6); 5,87 (dd, J = 4 en 9, H in 7); 6,14 (d, J = 6, 1H, -CH=CHOSO₂-); 6,64 (d, J = 6, 1H, =CHOSO₂-).

De 2-benzhydrykoxycarbonyl-7-(t.butoxycarbonyl D, α -fenylglycylamino)-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octenen-2 of -3, (mengsel van E- en Z-vorm) worden verkregen als beschreven in voorbeeld III.

25 Voorbeeld XIV

42 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) verkregen volgens voorbeeld I, wordt gehydrolyseerd in een mengsel van 770 cm³ tetrahydrofuran, 391 cm³ gedestilleerd water en 39,1 cm³ zuiver mierzuur volgens de werkwijze van voorbeeld I. Men verkrijgt 39,1 g oranjebruin schuim, dat opnieuw werd opgelost in 385 cm³ pyridine. Aan op -10°C gekoelde oplossing wordt druppelsgewijze gedurende 15 min 6,04 cm³ acetylchloride toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 30 min bij -10°C en vervolgens 2 1/2 uur bij een temperatuur tussen -10 en 20°C geroerd, vervolgens in 3 liter van een mengsel van ijs en water geschonken. Het neerslag wordt uitgeperst, 2 maal gewassen met 1 liter gedestilleerd water en vervolgens opnieuw opgelost in 1050 cm³

methyleenchloride. De organische oplossing wordt gewassen met 1 liter gedestilleerd water en 2 maal met 200 cm³ 1N chloorwaterstofzuur, vervolgens met magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. De oplossing wordt gedeeltelijk geconcentreerd onder verlaagde druk (20 mm kwik bij 30°C) tot een rest volume van 700 cm³. Het mengsel wordt gekoeld tot -10°C en druppelsgewijze gedurende 20 min een oplossing van 12,8 g m.chloorperbenzoëzuur in 380 cm³ droog methyleenchloride toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 40 min bij 0°C geroerd en gewassen met 2 maal 200 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 250 cm³ gedestilleerd water. Na droging van de oplossing met magnesiumsulfaat en filtratie wordt het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verdampt. Men verkrijgt 41,3 g kastanjekleurig schuim, dat wordt gefixeerd op 200 g silica Merck (0,05-0,2 mm) en aangebracht in een kolom (diameter 5 cm) voorzien van 400 g silica Merck (0,05-0,2 mm) in een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 70-30 (vol). Men elueert met 1,7 liter van genoemd mengsel en verzamelt fracties van 300 cm³. Fracties 21-29 worden droog geconcentreerd, het residu (13,2 g) aangewreven met 100 cm³ isopropyloxyde en de vaste stof uitgeperst en gerekristalliseerd in 50 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 70-30 (vol). Men verkrijgt 7,8 g 3-(2-acetoxylvinyl)-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo(4.2.0)-octeen-2 (E-vorm) in de vorm van witte kristallen.

F = 210°C.

Rf = 0,38; chromatoplaat van silicagel; eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 5050 (vol)

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,15 (s, 3H, CH₃COO-); 3,24 en 3,96 (2d, J = 19, 2H, -S(O)CH₂-); 4,53 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,72 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 5,74 (d, J = 9, 1H, >NH); 6,94 (s, 1H, -COOCH); 7,30 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OCO-); 7,60 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OCO-).

Men elueert vervolgens van de fracties 30-56 7,5 g van een mengsel van 3-(2-acetoxylvinyl)-2-benzhydryloxy-carbonyl-t.-7-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E- en Z-vorm).

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
van het Z-isomeer neemt men o.a. de volgende signalen waar:
2,14 (s, 3H, CH₃COO-); 3,41 en 4,30 (2 d, J = 21, 2H, -S(O)CH₂-);
6,95 (d, J = 10, 1H, -CH=CHOCO-); 7,58 (d, J = 10, 1H, -CH=CHOCO-).

8003024

Voorbeeld XV

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 1,65 g 2-benzhydryl-oxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, in 8 cm^3 methyleenchloride, wordt druppelsgewijze onder roeren gedurende 10 min een oplossing van 0,63 g 85%'s m.chloorperbenzoëzuur in 8 cm^3 methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende een uur tussen -10 en -15°C geroerd, waarna het wordt opgenomen in 50 cm^3 methyleenchloride, gewassen met 2 maal 50 cm^3 van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 50 cm^3 van een verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van silicagel Merck (0,04-0,6) (diameterkolom 1,5 cm, hoogte 15 cm). Men elueert met 0,5 liter van een mengsel van methyleenchloride-ethylacetaat 95-5 (vol) onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 20 cm^3 . Fracties 5-10 worden bij 20°C onder 20 mm kwik droog geconcentreerd en men verzamelt 0,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, in de vorm van een geel poeder.

Infraroodspectrum KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3420, 1795, 1725, 1640, 1500, 1460, 1395, 1370, 1160, 1050, 940, 760, 750, 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm. J in Hz)
1,29 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,24 en 3,95 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,45 (s, 2H, $-\text{OCOCH}_2-$); 4,23 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 4,55 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,83 (dd, J = 4 en 9, 1H H in 7); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$); 7,61 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

Voorbeeld XVI

Aan een op -10°C gekoelde oplossing van 1,6 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)vinyl-oxyminoaceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octenen-2 en -3, syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vormen, in 5 cm^3 methyleenchloride, wordt druppelsgewijze gedurende 10 min een oplossing van 0,33 g 85%'s m.chloorperbenzoëzuur in 7 cm^3 methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende een uur bij -10°C geroerd, verdund met 30 cm^3 methyleenchloride, gewassen met 2 maal 50 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en

50 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van 20 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameterkolom 1 cm, hoogte 10 cm).

- 5 Men elueert met 500 cm³ methyleenchloride, 1 liter van een mengsel van methyleenchloride-ethylacetaat 97-3 (vol) en 1,5 liter van een mengsel van 95-5 (vol) en verzamelt fracties van 25 cm³. Fracties 14-24 worden onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog gedampt. Men verzamelt 0,45 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-
- 10 [2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070, 1050, 1000, 945, 740, 700

- 15 NMR-protonenspectrum (350 MHz; CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,19 en 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂);
4,27 (dd, J = 2 en 6, 1H, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{H} \end{matrix}$); 4,62 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,76 (dd, J = 2 en 13, 1H, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{H} \end{matrix}$); 6,20 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H van het thiazool); 6,90 (s, 1H, -COOCH₂); 6,92 en 7,10 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-); 7,05 (dd, J = 6 en 13, 1H, =NOCH=); 7,73 (d, J = 8, 2H, H ortho van de groep -OSO₂-).

Voorbeeld XVII

- Aan een oplossing van 35°C van 6,1 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, in 75 cm³ acetonitril, wordt druppelsgewijze
- 25 gedurende 25 min een oplossing van 3,49 g p.tolueensulfonzuurhydraat in 25 cm³ acetonitril toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 45 min bij 35°C geroerd en in 500 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing geschonken. Na 30 min roercontact wordt het mengsel met 500 cm³ ethylacetaat geëxtraheerd, de organische fase gewassen met 100 cm³ water, met
- 30 natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik droog geconcentreerd. Men verzamelt 4,7 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm van een helderbruin schuim.

- Rf = 0,18 [chromatoplaat van silicagel, cyclohexaan-ethylacetaat
35 50-50 (vol)].

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, kan

8003024

worden bereid als beschreven in voorbeeld XXX.

Voorbeeld XVIII

Een oplossing van 4,06 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
5 [4.2.0]-octeen-2 (mengsel van de E- en Z-vorm) (verkregen als beschreven in voorbeeld X) in 150 cm³ acetonitril wordt gedurende 16 uur bij 20°C geroerd met 2,28 g.tolueensulfonzuurmonohydraat. Het mengsel wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C geconcentreerd tot een volume van 10 cm³, verdund met 150 cm³ ethylacetaat, gewassen met 100 cm³ 2%'s
10 natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 150 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 3,5 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4,2,0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm) als een ruwe bruine
15 vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1170, 1180, 1070, 745, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)

2,43 (s, 3H, -CH₃); 3,12 en 3,75 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,36 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,74 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,87 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 6,90 (s, 1H, -COOCH₃); 6,99 (d, J = 12, 1H, =CH-OSO₂-); 7,40 en 7,71 (2 d, J = 9, -C₆H₄-).

Voorbeeld XIX

Een oplossing van 54,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
25 [4.2.0]-octeen-2, E-vorm, (zoals beschreven in voorbeeld X) en 30,4 g gehydrateerd p.tolueensulfonzuur in 1,4 liter acetonitril wordt gedurende 2 uur bij 35°C geroerd. Het mengsel wordt bij 30°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd, opgenomen in 1 liter ethylacetaat, gewassen met 2 maal 500 cm³ halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 500 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven in 200 cm³ ether. Men verkrijgt
30 28,13 g 2-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm als een helder bruin
35 poeder.

Rf = 0,32 chromatoplaat van silicagel [methyleenmethanolchloride 85-15 (vol)].

8003024

Voorbeeld XX

Aan een oplossing van 81,45 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z-vorm, wordt gedurende 25 min bij 35°C onder roeren
5 een oplossing van 45,65 g gehydrateerd p.tolueensulfonzuur in 300 cm³ acetonitril toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 40 min bij 40°C geroerd en in een oplossing van 40,3 g natriumbicarbonaat in 7 liter water geschonken. Het mengsel wordt gedurende 30 min bij 20°C geroerd, gefiltreerd en de verkregen gele vaste stof aan de lucht gedroogd. Men verzamelt 64 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z-vorm.
10

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3420, 1780, 1730, 1600, 1495, 1455, 1380, 1195, 1180, 1005.

Voorbeeld XXI

15 Een mengsel van 1,65 g 3-(acetoxyvinyl)-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4,2,0]-octeen-2 (E-vorm) (verkregen als beschreven in voorbeeld V), 1,14 g p.tolueensulfonzuur-monohydraat en 50 cm³ acetonitril wordt gedurende 16 uur bij 20°C geroerd. Het mengsel wordt opgenomen in 50 cm³ 5%'s natriumbicarbonaatoplossing,
20 geëxtraheerd met 50 cm³ ethylacetaat, de organische fase afgescheiden en met 2 maal 20 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen, met natriumsulfaat gedroogd, en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 1,26 g 3-(2-acetoxyvinyl)-7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
25 (E-vorm), als ruwe rode olie.

Rf = 0,62 [chromatoplaat van silicagel, oplossing: ethylacetaat].

Voorbeeld XXII

Aan een tot +4°C afgekoelde oplossing van 7,97 g syn-2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl) azijnzuur in 100 cm³ methyleenchloride wordt onder roeren 1,85 g dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd.
30 Men roert gedurende 40 min bij 4°C en daarna 30 min bij 20°C en filtreert de oplossing.

Aan de gefiltreerde oplossing, afgekoeld tot -30°C, wordt snel een oplossing toegevoegd van 3,47 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4,2,0]-octeen-2
35 (mengsel van E- en Z-vorm) verkregen als eeder beschreven in voorbeeld XIX, in 30 cm³ methyleenchloride waaraan 0,84 cm³ triëthylamine was

toegevoegd. Het koelbad wordt weggenomen zodra de toevoeging is voltooid en men roert 1 uur en 50 min bij 20°C. Het reactiemengsel wordt bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd en opgenomen in 250 cm³ ethylacetaat. De organische fase wordt gewassen met 3 maal 100 cm³ water, 100 cm³ chloorwaterstofzuur, 0,05N, 100 cm³ van een 1%^s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal met 100 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing, gedroogd met natriumsulfaat, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik bij 20°C) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 20 cm³ ethylacetaat, men voegt 20 cm³ cyclohexaan toe, filtreert en chromatografeert de oplossing over een kolom van 300 g silicagel Merck (0,04-0,06 mm) (kolom diameter 6 cm, hoogte 30 cm). Men elueert met 4 liter van een cyclohexaan-ethylacetaat 40-60 (vol) mengsel onder een druk van 40 kPa, waarbij fracties van 125 cm³ worden verzameld. Fracties 6-25 worden onder verlaagde druk geconcentreerd (20 mm kwik bij 20°C); men verzamelt 4,8 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vormen) in de vorm van een crèmekleurig schuim.

Door een tweede chromatografie uit te voeren identiek aan de voorgaande worden uit de fracties 12-16 1,21 g Z-isomeer in de fracties 22-24 1,49 g E-isomeer afgescheiden; fracties 17-21 bevatten 0,8 g van het E- en Z-mengsel.

Z-isomeer:

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
2,03 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃); 3,36 en 4,07 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 4,52 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,16 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H, -CH=CH-); 6,86 (s, 1H, >CHOCO-); 6,71 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 7,75 (d, J = 9, 2H, H ortho van het tosyl).

E-isomeer:

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050, 755, 735

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
2,45 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃); 3,19 en 3,77 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, -OCH₃); 4,6 (d, J = 4, H in 6); 6,18 (dd, J = 4 en 9, H in 7);

8003024

6,72 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,93 (d, J = 12, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,11 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{OSO}_2-$); 6,90 (s, 2H, $-\text{COOCH}$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H ortho van het tosyl).

Voorbeeld XXIII

5 Men lost 55 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z-vorm op in 650 cm³ methyleenchloride, en voegt 45,9 g 2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)azijnzuur, men koelt af tot 5°C en voegt toe, gedurende 15 min druppelsgewijze een oplossing van 20,3 g N,N'-dicyclohexyl-
10 carbodiimide in 150 cm³ methyleenchloride toe. Men laat de oplossing opwarmen tot 20°C en roert gedurende 31 min, concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik, neemt het mengsel op in 500 cm³ ethylacetaat filtreert, wast met 100 cm³ water, 500 cm³ chloorwaterstofzuur N/10 en 500 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, droogt met
15 natriumsulfaat, filtreert en concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik. Het produkt wordt gefixeerd op 100 g silicagel Merck (0,06-0,2) en gechromatografeerd over een kolom van 1 kg gel silica Merck (0,06-0,2) (diameter van de kolom 6 cm, hoogte 90 cm). Men elueert met cyclohexaan-ethylacetaatmengsels: 10 liter 70-30, 8 liter 60-40, 8 liter
20 50-50 (vol), waarbij fracties van 1 liter worden verzameld. Men dampst fracties 13-19 droog en verzamelt 49 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, Z-vorm, in de vorm van een oranjekleurig poeder.
25 Rf = 0,35 g [chromatoplaat van silicagel, eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)].

Voorbeeld XXIV

Aan een tot -10°C afgekoelde oplossing van 1,56 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-
30 bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm) in 40 cm³ methyleenchloride, voegt men 0,272 g triëthylamine en daarna 0,433 g 2-thiënylacetaatchloride toe en neemt het koelbad weg. Men roert nog gedurende 2 uur bij 20°C, wast het mengsel achtereenvolgens met 40 cm³ van een 5%'s natriumbicarbonaatoplossing, 40 cm³ chloorwaterstofzuur 1N en
35 40 cm³ water, droogt met natriumsulfaat, filtreert en dampst bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) in. Men lost het residu op in 30 cm³ van een cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) mengsel en chromatografeert

de oplossing over een kolom van 200 g silicagel Merck (0,04-0,6 mm) (diameter van de kolom 5 cm, hoogte 28 cm). Men elueert met 3 liter van een cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) mengsel onder een druk van 40 kPa, waarbij fracties van 60 cm³ worden verzameld.

5 Fracties 9-15 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog gedampt. Men verzamelt 0,60 g 2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxyde-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z-vorm.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
10 3400, 1805, 1725, 1685, 1510, 1500, 1450, 1380, 1195, 1180, 1060, 610.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
2,4 (s, 3H, -CH₃); 3,67 en 3,92 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 3,83 en 3,92 (2d, J = 16, 2H, -CH₂CO-); 4,95 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,16 (d, J = 7, 1H, -CH=CHOSO₂-); 6,65 (d, 15 J = 7, 1H, =CHOSO₂-); 6,86 (s, 1H, >CHOCO-); 6,96 (mt, 2H, H in 3 en 4 van het thiofeen); 7,83 (d, J = 8, 2H, H ortho van het tosyl); 8,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Fracties 16-32 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C ingedampt. Men verzamelt 0,8 g van de E-vorm van hetzelfde produkt.

20 Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3310, 1795, 1710, 1670, 1540, 1500, 1450, 1375, 1195, 1180, 1075, 745, 700, 615, 550.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
2,43 (s, 3H, -CH₃); 3,54 en 4,36 (2d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,83 en 3,92 25 (2d, J = 14, 2H, -CH₂CO-); 4,96 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,72 (d, J = 13, 1H, -CH=CHOSO₂-); 6,91 (s, 1H, -COOCH₃); 6,97 (mt, 2H, H in 3 en 4 van het thiofeen); 7,37 (d, 1H H in 5 van het thiofeen); 7,48 (d, J = 8, 2H, H van het tosyl); 7,84 (d, J = 8, 2H, H ortho van het tosyl); 8,53 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

30 Voorbeeld XXV

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 2,3 g 3-(2-acetoxyvinyl)-7-amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) in ruwe vorm in 40 cm³ methyleenchloride dat 0,71 cm³ triëthylamine bevat, voegt men in één keer 0,63 cm³ 2-thiënylacetylchloride toe. Men roert 30 min bij 0°C, verdunt het mengsel met 100 cm³ methyleenchloride, wast met 20 cm³ water, 20 cm³ van een 5%'s natriumbicarbonaatoplossing, 20 cm³ 1N chloorwaterstofzuur en 40 cm³ water,

droogt met natriumsulfaat en dampt droog onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C.

Het produkt wordt opgelost in 20 cm³ van een cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) mengsel en de oplossing over een kolom van 50 g
5 silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter van de kolom: 2,5 cm, hoogte 43 cm) gechromatografeerd. Men elueert met 700 cm³ van hetzelfde oplosmiddelmengsel waarbij fracties van 30 cm³ worden verzameld. Fracties 6-7 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 1,60 g van een crèmekleurig schuim.

10 Men lost het produkt in hete toestand op in 2 cm³ ethylacetaat, verdunt met 2 cm³ cyclohexaan en laat uitkristalliseren. Na filtratie en drogen verkrijgt men 0,59 g 3-(2-acetoxifynyl)-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-2-thiënyl-acetamido)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, (E-vorm). F. Inst. (Kofler) = 180°C.

15 Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹):
3400, 3340, 1780, 1760, 1715, 1680, 1630, 1505, 1370, 1195

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
2,15 (s, 3H, -OCOCH₃); 3,45 (s, 2H, -SCH₂-; 3,85 (s, 2H, -CH₂CO-);
5 (d, J = 5, 1H, H in 6); 5,83 (dd, J = 9 en 5, 1H, H in 7); 6,43 (d,
20 J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H, (C₆H₅)₂ CH-); 6,95-7,05 (mt, 2H, H in 3 en 4 van het thiofeen); 7 (d, J = 13, -CH=CH-O-); 7,59 (, J = 13, =CH-O-).

Voorbeeld XXVI

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 4,7 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-oc-
25 teen-2, E-vorm en 2,8 g natriumbicarbonaat, voegt men binnen 7 min een oplossing van 2 g 4-broom-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchloride, syn-vorm, in 10 cm³ aceton toe. Men roert gedurende een uur bij -10°C en concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa). Men verkrijgt 11 g van 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-broom-2-methoxyimino-3-oxo-butyryl-
30 amino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een ruw produkt.

Een oplossing van 5 g van het ruwe produkt als eerder verkregen in 25 cm³ tetrahydrofuran wordt gedurende 5 min bij 20°C geschonken in een oplossing van 0,5 g thioureum, 50 cm³ water en 25 cm³ ethanol. Men
35 roert gedurende 30 min bij 20°C en concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa). Het residu wordt opgenomen in 150 cm³ ethylacetaat en 50 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, afgeschonken,

de organische fase gewassen met 2 maal 100 cm³ water en 100 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, gedroogd met natriumsulfaat, gefiltreerd en droog geconcentreerd bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa). Het verkregen produkt wordt gechromatografeerd over een kolom van 120 g silicagel Merck (0,04-0,06) (diameter van de kolom 4 cm, hoogte 20 cm)..
5 Men elueert met 2 liter van een cyclohexaan-ethylacetaat 30-70 (vol) mengsel onder een druk van 40 kPa, waarbij fracties van 50 cm³ worden verzameld. Fracties 16-38 worden bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd en men verzamelt 0,75 g 7-[-2-(2-amino-4-thiazolyl)-
10 2-methoxyimino-aceetamido]-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxy-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een crèmekleurige vaste stof.

Het 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 E-vorm, kan worden bereid als be-
15 schreven in voorbeeld XVII.

Het 4-broom-2-methoxyimino-3-oxobutyrylchloride, syn-isomeer, kan worden bereid op de volgende wijze:

Aan een oplossing van 4,08 g 2-methoxyimino-3-oxoboterzuur waarbij 20°C 2 druppels dimethylformamide en vervolgens druppelsgewijze gedurende 15 min 2 cm³ oxalylchloride opgelost in 5 cm³ diëthylether toegevoegd.
20 Men roert gedurende 1 uur bij 20°C, voegt men een druppel dimethylformamide toe en zet de reactie 15 min voort. Men concentreert droog met 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa), neemt twee keer op in 30 cm³ petroleum-ether, waarbij elke keer het oplosmiddel bij 20°C onder 20 mm kwik
25 (2,7 kPa) wordt verdampt. Het aldus verkregen 2-methoxyimino-3-oxobutanoylchloride, syn-isomeer, wordt opgelost in 50 cm³ methyleenchloride, men voegt aan deze oplossing bij 20°C 0,2 cm³ HClO 5,4 N en 1,14 cm³ broom toe. Men roert gedurende 20 uur bij 20°C, concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) en verkrijgt 5,42 g van een bruine olie
30 die in hoofdzaak is samengesteld uit 4-broom-2-methoxyimino-3-oxobutyrylchloride, syn-isomeer.

NMR-protonenspectrum (60 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
4,25 (s, 3H, -OCH₃); 4,34 (s, 2H, -CH₂-).

Het 2-methoxyimino-3-oxo-boterzuur, syn-isomeer, kan op de vol-
35 gende wijze worden bereid:

Men verhit onder terugloop gedurende 15 uur een mengsel van 52 g 2-methoxyimino-3-oxo-ethylbutyraat, syn-isomeer, 300 cm³ ethanol in

330 cm³ natronloog 1N. Men concentreert de ethanol bij 20°C onder een druk van 20 mm kwik (2,7 kPa) en extraheert met 150 cm³ methyleenchloride. De waterfase wordt met 1 g kool behandeld, gefiltreerd, verzadigd met natriumchloride, gekoeld tot 4°C en aangezuurd tot pH = 2 met chloorwaterstofzuur 2N in aanwezigheid van 200 cm³ methyleenchloride. De waterfase wordt opnieuw geëxtraheerd met 2 maal 100 cm³ van hetzelfde oplosmiddel en daarna met 6 maal 200 cm³ ethylacetaat. De organische fasen worden gedroogd met natriumsulfaat en afzonderlijk droog geconcentreerd bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa). De residu's worden verzameld en onder zeer sterke roering gedurende 4 uur met 80 cm³ diisopropyloxyde behandeld. De verkregen kristallen worden uitgeperst en gedroogd, men verkrijgt aldus 8,9 g 2-methoxyimino-3-oxoboterzuur, syn-isomeer.

Infraroodspectrum (CHCl₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035.

15 NMR-protonenspectrum (60 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
2,49 (s, 3H, CH₃CO-); 4,18 (s, 3H, -OCH₃); 11,2 (s, 1H, -COOH).

Het 2-methoxyimino-3-oxo-ethylbutyraat, syn-isomeer, wordt bereid volgens R. Bucourt et coll., Tetrahedron Letters 34, 2233 (1978).

Voorbeeld XXVII

20 3 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) wordt opgelost in 30 cm³ methyleenchloride, men voegt 1,2 cm³ N,N-dimethylacetamide toe. De oplossing wordt gebracht onder een droge stikstofatmosfeer, afgekoeld tot 25 -10°C en behandeld met 0,9 g fosfortrichloride. Het reactiemengsel wordt gedurende 90 min geroerd bij een temperatuur tussen -10 en -5°C en daarna verdund met 250 cm³ ethylacetaat en gewassen met 150 cm³ van een verzadigd waterig natriumbicarbonaatoplossing en met 2 maal 100 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing. Na drogen met magnesiumsulfaat en 30 filtratie wordt de organische oplossing droog geconcentreerd onder een verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C; het residu wordt opgenomen in 20 cm³ methyleenchloride, de oplossing gechromatografeerd over een kolom (hoogte 25 cm, diameter 5 cm) die 240 g silica bevat (0,04-0,063). Men elueert met 2 liter van een cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol) mengsel en verzamelt fracties van 100 cm³. Fracties 8-13 worden onder verlaagde druk 35 (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 1,7 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-

8003024

acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4,2,0]-
octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm).

Rf = 0,52; chromatoplaat van silicagel; eluent cyclohexaan-
ethylacetaat 50-50 (vol).

5 Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3400, 1790 1725, 1685, 1520, 1375, 1190, 1180, 1075, 1050, 755, 740.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
2,42 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ tosyl); 3,33 en 3,42 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,07
(s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,03 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,87 (dd, J = 4 en 9, 1H,
10 H in 7); 6,71 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,87 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$);
6,87 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,0 (s breed, 1H, $-\text{NH}$ -thiazool);
7,78 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-
15 bicyclo[4.2.0]-octeen-2, (syn-isomeer, E-vorm) kan worden bereid volgens
de methode beschreven in voorbeeld XXIII.

Voorbeeld XXVIII

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 0,58 g 2-benzhydryloxy-
carbonyl-8-oxo-5-oxyde-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-
20 thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) in 10 cm^3 methyleenchloride
en $0,328\text{ cm}^3$ dimethylacetamide voegt men $0,144\text{ cm}^3$ fosfortrichloride
toe en roert gedurende 50 min bij dezelfde temperatuur. Men wrijft aan
in 150 cm^3 ethylacetaat, wast met 2 maal 80 cm^3 van een 2%'s natrium-
bicarbonaatoplossing en met 2 maal 80 cm^3 van een halfverzadigde natrium-
25 chloride-oplossing, droogt met natriumsulfaat en dampst droog onder ver-
laagde druk (20 mm kwik) bij 20°C . Het residu wordt in oplossing ge-
bracht in $3,5\text{ cm}^3$ van een cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol) mengsel
en gechromatografeerd over een kolom van 25 g silicagel Merck
(0,05-0,2 mm) (diameter van de kolom 2,5 cm, hoogte 20 cm). Men elueert
30 met 200 cm^3 van het voorafgaande mengsel: een eerste fractie van 50 cm^3
wordt verwijderd; de volgende fractie van 150 cm^3 wordt onder verlaagde
druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 0,42 g
2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxy-
vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) in de vorm van een
35 crèmekleurig schuim.

Rf = 0,72; chromatoplaat van silicagel; oplosmiddel: cyclohexaan-
ethylacetaat 1-4 (volume).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-7-(2-thiënylaceet-amido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) kan worden bereid volgens de methode beschreven in voorbeeld XXIV.

Voorbeeld XXIX

5 Men verkrijgt te werk gaande als in voorbeeld XXVIII maar uitgaande van 0,78 g van de E-vorm van 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, na filtratie over silicagel, 0,60 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
10 [4.2.0]-octeen-2 E-vorm als een crèmekleurig poeder.

Rf = 0,70; chromatoplaat van silicagel; oplosmiddel; cyclohexaan-ethylacetaat 1-4 (vol).

De E-vorm van 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
15 kan worden verkregen volgens de methode beschreven in voorbeeld XXIV.

Voorbeeld XXX

Men reduceert als beschreven in voorbeeld XXVIII 7,1 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm opgelost in 75 cm³ methyleen-
20 chloride en 4,62 cm³ dimethylacetamide met 2,03 cm³ fosfortrichloride. Men chromatografeer over silicagel [eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)] en verzamelt 6,1 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm.

25 Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3425, 1780, 1720, 1505, 1370, 1190, 1180, 1075, 760

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,50 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,42 (s, 3H, -CH₃); 3,35 en 3,42 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,92 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,59 (dd, J = 5 en 9, 1H, 30 H in 7); 6,84 (d, J = 12, 1H, -CH=CHS-); 6,88 (s, 1H, -COOCH₂-); 6,90 (d, J = 12, 1H, =CHS-).

Voorbeeld XXXI

1,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
35 [4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) wordt opgelost in een mengsel van 30 cm³ mierzuur en 10 cm³ gedestilleerd water. De oplossing wordt gedurende 30 min op 50°C verwarmd. Na koeling wordt het neerslag gefiltreerd

en het filtraat bij verlaagde druk (10 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven met 50 cm³ diëthylether. Het vastgeworden produkt wordt gefiltreerd, 2 maal met 25 cm³ diëthylether gewassen en onder verlaagde druk (5 mm kwik) bij 25°C gedroogd.

5 Men verkrijgt 0,75 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) als solvaat met mierzuur.

Rf = 0,57; chromatoplaat van silicagel; eluent: Mengsel van ethylacetaat-aceton-water-azijnzuur 50 - 20 - 10 - 10 (vol).

10

IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 3340, 3000, 2820, 2200, 1775, 1720, 1670, 1630, 1370, 1190, 1165, 1070.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

15 2,42 (s, 3H, -CH₃ tosyl); 3,55 en 3,78 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, -OCH₃); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,65 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 6,73 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 7,18 (s breed, -NH₃⁺); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

20 Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) kan worden verkregen volgens de methode van voorbeeld XXVII.

Voorbeeld XXXII

25 Een mengsel van 0,35 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, 10 cm³ mierzuur en 3 cm³ water wordt gedurende 30 min bij 50°C geroerd. Vervolgens wordt 8 cm³ water toegevoegd en het mengsel gefiltreerd en onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. Het residu wordt 2 maal op-
30 genomen in 20 cm³ ethanol en elke keer bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. De verkregen vaste stof wordt aangewreven met 20 cm³ diëthylether. Men verzamelt na filtratie en droging 0,12 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3360, 3200, 3100, 2000, 1770, 1670, 1630, 1530, 1370, 1190, 1175, 1070, 1045, 925, 810.

8003024

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)
2,45 (s, 3H, $-CH_3$); 3,58 en 3,80 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,88 (s, 3H, $-OCH_3$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
6,68 en 7,20 (2d, J = 12, 2H, $-CH=CH-$); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool);
5 7,20 (s, 2H, $-NH_2$); 7,51 en 7,88 (2d, J = 8, 4H, tosylgroep); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$).

Voorbeeld XXXIII

Een mengsel van 0,494 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-
10 thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, 20 cm³ aceton en 10 mg p.tolueensulfonzuur, hydraat, wordt gedurende 20 uur onder terugloop verhit. Vervolgens wordt het mengsel onder 20 mm kwik bij 20°C droog geconcentreerd, opgenomen in 30 cm³ ethylacetaat en 20 cm³ 5%'s natriumbicarbonaatoplossing, afgeschonken, de organische fase met
15 natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van 50 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameterkolom 3 cm, hoogte 27 cm). Men elueert met 0,4 liter ethylacetaat en verzamelt fracties van 20 cm³. Fracties 8-10 bestaan uit een mengsel van het uitgangsprodukt en het
20 verwachte produkt, fracties 11-17 worden onder 20 mm kwik bij 20°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 0,15 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een crèmekleurige vaste stof.

25 Infraroodspectrum ($CHBr_3$), karakteristieke banden (cm^{-1})
3480, 3390, 3340, 3210, 1780, 1725, 1680, 1620, 1600, 1530, 1495, 1455, 1445, 1360, 1190, 1180, 1075, 1050, 925, 810, 760.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)
2,43 (s, 3H, $-CH_3$); 3,61 en 3,85 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,86 (s, 3H, $-OCH_3$); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
30 6,54 en 7,38 (2d, J = 12, 2H, $-CH=CH-$); 5,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,88 (s, 1H, $-COOCH_2-$); 7,20 (s, 2H, $-NH_2$); 7,50 en 7,84 (2d, J = 8, 4H, tosylgroep); 9,62 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$).

Voorbeeld XXXIV

35 0,42 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) en 10 cm³ trifluorazijnzuur worden gedurende 30 min bij 4°C met elkaar in aanraking

gebracht. Het mengsel wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog gedampt. Het residu wordt opgenomen in 150 cm³ 1%'s natriumbicarbonaatoplossing en gewassen met 150 cm³ ethylacetaat. De waterfase wordt in contact gebracht met 150 cm³ ethylacetaat en onder roeren aangezuurd met een oplossing van 1N chloorwaterstofzuur (zodanig dat een pH van ongeveer 2 wordt bereikt).

Het mengsel wordt afgeschonken, de ethylacetaatfase gewassen met 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) met 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven in 20 cm³ diëthylether en men verkrijgt na filtratie en droging 90 mg 2-carboxy-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-2-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) als een crèmekleurig poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 2700, 2200, 1775, 1715, 1670, 1520, 1375, 1190, 1180, 815, 760, 550.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
men neemt in het bijzonder de volgende signalen waar:
6,12 (d, J = 7, -CH=CHOSO₂-) en 6,62 (d, J = 7, =CHOSO₂-).

Voorbeeld XXXV

Wanneer men te werk gaat volgens voorbeeld XXXIV maar uitgaat van 600 mg 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) verkrijgt men 70 mg 2-carboxy-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) als een crèmekleurig poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 2700, 2200, 1775, 1715, 1675, 1525, 1370, 1190, 1180, 815, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
men neemt de volgende hoofdsignalen waar:
2,43 (s, 3H, -CH₃); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,65 (d, J = 9, 1H, -CH=CH=CH OSO₂-); 7,17 (d, J = 9, =CHOSO₂-).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) kan worden verkregen volgens de methode beschreven in voorbeeld XXIX.

Voorbeeld XXXVI

Een oplossing van 0,78 g 3-(2-acetoxyvinyl)-2-benzhydryloxy-carbo-

nyl-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) in 8 cm³ trifluorazijnzuur en 0,8 cm³ anisool wordt gedurende 2 uur bij +4°C geroerd. Het mengsel wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd, het residu aangewreven met 20 cm³ diëthylether, gefiltreerd en gedroogd. Men verkrijgt 0,48 g ruwe kastanjekleurige vaste stof.

De zuivering van het produkt wordt gerealiseerd door het op te lossen in 200 cm³ van een 1%'s natriumbicarbonaatoplossing, waarna het met 2 maal 20 cm³ diëthylether wordt gewassen, met 1N chloorwaterstof-10 zuur aangezuurd tot pH 2 en geëxtraheerd met 3 maal 15 cm³ ethylacetaat. De organische fase wordt afgescheiden, gedroogd met natriumsulfaat en vervolgens onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 0,18 g 3-(2-acetoxylvinyl)-2-carboxy-8-oxo-7-(2-thiënylaceetamido)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) als 15 een crèmekleurig poeder.

Infrarood-spectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3320, 1775, 1760, 1670, 1640, 1530, 1370, 1200, 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
2,18 (s, 3H, -COCH₃); 3,65 en 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 5,12 (d, 20 J = 4, 1H, H in 6); 5,66 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,33 (d, J = 4, H in 5 van het thiofeen); 6,81 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-O-); 6,94 (mt, 2H, H in 3 en 4 van het thiofeen); 7,68 (d, J = 13, 1H, =CH-O-); 9,12 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Het uitgangsprодукt wordt bereid volgens voorbeeld XXV.

25 B/ De produkten beschreven in de hierna volgende voorbeelden kunnen worden toegepast ter bereiding van de produkten volgens de uitvinding.

Voorbeeld XXXVII

Wanneer men uitgaat van 66 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-(D-α-t.butoxycarbonylaminofenylacetamido)-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-30 1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 E-vorm en te werk gaat volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld IV verkrijgt men 57,9 g van een bruin schuim waarvan de eigenschappen identiek zijn aan die van 2-benzhydryloxycarbonyl-7-(D-α-t.butoxycarbonylaminofenylacetamido)-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, verkregen in voorbeeld III.

35 Voorbeeld XXXVIII

Wanneer men uitgaat van 1 g 3-(2-dimethylaminovinyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-

octeen-2 (E-vorm), in ruwe vorm, en te werk gaat volgens voorbeeld I, verkrijgt men 0,74 g oranjekleurig schuim dat in hoofdzaak bestaat uit 2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-3-(2-oxo-ethyl)-7-fenoxyaceetamido-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

- 5 Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3400 cm^{-1} -NH- en -OH (enolvorm); 2730 cm^{-1} =C-H van het aldehyde;
1780 cm^{-1} carbonyl van het β -lactam; 1720 cm^{-1} carbonylen van geconju-
geerde ester en aldehyde; 1690 cm^{-1} carbonyl van het amide; 1650 cm^{-1}
dubbele koolstof-koolstof banden van de enolvorm; 1520 cm^{-1} en 1345 cm^{-1}
10 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$.

Het 3-(2-dimethylaminovinyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyaceetamido-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) in ruwe vorm, kan worden verkregen op de volgende wijze:

- Een oplossing van 17 g 3-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-
15 oxo-7-fenoxyaceetamido-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 100 cm^3
droog N,N-dimethylformamide wordt onder droge stikstof tot 80°C verhit
en vervolgens behandeld met 10,8 cm^3 bisdimethylamino t.butoxymethaan
gedurende 1 min bij 80°C. Het reactiemengsel wordt verdund met 400 cm^3
ethylacetaat en 250 cm^3 gedestilleerd water. De organische fase wordt
20 afgeschonken, gewassen met 2 maal 250 cm^3 gedestilleerd water en 250 cm^3
van een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing, gedroogd en ge-
filtreerd. Het verkregen residu wordt na verdamping van het oplosmiddel
onder verlaagde druk (25 mm kwik) bij 30°C opnieuw opgelost in 50 cm^3
methyleenchloride en de oplossing druppelsgewijze in 1600 cm^3 isopropyl-
25 oxyde geschonken. Het gevormde neerslag wordt uitgeperst, gewassen met
4 maal 100 cm^3 isopropoxyde en onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij
25°C gedroogd. Men verkrijgt 8,6 g okerkleurig poeder waarvan het IR- en
NMR-spectrum aantonen dat dit in hoofdzaak bestaat uit 3-(2-dimethyl-
aminovinyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyaceetamido-5-thia-
30 1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm).

Rf = 0,3 [chromatoplaat van silicagel; cyclohexaan-ethylacetaat
40-60 (vol)].

- Het 3-methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyaceet-
amido-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan worden bereid volgens de
35 methode beschreven door E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins,
Academic Press New-York and London (1972) blz. 670.

Voorbeeld XXXIX

1 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoylamino-3-(2-dimethylamino-
vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) wordt opge-
lost in 10 cm³ zuiver mierzuur. De verkregen oplossing wordt in een
5 mengsel van 100 cm³ ethylacetaat en 100 cm³ gedestilleerd water ge-
schonken. De organische fase wordt afgeschonken en achtereenvolgens
gewassen met 100 cm³ gedestilleerd water, 100 cm³ van een waterige
verzadigde natriumchloride-oplossing, 2 maal 50 cm³ van een waterige
verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 100 cm³ van een waterige ver-
10 zadigde natriumchloride-oplossing. Na droging met magnesiumsulfaat wordt
de oplossing gefiltreerd en onder verlaagde druk droog geconcentreerd.
Men verkrijgt 0,9 g oranjekleurig schuim dat in hoofdzaak bestaat uit
2-benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoylamino-8-oxo-3-(2-oxoethyl)-5-thia-1-
aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2.

15 Rf = 0,37 [chromatoplaat van silicagel; eluent: cyclohexaan-
ethylacetaat 50-50 (vol)].

Infraroodspectrum (KBr tablet), karakteristieke banden (cm⁻¹)
2720 CH van aldehyde; 1770 carbonyl van β-lactam.

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoylamino-3-(2-dimethylamino-
20 vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) kan op de
volgende wijze worden verkregen:

Aan een oplossing van 24 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoyl-
amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 in 100 cm³
droog N,N-dimethylformamide wordt onder een droge stikstofatmosfeer
25 10 g bisdimethylamino-t.butoxymethaan toegevoegd.

Het reactiemengsel wordt gedurende 23 uur bij 25°C geroerd en vervolgens
in een mengsel van 300 cm³ ethylacetaat en 700 cm³ waterige verzadigde
natriumchloride-oplossing geschonken. De waterfase wordt afgeschonken
en geëxtraheerd met 250 cm³ ethylacetaat. De organische fasen worden ge-
30 combineerd, gewassen met 250 cm³ waterig N-chloorwaterstofzuur, 500 cm³
gedestilleerd water en 300 cm³ van een verzadigde waterige natrium-
chloride-oplossing, vervolgens met magnesiumsulfaat gedroogd in aan-
wezigheid van ontkleuringskool en gefiltreerd. Het oplosmiddel wordt
onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C verdampt. Het residu wordt
35 opgelost in 200 cm³ methyleenchloride en gefixeerd op 50 g silica. Het
verkregen poeder wordt in een kolom gebracht (hoogte 60 cm, diameter
5 cm), die 415 g silicagel bevat in een mengsel van cyclohexaan-ethyl-

8003024

acetaat 95-5 (vol). Men elueert met 5 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 95-5 (vol), vervolgens 5 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 90-10 (vol), vervolgens 5 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol), 7,5 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 70-30 (vol) (zodanig dat de onzuiverheden worden geëlueerd), gevolgd door 8 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol), die worden verzameld en droogd geconcentreerd. Men verkrijgt 10,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) in de vorm van een gele vaste stof.

Rf = 0,24 [chromatoplaat van silicagel; eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)].

Infraroodspectrum (CHCl_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
2800, 1760, 1740, 1660, 1605.

NMR-protonenspectrum (60 MHz, CDCl_3 , in dpm) hoofdsignalen
2,85 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=CH-}$); 5,1 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H in 6); 5,65 (dd, $J = 9$ en 4 Hz, 1H, H in 7); 6,8 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,05-8,2 (dicht, aromatisch en $-\text{CONH-}$).

UV-spectrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $C = 1,9 \cdot 10^{-5}$ M, $l = 1$ cm)
 λ max = 392 nm, $\epsilon = 16000$

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 kan worden bereid volgens de methode beschreven in de Poolse octrooischriften 86945 en 86946. De hierna volgende referentievoorbeelden tonen aan op welke wijze de produkten volgens de uitvinding kunnen worden toegepast ter bereiding van de cefalosporinen volgens de algemene formule 38.

Referentievoorbeeld 1

Het produkt volgens voorbeeld X (E-vorm) kan op de volgende wijze worden toegepast:

Een mengsel van 40,73 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxy-2-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm), 300 cm^3 dimethylformamide, 13,94 g 1-methyl-5-mercaptotetrazool en 20,9 cm^3 N-ethyl-N,N-diisopropylamine wordt onder stikstof gedurende 1 1/2 uur bij 60°C verhit. Vervolgens wordt het mengsel verdund met 2 liter ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met 3 maal 1 liter water en vervolgens 1 liter 0,1 N chloorwaterstofzuur, 1 liter 1%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 1 liter halfverzadigde

natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 30°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Men verzamelt 35,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)-thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo-
5 [4.2.0]-octeen-2 (E-vorm) in de vorm van een bruin schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3410, 1800, 1715, 1505, 1370, 1050, 945, 760, 745.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,32 en 4,15 (2d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,94
10 (s, 3H, >NCH₃; 4,56 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,72 (d, J = 10, 1H, -CONH-);
5,83 (dd, J = 4 en 10, 1H, H in 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,05 (d,
J = 16, 1H, -CH=CHS-);
7,58 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Een mengsel van 34,87 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbo-
15 nylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-
aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (E-vorm), 560 cm³ acetonitril 21,31 g p.tolu-
eensulfonzuur monohydraat wordt gedurende 16 uur bij 25°C geroerd. Het
mengsel wordt vervolgens bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) ge-
concentreerd en het residu opgenomen in 1 liter ethylacetaat. Het mengsel
20 wordt geneutraliseerd door roeren met 500 cm³ 5%'s natriumbicarbonaat-
oplossing, afgeschonken, gewassen met 3 maal 500 cm³ halfverzadigde
natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en
onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men ver-
krijgt 19,59 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetra-
25 zolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
(E-vorm) in de vorm van een ruw bruin schuim.

Rf = 0,27; chromatoplaat van silicagel, oplosmiddel:
dichloormethaan-methanol 85-15 (vol).

Aan een op 4°C gekoelde oplossing van 36,59 g acide -2-syn-
30 methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-thiazol-4-yl) in 135 cm³ methyleen-
chloride wordt 8,90 g dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd. Na 40 min
roeren bij 4°C en 30 min bij 20°C wordt de oplossing gefiltreerd. Aan deze
gefiltreerde oplossing, gekoeld tot -30°C wordt onder roeren een oplos-
sing van 19,59 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-
35 tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
(E-vorm) in 165 cm³ methyleenchloride, aangevuld met 5,8 cm³ triëthyl-
amine, toegevoegd. Het koelbad wordt verwijderd en het roeren gedurende

1 1/2 uur voortgezet. Het mengsel wordt vervolgens bij 20°C onder ver-
laagde druk (20 mm kwik) geconcentreerd, het residu opgenomen in 1 liter
ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met 2 maal 500 cm³ water, 500 cm³
0,1 N chloorwaterstofzuur, 2 maal 250 cm³ 2%'s natriumbicarbonaatoplos-
5 sing, 2 maal 500 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met
natriumsulfaat gedroogd en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik)
droog geconcentreerd. Het residu wordt gefixeerd op 100 g silicagel
Merck (0,05-0,2 mm) en het verkregen poeder aangebracht op een kolom
van 700 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter kolom 6 cm, hoogte
10 61 cm). Men elueert achtereenvolgens met 1,5 liter van een mengsel van
cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol), 1,5 liter van een mengsel van
cyclohexaan-methylacetaat 70-30 (vol), 3 liter van een mengsel van
cyclohexaan-ethylacetaat 60-40 (vol) 3 liter van een mengsel van cyclo-
hexaan-ethylacetaat 50-50 (vol); 6 liter van een mengsel van cyclohexaan-
15 ethylacetaat 40-60 (vol) en 7,5 liter van een mengsel van cyclohexaan-
ethylacetaat 30-70 (vol) en verzamelt fracties van 600 cm³.

Na droogdamping bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) van
fracties 27-37 en droging verkrijgt men 15,52 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-
7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(1-
20 methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm).

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 12010, 1050, 945, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
25 3,28 en 4,06 (2d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,91 (s, 3H, >NCH₃); 4,06 (s,
3H, -OCH₃); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,14 (dd, J = 4 en 10, 1H, H in
7); 6,71 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,94 (s, 1H, -COOCH<); 6,99
(d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Aan een oplossing gekoeld tot -10°C van 15,17 g 2-benzhydryloxy-
30 carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-
[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in 160 cm³ methyleenchloride en
6,4 cm³ dimethylacetamide, wordt 2,8 cm³ fosfortrichloride toegevoegd
en het mengsel gedurende een uur bij dezelfde temperatuur geroerd.
35 Het mengsel wordt bij 20°C onder 25 mm kwik tot ongeveer 20 cm³ gecon-
centreerd, verdund met 1 liter ethylacetaat en achtereenvolgens gewassen
met 2 maal 500 cm³ van een 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal

500 cm³ van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing. Na droging met natriumsulfaat en filtratie wordt het mengsel bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik), geconcentreerd. Het residu wordt gefixeerd op 50 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm), het verkregen poeder gebracht in
5 een kolom van 250 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter 6 cm, hoogte 35 cm). Men elueert achtereenvolgens met 1 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 75-25 (vol), 2 liter van een mengsel met 50-50 (vol) en 2 liter van een mengsel 25-75 (vol), en verzamelt fracties van 600 cm³. Na verdamping bij 25°C onder verlaagde druk (20 mm
10 kwik) van fracties 4-6, verzamelt men 9,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazoly1)-acetamido]-3-[2-(1-methyl-5-tetrazoly1)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van een geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
15 3390, 1785, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1040, 940, 760, 735

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,60 en 3,70 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,95 (s, 3H, >NCH₃); 4,10 (s, 3H, -OCH₃); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 en 10, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,95 (s, 1H, -COOCH<); 7,02 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,04 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 7,05 (s, 1H, >NH);
20 7,37 (d, J = 16, =CHS-).

9,32 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazoly1)acetamido]-3-[2-(1-methyl-5-tetrazoly1)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) wordt in
25 50 cm³ trifluorazijnzuur en 1 cm³ anisool opgelost. Het mengsel wordt gedurende een uur bij 4°C en gedurende 30 uur bij 20°C geroerd en onder verlaagde druk bij 20°C (0,05 mm kwik) geconcentreerd. Het concentraat wordt opgenomen in 2 maal 200 cm³ ethylacetaat en elke keer bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) verdampt. Het residu wordt aangewreven
30 met 100 cm³ dimethylether. Na filtratie en droging verkrijgt men 4,87 g van een crèmekleurige vaste stof die 80% van het verwachte produkt en 20% van het N-getrityleerde produkt (volgens NMR) bevat. Deze vaste stof wordt opgelost in 35 cm³ trifluorazijnzuur en de verkregen oplossing onder roeren in 175 cm³ diëthylether geschonken. Na filtratie en droging
35 verkrijgt men 4,57 g 7-[2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazoly1)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van tri-

fluoracetaat.

Rf = 0,49; [chromatoplaat van silicagel, oplosmiddel: ethylacetaat, aceton, azijnzuur, water 50-20-10-10 (vol)].

5 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , ξ in dpm, J in Hz):

3,66 en 3,86 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,90 (s, 3H, NCH_3); 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
10 6,83 (s, 2H, H in 5 van het thiazool); 7,0 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$);
7,1 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,7 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Referentievoorbeeld 2

Het produkt volgens voorbeeld X (Z-vorm) kan op de volgende wijze worden toegepast.

15 Een mengsel van 5,44 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) 40 cm^3 dimethylformamide, 188 g 1-methyl-2-mercaptotetrazool en 2,8 cm^3 N-ethyl-N,N-diisopropylamine wordt gedurende een uur onder stikstof bij 60°C geroerd. Het mengsel wordt vervolgens ver-
20 dund met 250 cm^3 ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met 3 maal 100 cm^3 water, 100 cm^3 0,1 N chloorwaterstofzuur, 2 maal 100 cm^3 van een 2%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 100 cm^3 van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik), bij 20°C droog geconcentreerd.
25 Het residu wordt gefixeerd op 20 g silicagel en aangebracht op een kolom van 80 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter kolom: 3 cm, hoogte: 12 cm).

Men elueert achtereenvolgens met 250 cm^3 van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 90-10 (vol), 500 cm^3 van een mengsel 80-20 (vol),
30 1000 cm^3 van een mengsel 70-80 (vol), 2000 cm^3 van een mengsel 60-40 (vol) en 2000 cm^3 van een mengsel 40-60 (vol) en verzamelt fracties van 125 cm^3 . Fracties 34-45 worden verzameld en droog geconcentreerd en men verkrijgt 3,44 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
35 octeen-2 (Z-vorm) van een helderbruin schuim.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})

3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):

1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -); 3,81 (s, 3H, NCH_3); 3,38 en 4,03 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,75 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}$ -); 5,85 (dd, J = 4,5 en 9, 1H in 7); 6,70 (d, J = 9,5, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -);
5 6,79 (d, J = 9,5, 1H, $=\text{CHS}$ -); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

Een mengsel van 3,11 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-3-[2-(1-methyltetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm), 50 cm^3 acetonitril en 1,9 g p.tolueen-sulfonzuur monohydraat wordt gedurende 16 uur bij 25°C geroerd. Vervolgens
10 wordt het mengsel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C geconcentreerd en het residu in aanwezigheid van 100 cm^3 ethylacetaat en 100 cm^3 5%'s natriumbicarbonaatoplossing geroerd. Het mengsel wordt afgeschonken, gewassen met 50 cm^3 van een 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 50 cm^3 van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met
15 natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C, droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 1,55 g 7-amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) in de vorm van een ruw bruin schuim.

20 R_f = 0,21; chromatoplaat van silicagel, oplosmiddel: dichloor-ethaan-methanol 85-15 (vol).

Een een tot 4°C gekoelde oplossing van 2,89 g 2-syn-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl) azijnzuur in 10 cm^3 methyleenchloride wordt 0,71 g dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd. Dit mengsel wordt ge-
25 durende 40 min bij 4°C en gedurende 30 min bij 20°C geroerd en de oplossing gefiltreerd.

Aan deze gefiltreerde en op -30°C gekoelde oplossing wordt een oplossing toegevoegd van 1,55 g 7-amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo-
30 [4.2.0]-octeen-2 (Z-vorm) in 13 cm^3 methyleenchloride waaraan 0,46 cm^3 triëthylamine is toegevoegd. Het koelbad wordt verwijderd en het mengsel gedurende een uur en 5 min bij 20°C geroerd. Het mengsel wordt vervolgens onder verlaagde druk (20 mm kwik bij 20°C) geconcentreerd en het residu opgenomen in 100 cm^3 ethylacetaat. Deze organische fase wordt ge-
35 wassen met 3 maal 50 cm^3 water, 50 cm^3 0,05 N chloorwaterstofzuur, 50 cm^3 van een 1%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 50 cm^3 van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat ge-

droogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het concentraat wordt opnieuw opgelost in 25 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 10-90 (vol) en de oplossing
5 gechromatografeerd over een kolom van 300 g silicagel Merck (0,04-0,06 mm) (diameter kolom 5 cm, hoogte 33 cm). Men elueert met 3 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 10-90 (vol) onder een stikstof-druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 110 cm³. Na concentratie van fracties 9-17 en droging verkrijgt men 0,98 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-
10 [2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(1-methyl-5-thiazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van een geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
15 3,81 (s, 3H, >NCH₃); 3,89 en 4,01 (2d, J = 19, 2H, -S-CH₂-); 4,10 (s, 3H, -OCH₃); 4,66 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,24 (dd, J = 4 en 10, 1H H in 7); 6,72 (2 d, J = 10, 2H, -CH=CH-); 6,98 (s, 1H, -COOCH₃); 6,72 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 7,07 (s, 1H, (C₆H₅)₃C-NH-).

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 0,93 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-
20 [2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, Z-vorm) in 10 cm³ methyleenchloride en 0,39 cm³ dimethylacetamide, wordt 0,17 cm³ fosfortrichloride toegevoegd en het mengsel gedurende 45 min bij dezelfde temperatuur geroerd. Het
25 mengsel wordt verdund met 200 cm³ ethylacetaat, gewassen met 2 maal 50 cm³ van een 2%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 50 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog gecon-
centreerd. Het residu wordt gefixeerd op 5 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm)
30 en het poeder aangebracht in een kolom van 15 g Merck (0,05-0,2 mm) (diameter: 2 cm, hoogte 8 cm). Men elueert achtereenvolgens met 100 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 75-25 (vol), 250 cm³ van een mengsel van 50-50 (vol) en 250 cm³ van een mengsel 25-75 (vol) en verzamelt fracties van 60 cm³. Fracties 3-7 worden onder verlaagde druk
35 (20 mm kwik) bij 25°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 0,74 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-

bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, Z-vorm) in de vorm van een helder geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 1790, 1725, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740

5 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

3,56 en 3,69 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,81 (s, 3H, >NCH₃); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 5,13 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,99 (dd, J = 4 en 10, 1H, H in 7); 6,76 (AB, J = 11, 2H, -CH=CH-S-); 6,9 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH₂); 7,01 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-).

10 0,67 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, Z-vorm) wordt opgelost in 3,6 cm³ trifluorazijnzuur en 0,07 cm³ anisool. Het mengsel wordt gedurende een uur bij 50°C en gedurende 30 min bij 20°C geroerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd.

15 Het residu wordt opnieuw opgelost in 2 cm³ trifluorazijnzuur en de oplossing onder roeren in 10 cm³ ethylether geschonken. Na filtratie en droging verkrijgt men 0,33 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-
20 thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, Z-vorm) in de vorm van trifluoracetaat.

Rf = 0,50 [chromatoplaat van silicagel, oplosmiddel: ethylacetaat, aceton, azijnzuur, water 50-20-10-10 (vol)].

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

25 3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):

3,8 en 3,85 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,93 (s, 3H, >NCH₃); 4,0 (s, 3H, -OCH₃); 5,26 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 en 10, H in 7); 6,75 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-); 6,87 (s, 1H, H in 5 van het thiazool);
30 6,91 (d, J = 11, 1H, =CH-S-); 9,34 (d, J = 10, 1H, -CONH-).

Referentievoorbeeld 3

Het produkt van voorbeeld X (mengsel van E- en Z-vorm) kan op de volgende wijze worden toegepast:

35 Een mengsel van 13,58 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm) wordt bij 20°C onder stikstof gedurende 17 uur geroerd. Het mengsel wordt verdund met 500 cm³ ethyl-

8003024

acetaat, achtereenvolgens gewassen met 4 maal 250 cm³ water, 250 cm³ 0,1 N chloorwaterstofzuur, 2 maal 250 cm³ van een 2% 's natriumbicarbonaatoplossing, 500 cm³ water en 2 maal 250 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en
5 onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt gefixeerd op 500 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) en het poeder geladen in een kolom van 200 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter kolom 4 cm, hoogte 47 cm). Men elueert met mengsels van cyclohexaan-ethylacetaat: 500 cm³ [80-20 (vol)], 2000 cm³ [60-40 (vol)] en
10 8000 cm³ [40-60 (vol)], en verzamelt fracties van 125 cm³. Fracties 38-80 worden verzameld en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Men verzamelt 7,91 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazool-5-yl)thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en
15 Z-vorm) in de vorm van een helder bruin schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

E-vorm: 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,75 (s, 3H, -CH₃); 3,30 en 4,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,7-5,9 (mt, 2H, -CONH- en H in 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,53 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Z-vorm: 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,45 en 4,11 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,7-5,9 (mt, 2H, -CONH- en H in 7); 6,78 (d, J = 10, 1H, -CH=CHS-); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CHS-); 6,95 (s, 1H, -COOCH<).

Een mengsel van 7,67 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazool-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (mengsel van E- en Z-vorm), 120 cm³
30 acetonitril, 4,57 g p.tolueensulfonzuur monohydraat wordt gedurende 10 uur bij 20°C geroerd. Het mengsel wordt verdund met 300 cm³ ethylacetaat, gewassen met 200 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en met 3 maal 200 cm³ van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk
35 (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 4,32 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazool-5-yl)-thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 van een

ruw bruin schuim.

Rf = 0,17; [chromatoplaat van silicagel, eluent: dichloorethaan-
methanol 85-15 (vol)].

5 Aan een op 5°C gekoelde oplossing van 7,81 g 2-syn-methoxyimino-
2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)azijnzuur in 30 cm³ methyleenchloride wordt
1,90 g dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende
4 min bij 5°C en gedurende 30 min bij 20°C geroerd en de oplossing
gefiltreerd.

10 Aan deze op -30°C gekoelde oplossing wordt een oplossing van
4,32 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazool-
5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
(mengsel van E- en Z-vorm) in 25 cm³ methyleenchloride, aangevuld met
1,25 cm³ triëthylamine, toegevoegd. Het koelbad wordt verwijderd en het
mengsel gedurende een uur en 50 min bij 20°C geroerd. Het mengsel wordt
15 vervolgens onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C geconcentreerd,
het residu opgenomen in 30 cm³ ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen
met 3 maal 100 cm³ water, 100 cm³ 0,1 N chloorwaterstofzuur, 100 cm³ van
een 1% natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 100 cm³ van een halfver-
zadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder
20 verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu
wordt gefixeerd op 30 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) en het poeder ge-
laden in een kolom van 130 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter
kolom 3 cm, hoogte 54 cm). Men elueert achtereenvolgens met een mengsel
van cyclohexaan-ethylacetaat: 500 cm³ [80-20 (vol)], 1000 cm³ [60-40 (vol)]
25 2000 cm³ [40-60 (vol)] en 3000 cm³ [20-80 (vol)] en verzamelt fracties
van 125 cm³.

Na verdamping van de fracties 32-49 onder verlaagde druk (20 mm
kwik) bij 20°C verkrijgt men 3,2 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-
imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-
30 thiadiazool-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vormen) in de vorm van een
helder bruin schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740

35 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm)

Men neemt de volgende hoofdsignalen waar:

2,74 en 2,75 (2 s, totaal 3H, -CH₃); 4,09 (s, 3H, >NOCH₃); 6,73 (s, 1H,

8003024

H in 5 van het thiazool).

Aan een tot -10°C afgekoelde oplossing van 2,99 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) in 30 cm^3 methyleenchloride en $1,25\text{ cm}^3$ dimethylacetamide wordt $0,54\text{ cm}^3$ fosfortrichloride toegevoegd en het mengsel gedurende 30 min bij deze temperatuur geroerd. Het mengsel wordt verdund met 500 cm^3 ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met 2 maal 100 cm^3 2% 's natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 200 cm^3 van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C geconcentreerd. Het residu wordt gefixeerd op 10 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) en het poeder aangebracht in een kolom van 50 g silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diameter kolom 3 cm, hoogte 23 cm). Men elueert achtereenvolgens met mengsels van cyclohexaan-ethylacetaat: 500 cm^3 [75-25 (vol)], 750 cm^3 (50-50), 1000 cm^3 [25-75 (vol)], en verzamelt fracties van 125 cm^3 . Fracties 9-14 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 1,55 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van de E- en Z-vorm) als een geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm):

Men neemt de volgende hoofdsignalen waar:

2,77 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4,09 (s, 3H, $-\text{NOCH}_3$); 6,77 (s, 1H, H in 5 van het thiazool).

1,47 g van 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van de E- en Z-vormen) wordt in 8 cm^3 trifluorazijnzuur en $0,15\text{ cm}^3$ anisool opgelost. Het mengsel wordt gedurende een uur bij 5°C en gedurende 30 min bij 20°C geroerd, vervolgens onder roeren in 35 cm^3 diëthylether geschonken. Het mengsel wordt gefiltreerd en gedroogd en men verkrijgt 1 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-

bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) in de vorm van trifluoracetaat.

Rf = 0,50; chromatoplaat van silicagel, oplosmiddel: ethylacetaat, aceton, azijnzuur, water 50-20-10-10 (vol).

5 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):

E-vorm: 2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,69 en 3,83 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 en 10,
10 1H, H in 7); 6,85 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 7,16 en 7,32 (2 d,
J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 9,75 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$).

Z-vorm: 3,88 en 3,92 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 6,91 (AB grens, 2H,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Referentievoorbeeld 4

15 Het produkt van voorbeeld XII kan op de volgende wijze worden toegepast:

Een mengsel van 8,03 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4,2,0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel
20 van E- en Z-vorm), 80 cm^3 dimethylformamide, 159 g methylmercaptaan en 1,53 cm^3 N-ethyl-N,N-diisopropylamine wordt gedurende 5 uur bij 40°C in een autoclaaf verwarmd. Het mengsel wordt verdund met 500 cm^3 ethylacetaat, gewassen met 3 maal 250 cm^3 water, 100 cm^3 0,1 N chloorwaterstofzuur, 100 cm^3 1%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 200 cm^3
25 van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd.

Het residu wordt opgelost in 100 cm^3 van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) en gechromatografeerd over een kolom van 300 g silicagel Merck (0,04-0,06 mm) (diameter kolom 6 cm, hoogte 36 cm).
30 Men elueert in 8 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat, 50-50 (vol) onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 125 cm^3 . Fracties 25-57 worden verzameld en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog gedampt. Men verkrijgt 3,7 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-3-(2-methylthio-
35 vinyl)-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van de E- en Z-vorm) in de vorm van een crèmekleurig schuim.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):
5 2,17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ E-vorm); 2,35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Z-vorm); 3,23 en 3,98 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_3$ E-vorm); 3,44 en 4,3 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_3$ Z-vorm);
4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,58 (d, J = 9, 1H, H in 6); 6,12 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,16 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, Z-vorm); 6,65 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, E-vorm); 6,88 (d, J = 10, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, Z-vorm); 7,15 (d, J = 15, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, E-vorm); 6,72 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 7,07 (s breed, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}$).

10 Een oplossing van 2,30 g 2-nemzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E en Z-vorm) in 25 cm^3 methyleenchloride en 1,04 cm^3 dimethylacetamide, wordt gedurende 30 min bij -10°C behandeld met 0,46 cm^3 fosfortrichloride. Het mengsel wordt verdund met 500 cm^3 ethylacetaat, gewassen met 2 maal 100 cm^3 2% natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 100 cm^3 halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgelost in 10 cm^3 methyleenchloride en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van 150 g silicagel Merck (0,04-0,06 mm) (diameter kolom 4 cm, hoogte 20 cm). Men elueert met 2 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 25 Fracties 4-8 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C geconcentreerd en men verzamelt 1,32 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) in de vorm van een crèmekleurig schuim.

30 Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz): 2,18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ E-vorm); 2,31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Z-vorm); 3,44 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ E-vorm); 3,80 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ Z-vorm); 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7 E-vorm); 5,90 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7 Z-vorm); 6,14 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ Z-vorm); 6,64 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ E-vorm); 6,70 (d, J = 11,

1H, =CHS- Z-vorm); 6,79 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,93 (s, 1H, -COOCH₃); 6,98 (d, J = 16, 1H, =CHS- E-vorm).

1,26 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-vorm, mengsel van E- en Z-vorm) wordt opgelost in 35 cm³ mierzuur, in 13 cm³ water toegevoegd, en het mengsel gedurende 15 min bij 50°C verwarmd. Het mengsel laat men afkoelen, waarna het wordt gefiltreerd, en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven in 20 cm³ diëthyl-ether, gefiltreerd, gewassen met 20 cm³ ether en gedroogd. Men verkrijgt 0,63 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) als solvaat met mierzuur, in de vorm van een crèmekleurig poeder.

R_f = 0,34; chromatoplaat van silicagel, oplosmiddel: ethylacetaat-aceton-mierzuur-water 60-20-1-1 (vol)].

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3320, 1770, 1675, 1530, 1035

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):

E-vorm: 2,34 (s, 3H, -SCH₃); 3,61 en 3,77 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,62 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,04 (d, J = 16, 1H, =CH-S-); 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Z-vorm: men neemt in het bijzonder de volgende signalen waar:

2,25 (s, 3H, -SCH₃); 6,74 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-S-CH₃) en 5,89 (d, J = 13, 1H, =CHS-).

Referentievoorbeeld 5

Het produkt van voorbeeld XII kan op de volgende wijze worden toegepast:

Aan een oplossing in 80 cm³ dimethylformamide gekoeld op 2°C wordt onder stikstof 8,03 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm), 0,90 cm³ thiofenol en vervolgens 1,53 cm³ N-ethyl-N,N-diisopropylamine toegevoegd. Vervolgens wordt gedurende 2 uur bij 20°C het mengsel met 320 cm³ ethylacetaat verdund, waarna het wordt gewassen met 3 maal 200 cm³ water, 100 cm³ 0,1 N chloorwaterstofzuur, 150 cm³ 5%'s natrium-

bicarbonaatoplossing en 2 maal 150 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het produkt wordt opgelost in 35 cm³ methyleenchloride en gechromatografeerd over een kolom van 5 250 g silicagel Merck (0,04-0,6 mm) (diameter: 6 cm, hoogte 30 cm). Men elueert met 4 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 55-45 (vol) onder een druk van 0,4 atmosfeer en verzamelt fracties van 100 cm³. Fracties 12-32 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C ingedampt en men verzamelt 4,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-10 (2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-fenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) in de vorm van een geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3380, 2820, 1795, 1720, 1680, 1580, 1475, 1445, 1440

15 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

3,93 en 3,13 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂- E-vorm); 4,32 en 5,0 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂- Z-vorm); 4,05 (s, 3H, -OCH₃ E-vorm); 4,07 (s, 3H, -OCH₃ Z-vorm); 4,51 (d, 1H, J = 4, H in 6 E-vorm); 4,56 (d, 1H, J = 4, H in 6 Z-vorm); 6,10 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7 E-vorm); 6,14 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7 Z-vorm); 6,41 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S- Z-vorm); 6,6 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S- E-vorm); 6,71 (s, 1H, H in 5 van het thiazool E-vorm); 6,72 (s, 1H, H in 5 van het thiazool Z-vorm); 6,93 (s, -CO₂CH<); 7,09 (s, -NH- thiazool).

Aan een op -10°C gekoelde oplossing van 4,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-fenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) in 51 cm³ methyleenchloride en 2,02 cm³ dimethylacetamido, wordt 0,98 cm³ fosfortrichloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende een uur bij -10°C geroerd, opgenomen in 30 300 cm³ ethylacetaat, gewassen met 2 maal 150 cm³ 5%'s natriumbicarbonaat-oplossing en 150 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het produkt wordt opgelost in 30 cm³ methyleenchloride en de oplossing gechromatografeerd over een kolom die 250 g silicagel 35 Merck bevat (0,02-0,06 mm) (diameter kolom 5 cm, hoogte 30 cm). Men elueert met 2 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 65-35 (vol) onder een druk van 0,4 atmosfeer en verzamelt fracties van 100 cm³. Fracties 10-16 worden ingedampt, en men verzamelt 2,6 g

8003024

2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
acetamido]-8-oxo-3-(2-fenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) in de vorm van een
crèmekleurig schuim.

5 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):
3,42 en 3,52 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$ E-vorm); 3,50 en 3,88 (AB, J = 19,
2H, $-\text{SCH}_2-$ Z-vorm); 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ E-vorm); 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ Z-
vorm); 5,07 (d, J = 4, 1H, H in 6 E-vorm); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6
Z-vorm); 5,87 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7 E-vorm); 5,93 (dd, J = 4 en 9,
10 1H, H in 7 Z-vorm); 6,41 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ Z-vorm); 6,70 (d,
J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ E-vorm); 6,76 (s, H in 5 van het thiazool); 6,95
(s, $-\text{CO}_2\text{CH}$); 6,95 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ Z-vorm); 7,22 (d, J = 16,
1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ E-vorm); 7,01 (s breed, $-\text{NH}-$ thiazool).

2,6 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-
15 4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-fenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) wordt opgelost
in 40 cm^3 mierzuur, verdund met 12,5 cm^3 water en de oplossing geduren-
de 20 min op 50°C verwarmd. Het mengsel wordt gekoeld, onoplosbaar mate-
riaal door filtratie verwijderd en bij 20°C onder verlaagde druk.
20 (0,05 mm kwik) droog gedampt. Het residu wordt aangewreven in 50 cm^3
ethylether, gefiltreerd, gewassen met 50 cm^3 ether en gedroogd. Men
verkrijgt 1,3 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-
carboxy-3-(2-fenylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
(syn-isomeer, mengsel van E- en Z-vorm) als solvaat met mierzuur in
25 de vorm van een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3320, 1775, 1680, 1530, 1380, 1045, 945, 745, 690

NMR-protonenspectrum (DMSO d_6 , 350 MHz, δ in dpm, J in Hz):
3,65 en 3,94 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ E-vorm); 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,17
30 (d, J = 4, 1H, H in 6 E-vorm); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6 Z-vorm);
5,73 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7 E-vorm); 6,61 (d, J = 11, 1H,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ Z-vorm); 6,80 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ Z-vorm); 6,98 (d,
J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ E-vorm); 7,06 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ E-vorm);
6,74 (s, H in 5 van het thiazool); 7,18 (signaal breed, $-\text{NH}_3^+$ en $-\text{CO}_2\text{H}$);
35 8,11 (s, HCO_2^-); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Referentievoorbeeld 6

Het produkt van voorbeeld XXVII kan op de volgende wijze worden

8003024

toegepast:

Een mengsel van 0,57 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm),
5 15 cm³ dimethylformamide en 0,17 g 1-(2-hydroxyethyl)-5-mercapto-tetrazool wordt onder stikstof op 60°C gebracht. Vervolgens wordt aan dit mengsel druppelsgewijze onder roeren gedurende 15 min een oplossing van 0,1 cm³ N-ethyl-N,N-diisopropylamine in 5 cm³ dimethylformamide toegevoegd. Na 3 1/2 uur bij 60°C wordt het mengsel verdund met 100 cm³
10 ethylacetaat, gewassen met vijf maal 50 cm³ gedestilleerd water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgelost in 5 cm³ methyleenchloride en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van 80 g silicagel Merck (0,04-0,06 mm) (diameter kolom 2 cm, hoogte 15 cm).
15 Men elueert met 300 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 25-75 (vol) onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 60 cm³.

In fractie 1 wordt 0,06 g uitgangsproukt verzameld. Fracties 2-4 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 0,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm).

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 1785, 1720, 1580, 1525, 1370, 1210, 1035, 940, 755, 700

25 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz):
3,57 en 3,67 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,07 (s, 3H, -OCH₃); 4,1 en 4,35 (2 t, 4H, -CH₂CH₂O-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,95 (s, 1H, -COOCH₃); 6,97 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 7,00 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

30 0,39 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) wordt opgelost in 7 cm³ mierzuur, verdund met 4 cm³ water en gedurende 30 min bij 50°C verwarmd. Men laat het mengsel afkoelen, waarna het
35 wordt gefiltreerd en onder verlaagde druk (0,05 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven in 10 cm³ diisopropoxyde en men verzamelt na filtratie en droging 0,2 g van het solvaat met

mierezuur van 7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van een lichtgele vaste stof.

5 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940

NMR-protonenspectrum (350 MHz. DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz):

3,63 en 3,87 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,77 en 4,41 (2 t, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,89 (dd, J = 4 en 9, 10 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,94 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,25 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,61 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Referentievoorbeld 7

Het produkt van voorbeeld XXXI kan op de volgende wijze worden toegepast.

15 Een oplossing van 0,1 g mierezuur solvaat van 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) en 0,02 g thiofenol in 1 cm^3 droog N,N-dimethylformamide wordt op 0°C gekoeld. Vervolgens wordt druppelsgewijze een oplossing van 0,069 g 20 N,N-diisopropyl-N-ethylamine in 3 cm^3 N,N-dimethylformamide toegevoegd. Het reactiemengsel wordt opnieuw verhit en gedurende een uur bij 25°C geroerd. Na verdamping van het oplosmiddel onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij 30°C verkrijgt men 0,19 g residu waarvan chromatografisch 25 acetaat-aceton-water-azijnzuur 50-20-10-10 (vol)] de vorming aantoon van 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-fenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm): $R_f = 0,62$.

Referentievoorbeld 8

30 Aan een oplossing van 4,4 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxide-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm (beschreven in referentievoorbeld 1) in 100 cm^3 methyleenchloride wordt 6,2 g 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino azijnzuur, syn-isomeer, toegevoegd, waarna het mengsel 35 op 4°C wordt gekoeld en onder roeren achtereenvolgens 0,1 g 4-dimethylaminopyridine en 1,89 g dicyclohexylcarbodiimide wordt toegevoegd. Het koelbad wordt verwijderd en het mengsel gedurende 1 1/2 uur bij

8003024

20°C geroerd. Het wordt gefiltreerd en het filtraat bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) geconcentreerd, het residu opgenomen in 500 cm³ ethylacetaat, gewassen met 250 cm³ 1N chloorwaterstofzuur, 2 maal 100 cm³ 2%'s natriumbicarbonaatoplossing, 2 maal 100 cm³ water en 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Het residu wordt gefixeerd op 20 g silicagel (diameterkolom: 2,6 cm, hoogte 30 cm), geprepareerd met een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol); men elueert achtereenvolgens met 500 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol), 1000 cm³ van een mengsel van 70-30 en 1200 cm³ van een mengsel 60-40 en verzamelt fracties van 60 cm³.

Fracties 33-42 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) per 20°C droog gedampt en men verkrijgt 2 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van crèmekleurig poeder.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3390, 1800, 1720, 1680, 1655, 1525, 1490, 1450, 750, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,72 en 3 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 3,96 (s, 3H, >NCH₃); 4,44 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,35 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,40 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,60 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Aan een oplossing gekoeld tot -10°C van 2 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in 17 cm³ methyleenchloride en 0,64 cm³ dimethylacetamide wordt onder roeren 0,302 cm³ fosfortri-chloride toegevoegd. Na 10 min bij dezelfde temperatuur wordt het mengsel verdund met 500 cm³ ethylacetaat, gewassen met 2 maal 100 cm³ 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Dit residu wordt opgenomen in 10 cm³ methyleenchloride en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van 150 g silicagel (0,04-0,06 mm) (diameter kolom 4 cm, hoogte 20 cm), geprepareerd met een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat

65-35 (vol). Men elueert met 2 liter van hetzelfde mengsel onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 120 cm³.

Fracties 6-21 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 0,85 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-
5 [2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van een crèmekleurig poeder.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 1790, 1715, 1690, 1510, 1490, 1450, 950, 750, 710

10 NMR-protonenspectrum (350 MHz. CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,43 en 3,50 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 3,94 (s, 3H, >NCH₃); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,10 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,41 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,71 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 6,95 (s, 1H, -COOCH<); 6,97 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

15 Een oplossing van 0,85 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer, E-vorm) in 10 cm³ tetrahydrofuran wordt behandeld met 10 cm³ 50 (vol) %'s waterig mierzuur, gedurende een periode van 30 min bij 50°C. Het
20 mengsel wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd, het residu opgenomen in 20 cm³ ethanol bij 60°C, waarna het wordt gekoeld, de op het filter verschenen kristallen worden geïsoleerd, gewassen met 2 maal 10 cm³ diëthylether en gedroogd. Men verkrijgt
25 0,24 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, (syn-isomeer, E-vorm) in de vorm van een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405

30 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
3,65 en 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 4,97 (s, 3H, >NCH₃); 5,25 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH=CHS-); 7,07 (d, J = 14, 1H, =CHS-); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-
35 methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, toegepast voor de bereiding van het 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-

8003024

thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, kan worden bereid uitgaande van het produkt van voorbeeld XV door op de volgende wijze te werk te gaan:

Een mengsel van 0,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonyl-amino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, 8 cm³ dimethylformamide, 0,3 g 5-mercapto-1-methyltetrazool en 0,45 cm³ N,N-diisopropylethylamine wordt gedurende 3 uur bij 25°C geroerd. Het mengsel wordt verdund met 200 cm³ ethyl-acetaat, gewassen met 2 maal 100 cm³ water, 100 cm³ 0,1 N chloorwater-
10 stofzuur, 100 cm³ 2%'s natriumbicarbonaatoplossing en 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van silicagel Merck (0,06-0,4) (diameter kolom 1,5 cm, hoogte 15 cm), geëlueerd met 0,5 liter van een
15 mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) onder een druk van 40 kPa, waarbij fracties worden verzameld van 25 cm³. Fracties 10-21 worden bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Men verzamelt 0,15 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
20 octeen-2, E-vorm, in de vorm van een crèmekleurig poeder.

Referentievoorbeeld 9

Aan een oplossing van 3,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-
5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen volgens voorbeeld XI) in 85 cm³ N,N-dimethylformamide wordt 0,43 g 2-mercaptopyridine N-oxyde en 0,6 cm³ N,N-diisopropylethylamine toegevoegd
25 en het mengsel gedurende 30 min bij 25°C geroerd. Vervolgens wordt opnieuw 0,43 g 2-mercaptopyridine N-oxyde en 0,6 cm³ N,N-diisopropylethylamine toegevoegd en het mengsel wederom gedurende 10 min bij 25°C
30 geroerd en verdund met 250 cm³ ethylacetaat. Het mengsel wordt 2 maal gewassen met 200 cm³ water, vervolgens 200 cm³ 0,1N chloorwaterstofzuur en 200 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing; na droging over magnesiumsulfaat wordt het oplosmiddel onder verlaagde druk (30 mm kwik) bij 40°C verdampt. Het residu (3,5 g) wordt toegevoegd aan 0,5 g produkt
35 dat op dezelfde wijze is verkregen en gechromatografeerd over 80 g silicagel Merck (0,04-0,06) (diameter kolom 5 cm) en men elueert met 10 liter van een mengsel van ethylacetaat en methanol 98-2 (vol) onder

een druk van 50 kPa, waarbij fracties worden verzameld van 120 cm³. In de fracties 2-4 verkrijgt men 1,1 g onveranderd uitgangsproukt. Fracties 45-75 worden onder verlaagde druk (30 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 1,6 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl(aceetamido)]-8-oxo-3-[2-(1-
5 methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl(aceetamido)]-8-oxo-3-[2-(1-oxyde-2-pyridyl)thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een grijs mengsel.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750

10 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,60 en 3,69 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,97 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,57 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 7,0 (s, 2H, -CH(C₆H₅)₂
15 en (C₆H₅)₃CNH-); 7,1-7,5 (dicht, aromatisch); 8,25 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-3-[2-(1-pyridyl)thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm wordt opgelost in 54 cm³ mierzuur. De oplossing wordt verdund met 21 cm³ gedestilleerd water en gedurende 20 min bij 50°C geroerd. Nadat de oplossing heet is gefiltreerd worden de oplosmiddelen onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij 40°C verdampt. Het residu wordt aangewreven met 50 cm³ ethanol. Het mengsel wordt onder verlaagde druk (30 mm kwik) bij 40°C droog gedampt. De behandeling wordt nog 1 maal herhaald. Het residu wordt opgenomen
25 in 50 cm³ ethanol, de vaste stof uitgeperst, gewassen met 15 cm³ ethanol, vervolgens met 2 maal 25 cm³ ethylether, en onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij 25°C gedroogd. Men verkrijgt 0,98 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-[2-(1-oxyde-2-pyridyl)thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm
30 van een grijs poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760

35 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
3,75 en 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, =NOCH₃); 5,25 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,73 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H van het thiazool); 7,05 en 7,32 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,63 (d, J = 7, 1H, H in 3 pyridine); 7,1-7,5 (dicht, 4H, H in 4 en 5 pyridine +

8003024

-NH₂); 7,63 (d, J = 7, 1H, H in 3 pyridine); 8,32 (d, J = 6, 1H, H in 6 pyridine); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Referentievoorbeeld 10

Aan een oplossing van 4,9 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxy-
5 imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-
5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen
volgens voorbeeld XXVII) in 40 cm³ dimethylformamide, wordt achtereen-
volgens bij 22°C onder een stikstofatmosfeer en onder roeren 0,738 g
3-mercapto-6-methyl-1-oxyde-pyridazine en 0,89 N,N-diisopropylethylamine
10 toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 15 min bij 25°C geroerd, ver-
dund met 600 cm³ ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met 2 maal
120 cm³ water, 120 cm³ 0,1N chloorwaterstofzuur, 2 maal 120 cm³ 2%'s
natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 120 cm³ van een halfverzadigde
natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en
15 onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Het re-
sidu wordt opgenomen in 10 cm³ ethylacetaat en de oplossing gefiltreerd
over een kolom van 50 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom 2,4 cm).
Men elueert met 500 cm³ ethylacetaat en verzamelt achtereenvolgens een
fractie 1 van 100 cm³ kleurloze stof, een fractie 2 van 20 cm³ lichtgele
20 stof en een fractie 3 van 360 cm³. Deze laatste fractie wordt bij 20°C
onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Men verkrijgt
4 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)aceetamido]-3-[2-(6-methyl-1-oxyde-3-pyridazinyl)thiovinyl]-8-
oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een
25 bruin-oranje schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 1780, 1720, 1680, 1530, 1495, 1450, 1330, 12010, 1050, 1040, 1000,
945, 810, 755, 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
30 2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,62 en 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,09 (s,
3H, -OCH₃); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 en 9, 1H,
H in 7); 6,03 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool);
6,95 (s, 1H, -COOCH-).

Een oplossing van 2,9 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxy-
35 imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-3-[2-(6-methyl-1-oxyde-3-
pyridazinyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
syn-isomeer, E-vorm in een mengsel van 60 cm³ mierzuur en 25 cm³ gedes-

- tilleerd water wordt gedurende 30 min bij 50°C geroerd. Het tot 20°C gekoelde mengsel wordt gefiltreerd en het filtraat bij 30°C onder verlaagde druk (0,05 mm kwik) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 50 cm³ ethanol, bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik)
- 5 droog geconcentreerd en deze handeling 2 maal herhaald. Het vaste residu wordt gedurende 5 min onder terugloop behandeld met 5 cm³ ethanol en de op 20°C gekoelde suspensie gefiltreerd. Men verzamelt na droging 1,96 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-(6-methyl-1-oxyde-3-pyridazinyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-aza-
- 10 bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.
Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810
NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
- 15 2,33 (s, 3H, -CH₃); 3,70 en 3,97 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,81 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 7,18-7,20 (dicht, 5H, -CH=CH- en +NH₃⁺); 7,31 en 7,86 (2d, J = 7, H van de pyridazine); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
- 20 Referentievoorbeeld 11
Aan een oplossing van 4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen volgens voorbeeld XXII) in 40 cm³ droog N,N-dimethylformamide,
- 25 wordt 0,7 g 5,6-dioxo-4-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en 0,77 cm³ N,N-diisopropylethylamine toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 90 min bij 60°C verhit en verdund met 200 cm³ ethylacetaat, en daarna met 4 maal 100 cm³ gedestilleerd water gewassen. Na droging met magnesiumsulfaat, filtratie en droogverdamping onder verlaagde druk
- 30 (300 mm kwik) bij 40°C wordt het residu gechromatografeerd over silica-gel Merck (0,04-0,06) (diameter kolom 4 cm) en bij 50 kPa geëluëerd met 3 liter ethylacetaat, waarbij fracties van 100 cm³ worden verzameld; fracties 11-29 worden onder verlaagde druk (30 mm kwik) bij 40°C droog
- 35 geconcentreerd. Men verkrijgt 2,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm.

8003024

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450, 1040, 760

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):
3,30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triazine); 3,30 en 4,0 (AB, J = 18, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$); 3,88
5 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,02 (dd, J = 4 en 9,
1H, H in 7); 6,32 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,68 (s, 1H, H van het
thiazool); 6,92 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,15-7,55 (dicht, aromatisch +
 $-\text{CONH}- + (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}- + -\text{CH}=\text{CHS}-$).

Aan een op -30°C gekoelde oplossing van 2,8 g 2-benzhydryloxy-
10 carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-
thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-
8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm,
in 30 cm^3 methyleenchloride en $1,1\text{ cm}^3$ N,N-dimethylacetamide, wordt
 $0,53\text{ cm}^3$ fosfortrichloride toegevoegd en het reactiemengsel gedurende
15 2 uur bij -15 tot -10°C geroerd, waarna het wordt verdund met 250 cm^3
ethylacetaat. Het wordt 2 maal gewassen met 100 cm^3 verzadigde natrium-
bicarbonaatoplossing, vervolgens 250 cm^3 verzadigde natriumchloride-
oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het oplosmiddel
onder verlaagde druk (30 mm kwik) bij 40°C verdampt. Het residu wordt
20 gechromatografeerd over 120 g silicagel (0,04-0,05) (diameter kolom 4 cm,
hoogte 20 cm) en men elueert met 2 liter van een mengsel van cyclohexaan
en ethylacetaat 20-80 (vol) onder een druk van 50 kPa, waarbij fracties
van 100 cm^3 worden verzameld. Fracties 4-16 worden onder verlaagde druk
(30 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd en men verkrijgt 1,75 g
25 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-
1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
syn-isomeer, E-vorm als een crèmekleurige vaste stof.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
30 3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):
3,41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triazine); 3,58 en 3,68 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,04 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4
en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,84 (d, J = 17,
35 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,96 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,03 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$);
7,15-7,55 (dicht, aromatisch + $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}- + -\text{CH}=\text{CHS}-$); 10,8 (s,
1H, $-\text{NH}-$ triazine).

8003024

1,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, wordt opgelost in 24 cm³ mierzuur; na toevoeging
5 van 16 cm³ gedestilleerd water wordt het reactiemengsel gedurende 25 min bij 50°C verwarmd, vervolgens heet gefiltreerd en onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij 40°C droog geconcentreerd. De vaste stof wordt aangewreven met 40 cm³ ethanol en het mengsel onder verlaagde druk (30 mm kwik) bij 40°C droog gedampt; deze handeling wordt 1 maal herhaald,
10 waarna het verkregen residu wordt opgenomen in 30 cm³ ethanol. Onoplosbare materiaal wordt door filtratie afgescheiden, gewassen met 10 cm³ ethanol en 2 maal 50 cm³ ether en onder verlaagde druk (10 mm kwik) bij 25°C gedroogd. Men verkrijgt 0,85 g 7-[3-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[2-(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-
15 1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een crèmekleurige vaste stof.

Rf = 0,37; chromatoplaat van silicagel; eluent: ethylacetaat-water-azijnzuur 3-2-2 (vol).

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

20 3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):

3,35 (s, 3H, -CH₃ triazine); 3,65 en 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-);
3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,83 (d, J = 16,
25 -CH=CH-S-); 7,11 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,20 (s breed, 3H, -NH₃⁺);
9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Referentievoorbeeld 12

Men roert gedurende 80 min bij 60°C onder stikstof een mengsel van 5,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen als in voorbeeld XXII), 58 cm³ dimethylformamide, 1,3 g 4-(2-methoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en 0,819 mg diisopropylethylamine wordt gedurende 80 min bij 60°C geroerd. Het op 20°C afgekoelde mengsel
35 wordt verdund met 300 cm³ ethylacetaat, de organische fase gewassen met 4 maal 100 cm³ water in totaal, gedroogd met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en droog geconcentreerd bij 20°C onder een verlaagde druk (20 mm kwik).

8003024

Het residu opgelost in 250 cm³ ethylacetaat wordt gefiltreerd over een kolom van 32 g silicagel en geëluëerd met 500 cm³ ethylacetaat. Het eluaat wordt droog gedampt onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C. Men verkrijgt aldus 5,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in de vorm van een beige vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
10 3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,32 (s, 3H, -CH₂OCH₃); 3,60 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,05 (t, J = 5, 2H, -CH₂N<); 3,34 en 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH₂-); 4,00 (s, 3H, =NOCH₃); 4,66 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H van het thiazool); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

Aan een op -10°C gekoelde oplossing van 5,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2-methoxyethyl)5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in 53 cm³ methyleenchloride voegt men 2,06 cm³ dimethyl-aceetamide en daarna 1,9 cm³ fosfortrichloride toe. Men roert gedurende 2 uur bij -10°C waarna de oplossing wordt verdund in 750 cm³ ethyl-
25 acetaat. Deze oplossing wordt gewassen met 2 maal 100 cm³ van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, met 2 maal 100 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, gedroogd met magnesiumsulfaat, geconcentreerd tot 50 cm³ onder een verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C, waarna men 200 cm³ isopropylether toevoegt. De gevormde vaste stof wordt door
30 filtratie geïsoleerd, gewassen met 20 cm³ isopropylether en gedroogd. Men verkrijgt aldus 4,2 g van een crèmekleurige vaste stof. Deze vaste stof opgelost in een mengsel van ethylacetaat-cyclohexaan 70-30 (vol) wordt gechromatografeerd over silicagel Merck (0,04-0,06) (kolom diameter 6 cm, hoogte 20 cm). Men elueert met 1500 cm³ van een mengsel van
35 ethylacetaat-cyclohexaan 70-30 (vol) onder een druk van 40 kPa, waarbij fracties van 75 cm³ worden verzameld. Fracties 9-19 worden droog geconcentreerd onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C. Men verkrijgt

8003024

aldus 2,9 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-metboxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een crèmekleurige
5 vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 705

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):

10 3,34 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$); 3,65 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 4,11 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}<$); 3,60 en 3,68 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,06 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,11 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 6,86 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,93 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

15 Men lost 2,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{4-{2-[4-(5,6-dioxo-2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm op in 50 cm^3 mierzuur, voegt 25 cm^3 water toe en verwarmd gedurende 15 min op 50°C onder roeren.
20 Het mengsel wordt verdund met 25 cm^3 water, afgekoeld, gefiltreerd en droog geconcentreerd bij 40°C onder 0,05 mm kwik. Het residu wordt 3 maal opgenomen in 50 cm^3 ethanol waarbij elke keer wordt droog gedampt bij verlaagde druk (0,05 mm kwik). Het residu wordt opgenomen in 200 cm^3 ethanol onder terugloop, heet gefiltreerd over gefrit glas, het residu
25 opnieuw opgenomen in 100 cm^3 ethanol onder terugloop, heet gefiltreerd, de twee gecombineerde filtraten geconcentreerd bij 20°C, afgekoeld tot 0°C en de verkregen vaste stof gefiltreerd en gedroogd. Men verkrijgt aldus 1,45 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[4-(5,6-dioxo-2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
30 syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een gele vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940

NMR-protonenspectrum (350 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ in dpm, J in Hz):

35 3,36 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$); 3,56 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 4,10 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}<$); 3,62 en 3,73 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,96 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,81 (dd, J = 4 en 9, 1H,

8003024

H in 7); 6,78 (s, 1H, H van het thiazool); 6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 7,29 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 6,70 (s breed, 3H, -NH₃⁺); 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,64 (s, 1H, =N NHCO- of =N N =C(=)
OH

Het 4-(2-methoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine
5 kan worden bereid volgens het Belgische octrooischrift 830.455.

Referentievoorbeeld 13

Men roert bij 60°C onder stikstof gedurende 2 uur en 30 min een
mengsel van 10 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-
amino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-
10 1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen als be-
schreven in voorbeeld XXII) 50 cm³ dimethylformamide, 2,56 g 4-(2,2,-
dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en 1,9 cm³
N,N-diisopropylethylamine. Men verdunt het mengsel met 600 cm³ ethyl-
acetaat, wast met 2 maal 125 cm³ water, 150 cm³ chloorwaterstofzuur
15 1N, met 2 maal 150 cm³ van een halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing,
met 2 maal 150 cm³ van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing,
droogt met natriumsulfaat, filtreert en concentreert droog bij verlaagde
druk (20°C, 20 mm kwik; 2,7 kPa). Het residu wordt in oplossing gebracht
in 30 cm³ methyleenchloride, gechromatografeerd over een silicagel kolom
20 Merck 0,02-0,06 (kolom diameter 7 cm, hoogte 35 cm). Men verdunt met
7 liter van een cyclohexaan-ethylacetaat 40-60 (vol) mengsel onder een
druk van 40 kPa, waarbij fracties van 100 cm³ worden verzameld. Frac-
ties 27-46 worden droog geconcentreerd bij 20°C onder een verlaagde druk
(20 mm kwik; 2,7 kPa). Men verzamelt 8,5 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-
25 {2-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-
yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceet-
amido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als
een beige-kleurig schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
30 3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,34 en 4,12 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,40 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂);
3,94-4,06 (m, 5H, -OCH₃ en >NCH₂-); 4,60-4,68 (m, 2H, H in 6 en
-CH(OCH₃)₂); 6,07 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H van het
35 thiazool); 6,82 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,96 (s, 1H, -COOCH-).

Men behandelt bij -10°C onder roeren een oplossing van 8,5 g

2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm en 3 cm³ dimethylaceetamide in
5 100 cm³ methyleenchloride met 1,40 cm³ fosfortrichloride; na een uur en 30 min en daarna na twee uur voegt men (elke keer) 0,7 cm³ fosfortrichloride toe. Men verdunt het mengsel met 600 cm³ ethylacetaat, wast met 2 maal 150 cm³ van een 2%'s natriumbicarbonaatoplossing en met 2 maal 150 cm³ van een halfverzadigde natriumchloride-oplossing, droogt met
10 natriumsulfaat, filtreert en concentreert droog bij 20°C onder een druk van 20 mm kwik (2,7 kPa). Het residu wordt opgenomen in 50 cm³ ethylacetaat en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van 100 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom: 3 cm, hoogte 25 cm). Men elueert met 1 liter ethylacetaat en verzamelt fracties van 200 cm³.
15 Fracties 3, 4 en 5 worden droog geconcentreerd (20 mm kwik; 2,7 kPa) bij 20°C. Men verzamelt 7,5 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethoxyethyl)5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een oranjekleurig
20 schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

3,40 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂); 3,54 en 3,66 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,98
25 (d, J = 5, 2H, >NCH₂-); 4,02 (s, 3H, =NOCH₃); 4,65 (t, J = 5, 1H, -CH(OCH₃)₂); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool); 6,83 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

1/ a) Men behandelt bij 50°C gedurende 30 min een oplossing van
30 1,05 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in 20 cm³ 98%'s mierzuur. Men concentreert het mengsel droog bij 50°C onder een druk van 0,05 mm kwik (0,007 kPa),
35 neemt op in 50 cm³ aceton, concentreert droog bij 30°C onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa) en herhaalt deze behandeling een tweede maal.

De verkregen vaste stof wordt gedurende 10 min bij 60°C behandeld

8003024

onder roeren met 50 cm³ aceton, men filtreert de afgekoelde suspensie, droogt het residu en verkrijgt 0,51 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CF₃COOD, δ in dpm, J in Hz):

3,87 (AB grens, 2H, -SCH₂-); 4,30 (s, 3H, -OCH₃); 5,20 (s breed 2H, >NCH₂-); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,03 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,50 (s, 1H, H van het thiazool); 7,72 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,74 (s breed, 1H, -CHO).

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CF₃COOD + D₂O, δ in dpm, J in Hz):

3,82 (AB grens, 2H, -SCH₂-); 4,26 (s, 1H, -OCH₃); 5,10 (s breed 2H, >NCH₂-); 5,31 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,96 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,06 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,43 (s, 1H, H van het thiazool); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,67 (s breed, 1H, -CHO).

b) Men kan eveneens op de volgende wijze te werk gaan.

Men verhit op 50°C gedurende 30 min onder roeren een mengsel van 1 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazool)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, 40 cm³ zuiver mierzuur, 1,27 cm³ water en 6 g silicagel Merck (0,05-0,2). Men concentreert droog bij 30°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) en brengt het verkregen poeder in een kolom van 20 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom: 2 cm, hoogte 17 cm). Men elueert met een mengsel van methylacetaat-mierzuur-water 3-1-1 (vol), waarbij fracties van 10 cm³ worden verzameld. Men concentreert fracties 3-26 bij 27°C droog onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa). De verkregen vaste gele stof wordt aangewreven in 60 cm³ ether. Men filtreert, droogt het residu en verkrijgt 0,4 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, waarvan de NMR- en infrarood-kenmerken identiek zijn aan die van het produkt beschreven onder (a).

2/ Men roert onder stikstof tot een oplossing is verkregen een mengsel van 0,297 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceet-

amido]-2-carboxy-3-[2-(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, 10 cm³ water en 0,042 g natriumbicarbonaat, filtreert en vriesdroogt de oplossing. Men verzamelt 0,28 g van het natrium-
5 zout van 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, aldehydehydraat.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

10 3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, δ in dpm, J in Hz):
3,54 (AB grens, 2H, -SCH₂-); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,08
(s, 1H, -CH(OH)₂); 5,63 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,44 (d, J = 16,
1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 7,24 (d, J = 16, 1H,
15 =CHS-); 9,60 (s, 0,05H, -CHO).

Het NMR-spectrum van dit natriumzout, aldehydehydraat opgenomen in CF₃COOD, toont aan dat het produkt in oplossing in dit oplosmiddel in aldehydevorm is (spectrum identiek aan dat beschreven onder 1/a).

Het 4-(2,2-dimethoxy-ethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydro-
20 triazine kan op de volgende wijze worden bereid:

Men bereid een oplossing van natriummethylaat door 4,15 g natrium op te lossen in 140 cm³ methanol, men voegt 32,3 g 4-(2,2-dimethoxyethyl)-thiosemicarbazide en 26,3 g ethyloxalaat toe. Men laat het mengsel onder roeren gedurende 4 uur onder terugvloei-koeling koken en laat dan afkoelen.
25 Na een nacht wordt de verkregen suspensie gefiltreerd en het neerslag 3 maal gewassen met 25 cm³ ether. De vaste stof wordt in oplossing gebracht in 40 cm³ water en na afkoeling tot 4°C wordt de oplossing met chloorwaterstofzuur 4N aangezuurd tot een pH 3 waarna men de oplossing gedurende 30 min bij 4°C laat staan. Na filtratie en drogen verzamelt
30 men 12 g 4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in de vorm van een vaste witte stof.

F. inst. (Kofler = 172°C (ontl.)).

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050

35 NMR-protonenspectrum (80 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
3.30 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂); 4,38 (d, J = 5,5, 2H, >NCH₂-); 4,94 (t, J = 5,5, 1H, -CH(OCH₃)₂).

8003024

Het 4-(2,2-dimethoxyethyl)thiosemicarbazide kan op de volgende wijze worden bereid:

Aan een oplossing van 14,35 g hydrazinehydraat in 40 cm³ ethanol voegt men in een uur onder roeren bij een temperatuur tussen 5 en 9°C
5 37,7 2,2-dimethoxyethylisothiocyanaat toe. Na 12 uur bij 4°C wordt het mengsel droog geconcentreerd bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa). De verkregen gele stroop kristalliseert na aankrassen. De vaste stof wordt opgelost in heet 50 cm³ methanol, gefiltreerd en verdund met 200 cm³ diëthylether. Na een tiental uren bij 4°C filtreert
10 men en verzamelt 32,3 g 4-(2,2,-dimethoxyethyl)thiosemicarbazide in de vorm van een vaste witte stof.

F. inst. (Kofler = 69°C).

Referentievoorbeeld 14

Men bereidt het 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2,2-diethoxy-
15 ethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazoyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm volgens de werkwijze beschreven in het referentievoorbeeld 13, maar uitgaande van 15,06 g van het tosylaat en van 8 g 4-(2,2-diethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-
20 thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in aanwezigheid van 2,85 cm³ N,N-diisopropylethylamine in 75 cm³ dimethylformamide. Het chromatograferen wordt uitgevoerd over een kolom van 250 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom 5 cm, hoogte 40 cm) onder elutie met 5 liter van een 30-70 (vol) cyclohexaan-ethylacetaatmengsel. Men verzamelt 8,35 g van het verwachte
25 produkt in de vorm van een bruinrood schuim.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
1,15 (t, J = 7, 6H, -CH₃); 3,38 (d, J = 18, 1H, -SCH-); 3,50 en 3,72
(2 q AB, J = 9 en 7, 4H, -OCH₂-); 3,90-4,20 (massief, 6H, >NCH₂-,
-OCH₃ en -SCH-); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,72 (t, J = 5, 1H,
30 -CH(O Et)₂); 6,04 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H,
H van het thiazool); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H,
-COOCH-); 11,94 (s breed, 1H, =NNHCO- of =N N=C-).

Men behandelt bij -10°C gedurende 2 uur een oplossing van 8,30 g
2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2,2-diethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-
35 tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-
amino-4-thiazoyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-
octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 100 cm³ methyleenchloride en 2,88 cm³

dimethylaceetamide met 1,33 cm³ fosfortrichloride. Men behandelt als beschreven in voorbeeld IV (a) onder chromatografie over een kolom van 200 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom 4 cm, hoogte 44 cm) en onder elutie met 2 liter van een 30-70 (vol) cyclohexaan-ethylacetaat-
5 mengsel. Men verzamelt 5,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-diethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel-oranje schuim. Het produkt wordt gezuiverd door het in 20 cm³ ethyl-
10 acetaat op te lossen en 100 cm³ diisopropyl-oxyde toe te voegen. Men verkrijgt op deze wijze 4,5 g van een crèmekleurige vaste stof.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

15 1,18 (t, J = 7, 6H, -CH₃); 3,52 en 3,75 (2 q AB, J = 7 en 10, 4H, -OCH₂-); 3,60 (d, J = 18, 1H, -SCH=); 3,97-4,06 (massief, 6H, -OCH₃, >NCH₂-, -SCH=); 4,76 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)₂); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,92 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H, -COOCH-); 11,30 (s breed, 1H, =NNHCO- of =N N=C-).
OH

Men verwarmt tot 50°C gedurende 30 min een oplossing van 1 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-diethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-
25 amino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in 25 cm³ zuiver mierzuur. Men concentreert droog bij 40°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa), neemt het residu op in 20 cm³ aceton, concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa), herhaalt deze handeling 2 maal, wrijft het residu aan in 40 cm³ aceton, verhit
30 tot terugloop gedurende 10 min onder roeren en filtreert de afgekoelde suspensie. Men verkrijgt 0,6 g van een geel poeder dat op de volgende wijze wordt gezuiverd. Men lost 50 mg van het voorafgaande produkt op in 5 cm³ zuiver mierzuur, voegt 2,5 g silicagel Merck (0,05-0,2) toe en concentreert droog bij 30°C onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa). Men brengt
35 het poeder aan in een kolom van 5 g silicagel (diameter kolom 2,5 cm, hoogte 3 cm) en elueert met 100 cm³ van een 3-2-2 (vol) mengsel van ethylacetaat-azijnzuur-water en verzamelt fracties van 10 cm³. Men con-

8003024

centreert fracties 2-7 droog (30°C, onder 0,05 mm kwik; 0,07 kPa) en men verkrijgt 30 mg 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceet-amido]-2-carboxy-3-(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, 5 syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een crèmekleurig poeder waarvan de infrarood- en NMR-kenmerken identiek zijn aan die van het produkt van referentievoorbeeld 13.

Het 4-(2,2-diethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine kan op de volgende wijze worden bereid:

10 Aan een oplossing van 2,07 g natrium in 70 cm³ droog methanol voegt men achtereenvolgens 18,6 g 4-(2,2-diëthoxyethyl)-thiosemicarbazide en 13,15 g diëthylxalaat toe en verhit onder stikstof gedurende 4 uur tot terugloop. Het afgekoelde mengsel wordt verdund met 300 cm³ water en 150 cm³ ethylacetaat, en daarna met geconcentreerd chloorwaterstof- 15 zuur aangezuurd tot pH = 2 onder afkoeling tot 4°C. Men schenkt af, extraheert de waterfase met 3 maal 100 cm³ ethylacetaat, wast de organische fase met 3 maal 100 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, droogt met natriumsulfaat, filtreert en concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa). Men verzamelt 22,6 g van een dikke gele 20 olie die in hoofdzaak bestaat uit 4-(2,2,-diethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine.

Het 4-(2,2-diethoxyethyl)thiosemicarbazide kan op de volgende wijze worden bereid:

Aan een oplossing van 94 g 2,2-diethoxyethylisothiocyanaat in 25 150 cm³ ethanol voegt men in een uur bij 4°C 27,3 cm³ hydrazinehydraat toe. Men roert nog gedurende 20 min bij 4°C en filtreert het mengsel; men verkrijgt 86 g van het gezochte produkt, een witte vaste stof F = 96°C.

Referentievoorbeeld 15

30 Aan een oplossing van 3,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen als beschreven in voorbeeld XXVII) in 70 cm³ droog N,N-dimethylformamide voegt men 1,5 g 4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4- 35 perhydrotriazine en 0,65 cm³ N,N-diisopropylethylamine toe. Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uur op 60-65°C onder stikstof verhit, daarna verdund met 300 cm³ ethylacetaat en gewassen met 3 maal 100 cm³ gedes-

tilleerd water. Na drogen met magnesiumsulfaat en filtratie verdampt men het oplosmiddel onder verlaagde druk (35 mm kwik; 9,4 kPa) bij 40°C en men verkrijgt 3,1 g van het verwachte ruwe produkt.

3,7 g van het verkregen ruwe produkt volgens de hiervoor beschreven uitvoeringsvorm wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom Merck (0,04-0,06) (kolom diameter: 4 cm, hoogte: 30 cm) onder elutie bij een druk van 40 kPa met ethylacetaat waarbij fracties van 200 cm³ worden verzameld. Fracties 11-32 worden droog gedampt onder verlaagde druk (35 mm kwik; 9,4 kPa) bij 40°C. Men verkrijgt 2,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
15 3450, 3390, 3190, 2820, 1780, 1720, 1685, 1590, 1475, 1450, 1050, 945, 755, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
3,62 en 3,88 (AB, J = 16, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 4,41 (s breed, 2H, -CH₂ CONH₂); 5,22 (d, J = 5, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 5 en 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H van het thiazool); 6,85 en 6,95 (AB, J = 16, -CH=CH-S-); 6,94 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,15-7,50 (Mt, 25H, aromatisch); 7,71 en 8,80 (2s, 2 x 1H, -CONH₂); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,65 (s, 1H, =NN=C-OH of =N-NH-C₈).

2,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm wordt opgelost in 47 cm³ mierzuur.

Na toevoeging van 30 cm³ gedestilleerd water wordt het reactiemengsel gedurende 30 min op 50°C verhit, daarna verdund met 17 cm³ gedestilleerd water en gefiltreerd. Het filtraat wordt onder verlaagde druk droog geconcentreerd (5 mm kwik; 0,67 kPa) bij 40°C. Het residu wordt aangewreven met 50 cm³ droge ethanol dat men onder verlaagde druk verdampt (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C. Deze behandeling wordt nog twee keer herhaald. Het residu wordt opgenomen in 50 cm³ droge ethanol. De onoplosbare stof wordt uitgeperst en gewassen met 25 cm³ droge ethanol en met 2 maal 50 cm³ ether en daarna onder verlaagde druk gedroogd (5 mm kwik; 0,67 kPa) bij 20°C. Men verkrijgt 1,3 g van 7-[2-(12-amino-4-

thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-3-[2-(4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in de vorm van een beige poeder.

5 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380,
1040, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz):
3,63 en 3,83 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,45
10 (s breed, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd,
J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,90 en 7,08
(2d, J = 16, 2 x 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,32 (s breed, 2H, $-\text{NH}_2$ thiazool);
7,70 (s breed, 2H, $-\text{CONH}_2$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$);
 $=\text{NN}=\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OH}$ of $=\text{NNH}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-$, $\delta > 12$ dpm.

15 Het 4-carbamoylmethyl-5,6,-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine kan op de volgende wijze worden bereid:

8,33 g 4-ethoxycarbonylmethylthiosemicarbazide (Gante en Lantsch, Chem. Ber, 97, 989 (1964) wordt in suspensie gebracht in 250 cm^3 van een in ethanol verzadigde ammoniakoplossing en het reactiemengsel gedurende 22 uur bij 25°C geroerd. De onoplosbare stof wordt uitgeperst en gewassen met 2 maal 25 cm^3 alcohol en met 2 maal 50 cm^3 ether; na drogen verkrijgt men 6,2 g 4-carbamoylmethyl-thiosemicarbazide, F = 188°C .

Men verkrijgt 3,8 g 4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine door condensatie van 6,8 g 4-carbamoylmethylthiosemicarbazide en 6,7 g ethylacetaat volgens de methode van M. Pesson en M. Antoine, Bull. Soc., Chim. France 1590 (1970).

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3350, 3480, 3430, 3270, 3100, 2000, 1710, 1690, 1670, 1365, 1200.

30 Referentievoorbeeld 16

Een mengsel van 10,04 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm. (verkregen volgens voorbeeld XXII), 200 cm^3 dimethylformamide, 2,22 g
35 4-allyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en $2,1 \text{ cm}^3$ N,N-diisopropylethylamine wordt gedurende 3 uur bij 60°C geroerd. Het mengsel wordt verdund met 600 cm^3 ethylacetaat. gewassen met 2 maal 200 cm^3 water

en 2 maal 100 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 50 cm³ methyleenchloride, hieraan 20 g silicagel Merck (0,05-0,2) toegevoegd, en het mengsel onder 5 20 mm kwik bij 20°C droog geconcentreerd. Het poeder wordt aangebracht op een kolom van 200 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom 6,1 cm) men elueert met mengsels van cyclohexaan-ethylacetaat, 2 liter 20-80 (vol), 1 liter 10-90 (vol) vervolgens 2 liter ethylacetaat en verzamelt fracties van 120 cm³. Fracties 8-28 worden onder 20 mm kwik bij 10 20°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 3,7 g 3-[2-(4-allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een oranje-kleurig schuim.

15 Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
3,60 en 4,29 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 4,45 (d, J = 5, 2H, >NCH₃-); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,17-5,27 (Mt, 2H, =CH₂); 5,78-5,92 (2 Mt, 2H, H in 7 en -CH=CH₂); 6,78 (s, 1H, H van het thiazool); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 8,78 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃); 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,62 (s, 1H, =N-NH-CO- of =N-N=C-).
OH

Aan een tot -10°C afgekoeld mengsel van 2,34 g 3-{2-[4-(3-allyl-25 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm en 0,85 cm³ dimethylacetamide in 23 cm³ methyleenchloride wordt 0,40 cm³ fosfortrichloride toegevoegd en het mengsel gedurende 30 min 30 bij -10°C geroerd. Het mengsel wordt in 250 cm³ ethylacetaat geschonken met 50 cm³ water, 50 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 50 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 30°C onder 20 mm kwik droog gedampt. Het residu, opgelost in 10 cm³ methyleenchloride wordt gefixeerd op 10 g 35 silicagel Merck (0,05-0,2) en aangebracht op een kolom van 30 g silicagel (diameter kolom 1,4 cm). Men elueert met 500 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 20-80 (vol) en verzamelt fracties van 60 cm³.

8003024

Fracties 2-4 worden bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog gedampt. Men verzamelt 1,34 g 3-{2-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-
5 aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):
10 3,57 en 3,66 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,03 (s, 3H, -OCH₃); 4,52 (d, J = 4, 2H, >NCH₂-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,26-5,38 (2d, 2H, =CH₂); 5,78-5,88 (mt, 1H, -CH=CH₂); 5,92 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,86 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,96 (s, 1H, -COOCH₃); 7,05 (d, J = 9, 1H, -CONG); 11,68 (s, 1H, =NNHCO- of =N-N=C-).
OH

15 1,34 g 3-{2-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm wordt opgelost in 13 cm³ mierzuur, hieraan 6,5 cm³ water toegevoegd en het mengsel gedurende 30 min onder roeren
20 op 50°C verwarmd. Na koeling wordt het mengsel gefiltreerd en de oplossing onder verlaagde druk (0,05 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 50 cm³ ethanol, het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C verdreven en deze handeling nog 3 maal herhaald. Het residu wordt met 100 cm³ ethanol onder terugloop behandeld,
25 waarna onoplosbaar materiaal door filtratie wordt verwijderd, het filtraat bij 30°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) tot 50 cm³ geconcentreerd en gedurende een uur bij +4°C gekoeld. Na filtratie en droging van het neerslag verkrijgt men 0,37 g 2-{2-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-[7-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
30 methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):
35 3,63 en 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, -OCH₃); 4,48 (d, J = 4, 2H, >NCH₂-); 5,19-5,27 (mt, 3H, =CH₂ en H in 6); 5,74-5,92

(mt, 2H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ en H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool);
6,91 (d, J = 16, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CHS}-$); 7,09 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$);
7,18 (s, $-\text{NH}_3^+$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,61 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$
of $=\text{N}-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$).

5 Het 4-allyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine kan worden
bereid volgens de methode beschreven in Belgisch octrooischrift 830.455.
Referentievoorbeeld 17

Een oplossing van 4 g natriumzout van 4-N,N-dimethylcarbamoyl-
methyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in 240 cm³ N,N-dimethyl-
10 formamide wordt behandeld met 0,60 cm³ mierzuur en vervolgens onder
stikstof tot 60°C verhit. Hierna wordt 8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-
methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-
(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-isomeer,
E-vorm) en druppelsgewijze gedurende 10 min een oplossing van 2,8 g
15 N,N-diisopropylethylamine in 20 cm³ N,N-dimethylformamide toegevoegd.
Het mengsel wordt gedurende 2 uur 20 min bij 60°C geroerd en met 600 cm³
gedestilleerd water verdund, vervolgens met 2 maal 250 cm³ ethylacetaat
geëxtraheerd. De organische extracten worden achtereenvolgens gewassen
met 200 cm³ 0,1N chloorwaterstofzuur, 200 cm³ halfverzadigde natrium-
20 bicarbonaatoplossing en 200 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing,
en met magnesiumsulfaat gedroogd. Het residu verkregen door verdamping
onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 30°C van het oplosmiddel,
wordt gechromatografeerd over een kolom (hoogte 30 cm, diameter 5 cm)
van silicagel (0,04-0,06 mm) en geëlueerd bij 50 kPa met 2,5 liter ethyl-
25 acetaat, vervolgens 1,5 liter van een mengsel van ethylacetaat en metha-
nol (95-5 (vol)). Fracties 32-37 (van 100 cm³) worden gecombineerd en
droog geconcentreerd. Men verkrijgt 2,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-
{2-[4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
30 acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 (syn-
isomeer, E-vorm) in de vorm van een zalmkleurige vaste stof.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1670, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945,
755, 740.

35 Een op -10°C gekoelde oplossing van 2,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-
3-{2-[4-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-

8003024

acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-
isomeer, E-vorm, in 48 cm³ methyleenchloride wordt behandeld met
1,47 cm³ N,N-dimethylacetamide en vervolgens met 0,44 cm³ fosfortri-
chloride, waarna deze gedurende 3 uur bij -10°C wordt geroerd. Het
5 reactiemengsel wordt verdund met 100 cm³ methyleenchloride en in
100 cm³ halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing geschonken. De orga-
nische fase wordt gewassen met 100 cm³ halfverzadigde natriumchloride-
oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (30 mm
kwik; 4 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. Het residu wordt gechroma-
10 tografeerd over een kolom van silicagel (0,04-0,06 mm) (diameter kolom
2,2 cm, hoogte 30 cm) en geëlueerd met 600 cm³ ethylacetaat, waarbij
fracties worden verzameld van 25 cm³. Fracties 10-21 worden gecombineerd
en droog geconcentreerd. Men verkrijgt 1,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-
{2-[4-(N,N-dimethylcarbamoylemethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
15 triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer,
E-vorm.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740

20 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz):

2,97 en 3,40 (2s, 2 x 3H, -CON(CH₃)₂); 3,60 en 3,75 (2d, J = 18, 2H,
-SCH₂-); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 4,73 (s breed, 2H, -CH₂CON₂);
5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
6,77 (s, 1H, H in 5 thiazool); 6,88 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-);
25 6,92 (s, 1H, -CO₂CH(C₆H₅)₂); 7,0-7,6 (massief, 27H, aromatisch,
-CONH- en -CH=CHS-); 7,81 (s breed, 1H, trityl -NH-); 11,25 (s breed,
1H, -N=C-OH of $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{N}-\text{C} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ triazine).

Aan een oplossing van 1,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(N,N-
dimethylcarbamoylemethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-
30 thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-
8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in
15 cm³ 98%'s mierzuur wordt 9 cm³ gedestilleerd water toegevoegd en
het reactiemengsel gedurende 45 min bij 50°C gewassen. Na filtratie
ter verwijdering van onoplosbaar materiaal wordt het mengsel onder ver-
35 laagde druk (10 mm kwik; 1,33 kPa) bij 40°C droog geconcentreerd. Het re-
sidu wordt opgenomen in en aangewreven met 20 cm³ ethanol en vervolgens
onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 30°C geconcentreerd. De vaste

8003024

stof wordt opgenomen in 25 cm³ ethanol, uitgeperst en achtereenvolgens gewassen met 3 maal 5 cm³ ethanol, 3 maal 10 cm³ ethylether en gedroogd. Men verkrijgt 0,62 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-2-carboxy-3-{2-[4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-yl]thiovinyl}-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):

10 2,88 en 3,08 (2s, 2 x 3H, -CON(CH₃)); 3,61 en 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 4,80² (s breed, 2H, -CH₂CON<); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,79 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H thiazool); 6,88 en 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,19 (s breed, 2H, -NH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,73
15 (s, 1H, -N=C-OH of -NH-C₆- triazine).

Het natriumzout van 4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-4-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine kan worden verkregen volgens de werkwijze van M. Pesson en M. Antoine, Bul. Soc. Chim. Fr. (1970) 1590 door de inwerking van ethyloxalaat op het 4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl(thiosemicarbazide) in methanol in aanwezigheid van natriummethylaat.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3200, 1696, 1640, 1580, 1530.

Referentievoorbeeld 18

Een oplossing van 18,2 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm
25 8,4 g 5,6-dioxo-4-thoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en 3,11 cm³ wordt gedurende een uur en 20 min op 80°C gebracht. Het mengsel wordt gekoeld, verdund met 2000 cm³ ethylacetaat en gewassen met
30 3 maal 100 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 2 maal 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van 313 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom 4,9 cm, hoogte 31 cm) en
35 geëlueerd met 2000 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat (vol). vervolgens 2200 cm³ ethylacetaat, waarna fracties van 100 cm³ worden verzameld. Fracties 10-40 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa)

8003024

droog geconcentreerd en men verkrijgt aldus 6,15 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thioviny]l]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een geel schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040, 935, 750, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):
10 1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,32 en 4,50 (2d, J = 18, 2H, $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2}-$); 4,02 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,23 (q, J = 7, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,60 (s, 2H, $-\text{NCH}_2\text{COO}-$); 4,63 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,05 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H van het thiazool); 6,76 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 11,54 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ of $=\text{N}-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$).

15 Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 6 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thioviny]l]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, en $2,27 \text{ cm}^3$ dimethylacetamide in 60 cm^3
20 methyleenchloride wordt 1 cm^3 fosfortrichloride toegevoegd en het mengsel gedurende een uur en 20 min op -10°C gehouden. Het mengsel wordt vervolgens verdund met 750 cm^3 ethylacetaat, gewassen met 3 maal 100 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 2 maal 100 cm^3 verzadigde natriumchloride-oplossing en onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,27 kPa)
25 droog gedampt. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van 35 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom 2,1 cm, hoogte 18 cm) en geëlueerd met 0,5 liter ethylacetaat, waarbij fracties van 30 cm^3 worden verzameld. Fracties 2-7 worden onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd en men verkrijgt aldus 5,2 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-
30 [2-(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thioviny]l]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
35 3400, 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210, 1035, 940, 750, 700

8003024

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz):
 1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,55 en 3,64 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
 4,06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,26 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 4,63 (s, 2H,
 5 $\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}-$); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4 en 9, 1H,
 H in 7); 6,72 (s, 1H, H van het thiazool); 6,75 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$);
 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 11,05 (s, 2H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ of $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

Een oplossing van 5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-
 10 aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm, in 100 cm^3 98%'s mieren-
 zuur en 30 cm^3 gedestilleerd water, wordt gedurende 15 min op 50°C
 gebracht. Het mengsel wordt gekoeld, verdund met 70 cm^3 water, gefil-
 treerd en het filtraat onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa)
 droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 3 maal 50 cm^3 etha-
 15 nol en elke keer onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa) droog ge-
 concentreerd, de verkregen vaste stof in 50 cm^3 ethanol onder terugloop
 gesuspenseerd, gekoeld, gefiltreerd, onder vacuum (20 mm kwik; 2,7 kPa)
 gedroogd. Men verkrijgt aldus 1,9 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-metho-
 xyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[2-(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-
 20 1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-
 bicyclo[4.2.0]-octeen-2. syn-isomeer, E-vorm, als een gele vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
 3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz):
 25 1,22 (t, J = 7, 3H, CH_3CH_2-); 3,60 en 3,85 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
 3,85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,15 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$); 4,66 (s, 2H,
 $\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}-$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 en 9, 1H,
 H in 7); 6,72 (s, 1H, H van het thiazool); 6,87 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$);
 7,08 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,15 (s breed, 2H, $-\text{NH}_2$); 9,58
 30 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,80 (s, 1H, $=\text{NNHCO}-$ of $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

Het 5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4,-perhydro-
 triazine kan op de volgende wijze worden verkregen:

Aan een suspensie van 24,4 g ethylhydrazine oxalaat in 185 cm^3
 droge ethanol wordt gedurende 5 min bij 25°C een oplossing van ethyl-
 35 isothiocyanaacetat in 185 cm^3 droge ethanol toegevoegd. Het mengsel
 gaat in oplossing waarna zich opnieuw een wit neerslag vormt. Het mengsel

wordt gedurende 20 uur onder stikstof geroerd, waarna gedurende 15 min een oplossing, bereid uitgaande van 8,5 g natrium in 185 cm³ ethanol, wordt toegevoegd en het mengsel gedurende 4 uur tot terugloop wordt gebracht. De verkregen bruin-rode suspensie wordt onder verlaagde druk
5 (20 mm kwik; 2,7 kPa) droog geconcentreerd en het residu opgelost door toevoeging van 100 cm³ 4N chloorwaterstofzuur en 2000 cm³ ethylacetaat. Het onoplosbare materiaal wordt door filtreren afgescheiden en de organische fase gewassen met 4 maal 250 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde
10 druk (20 mm kwik; 2,7 kPa) droog geconcentreerd. Men verkrijgt 43 g bruinrode gom, dat wordt opgelost in 300 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De verkregen bruine oplossing wordt gewassen met 3 maal 100 cm³ isopropylether en met de benodigde hoeveelheid 1N chloorwaterstofzuur op pH 1 gebracht, en geëxtraheerd met 500 cm³ ethylacetaat.
15 De organische fase wordt gewassen met 2 maal 50 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik; 2,7 kPa) droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 9,5 g 5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in de vorm van
20 een bruine vaste stof.

Infrarood-spectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3500-2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200

NMR-protonenspectrum (80 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz):

1,38 (t, J = 7, 3H, -CH₂CH₃); 4,30 (q, J = 7, 2H, -CH₂CH₃); 5,03
25 (s, 2H, >N-CH₂CO-); 12,50 (s, 1H, -NHCO-).

Het ethylisothiocyanaacetaat kan worden bereid volgens D. HOPPE en R. FOLLMANN, Chem. Ber. 109 3047 (1976).

Referentievoorbeeld 19

Een mengsel van 5,02 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-
30 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, 93 cm³ dimethylformamide, 1,5 g 4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en 1,05 cm³ N,N-diisopropylethylamine wordt gedurende 3 uur bij 60°C geroerd. Het mengsel wordt verdund met
35 200 cm³ ethylacetaat, gewassen met 4 maal 200 cm³ water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt gefixeerd op 10 g silicagel Merck

(0,06-0,2) en het poeder aangebracht op een kolom van 100 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom 2,5 cm, hoogte 40 cm). Men elueert met 1,3 liter ethylacetaat en verzamelt fracties van 60 cm³. Fracties 6-20 worden onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd en men verzamelt 2,48 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel schuim.

10 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,32 en 1,43 (2s, 6H, -C(CH₃)₂); 3,34 en 4,05 (2d, J = 18, 2H, -^OSCH₂-); 3,74 (t, J = 6, 2H, -CH₂O-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 3,95 (t, J = 6, 2H, >N-CH₂-); 4,38 (quint., J = 6, 1H, >CH-O-); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,06 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,71
10 (s, 1H, H van het thiazool); 6,84 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,96 (s, 1H; -COOCH<); 11,60 (s, 1H, =N-NHCO-).

Een oplossing van 2,48 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceet-
15 amido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm, in 22,9 cm³ methyleenchloride en 0,85 cm³ dimethylaceetamide wordt gedurende 40 min bij -10°C behandeld met 0,4 cm³ fosfortrichloride. Het mengsel wordt in 250 cm³ ethylacetaat geschonken, achtereenvolgens
20 gewassen met 200 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 2 maal 100 cm³ water en 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 20 cm³ methyleenchloride, 10 g silicagel Merck (0,06-0,2) toegevoegd, het meng-
25 sel bij 20°C onder 20 mm kwik droog geconcentreerd en het poeder aan- gebracht op een kolom van 40 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter ko- lom 1,5 cm, hoogte 15 cm). Men elueert met 500 cm³ methyleenchloride en verzamelt fracties van 60 cm³. Fracties 2-7 worden gecombineerd, bij 20°C onder 20 mm kwik droog geconcentreerd en men verkrijgt 1,4 g 2-benzhydryl-
30 oxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl- amino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een geel schuim.

8003024

Een mengsel van 1,4 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylemethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, 5 E-vorm, 13 cm³ mierzuur en 6,5 cm³ water wordt gedurende 30 min bij 50°C verwarmd. Het mengsel wordt op 20°C gekoeld, gefiltreerd en bij 30°C onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 100 cm³ ethanol, het oplosmiddel bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) verdreven en deze handeling nog 2 maal herhaald. De gele 10 vaste stof wordt opgenomen in 100 cm³ kokende ethanol, gefiltreerd, het filtraat bij 20°C (20 mm kwik; 2,7 kPa) tot 50 cm³ geconcentreerd, gefiltreerd, de vaste stof gewassen met 20 cm³ diëthylether en gedroogd. Men verzamelt 0,49 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoaceet-amido]-2-carboxy-3-{2-[4-(2,3-dihydroxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6- 15 tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm.

NMR toont aan dat het produkt ongeveer 25% mierzurester van een van de alcoholfuncties bevat.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
20 3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, δ in dpm, J in Hz)
3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (d, J = 4, diol: H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,95 en 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-);
25 miere-ester: 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,93 en 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).

Het 4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylemethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine kan op de volgende wijze worden bereid:

30 Een oplossing wordt bereid van 1,12 g natrium in 50 cm³ droge methanol, waaraan onder stikstof en roeren bij 25°C 10 g 4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylemethyl)thiosemicarbazide en vervolgens druppelsgewijze gedurende 10 min 6,6 cm³ diëthylxalaat wordt toegevoegd en het mengsel gedurende 2 uur onder terugloop verhit. Het mengsel wordt gekoeld tot 35 20°C, verdund met diëthylether, gefiltreerd, waarna men na droging 3,7 g van een witte vaste stof verzamelt. Het produkt wordt opgenomen in 200 cm³ methyleenchloride en in aanwezigheid van 1N chloorwaterstofzuur

(10 cm³) geroerd. Het mengsel wordt afgeschonken, gewassen met 2 maal 50 cm³ verzadigde waterige natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd.

5 De residu-olie wordt opgenomen in 50 cm³ methyleenchloride, de kristallisatie ingeleid door aankrassen, waarna het mengsel gedurende 3 uur bij 4°C wordt bewaard. Na filtratie en droging verzamelt men 1,5 g 4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in de vorm van witte kristallen.

10 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060

NMR-protonenspectrum (80 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
1,30 en 1,42 (2s, 6H, C(CH₃)₂); 3,95 (m, 2H, -CH₂O-); 4,50 (m, 3H, -CHO- en -N-CH₂-).

15 Het 4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)thiosemicarbazide kan op de volgende wijze worden bereid:

Een mengsel van 23,6 g N-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)methyl-dithiocarbamaat bereid volgens het Amerikaanse octrooischrift 4.064.242, 500 cm³ absolute ethanol en 5,6 g hydrazinehydraat wordt gedurende 2 uur
20 en 30 min onder terugloop verhit. Het mengsel wordt bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd en opgenomen in 100 cm³ diëthylether. Na filtratie en droging verzamelt men 15,2 g 4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanylmethyl)thiosemicarbazide in de vorm van een crèmekleurige vaste stof die bij 145°C smelt.

25 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060

NMR-protonenspectrum (80 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,38 en 1,48 (2s, 6H, C(CH₃)₂); 3,72 (dd, J = 5 en 6, 2H, -CH₂N-);
3,90 (s, 2H, -NH₂); 4,10 (dd, J = 6 en 7, 2H, -CH₂O-); 4,38 (m, 1H,
30)CHO-); 7,78 (t, J = 5, 1H, -CH₂NH-); 7,98 (s, 1H, -NH-N).

Referentievoorbeld 20

Een oplossing van 0,58 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-
acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm verkregen volgens voorbeeld XXVII
35 en 0,31 g natriumzout van 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in 10 cm³ N,N-dimethylformamide wordt gedurende 4 uur en 30 min op 60°C verhit. Het gekoelde reactiemengsel wordt verdund met 150 cm³ ethylether, het neerslag op het filter afgescheiden, gewassen

8003024

met 2 maal 25 cm³ ether en gedroogd. Men verkrijgt 0,6 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm, als een amorf
5 beige poeder.

Rf = 0,42; chromatoplaat van silicagel, eluentmengsel van ethylacetaat-azijnzuur-water 60-20-20 (vol).

Het produkt kan op de volgende wijze worden gezuiverd:

Het wordt opnieuw opgelost in 50 cm³ verdunde natronloogoplossing
10 (pH = 8) vervolgens met verdund chloorwaterstofzuur op pH 5 gebracht; na filtratie van een enig onoplosbaar materiaal wordt de verkregen oplossing gechromatografeerd over een hars kolom van XAD-2 (diameter 2,4 cm) en de onzuiverheden achtereenvolgens met 1 liter gedestilleerd water en het zuivere produkt met 1 liter van een mengsel van water-ethanol 95-5
15 (vol) geëlueerd, Na concentratie onder verlaagde druk (5 mm kwik) bij 30°C en droging verkrijgt men 0,2 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm van helder gele kristal-
20 len.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
3,60 (t, J = 5, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 3,92 (t, J = 5, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,39 (d, J = 16, 1H, - $\text{VH}=\text{CH-S-}$); 6,73
25 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 7,17 (s breed, 2H, -NH₂); 7,37 (d, J = 16, 1H, - $\text{CH}=\text{CH-S-}$); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).

0,13 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
30 syn-isomeer, E-vorm, wordt in 21 cm³ N/100 natriumbicarbonaatoplossing opgelost. De oplossing wordt bevroren bij -80°C en gevriesdroogd. Men verkrijgt 0,145 g natriumzout van 7-[2-(2-amino-1,3-thiazool-4-yl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-
35 bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (als een wit lyofilisaat).

Rf = 0,28; chromatoplaat van silicagel; eluent, mengsel van ethylacetaat-azijnzuur-water 60-20-20 (vol).

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)
3,50 (AB geen resultaat, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,60 (t, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);
3,91 (t, J = 6, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,07 (d,
J = 4, 1H, H in 6); 5,60 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,31 (d,
5 J = 16, 1H, $\text{CH}=\text{CH-S-}$); 6,71 (s, 1H, H in 5 van het thiazool); 7,17
(s breed, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,36 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS-}$); 9,54 (d, J = 9,
1H, $-\text{CONH-}$).

Het 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine
kan worden bereid door toepassing van de werkwijze beschreven door
10 M. PESSON, en M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) door als
volgt te werk te gaan:

Aan een oplossing van natriummethylaat (bereid uitgaande van
0,85 g natrium) in 37 cm^3 methanol wordt 5 g 4-(hydroxyethyl)thiosemi-
carbazine en 5,5 cm^3 ethyloxalaat toegevoegd en het mengsel gedurende
15 3 uur onder terugloop verhit. Na koeling wordt het neerslag door fil-
tratie afgescheiden en 2 maal gewassen met 5 cm^3 methanol. Men verkrijgt
het ruwe natriumzout dat vervolgens wordt opgenomen in 25 cm^3 gedestil-
leerd water; de gefiltreerde oplossing wordt met 1N chloorwaterstofzuur
tot pH 2 aangezuurd. Het neerslag wordt door filtratie afgescheiden,
20 met water gewassen en aan de lucht gedroogd. Men verkrijgt 2,4 g
5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine ($F = 230^\circ\text{C}$).

Het natriumzout kan worden bereid door 4,73 g 5,6-dioxo-4-(2-hydro-
xyethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in droge methanol te behandelen
met 2-ethylnatriumhexanoaat. Men verkrijgt aldus 4,7 g natriumzout.

25 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1080, 1045, 835

Het 4-(2-hydroxyethyl)thiosemicarbazide kan worden verkregen
volgens de werkwijze beschreven door Y. KAZAKOV en I.Y. POTOVSHII,
Doklady Acad. Nauk. SSR, 134, 824 (1960).

30 Het [2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-
8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-
isomeer, E-vorm, kan op de volgende wijze worden bereid:

Een oplossing van 5,93 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-methoxy-
imino-2-(2-tritylamino-4-thiazoly1)aceetamido]-8-oxo-7-(2-tosyloxyvinyl)-
35 5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in een mengsel
van 80 cm^3 zuiver mierzuur en 25 cm^3 water wordt gedurende 30 min bij
50°C verwarmd. Het tot 20°C gekoelde mengsel wordt gefiltreerd en bij

8003024

30°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 150 cm³ aceton, bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd; deze handeling wordt nog 2 maal herhaald, het residu in 75 cm³ ether aangewreven en gefiltreerd. Men verzamelt 3,4 g
5 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.

Referentievoorbeeld 21

Een mengsel van 10,04 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-
10 imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyl-
oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm,
(verkregen volgens voorbeeld XXII), 200 cm³ dimethylformamide, 2,76 g
4-(2-aceetamidoethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine en
2,1 cm³ diisopropylethylamine wordt gedurende 3 uur onder stikstof tot
15 60°C verhit. Het gekoelde mengsel wordt vervolgens verdund met 800 cm³
ethylacetaat, de organische fase gewassen met 1,2 liter water, met
natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik)
bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven in 150 cm³
ether, het onoplosbare materiaal op het filter geïsoleerd, waarna men na
20 droging 9,5 g 3-{2-[4-(2-aceetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-
1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-
2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-
bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm verkrijgt in de vorm van
een helder bruine vaste stof.

25 Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,75 (s, 3H, -COCH₃); 3,65 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s,
3H, -OCH₃); 3,88 (t, 2H, >NCH₂-); 5,26 (d, J = 4, 1H, H in 6);
30 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool);
6,82 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,95 (s, 1H, -COOCH-); 7,0 (d, J = 16, 1H,
=XHS-); 7,78 (t, J = 6, -NHCOCH₃); 8,81 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃);
9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,60 (s, 1H, =N-NHCO- of =N-N=C-).
OH

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 9,03 g 3-{2-[4-(2-aceet-
35 amidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-
benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer,

8003024

E-vorm, in 85 cm³ methyleenchloride wordt 3,4 cm³ dimethylaceetamide en vervolgens 1,49 cm³ fosfortrichloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 2 uur bij -10°C geroerd, verdund met 500 cm³ methyleenchloride, gewassen met 250 cm³ halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing, en
5 250 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. De verkregen kastanjekleurige vaste stof wordt opgelost in een mengsel van ethylacetaat-methyleenchloride-methanol (120-120-80 cm³) en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van silicagel Merck (0,04-0,06)
10 (diameter kolom 4 cm). Men elueert met 1,5 liter van een mengsel van ethylacetaat-methanol 95-5 (vol) onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 125 cm³. Fracties 6-10 worden onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C droog geconcentreerd. Men verzamelt 3,33 g 3-{2-[4-(2-aceetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thio-
15 vinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een beige kleurige vaste stof.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740

20 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
1,75 (s, 3H, -COCH₃); 3,32 (mt, 2H, -CH₂NHCO-); 3,62 en 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (t, 2H, >NCH₂-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃);
5,050 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H van het thiazool); 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s,
25 1H, -COOCH-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,98 (t, J = 6, 1H, -NH COCH₃); 8,75 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃); 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
12,60 (s, 1H, =N-NHCO- of =N-N=C-).
OH

3,15 g 3-{2-[4-(2-aceetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-
30 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, wordt opgelost in 80 cm³ mierenzuur, waarna 30 cm³ water wordt toegevoegd en het mengsel onder roeren gedurende 30 min op 60°C wordt verhit. Het gekoelde mengsel wordt gefiltreerd en onder verlaagde druk (0,05 mm kwik) droog geconcentreerd
35 bij 50°C. Het residu wordt opgenomen in 250 cm³ ethanol, onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 30°C droog geconcentreerd; deze handeling wordt herhaald en de vaste stof vervolgens opgenomen in 40 cm³ ethanol, waarbij

8003024

het mengsel bij 40°C wordt geroerd. Na koeling, filtratie en droging verkrijgt men 1,56 g 3-{2-[4-(2-aceetamidoëthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3500, 2500, 1775, 1710, 1685-1630, 1540, 1045, 950

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

1,90 (s, 3H, -CH₃); 3,48 (m, 2H, -CH₂NH-); 3,62-3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,0 (s, 3H, -OCH₃); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H van het thiazool); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,31 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,73 (s, 3H, -NH₃⁺); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,54 (s breed, 1H, -CONHN= of -C=N-N=).

0,128 g van het voorafgaande produkt wordt opgelost in 2 cm³ 0,1 N natriumbicarbonaatoplossing, gefiltreerd en gevriesdroogd. Men verzamelt 0,127 g natriumzout 3-{2-[4-(2-aceetamidoëthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]octeen-2, syn-isomeer, E-vorm.

Men verkrijgt aldus 3,61 g 4-(2-aceetamidoëthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine F. inst. [Kofler] > 260°C

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350, 1330, 1200

NMR-protonenspectrum (80 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

1,7 (s, 3H, -CH₃); 3-3,7 (mt, -CH₂NHCO- en H₂O); 4,3 (t, 2H, >N CH₂-); 7,85 (t, 1H, -NHCO-); 12,5 (m, 2H, -NH- van het cyclus) uitgaande van 4,41 g 4-(2-aceetamidoëthyl)thiosemicarbazide en 3,4 cm³ ethyloxalaat in aanwezigheid van natriummethylaat, door toepassing van de werkwijze beschreven door M. PESSON en M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

Het uitgangsthiosemicarbazide kan worden verkregen door op de volgende wijze te werk te gaan:

Een oplossing van 57,7 g N-(2-aceetamidoëthyl)dithiocarbamaat-methyl van 14,6 cm³ wordt gedurende 2 uur tot terugloop gebracht.

Het mengsel wordt tot 4°C gekoeld, gefiltreerd en het onoplosbare materiaal bij 30°C onder 0,05 mm kwik gedroogd. Men verkrijgt 39,5 g

4-(2-aceetamidoëthyl)thiosemicarbazide in de vorm van witte kristallen (F. inst. Kofler = 171°C).

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3280, 3180, 1650, 1560 à 1535, 1360, 1280.

5 Referentievoorbeeld 22

Een mengsel van 6,02 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxy-vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen volgens voorbeeld XXII), 60 cm^3 dimethylformamide, 2,27 g 2-aceetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazool en $1,15 \text{ cm}^3$ diisopropyl-ethylamine wordt gedurende 2 uur onder stikstof bij 60°C geroerd. Het gekoelde mengsel wordt verdund met 250 cm^3 ethylacetaat, gewassen met 150 cm^3 water, 100 cm^3 0,1 N chloorwaterstofzuur, 100 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 100 cm^3 water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Het residu, gefixeerd op 20 g silicagel Merck (0,05-0,2), wordt aangebracht op een kolom van 70 g silicagel (0,05-0,2) (diameter kolom 2,5 cm). Men elueert met 2,5 liter ethylacetaat en verzamelt fracties van 100 cm^3 . Fracties 9-23 worden bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog gedampt en men verzamelt 3 g 3-[(2-aceetamidomethyl-1,3,4-thiadiazool-4-yl)thiovinyl]-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een bruin schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
25 3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz , CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
1,97 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,30 en 4,15 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,64 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,72 (AB, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$); 6,14 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H van het thiazool);
30 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

Aan een tot -10°C gekoelde oplossing van 3 g 3-[(2-aceetamidomethyl-1,3,4-thiadiazool-5-yl)thiovinyl]-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 29 cm^3 methyleenchloride, wordt $1,1 \text{ cm}^3$ dimethylacetamide en $0,519 \text{ cm}^3$ fosfortrichloride toegevoegd en het mengsel gedurende een uur bij -10°C geroerd. Het mengsel wordt vervolgens in 250 cm^3 ethylacetaat geschonken,

8003024

gewassen met 250 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal met 100 cm³ water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog geconcentreerd. Het residu wordt opgelost in 10 cm³ methyleenchloride en de oplossing gechromatografeerd over een kolom van silicagel Merck (0,04-0,06) (diameter 5 kolom 4 cm). Men elueert met 2,5 liter van een mengsel van ethylacetaat-cyclohexaan 80-20 (vol) onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties van 100 cm³. Fracties 11-21 worden bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) droog gedampt en men verzamelt 2,1 g 3-[2-(2-aceetamido-1,3,4-10 thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in de vorm van een geel schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 700

15 NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)

2,0 (s, 3H, -COCH₃); 3,58 en 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, -OCH₃); 4,75 (d, J = 5, 2H, -CH₂NHCO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,97 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,55 (t, J = 5, 1H, -NHCO-); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 7,0 (s, 1H, -COOCH₃); 20 7,05 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃); 7,18 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-).

2,1 g 3-[2-(2-aceetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, wordt opgelost in 21 cm³ mierzuur waaraan 12 cm³ water wordt 25 toegevoegd en het mengsel gedurende 30 min bij 50°C verwarmd. Het tot 20°C gekoelde mengsel wordt vervolgens gefiltreerd en bij 50°C onder verlaagde druk (0,05 mm kwik) droog geconcentreerd, het residu opgenomen in 50 cm³ ethanol en het oplosmiddel onder verlaagde druk (20 mm kwik) bij 20°C verdreven; deze handeling wordt nog 2 maal herhaald, vervolgens 30 het residu opgenomen in 50 cm³ kokende ethanol onder terugloop. Het mengsel wordt warm gefiltreerd ter verwijdering van enig onoplosbare materiaal, bij 20°C onder verlaagde druk (20 mm kwik) tot 20 cm³ geconcentreerd. Na droging verkrijgt men 0,75 g 3-[2-(2-aceetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-35 imino-aceetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een crèmekleurig poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)
1,90 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,68 en 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S-CH}_2-$); 3,87
5 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,60 (AB, grens, 2H,
 $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$); 5,82 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 2H, $-\text{OCH}_3$);
7,15 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS-}$); 7,20 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$); 7,25 (d, J = 16,
1H, $=\text{CHS-}$); 9,63 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH-}$).

Het 2-acetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazool kan worden
10 bereid door toepassing van de werkwijze beschreven in de Japanse oc-
trooiaanvraag 76.80857.

Referentievoorbeeld 23

Een mengsel van 10 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-
(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxy-
15 vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm,
200 cm^3 dimethylformamide en 5,75 g natriumzout van 1-(2,2-dimethoxy-
ethyl)-5-mercaptotetrazool wordt gedurende 24 uur in 50°C geroerd.
Het wordt verdund met 200 cm^3 ethylacetaat en 200 cm^3 water, afgeschonken,
gewassen met 3 maal 200 cm^3 water en 100 cm^3 verzadigde natriumchloride-
20 oplossing, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog ge-
concentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van
silicagel Merck (0,04-0,06) (diameter kolom 6 cm, hoogte 30 cm).
Men elueert met 3,7 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat
50-50 (vol) en 4,6 liter van een mengsel van 25-75 en verzamelt fracties
25 van 120 cm^3 . Fracties 40-69 worden onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C
droog geconcentreerd en men verzamelt 3,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-
{2-[1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-
(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-
bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een bruin schuim, dat
30 als zodanig in de volgende werkwijze wordt toegepast.

Een oplossing van 3,37 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[1-(2,2-di-
methoxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-
4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2
syn-isomeer, E-vorm, in 25 cm^3 methyleenchloride en 1,31 cm^3 dimethyl-
35 acetamide wordt gedurende 30 min bij -8°C onder roeren behandeld met
0,58 cm^3 fosfortrichloride. Het mengsel wordt verdund met 75 cm^3
methyleenchloride, gewassen met 2 maal 50 cm^3 halfverzadigde natrium-

8003024

bicarbonaatoplossing en 2 maal 50 cm³ water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van silica-gel Merck (0,04-0,06) (diameter kolom 4 cm, hoogte 20 cm). Men elueert met 1,8 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) en verzamelt fracties van 60 cm³, onder een druk van 40 kPa. Fracties 16-24 worden droog gedampt en men verzamelt 1,1 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een crèmekleurig schuim+

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 12010, 1050, 1040, 945, 755, 705

NMR-protonenspectrum (350 MHz. DMSO d₆, ξ in dpm, J in Hz)
3,31 (s, 6H, >C(OCH₃)₂); 3,65 en 3,91 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 4,48 (d, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂); 4,70 (t, J = 6, >NCH₂CH₂); 5,23 (d, J = 4, H₆); 5,78 (dd, J = 4 en 9, H₇); 6,74 (s, H van het thiazool); 6,96 (s, -COOCH₃); 7,02 en 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 8,79 (s, -NH-); 9,60 (d, J = 9, -NHCO-).

Een oplossing van 1,06 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 42 cm³ mierzuur wordt gedurende 30 min bij 50°C verwarmd. Het mengsel wordt onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd, opgenomen in 100 cm³ aceton, opnieuw onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd en deze handeling nog 4 maal herhaald.

De gele vaste stof wordt onder terugloop behandeld in 30 cm³ aceton. Men laat het mengsel afkoelen waarna het wordt gefiltreerd. Na droging verzamelt men 0,43 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{2-[1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CF₃CO₂D, ξ in dpm, J in Hz)
3,61 (s, 6H, >C(OCH₃)₂); 3,92 (s breed, 2H, -SCH₂-); 4,31 (s, 3H,

=NOCH₃); 4,73 (d, J = 6, 2H, >NCH₂-); 5,0 (t, J = 6, 1H, -CH₂-CH<);
5,38 (d, J = 4, H₆); 6,05 (dd, J = 4 en 9, H₇); 7,16 en 7,88 (2d,
J = 16, -CH=CH-); 7,50 (s, H van het thiazool).

Het natriumzout van 1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-mercaptotetrazool
5 kan op de volgende wijze worden bereid:

Een oplossing van 65 g natriumazide in 1680 cm³ 95%'s ethanol
wordt tot terugloop verhit. Vervolgens wordt druppelsgewijze onder roeren
gedurende 1 1/2 uur een oplossing van 147,2 g 2,2-dimethoxyethyliso-
thiocyanaat en 320 cm³ 95%'s ethanol toegevoegd en het mengsel gedurende
10 12 uur tot terugloop verhit. Het wordt bij 40°C onder 20 mm kwik
(2,7 kPa) droog geconcentreerd, het residu opgenomen in 600 cm³ aceton,
gefiltreerd en 1 liter diëthylether toegevoegd. De kristallisatie wordt
ingeleid en opnieuw 2,5 liter diëthylether toegevoegd. Het mengsel wordt
gedurende 24 uur bij 20°C bewaard en gefiltreerd. Na droging verzamelt
15 men 208,2 g natriumzout van 1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-mercaptotetrazool
in de hydraattoestand.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3480, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1115, 1070, 1025, 790

Referentievoorbeeld 24

20 Een mengsel van 0,4 g 2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-
(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceet-
amido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm,
5 cm³ dimethylformamide, 0,1 g 5-mercapto-1-methyltetrazool en 0,15 cm³
N,N-diisopropylethylamide wordt gedurende 4 uur op 60°C verhit. Het wordt
25 opgenomen in 50 cm³ ethylacetaat, gewassen met 50 cm³ water, 50 cm³
0,1 N chloorwaterstofzuur, 50 cm³ halfverzadigde natriumbicarbonaat-
oplossing en 50 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natrium-
sulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 30°C
droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom
30 van 50 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom: 1,5 cm, hoogte
15 cm).

Men elueert met 2,5 liter van een mengsel van methyleenchloride-
ethylacetaat 90-10 (vol) onder een druk van 40 kPa en verzamelt fracties
van 25 cm³. Fracties 18-42 worden onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C
35 droog geconcentreerd. Men verzamelt aldus 0,15 g 2-benzhydryloxycarbo-
nyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-7-[2-(2-trityl-
amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo-

[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, waarvan de eigenschappen als volgt zijn:

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450, 1215,
5 1045, 1005, 950, 765, 760

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,31 en 4,05 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,92 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4,26 (dd,
J = 2 en 6, 1H, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$); 4,76 (dd, J = 2 en 14, 1H, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$);
4,67 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,18 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
10 6,78 (s, 3H, H van het thiazool); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 7,0 (d, J = 15,
1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$); 7,05 (dd, J = 4 en 6, 1H, $-\text{OCH}$); 7,10 (s, 1H, >CNH);
7,58 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$).

Een oplossing van 3 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in $31,7 \text{ cm}^3$ methyleenchloride en $1,22 \text{ cm}^3$ dimethyl-aceetamide wordt gedurende 20 min bij -10°C behandeld met $0,554 \text{ cm}^3$ fosfortrichloride. Het mengsel wordt in 250 cm^3 ethylacetaat geschonken, gewassen met 250 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 250 cm^3
20 water en 250 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd. Het produkt wordt gefixeerd op 10 g silicagel Merck (0,06-0,2) en gechromatografeerd over een kolom van 30 g silica-gel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom 1,5 cm).

25 Men elueert met 250 cm^3 van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol), 250 cm^3 van een mengsel van 70-30 (vol) en 250 cm^3 van een mengsel van 60-40 (vol) en verzamelt fracties van 60 cm^3 . Fracties 5-10 worden onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd en men verzamelt 1,92 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm,
30 als een crèmekleurig schuim.

Rf = 0,58 [chromatoplaat van silicagel, eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol)].

35 Een mengsel van 1,92 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer,

E-vorm, 15 cm³ mierzuur en 7 cm³ water wordt gedurende 15 min bij 50°C geroerd. Het mengsel wordt gefiltreerd en onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. De restolie wordt opgenomen in 100 cm³ ethanol, het oplosmiddel onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C 5 verwijderd en deze handeling een tweede maal herhaald. Het residu wordt opgenomen in 100 cm³ ethanol, en onder roeren tot erugloop verhit, waarna men het mengsel laat afkoelen en filtreerd. Na droging verzamelt men 0,72 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetraolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-10 bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3340, 1770, 1680, 1620, 1530 en 1380.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

3,64 en 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,0 (s, 3H, -CH₃); 4,22 (dd, 15 J = 2 en 6, 1H, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$); 4,65 (dd, J = 2 en 14, 1H, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,96 (dd, J = 6 en 14, 1H, -OCH=CH₂); 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,83 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

20 Referentievoorbeeld 25

Een mengsel van 1,16 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, (verkregen volgens voorbeeld XIX), 35 cm³ dimethylformamide, 1,67 g 5-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-2-methyl-25 1,3,4-thiadiazool syn-isomeer en 0,35 cm³ N,N-diisopropylethylamine wordt gedurende een uur bij 60°C geroerd onder stikstof. Het mengsel wordt verdund met 140 cm³ ethylacetaat, de oplossing gewassen met 3 maal 70 cm³ water, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt opge-30 nomen in 25 cm³ methyleenchloride, 5 g silicagel Merck (0,06-0,2 mm) toegevoegd, bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd en het poeder aangebracht op een kolom van 35 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom 2 cm). Men elueert achtereenvolgens met 100 cm³ van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 80-20 (vol), 250 cm³ 60-40 (vol), 35 500 cm³ 40-60 (vol), 500 cm³ 20-80 (vol) en 500 cm³ zuiver ethylacetaat, waarbij fracties worden verzameld van 60 cm³. Fracties 17-26 worden bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd, en men verzamelt

8003024

0,56 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazool-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm, als een rosekleurig schuim.

5 Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
2,72 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,28 en 4,08 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,16 (dd, J = 4 en 9, 10 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H van het thiazool); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,07 (s, 1H, $-\text{NH C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 7,23 en 7,33 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Aan een oplossing van 5,11 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazool-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo-15 [4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm en 2,1 cm^3 dimethylacetamide in 50 cm^3 methyleenchloride wordt bij -8°C onder roeren 0,93 cm^3 fosfortrichloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende een uur bij -8°C geroerd en verdund met 1 liter ethylacetaat, gewassen met 2 maal 250 cm^3 halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing, en 2 maal 250 cm^3 20 halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd. Het product, in oplossing gebracht in 50 cm^3 van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 40-60 (vol) wordt gechromatografeerd over een kolom van 150 g silicagel Merck (0,04-0,06) (diameter kolom 5 cm). Men elueert 25 met 3 liter van het voorafgaande mengsel onder een druk van 4 kPa en verzamelt fracties van 125 cm^3 . Fracties 10-20 worden bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) droog geconcentreerd. Men verzamelt 2,69 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-30 thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
35 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,60 en 3,69 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$);

7,0 (s, 1H, -NH (C₆H₅)₃); 7,22 (d, J = 14, 1H, -CH = CHS-).

Een mengsel van 2,37 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, 5 syn-isomeer, E-vorm in 30 cm³ mierzuur waaraan 14 cm³ water is toegevoegd, wordt gedurende 15 min bij 50°C geroerd. Nadat het is gekoeld wordt het verdund met 16 cm³ water en gefiltreerd. Het filtraat wordt bij 30°C onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa) droog geconcentreerd en het residu opgenomen in 3 maal 50 cm³ ethanol, waarbij elke keer wordt droog 10 geconcentreerd. De verkregen vaste stof wordt bij 50°C gedurende 25 min in 35 cm³ ethanol geroerd, het mengsel gefiltreerd, gewassen met 2 maal 20 cm³ ethylether en gedroogd. Men verzamelt 1,18 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, 15 syn-isomeer, E-vorm, als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,67 en 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 20 3H, -OCH₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (2d, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 7,12 en 7,17 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Het 5-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-2-methyl-1,3,4-thiadiazool kan op de volgende wijze worden bereid:

25 Aan een op 4°C gekoelde suspensie van 8,88 g 2-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetyl, syn-isomeer en 2,64 g 5-mercapto-2-methyl-1,3,4-thiadiazool in 200 cm³ ethylacetaat, wordt onder roeren in één keer 496 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 4 uur bij 4°C geroerd, de suspensie gefiltreerd, gewas- 30 sen met 2 maal 200 cm³ water, 2 maal 100 cm³ halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd, bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) tot 20 cm³ geconcentreerd en gefiltreerd. Het filtraat wordt verdund met 200 cm³ petroleumether, gefiltreerd en 6,2 g geel poeder verzameld dat 35 overeenkomt met het verwachte ruwe produkt.

De zuivering wordt op de volgende wijze uitgevoerd:

Het voorafgaande produkt wordt met 200 cm³ cyclohexaan onder terug-

8003024

loop behandeld, warm gefiltreerd, het filtraat tot 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) geconcentreerd, gefiltreerd en men verzamelt 4,5 g 5-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-2-methyl-1,3,4-thiadiazool, syn-isomeer.

- 5 NMR-protonenspectrum (80 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
2,85 (s, 3H, -CH₃); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 6,60 (s, 1H, H van het thiazool).
Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)
1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900

Referentievoorbeeld 26

- 10 Aan een oplossing van 1,4 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-broom-2-hydroxyimino-3-oxo-butyramido)-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 25 cm³ ethanol, 25 cm³ tetrahydrofuran en 5 cm³ water wordt 0,18 g thioureum toegevoegd en het mengsel gedurende 4 uur bij 20°C
- 15 geroerd. De oplossing wordt onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven met 10 cm³ water, de pH met een oplossing van natriumbicarbonaat op 7 ingesteld, het neerslag gefiltreerd, gewassen met 5 cm³ water en gedroogd. Men verkrijgt 1,2 g heldere beige vaste stof, die wordt opgelost in 10 cm³ chloroform.
- 20 De oplossing wordt druppelsgewijze toegevoegd aan 100 cm³ isopropylether, waarbij het mengsel wordt geroerd. Het gevormde onoplosbare materiaal wordt gefiltreerd, opnieuw opgelost in 25 cm³ tetrahydrofuran, de gevormde oplossing in aanwezigheid van ontkleuringskool gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) tot een volume van 5 cm³
- 25 geconcentreerd. Aan deze oplossing wordt 25 cm³ ethylacetaat toegevoegd, de gevormde vaste stof gefiltreerd, gewassen met 10 cm³ ethylacetaat en gedroogd. Men verkrijgt aldus 0,9 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer,
- 30 E-vorm, als een beige kleurige vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210, 950, 760, 745, 705.

- NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
- 35 2,71 (s, 3H, -CH₃ Het); 3,72 en 3,98 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
5,28 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
6,80 (s, 1H, H van het thiazool); 6,98 (s, 1H, -COOCH₃); 7,05 (d, J = 16,

1H, $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CHS}}-$); 7,26 (d, J = 6, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CHS}}-$); 9,65 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 11,85, (s breed, =NOH).

0,3 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, wordt opgelost in 6 cm³ 98%'s mierzuur. Vervolgens wordt 6 cm³ gedestilleerd water toegevoegd en het mengsel gedurende 15 min op 60°C gebracht. De troebele oplossing wordt gekoeld, gefiltreerd in aanwezigheid van ontkleuringskool en het filtraat onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) droog gedampt. Vervolgens wordt 10 cm³ ethanol aan het residu toegevoegd, waarna het mengsel onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) wordt droog geconcentreerd; deze handeling wordt 2 maal herhaald en de suspensie van het residu met 10 cm³ ethanol tot terugloop gebracht, gekoeld en gefiltreerd en onder verlaagde druk gedroogd (0,5 mm kwik, 0,07 kPa). Men verkrijgt aldus 0,07 g 2-carboxy-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een gele vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
20 3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het); 3,64 en 3,90 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
6,65 (s, 1H, H van het thiazool); 7,08 (s breed, 2H, $-\text{NH}_2$);
25 7,10 en 7,20 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 9,46 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$);
11,28 (s breed, 1H, =NOH).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-broom-2-hydroxyimino-3-oxo-butylramido)-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, kan op de
30 volgende wijze worden verkregen:

1,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-broom-3-oxo-butylramido)-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, wordt in een mengsel van 23 cm³ tetrahydrofuran en 4,7 cm³ water bij 10°C gesuspenseerd. Vervolgens wordt 7,8 cm³ azijnzuur toegevoegd, het mengsel door ijs tot 0°C gekoeld, hieraan een
35 oplossing van 0,187 g natriumnitriet in 2,3 cm³ water toegevoegd, waarna men het reactiemengsel gedurende 4 uur weer tot een temperatuur

van 20°C laat komen. De verkregen oplossing wordt verdund met 150 cm³ ijswater. Het neerslag wordt gefiltreerd, opgelost in 100 cm³ ethylacetaat, de organische fase 2 maal met 25 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 2 maal 25 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 1,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-broom-2-hydroxyimino-3-oxo-butyr-amido)-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een bruine vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)

2,76 (s, 3H, -CH₃ Het); 4,53 (s, 2H, -COCH₂Br); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 7,01 (s, 1H, -COOCO); 9,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 16,50 (s breed, 1H, =NOH).

Een oplossing van 5,79 g broom in 3,53 cm³ methyleenchloride wordt druppelsgewijze toegevoegd aan een oplossing van 3,04 g diketeen in 3,53 cm³ methyleenchloride bij -30°C gedurende een periode van 35 min. Deze oplossing wordt gedurende 30 min op dezelfde temperatuur geroerd. Een tiende van deze oplossing wordt als monster verwijderd en druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1,38 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer en 1,11 cm³ bistrimethylsilylaceetamide in 20 cm³ ethylacetaat bij -15°C gedurende een periode van 10 min, waarna de oplossing bij dezelfde temperatuur gedurende 30 min wordt geroerd. Vervolgens wordt 20 cm³ water toegevoegd, het mengsel afgeschonken, de organische fasen 3 maal met 10 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) droog geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 1,9 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-broom-3-oxo-butyr-amido)-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, in de vorm van een bruine vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

1780, 1720, 1680, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)

2,75 (s, 3H, -CH₃ heterocyclisch); 3,58 en 3,84 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-);

8003024

3,75 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$); 4,03 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$); 5,04 (d, $J = 4$, 1H, H in 6); 5,85 (dd, $J = 4$ en 9, 1H, H in 7); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

Het 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, kan op de volgende wijze worden bereid:

Aan een suspensie van 9,2 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, in 138 cm^3 acetonitril wordt bij 35°C gedurende 3 min een oplossing van 8,43 g p.tolueensulfon-
10 zuur monohydraat in 46 cm^3 acetonitril toegevoegd. Het mengsel wordt homogeen en gedurende 40 min op 38°C gehouden, vervolgens in een oplossing van 7,44 g natriumbicarbonaat in 600 cm^3 water geschonken. Het mengsel wordt geëxtraheerd met 300 cm^3 ethylacetaat en vervolgens met 3 maal
15 100 cm^3 ethylacetaat. De organische fasen worden gecombineerd, gewassen met 100 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, vervolgens 2 maal 100 cm^3 verzadigde natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) droog
geconcentreerd. Men verkrijgt aldus 6,8 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-
20 bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, als een bruin gom.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3400, 3340, 1780, 1720, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760, 745, 700.

NMR-protonenspectrum (80 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
2,72 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ heterocyclisch); 3,46 (s, breed, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,77
25 (d, $J = 4$, 1H, H in 6); 5,00 (d, $J = 4$, 1H, H in 7); 7,00 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 7,18 (s breed, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Het 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, kan op de volgende wijze worden verkregen:

Aan een oplossing van 17 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxy-carbonylamino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-
30 oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, en $10,9 \text{ cm}^3$ dimethylaceetamide in 170 cm^3 methyleenchloride bij -10°C wordt gedurende 5 min $4,7 \text{ cm}^3$ fosfortrichloride toegevoegd en het mengsel gedurende een
35 uur op -10°C gehouden. Het reactiemengsel wordt verdund met 2000 cm^3 ethylacetaat bij 0°C , 3 maal met 250 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing, 150 cm^3 verzadigde natriumchloride-oplossing gewassen, met

magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk droog gedampt. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van 291 g silicagel Merck (0,063-0,2) (diameter kolom 4,5 cm, hoogte 37 cm) en geëluëerd met 3 liter van een mengsel van methyleenchloride-ethylacetaat
5 92,5-7,5 (vol) en fracties van 100 cm³ verzameld. Fracties 12-29, die het produkt bevatten, worden onder verlaagde druk (20 mm kwik, 2,7 kPa) droog gedampt en men verkrijgt aldus 9,25 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, in de vorm van
10 een helder gele vaste stof.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700.

NMR-protonenspectrum (80 MHz, CDCl₃, δ in dpm, J in Hz)
1,50 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,75 (s, 3H, -CH₃ heterocyclisch); 3,69 (s breed,
15 2H, -SCH₂-); 5,03 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,28 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
5,65 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 7,00 (1H, s, -COOCH₃).

Het 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, kan op de volgende wijze worden ver-
20 kregen:

Een oplossing van 20 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, 4,87 g 2-methyl-1,3,4-thiadiazoline-5-thion en 5,04 cm³ diisopropylethylamine in 200 cm³ dimethylformamide wordt gedurende 2 uur op 60°C gehouden. Het mengsel wordt in 2000 cm³ ijswater geschonken, geëxtraheerd met 2000 cm³ en vervolgens 500 cm³ ethylacetaat, waarna de organische fasen worden verzameld, gewassen met 250 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 4 maal 250 cm³ gedestilleerd water en 250 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd in aanwezigheid van ontkleuringskool en onder verlaagde druk (30 mm kwik, 4 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd.
Men verkrijgt aldus 17 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-isomeer, als een bruin groen gom. Dit
35 wordt opnieuw opgelost in 60 cm³ ethylacetaat, opnieuw neergeslagen met 600 cm³ isopropylxyde, gefiltreerd en gedroogd. Men verkrijgt het verwachte produkt in de vorm van een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3410, 1795, 1720, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het); 3,30 en 4,15 (2 d,
5 J = 18, 2H, $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2}-$); 4,55 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,7-5,9 (m, 2H,
 $-\text{CONH}-$ en H in 7); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2$); 7,53 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Referentievoorbeeld 27

Men lost 0,51 g 7-amino-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)-
thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, op in
10 een mengsel van 10 cm^3 water, 0,63 g natriumbicarbonaat en 7,5 cm^3 aceton.
Men koelt af tot -8°C en voegt druppel voor druppel in 5 min een oplos-
sing van 0,363 g 4-broom-2-methoxyimino-3-oxo-butyrchloride, syn-vorm,
in 5 cm^3 aceton toe. Men roert gedurende 50 min, waarbij men laat op-
warmen van -8 tot $+5^\circ\text{C}$. Men filtreert, verdampt het aceton bij 20°C
15 onder 20 mm kwik (2,7 kPa); verdunt met 50 cm^3 water, wast met 50 cm^3
ethylacetaat, verdunt de waterfase met 100 cm^3 water, voegt 150 cm^3
ethylacetaat toe en zuurt aan tot pH = 2,3 door een oplossing van 4 N
chloorwaterstofzuur. Men wast de organische laag met 100 cm^3 van een
20 halfverzadigde natriumchloride-oplossing, droogt met natriumsulfaat en
concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,8 kPa).

De oplossing van het aldus verkregen produkt, in 5 cm^3 ethanol,
wordt toegevoegd bij 20°C aan een oplossing van 0,11 g thioureum in
5 cm^3 ethanol en 10 cm^3 water. Men roert gedurende 35 min bij 20°C ,
stelt vervolgens de pH in op 6 door toevoeging van natriumbicarbonaat
25 en zuurt aan door toevoeging van 1 cm^3 mierzuur; men concentreert het
mengsel droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) en neemt het residu
op in 3 maal 50 cm^3 ethanol, waarbij elke keer bij 20°C onder 20 mm kwik
wordt droog gedampt. Het residu wordt geëxtraheerd met 250 cm^3 ethanol
30 onder terugloop. Men filtreert, men concentreert tot 25 cm^3 bij 20°C
onder 20 mm kwik (2,7 kPa), laat gedurende 15 min bij 5°C staan, fil-
treert opnieuw en wast de vaste stof met 5 cm^3 ethanol en met 2 maal
10 cm^3 ether. Men verzamelt 0,28 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-
imino-aceetamido]-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-
oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in de
35 vorm van een geel poeder waarvan de kenmerken identiek zijn aan die van
het produkt eerder beschreven in het referentievoorbeeld 1.

Het 7-amino-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, kan op de volgende wijze worden verkregen:

Men behandelt bij 50°C gedurende 30 min een mengsel van 3 g
5 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, met 105 cm³ mierzuur en 40 cm³ water. Men concentreert droog bij 20°C onder 0,05 mm kwik (0,007 kPa), neemt twee keer op in 100 cm³ methanol waarbij elke keer bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa) wordt droog geconcentreerd. Men
10 wrijft de verkregen vaste stof aan in 50 cm³ ethanol, filtreert en wast met 2 maal 25 cm³ diëthylether.

Men verzamelt 1,5 g 7-amino-2-carboxy-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, in de toestand van het formiaat.

15 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
3,64 en 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂); 4,02 (s, 3H, -CH₃); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,97 en 7,13 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,07 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Het 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, kan op
20 de volgende wijze worden verkregen:

Men behandelt in de omstandigheden beschreven in het referentie-voorbeeld 26, 8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
25 E-vorm, in een oplossing van 80 cm³ acetonitril met 4,9 g p-tolueensulfonzuurhydraat. Na deze behandeling verzamelt men 5,7 g 7-amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm, in de vorm van een helderbruin vaste stof.

30 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

Men behandelt bij -20°C gedurende 10 min een oplossing van 13,8 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
35 E-vorm, in 250 cm³ methyleenchloride en 7,65 g dimethylaceetamide met 11,9 g fosfortrichloride. Men schenkt het mengsel in 250 cm³ van een verzadigde kaliumbicarbonaatoplossing onder sterk roeren, wast de

organische fase met 100 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing, droogt met natriumsulfaat, filtreert en concentreert droog bij 20°C onder 20 mm kwik (2,7 kPa). Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom van 260 g silicagel Merck (0,06-0,2) (diameter kolom: 3 cm, 5 hoogte 32 cm). Men elueert met 1,5 liter van een mengsel van 70-30 (vol) cyclohexaan-ethylacetaat en verzamelt fracties van 100 cm³. Men concentreert fracties 7-14 droog bij 20°C onder 20 mm kwikdruk (2,7 kPa) en verzamelt 8,5 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-3-[2-(1-methyl-5-tetrazolyl)thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-10 octeen-2, E-vorm, in de vorm van een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3340, 1790, 1705, 1690, 1510, 1160, 940, 700

Referentievoorbeeld 28

Aan een oplossing van 5,5 g 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxy-15 imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, (verkregen volgens voorbeeld XXVIII) en 2,08 g 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazine in 150 cm³ droog N,N-dimethylformamide, voegt men bij 60°C in 15 min een oplossing van N,N-diisopropylethylamine 20 in 50 cm³ droog N,N-dimethylformamide toe. Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uur bij 60°C geroerd, daarna verdund met 600 cm³ ethylacetaat. De organische fase wordt gewassen met 150 cm³ van een verzadigde natriumchloride-oplossing en daarna met 3 maal 150 cm³ gedestilleerd water en daarna met magnesiumsulfaat gedroogd.

25 Na filtratie en concentratie tot droge toestand onder verlaagde druk (30 mm kwik, 4 kPa) bij 40°C wordt het residu gechromatografeerd over silicagel Merck (0,04-0,06) (diameter kolom 6 cm, hoogte 30 cm) en geelueert met 7,5 liter van een mengsel van cyclohexaan-ethylacetaat 15-85 (vol) onder een druk van 40 kPa. Men verzamelt het eluaat in 30 fracties van ca 100 cm³. Fracties 24-70 worden gecombineerd en onder verlaagde druk (30 mm kwik, 4 kPa) bij 40°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 3,31 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-35 octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een helder gele vaste stof.

Rf = 0,33 [chromatoplaat van silicagel eluent: cyclohexaan-ethylacetaat 10-90 (vol)].

8003024

Infraroodspectrum (CHBr_3), karakteristieke banden (cm^{-1})
3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1450, 1050, 940, 755, 740

NMR-protonenspectrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in dpm, J in Hz)
3,44 en 3,60 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,81 (mf, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 4,00
5 (s, 3H, $-\text{NOCH}_3$); 5,00 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 en 9, 1H,
H in 7); 6,70 (s, 1H, H van het thiazool); 6,81 (d, J = 15, 1H,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,90 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 5,72-7,6 (mf, aromatisch, $-\text{CONH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$).

Een oplossing van 2,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-
10 4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-
[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-
aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 250 cm^3 droog tetra-
hydrofuran wordt tot -50°C gekoeld en behandeld met 11 cm^3 chloorsul-
fonylisocyaan. Het mengsel wordt gedurende 55 min geroerd, waarbij men
15 temperatuur langzaam tot -5°C laat stijgen, waarna 150 cm^3 verzadigde
natriumbicarbonaat en 250 cm^3 ethylacetaat worden toegevoegd. De water-
fase wordt geëxtraheerd met 100 cm^3 ethylacetaat en de organische extrac-
ten worden gecombineerd en gewassen met 2 maal 200 cm^3 verzadigde natrium-
chloride-oplossing, vervolgens met magnesiumsulfaat gedroogd en gefil-
20 treerd. Na verdamping van het oplosmiddel onder verlaagde druk (30 mm
kwik, 4 kPa) bij 40°C en drogen verkrijgt men 2,6 g 2-benzhydryloxy-
carbonyl-3-{2-[4-(2-carbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-
1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-
25 isomeer, E-vorm, als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})
3350, 2600, 1785, 1720, 1685, 1530, 1490, 1450, 755, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)
3,30 en 3,64 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,84 (s, 3H, $-\text{NOCH}_3$); 4,03
30 en 4,11 (2t, J = 5, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$); 5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,77 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H van het thiazool);
6,94 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 6,93 en 7,02 (AB, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$);
7,15-7,60 (Mt, 25H, aromatisch); 8,25-8,80 (2s, 2H, $-\text{OCONH}_2$); 9,60
(d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$); 12,60 (s, 1H, $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$ of $-\text{N}-\text{NH}-\text{C}_7$ -triazine).

35 Een oplossing van 2,6 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2-carba-
moyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-

7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in 47 cm³ mierzuur wordt verdund met 20 cm³ gedestilleerd water en gedurende 20 min op 50°C verwarmd, vervolgens wederom verdund met 27 cm³ gedestilleerd water. Na filtratie van onoplosbaar materiaal wordt het filtraat onder verlaagde druk (5 mm kwik; 0,57 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. het residu wordt aangewreven met 50 cm³ droge ethanol die onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C wordt verdampt. Deze handeling wordt nog 2 maal herhaald, waarna het residu wordt opgenomen in 40 cm³ ethanol, 10 uitgeperst, gewassen met 2 maal 50 cm³ ether en gedroogd. Men verkrijgt 1,5 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyimino-acetamido]-3-{2-[4-(2-carbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, sym-isomeer, E-vorm, als een crèmekleurig poeder.

15 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

3,62 en 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂); 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 4,06 en 4,15 (2r, J = 5, 2 x 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,21 (d, J = 9, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,50 (s breed, 2H, -OCNH₂); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,92 en 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7-7,50 (s breed, 2H, -NH₂ thiazool); 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,62 (s, 1H, -N=C-OH of =HNH-C-).

Referentievoorbeeld 29

25 Aan een oplossing van 18 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen als beschreven in voorbeeld XXII) in 490 cm³ droog N,N-dimethylformamide wordt bij 65°C 7 g 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,2,4-perhydrotriazine en vervolgens druppelsgewijze gedurende 10 min een oplossing van 2,32 g N,N-diisopropylethylamine in 160 cm³ droog N,N-dimethylformamide toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uur bij 65°C geroerd en verdund met 2 liter ethylacetaat en gewassen met 4 maal 500 cm³ gedestilleerd water. De organische fase wordt met magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk (35 mm kwik; 4,7 kPa) bij 40°C geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over 200 g silicagel Merck (0,2-0,04) (diameter kolom: 4 cm) en geëlueerd met een

8003024

mengsel van cyclohexaan en ethylacetaat 20-80 (vol), waarbij fracties van ongeveer 250 cm³ worden verzameld. Fracties 6-41 worden onder verlaagde druk (35 mm kwik; 4,7 kPa) bij 40°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 17,16 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[-6,5-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een helder bruin poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
10 1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700
NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
3,60 en 4,28 (2d, J = 17,5, 2 x 1H, -S(O)CH₂-); 3,57 en 3,88 (2 Mt, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OH); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 5,04 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,84 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H van het thiazool);
15 6,96 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,96 en 7,09 (AB, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-); 7,15-7,60 (Mt, 25H, aromaten); 8,72 (s, 1H, =NN=C-OH of =NNH-C-).

Aan een oplossing van 2,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 100 cm³ droog tetrahydrofuran, gekoeld tot -10°C, wordt 0,38 cm³ diethylamine en 0,05 g 4-N,N-dimethylaminopyridine en vervolgens een oplossing van mierzuur-anhydride (4,9 mmol) in 10 cm³ methyleenchloride (bereid volgens G.A. OLAH et coll., Angew. Chem. 91 (1979)) toegevoegd.
25 Het reactiemengsel wordt gedurende 3 uur bij 20°C geroerd en na filtratie verdund met 450 cm³ ethylacetaat en gewassen met achtereenvolgens 50 cm³ 0,2 N chloorwaterstofzuur, 100 cm³ gedestilleerd water, 100 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 100 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing. De organische fase wordt met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C
30 geconcentreerd. Men verkrijgt 2,7 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-methoxyimino-7-[2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een
35 ruw bruin poeder.

Rf = 0,68; [chromatoplaat van silicagel; eluent: ethylacetaat-ethanol 80-20 (vol)].

8003024

3,35 g van het bovenverkregen ruwe produkt wordt opgelost in 50 cm³ droog methyleenchloride. Hieraan wordt 1,42 cm³ N,N-dimethyl-aceetamide toegevoegd en het mengsel op -10°C gekoeld, waarna 0,67 cm³ trifosforchloride wordt toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 5 een uur bij -10°C geroerd en behandeld met 0,2 cm³ N,N-dimethylaceetamide en 0,1 cm³ fosfortrichloride. Na 20 min bij -10°C wordt het reactiemengsel verdund met 500 cm³ ethylacetaat en 150 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De organische fase wordt afgeschonken, gewassen met 2 maal 50 cm³ gedestilleerd water en 100 cm³ verzadigde 10 natriumchloride-oplossing, vervolgens met magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Na verdamping van het oplosmiddel onder verlaagde druk (35 mm kwik; 4,7 kPa) bij 40°C verkrijgt men 3,6 g residu, dat wordt gechromatografeerd over een kolom (diameter kolom 6 cm, hoogte 30 cm) van silicagel Merck (0,063-0,04) en geëlueerd onder een druk van 40 kPa 15 met 4 liter van een mengsel van cyclohexaan en ethylacetaat 40-60 (vol), waarbij fracties van ongeveer 50 cm³ worden verzameld. Fracties 38-76 worden onder verlaagde druk (35 mm kwik; 4,7 kPa) bij 40°C droog gedampt. Men verkrijgt 1,3 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-formyl-oxoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxy- 20 imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een helder geel poeder.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
3,65 en 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 4,10 en 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, NCH₂CH₂OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 25 5,75 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H van het thiazool); 6,95 (s, 2H, -CH(C₆H₅)₂); 6,92 en 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,1-7,5 (Mt, 25H, aromatisch); 8,80 (s breed, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s breed, 1H, =NN=C-OH of =NNH-C-).

Een oplossing van 1,25 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[5,6-dioxo- 30 4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 15 cm³ mierzuur, wordt verdund met 4 cm³ gedestilleerd water en gedurende 25 min bij 50°C verhit, vervolgens met 11 cm³ gedestilleerd water verdund. Na fil- 35 tratie van het onoplosbare materiaal wordt het filtraat onder verlaagde druk (5 mm kwik; 0,67 kPa) bij 30°C geconcentreerd; het residu wordt aangewreven in 50 cm³ ethanol, dit onder verlaagde druk (35 mm kwik;

8003024

4,7 kPa) bij 40°C wordt verdampt. Deze laatste handeling wordt 4 maal herhaald, waarna het vaste residu wordt opgenomen in 20 cm³ ethanol, uitgeperst, gewassen met 2 maal 25 cm³ diisopropylether en gedroogd. Het produkt wordt opgelost in 10 cm³ zuiver mierzuur, en de oplossing gedurende 1 1/2 uur bij 45°C verwarmd, vervolgens onder verlaagde druk (5 mm kwik; 0,67 kPa) bij 40°C droog geconcentreerd. Het residu wordt aangewreven in 30 cm³ droge ethanol, die onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C werd verdampt; deze handeling wordt nog 2 maal herhaald. Men verkrijgt 0,54 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-7-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazinyl-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2 syn-isomeer, E-vorm als een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

15 3,62 en 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 4,15 en 4,32 (2, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂-OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H H in 7); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool); 6,89 en 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,16 (s breed, 2H, -NH₂); 8,18 (s, 1H, HCOO-); 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s breed, 1H, -NN=COH' of =NNH-C₈-).

Referentievoorbeld 30

Aan een oplossing van 2,05 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2-hydroxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen volgens referentievoorbeld 28) in 25 cm³ droog tetrahydrofuran wordt bij 22°C 0,64 g natriumbicarbonaat en vervolgens druppelsgewijze gedurende 15 min een oplossing van 0,4 cm³ azijnzuuranhydride in 5 cm³ droog tetrahydrofuran toegevoegd. Hierna wordt 0,05 g 4-dimethylaminopyridine opgelost in 1 cm³ droog tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel gedurende 10 min bij 25°C geroerd. Het reactiemengsel wordt verdund met 50 cm³ gedestilleerd water en 120 cm³ ethylacetaat. De organische fase wordt afgeschonken, en achtereenvolgens gewassen met 80 cm³ 0,5 N chloorwaterstofzuur, 80 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en vervolgens 100 cm³ natriumchloride-oplossing. Na droging met magnesiumsulfaat en filtratie wordt de oplossing onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4,7 kPa)

bij 40°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 2,05 g ruw produkt in de vorm van een geel poeder.

2,5 g van het verkregen ruwe produkt wordt gechromatografeerd over een kolom (diameter kolom 4 cm, hoogte 30 cm) van silica Merck 5 (0,04-0,6) en geëluëerd met 3 liter van een mengsel van cyclohexaan en ethylacetaat 40-60 (vol) onder een druk van 40 kPa, waarbij fracties van 100 cm³ worden verzameld. Fracties 11-26 worden onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 1,84 g 3-{2-[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-2-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, 10 syn-isomeer, E-vorm, als een helder geel schuim.

Infraroodspectrum (CHBr₃), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590, 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740

15 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

1,97 (s, 3H, CH₃CO₂-); 3,63 en 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-);

3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 4,06 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂CH₂OCOCH₃); 4,23

(t, J = 5, 2H, >NCH₂-CH₂OCOCH₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6);

5,76 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H van het thiazool);

20 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,93 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,0 (d,

J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,2-7,5 (mt, 25H, aromatisch); 9,60 (d,

J = 9, 1H, -CONH-); 12,58 (s breed, 1H, =NN=C-OH of =NNH-C-).

1,8 g 3-{2-[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2- 25 (2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, wordt opgelost in 40 cm³ mierzuur.

Na toevoeging van 15 cm³ gedestilleerd water wordt het reactiemengsel gedurende 30 min tot 60°C verhit en vervolgens onder verlaagde druk (5 mm kwik; 0,67 kPa) bij 40°C droog gedampt. Het residu wordt aangewreven 30 in 50 cm³ ethanol die vervolgens onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C wordt verdampt. Deze handeling wordt nog 2 maal herhaald. Het residu wordt opgelost in 150 cm³ kokende ethanol, na filtratie van de warme oplossing laat men deze afkoelen waarna deze gedurende 2 dagen op 5°C wordt gehouden. De vaste stof wordt uitgeperst en gewassen met 35 20 cm³ diëthylether en gedroogd. Men verkrijgt 0,65 g 3-{2-[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-thiovinyl}-7-

[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een licht geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535,

5 1375, 1210, 1040, 950

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)

2,0 (s, 3H, CH_3CO_2^-); 3,63 en 3,82 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2^-$);

3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_2$); 4,08 (t, J = 5, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,25

(t, J = 5, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6);

10 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool);

6,90 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,12 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$);

7,18 (s breed, 2H, $-\text{NH}_2$); 9,60 (s, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$); 12,6

(s breed, 1H, $=\text{NN}=\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OH}$ of $=\text{NNH}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-$).

Referentievoorbeeld 31

15 Aan 1,12 g N t.butoxycarbonylglycine opgelost in 30 cm^3 droog methyleenchloride bij 0°C wordt gedurende 5 min een oplossing van 0,72 g N,N-dicyclohexylcarbodiimide in 20 cm^3 methyleenchloride toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 30 min geroerd bij een temperatuur tussen 0 en 5°C en snel gefiltreerd. Het filtraat wordt druppels-

20 gewijze gedurende 10 min toegevoegd aan een oplossing van 3 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-(2-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl)-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm (verkregen volgens referentievoorbeeld 29) in

25 70 cm^3 droog tetrahydrofuran, gekoeld op 0°C . Het reactiemengsel wordt gedurende 45 min, bij 20°C geroerd, verdund met 500 cm^3 ethylacetaat en achtereenvolgens gewassen met 200 cm^3 gedestilleerd water, 100 cm^3 verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 100 cm^3 gedestilleerd water en 50 cm^3 verzadigde natriumchloride-oplossing. De organische fase wordt

30 met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C geconcentreerd. Men verkrijgt 3,45 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-(2-[4-(2-N t.butoxycarbonylglycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl)-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-

35 aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in de vorm van een ruw bruin poeder. 3,3 g van het ruwe produkt wordt opgelost in 45 cm^3 droog methyleenchloride. De op -10°C gekoelde oplossing wordt behandeld

met 1,24 cm³ N,N-dimethylaceetamide en vervolgens met 0,6 cm³ fosfortrichloride. Na 1 1/2 uur bij -10°C wordt het reactiemengsel verdund met 600 cm³ ethylacetaat en achtereenvolgens gewassen met 100 cm³ verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, 2 maal 100 cm³ gedestilleerd water en 2
5 maal 200 cm³ verzadigde natriumchloride-oplossing. Na droging met natriumsulfaat en filtratie wordt de organische oplossing droog geconcentreerd onder verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C. Het residu wordt gechromatografeerd over een kolom (diameter kolom 4 cm, hoogte 30 cm) van silicagel Merck (0,04-0,062) en onder een druk van 40 kPa
10 geëluëerd met 1,5 liter van een mengsel van cyclohexaan en ethylacetaat 10-90 (vol), waarbij fracties van 50 cm³ worden verzameld. Fracties 7-22 worden gecombineerd en onder verlaagde druk (20 mm kwik; 4 kPa) bij 30°C droog geconcentreerd. Men verkrijgt 1,44 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2-N-t.butoxycarbonylglycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-
15 1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, van een geel poeder.

Infraroodspectrum (Kbr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

1785, 1715, 1685, 1530, 1495, 1445, 1160, 1030, 945, 755, 700

20 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)

1,36 (s, 9H, (CH₃)₃CO-); 3,25 en 3,86 (2d, J = 18, 1H, -SCH₂-);

3,65 (d, J = 9, 2H, -COCH₂NH-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 4,05 en 4,26

(2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OCO-); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6);

5,50 (d, J = 9, 1H, -CH₂NHCO-); 5,76 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);

25 6,71 (s, 1H, H van het thiazool); 6,91 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,90 en 7

(2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,15-7,5 (mt, 25H, aromatisch);

8,78 (s breed, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,60

(2, 1H, =NN=C-OH of =NNH-C-).

Een oplossing van 1,5 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2-N-t.-butoxycarbonylglycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-
30 3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 15 cm³ mierzuur wordt verdund met 4 cm³ gedestilleerd water en gedurende 30 min bij 50°C verwarmd, vervolgens verdund met 11 cm³ gedestilleerd water. Na filtratie van het onoplosbare materiaal wordt het
35 mengsel onder verlaagde druk (5 mm kwik; 0,67 kPa) bij 30°C droog ingedampt. Het residu wordt aangewreven met 60 cm³ droge ethanol die onder

8003024

verlaagde druk (30 mm kwik; 4 kPa) bij 40°C wordt verdampt. Deze laatste handeling wordt 3 maal herhaald, waarna het vaste residu wordt opgenomen in 50 cm³ isopropylether, uitgeperst, gewassen met 3 maal 20 cm³ ethylether en gedroogd. Men verkrijgt 0,8 g formiaat van 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-glycyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyll}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, als een helder geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

10 3350, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, τ in dpm, J in Hz)

3,51 en 3,62 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,72 (mt, 2H, -COCH₂NH₂);
3,82 (s, 3H, =NOCH₃); 4,12 en 4,40 (2 Mt, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OCO-);
5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,67 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
15 6,44 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,72 (s, 1H, H van het thiazool); 7,18
(s breed, 3H, -NH₃⁺ thiazool); 8,12 (s, 1H, HCO₂-); 9,56 (d, J = 9,
1H, -CONH-C₇-).

Referentievoorbeeld 32

Aan een tot 5°C gekoelde oplossing van 0,84 g N-t.butoxycarbonyl-
20 glycine in 20 cm³ methyleenchloride wordt druppelsgewijze gedurende
10 min een oplossing van 0,5 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimide in 10 cm³
methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 30 min bij
5°C geroerd, gefiltreerd en het filtraat druppelsgewijze gedurende
20 min geschonken in een op 5°C gekoelde oplossing van 2,04 g
25 3-{2-[4-(2-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-
thiovinyll}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
syn-isomeer, E-vorm, 0,34 cm³ triëthylamine en 50 cm³ dimethylamine-
pyridine in 100 cm³ methyleenchloride. Men laat de temperatuur onder
30 roeren van het mengsel tot 20°C stijgen en na een uur wordt het mengsel
onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C tot ongeveer 30 cm³ geconcentreerd.
Het wordt verdund met 70 cm³ ethylacetaat, gewassen met 2 maal 50 cm³
verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 3 maal 50 cm³ water, met
natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij
35 20°C droog geconcentreerd. Het residu wordt opgenomen in 10 cm³ tetrahydro-
furan en gedurende 48 uur bij 4°C bewaard. Het wordt gefiltreerd en
onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd, het residu

aangewreven in 50 cm³ diëthylether, gefiltreerd en gedroogd. Men verzamelt 1,72 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2-t.butoxycarbonylglycyl-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm in de vorm van een bruin poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)

3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165, 1050, 1040, 945, 755, 700

10 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
1,35 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 3,33 (m, 2H, >N-CH₂CH₂NH-); 3,54 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂NH-); 3,63 (d, J = 5, 2H, -COCH₂NH-); 3,6-4,3 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 5,06 (d, J = 4, 1H, H₆); 5,86 (dd, J = 4 en 9, 1H, H₇); 6,78 (s, 1H, H van het thiazool);
15 6,85 en 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,18 (s, 1H, NH-thiazool); 8,0 (t, J = 5, 1H, -CHCH₂NH-); 8,75 (s breed, 1H, NCH₂CH₂NH-); 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,6 (s, 1H, >NH triazine).

Een oplossing van 1,65 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2-t.-butoxycarbonylglycylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-[2-methoxyimino-7-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 30 cm³ methyleenchloride en 0,56 cm³ dimethylaceetamide wordt bij -10°C gedurende 1 1/2 uur behandeld met 0,5 cm³ fosfortrichloride. Het mengsel wordt met 150 cm³ methyleenchloride verdund, gewassen met 2 maal 100 cm³ halfverzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 2 maal 200 cm³ halfverzadigde natriumchloride-oplossing, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C droog geconcentreerd.

30 Men chromatografeert over een kolom van 50 g silicagel Merck (0,05-0,2) (diameter kolom 2 cm, hoogte 34 cm). Men elueert met 250 cm³ van een cyclohexaan-ethylacetaat 50-50 (vol) mengsel, 500 cm³ van een 25-75 (vol) mengsel en 1,5 liter ethylacetaat, waarbij fracties van 60 cm³ worden verzameld. Men concentreert fracties 9-24 droog en verzamelt 0,78 g 2-benzhydryloxycarbonyl-3-{2-[4-(2-t.butoxycarbonylglycyl-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-

8003024

aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in de vorm van een crèmekleurig schuim.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1530, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050,
5 950, 755, 700

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)

1,38 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,30 (m, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,45 (d, J = 5, $-\text{COCH}_2\text{NH-}$); 3,65 en 3,88 (2d, J = 16, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,85 (t, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,24 (d, J = 4, H_6);
10 5,76 (dd, J = 4 en 9, H_7); 6,92 en 7,00 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH-}$);
6,93 (s, $-\text{COOCH}$); 7,79 (t, J = 5, 1H, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$); 8,80 (s, >NH-thiazool); 5,59 (d, J = 8, $-\text{CONH-}$); 12,53 (s, $-\text{NH-triazine}$).

Men behandelt gedurende 30 min bij 50°C een oplossing van 0,73 g
15 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2-t.butoxycarbonylglycylaminoethyl)-
5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxy-
imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-
bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in een mengsel van 15 cm^3
mierzuur en 15 cm^3 water. Men concentreert droog onder 0,05 mm kwik
20 (0,007 kPa) bij 50°C , neemt het mengsel op in 3 maal 150 cm^3 ethanol
waarbij elke keer onder 20 mm druk (2,7 kPa) bij 20°C wordt ingedamppt.
Men neemt vervolgens de vaste stof bij 45°C op in 25 cm^3 ethanol,
roert gedurende 30 min, laat afkoelen en filtreert. Na drogen verzamelt
men 0,39 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-
25 carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-glycylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2,
syn-isomeer, E-vorm in de toestand van het formiaat als geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm^{-1})

3700 à 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930.

30 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in dpm, J in Hz)

3,2-3,6 (m, 8H, $-\text{SCH}_2-$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ en $-\text{COCH}_2\text{N}$); 3,85 (s, $=\text{NOCH}_3$);
5,12 (d, J = 4, H_6); 5,67 (dd, J = 4 en 9, H_7); 6,35 (d, J = 16,
 $-\text{CH}=\text{CHS-}$); 6,73 (s, H van het thiazool); 7,15 (s breed, $-\text{NH}_2$);
8,2 (s, H van het formiaat); 8,6 (m, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$); 9,54 (d, J = 9, $-\text{NHCO-}$).

35 Het 3.{2[4-(2-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-
(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-5-thia-1-aza-
bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, in 45 cm^3 acetonitril,

8003024

voegt men druppelsgewijze gedurende 10 min een oplossing van 1,4 g gehydrateerd p-tolueensulfonzuur in 15 cm³ acetonitril toe. Men roert gedurende 2 uur bij 40°C en laat afkoelen. Men voegt 100 cm³ van een halfverzadigde bicarbonaatoplossing toe, roert snel gedurende een uur en
5 filtreert. Na drogen verzamelt men 3-{2-[4-(2-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm als een bruin poeder.

10 Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3250 à 2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180, 1040, 945, 755, 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
3,08 (m, 2H, >N-CH₂-CH₂-NH₂); 3,63 en 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
15 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 4,09 (t, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂NH₂); 5,07 (d, J = 4, H₆); 5,87 (dd, J = 4 en 9, H₇); 6,80 (s, H van het thiazool); 6,95 (s, -COOCH₃); 7,07 en 7,13 (2d, J = 16, -CH=CH-); 9,0 (d, J = 9, -NHCO-); 12,62 (s breed, NH-triazine).

Referentievoorbeeld 33

20 Men verhit onder terugloop gedurende 24 uur een mengsel van 2,9 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm, 50 cm³ tetrahydrofuran en 0,49 g
25 methoxyimino chloorhydraat. Men concentreert droog bij 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 30°C, wrijft aan in 20 cm³ water, filtreert en wast met 2 maal 10 cm³ ethanol en droogt. Men verzamelt 0,92 g 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-(5,6-dioxo-4-(2-methoxyimino-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
30 triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, mengsel van syn, E, syn en anti, E, syn-isomeren.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3700 à 2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950,
35 745 en 700.

NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
3,35 (s, 3H, -CH=N-O-CH₃); 3,70 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);

8003024

3,95 (s, 3H, =NOCH₃); 5,30 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,88 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,95 en 7,05 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,84 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,70 (s, 1H, =N NH CO- of =N N=C-).
OH

Men roert gedurende 30 min bij 50°C een oplossing van 0,85 g
5 2-benzhydryloxy-carbonyl-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, mengsel van syn, E, syn en anti, E, syn-isomeren in 20 cm³ mierzuur en 15 cm³ water. Men concentreert droog bij 0,05 mm kwik (0,007 kPa)
10 bij 45°C, en neemt het residu op in 40 cm³ ethanol en dampt droog onder 20 mm kwik (2,7 kPa) bij 20°C, welke behandeling 2 maal wordt herhaald. Men wrijft de verkregen gele vaste stof aan in 20 cm³ ethanol bij 50°C, laat afkoelen en filtreert. Men verzamelt 0,44 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-aceetamido]-2-carboxy-3-{2-[5,6-dioxo-4-(2-methoxy-
15 iminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, mengsel van syn, syn, E en syn, anti, E-isomeren in de vorm van een geel poeder.

Infraroodspectrum (KBr), karakteristieke banden (cm⁻¹)
3700 à 2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945

20 NMR-protonenspectrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in dpm, J in Hz)
5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7);
6,95 en 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,77 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Referentievoorbeelden 34-64

Op analoge wijze te werk gaande gebruikt men de produkten van
25 de uitvinding ter bereiding van produkten met de algemene formule 50 van het formuleblad.

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹ 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , s in dpm, J in Hz
34	formule 51	-CH ₃	syn-isomeer, E-vorm	Produkt verkregen in de formiaattoestand 1) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940 2) 3 à 3,70 (dicht, 4 H, -SCH ₂ -cefalospirine en zijketen); 3,87 (s, 3H, -O CH ₃); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 - 5,72 (dicht, 2H, H in 7 en >CH COOH); 6,77 (s, 1H, H van het thiazool); 6,92 (AB, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 3H, -NH ₃ ⁺) 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
35	formule 52	-CH ₃	syn-isomeer, 1) E-vorm	1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945 2) 1,90 (s, 3H, -CH ₃) 3,44 (t, 2H, >N CH ₂ -); 3,60 (q, 2H, -CH ₂ NHCO-); 3,64 en 3,76 (2d, J = 18, 2H, -S CH ₂ -); 4,0 (s, -OCH ₃); 5,16 (d, J = 4, 1 H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,60 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 6,78 (s, 1H, H van het thiazool); 696 (d, J = 16, 1J, -CH=CH S-); 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 786 (t, J = 5, 1H, -NHCOCH ₃); 9,50 (d, J = 9, 1 H, -CONH-)
36	formule 53	-CH ₃	syn-isomeer, 2) E-vorm	2) 2,57 (s, 3H, -CH ₃); 3,65 en 3,95 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, -OCH ₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1 H, H van het thiazool); 7,04 (d, J = 16, 1 H, -CH=CHS-); 7,36 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Voor-beeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
37	formule 54	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3500, 2820, 2600, 1775, 1670, 1650, 1630, 1575, 1450, 1415, 1380, 1040, 940, 765	2) 3,72 en 3,95 (2d, J = 18, 2H, H in 4); 3,85 (s, 3H, -OCH ₃); 5,20 (d, J = 4, 1 H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1 H, H van het thiazool); 7,15 (d, J = 17, 1 H, -CH=CHS-); 7,18 (2, 2H, amino); 7,44 (d, J = 16,17, -CH=CHS-); 7,75 en 8,2 (d, t, 1H, J = 8, H in 4 van het pyridine); 8,50 (t, 1H, J = 4, H ₂ van het pyridine) 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH -)
38	formule 55	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940	2) 2,10 (s, 3H, CH ₃ CONH-); 3,72 en 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,2 (d, J = 4; 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-); 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-); 7,78 (d, J = 9, 1H, H in 5 aan pyridazine); 8,12 (s, 1H, CH ₃ CONH-); 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 8,27 (d, J = 9, 1H, H in 4 aan pyridazine); 11,1 (s breed, 1H, -CO ₂ H)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹ 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , in dpm, J in Hz
39	formule 56	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940 1,22 (t, J = 7, 3H, -CH ₃); 3,65 en 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,80 (q, J = 7, 2H, >NCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, -OCH ₃); 5,20 (d, J = 4, 1 H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1 H, H in 7); 6,75 (s, 1 H, H van het thiazool); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
40	formule 57	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH ₃) ₂); 3,64 en 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, -OCH ₃); 4,42 (mt, 1H, -CH(CH ₃) ₂); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,93 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,55 (s, 1H, =NNHCO- of =N-N=C-OH)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in dpm, J in Hz
41	Formule 58	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945	2) 3,66 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,87 (s, 3H, -CO ₂ CH ₃); 3,90 (s, 3H, >NCH ₃ triazool); 5,20 (d, J = 9, 1H, H in 6); 5,79 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H thiazool); 6,98 en 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-); 7,20 (s breed, 2H, -NH ₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C ₇)
42	Formule 59	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945	2) 3,58 en 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,88 (s, 3H, -OCH ₃); 5,10 (s, 2H, >NCH ₂ -); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H van het thiazool); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,05 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,69 (s, 1H, = NNHCO-)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ indppm, J in Hz
43	formule 60	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945 2) 2,12 (s, 3H, -SCH ₃); 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ S-CH ₃); 3,64 en 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, -OCH ₃); 4,0 (t, J = 7, 2H, >NCH ₂ -); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool); 6,92 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,15 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, >NNHCO-)	
44	formule 61	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535, 1050, 950 2) 3,62 en 3,81 (2d, J = 18, -SCH ₂ -); 3,84 (s, 3H, -OCH ₃); 3,97 (d, J = 3, 2H, >NCH ₂ -); 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH ₃) ₂); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,17 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,64 (s, 1H, =NNHCO-)	

800 30 24

Voorbeeld R R₅ Stereo-chemie 1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm⁻¹
 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm, J in Hz

45 formule -CH₃ syn-isomeer 1) 3320, 3200, 3100 à 2100, 1770, 1665, 1560, 1550, 1040, 945, 770, 750 E-Vorm
 2) 3,72 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂- in 4); 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, -H in 6); 5,77 (dd, J = 4 en 9, 1H, -H in 7); 6,74 (s, 1H, -H van de thiazoolkern); 7,12 en 7,46 (2d, J = 16, 2H, trans vinylprotonen); 7,14 (s, 2H, -NH₂ aan thiazoolkern); 7,27 (breed, 1H, -H in 5 van de pyrimidinekern); 8,66 (d, J = 5, 2H, -H in 4 en 6 van de pyrimidinekern); 9,60 (d, J = 9, (d, J = 9, 1 H, -CONH-)

46 formule -CH₃ syn-isomeer Produkt verkregen in de formiaattoestand
 E-vorm 1) 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930
 2) 3,12 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂); 3,51 en 3,60 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, CH₃ON=); 4,12 (t, J = 6, 2H, >NCH₂-CH₂-NH₂); 5,12 (d, J = 4, 1H, H₆); 5,67 (dd, J = 4 en 9, 1H, H₇); 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool); 7,2 (s breed, 2H, -NH₂); 8,18 (s, 1H, H van het formiaat); 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-)

47	Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹ 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ indpm, J in Hz
	formule 64	-CH ₃		syn-isomeer E-vorm	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 en 945 2) 2,90 (s, 3H, -SO ₂ CH ₃); 3,20 (mt, 2H, -CH ₂ NH ₂); 3,61 en 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,96 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,96 (t, J = 5, 2H, N-CH ₂ -); 5,17 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,73 (dd, J = 4 en 9, 1 H, Hin 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,17 (s, 2H, -NH ₂); 9,60 (d, j = 9, 1H, -CONH-)
48	formule 65	-CH ₃		anti-isomeer E-vorm	1) 3700, 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060, 1030 en 940 2) 3,86 (s breed, 2H, -SCH ₂ -); 4,43 (s, 3H, =NOCH ₃ -); 5,18 (s breed, 2 H, >N-CH ₂ -); 5,35 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,88 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,24 en 7,74 (2d. J = 16, 2H, -CH=CHS-); (s, 1H, H van het thiazool; 9,77 (s, 1H, -CHO-)
49	formule 65	-CH ₃		syn-isomeer Z-vorm	1) 3700, 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 en 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 5,18 (s, 2H >N-CH ₂ -); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,02 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,84 en 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-); 7,48 (s, 1H, H van het thiazool); 9,72 (s, 1H, -CHO)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereochemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, CF ₃ COOD, δ in dpm, J in Hz
50	formule 66	-CH ₃	syn-isomeer	1) 3430, 3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050,	
			E-vorm	2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH ₃) ₂); 4,21 (s, 3H, -COOCH ₃); 4,29 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,07 en 7,95 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 7,48 (s, 1H, H van het thiazool)	

8003024

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹ 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
51	formule 67	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 2820, 1775, 1675, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750, 700 2) 3,68 en 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,84 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H van het thiazool); 7,18-7,22 (dicht, 4H, -NH ₂ - en -CH=CH-); 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 9,60 (s, 1H, H van het thiadiazool)
52	formule 68	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940 2) 3,83 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,02 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, breed, 2H, -NH ₂ thiazool); 7,48 (s breed, 2H, -NH ₂ thiadiazool); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Produkt verkregen in de formiaattoestand

53	formule 69	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂); 3,67 en 3,92 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,88 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,28 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H van het thiazool); 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
----	------------	------------------	--------------------	---

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹
54	formule 70	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in dpm, J in Hz 1) 3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945 2) 3,55 (s, 3H, -COOCH ₃); 3,62 en 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85-3,93 (mt, 5H, =NOCH ₃ en >NCH ₂ -); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 4 en 9, 1H en H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,53 (s breed, 1H, =NNHCO- of =NN=C(OH)-)

55	formule 71	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945 2) 3,30 (m, 5H, -CH ₂ NH- en >NCH ₃ -); 3,60 en 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s breed, 5H, =NOCH ₃ en >NCH ₂ -); 5,18 (d, J = 4, 1H, H ₆); 5,74 (dd, j = 4 en 9, 1H, H ₇); 6,09 (t, J = 6, 1H, -NH-CH ₂ -); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,82 en 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,52 (s, 1H, =N-NHCO- of =N-N=C(OH)-)
----	---------------	------------------	-----------------------	--

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
56	formule 72	-CH ₃	syn- en anti-isomeren 50/50 (mengsel) E-vorm	1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1670, 1575, 1530, 1030, 940	2) syn-isomeer, E-vorm 3,35 en 3,48 (2s, 2 x 3H, 2-CH ₃ van triazine); 3,66 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH-); 3,87 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H thiazool); 6,95 en 7,14 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,18 (s breed, 2H, -NH ₂); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-) anti-isomeer, E-vorm 3,35 en 3,48 (2s, 2 x 3H, 2 CH ₃ van triazine); 3,66 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,98 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,81 (dd, J = 4 en 9, 1 H, H in 7); 6,95 en 7,15 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,09 (s, breed, 2H, -NH ₂); 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
57	formule 73	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3700, 2200, 1770, 1720, 1665, 1630, 1590, 1040, 945	2) 1,25, (t.J = 7, 3H, -CH ₂ CH ₃); 3,71 en 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,80-3,90 (dicht, 5H, -CH ₂ CH ₃ en -OCH ₃); 5,19 (d, J=4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J=4 en 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H van het thiazool); 7,10 (s breed, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden cm ⁻¹ 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
58	formule 74	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	1) 3400-2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710, 695 2) 3,68 en 3,94 (2d, J=18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,22 (d, 1H, H in 6); 5,82 (dd, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van de thiazoolkern); 7,10 (d, J=16, 1H, -CH=C _H S-); 7,18 (2, 2H, NH ₂), 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=C _H S-); 7,83 (mt, 3H, p- en m-protonen van -C ₆ H ₅), 8,0 (d, J=7, 2H, O-protonen van -C ₆ H ₅); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
59	formule 75	-CH ₂ CN	syn-isomeer E-vorm	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380 2) 3,66 en 3,88 (2d, J=18, 2H, -SCH ₂ -); 4,02 (s, 3H, -CH ₃); 5,0 (s, 2H, -OCH ₂ -); 5,22 (d, J=4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J=4 en 9, 1H, H in 7); 6,89 (s, 1H, H van het thiazool); 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=C _H S-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =C _H S-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
60	formule 76	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	Produkt verkregen in formiaattoestand 1) 3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1615, 1530, 1035 2) 2,70 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂); 2,75 (t, J=7, 2H, -CH ₂ N<); 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,95 (t, J=7, 2H, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂); 5,16 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 en 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van het thiazool); 6,80 (d, J = 16, 1H, -CH=C _H S-); 6,90 (d, J = 16, 1H, =C _H S-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden in cm ⁻¹ 2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, CF ₃ COOD, δ in dpm, J in Hz
61	formule -CH ₃ 77		syn-isomeer E-vorm	1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,40 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (d, J = 4, H in 7); 7,25 en 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-; 7,50 (s, 1H, H van het thiazool)
62	formule -CH ₃ 78		mengsels van syn, syn, E en syn, anti, E- isomeren	1) 3700 à 3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2) 3,89 (s, 2H, -SCH ₂ -); 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,39 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,28 en 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 7,50 (s, 1H, H van het thiazool)
63	formule -CH ₃ 79		syn-isomeer E-vorm	1) 3600, 2300, 1765, 1720, 1670, 1600, 1525, 1280, 1075, 1040, 930 2) 3,77 en 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 4,0 (s, 3H, -CH ₃); 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,41 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,0 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,50 (s, 1H, H van het thiazool)

Voorbeeld	R	R ₅	Stereo-chemie	1) IR-spectrum (KBr), karakteristieke banden in cm ⁻¹	2) NMR-protonenspectrum 350 MHz, CDCl ₃ , δ in dpm, J in Hz
64	formule 80	-CH ₃	syn-isomeer E-vorm	3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700	2) 2,10 (s, 3H, -CH ₃); 3,66 en 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,19 (d, 1H, H in 6); 5,78 (dd, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H van de thiazoolkern), 7,0 (d, J = 16, 1 H, -CH=CHS-); 7,14 (d, J = 16, 1 H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 7,94 (s, 1H, H van de oxazoolkern); 9,72 (d, J = 9, 1 H, -CONH-)

8003024

C O N C L U S I E S

1. 3-Vinylcefalosporine, met het kenmerk, dat dit beantwoordt aan de algemene formule 1, waarin n gelijk is aan 0 of 1
- a) het symbool R_1 een
- 5 waterstofatoom,
- een groep met de algemene formule 2 [in de syn- of anti-vorm, waarin R_4 een waterstofatoom of een beschermende groep en R_5 een waterstofatoom, een alkyl-, vinyl- of cyanomethylgroep of een beschermende
- 10 groep is],
- een benzhydryl- of tritylgroep,
- een acylgroep met de algemene formule R_6CO- , waarin R_6 een waterstofatoom of een alkylgroep (eventueel gesubstitueerd met een of meer halogeenatomen of met een fenyl- of fenoxycyclus) of de fenylgroep is, ofwel
- 15 een groep met de algemene formule $R_7O CO-$, waarin R_7 een vertakte niet-gesubstitueerde alkylgroep of een rechte of vertakte alkylgroep die een of meer substituenten draagt (gekozen uit halogeenatomen en cyano-, trialkyl-, silyl-, fenyl-, gesubstitueerde fenyl- (met een of meer alkyl-, oxy-, nitro- of fenylgroepen), vinyl-, allyl- of chinolylgroepen voorstelt
- 20 of wel een nitrofenylthiogroep of wel
- R_1NH- is vervangen door een methyleeniminogroep waarin de methyleengroep is gesubstitueerd door een dialkylamino of arylgroep (die zelf eventueel gesubstitueerd is met een of meer methoxy- of nitrogroepen) en het symbool R_2 een waterstofatoom, een door enzymatische weg gemakke-
- 25 lijk afsplitsbare groep met de algemene formule 5 voorstelt, waarin R_8 een alkylgroep of de cyclohexylgroep voorstelt en R_9 een waterstofatoom of een alkylgroep is, of wel R_2 een methoxymethyl-, t-butyl-, benzhydryl-, p-nitrobenzyl- of p-methoxybenzylgroep voorstelt of wel
- b) symbool R_1
- 30 - een waterstofatoom,
- een alkanoylgroep met 1-8 koolstofatomen, een gesubstitueerde alkanoylgroep met 2-8 koolstofatomen (met chloor of broomatomen), azidocetyl-, cyanoacetyl-, een acylgroep met de algemene formule 6 [waarin Q H of methyl is en Ar een 2-thiënyl, 3-thiënyl, 2-furyl, 3-furyl,
- 35 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl of fenyl (eventueel gesubstitueerd met halogeen-

8003024

atomen of trifluormethyl-, hydroxy-, alkyl (met 1-3 koolstofatomen), alkyloxy (met 1-3 koolstofatomen); cyano of nitrogroepen, waarvan er tenminste één op de meta- of paraplaats van de fenylgroep aanwezig is], een acylgroep met de algemene formule $Ar - X - CH_2 - CO -$, waarin X zuurstof of zwavel is en Ar de voornoemde betekenis heeft, of X zwavel voorstelt en Ar 4-pyridyl, een acylgroep die beantwoordt aan de algemene formule 8, waarin Ar de eerder genoemde betekenissen heeft en B een amino, beschermde amino (door een benzyloxycarbonyl, alkyloxycarbonyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl, benzhydryloxycarbonyl, trityl of 2,2,2-trichloorethoxycarbonylgroep), een sulfogroep, een hydroxy of carboxy (eventueel beschermd door verestering) (resp. met een alkaan- of een alcohol met 1-6 koolstofatomen)], azido, cyano of carbonylgroep, of een 2- (3-sydnon) alkanoylgroep (waarvan het alkanoyldeel 1-3 koolstofatomen bevat) voorstelt of een groep met de algemene formule 9, waarin m 0-2 is, of een 5-aminoadipoyl [waarin de aminogroep eventueel is beschermd door een alkanoylgroep (die 1-3 koolstofatomen bevat en eventueel is gesubstitueerd met een chlooratoom), waarin de carboxy-groep wordt beschermd door een benzhydryl, 2,2,2-trichloorethyl, t.alkyl (met 4-6 koolstofatomen) of nitrobenzylgroep] ofwel R_1NH is vervangen door een cyclische imidegroep van een dicarbonzuur en het symbool R_2 een t.alkylgroep met 4-6 koolstofatomen, een t-alkenylgroep met 6 of 7 koolstofatomen, een t-alkynylgroep met 6 of 7 koolstofatomen, benzyl, methoxybenzyl, nitrobenzyl, 2,2,2-trichloorethyl, benzhydryl, succinimido-methyl, of ftalimidomethyl of een waterstofatoom voorstelt en het symbool R_3 een groep met de algemene formule $R'_3 - SO_2O -$ of $R''_3 - COO -$ voorstelt, waarin R'_3 een alkyl-, trifluormethyl- of trichloormethylgroep of een al of niet gesubstitueerde fenylgroep (met een halogeenatoom of een alkyl- of nitrogroep) voorstelt en R''_3 de betekenissen van R'_3 heeft of een acylmethyl, 2-acylethyl, 2-acylpropyl, alkyloxycarbonylmethyl, 2-alkyloxycarbonylethyl of 2-alkyloxycarbonylpropyl voorstelt, waarvan de alkyl- of acyldelen of groepen als boven genoemd (tenzij speciaal aangegeven) recht of vertakt zijn en 1-4 koolstofatomen bevatten, welk product de vorm heeft van bicyclo-octeen-2 of -3, wanneer $n = 0$ en de vorm heeft van bicyclo-octeen-2 $n = 1$, waarbij de substituent op de 3-plaats de E- of Z-vorm heeft wanneer (evenals mengsels van de isomeren ervan) en de zouten daarvan.

2. Produkt volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n, R_2 en R_3 de

800 30 24

betekenissen van conclusie 1 hebben, R_1 een groep met de algemene formule 2a in de syn- of anti-vorm voorstelt, waarin R_4 een waterstofatoom of een t.butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl-, chlooracetyl-, trichlooracetyl-, trityl-, benzyl-, dibenzyl-, benzyloxycarbonyl-, p.nitrobenzyloxycarbonyl-, p-methoxybenzyloxycarbonyl-, formyl-, of trifluoracetylgroep is en R_5 een waterstofatoom of een alkyl-, trityl-, tetrahydropyranyl- of 2-methoxy-2-propylgroep is.

3. Produkt volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n de betekenissen van conclusie 1 heeft, en

10 a) het symbool R_1 een waterstofatoom,
- een groep met de algemene formule 2b,

zoals gedefinieerd in conclusie 1, een tritylgroep, een R_6CO -groep, waarvan een alkylgroep met 1-2 koolstofatomen is (eventueel gesubstitueerd met fenyl of fenoxo)

15 of fenyl is of wel een groep R_7OCO -, waarin R_7 een vertakte niet-gesubstitueerde alkylgroep is, voorstelt, of

b) het symbool R_1 een groep met de algemene formule 6, waarin Q een waterstofatoom en Ar een thiënylgroep is, of wel een groep met de algemene formule 8 voorstelt, waarin Ar een fenylgroep en B een

20 aminogroep is (eventueel beschermd door een alkyloxycarbonylgroep).

het symbool R_2 een waterstofatoom of een benzhydryl- of p-nitrobenzylgroep voorstelt en het symbool R_3 een $R'_3 SO_2O$ - of $R''_3 COO$ -groep voorstelt, waarin R'_3 een alkylgroep of een met alkyl gesubstitueerde fenylgroep is en R''_3 de betekenissen van R'_3 heeft of een acylmethylgroep

25 voorstelt.

4. Produkt volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat n de betekenissen van conclusie 1 heeft, en

a) het symbool R_1 een waterstofatoom, een groep met de algemene formule 2, waarin R_4 een waterstofatoom of een tritylgroep is en R_5 een alkyl-,

30 vinyl- of cyanomethylgroep, een tritylgroep, een groep met de algemene formule R_6CO -, waarin R_6 een fenoxyalkylgroep is, waarvan het alkyldeel 1 of 2 koolstofatomen bevat of een groep met de algemene formule R_7OCO -, waarin R_7 een vertakte niet-gesubstitueerde alkylgroep is, voorstelt ofwel

35 b) het symbool R_1 een 2-thiënylacetylgroep of een groep met de algemene formule 8 voorstelt, waarin

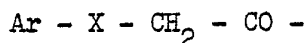
Ar een fenylgroep is en B een amino- of t-butoxycarbonylaminogroep is,

8003024

het symbool R_2 een waterstofatoom, een benzhydryl- of p-nitrobenzyl-groep is en het symbool R_3 een R'_3 SO_2O- of R''_3 $COO-$ groep stelt waarin R'_3 een methyl- of toluylgroep is en R''_3 een methylgroep die eventueel is gesubstitueerd met een acetylgroep.

- 5 5. 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, E-vorm.
6. 2-benzhydryloxycarbonyl-7-t.butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]-octeen-2, Z-vorm.
7. 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
10 thiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, syn, E-vorm.
8. 2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-
thiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxyde-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-
bicyclo[4.2.0]-octeen-2, syn-isomeer, E-vorm.
- 15 9. 7-amino-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo-
[4.2.0]-octeen-2, E-vorm.

10. Werkwijze ter bereiding van een produkt volgens conclusie 1 of 2, waarin R_3 en n de betekenissen volgens conclusie 1 hebben, en hetzij R_1 en R_2 de betekenissen hebben van de conclusie 1 onder a) met uitzondering dat R_1 geen waterstof voorstelt of dat de betekenissen van conclusie 2 hebben, hetzij R_1 een alkanoylgroep met 1-8 koolstofatomen, een (met chloor- of broomatomen) gesubstitueerde alkanoylgroep met 2-8 koolstofatomen, een acylgroep met de algemene formule 6 [waarin Q H of methyl is en Ar een 2-thiënyl-, 3-thiënyl-, 2-furyl-, 3-furyl-, 2-pyrrolyl-, 3-pyrrolyl- of fenylgroep (eventueel gesubstitueerd met halogeenaatomen of hydroxy, alkyl (met 1-3 koolstofatomen) of alkyloxy (met 1-3 koolstofatomen) groepen voorstelt, waarvan er tenminste één op de meta of paraplaats van de fenylgroep aanwezig is, een acylgroep met de algemene formule



zoals gedefinieerd in conclusie 1, een acylgroep die beantwoordt aan de algemene formule 8, waarin Ar de betekenissen van conclusie 1 heeft, en B een beschermde aminogroep voorstelt (door een benzyloxycarbonyl-, alkyloxycarbonyl-, cyclopentyl-carbonyl-, cyclohexyloxycarbonyl-, benzhydryloxycarbonyl-, trityl- of 2,2,2-trichloorethoxycarbonylgroep], een sulfogroep, een hydroxy- of carboxygroep (eventueel beschermd door verestering, met resp. een alkaanzuur of een alcohol met 1-6 koolstofatomen], of een 5-aminodipoylgroep, [waarin de aminogroep eventueel is beschermd door een alkanoylgroep (met 1-3 koolstofatomen en eventueel gesubstitueerd met chlooratoom), waarin de carboxygroep beschermd is door een benzhydryl-, 2,2,2-trichloorethyl-, t-alkyl- (met 4-6 koolstofatomen) of nitrobenzylgroep] ofwel $R_1\text{NH}$ is vervangen door een cyclische imidogroep van een dicarbonzuur, en R_2 de betekenissen van conclusie 1 onder b) heeft, met het kenmerk, dat men een produkt met de algemene formules 12, 13, 14 of 15, waarin R'_3 en R''_3 de betekenissen van conclusie 1 hebben en Hal een halogeenaatoom voorstelt, laat reageren met een produkt met de algemene formule 16 [waarin, met n in de betekenissen van conclusie 1, het produkt de vorm heeft van oxoethyl-3-bicyclo-octeen-2 of -3 of oxoethylideen-3-bicyclo-octaan wanneer $n = 0$ en de vorm heeft van oxoethyl-3-bicyclo-octeen-2 of oxo-ethylideen-3-bicyclo-octaan wanneer $n = 1$, waarbij R_1 de voornoemde betekenissen heeft, met uitzondering dat deze geen groep met de algemene formule 2 voorstelt (waarin R_1 waterstof is)

8003024

en R_2 de voornoemde betekenissen heeft met uitzondering dat deze geen waterstof voorstelt], of met een mengsel van de isomeren daarvan, waarna eventueel het verkregen sulfoxyde wordt gereduceerd, de beschermende groepen worden verwijderd, de isomeren van het verkregen produkt worden
5 geïsoleerd en het produkt eventueel wordt omgezet in een zout.

11. Werkwijze ter bereiding van een produkt volgens conclusie 1, waarin, met R_2 , R_3 en n in de voornoemde betekenissen, R_1 waterstof voorstelt, met het kenmerk, dat men de groep R_1 verwijderd of eventueel dat men gelijktijdig de groepen R_1 en R_2 verwijderd van een produkt volgens
10 conclusie 1, waarvoor, met R_3 en n in de betekenissen van conclusie 1, R_1 en R_3 zijn gedefinieerd als in conclusie 1 onder a), met uitzondering dat R_1 geen waterstof of een groep met de algemene formule 2 voorstelt, of R_1 een 5-aminoadipoylgroep voorstelt, waarin de amino- en zuur-functies zijn beschermd of een groep met de formule 6 of 7, zoals gedefinieerd
15 in conclusie 1, waarbij R_2 wordt gedefinieerd als in conclusie 1 onder b), waarna men het verkregen produkt eventueel splitst in zijn isomeren en het eventueel omzet in een zout.

12. Werkwijze ter bereiding van een produkt volgens conclusie 1 of 2, waarin, met R_3 en n in de betekenissen van conclusie 1, R_1 een groep
20 met de algemene formule 2 voorstelt, zoals gedefinieerd in conclusie 1 of conclusie 2, of R_1 wordt gedefinieerd als in conclusie 1 onder b), met uitzondering dat deze geen waterstof voorstelt, en R_2 de overeenkomstige betekenissen van conclusie 1 of conclusie 2 heeft, met het kenmerk, dat men door middel van een zuur met de algemene formule R_1OH
25 (waarin R_1 de voornoemde betekenissen heeft) of een reactief derivaat van dit zuur, een produkt volgens conclusie 1 acyleert, waarin R_1 waterstof voorstelt, of eventueel een mengsel van de isomeren van dit produkt, waarna men het verkregen oxyde eventueel reduceert, eventueel de beschermende groepen verwijderd, eventueel de isomeren van het verkregen
30 produkt splitst en het eventueel omzet in een zout.

13. Werkwijze ter bereiding van een produkt volgens conclusies 1 of 2, waarvoor n gelijk is aan 1, met het kenmerk, dat men een produkt volgens conclusies 1 of 2 waarvoor $n = 0$, oxydeert volgens elke bekende methode ter bereiding van een sulfoxyde uitgaande van een sulfide zonder de
35 rest van het molecuul te beïnvloeden, waarna men eventueel de isomeren van het verkregen produkt splitst en het eventueel in een zout omzet.

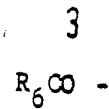
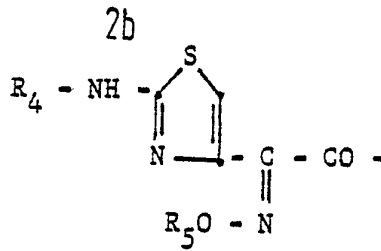
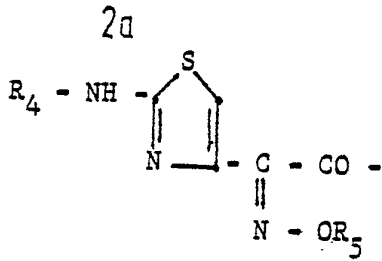
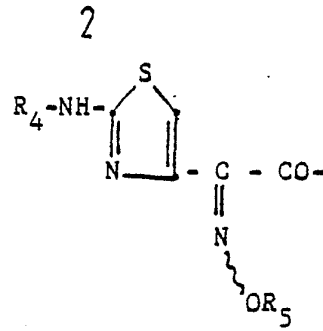
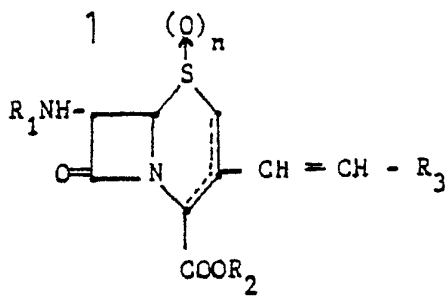
14. Werkwijze ter bereiding van een produkt volgens conclusie 1 of 2,

8003024

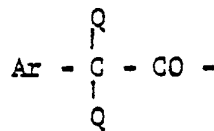
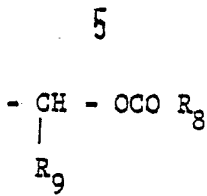
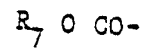
waarin, met R_3 en n in de voornoemde betekenissen van conclusie 1, R_1 wordt gedefinieerd als in conclusie 1, onder a) of in conclusie 2 en R_2 een groep met de algemene formule 5 voorstelt, zoals gedefinieerd in conclusie 1, met het kenmerk, dat men een produkt volgens een van de
5 conclusies 1 of 2, waarin, met R_1 , R_3 en n in de voornoemde betekenissen, R_2 een waterstofatoom is, veresterd, eventueel vervolgens het verkregen oxyde reduceert, eventueel de beschermende groepen verwijderd en eventueel het verkregen produkt in zijn isomeren splitst.

15. Werkwijze ter bereiding van een produkt volgens conclusies 1 of 2,
10 waarbij, met R_3 en n in de de betekenissen van conclusie 1, R_1 een groep met de algemene formule 2 voorstelt [waarin R_4 de betekenissen van conclusie 1 heeft of van conclusie 2 met uitzondering dat deze geen chlooracetyl of trichlooracetylgroep voorstelt en R_5 de betekenissen van conclusie 1 of 2 heeft, met uitzondering dat deze geen vinylgroep
15 voorstelt] en R_2 de betekenissen van conclusie 1 onder a) heeft, met het kenmerk, dat men een thioureum met de algemene formule $R_4NH - CS - NH_2$, waarin R_4 de voornoemde betekenissen heeft laat reageren met een cefalosporinederivaat met de algemene formule 32, waarin R_3 en n de betekenissen van conclusie 1 hebben, R_2 en R_5 de voornoemde betekenissen hebben
20 en Hal een chloor- of broomatoom voorstelt, of eventueel met een mengsel van isomeren van dit produkt, waarna eventueel het verkregen oxyde wordt gereduceerd, eventueel de beschermende groepen worden verwijderd, eventueel de isomeren van het verkregen produkt worden gesplitst, en men het eventueel in een zout omzet.

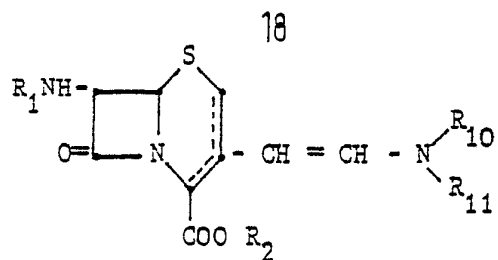
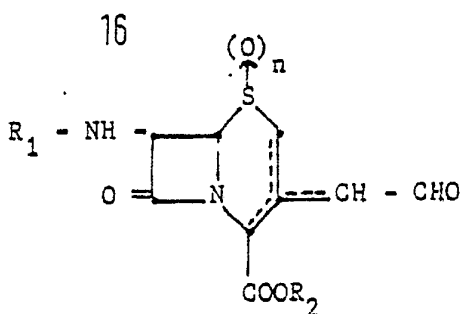
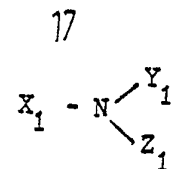
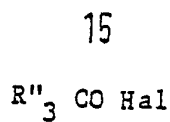
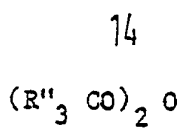
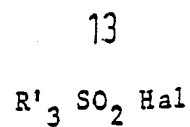
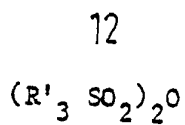
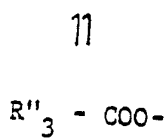
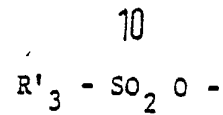
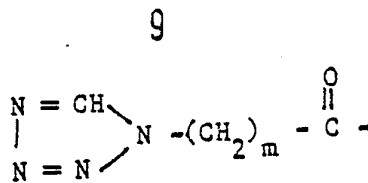
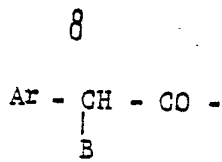
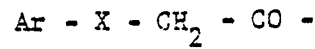
8003024

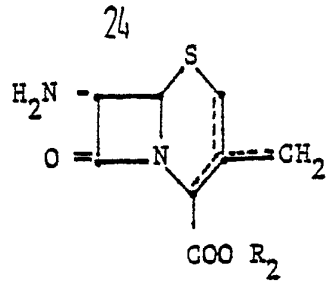
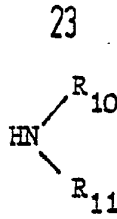
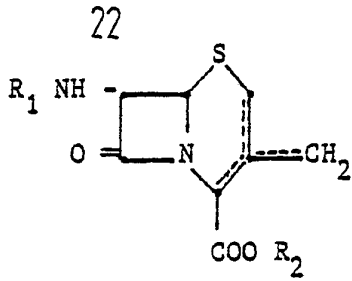
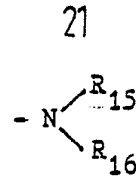
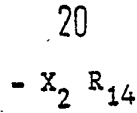
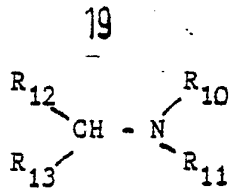


4

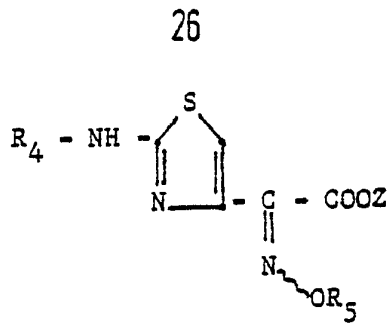
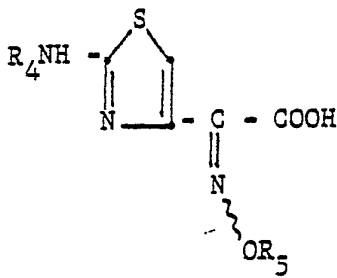


7

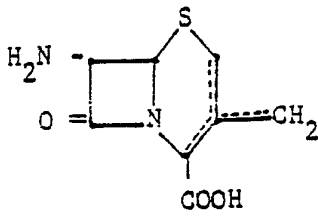




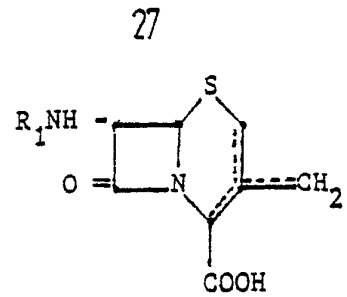
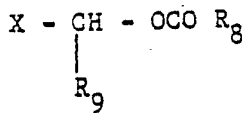
25



28



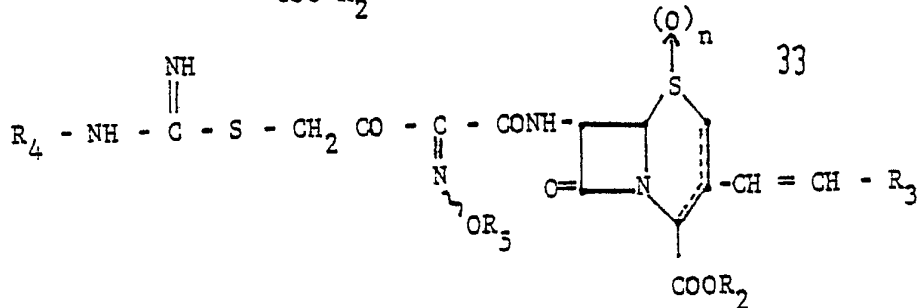
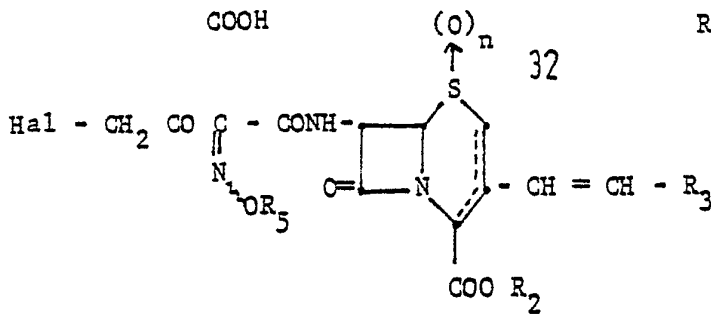
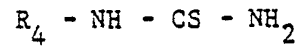
29



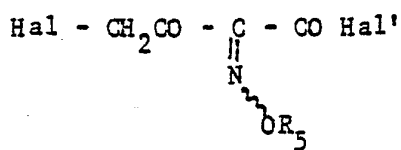
30

R1 OH

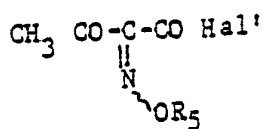
31



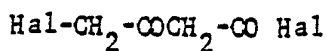
34



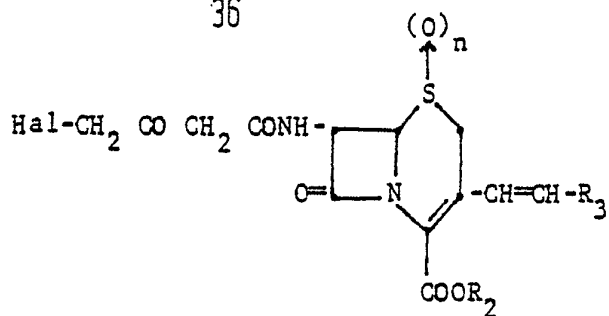
35



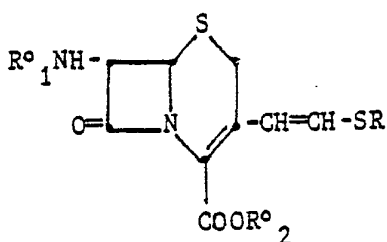
37



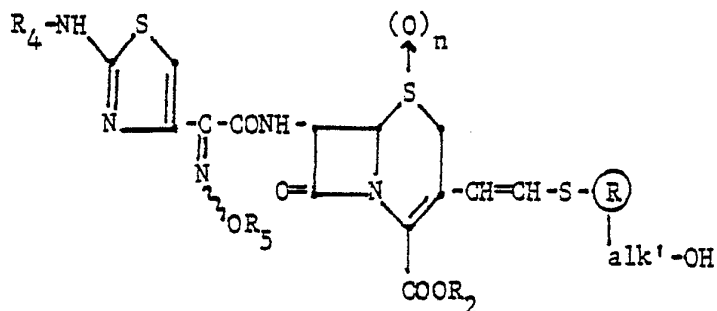
36



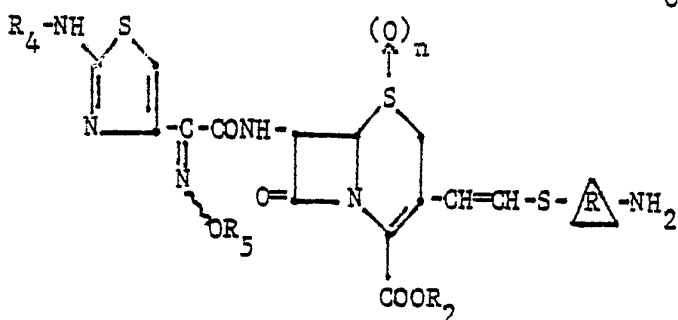
38



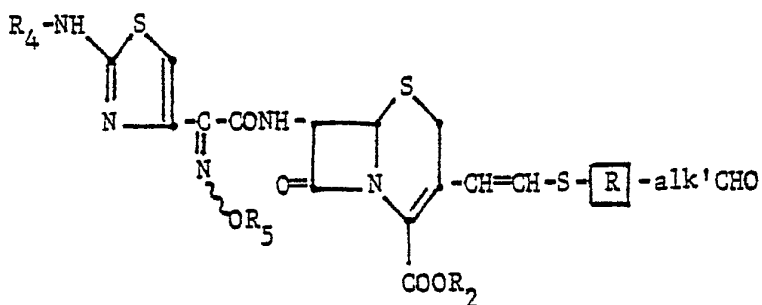
38'



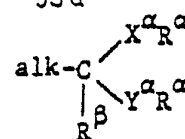
38''



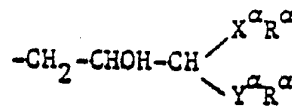
38'''



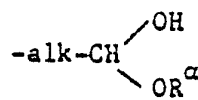
39a



39b



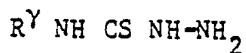
39c

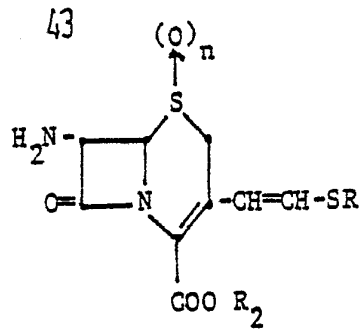
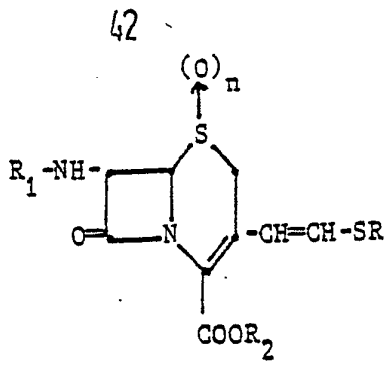


40



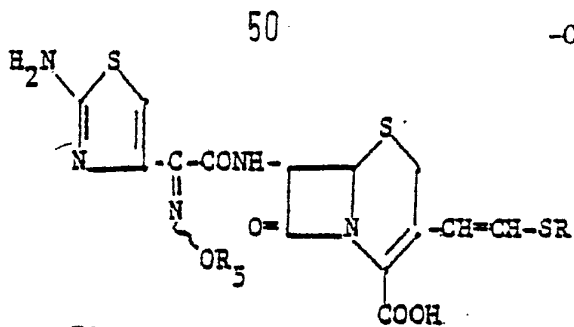
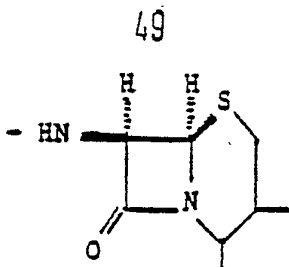
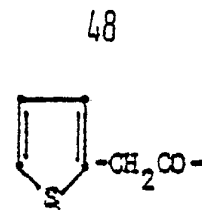
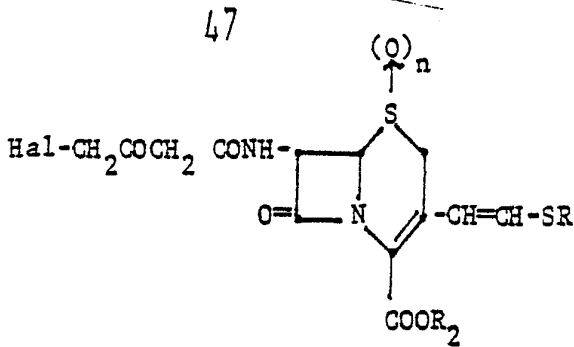
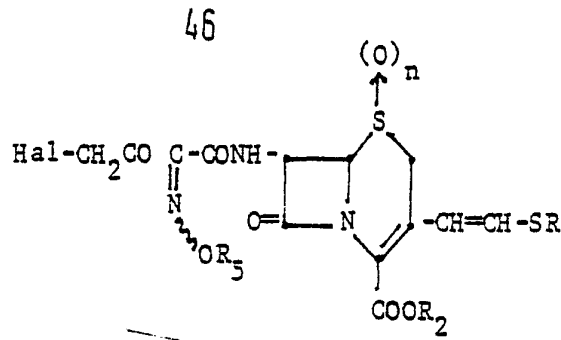
41



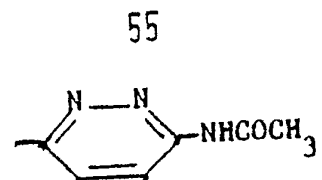
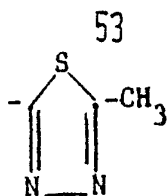
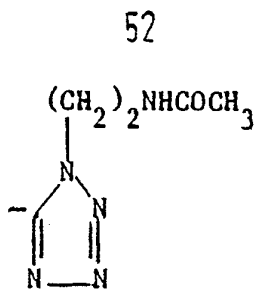


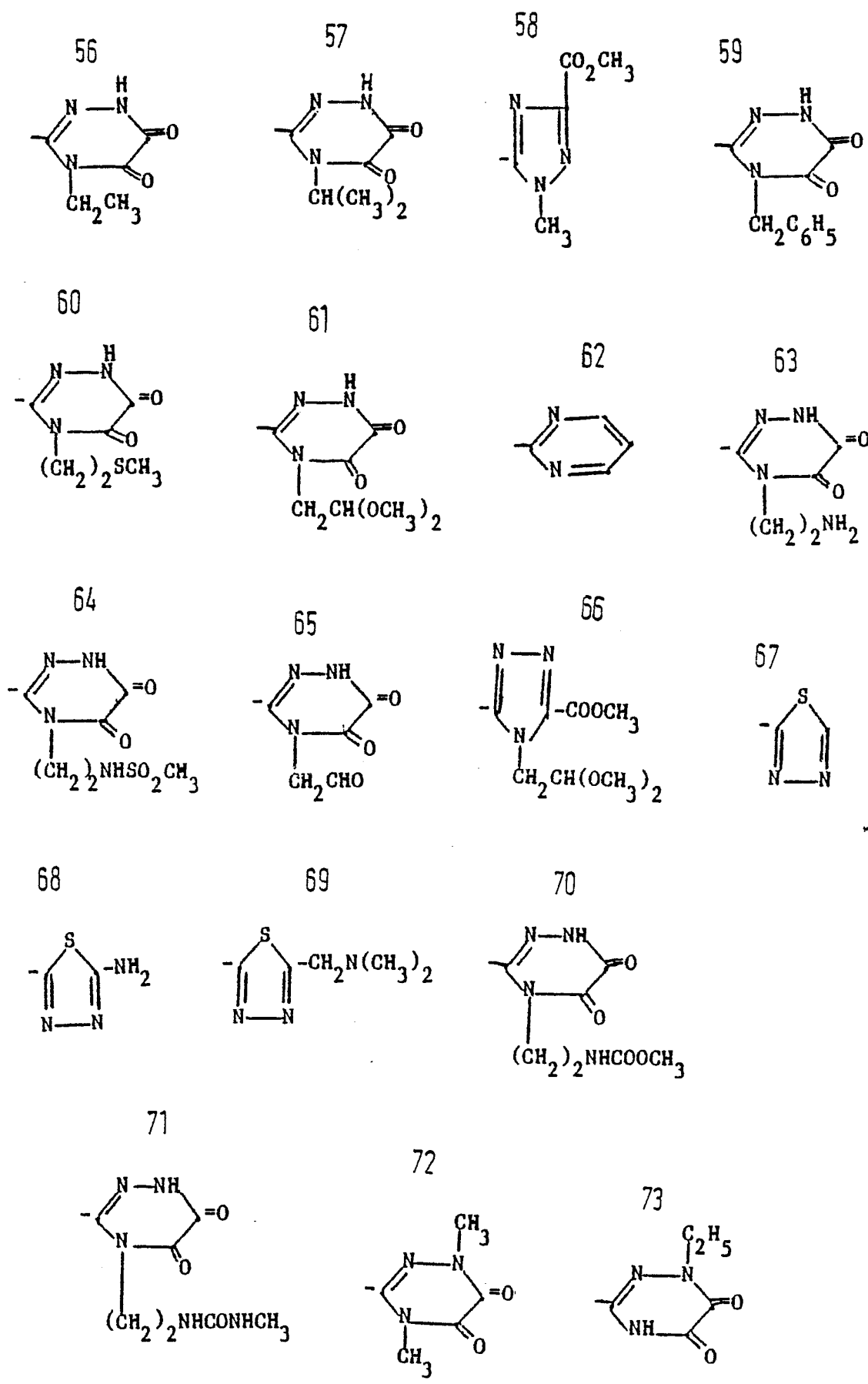
44
 $R'_1 - OH$
 44a
 $R'_1 OH$

45
 $R'_1 - SR$

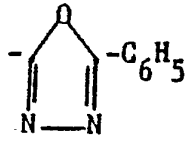


51
 $-CH_2-CH-COOH$
 $|$
 NH_2

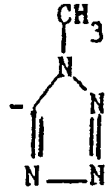




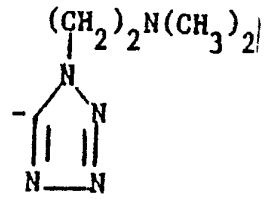
74



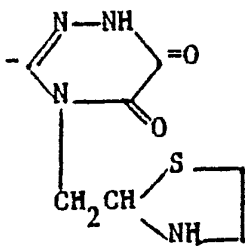
75



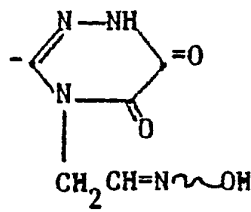
76



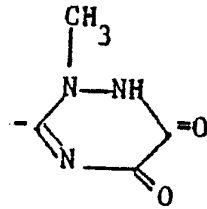
77



78



79



80

