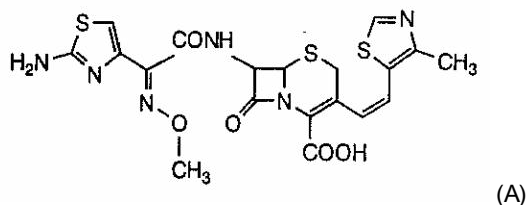


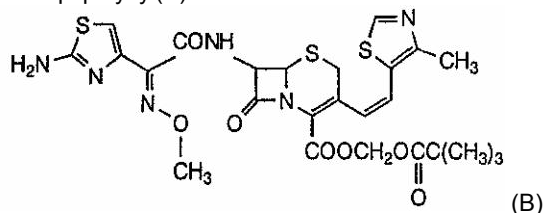
Даний винахід стосується нового способу селективного продукування з високим виходом Z-ізомеру (цис-ізомеру) цефалоспоринового антибіотика, що має 2-(4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-іл)вінілну групу в якості 3-замісника, або Z-ізомеру (цис-ізомеру) такої 7-аміно-3-[2-(4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти чи її заміщеної похідної, що може використовуватись в якості проміжного продукту у синтезі зазначеного цефалоспоринового антибіотика. Цей винахід також стосується нового способу ефективного та нескладного продукування високочистого Z-ізомеру (цис-ізомеру) 7-[2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-алкоксі-міноацетамідо]-3-[2-(4-заміщеної або незаміщеної-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти, або 7-аміно-3-[2-(4-заміщеної чи незаміщеної-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти, або її захищеної похідної.

Японська патентна публікація № Hei 3-64503 (Патент Японії №1698887), Патент США №4,839,350 або опис Європейського патенту №0175610 розкриває 7-[2-метоксіміно-2-(2-аміно-тіазол-4-іл)ацетамідо]-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонову кислоту (син-ізомер, цис-ізомер) поданої нижче формули (A)



Ця сполука є відмінним цефалоспориновим антибіотиком, який має назву "Цефдиторен". Дуже добра антибактеріальна активність Цефдиторену проти грам-негативних бактерій зумовлена тим фактом, що сполука Цефдиторену має Z-конфігурацію, таку що цефемове кільце та 4-метилтіазол-5-ільна група Цефдиторену з'єднані у цис-конфігурації з вуглець-вуглець подвійним зв'язком 3-вінілової групи молекули Цефдиторену.

7-[2-Метоксіміно-2-(2-амінотіазол-4-іл)ацетамідо]-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти півалоїлоксиметиловий ефір (син-ізомер, цис-ізомер), який одержують шляхом естерифікації 4-карбоксильної групи зазначеної вище сполуки Цефдиторену півалоїлоксиметиловою групою, має подану нижче формулу (B)

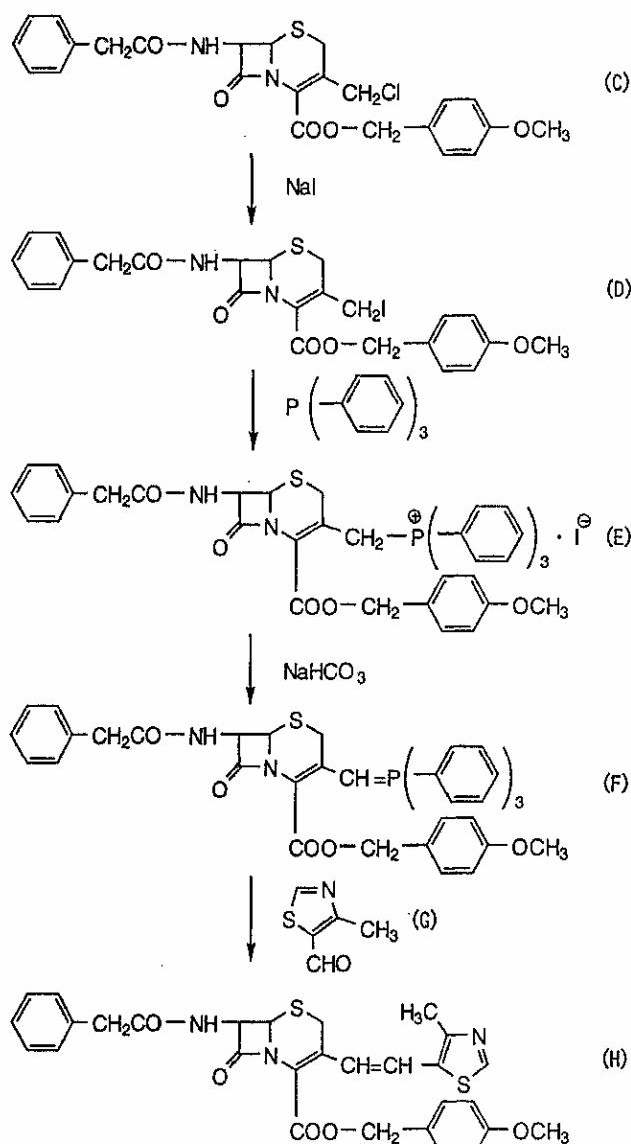


і є пролінами, відомими під загальною назвою "Цефдиторен півоксил" (див. "Merck Index" 12th Edition, Page 317). У випадку 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринових антибіотиків загальновідомо, що Z-ізомер (цис-ізомер) є кращим від E-ізомеру (транс-ізомеру) з огляду на різні властивості цих антибіотиків.

Зазначені вище 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринові антибіотики, включаючи Цефдиторен, або проміжні продукти, які можна використовувати у синтезі названих антибіотиків, можна приготувати у різні способи. Одним з способів, підхожих для продукування цих антибіотиків, є відомий метод, де використовується реакція Вітига. Такий спосіб приготування 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринових антибіотиків або проміжних продуктів для їх синтезу, що включає використання реакції Вітига, розкрито, наприклад, у першій публікації японської патентної заявки KOKAI Hei-3-264590 або відповідному Патенті США №5,233,035 чи публікації європейської патентної заявки №0175610A2; "Journal of Antibiotics" XLIII, No.8, pages 1047-1050 (1990), "Chem. Pharm. Bull." Vol.39, No.9, pages 2433-2436 (1991), та міжнародній публікації №W095/09171 (опублікований 6 квітня 1995р.) заявки РСТ №PCT/JP94/01618 або описі відповідної публікації європейської патентної заявки №0734965A1. В результаті проведення етапу реакції Вітига у способах попереднього рівня техніки одержували продукт реакції, який завжди був у вигляді суміші Z-ізомеру та E-ізомеру одержаної сполуки.

Наприклад, зазначені вище "Journal of Antibiotics" XLIII, No.8, pages 1047-1050 та "Chem. Pharm. Bull." Vol.39, No.9, pages 2433-2436 розкривають спосіб приготування 4-метоксибензилового ефіру 7-β-фенілацетамідо-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти, що може застосовуватись для синтезу названої вище 7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксіміно-ацетамідо]-3-(Z)-(4-метилтіазол-5-іл)вініл-3-цефем-4-карбонової кислоти. У цьому способі здійснюють етапи обробки п-метоксибензилового ефіру 7-β-фенілацетамідо-3-хлорметил-3-цефем-4-карбонової кислоти йодидом натрію в ацетоні з одержанням відповідної 3-йодметилової похідної; обробки цієї похідної трифенілфосфіном з одержанням відповідної трифенілфосфоній йодид похідної; та взаємодії названої трифенілфосфоній йодид похідної і 5-форміл-4-метилтіазолу шляхом проведення реакції Вітига при кімнатній температурі у гетерогенному реакційному середовищі, що складається з дихлорметану (тобто метиленхлориду) та води у присутності гідрокарбонату натрію, і в результаті одержують 4-метоксибензиловий ефір 7-β-фенілацетамідо-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти.

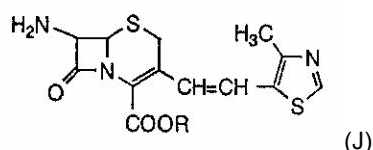
Зазначений вище спосіб може бути подано у вигляді наведеної нижче схеми реакцій:



В описаному вище способі одержують проміжний продукт - 4-метоксибензиловий ефір 7-β-фенілацетамідо-3-[(трифенілфос-фораніліден)метил]-3-цефем-4-карбонової кислоти наведеної вище формули (F), який потім взаємодіє з 5-форміл-4-метилтіазолом шляхом реакції Вітіга з одержанням 4-метоксибензинового ефіру 7-β-фенілацетамідо-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти формули (H). Продукт реакції формули (H) описується у зазначеній вище літературі, як такий, що одержується у вигляді суміші Z-ізомеру (цис-ізомеру) та E-ізомеру (транс-ізомеру) сполуки (H) у співвідношенні 4,7:1.

У вищезазначеному джерелі "Journal of Antibiotics" зазначається, що перемішані Z- та E-ізомери сполуки формули (H) важко розділити навіть при використанні техніки колонкової хроматографії. Крім того, у названій літературі ще розкривається, що Z-ізомер цільового продукту можна виділити лише із застосуванням способу, який включає вилучення 7-фенілацетильної групи з сполуки формули (H) шляхом зняття захисту, конденсацію у 7-положенні продукту із знятим захистом з 2-(2-третиламінотіазол-4-іл)-2-метоксіміно-оцтовою кислотою, піддавання одержуваного продукту конденсації реакції зняття захисту, а потім піддавання одержаного продукту зняття захисту колонковій хроматографії з неіонною пористою смолою і після цього піддавання очищеного у такий спосіб продукту дробній кристалізації. Таким чином, вихід бажаного Z-ізомеру неминуче виявлявся дуже низьким.

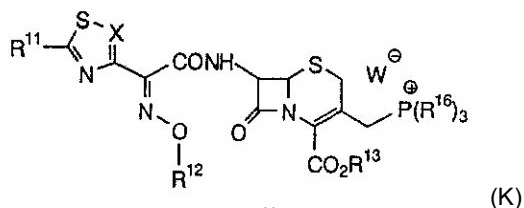
Далі, перша публікація японської патентної заявки KOKAI Hei-7-188250, або відповідний Патент США №5,616,703, або опис європейської патентної заявки №658558A1 розкриває, що продукт реакції, який містить 7-аміно-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонову кислоту або її похідну, що має формулу (J)



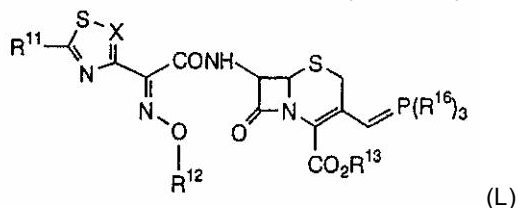
де R є захисною групою силільного типу або атомом водню, і одержується шляхом реакції Вітіга, являє собою суміш Z-ізомеру та E-ізомеру. Опис першої публікації японської патентної заявки KOKAI Hei-7-188250 також розкриває спосіб виділення Z-ізомеру, який включає перетворення Z/E суміші 7-аміно-3-[2-(4-

метилтіазол-5-іл)вініл]3-цефем-4-карбонової кислоти на відповідну сіль аміну та піддавання одержаної у такий спосіб солі аміну рекристалізації. Зазначена публікація також розкриває, що при хроматографуванні названої Z/E суміші можна одержати Z-ізомер, який відділено від E-ізомеру з нижчою активністю наскільки це можливо.

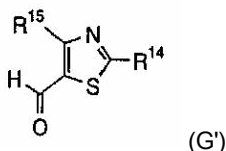
Окрім цього, вище зазначена Міжнародна публікація PCT №W095/09171 розкриває спосіб, який включає етапи обробки фосфонігалогенідної сполуки, поданої формулою (K)



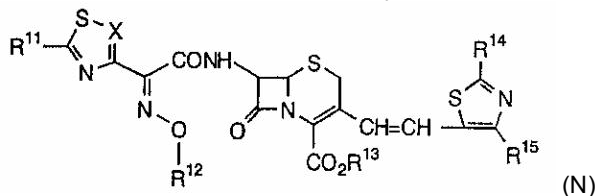
де X є CH або N, R¹¹ є аміно групою або захищеною зміною групою, R¹² є атомом водню або гідроксिमіно-захисною групою, R¹³ є атомом водню, солеутворюючим катіоном або карбоксил-захисною групою, R¹⁶ є арильною групою, наприклад, фенольною групою, і W є атомом галогену, основою, такою як гідрокарбонат натрію, в ацетоні, тетрагідрофурані, метиленхлориді або воді при кімнатній температурі з одержанням триарил фосфо-раніліденової сполуки формули (L)



де R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁶ мають ті ж самі значення, як визначено вище, потім взаємодії сполуки формули (L) з 4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-карбальдегідом формули (G')



де R¹⁴ є атомом водню, R¹⁵ є атомом водню, групою нижчого алкілу, групою гало-нижчий алкіл або атомом галогену, шляхом проведення реакції Вітіга при кімнатній температурі або при охолодженні в метиленхлориді, метиленхлориді-воді, тетрагідрофурані або діоксані з одержанням 3-вініл-цефемової сполуки формули (N)



де R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і R¹⁵ мають ті ж самі значення, як визначено вище. У цьому способі відповідно до попереднього рівня техніки одержуваний продукт реакції, який містить 3-вініл-цефемову сполуку формули (N), що її одержано взаємодією фосфораніліденової сполуки формули (L) з альдегідною сполукою формули (G') шляхом проведення реакції Вітіга, мав також форму суміші Z-ізомеру (цис-ізомеру) та E-ізомеру (транс-ізомеру) сполуки (N). Щоб виділити і одержати бажаний Z-ізомер з 3-вініл-цефемової сполуки формули (N), в описаному вище процесі було необхідно, щоб реакційний розчин, одержаний на етапі реакції Вітіга, було спочатку промито водним розчином хлориду натрію, після цього висушено над безводним сульфатом магнію і потім концентровано за пониженого тиску, після чого зазначений концентрований залишок мав далі очищатись шляхом хроматографії з метою відділення Z-ізомеру від E-ізомеру. Таким чином, у цьому способі попереднього рівня техніки вихід бажаного Z-ізомеру 3-вініл-цефемової сполуки формули (N) був також не достатньо високим. У попередньому рівні техніки в способах продукування 3-вініл-цефемової сполуки, які передбачали використання реакції Вітіга, не було виявлено жодного прецеденту, коли нижчий спирт застосовувався би в реакційному середовищі для проведення реакції Вітіга.

Отже, коли було здійснено спосіб продукування цефалоспоринової сполуки, що має 3-[2-(4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-іл)вінілову групу, який включає взаємодію такої 7-[2-(2-амінотіазол-4-іл) 2-алкоксиміноацетамідол]-[3-(три-заміщений-фосфораніліден) метил]-3-цефем-4-карбонової кислоти чи її складного ефіру, як описуються сполукою формули (L) вище, або 7-аміно-або 7-N-захисний аміно-3-[(три-заміщений-фосфораніліден)метил]-3-цефем-4-карбонової кислоти чи її складного ефіру з 4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-карбальдегідом формули (G') шляхом проведення реакції Вітіга, виявилась необхідність у такому новому способі продукування 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринових сполук, який би давав змогу селективно продукувати бажаний Z-ізомер (цис-ізомер) 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринових сполук у значно більшій кількості порівняно з небажаним E-ізомером (транс-ізомером) 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринових сполук.

Було виявлено необхідність у такому новому способі одержання 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринів, який би давав змогу одержувати бажаний Z-ізомер з кінцевого цефалоспорино-вого продукту з високим виходом і високим ступенем чистоти безпосередньо з реакційного розчину після проведення реакції Вітіга, без необхідності у подальшому етапі певної очистки для відділення бажаного Z-ізомеру від E-ізомеру, що

утворюється.

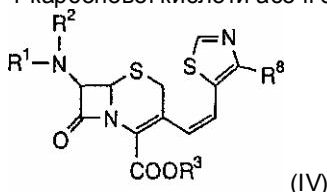
Докладний опис винаходу

Отже, у попередньому рівні техніки способи продукування 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспорину, які включають проведення реакції Вітига, мають такі різноманітні недоліки, що селективність продукування Z-ізомеру виявляється гіршою порівняно з E-ізомером, відділення Z-ізомеру від E-ізомеру вимагає додаткових і складних операцій, і дійсний вихід Z-ізомеру є незадовільно низьким.

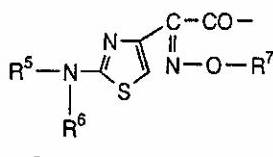
Крім того, у практиці зазначених вище способів попереднього рівня техніки застосовувалась звичайна процедура, яка полягала в тому, що етап реакції Вітига проводився з використанням (практично у всіх випадках) метиленхлориду або метиленхлориду-води в якості реакційного середовища, а температура реакції дорівнювала кімнатній.

Винахідники провели широкі дослідження, щоб запропонувати такий новий спосіб продукування 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринів, який би не мав недоліків зазначених вище способів попереднього рівня техніки. Зокрема, винахідники вивчали реакційне середовище, температуру реакції та інші умови реакції, можливі для проведення реакції Вітига. В результаті цього, винахідники несподівано виявили, якщо в якості реакційного середовища для проведення реакції Вітига застосовувати змішаний розчинник, який складається з хлорованого вуглеводневого розчинника та нижчого спирту у певній пропорції (за об'ємом), та у той самий час використовувати температуру 5°C чи нижче, більш прийнятно 0°C ~ -50°C, в якості температури реакції, можна одержувати бажаний Z-ізомер 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринів у значно більшій пропорції порівняно з небажаним E-ізомером у реакційному розчині реакції Вітига, так що селективність продукування бажаного Z-ізомеру підвищується, а вихід Z-ізомеру збільшується. Грунтуючись на цих відкриттях, ми здійснили цей винахід.

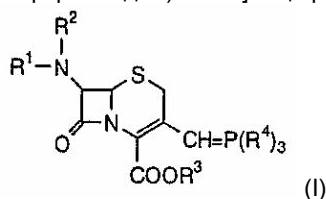
Отже, відповідно до першого аспекту даного винаходу забезпечується спосіб селективного продукування Z-ізомеру 7-N-незаміщений або заміщений-аміно-3-[2-(4-заміщений чи незаміщений-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти або її складного ефіру загальної формули (IV)



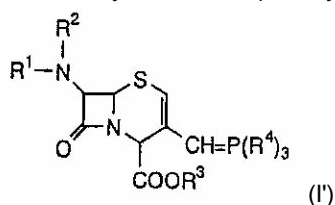
де R¹ означає атом водню або одновалентну аміно-захисну групу, або R¹ являє собою 2-(2-N-захиснений чи незахищений-амінотіазол-4-іл)-2-алкоксіаміноацетильну групу, що має формулу (II)



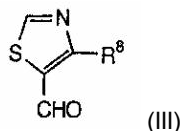
де R⁵ є атомом водню або одновалентною аміно-захисною групою, і R⁶ є атомом водню, або R⁵ і R⁶, взяті разом, означають двовалентну аміно-захисну групу, та R⁷ є алкільною групою з 1~4 атомами вуглецю, і де R² означає атом водню, або R¹ та R², взяті разом, означають двовалентну аміно-захисну групу, і R³ означає атом водню, півалоїлоксиметильну групу або ефір-утворюючу групу в якості карбоксил-захисної групи, та R⁸ означає атом водню, алкільну групу з 1~4 атомами вуглецю, трифторметильну групу або хлорогрупу, який відрізняється тим, що включає реакцію 7-N-незаміщений або заміщений-аміно-3-[(три-заміщений-фосфораніліден)метил]-3-цефем-4-карбонової кислоти або її складного ефіру загальної формули (I)



де кожен з R¹, R² і R³ має те ж саме значення, як визначено вище, і R⁴ означає алкільну групу з 1~6 атомами вуглецю або арильну групу, або сполуки загальної формули (I')



де кожен з R¹, R², R³ і R⁴ має те ж саме значення, як наведено вище, з 4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-карбальдегідом формули (III)

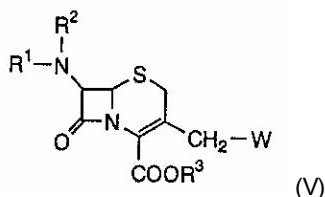


де R⁸ має те ж саме значення, як наведено вище, у змішаному розчиннику, що складається з одного чи

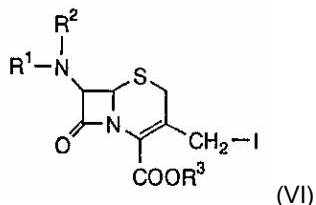
кількох хлорованих вуглеводневих розчинників та одного чи кількох нижчих спиртів, змішаних у пропорції (за об'ємом) в діапазоні від 1:3 до 1:0,25, при температурі від +5°C до -50°C.

Спосіб згідно з першим аспектом даного винаходу відрізняється від зазначених вище способів попереднього рівня техніки для продукування 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринів із застосуванням реакції Вітига тим, що у способі винаходу в якості реакційного середовища використовується змішаний розчинник, який являє собою суміш хлорованого(их) вуглеводневого(их) розчинника(ків) з нижчим(ий) спиртом(ами) у певному співвідношенні, і тим, що у способі винаходу в якості температури реакції використовується температура 5 °C або нижче. Проте, спосіб даного винаходу істотно не відрізняється від способів попереднього рівня техніки у тому, що стосується процедур реакції та умов реакції. Незважаючи на такі невеликі відмінності порівняно з способами попереднього рівня техніки, спосіб цього винаходу може забезпечувати продукування бажаного Z-ізомеру цефемових сполук формули (IV) при більшій селективності та з більшим виходом, ніж E-ізомеру. Це є досить несподіваним.

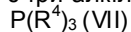
Сполуку загальної формули (I), яка використовується як вихідний матеріал у способі відповідно до першого аспекту цього винаходу, можна приготувати у спосіб, що включає етапи: (i) обробки 3-галометил-3-цефемової сполуки загальної формули (V)



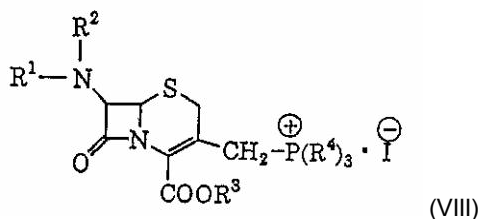
де кожен з R¹, R² та R³ має те ж саме значення, як наведене вище, і W є атомом хлору або атомом бром, йодидом натрію або йодидом калію у реакційному середовищі, наприклад, ацетоні чи змішаному розчиннику, що являє собою суміш метиленхлориду чи хлороформу з водою, при кімнатній температурі з одержанням сполуки 3-йодметил-3-цефему загальної формули (VI)



де кожен з R¹, R² і R³ має те ж саме значення, як визначено вище; (ii) проведення реакції сполуки формули (VI) з три-алкілфосфіном або три-арилфосфіном формули (VII)



де R⁴ є алкільною групою з 1~6 атомами вуглецю, більш прийнятне, алкільною групою з нерозгалуженим ланцюгом, або арильною групою, більш прийнятне фенільною групою або (C₁~C₄)алкіл-заміщеною фенільною групою, в реакційному середовищі тієї ж самої природи, як в описаному вище етапі (i), при кімнатній температурі з одержанням три-алкіл (або арил)фосфоній-метил сполуки загальної формули (VIII)



де кожен з R¹, R², R³ і R⁴ має те ж саме значення, як наведене вище; та (iii) взаємодії фосфоній-метил сполуки формули (VIII) з водним розчином основи, такої як гідрокарбонат натрію або гідроксид натрію, в реакційному середовищі, що складається з, наприклад, метиленхлориду або хлороформу-води, при кімнатній температурі або при охолодженні з одержанням три-алкіл (або арил) фосфораніліден сполуки загальної формули (I), яку подано вище. В якості вихідної сполуки замість сполуки загальної формули (I) вище можна використовувати сполуку загальної формули (I'). У способі винаходу зручно безпосередньо використовувати реакційний розчин, який одержано на етапі (iii) вище і який містить сполуку загальної формули (I), так що спосіб даного винаходу являтиме собою процес "в одній посудині", що не вимагає виділення сполуки загальної формули (I) з реакційного розчину зазначеного етапу (iii) одержання сполуки (I).

У сполуці загальної формули (I) або (I'), що використовується в якості вихідної сполуки, на одновалентну аміно-захисну групу, яку може представляти R¹ і (або) R⁵, не накладається особливих обмежень, якщо тільки вона є такою аміно-захисною групою, що звичайно використовується у синтезі пеніцилінових та цефалоспоринових сполук.

Як приклади зазначених одновалентних аміно-захисних груп можна назвати такі: заміщена або незаміщена моно(або ди або три)-фенілакільна група, наприклад, бензильна група, бензгідрильна група, тритильна група; алканойльна група, наприклад, формильна група, ацетильна група; нижча алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна група; ароматична ацильна група, наприклад, бензоїльна група, толільна група; гетероциклічна карбонільна група, наприклад, тіазолілкарбонільна група, тетразолілкарбонільна група; алканойльна група, заміщена арильною або арилокси групою, наприклад, фенілацетильна група, феноксиацетильна група; арилалкоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна група; або алканойльна група, заміщена гетероциклічною групою, наприклад, імідазолілацетильна група,

тіазолілацетильна група; тощо. Фенілацетильна група є особливо прийнятною аміно-захисною групою. У випадках, коли R^1 та R^2 , або R^5 та R^6 , взяті разом, являють собою одну двовалентну аміно-захисну групу, приклади таких двовалентних аміно-захисних груп включають заміщену або незаміщену аракліденову групу, наприклад, бензиліденову групу, саліциліденову групу та тетра-гідропіраніліденову групу.

Крім того, у названих сполуках загальної формули (I) або (I'), де R^3 являє собою ефір-утворюючу групу в якості карбок-сил-захисної групи, на зазначену ефір-утворюючу групу не накладається ніяких особливих обмежень, якщо тільки вона є карбоксил-захисною групою, наявною в 3- чи 4-положенні пеніцилінів та цефалоспоринов в їх синтезі. Приклади таких ефір-утворюючих груп R^3 включають нижчу алкільну групу, наприклад, метильну групу, етильну групу, т-бутильну групу; нижчу алкенільну групу, наприклад, вінільну групу, алільну групу; нижчу алкоксіалкільну групу, наприклад, метоксиметильну групу, етоксиметильну групу; нижчу алкілтіоалкільну групу, наприклад, метилтіометильну групу, етилтіометильну групу; нижчу алканойлоксіалкільну групу, наприклад, ацетоксиметильну групу, бутиллоксиметильну групу; заміщену або незаміщену мо-но(або ди або три)-фенілалкільну групу, наприклад, бензильну групу, 4-метоксибензильну групу, бензгідрильну групу, трити-льну групу, тощо. 4-Метоксибензильна група є особливо прийнятною зазначеною карбоксил-захисною групою.

Далі, R^4 являє собою нижчу алкільну групу або арильну групу. Нижча алкільна група R^4 може бути алкільною групою з 1~6 атомами вуглецю, особливо метильною групою, етильною групою, пропільною групою, н- або т-бутильною групою. Особливо прийнятною є н-бутильна група. В якості арильної групи R^4 , особливо прийнятною є фенільна група.

Приклади хлорованих вуглеводневих розчинників, які є складовою змішаного розчинника, що використовується в якості реакційного середовища у способі відповідно до першого аспекту даного винаходу, включають монохлор-, дихлор- або трихлор- (C_1-C_2) алкан, більш прийнятне метиленхлорид (а саме, дихлорметан) або хлороформ, чи дихлоретан, або суміш двох чи більше з них.

Іншим компонентом змішаного розчинника, що використовується у способі відповідно до винаходу, є нижчий спирт. Таким нижчим спиртом може бути спирт з 1~6 атомами вуглецю, більш прийнятно метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол або т-бутанол, або суміш двох чи більше з них. Особливо прийнятним змішаним розчинником є суміш, що по суті складається з хлороформу та н-пропанолу.

У способі відповідно до цього винаходу в якості реакційного середовища використовується змішаний розчинник, який являє собою суміш хлорованого(их) вуглеводневого(их) розчинника(ів) з спиртовим(ий) розчинником(ами) у співвідношенні (за об'ємом) в діапазоні 1:3~1:0,25. Бажаним є використання такого змішаного розчинника, який являє собою суміш хлорованого вуглеводню з спиртом у співвідношенні, більш прийнятно, в діапазоні 1:1~1:0,28, ще більш прийнятне, 1:0,5~1:0,4. Якщо співвідношення хлорованого вуглеводню та спирту, присутніх в змішаному розчиннику, виходить за межі діапазону 1:3~1:0,25, кількість одержуваного Е-ізомеру збільшується, а кількість продукованого Z-ізомеру - зменшується. Застосовувана температура реакції значно впливає на кількість одержуваного Z-ізомеру. У способі даного винаходу реакція проводиться при температурі в діапазоні +5°C~-50°C, особливо, 0°C~-50°C. Зокрема, якщо реакцію проводять при температурі в діапазоні -10°C~-30°C, кількість одержуваного Е-ізомеру значно зменшується, так що кількість продукованого Z-ізомеру може істотно покращуватись порівняно з Е-ізомером.

Добрі результати одержують, якщо спосіб згідно з першим аспектом даного винаходу здійснюється таким чином, що співвідношення (за об'ємом) хлорованого вуглеводневого розчинника і нижчого спирту у використовуваному змішаному розчиннику встановлюють в діапазоні 1:1~1:0,28, більш прийнятне в діапазоні 1:0,5~1:0,4, а реакцію сполуки формули (I) (або I') з сполукою формули (III) проводять при температурі в діапазоні -10°C~-30°C, більш прийнятне -18°C~-23°C. Крім того, було отримано такий результат, що кількість одержаного Z-ізомеру значно збільшилась порівняно з Е-ізомером, коли спосіб відповідно до першого аспекту цього винаходу здійснюється так, що реакція проходить в змішаному розчиннику, який складається з хлороформу або дихлорметану і н-пропанолу в співвідношенні (за об'ємом) у діапазоні 1:0,25~1:0,4, при температурі в діапазоні -18°C~-23°C.

Спосіб відповідно до першого аспекту даного винаходу можна зручно здійснювати шляхом розчинення сполуки формули (I) або (I') у змішаному розчиннику, що використовується; охолодження одержаного розчину до потрібної температури реакції; додання до охолодженого розчину карбальдегіду формули (III) в стехіометричній кількості або в надлишку чи значному надлишку; перемішування одержаної реакційної суміші, підтримуючи температуру реакційної суміші на потрібно низькому рівні, та даючи реакції йти протягом 12~20 годин.

По закінченні реакції одержаний реакційний розчин промивають водним розчином піросульфату калію, що додається у міру необхідності, щоб вилучити залишкову альдегідну сполуку. Крім того, якщо карбальдегідна сполука формули (III) випадково прореагувала з аміногрупою сполуки формули (I) з утворенням основи Шифа, більш прийнятним буде додати етаноловий розчин реактиву Жерара до реакційного розчину, щоб розщепити основу Шифа.

Реакційний розчин, що його було піддано попередній обробці, як зазначено вище, потім промивають водним розчином хлориду натрію і концентрують шляхом випарювання розчинника за пониженого тиску або при атмосферному тиску. До одержаного концентрованого розчину або твердого залишку додають метанол, етилацетат або бутилацетат, і одержаній суміші дають стояти певний час, щоб бажаний Z-ізомер випав в осад внаслідок кристалізації. У цей час присутність малої кількості або дуже малої кількості Е-ізомеру, що є побічним продуктом, не справляє ніякого негативного впливу на кристалізацію Z-ізомеру. Отже, одержані у такий спосіб кристали Z-ізомеру мають високу чистоту. Тому не треба проводити ніяких подальших етапів очистки для вилучення Е-ізомеру, таких як перекристалізація або хроматографія.

В якості ілюстрації способу відповідно до першого аспекту винаходу нами був проведений експеримент, в якому 7-фенілацетамід-3-[(трифеніл-фосфораніл-іден)метил]-3-цефем-4-карбонової кислоти 4-метоксибензиловий ефір, як приклад сполуки формули (I), розчинили у змішаному розчиннику, що являв собою суміш метиленхлориду і н-пропанолу у співвідношенні (за об'ємом) 1:0,4, потім до одержаного розчину

додали 4-метилтіазол-5-іл-5-карбальдегід, і провели взаємодію одержаної реакційної суміші при температурі реакції $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ протягом 14 годин при перемішуванні (див, наведений нижче Приклад 3). По закінченні реакції одержаний реакційний розчин піддали високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ), щоб визначити кількісне відношення Z-ізомеру до E-ізомеру 7-фенілацетамідо-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти 4-метоксибензилового ефіру, що утворились в реакційному розчині. Умови зазначеного визначення за допомогою ВЕРХ були такими:

Колонка: УМС А-312; Діаметр 6,0мм x Висота 150мм Рухомі фаза: 0,05М розчин фосфатного буферу-ацетонітрил (1:1)

Довжина хвилі детектуючого світла: 274нм Було виявлено, що величина відношення (Z:E) площі (Z) під піком абсорбції Z-ізомеру до площі (E) під піком абсорбції E-ізомеру, виміряна по одержаній хроматограмі, дорівнювала 45,4:1. Справжні проби кожного з Z-ізомеру та E-ізомеру приготували іншим шляхом і одержали дані ВЕРХ для цих зразків. При розгляданні одержаних таким чином даних ВЕРХ величину відношення (Z:E) - відношення площі (Z) до площі (E) - як визначено вище, оцінили у 45,1:1, а це означає, що вагове відношення Z-ізомеру до E-ізомеру, наявних у зазначеному вище реакційному розчині, одержаному в описаному вище експерименті, становило 94,6:5,4.

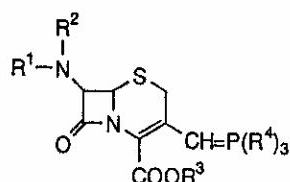
З метою порівняння описаний вище експеримент повторили, лише температуру реакції встановили в діапазоні $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ замість $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Одержаний реакційний розчин аналізували ВЕРХ у той самий спосіб, як описано вище. Розрахунок відношення (Z:E) площі (Z) під піком абсорбції Z-ізомеру до площі (E) під піком абсорбції E-ізомеру на основі числових даних, одержаних з хроматограми описаного порівняльного експерименту, показав, що кількість E-ізомеру, наявного в одержаному у порівняльному експерименті реакційному розчині, була значно більшою порівняно з кількістю присутнього там Z-ізомеру.

Хоча наведені експерименти є лише ілюстративними, подані вище результати можуть служити на підтримку того, що Z-ізомер можна вигідно продукувати селективно від E-ізомеру відповідно до способу першого аспекту винаходу.

До речі, якщо 3-вініл-3-цефемова сполука загальної формули (IV), одержана у спосіб відповідно до першого аспекту цього винаходу, має залишкову аміно-захисну групу або/і залишкову карбоксил-захисну групу, таку захисну групу може бути вилучено звичайними методами. Після одержання бажаного незахищеного продукту з реакційного розчину зазначеної вище реакції зняття захисту із застосуванням звичайних методів можна ще одержати Z-ізомер у вигляді незахищеного продукту з високим ступенем чистоти.

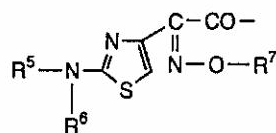
Винахідники продовжили свої дослідження і в результаті виявили, що, якщо спосіб першого аспекту цього винаходу здійснювати з метиленхлоридом або хлороформом в якості хлорованого вуглеводневого розчинника у змішаному розчиннику та з н-пропанолом в якості нижчого спирту, а також, якщо реакцію сполуки формули (I) з сполукою формули (III) проводити у такому змішаному розчиннику, який являє собою суміш зазначених двох розчинників у співвідношенні (за об'ємом) в діапазоні 1:1~1:0,28, і, особливо, при температурі в діапазоні $-10^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$, кількість Z-ізомеру продукту формули (IV), який одержують в реакційному розчині, значно збільшується порівняно з E-ізомером. Крім того, нам вдалося виявити, що при піддаванні одержаного реакційного розчину зазначеним нижче подальшим обробкам для одержання з нього Z-ізомеру, кристали Z-ізомеру збирають з високим ступенем чистоти і високим виходом.

Отже, відповідно до другого аспекту винаходу забезпечується спосіб продукування високочистого Z-ізомеру 7-N-незаміщений або заміщений-аміно-3-[2-(4-заміщений або неза-міщений-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонової кислоти чи її складного ефіру формули (IV) вище, який включає взаємодію 7-N-незаміщений або заміщений-аміно-3-[(три-заміщений фосфо-раніліден) метил]-3-цефем-4-карбонової кислоти або її складного ефіру загальної формули (I)



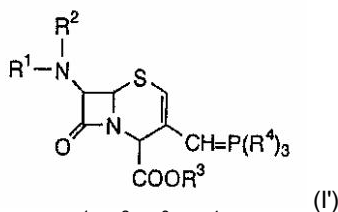
(I)

де R^1 означає атом водню або одновалентну аміно-захисну групу, або R^1 означає 2-(2-N-захиснений або незахищений-амінотіазол-4-іл)-2-алкоксіаміноацетильну групу формули (II)



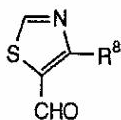
(II)

де R^5 є атомом водню або одновалентною аміно-захисною групою, і R^6 є атомом водню, або R^5 і R^6 , взяті разом, означають одну двовалентну аміно-захисну групу, та R^7 є алкільною групою з 1~4 атомами вуглецю, і де R^2 означає атом водню, або R^1 та R^2 , взяті разом, являють собою одну двовалентну аміно-захисну групу, та R^3 означає атом водню, півалоїлоксиметильну групу або ефір-утворюючу групу в якості карбоксил-захисної групи, і R^4 означає алкільну групу з 1~6 атомами вуглецю або арильну групу, або сполуки загальної формули (I')



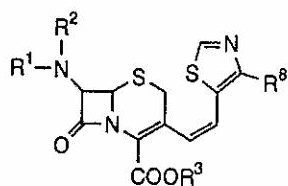
(I')

де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 мають ті ж саме значення, як наведено вище, з 4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-карбальдегідом формули (III)



(III)

де R^8 означає атом водню, алкільну групу з 1~4 атомами вуглецю, трифторметильну групу або хлорогрупу, в змішаному розчиннику, який являє собою суміш метиленхлориду, хлороформу або дихлоретану і н-пропанолу у співвідношенні (за об'ємом) в діапазоні від 1:1 до 1:0,28, при температурі в діапазоні -10°C до -30°C , з одержанням реакційного розчину, що містить Z-ізомер 7-Н-незаміщений або заміщений-аміно-3-[2-(4-заміщений або незаміщений-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-кар-бонової кислоти або її складного ефіру формули (IV)



(IV)

де R^1 , R^2 , R^3 і R^8 мають ті ж самі значення, як наведено вище, потім промивання зазначеного реакційного розчину водним розчином піросульфату калію, після цього, концентрування реакційного розчину, додання до одержаного концентрованого розчину метанолу або бутилацетату чи їх суміші з метою кристалізації Z-ізомеру сполуки формули (IV) з розчину.

У способі відповідно до другого аспекту даного винаходу реакція між вихідною сполукою формули (I) або (I') та карбальдегідною сполукою формули (III) може проводитись по суті так само, як і відповідна реакція способу згідно з першим аспектом винаходу. Крім того, у способі відповідно до другого аспекту даного винаходу кристали Z-ізомеру можуть бути одержані в результаті проведення етапу кристалізації Z-ізомеру з метанолу або бутилацетату, які додають до зазначеного концентрованого розчину, і отримані таким чином кристали Z-ізомеру містять лише дуже малу кількість E-ізомеру. Таким чином, одержаний у такий спосіб Z-ізомер має форму високочистих кристалів Z-ізомеру, і в більшості випадків не вимагає подальшого очищення.

Як видно з поданого вище, винахід є особливо корисним у приготуванні 3-(2-заміщений-вініл)-цефалоспоринових антибіотиків, а також в приготуванні проміжних продуктів для використання у синтезі зазначених цефалоспоринових антибіотиків.

Кращий спосіб здійснення винаходу

Наведені далі Приклади ілюструють цей винахід більш конкретно, але не обмежують його.

У поданих нижче Прикладах реакційний розчин, що містить Z-ізомер і E-ізомер сполуки формули (IV), що утворилися, або інші розчини піддавали ВЕРХ з метою оцінювання співвідношення між зазначеними Z- та E-ізомерами. Умови, які застосовували для ВЕРХ аналізу були такими самими, як і ті, що застосовувались у ВЕРХ, описаній вище, а саме:

Колонка: YMC A-312; Діаметр 6,0мм x Висота 150мм

Рухомі фаза: 0,05М розчин фосфатного буферу-ацетонітрил (1:1 за об'ємом)

Довжина хвилі детектуючого світла: 274nm

Приклад 1

(а) У гетерогенному реакційному середовищі, яке складається з хлороформу (30мл) і води (30мл), розчинили 4-метокси-бензил 7-(4-ацетиламінобензиліденіміно)-3-хлорметил-3-цефем-4-карбоксилат (5г), трифенілфосфін (2,7г) та йодид натрію (1,5г).

Одержану реакційну суміш піддали реакції при перемішуванні при температурі $32 \pm 1^{\circ}\text{C}$ протягом 2,5 годин. Хлороформний шар, що містить 4-метоксибензил 7-(4-ацетиламінобензиліденіміно)-3-трифенілфосфоній-метил-3-цефем-4-карбоксилат йодид, який утворився в результаті, відділили від одержаного реакційного розчину.

Відділений таким чином хлороформний шар охолоджували до $3 \pm 1^{\circ}\text{C}$, а потім додавали в нього холодний водний розчин NaOH (що містить 0,51г NaOH розчиненого у 30мл води). Одержаній суміші давали реагувати при приблизно 3°C протягом 30хвилин,

(б) Зазначений хлороформний шар, який містить 4-метокси-бензил 7-(4-ацетиламінобензиліденіміно)-3-[(трифеніл-фосфораніліден)метил]-3-цефем-4-карбоксилат, що утворився, відділили з одержаного реакційного розчину і потім висушили над сульфатом магнію.

Об'єм рідкої фази хлороформу у хлороформному шарі, який було висушено зазначеним способом, довели до 54 мл шляхом додання відповідної кількості хлороформу до висушеного хлороформного шару. Одержаний хлороформний розчин зазначеної 3-(трифеніл-фосфораніліден)метил-цефемової сполуки охолодили до $-25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, після чого додали 21,5мл н-пропанолу. Співвідношення (за об'ємом) хлороформу та н-пропанолу в

одержаному розчині становило 1:0,4.

До зазначеного розчину додали 4-метилтіазол-5-карбальдегід (9,3г), і одержаній реакційній суміші давали реагувати при перемішуванні протягом 14 годин, охолоджуючи її до $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Одержаний реакційний розчин промивали водним розчином піросульфату калію та водним розчином хлориду натрію при охолодженні льодом та потім концентрували. До одержаного концентрованого розчину додали метанол з метою здійснення кристалізації цільового продукту, і одержали кристали (2,51г; вихід 43,8%) 4-метоксибензил 7-(4-ацетил-амінобензиліде-німіно)-3-[2-(4-метил-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбокси-лату. Ці кристали розчинили в метиленхлориді-ацетонітрилі, і одержаний розчин аналізували ВЕРХ за тих самих умов, як зазначено вище. Таким чином спостерігали, що відношення площі під піком абсорбції Z-ізомеру до площі під піком абсорбції E-ізомеру дорівнювало 32,3:1. Виходячи з цього числового значення відношення площі (Z:E), дійшли висновку про те, що кількість E-ізомеру дуже мала порівняно з кількістю Z-ізомеру.

Нижче подані дані ^1H -ЯМР для вищезазначеної сполуки, одержаної у цьому Прикладі.

^1H -ЯМР: δ (CDCl_3)

2,18(3H, d, $J=7,0\text{Гц}$) 2,41(3H, s)

2,24(1H, d, $J=18,3\text{Гц}$)

3,49(1H, d, $J=18,3\text{Гц}$)

3,78(3H, s)

5,10(1H, d, $J=12,1\text{Гц}$)

5,15(1H, d, $J=12,1\text{Гц}$)

5,23(1H, d, $J=5,1\text{Гц}$)

5,41(1H, d, $J=5,1\text{Гц}$)

6,30(1H, d, $J=11,7\text{Гц}$)

6,54(1H, d, $J=11,7\text{Гц}$)

6,79~7,82(8H, m)

8,58(1H, s)

8,78(1H, s)

Приклад 2

(а) В якості вихідної сполуки використовували 4-метоксибензил 7-[(Z)-2-(2-третиламінотіазол-4-іл)-2-метокси-іміноацетамідо]-3-хлорметил-3-цефем-4-карбоксилат (2,6г). Цій сполуці давали реагувати з трифенілфосфіном та йодидом натрію так само, як в Прикладі 1(а). Одержаний продукт реакції обробляли холодним водним розчином NaOH у такий самий спосіб, як у Прикладі 1(а).

(б) Таким чином одержували хлороформний шар, який містить 4-метоксибензил 7-[(Z)-2-(2-третиламінотіазол-4-іл)-2-метокси-іміноацетамідо]-3-[(трифенілфосфораніліден)метил]-3-цефем-4-карбоксилат. Потім, зазначена 3-[(трифенілфосфораніліден)метил]-3-цефемова сполука взаємодіяла з 4-метилтіазол-5-карбальдегідом у змішаному розчиннику, який являв собою суміш хлороформу з н-пропанолом (1:0,4) при температурі в діапазоні $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ протягом 14 годин у той самий спосіб, як в Прикладі 1(б).

Таким чином, одержували кристали (2,30г; вихід: 80,8%) 4-метоксибензил 7-[(Z)-2-(2-третиламінотіазол-4-іл)-2-метокси-іміноацетамідо]-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбоксилату. Отриманий продукт піддавали ВЕРХ за тих самих умов, як описано вище. Результат ВЕРХ-аналізу показав, що відношення площі під піком абсорбції Z-ізомеру до площі під піком абсорбції E-ізомеру на хроматограмі одержаного вище продукту дорівнювало 21,3:1.

^1H -ЯМР: δ (CDCl_3)

2,42(3H, s)

2,24(1H, d, $J=18,7\text{Гц}$)

3,48(1H, d, $J=18,7\text{Гц}$)

3,80(3H, s)

4,07(3H, s)

5,09(1H, d, $J=12,0\text{Гц}$)

5,13(1H, d, $J=12,0\text{Гц}$)

5,98(1H, m)

6,29(1H, d, $J=11,7\text{Гц}$)

6,59(1H, d, $J=11,7\text{Гц}$)

6,81~7,71(19H, m)

8,58(1H, s)

Приклад 3

В якості вихідного матеріалу використовували 4-метокси-бензил 7-фенілацетамідо-3-хлорметил-3-цефем-4-карбоксилат (10,5г). Взаємодію цієї цефемової сполуки з названими реагентами і подальшу обробку продуктів реакції проводили так само, як в Прикладі 1(а) та (б). Таким чином одержали кристали (10,2г; вихід: 90,9%) 4-метоксибензил 7-фенілацетамідо-3-[2-(4-метил-тіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбоксилату.

Цей одержаний продукт аналізували ВЕРХ за тих самих умов вимірювання, як описано вище. В результаті було виявлено, що відношення площі під піком абсорбції Z-ізомеру до площі під піком абсорбції E-ізомеру на хроматограмі, одержаній для зазначеного продукту, дорівнювало 45,4:1. На основі цього числового значення розраховували, що вагове відношення Z-ізомеру до E-ізомеру, наявного у зазначеному продукті, становило 17,4:1, що відповідає числовому відношенню 94,6:5,4. З цього видно, що частка E-ізомеру в одержаному продукті є дуже малою порівняно з часткою Z-ізомеру.

^1H -ЯМР: δ (CDCl_3)

2,40(3H, s)

3,21(1H, d, $J=18\text{Гц}$)

3,46(1H, d, $J=18\text{Гц}$)

3,67 (2H, d $J=3,5\text{Гц}$)

3,81(3H, s)
5,06(1H, d, J=5Гц)
5,07(1H, d, J=5Гц)
5,15(1H, d, J=12Гц)
5,88(1H, dd, J=5Гц і 9Гц)
6,30(1H, d, J=12Гц)
6,56(1H, d, J=12Гц)
6,8~7,4(9H, m)
8,60(1H, s)

Приклад 4

В якості вихідного матеріалу використовували т-бутил 7-фенілацетамідо-3-бромметил-3-цефем-4-карбоксилат (2,8г). Взаємодію цієї цефемової сполуки з названими реагентами і подальшу обробку продуктів реакції проводили так само, як в Прикладі 1(а) та (b). Таким чином одержали кристали (0,54г; вихід: 54,3%) т-бутил 7-фенілацетамідо-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбоксилату.

Цей одержаний продукт аналізували ВЕРХ за тих самих умов вимірювання, як описано вище. В результаті було виявлено, що відношення площі під піком абсорбції Z-ізомеру до площі під піком абсорбції E-ізомеру на хроматограмі, одержаний для зазначеного продукту, дорівнювало 29,4:1. На основі цього числового значення розраховували, що вагове відношення Z-ізомеру до E-ізомеру, наявного у зазначеному продукті, становило 11,5:1, що відповідає числовому відношенню 92:8. З цього видно, що частка E-ізомеру в одержаному продукті є дуже малою порівняно з часткою Z-ізомеру.

¹H- ЯМР: δ (COCl₂)
1,35(9H, s)
2,44(3H, s)
3,18 (1H, d, J=18,3Гц)
3,44 (1H, d, J=18,3Гц)
3,65(2H, d, J=2,6Гц)
5,05(1H, d, J=4,8Гц)
5,87(1H, m)
6,29(1H, d, J=11,7Гц)
6,61(1H, d, J=11,7Гц)
7,26~7,71(5H, m)
8,61(1H, s)

Приклад 5

(а) 4-метоксибензил 7-аміно-3-хлорметил-3-цефем-4-кар-боксилат (1,1г), трифенілфосфін (0,55г) і йодид натрію (0,32г) розчинили в гетерогенному реакційному середовищі, яке складалось з хлороформу (6,5мл) та води (6,5мл). Одержаний реакційний суміш давали реагувати при температурі 32°C±1°C протягом 2 годин. Хлороформний шар, що містить утворений бажаний реакційний продукт, виділили з реакційного розчину. Після охолодження виділеного хлороформного шару до 3+1°C у нього додали холодний водний розчин NaOH (який містить 0,17г NaOH, розчиненого у 8,6мл води), після чого реакцію проводили при температурі 3±1°C протягом 1 години і 15 хвилин.

(b) Одержаний у такий спосіб хлороформний шар, який містить 4-метоксибензил 7-аміно-3-[(трифенілфосфораніліден)метил]-3-цефем-4-карбоксилат, виділили з реакційного розчину, що утворився. Виділений хлороформний шар висушили над сульфатом магнію, а потім додали таку кількість хлороформу, щоб довести об'єм рідкої фази хлороформу, наявного у цьому шарі, до 12мл. Одержаний розчин охолодили до 25°C±2°C, а потім додали в нього 4,6мл н-пропанолу, після цього - 1,9г 4-метилтіазол-5-карбальдегіду. Співвідношення хлороформу та н-пропанолу в реакційній суміші, що утворилась, становило 1:0,38 (за об'ємом). Реакційну суміш охолодили до -20°C±2°C і дали реагувати при -20°C±2°C при перемішуванні.

По закінченні реакції одержаний реакційний розчин промивали водним розчином піросульфату калію при охолодженні льодом, а потім піддавали реакції з реактивом Жерара Т при 22°C протягом 1 години після додання етанольного розчину (6,7мл) реактиву Жерара Т (0,67г). Одержаний реакційний розчин промили водним розчином хлориду натрію, і потім його концентрували. Кристалізацію продукту реакції здійснили шляхом додання бутилацетату до одержаного концентрованого розчину. Таким чином отримали кристали (0,50г; вихід: 56,0%) 4-метоксибензил 7-аміно-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбо-ксилату.

Цей одержаний продукт аналізували ВЕРХ за тих самих умов вимірювання, як описано вище. В результаті було виявлено, що відношення площі під піком абсорбції Z-ізомеру до площі під піком абсорбції E-ізомеру на хроматограмі, одержаний для зазначеного продукту, дорівнювало 31,9:1. На основі цього числового значення розраховували, що вагове відношення Z-ізомеру до E-ізомеру, наявного у зазначеному продукті, становило 13,3:1, що відповідає числовому відношенню 93:7. З цього видно, що частка E-ізомеру в одержаному продукті є дуже малою порівняно з часткою Z-ізомеру.

¹H-ЯМР: δ (DMSO-d₆)
2,43(3H, s)
2,54(2H, s)
3,79(3H, s)
5,15(2H, d, J=4,3Гц)
5,22(1H, d, J=5,1Гц)
5,32(1H, d, J=5,1Гц)
6,58(1H, d, J=12,1Гц)
6,80(1H, d, J=12,1Гц)
9,59(1H, s)

Приклади 6-25

(а) 4-Метоксибензил 7-фенілацетамідо-3-хлорметил-3-це-фем-4-карбоксилат (6г), трифенілфосфін (3,4г) і йодид натрію (1,94г) розчинили в гетерогенному реакційному середовищі, що складається з хлорованого вуглеводного розчинника (36мл), як подано нижче в Таблиці 1, та води (36мл). Одержану реакційну суміш піддали реакції при температурі $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ протягом 1,5 годин. По підтвердженні зникнення вихідного матеріалу органічний шар відділяли від одержаного реакційного розчину і охолоджували до $3 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Після цього до охолодженого органічного шару додавали холодний водний розчин NaOH (що містить 0,64г NaOH, розчиненого у 36мл води), і реакцію продовжували при температурі $3 \pm 1^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин.

(б) По підтвердженні зникнення вихідного матеріалу органічний шар, що містить 4-метоксибензил 7-фенілацетамідо-3-[(трифенілфосфораніліден)метил]-3-цефем-4-карбоксилат, що утворився, відділили з одержаного реакційного розчину і потім висушили над сульфатом магнію. Висушений органічний шар охолоджували до відповідної температури реакції, наведеної у Таблиці 1.

Після охолодження у зазначений органічний шар додавали спиртовий розчин, як подано в Таблиці 1, так що співвідношення в суміші (за об'ємом) доданого спирту і наявного там хлорованого вуглеводного розчинника становило величину, наведену у Таблиці 1. Після цього до органічної фази додали 4-метилтіазол-5-карбальдегід (11,8г). Одержану суміш піддавали реакції при температурі, зазначеній в Таблиці 1, протягом 14 годин. По закінченні реакції одержаний реакційний розчин піддавали ВЕРХ-аналізу з метою визначення співвідношення Z-ізомеру та E-ізомеру в продукованому 4-метоксибензил 7-фенілацетамідо-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбоксилаті в зазначеному реакційному розчині. Умови, які застосовувались при ВЕРХ-аналізі були такими самими, як описано вище.

Умови реакцій та результати експериментів Прикладів 6~25 підсумовано нижче в Таблиці 1(а). У цій таблиці BtOH означає бутанол, PrOH означає пропанол і MeOH означає метанол.

Порівняльні Приклади 1~2

З метою порівняння реакцію трифенілфосфораніліден-метил цефемної сполуки з 4-метилтіазол-5-карбальдегідом, як проілюстровано в Прикладах 6~25, проводили при кімнатній температурі ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) протягом 14 годин у такий самий спосіб, як в Прикладах 6~25. По закінченні реакції співвідношення Z-ізомеру та E-ізомеру, присутніх у одержаному реакційному розчині, визначали за допомогою ВЕРХ-аналізу в аналогічний спосіб.

Результати Порівняльних Прикладів 1~2 також наведені нижче в Таблиці 1(б). Результати, подані в Таблиці 1(б), ясно свідчать про те, що співвідношення Z-ізомеру та E-ізомеру одержаного продукту значно відрізняються, залежно від застосовуваного змішаного розчинника та температури реакції. Зокрема, якщо реакція проводиться при температурі $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, відношення площ під піками абсорбції, що відповідають Z-ізомеру та E-ізомеру, на хроматограмі ВЕРХ може сягати таких значень, що площа, яка відповідає Z-ізомеру, виявляється у 20 разів чи більше і іноді в 30 чи більше разів більшою, ніж площа, яка відповідає E-ізомеру. Отже, способи відповідно до цього винаходу очевидно роблять можливим селективне продукування Z-ізомеру.

Таблиця 1(а)

Приклад №	Змішаний розчинник (співвідношення компонентів суміші, за об'ємом)	Температура реакції ($^{\circ}\text{C}$)	Відношення площ (Z:E) під піками абсорбції Z-ізомеру до E-ізомеру на хроматограмі ВЕРХ реакційного розчину
6	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-BtOH}$ (1:3)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	14,8:1
7	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-BtOH}$ (1:1)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	16,9:1
8	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-isoPrOH}$ (1:1)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	17,5:1
9	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (1:1)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	17,9:1
10	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (2:1)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	19,9:1
11	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (4:1)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	18,7:1
12	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-t-BuOH}$ (4:1)	$+3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	16,9:1
13	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-BtOH}$ (2:1)	-20 ± 2	19,9:1
14	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (3:2)	-20 ± 2	19,2:1
15	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl-n-PrOH}$ (2:1)	-20 ± 2	16,2:1
16	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (7:2)	-20 ± 2	20,2:1
17	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (3:1)	-20 ± 2	21,6:1
18	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (2:1)	-20 ± 2	23,5:1
19	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-t-BuOH}$ (2:1)	-20 ± 2	25,8:1
20	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-n-PrOH}$ (5:2)	-20 ± 2	28,8:1
21	$\text{CHCl}_3\text{-n-PrOH}$ (2:1)	-20 ± 2	25,0:1
22	$\text{CHCl}_3\text{-n-PrOH}$ (5:2)	-20 ± 2	31,0:1
23	$\text{CHCl}_3\text{-n-PrOH}$ (3:1)	-20 ± 2	29,8:1
24	$\text{CHCl}_3\text{-n-PrOH}$ (7:2)	-20 ± 2	26,8:1
25	$\text{CHCl}_3\text{-n-PrOH}$ (4:1)	-20 ± 2	27,0:1

Таблиця 1(б)

Порівняльний Приклад №	Змішаний розчинник (співвідношення компонентів суміші, за об'ємом)	Температура реакції ($^{\circ}\text{C}$)	(Z:E)
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (1:8)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	4,2:1
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-BtOH}$ (1:3)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	8,0:1

Промислова застосовність

Як видно з описаного вище, відповідно до способів даного винаходу, при одержанні 3-(2-заміщений вініл)-цефемової сполуки із застосуванням реакції Вітига, Z-ізомер названої цефемової сполуки може бути одержано у значно більшій пропорції порівняно з E-ізомером, тобто селективно і з високим виходом. Способи даного винаходу можна легко й ефективно здійснити на практиці. Сполука цільового продукту, яку одержують у способах відповідно до винаходу, має дуже малий вміст E-ізомеру, порівняно з вмістом бажаного Z-ізомеру. Способи даного винаходу корисні в продукуванні 3-(Z)-(2-заміщений вініл) -цефалоспоринового антибіотику - відмінного антибактеріального агенту - або продукуванні проміжних сполук для використання у синтезі зазначеного антибіотику.