



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5511/82

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 499/86

(22) Indleveringsdag: 10 dec 1982

(41) Alm. tilgængelig: 12 jun 1983

(44) Fremlagt: 25 feb 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 dec 1981 GB 8137513

(71) Ansøger: *FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.; Via Carlo Imbonati, 24; I-20159 Milano, IT

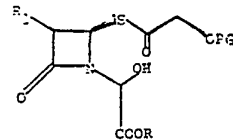
(72) Opfinder: Marco *Alpegiani; IT, Carlo *Battistini; IT, Angelo *Bedeschi; IT, Giovanni *Franceschi; IT, Maurizio *Foglio; IT, Franco *Zarini; IT

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive penemer

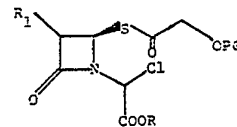
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:



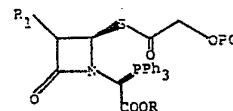
X

der chloreres til en forbindelse med formlen



XI

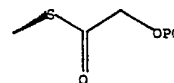
der omsættes med triphenylphosphin til en forbindelse med formlen



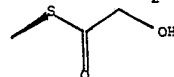
XII

der omdannes til en forbindelse med formlen I ved følgende trin:

(a) cyclisering,
(b) fjernelse af beskyttelsesgruppen fra substituenten med formlen

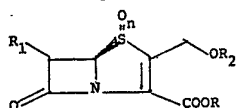


(c) indføring af gruppen R₂ i substituenten med formlen



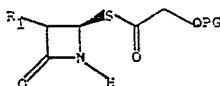
5511-82

Optisk aktive penemer med formlen



I

hvor n er 0 eller 1, R er en carboxybeskyttelsesgruppe eller hydrogen, R₁ er hydrogen, en eventuelt substitueret carbonhydridgruppe eller en lavere alkoxy, og R₂ er hydrogen, C₁₋₅-alkyl, eventuelt med lavere alkyl N-substitueret carbamoyl eller en acylgruppe, eller disses pharmaceutisk acceptable salte fremstilles ved, at en forbindelse med formlen



V

hvor PG er en beskyttelsesgruppe, kondenseres med en forbindelse med formlen CHOOCOOR til en forbindelse med formlen

DK 160311 B

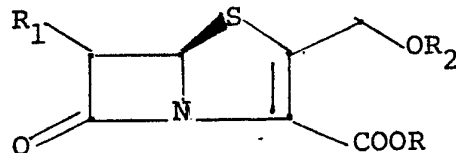
5511-82

idet trin (a) foretages efter trin (b) og før trin (c), trin (a) foretages efter trinnene (b) og (c), og når R_2 er hydrogen, trin (b) udelades, og trin (a) foretages før eller efter trin (c), hvorefter den fremkomne forbindelse med formelen I, hvor n er 0, eventuelt oxideres til en forbindelse med formelen I, hvor n er 1, med en persyre, og om ønsket en fri forbindelse med formelen I omdannes til et salt.

Penemderivater med formelen I er værdifulde antibakterielle midler.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive penemer med formlen

5



I

10

hvor R er hydrogen eller p-nitrobenzyl,
 R₁ er 1-hydroxyethyl, hvis alkoholfunktion er fri eller
 beskyttet med p-nitrobenzylcarbonyl eller C₁₋₄-tri-
 alkylsilyl-, og
 R₂ er hydrogen, en beskyttet eller ubeskyttet carbamoyl-
 gruppe eller alkanoyl med 2-6 carbonatomer,
 eller pharmaceutisk acceptable salte heraf, og fremgangsmåden
 er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

20

I EP 13.067 beskrives en fremgangsmåde til fremstilling af en racemisk blanding af penemer, som er usubstituerede i 6-stilling, medens der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles optisk aktive og 6-substituerede
 penemer. Der gås herved ud fra de optisk aktive forbindelser
 med formlen II, og de chirale centre involveres aldrig i
 syntesen. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen bliver det
 således muligt uden langvarige, vanskelige og kostbare separationer at fremstille penemderivat-slutprodukter, som uden
 tvivl og uundgåeligt har 5R-konfiguration, som er den eneste
 konfiguration, der er af afgørende betydning for den anti-
 biotiske aktivitet af disse β -lactam-derivater.

25

30

I forbindelserne med formlen I kan 6-substituenten enten være α - eller β -orienteret, idet α -orientering er foretrukket. Når R₁ er 1-hydroxyethyl, kan det carbonatom, der bærer hydroxyfunktionen, være både R og S, men er for-

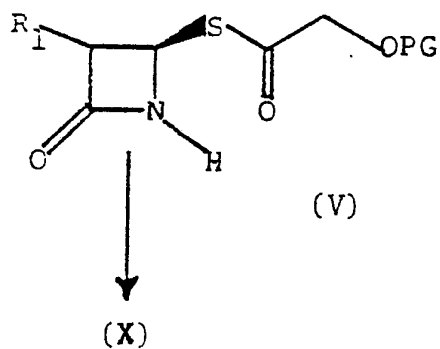
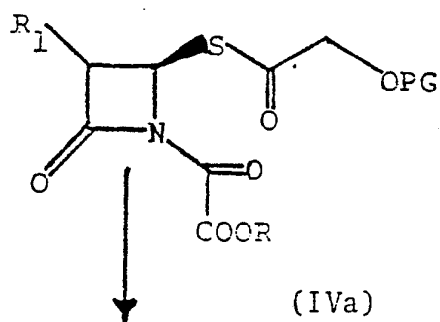
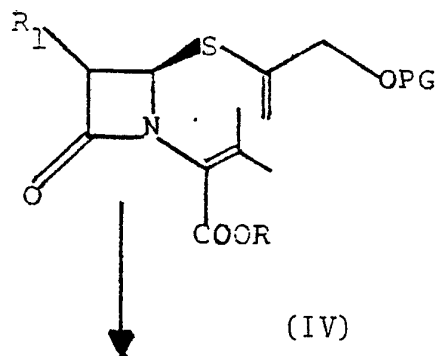
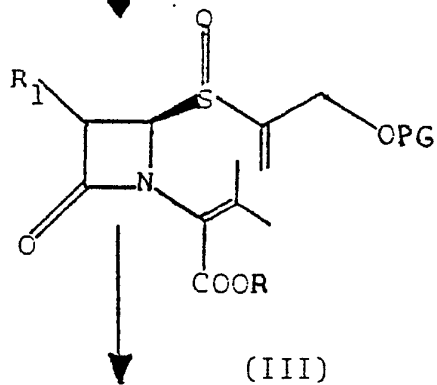
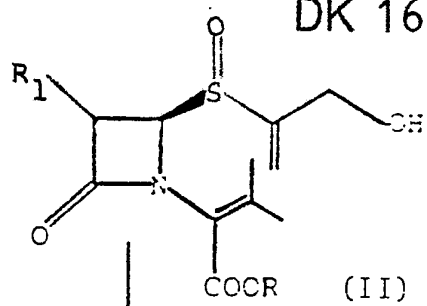
35

trinsvis R.

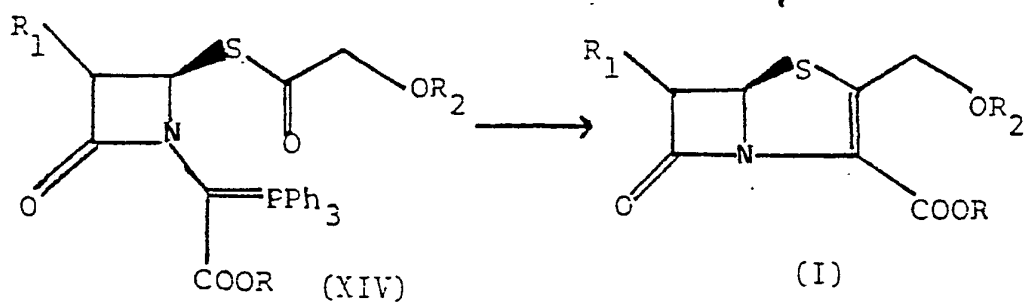
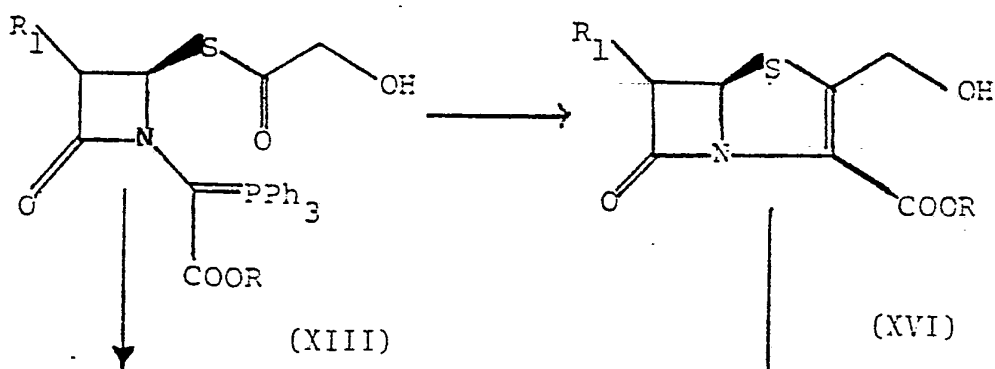
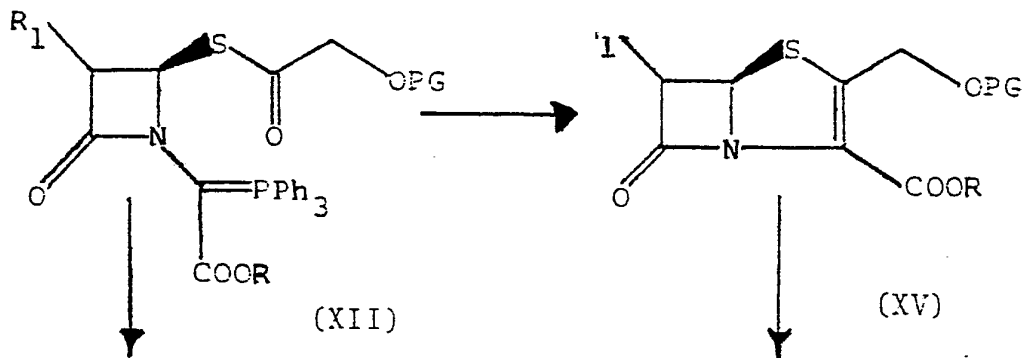
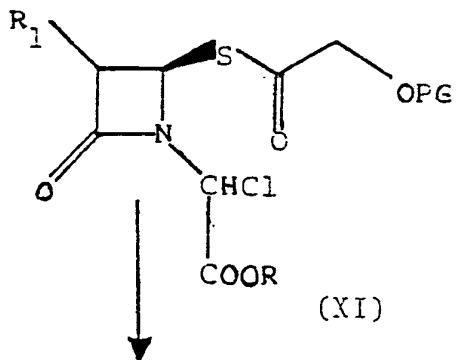
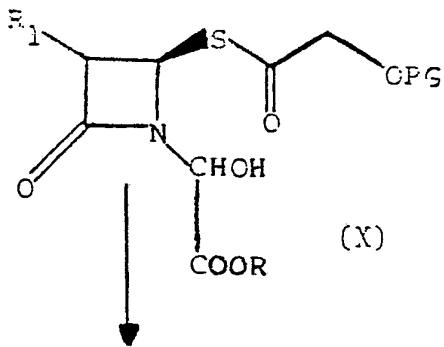
Carbonatomet i 5-stillingen har kun R-konfiguration.

Når R_2 er alkanoyl, er dette fortrinsvis acetyl, der enten er usubstitueret eller substitueret med en C_{2-6} -alkanoylgruppe, især acetyl.

Forbindelserne med formlen I fremstilles ifølge nedenstående reaktionsskema, hvor Ph er en phenylgruppe og PG en beskyttelsesgruppe, som er en diphenyl- C_{1-4} -alkyl-silyl- eller tri- C_{1-4} -silylgruppe.



(X)



Ifølge opfindelsen er der en vej til opnåelse af forbindelsen med formlen X og tre veje fra forbindelsen med formlen XII til en forbindelse med formlen I.

Vejen til forbindelsen med formlen X omfatter beskyttelse af den frie hydroxygruppe i forbindelsen med formlen II (fremstillet som beskrevet i engelsk patentskrift nr. 2.043.639) med en beskyttelsesgruppe, reduktion af sulfoxidfunktionen i den opnåede forbindelse med formlen III, ozonolyse af begge carbon-carbon-dobbeltbindingerne i den opnåede forbindelse med formlen IV, methanolyse af N-substituenten i den opnåede forbindelse med formlen IVa og kondensation af den opnåede forbindelse med formlen V med en glyoxylsyreester med formlen CHOCOOR , hvor R har den ovenfor anførte betydning.

Reduktionen kan foretages ved anvendelse af phosphortribromid ved en temperatur fra -40 til -20°C i et opløsningsmiddel såsom vandfrit dimethylformamid. Ozonolysen kan ske ved en temperatur fra -80 til -50°C i et opløsningsmiddel såsom diethylether, methanol eller - fortrinsvis - dichlormethan. Methanolysen foregår fortrinsvis i nærvær af silicagel eller en katalytisk mængde af en stærk base såsom natriummethoxid. Kondensationen af forbindelsen med formlen V med glyoxylsyreester sker bedst ved forhøjet temperatur såsom $70-100^{\circ}\text{C}$ i et organisk opløsningsmiddel såsom benzen eller toluen.

Den fælles reaktionsrækkefølge for overføringen af en forbindelse med formlen X til en forbindelse med formlen XII, omfatter chlorering af en forbindelse med formlen X og omsætning af den fremkomne forbindelse med formlen XI med triphenylphosphin. Chloreringen kan bedst foregå med thionylchlorid ved en temperatur på -20 til 0°C i et inaktivt opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran.

Reaktionen med triphenylphosphin kan finde sted ved $30-60^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis 40°C , i et organisk opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, i nærvær af en base såsom pyridin eller lutidin. Den kan også foregå i nærvær af silicagel

ved omgivelsernes temperatur i løbet af nogle timer.

Hver af de tre veje fra forbindelsen med formlen XII til forbindelse med formlen I omfatter tre trin: cyclisering, fjernelse af beskyttelsesgruppen PG og indføring af den 5 ønskede gruppe R_2 . Indførelsen af gruppen R_2 sker naturligvis efter fjernelse af beskyttelsesgruppen, og de tre veje afviger kun fra hinanden derved, om cycliseringen sker som første, andet eller tredje af de tre trin. Cycliseringen sker ved opvarmning under nitrogenatmosfære til 80-150°C i 10 et inaktivt opløsningsmiddel såsom benzen, toluen eller xylen. Betingelserne for fjernelsen af beskyttelsesgruppen PG afhænger af beskyttelsesgruppens art. Gruppen R_2 , der er som defineret ovenfor, kan indføres ved omsætning med et anhydrid eller acylchlorid med formlen $(R_2CO)_2O$ eller R_2COCl , 15 hvor R_2 er C_{1-4} -alkyl, eller ved omsætning med et isocyanat såsom trichloracetylisocyanat eller chloresulfonylisocyanat (hvilket giver forbindelser med formlen I, hvor R_2 er en carbamoyl- eller substitueret carbamoylgruppe) eller med en diazoalkan med 1-5 carbonatomer.

20 Når den ønskede forbindelse med formlen I er en forbindelse, hvor R_2 er hydrogen, udføres cycliseringen som første eller andet trin i de tre veje fra forbindelsen med formlen XII, og trinnet til indførelse af gruppen R_2 udelades. Dette skyldes, at forbindelsen XVI er forbindelsen 25 med formlen I ($R_2 = H$).

To karakteristika ved den foreliggende opfindelse kræver en yderligere kommentar. Carbonatomet i 5-stillingen, hvis R-konfiguration er "det eneste væsentlige stereokemiske krav til antibiotisk aktivitet" (H.R. Pfaendler, G. Costeli 30 og R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 101, 1979, 6306) beholder sin konfiguration fra forbindelsen med formlen II til forbindelsen med formlen I. Carbon-svovl-bindingen ødelægges ikke i noget trin. For det andet indføres gruppen R_2 på et meget sent stadium af syntesen, hvilket muliggør fremstilling 35 af mange forbindelser med formlen I.

Forbindelserne med formlen I er i besiddelse af et

brede spektrum af antibakteriel aktivitet såsom β -lactamase-inhiberende aktivitet og er beskrevet i engelsk patentskrift nr. 2.043.639.

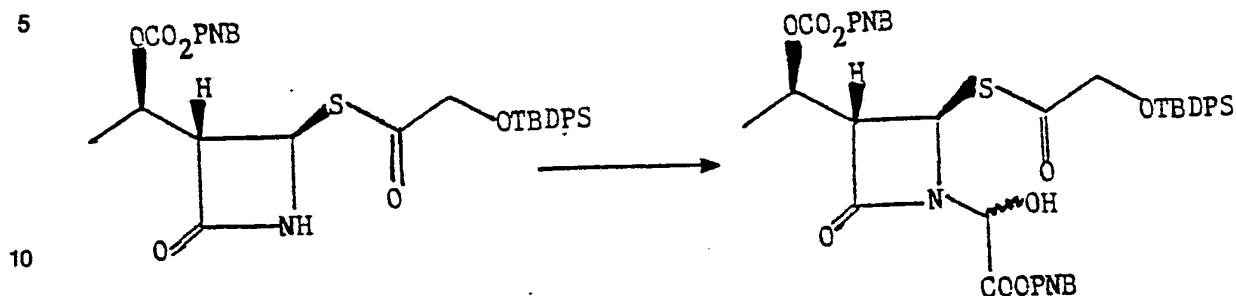
Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere belyst
5 ved hjælp af eksempler, hvor forkortelsen PNB anvendes i stedet for p-nitrobenzyl, TBDPS for tert.butyldiphenylsilyl og TBDMS for tert.butyldimethylsilyl.

0

Eksempel 1

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

5



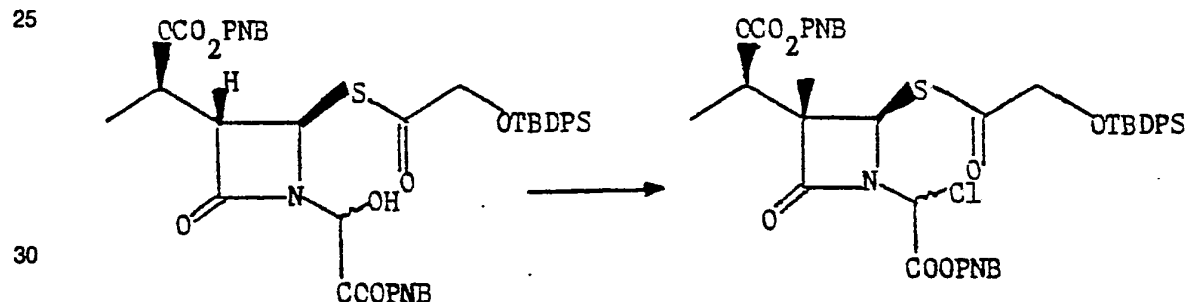
En opløsning af 3,11 g (5 mmol) 4(R)-tert.butyldiphenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on og 3,20 g (12,5 mmol) p-nitrobenzylglyoxylat i 100 ml benzen holdes ved tilbagesvaling, idet der fjernes vand ved azeotrop destillation næsten til tørhed (5 ml). Efter tilbagesvaling i 2 timer chromatograferes reaktionsblandingen på silicagel (ethylacetat/cyclohexan), idet der fås en epimer blanding af carbinolamider.

20

Eksempel 2

4(R)-tert. Butyldiphenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on.

25



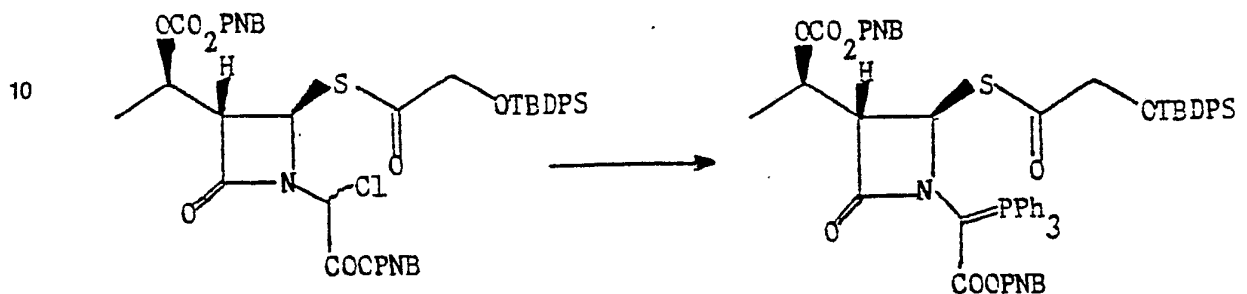
En omrørt opløsning af 3,5 g (4,2 mmol) 4(R)-tert.-butyldiphenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on i tør THF ved 0 til -5°C behandles med 0,48 ml (6 mmol) pyridin og 0,43 ml (6 mmol) thionylchlorid. Efter en halv time filtreres reaktionsblandingen, og filtra-

35

0 tet indampes i vakuum, hvor chloresteren opnås som gul gummi.

Eksempel 3

5 4-(R)-tert. Butyldiphenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on



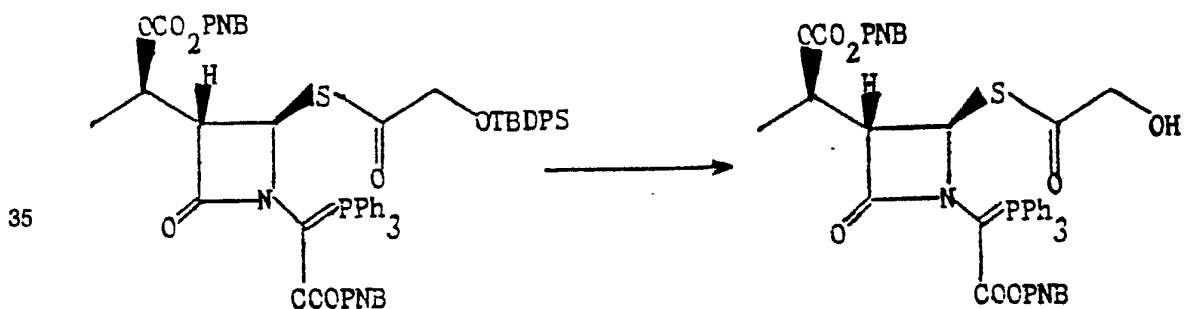
En opløsning af 4(R)-tert.butyldiphenylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on, fremstilles ifølge det foregående eksempel, i THF behandles med 2,2 g (8,5 mmol) Ph_3P og 20 g silicagel. Blandingen indampes i vakuum til tørhed, og det fremkomne pulver henstår i 2 timer ved stuetemperatur. Derefter anbringes pulveret på overdelen af en kolonne og phosphoranet elueres med cyclohexan/ethylacetatblandinger, hvorved der fås 3,2 g af den i overskriften nævnte forbindelse som lysegult skum..

20

25

Eksempel 4

30 4(R)-Hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

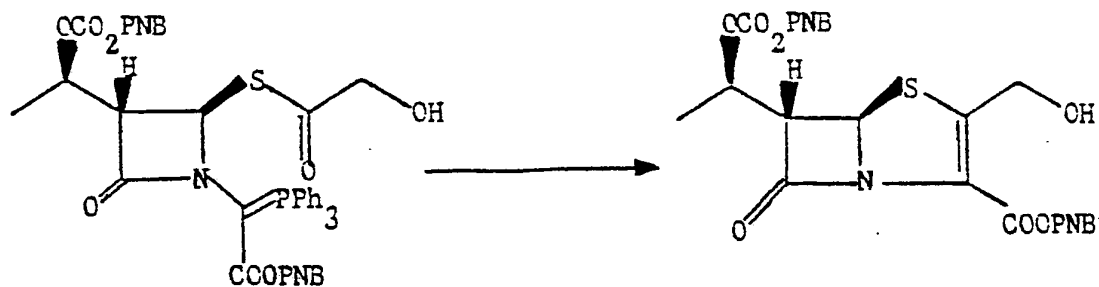


0 4 ml trifluoreddikesyre tilsættes til en omrørt opløsning af 1,07 g (1 mmol) 4(R)-tert.butyl-diphenylsilyl-oxyacetylthio-3-(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetid-2-on i 50 ml ethylacetat. Efter 15 minutter fjernes opløsningsmidlet, der tilsættes 50 ml toluen, og opløsningsmidlet afdampes atter, hvorved der fås 1,3 g phosphoniumsalt, der opløses i 50 ml THF og behandles med 4 ækvivalenter tetrabutylammoniumfluorid (TBAF).

10 Efter en times forløb inddampes blandingen, opløses i 50 ml ethylacetat og vaskes med 3 x 25 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og 25 ml vand. Den organiske fase fraskilles, tørres over vandfrit Na_2SO_4 og inddampes i vakuum. Den olieagtige remanens chromatograferes på silicagel (cyclohexan/ethylacetat), hvorved der fås 0,75 g af den i
15 overskriften nævnte forbindelse som skum.

Eksempel 5

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylat



En opløsning af 0,6 g 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetid-2-on i 200 ml toluen holdes sammen med en katalytisk mængde hydrochinon ved tilbagesvaling i 2 timer. Derefter afdampes opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen renses ved hjælp af søjlechromatografi på silicagel, hvorved der elueres med toluen/ethylacetatblandinger. Der fås 0,42 g af den i
30 overskriften nævnte forbindelse.

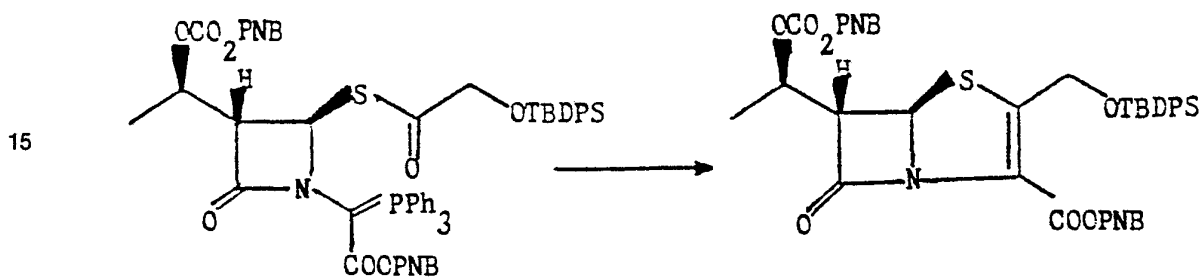
35 UV: λ_{max} (EtOH 95%) 260 nm (ϵ 19100), 319 nm (ϵ 8400).

0 IR: ν_{max} (CHCl_3) 3600-3200, 1790, 1745, 1710, 1605, 1580 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): 1,51 (3H, d, J = 7 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 2, 7,5 Hz), 4,69 (2H, bred s), 5,15 (1H, m), 5,23 og
5 5,46 (2H, ABq-centre, J = 14 Hz), 5,26 (2H, s), 5,64 (1H, d, J = 2Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 8,20 (4H, d, J = 8 Hz).

Eksempel 6

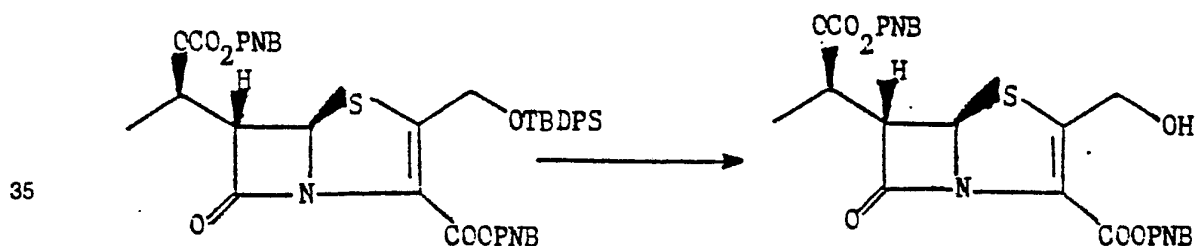
10 p-Nitrobenzyl-(5R)-2-tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl-6(S)-
-[1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat



20 En opløsning af 0,3 g 4(R)-tert.butyldiphenylsilyl-
oxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-
-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranyliden-
methyl)azetidin-2-on i tør toluen holdes i 3 timer ved til-
bagesvaling. Opløsningsmidlet fjernes og blandingen chroma-
tograferes på silicagel, idet der elueres med cyclohexan/ethyl-
25 acetatblandinger. Der fås 0,12 g af den i overskriften nævn-
te forbindelse.

Eksempel 7

30 p-Nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-
oxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat



0

En opløsning af 0,1 g p-nitrobenzyl-(5R)-2-tert,-
butyl-diphenylsilyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycar-
bonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat i THF behandles med 3
ækvivalenter TBAF ved -15°C under omrøring. Reaktionsblan-
dningen hældes derpå i 50 ml ethylacetat og vaskes med 3 x
5 30 ml vand. Den tørrede organiske fase inddampes og chro-
matograferes på silicagel, idet der elueres med ethylace-
tat/cyclohexanblandinger. Der fås 20 mg af den i overskrif-
ten nævnte forbindelse.

10

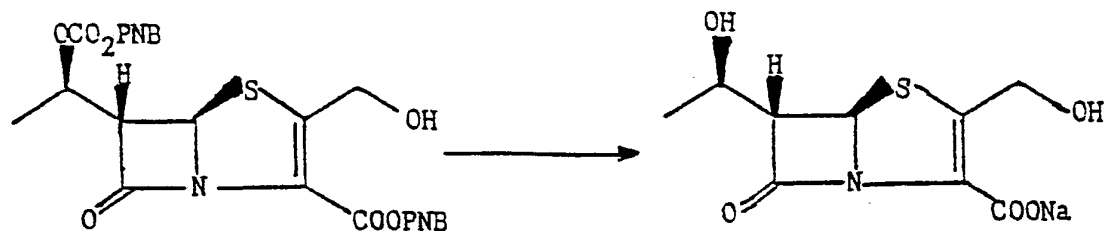
Dette materiale viser sig at være identisk med
det, der fås i eksempel 5.

Eksempel 8

Natrium-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penem-
15 -3-carboxylat

15

20



25

Til en opløsning af 54 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-hy-
droxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-
-penem-3-carboxylat i en blanding af ethylacetat og vand in-
deholdende 6 mg NaHCO_3 tilsættes 40 mg 5%'s Pd/C. Blandin-
gen hydrogeneres en time ved atmosfæretryk. Derefter tilsæt-
tes yderligere 20 mg 5%'s Pd/C, og blandingen henstår en halv
time. Blandingen filtreres, den vandige fase fraskilles og
vaskes med ethylacetat. Efter inddampning af den vandige fa-
se renses remanensen på omvendt-fasekolonne, idet der elue-
res med vand. Der fås 12 mg af den i overskriften nævnte for-
bindelse som amorft faststof.

30

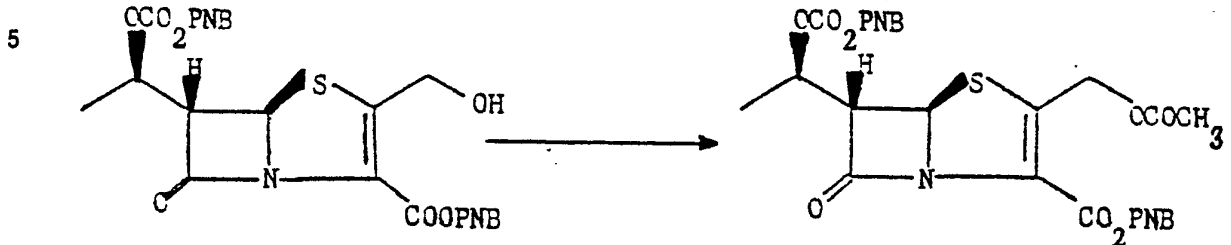
UV: λ_{max} (EtOH 95%'s) 263 nm, 304 nm.

35

0

Eksempel 9

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat



En opløsning af 350 mg (0,58 mmol) p-nitrobenzyl-
 -(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxy-
 ethyl]-2-penem-3-carboxylat i 5 ml tørt CH_2Cl_2 behandles først
 med 140 mg pyridin og derefter med 80 mg acetanhydrid og om-
 15 røres derefter i 6 timer ved stuetemperatur. Blandingen va-
 skes med 3 x 5 ml natriumhydrogencarbonatopløsning og vand.
 Den tørrede organiske fase indampes, og den olieagtige rema-
 nens chromatograferes på silicagel, idet der elueres med cy-
 clohexan/ethylacetat-blandinger. Der fås 200 mg af den i o-
 20 verskriften nævnte forbindelse.

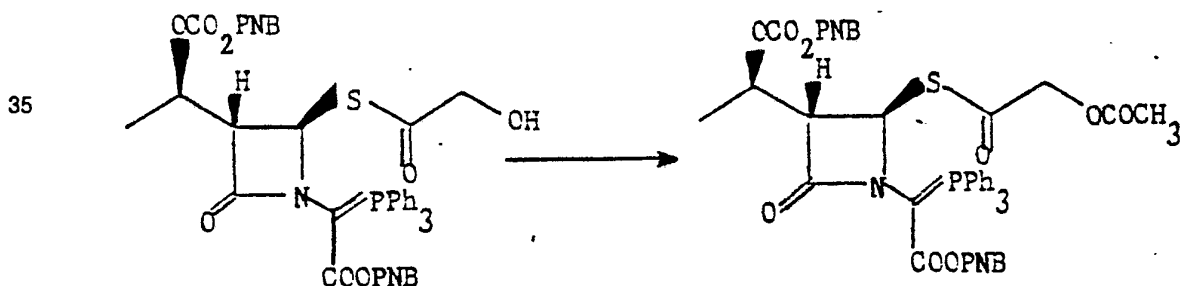
UV: λ_{max} (EtOH 95%'s) 265, 321 nm.

IR (CHCl_3): ν_{max} 1795, 1750, 1715, 1610 og 1585 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): 1,50 (3H, d, J = 7 Hz), 2,11 (3H, s),
 4,01 (1H, dd, J = 1,8, 7,5 Hz), 5,11 og 5,50 (2H, ABq-centre,
 25 J = 14 Hz), 5,15 (1H, m), 5,24 og 5,38 (2H, ABq-centre, J =
 12 Hz), 5,28 (2H, s), 5,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 (2H, d,
 J = 8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 8,22 (4H, d, J = 8 Hz).

Eksempel 10

30 4(R)-Acetoxiacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxy-ethyl]-1-[1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranyli-
 denmethyl]-azetidin-2-on



0

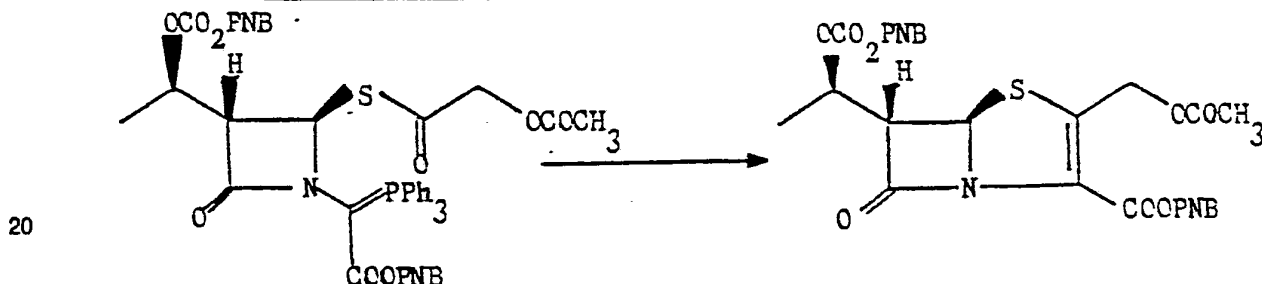
En omrørt opløsning af 418 mg (0,5 mol) 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)azetidin-2-on i 5 ml CH_2Cl_2 behandles først med 162 mg pyridin og derefter med 90 mg acetanhydrid og omrøres derefter i 6 timer ved stuetemperatur. Opløsningen vaskes med 3 x 5 ml natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Den tørrede organiske fase inddampes derefter i vakuum, hvorved der bliver en gummi tilbage, som renses ved hjælp af søjlechromatografi. Der fås 300 mg af den i overskriften nævnte phosphoran.

10

Eksempel 11

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

15



20

300 mg 4(R)-acetoxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-[1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl]-azetidin-2-on opløses i toluen, og den opnåede opløsning holdes i 3 timer ved tilbagesvaling. Opløsningsmidlet fjernes, og blandingen chromatograferes på silicagel, idet der elueres med ethylacetat/cyclohexan. Der fås 140 mg af den i overskriften nævnte penem.

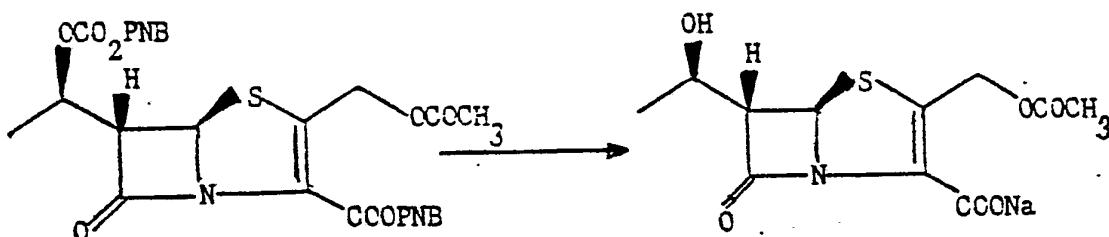
25

30

Eksempel 12

Natrium-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

35



0

Til en opløsning af 200 mg Natrium-(5R)-2-acetoxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penem-3-carboxylat i en blanding af ethylacetat og vand indeholdende 26 mg NaHCO_3 tilsættes 200 mg 5%'s Pd/C, og den fremkomne blanding hydrogeneres en time ved atmosfæretryk. Derefter tilsættes yderligere 100 mg 5%'s Pd/C, indtil H_2 er fuldstændig absorberet. Den opnåede blanding filtreres, og den vandige fase fraskilles og vaskes med ethylacetat. Den organiske fase kasseres, og den vandige fase inddampes i vakuum. Remanensen renses på en omvendt-fase-kolonne, idet der elueres med vand. Inddampning af den vandige opløsning giver den i overskriften nævnte forbindelse som amorft faststof, der vejer 60 mg.

UV: λ_{max} (EtOH 95%'s): 263 (ϵ 4630), 305 (ϵ 5500).
 NMR: δ ppm (D_2O): 1,31 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,19 (3H, s), 3,92 (1H, dd, $J = 1,5, 7,0$ Hz), 4,21 (1H, m), 5,10 og 5,44 (2H, ABq-centre, $J = 14$ Hz), 5,67 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

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

Analyse: Beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

C 40,37, H 4,31, N 4,28.

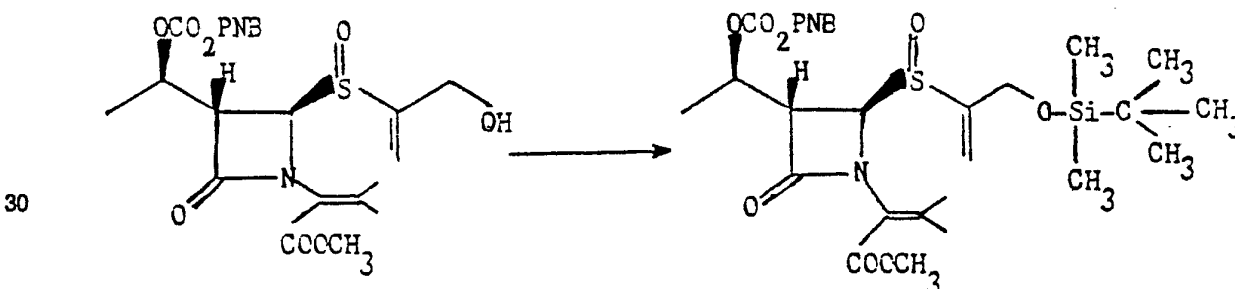
20

Fundet: C 40,41, H 4,26, N 4,29.

Eksempel 13

4(R)-(1-tert. Butyldimethylsilyloxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid

25



30

1,9 g 4(R)-(1-hydroxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid opløses i 20 ml dichlormethyl. Der tilsættes 0,7 ml triethylamin, 640 mg tert.butyldimethylsilylchlorid og 20 mg dimethylaminopyridin under ni-

35

0

trogenatmosfære. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur vaskes opløsningen med vand og ammoniumchloridopløsning, og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen chromatograferes på silicagel med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 1:1, idet der fås 0,83 g af den i overskriften nævnte

5

forbindelse.

PMR (CDCl₃): δ (ppm) 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 2,14 (s, =/CH₃), 2,30 (s, 3H, =/CH₃), 3,75 (s, 3H, COOCH₃), 3,7-3,9 (m, 1H, H-6), 4,48 (bred s, 2H, CH₂OSi), 5,25 (s, 2H, CH₂Ph), 5,1-5,2 (m, 2H, H-5, CH₃CH), 5,85 (bred s, 1H, =/H), 5,98 (bred s, 1H, =/H), 7,4-8,4 (m, 4H, PhNO₂).

10

IR (CH₂Cl₂): ν̄ (cm⁻¹): 1730 C=O umættet, ester, 1755 C=O OCOO, 1780 C=O β-lactam.

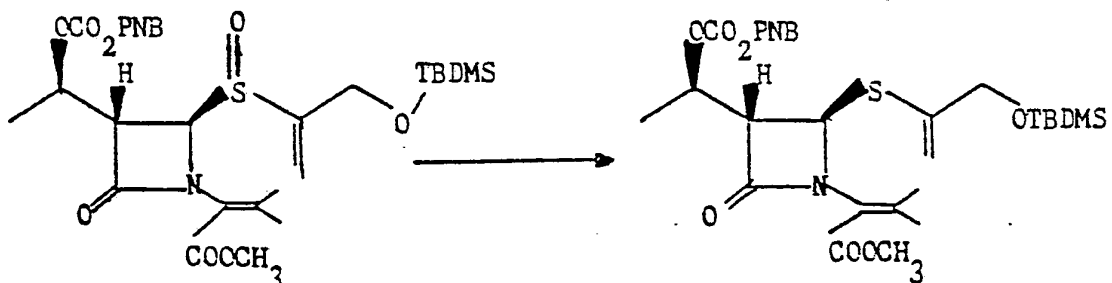
15

Massespektrum (FD): m/e 624.

Eksempel 14

4(R)-(1-tert.butylidimethylsilyloxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on

20



25

TBDMS betyder tert.butylidimethylsilyl

En opløsning af 0,8 g 4(R)-(1-tert.butylidimethylsilyloxymethylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid i 30 ml vandfrit dimethylformid afkøles til -20°C, og der tilsættes 0,25 ml phosphortribromid. Efter 15 minutter fortyndes blandingen med ethylacetat, vaskes to gange med mættet NaHCO₃-opløsning og derefter med vand og tørres (Na₂SO₄). Afdampning af opløsningsmidlet giver 0,7 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

30

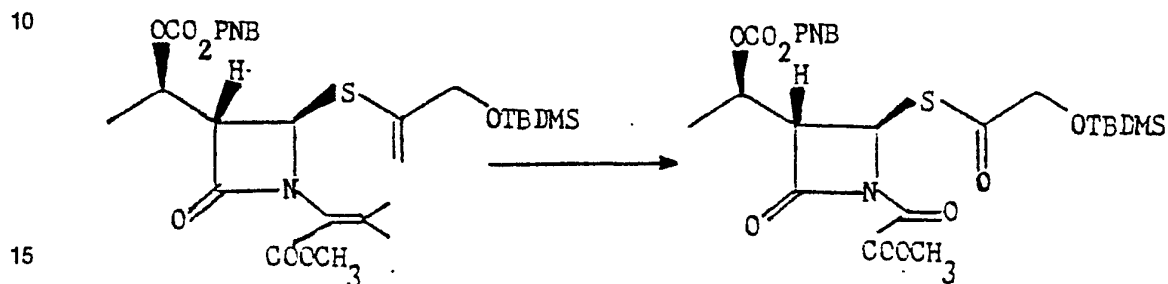
35

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,90

0
 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 2,01
 (s, 3H, =/CH₃), 2,24 (s, 3H, =/CH₃), -,35 (dd, J = 2,5, 7,0
 Hz, 1H, H-6), 3,73 (s, 3H, COOCH₃), 4,08 (t, J = 2,0 Hz, 2H,
 CH₂OSi), 5,26 (s, 2H, CH₂Ph), 5,2-5,35 (m, 3H, CH₃CH, H-5,
 5
 =/H), 5,56 (d, J = 2,0, 1H, =/H), 7,4-8,4 (m, 4H, PhNO₂).

Eksempel 15

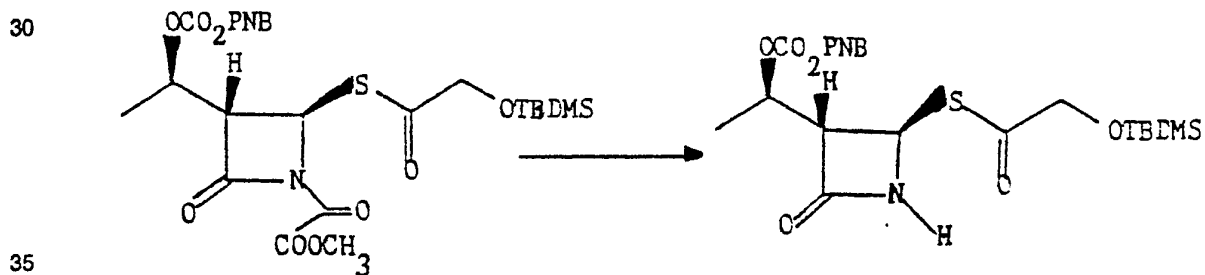
4(R)-tert. Butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-ni-
trobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on



0,7 g 4(R)-(1-tert.butyldimethylsilyloxymethylvi-
 nylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-
 20
 -methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on opløses
 i 30 ml dichlormethan og 10 ml methanol. Opløsningen afkø-
 les til -78°C, og der blæses ozon i hydrogen gennem opløs-
 ningen, indtil der indtræder en blåfarvning. Efter rystning
 med en vandig Na₂S₂O₅-opløsning og tørring over Na₂SO₄ og
 afdampning af opløsningsmidlet fås 0,6 g af den i overskrif-
 25
 ten nævnte forbindelse.

Eksempel 16

4(R)-tert. Butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitro-
benzyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on



0,6 g 4(R)-tert.butyldimethylsilyloxyacetylthio-
 -3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-methoxyoxa-

0

loyl-azetidin-2-on opløses i 30 ml methanol, og der tilsættes nogle få g silicagel. Efter omrøring i en time filtreres blandingen, og opløsningsmidlet afdampes fra filtratet. Remanensen chromatograferes på silicagel med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 3:2, hvorved der fås 0,28 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

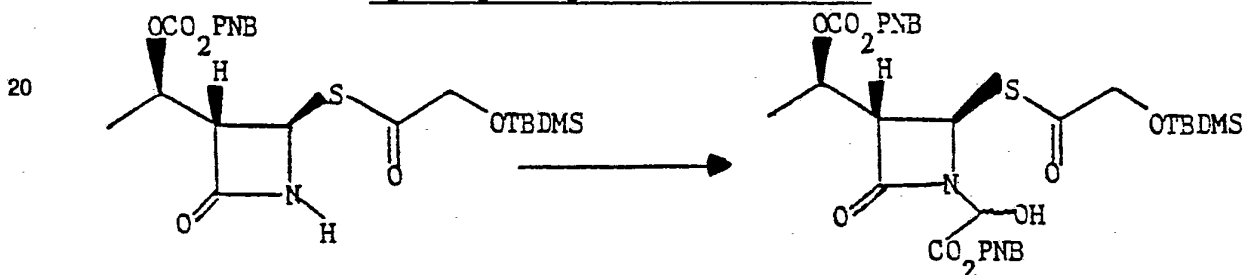
PMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,15 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,42 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H, H-6), 4,25 (s, 2H, CH₂OSi), 5,26 (s, 2H, CH₂Ph), 5,1-5,3 (m, 2H, CHCH₃, H-5), 6,70 (bred s, 1H, NH), 7,4-8,4 (m, 4H, Ph, NO₂).

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

15

Eksempel 17

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



25

0,34 g 4(R)-tert.butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on og 0,34 g p-nitrobenzylglyoxylat i 10 ml benzen holdes i 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afdampning af opløsningsmidlet, rensning af remanensen ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi, hvor der elueres med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 3:2, fås 0,27 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

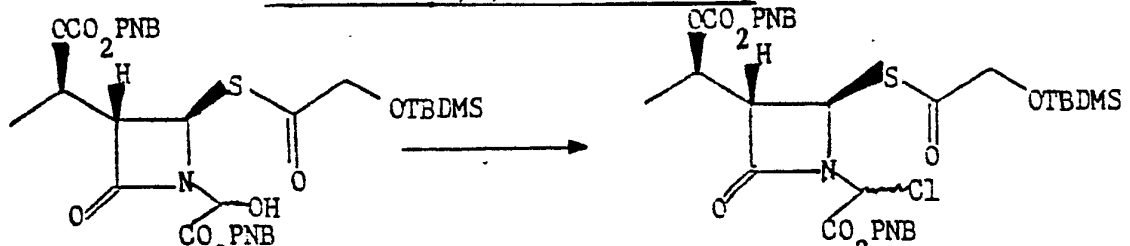
35 PMR (CDCl₃): δ (ppm): 0,13 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 3,52 (m, 1H, H-6), 4,27 (s, 2H, CH₂OSi), 4,0-4,6 (m, 2H, CHOH, CHOH), 5,25 (s, 4H, to CH₂Ph), 5,1-5,6 (m, 2H, CHCH₃, H-5), 7,3-8,3 (m, 8H, to Ph-NO₂).

0

Eksempel 18

4(R)-tert. Butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on

5



10

En opløsning af 0,27 g 4(R)-tert. butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on i 3 ml vandfri tetrahydrofuran afkøles til 0°C. Der tilsættes 0,045 ml pyridin og 0,03 ml thionylchlorid. Efter 10 minutters forløb filtreres blandingen.

15

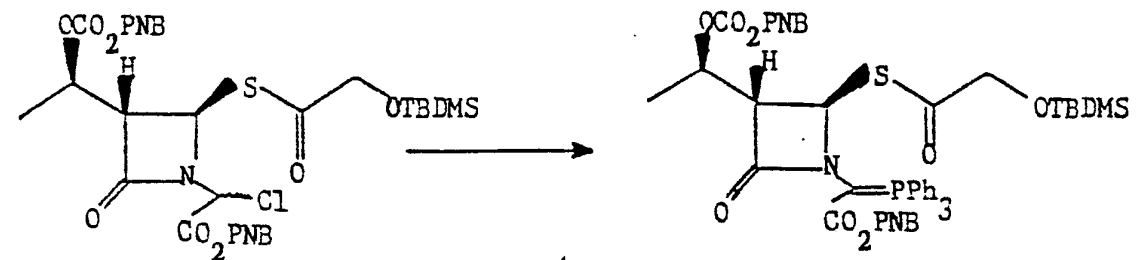
Ved afdampning af opløsningsmidlet fås 0,3 g af den i overskriften nævnte forbindelse, der anvendes som den er i næste trin.

20

Eksempel 19

4(R)-tert. Butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

25



30

0,3 g 4(R)-tert. butyldimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on og 0,45 g triphenylphosfin opløses i 5 ml dichlormethan, og der tilsættes 2-3 g silicagel. Efter afdampning af opløsningsmidlet tørres den fyldte silicagel, henstår natten over ved stuetemperatur og vaskes derefter med cyclohexan for at fjerne overskydende triphenylphosfin. Det på siliciumoxidet adsorbere produkt chromatograferes på silicagel, idet der elue-

35

0

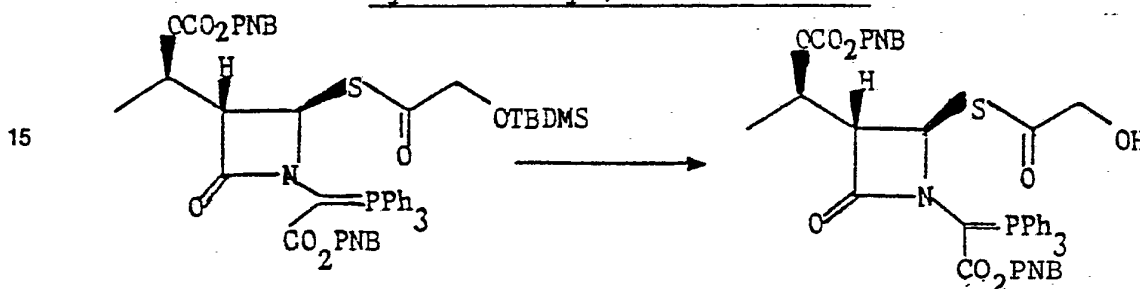
res med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 3:2. Der fås 0,26 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

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

10

Eksempel 20

4(R)-Hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on



En opløsning af 0,26 g 4(R)-tert.butylidimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on og 0,07 ml eddikesyre i 2 ml vandfri tetrahydrofuran behandles med en opløsning af 0,18 g tetrabutylammoniumfluorid i 2 ml tetrahydrofuran. Efter omrøring ved stuetemperatur i en time fortyndes blandingen med ethylacetat, vaskes med vand, derefter mættet NaHCO₃-opløsning og igen med vand.

Efter tørring og afdampning af opløsningsmidlet renses remanensen ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi, idet der elueres med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 1:3. Der fås 0,13 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃CH), 4,2 (m, 2H, CH₂OH), 4,9 (m, 1H, CH₃CH), 5,25 (m, 5H, to CH₂Ph, H-5), 7,55 (s, 15H, P(Ph)₃), 7,6-8,4 (m, 8H, to PhNO₂).

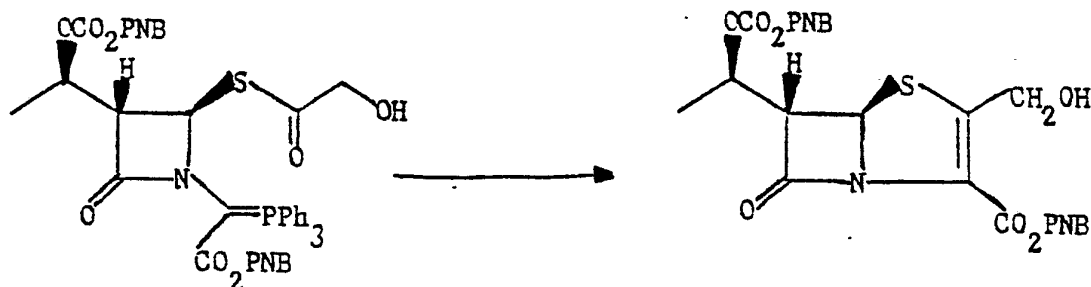
35

0

Eksempel 21

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

5



10

En opløsning af 0,13 g 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-
-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyl-
oxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on
i 10 ml xylene holdes i en time under nitrogenatmosfære ved
15 tilbagesvaling. Ved afdampning af opløsningsmidlet og rens-
ning ved hjælp af præparativ TLC (silicagel) fås 50 mg af
den i overskriften nævnte forbindelse.

$[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl_3).

PMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,51 (d, $j = 6,5$, 3H, CH_3CH),
20 3,55 (bred s, 1H, OH), 3,97 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H, H-6),
4,68 (s, 2H, CH_2OH), 5,19 (dq, $J = 6,5, 8,0$ Hz, 1H, CHCH_3),
5,25-5,45 (m, 4H, to CH_2Ph), 5,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-5),
7,4-8,5 (m, 8H, to PhNO_2).

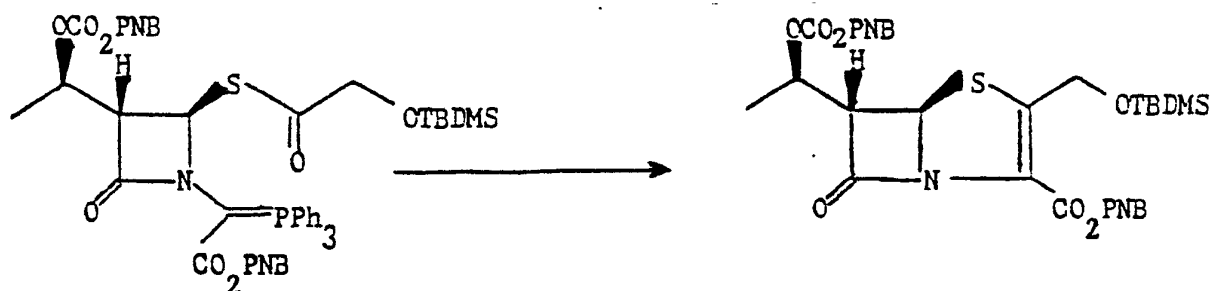
Massespektrum (F.D.) m/e 559.

25 UV: λ_{max} (CH_2Cl_2): 269 nm (ϵ 17000), 323 (6800).
IR (CH_2Cl_2) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 1795, 1755, 1710.

Eksempel 22

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-tert.butylidimethylsilyloxymethyl-6(S)-
30 -[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

35



0

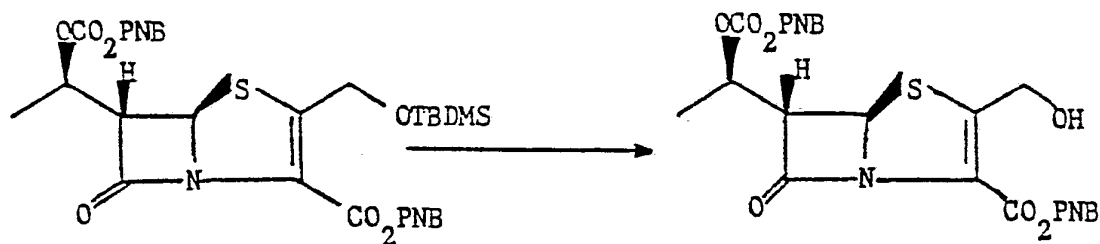
En opløsning af 0,15 g 4(R)-tert.butylidimethylsilyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on i 15 ml xylen omrøres en time under nitrogenatmosfære ved tilbagesvalingstemperatur. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen renses ved præparativ TLC (silicagel), hvorved der fås 70 mg af den i overskriften nævnte forbindelse.

10

Eksempel 23

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

15



20

70 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-tert.butylidimethylsilyloxyethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat opløses i 1 ml vandfri tetrahydrofuran. Der tilsættes 0,025 ml eddikesyre og en opløsning af 68 mg tetrabutylammoniumfluorid i 0,5 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres en time ved stuetemperatur, fortyndes med ethylacetat, vaskes med vand, derefter mættet NaHCO₃-opløsning og til sidst med vand. Efter afdampning af opløsningsmidlet renses remanensen ved hjælp af præparativ TLC på silicagel, idet der elueres med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 3:7. Der fås 30 mg af den i overskriften nævnte forbindelse. Materialet er identisk med det i eksempel 21 fremstillede (IR- og NMR-spektre).

30

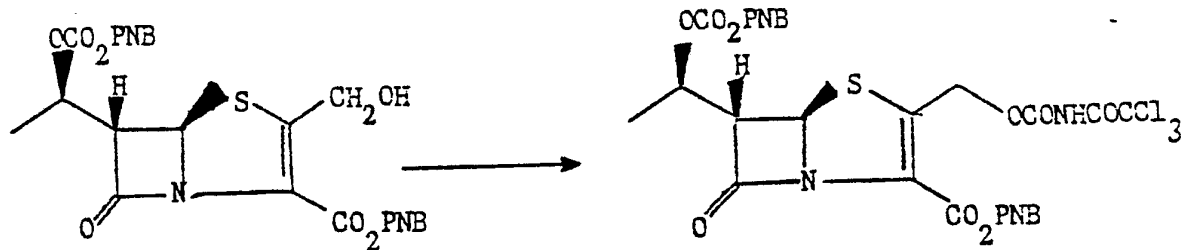
35

0

Eksempel 24

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-(N-trichloracetylcarbamoyloxymethyl)-6(S)-
-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

5



10

Til en opløsning af 50 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-hydroxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat i 1 ml rensat acetone og afkølet til 0°C tildryppes: en opløsning af 0,06 ml trichloracetylisocyanat i 1 ml rensat acetone. Efter 20 minutter giver afdampning af opløsningsmidlet 100 mg af den i overskriften nævnte rå forbindelse.

15

20

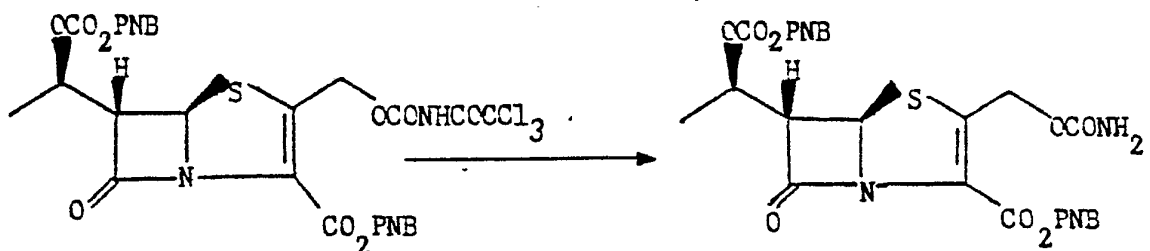
PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH₃CH), 4,00 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6), 5,1-5,9 (m, 8H, H-5, CHO, to CH₂Ph, CH₂OCO), 7,5-8,4 (m, 8H, to PhNO₂), 8,90 (bred s, 1H, NH).

Eksempel 25

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-carboamoyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat

25

30



35

100 mg rå p-nitrobenzyl-(5R)-2-(N-trichloroacetylcarbamoyloxymethyl)-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat opløses i 4 ml methanol. Der tilsettes 40-64 μm silicagel, og blandingen omrøres i tre ti-

0 mer ved stuetemperatur og filtreres. Derefter vaskes der med
 acetone. Efter afdampning af opløsningsmidlet fra filtratet
 renses remanensen ved hjælp af præparativ TLC på silicagel,
 idet der elueres med cyclohexan/ethylacetat i forholdet 3:7.
 5 Der fås 33 mg af den i overskriften nævnte forbindelse.

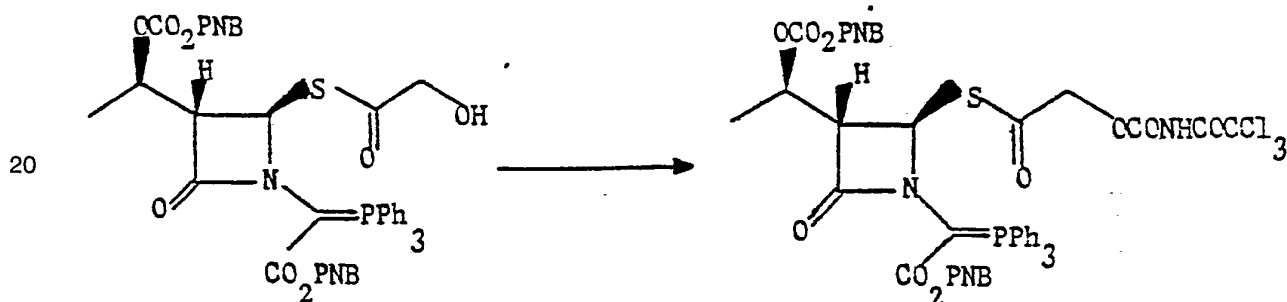
$[\alpha]^{20} = +50^{\circ}$ (c = 2,4, acetone).

PMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H,
 CH₃CH), 3,95 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6), 4,85 (bred s,
 2H, NH₂), 5,1-5,5 (m, 7H, CHCH₃, to CH_αPh, CH₂OCO), 5,64 (d,
 10 J = 2,0 Hz, 1H, H-5), 7,4-8,5 (m, 8H, to PhNO₂).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 1795, 1750, 1710.

Eksempel 26

15 4(R)-(N-Trichloracetylcarbamoxyloxyacetylthio)-3(S)-[1(R)-p-
-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbo-
nyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on



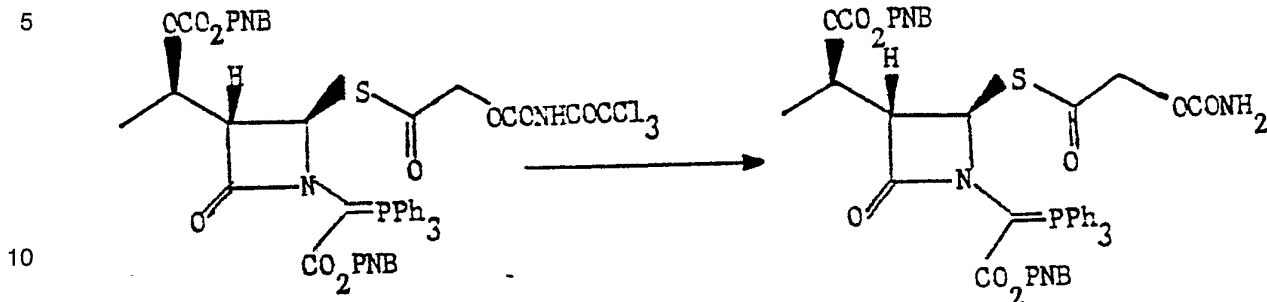
25 120 mg 4(R)-hydroxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitro-
 benzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-
 -triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on opløses i 2
 ml rensed acetone og afkøles til 0°C. Der tildryppes en op-
 løsning af 0,1 ml trichloracetylisocyanat i 2 ml rensed ace-
 30 tone, og blandingen omrøres i en halv time.

Afdampning af opløsningsmidlet giver 180 mg af den
 i overskriften nævnte rå forbindelse.

0

Eksempel 27

4(R)-Carbamoyloxyacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on



15

En blanding af 180 mg rå 4(R)-(N-trichloracetylcarbamoyloxyacetylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonylidenmethyl)-azetidin-2-on i 8 ml methanol og silicagel (40-63 μ m) omrøres i 4 timer ved stuetemperatur. Blandingen filtreres, vaskes med acetone, og filtratet indampes. Rensning af re-

manensen ved hjælp af præparativ TLC på silicagel under anvendelse af cyclohexan/ethylacetat (1:4) som elueringsmiddel giver 70 mg af den i overskriften nævnte forbindelse.

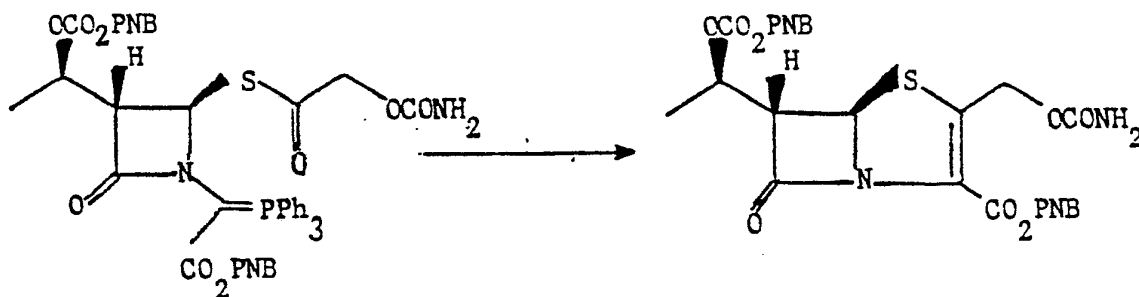
20

Eksempel 28

p-Nitrobenzyl-(5R)-2-carbamoyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penam-3-carboxylat

25

30



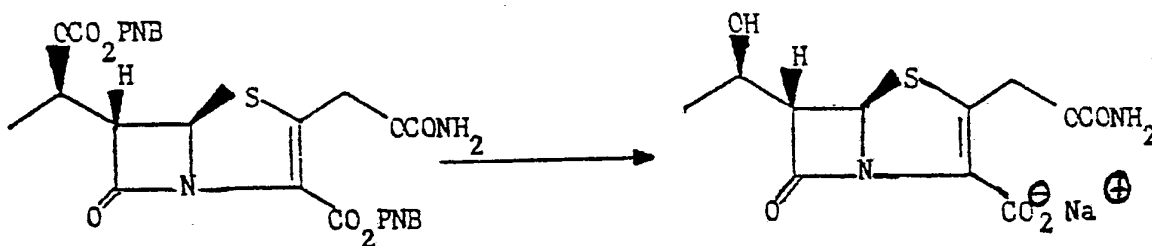
35

70 mg 4(R)-carbamoylacetylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-tri-phenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on i 8 ml xylen opvarmes i en time under nitrogenatmosfære ved tilbagesvalings-

temperatur. Efter afdampning af opløsningsmidlet giver rensning af remanensen ved hjælp af præparativ TLC på silicagel 30 mg af den i overskriften nævnte forbindelse, der er identisk med den i eksempel 25 fremstillede (IR- og NMR-spektre).

Eksempel 29

Natrium-(5R)-2-carbamoyloxymethyl-6(S)-[1(R)-hydroxyethyl]-2-penem-3-carboxylat



30 mg p-nitrobenzyl-(5R)-2-carbamoyloxymethyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl]-2-penem-3-carboxylat opløses i 3 ml ethylacetat. Der tilsættes 2 ml vand, 4,2 mg NaHCO_3 og 45 mg 5% 's palladium på aktivt kul, og blandingen underkastes hydrogenering ved stuetemperatur i 2 timer. Efter filtrering gennem kieselgur vaskes den vandige fase med en lille smule koldt ethylacetat, filtreres gennem Waters "Sep-Pak" C_{18} -patroner og frysetørres. Remanensen renses ved hjælp af omvendt-fase-chromatografi på Waters "Sep-Pak" C_{18} -patroner, idet der elueres med vand. Der fås 8 mg af den i overskriften nævnte forbindelse.

UV: λ_{max} (H_2O): 259 nm (ϵ 3600), 308 (5400).

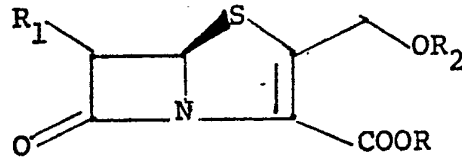
PMR (D_2O) δ (ppm): 1,31 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3CH), 3,91 (dd, $J = 1,5, 6,0$ Hz, 1H, H-6), 4,25 (m, 1H, CHOH), 5,02, 5,36 (to de, 2H, CH_2OCO), 5,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +143^\circ$ ($c = 0,97, \text{H}_2\text{O}$).

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive pene-
mer med den almene formel I

5



I

10

hvor R er hydrogen eller p-nitrobenzyl,

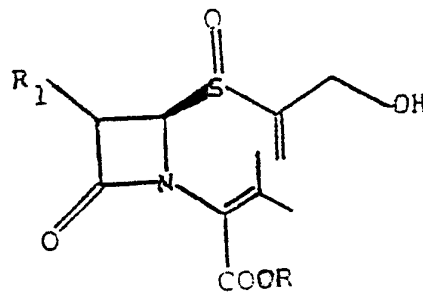
R₁ er 1-hydroxyethyl, hvis alkoholfunktion er fri eller beskyttet med p-nitrobenzyloxycarbonyl eller C₁₋₄-trialkylsilyl, og

15

R₂ er hydrogen, en beskyttet eller ubeskyttet carbamoylgruppe eller C₂₋₆-alkanoyl, eller

pharmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at hydroxygruppen i en forbindelse med formelen II

20

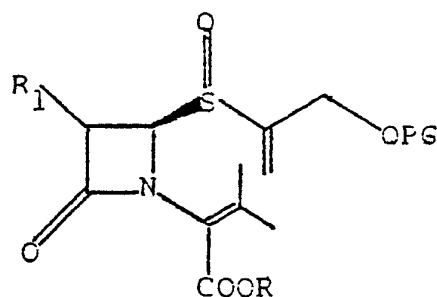


II

25

hvor R₁ og R har den ovenfor anførte betydning, beskyttes med en gruppe PG, som er en tri-C₁₋₄-alkylsilyl- eller C₁₋₄-alkyldiphenylsilylgruppe, den fremkomne forbindelse med formelen III

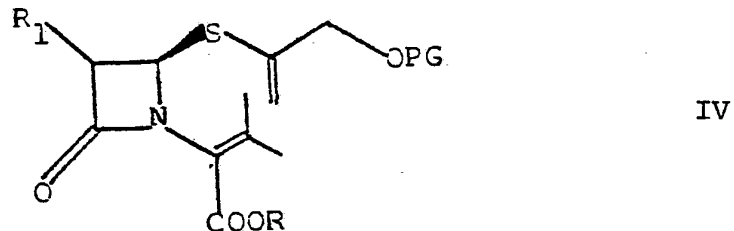
30



III

35

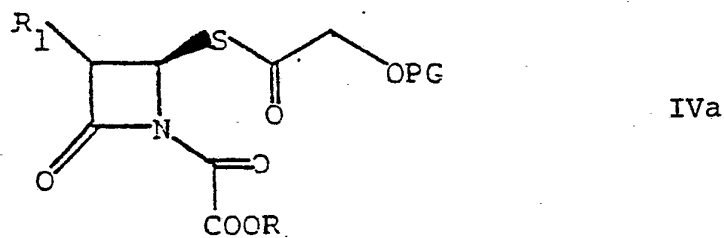
5 hvor R, R₁ og PG har den ovenfor anførte betydning, reduceres med phosphortribromid, den fremkomne forbindelse med formlen IV



10

10 hvor R, R₁ og PG har den ovenfor anførte betydning, ozonolyseres i et opløsningsmiddel ved en temperatur på -80 til -50°C, den fremkomne forbindelse med formlen IVa

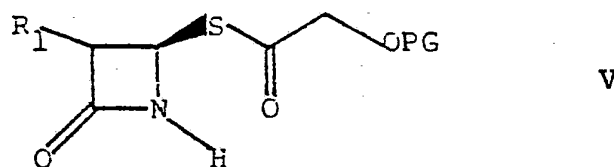
15



20

20 hvor R, R₁ og PG har den ovenfor anførte betydning, methanolyseres, den fremkomne forbindelse med formlen V

25



30

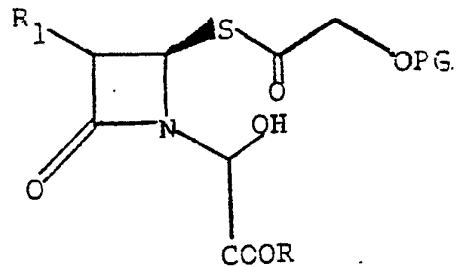
30 hvor R₁ og PG har den ovenfor anførte betydning, kondenseres med en forbindelse med den almene formel

35



hvor R har den ovenfor anførte betydning,
den fremkomne forbindelse med formlen X

5

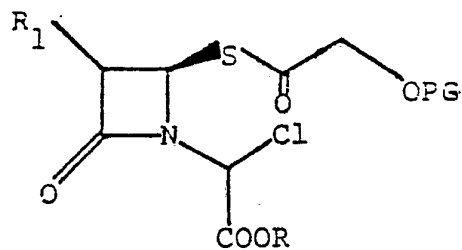


X

10

hvor R, R₁ og PG har den ovenfor anførte betydning, chlo-
reres,
den fremkomne forbindelse med formlen XI

15

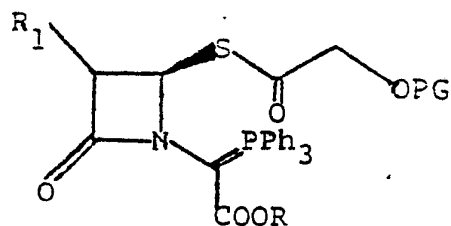


XI

20

hvor R₁, R og PG har den ovenfor anførte betydning, omsættes
med triphenylphosphin,
og den fremkomne forbindelse med formlen XII

25



XII

30

hvor R, R₁ og PG har den ovenfor anførte betydning, omdannes
til en forbindelse med formlen I ved:

35

(a) ringslutning ved opvarmning under nitrogenatmosfære ved en temperatur på 80-150°C i et indifferent opløsningsmiddel,

5 (b) fjernelse af gruppen PG,

(c) indføring af gruppen R₂,

10 (d) fjernelse af eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper,

(e) omdannelse af en fri base til et salt, i den anførte rækkefølge (a)-(e), eller således at trin (a) foretages efter trin (b) eller efter trin (c), medens trin (c) 15 kun kommer på tale, når R₂ i den ønskede forbindelse er forskellig fra et hydrogenatom, og trin (e) kun kommer på tale, når den ønskede forbindelse er et salt og R₁ er et hydrogenatom.

20