



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 799667

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 23.12.75 (21) 2301511/23-04

(23) Приоритет - (32) 24.12.74
19.11.75

(31) 536280 (33) США
632733

Опубликовано 23.01.81 Бюллетень № 3

Дата опубликования описания 25.01.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 501/08
C 07 D 501/14//
A 61 K 31/545

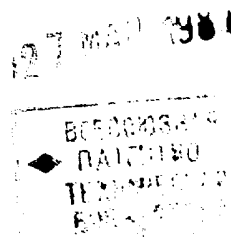
(53) УДК 547.869.
.1.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Степан Пауль Куколя
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Эли Лилли энд Компани"
(США)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-МЕТИЛЕНЦЕФАМСУЛЬФОКСИДОВ

1

Изобретение относится к новому способу получения 3-метиленцефамсульфоксидов, которые находят применение в качестве полупродуктов в синтезе 3-оксицефамов или 3-галоидцефамов.

Известен способ получения 3-метиленцефамов конверсией 3-ацетоксиметильной или оксиметильной группы путем гидролиза в слабо основной среде или обработкой соответствующей эстеразой, или электрохимическим восстановлением, или восстановлением солью хрома (II) или другим восстановителем [1] и [2].

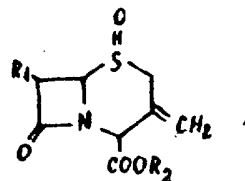
Известен способ получения 3-метиленцефамсульфоксидов в качестве побочного продукта в синтезе эфиров 7-ациламидо-3-окси-3-цефам-4-карбоновой кислоты озонлизом эфиров 7-ациламидо-3-экзометиленцефам-4-карбоновой кислоты путем обработки озонем в инертном растворителе при температуре от -80 до 0°C [3].

Цель изобретения - повышение выхода 3-метиленцефамсульфоксидов.

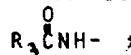
Эта цель достигается способом по-

2

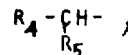
лучения 3-метиленцефамсульфоксидов общей формулы I



где R₁ - фталимидогруппа, N-феноксиацетил-N-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-аминогруппа, 2,2-диметил-3-нитрозо-5-оксо-4-фенилимидазолидинил или амидогруппа формулы



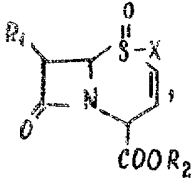
где R₃-C₁-C₃ алкил, 4-нитробензил-оксигруппа или арилалкильная группа формулы



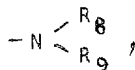
где R₄ - фенил, феноксигруппа или тиенил, R₅ - атом водорода или защищенная гидроксильная или аминоксигруппа, R₂ - метил, трет-бутил, бензил, 4-метоксибензил, C₂-C₆ алканолоксиметил, 2-йодэтил, 4-нитробензил, дифенилметил, фенацил, 4-галлоидфенацил, диметилаллил или 2,2,2-

30

-трихлорэтил, заключающийся в том, что соединение общей формулы II



где R_1 и R_2 имеют значения, указанные выше, и X является атомом хлора или брома, группой формулы $-OR_6$, в которой R_6 - атом водорода или C_1-C_{10} алкил, группой формулы $-SR_7$, в которой R_7 - C_1-C_6 алкил или арил, или группой формулы



в которой R_8 - атом водорода и R_9 - атом водорода, фенил или представляет группу формулы $-NHR_{10}$, в которой R_{10} - C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил или тозил, R_8 - $-COOR_{11}$ или $-COR_{11}$ и R_9 - $-NHCOOR$ или $-NHCOR_{11}$, в которой R_{11} - C_1-C_6 алкил или фенил, или X-N-сукцинимидогруппа, подвергают взаимодействию с катализатором Фриделя-Крафтса типа кислоты Льюиса или сильной кислоты или безводной солью серебра, или *n*-толуолсульфонатом серебра в сухом апротонном органическом растворителе или растворяют соединение общей формулы II в сильной органической кислоте при температуре 20-115°C при условии: когда X - атом бром, то R_1 - фталимидогруппа; когда используют безводный *n*-толуолсульфонат серебра или кислоту Льюиса, то X является только атомом хлора или брома, и образующуюся свободную карбоновую кислоту выделяют в виде эфира 4-карбоновой кислоты.

В качестве катализатора применяют хлорид алюминия, хлорид олова, бромид олова, хлорид цинка, бромид цинка, пентахлорид сурьмы, тетрахлорид титана, хлорид железа, трихлорид галлия, тетрахлорид циркония, хлорид ртути или трихлорид хрома.

В качестве сильной кислоты применяют метансульфоокислоту, этансульфоокислоту, трифтороксусную кислоту, трихлороксусную кислоту, дихлороксусную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, полифосфорную кислоту, хлорную кислоту, хлорсульфооновую кислоту или фторсульфооновую кислоту.

В качестве среды для осуществления способа используются сухие инертные органические растворители, не вступающие ни в какую заметную реакцию как с реагентами, так и с полученными веществами. Поскольку сульфенилхлориды, являющиеся исходными материалами, подобно другим реагентам кислотного-галогенидного типа чувствительны к гидролизу и к воздействию

других протонсодержащих соединений, например спиртов или аминов, избегаются от влаги и других протонсодержащих соединений в реакционной среде. Таким образом, наиболее предпочтительным является использование сухого апротонного органического растворителя.

Способ осуществляется в безводных условиях. Подходящие для этой цели растворители включают, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, хлорбензол или нитробензол, галогенированные алифатические углеводороды, такие как хлороформ, метилхлорид, тетрахлорид углерода, 1,2-дихлорэтан, 1,2,2-трихлорэтан, 1,1-дибром-2-хлорэтан и другие растворители, пригодные для осуществления реакций по Фриделю-Крафтсу, включая дисульфиды и нитрометаны.

Наиболее предпочтительными растворителями являются ароматические углеводороды и галоидзамещенные алифатические углеводороды; на основе ароматических углеводородов - бензол или толуол; из числа галоидзамещенных алифатических углеводородов - метилхлорид, этилхлорид или 1,1,2-трихлорэтан.

Время, необходимое для осуществления циклизации, зависит от природы производного сульфенила, используемой кислоты и температуры проведения реакции. Обычно производные азетидинонсульфинамида и сульфениламида циклизуют в пределах 5-10 мин при комнатной температуре в метансульфоновой кислоте, в то время как циклизация производных сульфоновых кислот, эфиров и тиоэфиров полностью завершается примерно в течение 30 мин при комнатной температуре.

Реакцию проводят при температуре 20-85°C, которая зависит прежде всего от растворимости и каталитического действия конкретного применяемого циклизующего реагента.

Для того чтобы гарантировать завершение реакции циклизации, используют, по крайней мере, стехиометрическое количество катализатора, так как использование менее чем одного молярного эквивалента таких реагентов приводит к тому, что снижается выход получаемой сульфокиси 3-метилцефалама и часть сульфенилхлорида остается непрореагировавшей. Обычно количество используемого катализатора меняется от немного превышающего один эквивалент до двух эквивалентов на моль сульфенилхлорида.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получают на Varian Associates T-60 спектрометре, в котором в качестве эталона используют тетраметилсилан. Химические сдвиги выражаются в значениях, соответст-

вующих частям на миллион (ppm), а константы связи (I) - в герцах (циклах в с).

Пример 1. Метил 7-фтал-имидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

А. Хлорид олова.

Смесь, содержащую 18,8 г (50 ммоль) сульфокиси метил-6-фталимидопеницилланата и 6,7 г (50 ммоль) N-хлорсукцинимиды в 1,1 сухого тетра-хлорида углерода нагревают с обратным холодильником в течение 70 мин. Неочищенный продукт охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают, промывают водой (1 x 500 мл) и высушивают ($MgSO_4$). После этого растворитель отгоняют в вакууме полностью. Спектры ЯМР свидетельствуют о том, что происходит полное превращение в сульфинилхлорид; ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,97 (шир. S_{13}), 3,86 (S_{13}), 5,05 (шир. S_{12}), 5,2 (d_{11} , I = 2 Гц), 5,77 (d_{11} , J = 4 Гц), 5,9 (d_{11} , J = 4 Гц) и 7,83 (m_4). Полученный сульфинилхлорид затем растворяют в сухом CH_2Cl_2 и добавляют 6 мл (150 моль) безводного хлорида олова. Полученный раствор перемешивают в течение 45 мин, промывают 1 н. соляной кислотой (2 x 200 мл) и высушивают ($MgSO_4$). Испарение в вакууме приводит к получению 18,4 г (98,4%) смеси P- и S-сульфоокисей (приблизительно 3:2 по данным ЯМР) в виде желтой пены. Часть этой смеси отделяют хроматографическим способом над силикагелем с использованием в качестве растворителя хлороформэтилацетат. Фракции 6-10 содержат чистую P-сульфоокись (340 мг), которую получают рекристаллизацией из метилхлорида в циклогексане: $T_{пл}$ 201-202°C; ЯМР ($CDCl_3$) 3,62 и 4,12 (ABq 2, I = 14 Гц), 3,85 (S_{13}), 4,88 (d_{11} , I = 4,5 Гц), 5,25 (шир. S_{11}), 5,58 (m_{12}), 5,97 (d_{11} , I = 4,5 Гц) и 7,84 (m_4); масс-спектрометрия 374, 358, 346, 298, 287, 239, 220; ИК-спектры (KBr) 1780, 1745 и 1390 cm^{-1} .

Найдено, %: С 54,41; Н 4,06; N 7,26; O 25,59; S 8,41

$C_{17}H_{14}N_2O_6S$ (374,37)

Вычислено, %: С 54,54; Н 3,77;

N 7,48; O 25,64; S 8,56

Фракции 11-18 содержат смесь P- и S-сульфоокисей, а фракции 19-35 дают 210 мг S-сульфоокиси, которую рекристаллизуют из метилхлорида в циклогексане: ЯМР ($CDCl_3$) 3,63 (S_{12}), 3,82 (S_{13}), 4,90 (d_{11} , J = 4,5 Гц), 5,32 (S_{11}), 5,46 (шир. S_{11}), 5,64 (d_{11} , J = 4,5 Гц), 5,77 (S_{11}) и 7,84 (m_{14}); масс-спектрометрия m/e 374, 358, 346, 298, 287, 239, 200; ИК-спектры (KBr) 1775, 1745, 1390, 1205, 1111, 1051, 730 и 715 cm^{-1} .

Найдено, %: С 54,33; Н 3,76;

N 7,36

$C_{17}H_{14}N_2O_6S$

Вычислено, %: С 54,54; Н 3,77; N 7,48

В. Тетрахлорид титана.

Раствор, содержащий 0,41 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 0,12 мл тетрахлорида титана, в 30 мл сухого 1,2-дихлорэтана нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают 1 н. HCl и рассолом и высушивают ($MgSO_4$). При испарении в вакууме получают 0,34 г метил-7-фталимидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

С. Хлорид алюминия.

Смесь, содержащую 0,41 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 0,13 г хлорида алюминия, нагревают с обратным холодильником в 30 мл сухого 1,2-дихлорэтана. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают в 1 н. HCl и рассоле и высушивают ($MgSO_4$). При испарении в вакууме до полной отгонки растворителя получают 0,35 г сульфокиси 3-метиленцефама в виде желтой пены.

Д. Бромид цинка.

Смесь, содержащую 0,41 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 0,27 г бромиды цинка в сухом метилхлориде, нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают 1 н. HCl и высушивают ($MgSO_4$). При испарении в вакууме до полной отгонки растворителя получают смесь сульфокисей P- и S-3-метиленцефамов в виде желтой пены.

Е. Пентахлорид сурьмы.

Раствор, содержащий 0,41 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 0,12 мл пентахлорида сурьмы, перемешивают при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь промывают 1 н. HCl и рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого осадка, получая при этом требуемую сульфокись 3-метиленцефама в виде желтой пены. Для того чтобы подтвердить наличие сульфокиси цефама, продукт реакции растворяют в 3 мл диметилформамида и вводят в реакцию 0,99 мл трихлорида фосфора. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, выливают на колотый лед, находящийся в воде. Полученный после этого желтый осадок собирают фильтрованием и высушивают в вакууме. Спектр ЯМР полученного продукта (0,15 г) показывает, что он является метил-7-фталимидо-3-метиленцефам-4-карбоксилатом: ($CDCl_3$) δ 3,47, 3,96

(AB q 2, $I = 17$ Гц), 3,87 (S_{13} , C_4 -H), 5,20 (d_{11} , $I = 4,5$ Гц), 5,80 (d_{11} , $I = 4,5$ Гц) и 7,83 (m_4).

Ф. Хлорид ртути.

Смесь, содержащую 0,20 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 0,14 г хлорида ртути в 10 мл 1,2-дихлорэтана, нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают 1 н. HCl, высушивают ($MgSO_4$), испаряют в вакууме до получения сухого вещества и получают 0,14 г сульфоксида 3-метиленацефама в виде смеси изомеров Р- и S-сульфоокисей.

Г. Хлорид железа.

Эксперимент выполняют по методике, описанной в пункте Ф, но в качестве катализатора вместо хлорида ртути используют 0,08 г хлорида железа. Преобразование сульфинилхлорида в сульфокисью 3-метиленацефама подтверждается данными сравнительной тонкоплочной хроматографии.

Н. Тетрахлорид циркония.

Эксперимент выполняют по методике, описанной в пункте Ф, но в качестве катализатора вместо хлорида ртути используют 0,12 г тетрахлорида циркония. Четкое преобразование сульфинилхлорида в сульфокисью 3-метиленацефама подтверждается данными сравнительной тонкоплочной хроматографии. Спектр ЯМР полученного соединения идентичен спектру соединения, полученного при исследованиях, описанных в пункте А.

И. Полифосфорная кислота.

Метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноат (0,20 г) перемешивают с 27 г полифосфорной кислоты в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляют ледяную воду и этилацетат (25 мл). Органический слой отделяют и промывают последовательно водой, водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, получая при этом метил 7-фталимидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксида (0,05 г) в виде белой пены.

Ж. Серная кислота.

Раствор, содержащий 0,20 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 2 капли концентрированной серной кислоты в 10 мл сухого 1,2-дихлорэтана, нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, промывают рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества в виде 0,09 г бесцветной пены, спектр ЯМР которой показывает, что она является требуемой сульфокисью 3-метиленацефама.

К. Метансульфоокислота.

Эксперимент выполняют по методике, описанной в пункте Н, но в качестве катализатора вместо серной кислоты используют 0,03 мл метансульфоокислоты. Продукт, как показывают спектры ЯМР, является требуемой сульфокисью 3-метиленацефама.

Л. Трифторуксусная кислота.

Раствор, содержащий 0,29 г метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата в 10 мл трифторуксусной кислоты, нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин, а после этого испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Продукт растворяют в 20 мл этилацетата. Полученный раствор промывают последовательно водным раствором бикарбоната натрия (3X), водой и рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, получая при этом метил-7-фталимидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид.

М. Р-толуолсульфонат серебра.

Р-толуолсульфонат серебра (0,80 г) добавляют в раствор метил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата (1,0 г) в 75 мл сухого толуола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч и после этого фильтруют. Фильтрат испаряют в вакууме до получения сухого вещества и полученный таким образом осадок растворяют в 50 мл этилацетата. Раствор высушивают в вакууме до получения сухого вещества. По спектрам ЯМР полученного продукта устанавливают, что он является метил-7-фталимидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксидом.

Пример 2. Метил-7-фталимидо-2,2-дидейтерио-3-метиленацефам-4-карбоксилат.

Смесь, содержащую 3,76 г (10 ммоль) сульфоксида метил 6-фталимидопеницилланата, 5 мл окиси дейтерия и 500 мл сухого тетрахлорида углерода, нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. После этого отделяют слой и высушивают органический слой ($MgSO_4$). При испарении в вакууме получают 3,59 г белой аморфной пены. Спектры ЯМР показывают присоединение дейтерия (H^2) только к 2d-метильной группе и наличие меньше 2% остаточного водорода (H^1) в этой группе (путем объединения). Данные масс-спектрометрического анализа свидетельствуют о следующем распределении дейтерия в 2d-метильной группе: d_0 5,8%; d_1 20,5%; d_2 41,3%; d_3 32,4±2%. В результате рекристаллизации из ацетона диэтилового эфира получают бесцветные призмы: $T_{\text{кп}}$ 148-151°C; масс-спектрометрия m/e 379, 378, 377, 376, 361, 360, 359, 358, 302, 301, 300.

299; ИК-спектры (KBr) 1800, 1775 и 1725 cm^{-1} ; ЯМР (CDCl_3) δ 1,83 (S_{13}); 5,86 (d_{11} , $I = 4,5$ Гц); 7,83 (m_{14}).

Найдено, %: С 54,05; Н 4,28; N 7,26; O 25,61; S 8,53
 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (376,387)
 Вычислено, %: С 54,25; Н 4,28; N 7,44; O 25,50; S 8,52

Раствор, содержащий 0,57 г (1,5 ммоль) метил-28-метил-2-тридегтерiomетил-6-фталимидопеницилланата-1-оксида и 0,20 г (1,5 моль) N-хлорсукцинимид, нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин в 25 мл сухого 1,1,2-трихлорэтана, охлаждают, промывают водой (1 x 50 мл), рассолом (1 x 50 мл) и высушивают (MgSO_4). Затем отгоняют растворитель в вакууме и получают 0,69 г смеси R- и S-сульфинилхлоридов в виде светло-желтой аморфной пены. Потом смесь растворяют в 25 мл сухого метиленхлорида и добавляют 0,20 г (1,7 моль) безводного хлорида олова. Результирующую смесь перемешивают в течение 50 мин, промывают 1 н. соляной кислотой, высушивают (MgSO_4) и испаряют в вакууме, получая при этом 0,57 г смеси R- и S-сульфоокисей в виде желтой пены. Полученный таким образом материал растворяют в 4 мл сухого, N,N-диметилформамида, охлаждают в ледяной бане и добавляют после этого 0,14 мл (1,6 моль) трихлорида фосфора. Через 35 мин неочищенную смесь выливают на колотый лед в воде и перемешивают. Результирующий осадок собирают фильтрованием и высушивают в вакууме. Выход составляет 0,38 г. В спектре ЯМР получают очень слабый сигнал, соответствующий положению C_2 (<10% теоретического ЯМР), в то время как сигнал, соответствующий положению C_3 экзометилен, нормальный, что свидетельствует о селективном объединении дейтерия в положении C_2 . Результаты масс-спектрометрического анализа дают следующее распределение дейтерия (H^2) в положении C_2 : d_0 2,2%; d_1 25,5%; d_2 72,3% \pm 2%. При рекристаллизации из метиленхлорида циклогексана получают бесцветные кристаллы: $T_{\text{пл}}$ 198–201°C (разл.); масс-спектрометрический анализ m/e 360, 273, 174; ИК-спектры (KBr) 1770, 1740 и 1710 cm^{-1} ; ЯМР (CDCl_3) δ 3,80 (S_{13}), 5,32 (m_{13}), 5,46 (d_{11} , $I = 4,5$ Гц), 5,67 (d_{11} , $I = 4,5$ Гц), 7,83 (m_{14}).
 Найдено, %: С 56,96; Н 3,85; N 7,94
 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (358,372).
 Вычислено, %: С 56,98; Н 3,94; N 7,82; O 22,32; S 8,95

Пример 3. 4-Нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид.
 А. Хлорид олова.
 Смесь, содержащую 6,0 г (12 ммоль) 55

4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланата-N-оксида и 500 мл сухого толуола, нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин с использованием ловушки Дин-Старка (Dean-Stark) для того, чтобы удалить имеющиеся следы воды. Затем добавляют 1,8 г N-хлорсукцинимид, нагревают смесь с обратным холодильником в течение 90 мин и охлаждают приблизительно до 50°C. В результирующий раствор сулфинилхлорида добавляют 1,8 мл безводного хлорида олова. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин. Затем добавляют 100 мл воды и 100 мл этилацетата. Органический слой отделяют и промывают (1 н. HCl , водный NaHCO_3 , рассол) и высушивают (MgSO_4). Испарение в вакууме до получения сухого вещества приводит к получению продукта, который кристаллизуют из этилацетата с получением 2,16 г (36%) упомянутого продукта. Образец рекристаллизуют из этилацетата ацетона для получения больших кристаллов: $T_{\text{пл}}$ 200–201°C; ЯМР (CDCl_3) δ 3,5 и 3,75 (ABq_{12} , $I = 14$ Гц), 4,55 (S_{12}), 4,83 (d_{11} , $J = 4,6$ Гц), 5,3 (S_{12}), 5,33 (S_{11}), 5,5 (S_{11}), 5,78 (S_{11}), 5,94 и 6,1 (q_{11} , $I = 4,5$ и 8,0 Гц), 6,9–8,3 (m_{19}).
 Найдено, %: С 55,06; Н 4,14; N 8,30; O 25,62; S 6,26
 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (499,5)
 Вычислено, %: С 55,31; Н 4,24; N 8,41; O 25,62; S 6,42

В. Хлорид цинка.
 4-Нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсулфинил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат получают нагреванием с обратным холодильником раствора, содержащего 1 г сулфоокиси 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланата и 0,27 г N-хлорсукцинимид в 40 мл 1,1,2-трихлорэтана, в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь добавляют 0,27 г хлорида цинка. После этого смесь нагревают с обратным холодильником в течение дополнительных 45 мин. После охлаждения смеси до комнатной температуры ее промывают 1 н. HCl (2X), высушивают (MgSO_4) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Спектр ЯМР показывает, что продукт является требуемым 4'-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксидом.
 С. Р-толуолсульфонат серебра.
 Раствор, содержащий 1 г 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланата-1-оксида и 0,27 г N-хлорсукцинимид в 10 мл сухого толуола, нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. В горячий раствор добавляют Р-толуолсульфонат серебра (0,61 г). Смесь перемешивают в течение 45 мин (пока не охладили до комнатной температуры). Реакционную смесь фильтруют,

промывают водой (2X) и рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, получая при этом 0,43 г 4-нитробензил-7-феноксикаетамидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид (с некоторыми примесями) в виде желтой пены.

П р и м е р 4. 4-Нитробензил-7-фталимидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид.

К раствору, содержащему 23,1 г 4'-нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноат в 400 мл дихлорэтана, при комнатной температуре добавляют 6,1 мл безводного хлорида олова. По мере развития реакции отмечают увеличение количества выпадающего осадка. Через 45 мин реакционную смесь промывают 1 н. серной кислотой, водой, раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органический слой высушивают и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, получая при этом 16,72 г (78%) требуемого продукта. Изомеры R- и S-сульфоокисей отделяют фракционной кристаллизацией от ацетона и дихлорэтана.

R-сульфоокись получают в виде бесцветных призм, которые размягчаются при $155^\circ C$ и полностью расплавляются при $213^\circ C$, ИК-спектры ($CDCl_3$) 1790, 1780, 1738 и 1723 см^{-1} ; масс-спектрометрия m/e 495, 479, 367, 343; ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,5 и 4,10 (ABq_{1,2}, I = 13 Гц), 4,87 (d₁, I = 4,5 Гц), 5,33 (s₁), 5,57 (m₂), 5,95 (d₁, I = 4,5 Гц), 7,4-8,4 (m_{1,8}, Ar H).

Найдено, %: С 55,50; Н 3,45; N 8,65; O 25,17; S 6,32

$C_{23}H_{17}N_3O_8S$ (495,5)

Вычислено, %: С 55,76; Н 3,46; N 8,48; O 25,83; S 6,47

S-сульфоокись выделяют в виде бесцветных призм: $T_{пл}$ 190-192°C; ИК (mu11) 1780, 1775, 1741 и 1728 см^{-1} ; ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,5 и 3,7 (ABq_{1,2}, I = 15 Гц), 4,9 (d₁, I = 4,5 Гц), 5,34 (s_{1,2}), 5,46 (m₂), 5,6 (d₁, I = 4,5 Гц), 5,8 (s₁), 7,4-8,4 (m_{1,8}).

Найдено, %: С 55,58; Н 3,62; N 8,25; O 25,19; S 6,18

$C_{23}H_{17}N_3O_8S$

Вычислено, %: С 55,76; Н 3,46; N 8,48; O 25,83; S 6,47

П р и м е р 5. 2',2',2'-Трихлорэтил-7-фенилацетамидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид.

Смесь (1,0 г) 2',2',2'-трихлорэтил-7-фенилацетамидо-пеницилланата-1-оксида, 0,5 г N-сукцинимида и 80 мл сухого толуола нагревают с обратным холодильником в течение 90 мин, затем охлаждают и промывают (водой и рассолом). К результирующему раствору сульфинилхлорида добавляют 0,28 мл безводного хлорида олова. Полученную смесь перемешивают в течение 90 мин. После промывания (водой

и рассолом) растворитель отгоняют в вакууме до получения сухого вещества. Продукт кристаллизуют из смеси этилацетата для получения необходимого продукта в виде бесцветных призм:

$T_{пл}$ 187-189°C; ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,5 и 3,81 (ABq₂, I = 14 Гц), 3,63 (s_{1,2}), 4,8 (m₂), 4,9 (d₁, I = 4,5 Гц), 5,37 (s₁), 5,5 (s₁), 5,82 (s₁), 5,9 и 6,07 (q₁, I = 4,5 и 10,0 Гц), 7,0 (d₁, NH, I = 10 Гц), 7,33 (s_{1,5}).

П р и м е р 6. Метил-7-(2,2-диметил-3-нитрозо-5-оксо-4-фениламинозолидин-1-у)-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид.

Смесь из 0,896 г метилэфира сульфокси N-нитрозегетацелина и 0,536 г N-хлорсукцинимида в 55 мл сухого бензола нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота в течение примерно 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и 5 мл аликвоту смеси испаряют

в вакууме до получения сухого вещества. Полученные затем спектры ЯМР осадка свидетельствуют о соответствии его структуры с требуемым промежуточным сульфинилхлоридом. Оставшуюся реакционную смесь охлаждают в атмосфере азота на ледяной бане и добавляют к ней 0,33 мл хлорида олова. Сразу же после этого образовывается светлооранжевый осадок. После перемешивания смеси в течение 2 ч

15 мин при комнатной температуре в нее добавляют 5,5 мл диметилацетида и 55 мл этилацетата. Полученный раствор промывают водой и рассолом, сушат над $CaSO_4$ и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, получая при этом 1,3 г желтой маслянистой массы. Продукт растворяют в метилхлориде и наносят на 4 препаратные пластинки для тонкослойной хроматографии, которые обрабатывают

смесью бензола и этилацетата (1:1). Отмечают две первичные зоны, одна из которых имеет меньшее значение частоты и соответствует соединению, указанному в заголовке. Сульфоокись 3-метиленацефама (смесь R- и S-сульфоокисей) отделяют экстрагированием отмеченной зоны ацетонитрилом: ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,07, 6 дет., диметил), 3,73 (s_{1,3}, $COOCH_3$), 4,7-5,6 (m) и 7,3 (s₁, ArH).

П р и м е р 7. 2',2',2'-Трихлорэтил-7-феноксикаетамидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид. Смесь, содержащую 4,82 г (10 ммоль) 2',2',2'-трихлорэтил-6-феноксикаетамидопеницилланата-1-оксида, 150 мл сухого толуола и 2,0 (11 ммоль) N-хлорфталимида, нагревают с обратным холодильником в течение 60 мин, используя приемник Дин-Старка. Испаряют 5 мл аликвоту смеси; ее спектр ЯМР свидетельствует о полном превращении в ожидаемый сульфинилхлорид.

Раствор сульфенилхлорида в толуоле охлаждают примерно до 40°C и добавляют к нему 1,4 мл хлорида олова. Смесь перемешивают в течение 60 мин, а затем промывают последовательно 1 н. HCl, водным раствором NaHCO₃ и рассолом и сушат (MgSO₄). После отгонки растворителя к остатку добавляют 30 мл хлороформа и отфильтровывают нерастворимый фталимид. Фильтрат испаряют до получения сухого вещества и полученный желтый аморфный продукт сушат в вакууме. Выход: 3,4 г (70%) требуемого соединения; спектр ЯМР (CDCl₃) 3,56 и 3,80 (ABq 2, I = 1,4 Гц), 4,48 (S₁₂), 4,75 (m₁₂, CH₂Cl₃), 4,89 (d₁₁, I = 4,5 Гц), 5,33 (S₁₁), 5,48 (S₁₁), 5,78 (S₁₁), 5,9 и 6,07 (q₁₁, I = 4,5 Гц), 6,8-7,4 (m₁₅, ArH) и 8,1 (d₁, NH, I = 10 Гц).

Пример 8. Метил-7-фталимидо-3-метиленацефам-4-карбоксилат-1-оксид (из азетидинонсульфиновой кислоты).

А. Пятиокись фосфора.

Раствор, содержащий 0,10 г метил-3-метил-2-(2-сульфино-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноата и 0,04 г пятиокиси фосфора в 20 мл 1,2-дихлорэтана, перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Тонкослойная хроматография смеси показывает только наличие следов сульфокси метиленацефама. После этого смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и объединяют с 25 мл этилацетата и 50 мл рассола. Отделяют органический слой, промывают водным раствором бикарбоната натрия и рассолом и сушат (MgSO₄). После испарения в вакууме до сухого вещества получают требуемый продукт в виде белой пены.

В. Серная кислота.

Эксперимент выполняют по методике, описанной в примере 1 (J), но в качестве исходного материала используют вместо сульфенилхлорида 0,20 г метил-3-метил-2-(2-сульфино-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноат и получают 0,03 г требуемого вещества.

С. Полифосфорная кислота.

Эксперимент выполняется по методике (пример 1), но в качестве исходного материала вместо сульфенилхлорида используют метил-3-метил-2-(2-сульфино-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноат. В результате проведения реакции получают 0,10 г требуемого вещества.

Д. Трифторуксусная кислота.

Эксперимент выполняется по методике (пример 1 (L)), но в качестве исходного материала вместо соответствующего сульфенилхлорида используют 0,20 г метил-3-метил-2-(2-сульфино-

-4-оксо-3-фталимидо-1-азетидинил)-3-бутеноат. Спектр ЯМР показывает, что продукт содержит требуемое вещество.

Пример 9. 4-Нитробензил-3-метил-2-[2-хлорсульфенил-4-оксо-3-(N-феноксиацетил-N-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-амино-1-азетидинил]-3-бутеноат.

Готовят смесь, содержащую 4,855 г (10 ммоль) 4-нитробензил-6-феноксиацетамидо-2,2-диметилпенам-3-карбоксилата, 16,94 г (80 ммоль) 2,2,2-трихлорэтилхлорформата, 18 мл N,0-(bis-триметилсилил)-трифторметилацетамида и 20 мл метилхлорида. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. После этого смесь нагревают с обратным холодильником в течение 7 ч, после чего ее снова выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. После этого продолжают нагрев еще в течение 6 ч и испаряют смесь до получения осадка; осадок растворяют в бензоле, после чего в полученный раствор добавляют большое количество гептана. Полученное нерастворимое вещество отфильтровывают, растворяют в бензоле и хроматографируют на силикагеле с использованием градиента элюирования бензол-этилацетата. В качестве продукта получают 4-нитробензил-6-[N-феноксиацетил-N-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-амино]-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат (4,76 г, 72%): ЯМР (CDCl₃) δ 1,41 (S₁₃), 1,62 (S₁₃), 4,61 (S₁₁), 4,84 (d₁₁, I = 12 Гц), 4,99 (d₁₁, I = 12 Гц), 5,20 (S₁₂), 5,30 (S₁₂), 5,56 (S₁₂), 6,8-7,4 (m₁₅), 7,53 (d₁₂, I = 9 Гц) и 8,22 (d₁₂, I = 9 Гц).

В. Получение сульфокси.

К 75 мл ацетона добавляют 2,54 г (3,84 ммоль) вышеуказанного продукта. Смесь охлаждают до -70°C и в течение 9 мин пропускают в смесь избыток озона со скоростью приблизительно 1,17 моль в мин, причем за это время реакционная смесь делается синей. Смесь выдерживают при -70°C примерно в течение 35 мин, после чего нагревают ее до комнатной температуры. После отгонки растворителя в вакууме получают 2,76 г 4-нитробензил-6-[N-феноксиацетил-N-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-амино]-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат-1-оксида: ЯМР (CDCl₃) δ 1,22 (S₁₃), 1,62 (S₁₃), 4,60 (S₁₁), 4,78 (d₁₁, I = 5 Гц), 4,93 (S₁₂), 5,26 (S₁₂), 5,30 (S₁₂), 5,93 (d₁₁, I = 5 Гц), 6,9-7,4 (m₁₅), 7,51 (d₁₂, I = 9 Гц) и 8,20 (d₁₂, I = 9 Гц).

С. Получение сульфенилхлорида.

К 40 мл сухого бензола добавляют 792 мг (около 1 моль) вышеуказанного продукта и 155 мг (около 1,2 ммоль) N-хлорсукцинимид. Полученную смесь нагревают с обратным холодильником

в течение 1 ч. Спектр ЯМР реакционной смеси показывает наличие указанного в заголовке соединения: ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,92 (S_13), 4,89 (S_11), 4,96 (S_12), 5,05 (S_12), 5,23 (S_12), 5,26 (S_11), 5,34 (S_12), 5,64 (d_{11} , $I = 5$ Гц), 5,95 (d_{11} , $I = 5$ Гц), 6,10 (d_{11} , $I = 5$ Гц), 6,8-7,5 (m_{15}), 7,56 (d_{12} , $I = 9$ Гц) и 8,23 (d_{12} , $I = 9$ Гц).

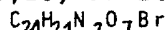
Д. Преобразование в 4-нитробензил-7-[N-феноксиацетил-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-амино]-3-метилцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

В реакционную смесь, получение которой описано в пункте С, охлажденную до комнатной температуры, добавляют 390 мг (1,5 ммоль) хлорида олова. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 75 мин, после чего добавляют 5 мл метанола. Дополнительно к этому добавляют бензол и полученную смесь промывают три раза смесью $HC1$ и водного раствора хлористого натрия. Отделяют слой бензола, высушивают его над сульфатом натрия и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Осадок хроматографируют над силикагелем (15% воды) с использованием градиента бензол-этилацетата и получают 246 мг сульфокислоты экзометилцефам: ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,42 (d_{11} , $I = 13$ Гц), 3,98 (d_{11} , $I = 13$ Гц), 4,64 (d_{11} , $I = 5$ Гц), 4,94 (S_12), 5,25 (S_12), 5,30 (S_12), 5,34 (S_11), 5,47 (S_11), 6,04 (d_{11} , $I = 5$ Гц), 6,8-7,4 (m_{15}), 7,55 (d_{12} , $I = 9$ Гц) и 8,23 (d_{12} , $I = 9$ Гц).

Пример 10. 4-Бромфенацил-7-феноксиацетамидо-3-метилцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

К 200 мл высушенного толуола добавляют 5,6 г (10 ммоль) 4-бромфенацил-6-феноксиацетамидо-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат-1-оксида и 5,2 г (50 ммоль) бисульфита натрия. Смесь нагревают с обратным холодильником и добавляют 1,5 г (11 ммоль) N-хлорсукцинимид. Полученную смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают в ледяной бане, после чего добавляют 1,3 г (11 ммоль) хлорида олова. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 2 ч и затем выливают в смесь этилацетата и воды. Отделяют органический слой и промывают последовательно 5%-ной соляной кислотой, 5%-ным раствором бикарбоната натрия и рассолом. После этого сушат смесь над сульфатом магния. После испарения в вакууме до получения почти сухого вещества кристаллизуют 1,75 г (31%) продукта и собирают его. Спектры ЯМР полученного продукта соответствуют структуре указанного в заголовке соединения.

Найдено, %: С 51,03; Н 3,91; N 5,10; Br 14,46.

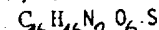


Вычислено, %: С 51,35; Н 3,77; N 4,99; Br 14,23

Пример 11. 1-Оксид-7-феноксиацетамидо-3-метилцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

К 200 мл высушенного толуола добавляют 4,95 г (10 ммоль) 4'-метоксибензил-6-феноксиацетамидо-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат-1-оксида и 5,2 г (50 ммоль) бисульфита натрия. Смесь нагревают с обратным холодильником и добавляют 1,5 г (11 ммоль) N-сукцинимид. Затем смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают в ледяной бане и добавляют 1,3 г (11 ммоль) хлорида олова. После этого смесь перемешивают при комнатной температуре примерно в течение 2 ч и выливают ее в смесь этилацетата и воды. Органический слой отделяют и промывают последовательно 5%-ной соляной кислотой и рассолом. Затем экстрагируют органический слой 5%-ным раствором бикарбоната натрия. Экстракт суспензируют этилацетатом и подкисляют до получения pH, равного 2,5. Слой этилацетата отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до малого объема, из которого получают в виде кристаллов 1,3 г (35%) вещества. Анализ спектров ЯМР показал, что они соответствуют структуре указанного в заголовке соединения.

Найдено, %: С 52,99; Н 4,64; N 7,69



Вычислено, %: С 52,74; Н 4,43; N 7,69

Пример 12. Бензгидрил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-феноксиацетамидо-1-азетидинил-3-бутеноат.

А. К 800 мл высушенного толуола добавляют 20 г бензгидрил-6-феноксиацетамидо-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат-2-оксида. Смесь нагревают с обратным холодильником в системе, имеющей водяную ловушку Дин-Старка, предназначенную для того, чтобы удалять азетропно любую жидкость. Затем к смеси добавляют 12,2 г N-сукцинимид. Нагрев с обратным холодильником ведут в течение 1,5 ч. Снимают спектр ЯМР полученного продукта, которые соответствуют структуре указанного в заголовке соединения: ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,88 (S_13), 4,53 (S_12), 4,90 (S_11), 5,14 (S_12), 5,54 (d_{11} , $I = 4$ Гц), 6,24 (q_{11} , $I = 4$ и 8 Гц), 6,95 (S_11), 7,15-7,4 (m_{15}) и 8,0 (d_{11} , $I = 8$ Гц).

В. Преобразование в сульфокислоту экзометилена.

Азетидиносульфинилхлорид цикли- зуют хлоридом олова до 1-оксид-7- фенокси-ацетамидо-3-метиленцефам- 4-карбоновой кислоты.

П р и м е р 13. 2', 2', 2'-Трихлор- хлорэтил-3-метил-2-[2-хлорсульфинил- 4-оксо-3-(4-нитробензилоксикарб- амидо)-1-азетидинил]-3-бутеноат.

А. Готовят смесь, содержащую 300 мл 1,1,2-трихлорэтана и 10,26 г 2', 2', 2'-диметилпенама-3-карбокси- лат-1-оксида. Смесь нагревают с об- ратным холодильником с удалением примерно 75 мл растворителя, обез- печивая высушивание реакционной сре- ды. Затем смесь охлаждают и добавля- ют окись пропилена, после чего до- бавляют 4 г N-хлорсукцинимида. Тем- пературу смеси повышают до 102°C и нагревают смесь с обратным холоди- льником в течение 2,5 ч. Берут пробу реакционной смеси; растворитель отго- няют. Спектр ЯМР осадка соответству- ет структуре соединения, указанного в заголовке: ЯМР (CDCl₃) δ 194 (b₆₃), 4,83 (s₁₂), 5,25 (s₁₂), 5,0-5,4 (m₁₃), 6,2 (d₁₁, I = 4 Гц), 7,55 (d₁₂, I = 8 Гц) и 8,24 (d₁₂, I = 8 Гц).

В. Преобразование в 2', 2', 2'-три- хлорэтил-7-(4-нитробензил-оксикарб- амидо)-3-метиленцефам-4-карбоксилат- 1-оксид.

Испаряют порцию, представляющую при- мерно одну треть реакционной смеси, полученной в пункте А, и осадок раст- воряют в 100 мл высушенного метилен- хлорида. К полученной смеси добавляют 5 мл хлорида олова. Смесь обрабаты- вают в соответствии с методикой, опи- санной в примере 12, и получают 700 мг: сульфоксиды 3-метиленцефама: ЯМР (CDCl₃) δ 3,60, 3,88 (ABq₂, I = 15 Гц), 4,82 (s₁₂), 4,94 (d₁₁, I = 4,5 Гц), 5,23 (s₁₂), 5,40 (s₁₁), 5,56 (s₁₁), 5,83 (s₁₁), 6,37 (d₁₁, I = 10 Гц), 7,46 (d₁₂, I = 9 Гц) и 8,20 (d₁₂, I = 9 Гц).

П р и м е р 14. 4'-Нитробензил- 3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо- 3-ацетамидо-1-азетидинил)-3-бутено- ат.

А. Тoluол (500 мл) нагревают в ус- тановке, имеющей водяную ловушку Дин- Старка, предназначенную для азеотроп- ного удаления любой влаги. К получен- ному высушенному toлуолу добавляют 1,0 г (2,4 моль) 4-нитробензил-6- ацетамидо-2,2-диметилпенам-3-карб- оксилат-1-оксида. Полученную смесь вновь нагревают с обратным холоди- льником, используя водяную ловушку Дин-Старка для того, чтобы удалить оставшееся количество воды. После это- го смесь охлаждают и добавляют 400 мг (2,9 моль) N-хлорсукцинимида. Затем смесь нагревают с обратным холоди- льником в течение 1 ч. Берут пробу ре- акционной смеси и отгоняют раствори- тель. Полученный продукт по спектрам

ЯМР соответствует структуре указанно- го в заголовке соединения: ЯМР (CDCl₃) 1,86 (шир. s₁₃), 2,04, 2,09 (2s₁₃), 4,80 (m₁₁), 5,2 (m₁₂), 5,28 (s₁₂), 5,63 (m₁₁), 6,05 (d₁₁, I = 4 Гц) и 7,4-8,4 (q₄, ArH).

В. Преобразование в 4-нитробен- зил-7-ацетамидо-3-метиленцефам-4- карбоксилат-1-оксид.

Реакционную смесь, полученную при исследовании, описанных в пункте А, охлаждают в ледяной бане и добав- ляют к ней 1 мл хлорида олова. Смесь выдерживают в течение 2 ч при комнат- ной температуре, после чего ее испар- яют в вакууме до получения сухого вещества. Полученный осадок раст- воряют в этилацетате, а смесь с этил- ацетатом промывают один раз смесью HCl и водного раствора хлористого нат- рия и дважды - водным раствором хло- ристого натрия, высушивают над суль- фатом магния и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Осадок растворяют в минимальном количестве этилацетата и после выдержки в тече- ние ночи собирают образовавшиеся кристаллы сульфоксиды 3-метиленцефа- ма: ЯМР (CDCl₃) δ 1,92 (s₁₃), 3,80 (шир. s₁₂), 5,00 (d₁₁, I = 4 Гц), 5,32 (s₁₂), 5,45-5,80 (m₁₅), 7,60 (d₁₂, I = 8 Гц), 7,87 (d₁₁, I = 9 Гц) и 8,20 (d₁₂, I = 8 Гц).

П р и м е р 15. 4'-Нитробензил- 7-феноксиацетамидо-3-метиленцефам- 4-карбоксилат-1-оксид (изолирование комплекса).

Тoluол (750 мл) перегоняют с об- ратным холодильником, используя ло- вушку Дин-Старка. К высушенному то- луолу добавляют 35 мл окиси пропиле- на, 25 г 4-нитробензил-6-фенокси- ацетамидопеницилланата-1-оксида и 7,37 г N-хлорсукцинимида. Реакци- онную смесь нагревают с обратным хо- лодильником при 100°C в течение 2 ч, после чего отгоняют от смеси 120 мл toлуола. После охлаждения добавляют 7,3 мл хлорида олова. Фильтрование смеси обеспечивает получение 17,1 г комплекса оранжевого цвета, который растворяют в этилацетате и промыв- ают водным раствором HCl и раство- ром. Высушивают раствор этилацетата и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, в результате чего получают 6,9 г указанного в заголов- ке соединения.

П р и м е р 16. Метил-3-метил-2- -(2-бромсульфинил-4-оксо-3-фталимидо- 1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. Смесь, содержащую 1,88 г мет- ил-6-фталимидопеницилланат-1-окси- да и 890 мг N-бромсукцинимида в 150 мл четыреххлористого углерода, нагревают с обратным холодильником в течение 80 мин. Реакционную смесь охлаждают, промывают водой и раство- ром, высушивают над безводным MgSO₄

и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, в результате чего получают 1,82 г указанного в заголовке соединения: ЯМР (CDCl_3) δ 1,98 (шир. $S_1 3$), 3,82 ($S_1 3$, COOCH_3), 5,0-5,35 ($m_1 3$), 5,8-6,2 (m_2 , β -лактамам Н) и 7,80 (шир. $S_1 4$, АгН).

В. Преобразование в сульфоокись экзометиленцефама.

Азетидион сульфинилбромид, полученный в ходе исследований, описанных в пункте А, растворяют в 20 мл хлорида метилена; к раствору добавляют 0,6 мл хлорида олова. После выдерживания в течение 45 мин при комнатной температуре реакционную смесь промывают водой и рассолом, сушат над безводным MgSO_4 и испаряют в вакууме до получения сухого вещества - 1,15 г метил-7-фталимидо-3-метиленцефам-4-

карбоксилат-1-оксида (смесь изомеров R- и S-сульфоокиси). Для доминирующего изомера: ЯМР (CDCl_3) δ 3,64, 4,20 (ABq, 2, I = 13,0 Гц, C_2 -Н), 3,84 ($S_1 3$, COOCH_3), 4,90 ($d_1 1$, I = 4,0 Гц, β -лактамам Н), 5,3-5,7 ($d_1 3$), 5,97 ($d_1 1$, I = 4,0 Гц, β -лактамам Н) и 7,84 (шир. $S_1 4$, АгН).

Пример 17. 4-Нитробензил-3-метил-2-(2-изопропилтиосульфенил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. К раствору, содержащему 10 г 4-нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноата в 450 мл толуола добавляют 1,8 мл изопропилмеркаптана и 3,5 мл окиси пропилена. Смесь выдерживают в течение нескольких суток при комнатной температуре, а затем испаряют в вакууме до получения сухого вещества, получая при этом маслянистую жидкость, которую хроматографируют на силикагелевой колонке, используя градиент толуол-этилацетата. Всего выделяется 6,62 г указанного в заголовке соединения: ЯМР (CDCl_3) δ 1,40 ($d_1 6$, I = 6,0 Гц, 45 $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), 2,01 ($S_1 3$), 3,55 (m_1 , $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), 4,60 ($S_1 2$, боковая цепь CH_2), 5,1-5,4 ($m_1 3$), 5,33 ($S_1 2$, эфир CH_2), 6,20 ($dd_1 1$, I = 4,5 и 10,0 Гц, β -лактамам Н), 6,9-8,3 (m_9 , АгН) и 8,6 (d_2 , I = 10,0 Гц, NH).

В. Преобразование в сульфоокись экзометиленцефама.

Указанный в заголовке продукт (682 мг) растворяют в 3,4 мл метансульфоновой кислоты. Спустя 30 мин раствор выливают через отдельную воронку, содержащую этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Отделяют органический слой, промывают последовательно водным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом (2X) и сушат над безводным MgSO_4 . Продукт кристаллизуется из этилацетата при выдержке в течение ночи. Всего выделяется 60 мг 4'-нитро-

бензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 18. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-трет-бутилтиосульфенил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

Эксперимент проводят по методике примера 17, но вместо изопропилмеркаптана используют 2,4 мл трет-бутилмеркаптана. После хроматографии выделяют 4,69 г указанного в заголовке вещества: ЯМР (CDCl_3) δ 1,43 ($S_1 9$, трет-бутил), 2,01 ($S_1 3$), 4,57 ($S_1 2$, боковая цепь CH_3), 5,0-5,4 ($m_1 5$), 6,20 ($dd_1 1$, I = 4,0 и 11,0 Гц, β -лактамам Н), 6,8-8,2 ($m_1 9$, АгН) и 8,64 (d_1 , I = 11,0 Гц, NH).

В. Преобразование в сульфоокись экзометиленцефама.

Указанный в заголовке продукт (700 мг) растворяют в 3,5 мл метансульфокислоты. По описанной методике в примере 17 (В) выделяют 190 мг 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 19. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-метоксисульфенил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

К раствору, содержащему 4'-нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат, полученного из 10 г 4'-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланат-1-оксида и 2,68 г N-хлорсукцинимиды в 400 мл толуола, добавляют 25 мл сухого метанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем промывают последовательно водным раствором бикарбоната натрия (2X), водой и рассолом (2X). После испарения в вакууме до получения сухого вещества выделяют 10 г чистого вещества, указанного в заголовке, которое очищают хроматографическим способом над промытым кислотой силикагелем с использованием градиента толуол-этилацетата. Продукт выделяют в виде смеси изомеров R- и S-сульфонатов. Для доминирующего изомера: ЯМР (CDCl_3) δ 1,90 ($S_1 3$), 3,74 ($S_1 3$, OCH_3), 4,52 ($S_1 2$, боковая цепь CH_2), 4,8-6,3 ($m_1 5$), 5,32 ($S_1 2$, эфир CH_2), 5,76 ($dd_1 1$, I = 5,0 и 9,0 Гц, β -лактамам Н) и 6,8-8,2 ($m_1 9$, АгН).

В. Преобразование в сульфоокись экзометиленцефама.

Указанное в заголовке вещество (590 мг) растворяют в 2,0 мл метансульфокислоты. После выдержки в течение 30 мин при комнатной температуре смесь обрабатывают в соответствии с методикой, описанной в примере 17 (В), получая при этом 0,13 г (40%) 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 20. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-метилоксисульфинил-4-оксо-3-феноксацетамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. Эксперимент выполняют в соответствии с методикой, описанной в примере 19, и 3,12 г (20 ммоль) ментола используют вместо метанола. Полученный при этом сульфидатэфир выделяют хроматографией на колонке, содержащей промытый кислотой силикагель, используя градиент толуол-этилацетат. Соединение выделяют в виде смеси изомеров R- и S-сульфинатов. Для доминирующего изомера: ЯМР (CDCl₃) 0,6-2,4 (m, 18, метил Н), 1,86 (s, 3), 3,98 (шир. s, 1), 4,52 (s, боковая цепь CH₂), 4,72 (d, 1, I = 5,0 Гц, β-лактам Н), 4,8-5,2 (m, 3), 6,36 (s, 2, эфир CH₂), 5,72 (dd, 1, I = 5,0 и 9,0 Гц, β-лактам Н), 6,8-8,2 (m, 0, АгН) и 7,85 (d, 1, I = 9,0 Гц, NH).

В. Преобразование в сульфокисль экзометиленцефама.

Указанное в заголовке вещество (906 мг) растворяют в 4,6 мл метансульфокислоты. После выдержки при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь обрабатывают в соответствии с описанной выше методикой. Преобразование в 4'-нитробензил-7-феноксацетамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид подтверждается результатами сравнительной тонкослойной хроматографии и спектрами ЯМР.

Пример 21. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-анилинсульфинил-4-оксо-3-феноксацетамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. К раствору 4'-нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-феноксацетамидо-1-азетидинил)-3-бутеноата, полученному из 10 г 4'-нитробензил-6-феноксацетамидопеницилланата-1-оксида и 2,68 г N-хлорсукцинимидола в 400 мл толуола, добавляют 3,6 мл анилина. После выдержки при комнатной температуре в течение 5 мин реакционную смесь промывают водой (2X) и рассолом, сушат над безводным MgSO₄ и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, выделяя при этом указанный в заголовке продукт: ЯМР (CDCl₃) δ 1,96 (s, 3), 4,5 (2, боковая цепь CH₂), 5,34 (s, 2, эфир CH₂), 6,0-5,3 (m, 3), 5,77 (dd, 1, I = 4,5 и 10,0 Гц, β-лактам Н) и 6,8-8,4 (m, 14, АгН).

В. Превращение в сульфокисль экзометиленцефама.

Указанное в заголовке вещество (2,07 г) растворяют в 10 мл метансульфокислоты. Через 30 мин раствор медленно выливают в охлажденную смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и этилацетата. Отделяют слой этилацетата, промывают по-

следовательно водным раствором бикарбоната натрия (2X), водой (2X) и рассолом (2X), сушат над безводным MgSO₄ и испаряют в вакууме до получения сухого продукта; 4-нитробензил-7-феноксацетамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид (373 мг, 21%) кристаллизуется из раствора этилацетата в виде беспримесного вещества.

Пример 22. Метил-3-метил-2-(2-N-сукцинимидосульфинил-4-оксо-3-фенилацетамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. Раствор (2,55 г, 7 ммоль) 4-нитробензил-6-фенилацетамидопеницилланата-1-оксида, 5,7 мл (34 ммоль) N-триметилсилилсукцинимидола и 0,81 мл уксусной кислоты в 41 мл диметилацетамида перемешивают в течение 3,5 ч при 105°C. После охлаждения реакционную смесь выливают в охлажденную смесь, содержащую 50 мл этилацетата и 150 мл воды. Слой воды экстрагируют дважды этилацетатом. Экстракты, сделанные с помощью этилацетата, объединяют, промывают водой, сушат над безводным MgSO₄ и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, выделяя при этом 3,3 г метил-3-метил-2-(2-N-сукцинимидотио-4-оксо-3-фенилацетамидо-1-азетидинил)-3-бутеноата: ЯМР (CDCl₃) δ 1,84 (s, 3), 2,78 (s, 4, сукцинимидо), 3,65 (s, 2, боковая цепь CH₂), 3,74 (s, 3, COOCH₃), 4,66 (s, 1), 5,0-5,5 (m, 4, β-лактам Н + олефиновый CH₂), 7,26 (s, 5, АгН) и 7,58 (d, 1, I = 8,0 Гц, NH).

Полученный по вышеописанной методике сульфанимид растворяют в 50 мл метилхлорида при 0°C и окисляют 1,48 г m-хлорпербензойной кислоты. После выдерживания в течение 1 ч при 0°C реакционную смесь промывают последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом, сушат над безводным MgSO₄ и испаряют в вакууме до получения сухого продукта, которым является указанное в заголовке вещество: ЯМР (CDCl₃) δ 1,86 (s, 3), 2,60 (s, 4, сукцинимидо Н), 3,54 (s, 2, боковая цепь CH₂), 3,78 (s, 3, COOCH₃), 4,8-5,2 (m, 3), 5,7-5,9 (m, 1, β-лактам Н), 7,04 (d, 1, I = 5 Гц, β-лактам Н) и 7,3 (s, 5, АгН).

В. Превращение в сульфокисль экзометиленцефама.

Указанное в заголовке соединение (169 мг, 1 ммоль) растворяют в 2,3 мл метансульфокислоты. После выдерживания в течение 30 мин при комнатной температуре раствор медленно выливают в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и этилацетата. Отделяют слой этилацетата, промывают его последовательно водным раствором бикарбоната натрия, водой и рассо-

лом, сушат над безводным $MgSO_4$ и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Превращение в метил-7-фенилацетиамидо-3-метилцефам-4-карбоксилат-1-оксид подтверждается данными сравнительной тонкослойной хроматографии и спектрами ЯМР.

Пример 23. 4'-Нитробензил-3-метил-2-[2-(N, N'-дикарбоэтоксигидразосульфенил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил]-3-бутеноат.

Раствор, содержащий 10 г 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидо-пеницилланат-1-оксид в 300 мл сухого 1,1,2-трихлорэтана, нагревают с обратным холодильником и высушивают, используя ловушку Дин-Старка. После того, как перегоняют примерно 50 мл раствора, смесь охлаждают и добавляют в нее 6 мл диэтилазодикарбоксилата. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин и после этого испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Осадок растирают с гексаном и удаляют избыточный диэтилазодикарбоксилат. При дальнейшем высушивании получают указанное в заголовке соединение в виде не содержащей примесей смолы желтого цвета, которую перед превращением в сульфокисль экзометиленцефам не очищают: ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,40 (t_1 , 3, I = 7 Гц, CH_2CH_3), 1,95 (шир. S_1 , 3), 3,8-4,7 (m_1 , 7), 6,0-5,6 (m_1 , 5) и 6,7-8,4 (m_1 , 9, ArH).

В. Превращение в сульфокисль экзометилена.

1 г вещества, получение которого описано в том же примере (А) растворяют в 20 мл метансульфокислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин, а затем выливают в водный раствор хлористого натрия. После этого водный раствор экстрагируют в 200 мл этилацетата. Экстракт этилацетата промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Остаток очищают методом препаративной тонкослойной хроматографии с использованием пластин силикагеля, обработанных 90%-ным этилацетатобензолом. Всего выделяют 160 мг 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метилцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 24. 4'-Нитробензил-3-метил-2-[2-(N, N'-дикарбо-трет-бутоксигидразосульфенил)-4-оксо-3-ацетиамидо-1-азетидинил]-3-бутеноат.

А. В соответствии с методикой, описанной в примере 23, 820 мг 4-нитробензил-6-ацетиамидопеницилланата-1-оксида вводят в реакцию с 465 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилата, получая указанное в заголовке вещество: ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,50 (S_1 , 18, трет-бутил), 1,90 (шир. S_1 , 3), 2,0 (S_1 , 3, $CH_3-C-NH-$),

5,40 (S_1 , 2, эфир CH_2), 5,0-6,0 (m_5 и 7,6-8,4 (m_1 , 4, ArH)).

В. Превращение в сульфокисль экзометилена.

Вещество, указанное в заголовке, полученное на стадии эксперимента, описанного в пункте А, растворяют в 15 мл метансульфокислоты и после выдержки в течение 10 мин при комнатной температуре выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Хроматографической очисткой остатка получают 90 мг (12%) 4-нитробензил-7-ацетиамидо-3-метилцефам-4-карбоксилат-1-оксида; ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,04

(S_1 , 3, $-CH_2-C-NH-$), 3,66 (шир. S_1 , 2, C_2-H), 4,90 (d_1 , 1, I = 9,0 Гц, $C-H$), 5,26 (S_1 , 3, C_4-H + эфир CH_2), 5,74 ($2S$, $2CH_2$), 5,92 (dd_1 , 1, I = 4,0 и 8,0 Гц, C_7-H), 6,97 (d_1 , 1, I = 8,0 Гц, NH) и 7,4-8,4 (m_1 , 4, ArH).

Пример 25. Сульфокисль 2', 2', 2'-трихлорэтил-7-(2-тиэнилацетиамидо)-3-метилцефам-4-карбоксилат.

Раствор (1,4 г) 2', 2', 2'-трихлорэтил-6-(2-тиэнилацетиамидо)-пеницилланат-1-оксида и 525 мг ди-трет-бутил-азодикарбоксилата в 50 мл 1,1,2-трихлорэтана нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин. После этого реакционную смесь охлаждают и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Полученный таким образом осадок растворяют в метансульфокислоте и после выдержки при комнатной температуре в течение 15 мин кислый раствор экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают раствором бикарбоната натрия, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, извлекая при этом 72 мг (7%) указанного в заголовке вещества: ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,87 (шир. S_1 , 2, C_2-H), 3,75 (S_1 , 2, боковая цепь CH_2), 4,80 (S_1 , 2, эфир CH_2), 5,28 (d_1 , 1, I = 4,0 Гц, C_6-H), 5,46, 5,77 (S_1 , 2, I = CH_2), 5,90 (dd_1 , 1, I = 4,0 и 8,0 Гц, C_7-H) и 6,8-7,3 (m_1 , 3, ArH).

Пример 26. 4'-Нитробензил-3-метил-2-[2-(N, N'-добензоилгидразосульфенил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил]-3-бутеноат.

А. В соответствии с методикой, описанной в прим. 23, 10 г 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланат-1-оксида вводят в реакцию с 7,8 г добензоилдимида в сухом 1,1,2-трихлорэтано.

В. Превращение в сульфокисль экзометилена.

1,0 г неочищенного вещества, полученного на стадии эксперимента, описанного в пункте А растворяют в 20 мл

метансульфокислоты. После выдержки в течение 20 мин смесь выливают в 300 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагируют в 200 мл этилацетата и органический экстракт промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. С помощью препаративной тонкослойной хроматографии выделяют 4'-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид (90 г, 40%).

Пример 27. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-ацетилгидразосульфил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. К раствору 4-нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноата, полученного из 50 г 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланата-1-оксида и 15 г N-хлорсукцинимиды в 1000 мл 1,1,2-трихлорэтана, при комнатной температуре добавляют 14,8 г ацетилгидразида. После перемешивания примерно в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь промывают 3 раза порциями (500 мл) насыщенного раствора хлористого натрия, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого остатка. Остаток растворяют в этилацетате. После выдержки в холодильнике выкристаллизовывается 29,7 г (52%) указанного в заголовке вещества: ЯМР

($CDCl_3$) δ 1,94 (s, 6, $-CH_2-$ + аллиловый CH_3), 4,65 (s, 2, боковая цепь CH_2), 4,9-5,4 (m, 5, 5,55 (s, 2, эфир CH_2) и 6,8-8,4 (m, 9, ArH).

Б. Превращение в сульфоксид экзометилена.

2,0 г указанного в заголовке вещества растворяют в 20 мл метансульфокислоты. После выдержки в течение 15 мин при комнатной температуре кислотный раствор выливают в отдельную воронку, содержащую 200 мл этилацетата, 250 мл насыщенного раствора хлористого натрия и 250 мл раствора насыщенного бикарбоната натрия. Отделяют органический слой, промывают раствором бикарбоната натрия, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества. Остаток растворяют в минимальном количестве этилацетата, при выдержке кристаллизуется 879 мг (51%) 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 28. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-карбометоксигидразосульфил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. В соответствии с методикой, описанной в примере 27, карбометоксигидразид (4,5 г) вводят в реакцию с сульфилхлоридом, полученным из 15 г 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидо-

пеницилланата-1-оксида, и получают вышеуказанное соединение в виде смолы желтого цвета: ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,92 шир. (s, 3), 3,66 (s, 3, $COOCH_3$), 4,56 (s, 2, боковая цепь CH_2), 4,8-5,6 (m, 7, эфир CH_2 , β -лактамы H, олефиновый H) и 6,7-8,4 (m, 9, ArH).

Б. Превращение в сульфоксид экзометилена.

В соответствии с методикой, описанной в примере 27 (B), указанное в заголовке соединение (640 мг) циклизируют в метансульфоновой кислоте (10 мл) и получают 240 мг (45%) 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 29. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-толисульфонилгидразосульфил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. В соответствии с методикой, описанной в примере 27 (B), тозилгидразид (18 г) вводят в реакцию с сульфилхлоридом, полученным из 30 г 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланата-1-оксида, и получают указанное в заголовке соединение в виде смолы желтого цвета, которая не кристаллизуется. Полученное соединение циклизируют в метансульфокислоте (150 мл) и получают 7,0 г (23%) 4'-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксида.

Пример 30. 4'-Нитробензил-3-метил-2-(2-аминосульфил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноат.

А. К раствору (5 г) 4-нитробензил-3-метил-2-(2-хлорсульфинил)-4-оксо-3-феноксиацетиамидо-1-азетидинил)-3-бутеноата в толуоле добавляют раствор (5 г) цианата натрия в 100 мл воды. После выдержки при комнатной температуре в течение 1 ч отделяют органический слой, сушат ($MgSO_4$) и испаряют в вакууме до получения сухого вещества, выделяя при этом смесь, содержащую указанное в заголовке соединение и сульфоксид 4-нитробензил-6-феноксиацетиамидопеницилланата. Для указанного в заголовке соединения: ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,96 (s, 3), 4,55 (s, 4, боковая цепь CH_2 + $-S-NH_2$), 4,88 (d, 1, I = 4,5 Гц, β -лактамы H), 5,0-5,5 (m, 5), 5,72 (dd, 1, I = 4,5 и 9,0 Гц, β -лактамы H), 7,75 (d, 1, I = 9,0 Гц, NH) и 6,9-8,4 (m, 9, ArH).

Найдено, %: C 53,69; H 4,77; N 10,62; S 5,90

$C_{23}H_{24}N_4O_6S$
Вычислено, %: C 53,48; H 4,68; N 10,85; O 24,78; S 6,21

Б. Превращение в сульфоксид экзометилена.

В соответствии с методикой, описанной в примере 27 (B), указанное в заголовке соединение циклизируют в ме-

тансульфокислоте и получают 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

Пример 31. 2',2',2'-Трихлорэтил-3-метил-2-[2-хлорсульфинил-4-о-3-(2-трет-бутилкарбониламино-2-фенилацетиамидо)-1-азетидинил]-2-бутеноат.

А. Раствор (2,85 г, 5 ммоль) 2',2',2'-трихлорэтил-6-(2-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиамидо)-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат-1-оксида в 175 мл толуола подвергают сушке азеотропной перегонкой 50 мл толуола из смеси. К высушенному раствору добавляют 0,685 г (5,5 моль) N-хлорсукцинимид. Полученную смесь кипятят в течение 70 мин, после чего охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают, упаривают в вакууме досуха и получают названный продукт (загрязненный N-хлорсукцинимидом): ЯМР (CDCl₃) δ 1,40 (s, трет-бутил), 1,95 (s,3, CH(CH₃):CH₂), 4,82 (b,2, эфир CH₂), 5,20 (m,3, CH(CH₃):CH₂ + CHCOOCH₂CCl₃), 5,38 (d,1, I = 4,5 Гц, азетидинон C₂-H), 5,80 (m,1, азетидинон C₃-H) и 7,34 (s,5, ArH).

В. Циклизация в экзометиленцефам.

Полученный выше продукт растворяют в 100 мл сухого толуола и добавляют 1,0 мл хлорангидрида оловянной кислоты. Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч, промывают соляным раствором, высушивают сульфатом магния и выпаривают досуха. Продукт перекристаллизовывают из этилацетата и получают 2',2',2'-трихлорэтил-7-(2-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиамидо)-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

Пример 32. 2',2',2'-Трихлорэтил-3-метил-2-[2-сульфино-4-оксо-3-(2-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиамидо)-1-азетидинил]-3-бутеноат.

А. Сулфинил хлорид, полученный в эксперименте, описанном в прим. 31, растворяют в 50 мл ацетона и 100 мл 1 н. HCl. Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при температуре ледяной бани. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты соединяют, промывают соляным раствором и затем экстрагируют водным раствором бикарбоната натрия. Водные экстракты соединяют и расслаивают этилацетатом. pH водного слоя доводят до 2-1 н. соляной кислотой. Этилацетатный слой отделяют, промывают соляным раствором, высушивают MgSO₄ и упаривают в вакууме досуха, получают 1,032 г названного продукта: ЯМР (SDCl₃) δ 1,4 (s,9, трет-бутил), 1,94 (s,3, CHC(CH₃):CH₂), 4,82 (s,2, CH₂CCl₃), 5,22 (m,4, CH COO CH₂CCl₃ + CHC(CH₃):CH₂ + азетидинон C₂-H), 5,74 (dd,1, I = 4,5 и 9,0 Гц, азетидинон C₃-H), 7,34 (m,5, ArH), 8,10 (b,5,1, NH) и 9,0 (b,5,1, SOOH).

В. Циклизация в экзометиленцефам.

Раствор продукта (0,1 г) (пункт А) и 0,04 г пентоксида фосфора в 20 мл 1,2-дихлорэтана перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь кипятят 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, соединяют с 25 мл этилацетата и 50 мл соляного раствора. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, высушивают MgSO₄, упаривают досуха и получают 2',2',2'-трихлорэтил-7-(2-т-бутоксикарбониламино-2-фенилацетиамидо)-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид.

Пример 33. 2',2',2'-Триэтил-3-метил-2-[2-хлорсульфинил-4-оксо-3-2-тиенилацетиамидо)-1-азетидинил]-3-бутеноат.

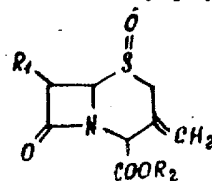
А. Раствор (3,5 г) 2',2',2'-трихлорэтил-6-(2-тиенилацетиамидо)-2,2-диметилпенам-3-карбоксилат-1-оксида в 350 мл толуола высушивают азеотропной перегонкой 100 мл толуола из смеси. Затем охлаждают и добавляют 1 г N-хлорсукцинимид. Реакционную смесь кипятят в течение 50 мин, охлаждают и отфильтровывают 5 мл отфильтрованного раствора упаривают в вакууме досуха и получают названный продукт: ЯМР (CDCl₃) δ 1,87 (s,3, CH(CH₃):CH₂), 3,82 (s,2, боковая цепь CH₂), 4,80 (AB q,2, I = 13 Гц, CH₂CCl₃), 5,18 (m,3, CH(CH₃):CH₂), 5,50 (d,1, I = 4,5 Гц, азетидинон C₂-H) и 6,05 (m,1, азетидинон C₃-H).

В. Циклизация в экзометиленцефам.

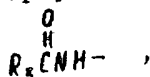
К остатку толуольного раствора сулфинилхлоридного продукта (пункт А) добавляют 1,5 мл хлорангидрида оловянной кислоты. Смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 250 мл этилацетата, полученный раствор промывают тремя порциями по 400 мл соляного раствора, высушивают MgSO₄, упаривают в вакууме досуха. Полученный продукт растворяют в 30 мл этилацетата, перекристаллизовывают и отделяют, получая 2',2',2'-трихлорэтил-7-(2-тиенил-ацетиамидо)-3-метиленцефам-4-карбоксилат-1-оксид: ЯМР (DM SOd-6), 3,38 (b,5,2, C₂-H), 3,8 (s,2, боковая цепь CH₂), 5,02 (s,2, CH₂CCl₃), 5,04 (d,1, I = 4,0 Гц, C₆-H), 5,4-5,8 (m,4), 6,8-7,4 (m,3, тиенил) и 8,16 (d,1, I = 80 Гц, NH).

Формула изобретения

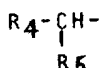
Способ получения 3-метиленцефамсульфоксидов общей формулы I



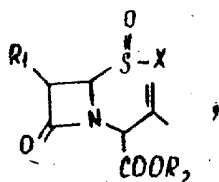
где R_1 - фталимидогруппа, N-феноксипа-
ацетил-N-(2,2,2-трихлорэтоксикарбо-
нил)-аминогруппа, 2,2-диметил-3-нитро-
розо-5-оксо-4-фенилимидазолидинил или
амидогруппа формулы



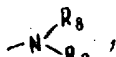
где R_3 - C_1 - C_3 -алкил, 4-нитробензил-
оксигруппа или арилалкильная группа
формулы



где R_4 - фенил, феноксигруппа или ти-
енил, R_5 - атом водорода или защищен-
ная гидроксильная или аминогруппа,
 R_2 - метил, трет-бутил, бензил, 4-мет-
оксibenзил, C_2 - C_6 алканоилоксиметил,
2-йодэтил, 4-нитробензил, дифенил-
метил, фенацил, 4-галоидфенацил, ди-
метилаллил или 2,2,2-трихлорэтил,
отличающийся тем, что,
с целью повышения выхода целевых про-
дуктов, соединение общей формулы II



где R_1 и R_2 имеют значения, указан-
ные выше, и X является атомом хлора
или брома, группой формулы $-\text{OR}_6$, в
которой R_6 - атом водорода или
 C_1 - C_{10} алкил, группой формулы $-\text{SR}_7$,
в которой R_7 - C_1 - C_6 алкил или арил,
или группой формулы



в которой R_8 - атом водорода и R_9 -
атом водорода, фенил или представля-
ет группу формулы $-\text{NHR}_{10}$, в которой
 R_{10} - C_1 - C_3 алкилкарбонил, C_4 - C_3 ал-
коксикарбонил или тозил, R_{11} - $-\text{COOR}_{11}$
или $-\text{COR}_{11}$ и R_9 - NHCOOR_{11} или
 $-\text{NHCOR}_{11}$, где R_{11} - C_1 - C_6 алкил или фе-
нил, или X - N-сукцинимидогруппа,
подвергают взаимодействию с катали-
затором Фриделя-Крафтса типа кисло-
ты Льюиса или сильной кислоты, или
безводной солью серебра, или n-толу-
олсульфонатом серебра в сухом апро-
тонном органическом растворителе или
растворяют соединение общей формулы
II в сильной органической кислоте при
20-115°C при условии: когда X - атом
брома, то R_1 - фталимидогруппа; ког-
да используют безводный n-толуолсуль-
фонат серебра или кислоту Льюиса, то
X является только атомом хлора или
брома, и образующую свободную 4-
карбоновую кислоту выделяют в виде
сложного эфира.

2. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что в качестве ка-
тализатора используют хлорид алюми-

ния, или хлорид олова, или бромид
олова, или хлорид цинка, или бромид
цинка, или пентахлорид сурьмы, или
тетрахлорид титана, или хлорид желе-
за, или трихлорид галлия, или тетра-
хлорид циркония, или хлорид ртути,
или трихлорид хрома.

3. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что в качестве силь-
ной кислоты используют метансульфо-
кислоту, или этансульфокислоту, или
трифторуксусную кислоту, или трихлор-
уксусную кислоту, или дихлоруксусную
кислоту, или серную кислоту, или
фосфорную кислоту, или полифосфорную
кислоту, или хлорную кислоту, или
хлорсульфоновую кислоту, или фтор-
сульфоновую кислоту.

Приоритет по признакам.

24.12.74 при

R_1 - фталимидогруппа, 2,2-диме-
тил-3-нитрозо-5-оксо-4-фенилимидазо-
лидинил или амидогруппа формулы
 $R_3\text{CONH}-$, где R_3 - алкил C_1 - C_3 , 4-нит-
робензилоксигруппа или арилалкильная
группа формулы $R_4-\text{CH}-$, где R_4 - фе-

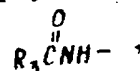
нил, феноксигруппа или тиенил и
 R_5 - защищенная гидроксильная или
аминогруппа;

R_2 - метил, трет-бутил, бензил,
4-метоксibenзил, C_2 - C_6 алканоиокси-
метил, 2-йодэтил, 4-нитробензил,
дифенилметил, фенацил, 4-галоидфена-
цил, диметилаллил или 2,2,2-трихлор-
этил;

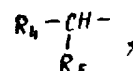
X - атом хлора или гидроксильная
группа; соединение общей формулы II
подвергают взаимодействию с катали-
затором Фриделя-Крафтса типа кислоты
Льюиса или сильной кислоты или без-
водной солью серебра, или n-толуол-
сульфонатом серебра в сухом апро-
тонном органическом растворителе при
температуре от 20 до 115°C.

19.11.75 при

R_1 - фталимидогруппа, N-фенокси-
ацетил-N-(2,2,2-трихлорэтоксикарбо-
нил)-аминогруппа, 2,2-диметил-3-нитро-
зо-5-оксо-4-фенилимидазолидинил или
амидогруппа формулы



где R_3 - C_1 - C_3 алкил, 4-нитробензил-
оксигруппа или арилалкильная группа
формулы



где R_4 - фенил, феноксигруппа или
тиенил и R_5 - атом водорода или защи-
щенная гидроксильная или аминогруп-
па;

R_2 - метил, трет-бутил, бензил,
4-метоксibenзил, C_2 - C_6 алканоиокси-
метил, 2-йодэтил, 4-нитробензил, ди-
фенилметил, фенацил, 4-галоидфенацил,
диметилаллил, или 2,2,2-трихлорэтил;

X - атом хлора или брома, группа формулы



где R_6 - атом водорода или C_1-C_{10} алкил, группа формулы $-SR_7$, где R_7 - C_1-C_6 алкил или арил, или группа формулы $-NR_8R_9$, где R_8 - атом водорода и R_9 - атом водорода, фенил или представляет группу формулы $-NHR_{10}$, где R_{10} - C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил или тозил, или R_8 - группа $-COOR_{11}$ или $-COR_{11}$ и R_9 - группа $-NHSOOR_{11}$ или $-NHSOR_{11}$, где R_{11} - алкил C_1-C_6 или фенил, или X - N-сукцинимидогруппа; соединения формулы II подвергают взаимодействию с катализатором Фриделя-Крафтса типа кислоты Льюиса или сильной кислоты

или безводной солью серебра, или с n-толуолсульфонатом серебра в сухом апротонном органическом растворителе или растворяют соединение общей формулы II в сильной органической кислоте при температуре от 20 до 115°C при условии, когда X - атом брома, то R_1 - фталимидогруппа, когда используют безводный n-толуолсульфонат серебра или кислоту Льюиса, то X - атом хлора или брома.

- 5
- 10
- 15
- Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Акцептованная заявка Франции № 2190419, кл. А 61 к 21/00, 01.02.74.
 2. Акцептованная заявка Франции № 2218877, кл. А 61 к 21/00, 20.09.74
 3. Акцептованная заявка Франции № 2207697, кл. А 61 к 21/00 21.06.74 (прототип).

Составитель З. Латыпова

Редактор И. Черный Техред Н. Бабушка Корректор М. Коста

Заказ 10107/88

Тираж 454.

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИИИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4