

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161330 B

(21) Patentansøgning nr.: 5884/77

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 498/04

(22) Indleveringsdag: 30 dec 1977

(41) Alm. tilgængelig: 11 jul 1978

(44) Fremlagt: 24 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jan 1977 JP 1760/77 30 mar 1977 JP 36613/77

(71) Ansøger: *Shionogi & Co., Ltd.; 1-8, Doshomachi 3-chome; Chuo-ku; Osaka 541, JP

(72) Opfinder: Teruji *Tsuji; JP, Mitsuru *Yoshioka; JP, Shoichiro *Uyeo; JP, Yoshio *Hamashima; JP, Ikuro *Kikkawa; JP, Wataru *Nagata; JP

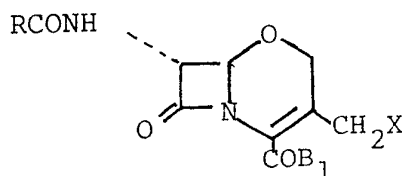
(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Oxazolinoazetidinderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af
1-oxadethiacephalosporiner og fremgangsmåde til fremstilling af oxazolinoazetidinderivaterne

(56) Fremdragne publikationer

DK 161330 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte oxazolinoazetidin-derivater (I) til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af antibakterielle 1-oxa-dethiacephalosporiner med den almene formel

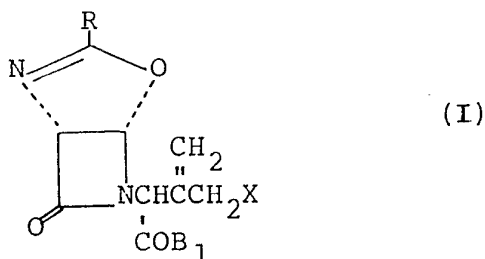


hvor R er en sådan gruppe, at RCO betegner en konventionel acylgruppe i cephalosporiners 7-sidekæde,

X er hydrogen, halogen, hydroxy, acyloxy, hvor acyl er formyl, eventuelt med halogen substitueret acetyl eller nitro, arylthio eller arylsulfinyl, og

COB₁ er carboxy eller eventuelt med halogen eller nitro substitueret alkylcarboxylat, cycloalkylalkylcarboxylat eller aralkylcarboxylat.

De omhandlede forbindelser (I) har den almene formel:



hvor R, COB₁ og X har de ovenfor angivne betydninger.

Gruppen R er en gruppe afledt ved fjernelse af carbonyl fra en carboxylisk eller carbonisk acylgruppe med formlen RCO- og fortrinsvis indeholdende fra 1 til 15 carbonatomer. Repræsentative eksempler på gruppen R er hydrogen, alkyl (f.eks. methyl, ethyl, isopropyl, pentyl, t-butyl), aralkyl (f.eks. benzyl, phenethyl, diphenylmethyl), aryloxyalkyl (f.eks. phenoxyethyl, phenoxypropyl), aryl (f.eks. phenyl, naphthyl), alkoxy (f.eks. methoxy, ethoxy, propoxy, cyclopropylmethoxy, cyclohexyloxy), aralkyloxy (f.eks. benzyloxy, phenethyloxy), aryloxy (f.eks. phenoxy, naphthyloxy), carbamoyl eller lignende grupper.

Disse grupper kan endvidere være substituerede med eksempelvis hydroxy, acyloxy, alkoxy, oxo, amino, alkylamino, acylamino, nitro, alkyl, aryl, carboxy, beskyttet carboxy, cyano, halogen eller lignende substituenten eller kan være umættede. Aryldelen i disse grupper kan også være en 5- eller 6-leddet homocyklisk eller heterocyklisk aromatisk gruppe.

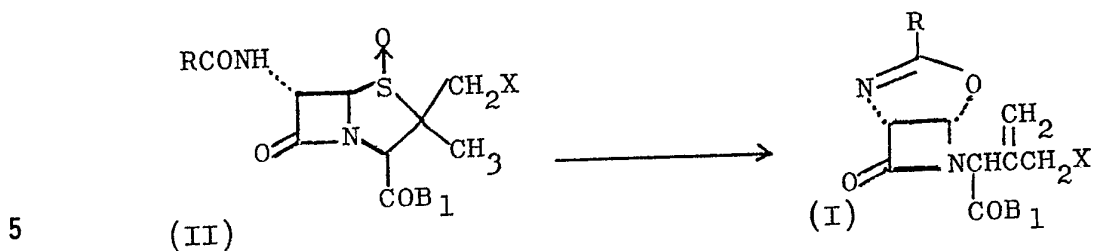
Gruppen RCO- kan dannes eller indføres, når det ønskes, og strukturen deraf kan varieres indenfor vide grænser, uanset gruppen R i udgangsmaterialet eller det fremstillede materiale. Den ønskede struktur kan vælges under hensyntagen til stabilitet under reaktionen.

Den beskyttede carboxygruppe COB₁ er beskyttet i form af ester [alkyl (f.eks. methyl, ethyl, t-butyl, cyclopropylmethyl), aralkyl (f.eks. benzyl, phenethyl, diphenylmethyl, trityl), eller lignende estere]. Den beskyttende del B₁ kan være yderligere substitueret med halogen eller nitro. I almindelighed fjernes den beskyttende gruppe efter reaktionen, og dens struktur kan varieres i vid udstrækning indenfor opfindelsens rammer, når den er egnet til at udøve den beskyttende funktion.

Den nukleofile gruppe X omfatter halogen (f.eks. chlor, brom, iod), hydroxy, acyloxy (f.eks. nitroxy, formyloxy, acetyloxy, trifluoracetoxy, α-halogenacetyloxy), arylthio (f.eks. homocyklisk eller heterocyklisk aromatisk thiogruppe omfattende 1-alkyl- eller 1-substitueret alkyl-tetrazol-5-ylthio, 1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, 1,2,3-triazol-4-ylthio, 1-methyl-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-1,3,4-triazin-2-ylthio), arylsulfinyl eller lignende nukleofile grupper. Fortrinsvis er X en ved substitution fraspaltelig gruppe. En anden type foretrukket betydning af X er en ønsket gruppe valgt med henblik på de færdige antibiotika, i form af en funktion knyttet til metylen i 3-stillingen af 1-oxadethiacephem-kernen.

Når R, COB₁ eller X indeholder en del, som på ugunstig måde ændres under den omhandlede reaktion, kan denne del forud beskyttes og afbeskyttes på et vilkårligt og ønskeligt trin efter reaktionen. En sådan ønskelig behandling falder også indenfor opfindelsens rammer.

De omhandlede forbindelser (I) kan fremstilles ud fra epipenicillin-1-oxidet (II) ved successiv ring-åbning og gen-ringslutning ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og i henhold til følgende reaktions-skema:



hvor R , X og COB_1 har de ovenfor anførte betydninger, og hvori bindingerne $\text{S} \rightarrow \text{O}$ og $\text{C}-\text{CH}_3$ i forbindelse (II) er i cis-stilling i forhold til hinanden.

- 10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 2's kendetegnende del anførte.

Udgangsforbindelserne (II) kan fremstilles ved hjælp af fremgangsmåder, som er analoge med de i Journal of the Chemical Society, Perkin I, 1973, side 932 beskrevne.

- 15 Disse omsætninger kan udføres ved simpel opvarmning som beskrevet i et eksempel (ved tilbagesvaling i en blanding af benzen og N,N-dimethylacetamid (3:2)), hvilket viser, at intet specifikt reagens teoretisk set er nødvendigt.

- 20 Reaktionen består i dannelsen af en sulfensyre ud fra forbindelse (II) efterfulgt af desulfurisering. Til den første reaktion kan derfor anvendes de betingelser, som gælder for fremgangsmåder til fremstilling af deacetoxycephalosporansyrer ud fra penicillin-1-oxider, og den sidstnævnte reaktion accelereres ved tilsætning af et desulfureringsmiddel. Dette desulfureringsmiddel kan være en trivalent phosphorforbindelse (f.eks. en triarylphosphin, trialkylphosphin, trialcoxyphosphin), en svovlforbindelse (f.eks. en sulfensyre, en sulfinsyre, et sulfit), en halogenforbindelse (f.eks. molekylært halogen, N-halogenamid, N-halogenimid), en syre (f.eks. en organisk eller uorganisk syre), et syreanhydrid eller en anden forbindelse, som har tilstrækkelig affinitet til svovlatomet.

Vand dannes under reaktionen, og det fjernes fortrinsvis ved tilsætning af molekylsigter til reaktionsblandingen eller ved azeotrop tørring af tilbagesvalingsblandingen. Denne tørring er imidlertid ikke uundgåelig ved reaktionen.

- 35 Reaktionen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel. Repræsentative eksempler på opløsningsmidlet omfatter carbonhydrid (f.eks. benzen, toluen, pentan, hexan, cyclohexan), halogenholdig carbonhydrid (f.eks. methylenchlorid, chloroform, dichlorethan, trichlorethan, carbontetra-

chlorid, chlorbenzen), ether (f.eks. diethylether, carbitol, dioxan, tetrahydrofuran, diglym), amid (f.eks. dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylphosphortriamid), ester (f.eks. ethylacetat, isopropylacetat, amylacetat, methylbenzoat), alkohol (f.eks. methanol, ethanol, butanol, t-butanol, pentanol) og andre inerte opløsningsmidler.

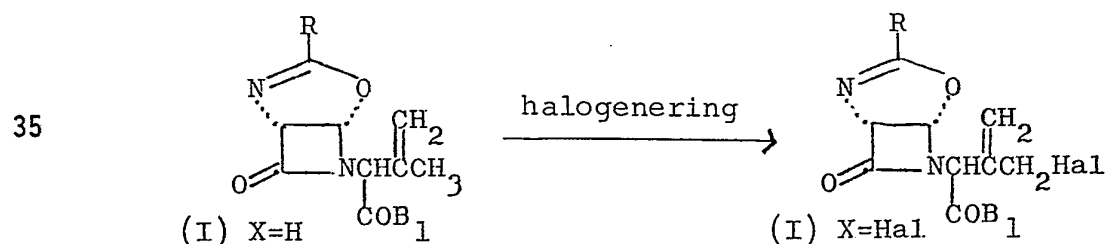
Reaktionstemperaturen kan fortrinsvis ligge på fra 50°C til 130°C. Reaktionen forløber langsomt ved en temperatur lavere end 70°C og under dannelse af nedbrydningsprodukt ved en temperatur højere end 120°C. Reaktionen er afsluttet indenfor nogle minutter ved høj temperatur og indenfor nogle timer ved lav temperatur.

Ifølge et foretrukket eksempel opløses 1 del af udgangsmaterialet i en blanding af 7 - 15 volumendele efter vægt af et carbonhydrid-opløsningsmiddel (f.eks. benzen, toluen) og 7 - 15 volumendele efter vægt af et halogensubstitueret carbonhydrid-opløsningsmiddel (f.eks. dichlorethan, trichlorethan), og blandes med 0,5 - 2 molækvivalenter (navnlig 1,0 - 1,5 molækvivalenter) af et desulfureringsreagens (navnlig trimethylphosphit, triphenylphosphin) samt 1 - 5 vægtdele efter vægt (navnlig 1,5 - 4 vægtdele) af en molekylsi, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 10 minutter - 15 timer (for det meste 2 - 5 timer), om nødvendigt under azeotrop destillation til adskillelse af kontinuert eller lejlighedsvis dannet vand.

De således fremstillede forbindelser kan oparbejdes, isoleres og renses ved hjælp af konventionelle metoder, f.eks. frafiltrering af de anvendte molekylsier, udvaskning med vand, tørring, koncentrering, fraktioneret krystallisation og eventuel rensning ved kromatografering.

De, som ovenfor beskrevet, således fremstillede forbindelser (I) anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af antibakterielle forbindelser.

Forbindelse (I), hvori X er hydrogen, behandles til dannelse af forbindelse (I), hvori X betegner halogen, ved indvirkning af et halogeneringsmiddel i henhold til følgende reaktionsskema:



hvor R og COB_1 har de ovenfor anførte betydninger, og Hal betyder halogen.

Halogeneringsmidlerne for denne reaktion er sådanne, som er i stand til at indføre halogen i en allylisk stilling. Typiske eksempler herpå omfatter molekylær halogen (f.eks. chlor, brom, iod, iodchlorid, bromchlorid), svovlhalogenider, hypohaliter (f.eks. t-butylhypohalit), kobberhalogenider (f.eks. kobberbromid), seleniumhalogenidforbindelser (f.eks. seleniumoxyhalogenid, phenylseleniumhalogenid, seleniumtetrachlorid), sulfurylhalogenider, thionylhalogenider, N-halogenamider eller N-halogenimider (f.eks. N-bromsuccinimid, N-chlorsuccinimid, N-bromacetamid, N-chloracetamid, N-chlorphthalimid, Chloramin T, Chloramin B), N-halogenisocyanursyrer, arysulfenylhalogenider, benzothiazol-2-ylsulfenylhalogenider, quinolin-2-sulfenylhalogenider, o-nitrophenylsulfenylhalogenider), iodbenzendichlorid, pyridinhydrohalogenid, perhalogenider og lignende halogeneringsmidler.

I ovennævnte eksempler på halogeneringsmidler er halogendelen fortrinsvis chlor eller brom, selv om iod dog også kan anvendes.

Omsætningen udføres fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel. Repræsentative eksempler på opløsningsmidlerne omfatter carbonhydrider, halogensubstituerede carbonhydrider, carbondisulfid, ethere, estere, amider og alkoholer, som er anført side 4, samt nitriler (f.eks. acetonitril, benzonitril), carboxylsyrer (f.eks. myresyre, eddikesyre), baser (f.eks. pyridin, quinolin), vand og andre inerte opløsningsmidler eller blandinger deraf.

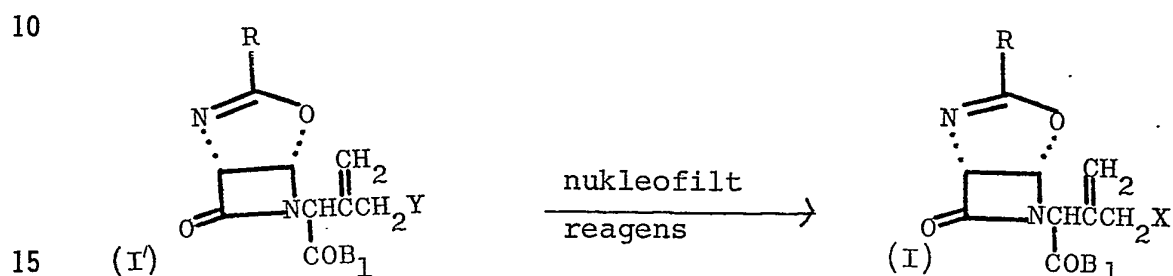
Om nødvendigt kan der til fremme af reaktionen anvendes et radikalinitierende middel (f.eks. peroxider, persyrer, azobisisobutyronitril), lysbestråling, et hydrogenhalogenid-bindende reagens, såsom en base (f.eks. pyridin, triethylamin, urinstof, jordalkalimetaloxyder), epoxider (f.eks. ethylenoxid, propylenoxid, cyclohexanoxid) eller andre accelererende midler.

Reaktionstemperaturen er i almindelighed fra -20°C til 100°C og fortrinsvis fra 20°C til 80°C ; og reaktionen er sædvanligvis tilendebragt efter 30 minutter til 24 timer, men disse værdier varierer i afhængighed af udgangsmaterialer, reagenser, koncentrationer, opløsningsmidler og accelerationsfremmende foranstaltninger.

Ifølge et foretrukket eksempel behandles et udgangsmateriale (1 del) med et halogeneringsmiddel (1,0 - 2 molækvivalenter) i et opløsningsmiddel (5 - 50 volumendele efter vægt), sædvanligvis under opvarm-

ning ved 80°C - 100°C for halogenering med N-halogenamid eller -20 -30°C for halogenering med halogener, om nødvendigt under inert gas (f.eks. nitrogen, argon) og eventuelt i nærværelse af et radikalinitierende middel eller et hydrogenhalogenid-bindende reagens og bestråling.

Forbindelserne (I) kan også fremstilles ud fra andre forbindelser (I') ved substitution af Y-gruppen med en anden nukleofil gruppe i henhold til følgende reaktionsskema:



hvor R, COBr₁ og X har de ovenfor anførte betydninger, og Y betegner en fraspaltelig gruppe eller en nukleofil gruppe, som kan erstattes af X.

20 Denne reaktion kan udføres i et opløsningsmiddel, som anført ovenfor side 4 og 6 ved at bringe en forbindelse (I), hvor X betyder Y, i kontakt med et nukleofilt reagens. Repræsentative eksempler på dette reagens omfatter et alkalimetalsalt (f.eks. lithiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt), tungmetalsalt (f.eks. sølvsalt, kviksølv-salt, blysalt, kobbersalt), organisk basesalt (f.eks. triethylaminsalt, 1,1,3,3-tetramethylguanidinsalt), samt kvartært ammoniumsalt (f.eks. tetraethylammoniumsalt, trimethylbenzylammoniumsalt, methyltriphenylphosphoniumsalt) af en carboxylsyre (f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre, pivalinsyre, benzoesyre), mercaptan (f.eks. phenylmercaptan, 1-methyltetrazol-5-mercaptan, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-mercaptan, 1,3,4-thiadiazol-5-mercaptan, 1,2,3-triazol-4-mercaptan, 1-methyl-4-hydroxy-5-oxo-1,6-dihydro-1,3,4-triazin-2-ylmercaptan), sulfensyre (f.eks. phenylsulfensyre), hydrogenhalogenid eller en lignende syre.

35 Reaktionen kan accelereres med en crown-ether (f.eks. dibenzo-18-crown-6-ether, cyclohexyl-18-crown-6-ether) eller en fase-overføringskatalysator (f.eks. tetrabutylammoniumbromid) til forøgelse af anionens aktivitet.

Opløsningsmidlet kan være det ovenfor side 4 og 6 beskrevne. Blandt

disse omfatter de foretrukne et polært opløsningsmiddel, der fremmer reaktioner (f.eks. alkohol, amid, sulfoxid, keton, nitril eller nitro-carbonhydrid-opløsningsmidler eller forskellige vandige opløsningsmidler).

- 5 Omsætningen kan foretages ved stuetemperatur, sænket temperatur eller for høj temperatur, om nødvendigt under inert gas eller med omrøring. Bestråling kan også anvendes for at fremme reaktionens forløb.

- Det således fremstillede produkt kan vindes ved rensning, f.eks. ved koncentrering, ekstraktion, udvaskning eller andre konventionelle
10 metoder til fjernelse af opløsningsmidlet, uomsatte udgangsmaterialer, biprodukter, efterfulgt af rensning ved hjælp af konventionelle metoder for genudfældning, kromatografering, omkrystallisation eller lignende metoder.

- Produkterne (I) kan om ønsket omdannes til forbindelser, som falder
15 indenfor eller udenfor definitionerne til formel (I) ved at de underkastes f.eks. hydrolyse med en syre eller base, oxidation med et oxidationsmiddel, herunder peroxider, behandling med et reduktionsmiddel, f.eks. natriumborhydrid eller triphenylphosphin, eller omlejring med varme, syre eller base, eller lignende reaktioner.

- 20 F.eks. kan

1) en forbindelse, hvori X betyder acyloxy, hydrolyseres til dannelsen af en forbindelse, hvori X betyder hydroxy,

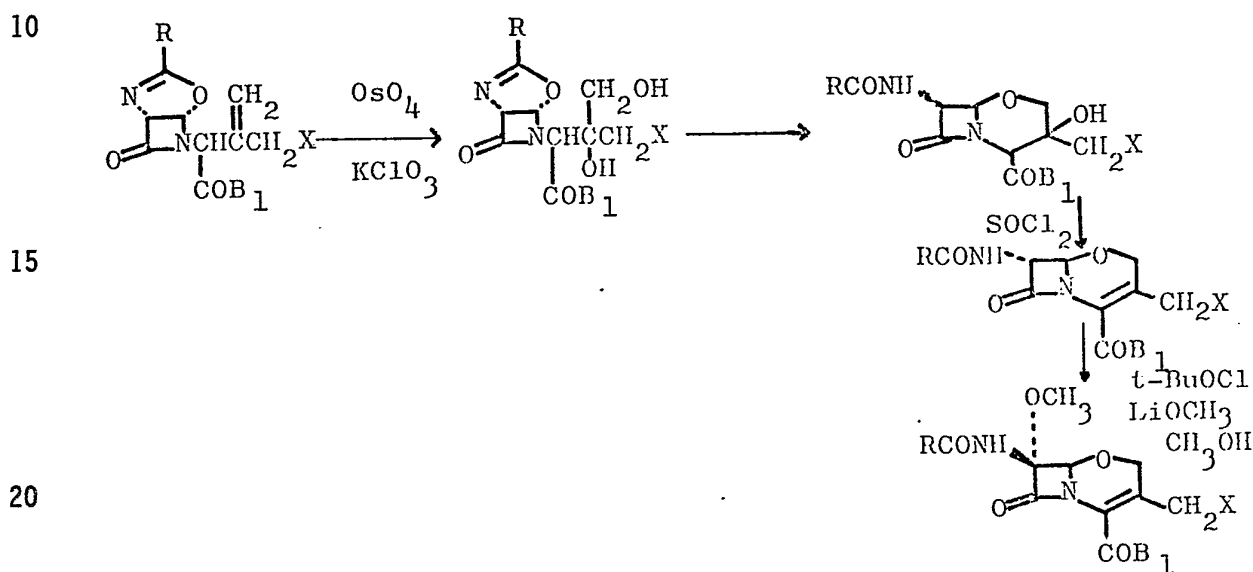
- 2) en forbindelse, hvori X betyder phenylsulfenyl, behandles med et oxidationsmiddel, f.eks. persyre, til dannelsen af en forbindelse, hvori
25 X betyder phenylsulfinyl, efterfulgt af omlejring med varme til dannelsen af en forbindelse, hvori X betyder phenylsulfenyl, og dernæst reduktion til dannelsen af en forbindelse, hvori X betyder hydroxy,

- 3) en forbindelse, hvori X betyder chlor eller brom, behandles med natriumiodid til dannelsen af en forbindelse, hvori X betyder iod, efter-
30 fulgt af behandling med tungmetalsalte (f.eks. sølvnitrat, trifluoracetater, kobberacetat, blyacetat, kobbernitrat), alkalimetallerperchlorat, thioforbindelser (f.eks. thiourinstof, alkylthiourinstof) til dannelsen af en forbindelse, hvori X betyder hydroxy eller acyloxy (specielt nitrooxy), og den sidstnævnte kan hydrolyseres med f.eks. en
35 base til fjernelse af acylgruppen under dannelsen af en forbindelse, hvori X betyder hydroxy.

I løbet af de ovennævnte reaktioner forekommer der lejlighedsvis vandring af dobbeltbindingen eller isomerisering. Disse tilfælde falder

også indenfor opfindelsens rammer.

Endvidere kan forbindelserne (I) behandles i henhold til det følgende reaktionsskema ved omdannelse af X til OH eller omdannelse af exomethylen til vicinal diol efterfulgt af behandling med en syre til
 5 dannelsen af 1-oxadethiacepham-forbindelser, der yderligere kan behandles ved indføring af en dobbeltbinding i stilling 3, omlejring af 7-amino eller indføring af 7 α -methoxy til dannelsen af værdifulde antibakterielle forbindelser, 1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylsyrederivater.



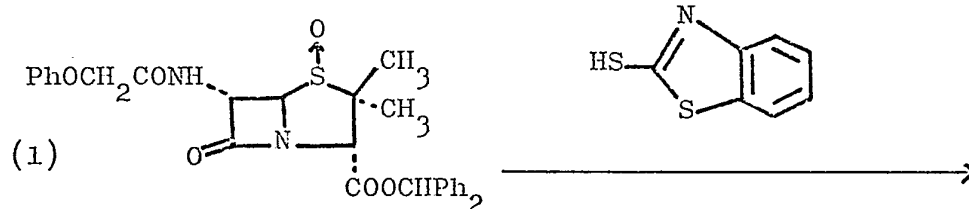
hvor R, COB₁ og X har de ovenfor anførte betydninger.

I de følgende eksempler belyses fremgangsmåden ifølge opfindelsen,
 25 samt anvendeligheden af forbindelserne (I).

Fremstillingseksempel 1

Fremstilling af udgangsmaterialet (del 1).

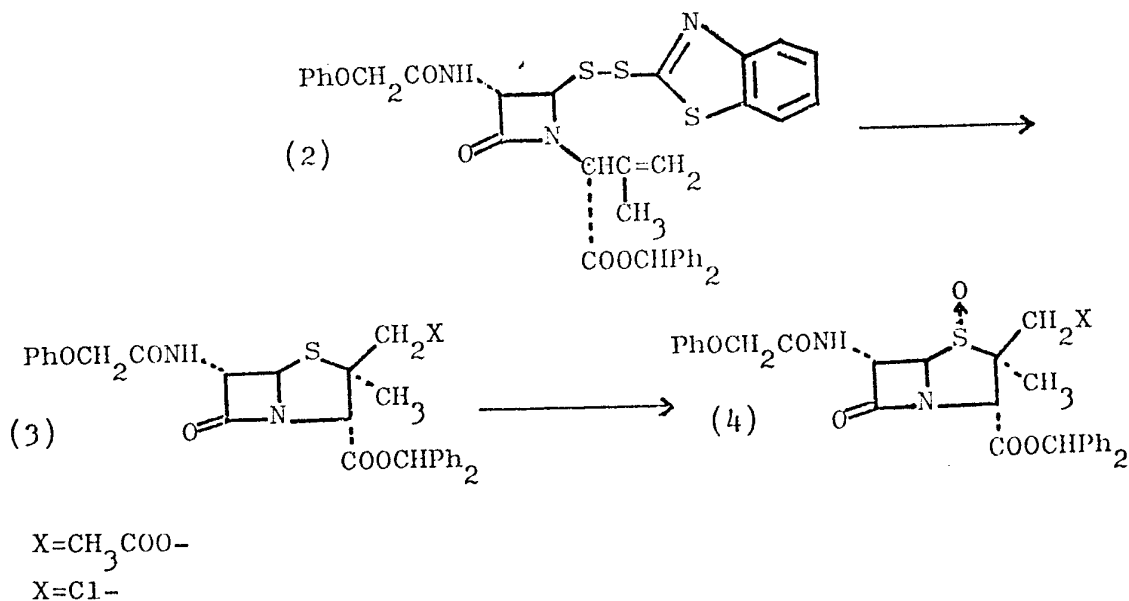
30



35

5

10



(A) En opløsning af 3,63 g forbindelse (1) og 1,14 g 2-mercapto-
 15 benzothiazol i toluen tilbagesvales i 45 minutter og koncentrerer. Remanensen opløses i en lille smule methylenchlorid og fortyndes med petroleumsether til udkrystallisation af 2,90 g forbindelse (2), smeltepunkt 83 - 86°C.

20

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3430, 3005, 1785, 1745, 1700 cm^{-1}

25

NMR: δ^{CDCl_3} 1,92brs3H, 4,46s2H, 5,01s1H, 4,9 - 5,3m3H, 5,17d(2Hz)1H, 6,93s1H, 6,8 - 8,1m15H.

(B) En opløsning af 1,36 g forbindelse (2), 400 mg sølvacetat og 1
 ml eddikesyre i 21 ml ethylacetat omrøres ved stuetemperatur i 3 timer,
 og uopløst materiale frafiltreres. Filtratet koncentrerer, og remanensen
 30 kromatograferes på 15 g silicagel, som er deaktiveret med 10% vand.
 Eluering med en blanding af benzen og ethylacetat (95:5) giver 460 mg
 forbindelse (3) [$X = \text{CH}_3\text{COO}-$].

35

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3415, 3005, 1785, 1745, 1696, 1600 cm^{-1} .

NMR: δ^{CDCl_3} 1,21s3H, 2,10s3H, 3,84d(11,5Hz)1H, 4,26d(11,5Hz)1H, 4,53s2H, 4,88s1H, 5,23dd(9;2Hz)1H, 5,38d(2Hz)1H, 6,98s1H, 6,8 - 7,8m15H.

(C) Til en opløsning af 785 mg forbindelse (3) [$X = \text{CH}_3\text{COO}^-$] i 1,4 ml pyridin indeholdende 20% vand sættes 1,4 ml en opløsning af 760 mg iodbenzendichlorid i pyridin, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1,5 time og blandes med 50 ml ethylacetat. Det uopløste materiale fjernes, og filtratet indampes under reduceret tryk. Remanensen renses ved silicagel-kromatografering under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat (1:1) som elueringsmiddel til frembringelse af 409 mg forbindelse (4) [$X = \text{CH}_3\text{COO}^-$].

10

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 3010, 1795, 1750, 1700, 1600 cm^{-1} .

15

NMR: δ^{CDCl_3} 1,09s3H, 2,13s3H, 4,33brs2H, 4,56s2H, 5,01d(2,3Hz)1H, 5,62dd(2,3;9Hz)1H, 6,99s1H, 6,9 - 7,7m15H, 7,89d(9Hz)1H.

(D) En opløsning af 6,66 g forbindelse (2) og 3,33 g cuprichlorid i 100 ml methylenchlorid omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Det uopløste materiale frafiltreres, og filtratet indampes under reduceret tryk. Remanensen renses ved kromatografering på silicagel, som er deaktiveret med 10% vand til opnåelse af 2,72 g forbindelse (3) [$X=\text{Cl}$] i 50% udbytte.

25 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3415, 1790, 1750, 1700, 1605 cm^{-1} .

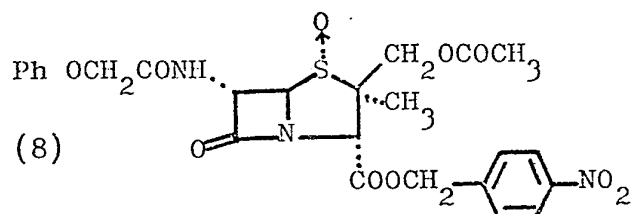
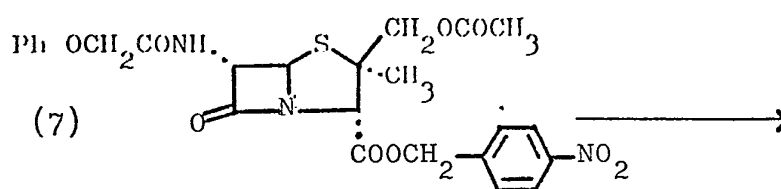
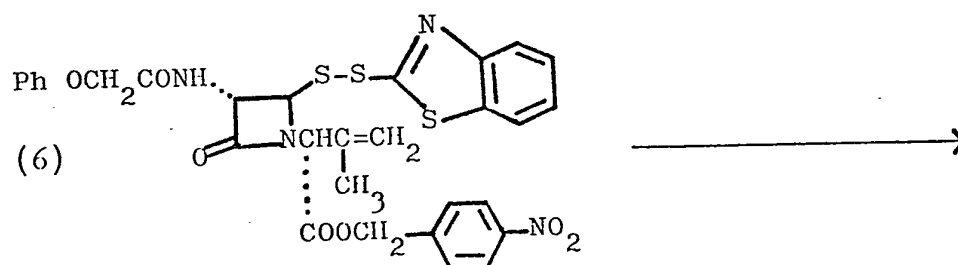
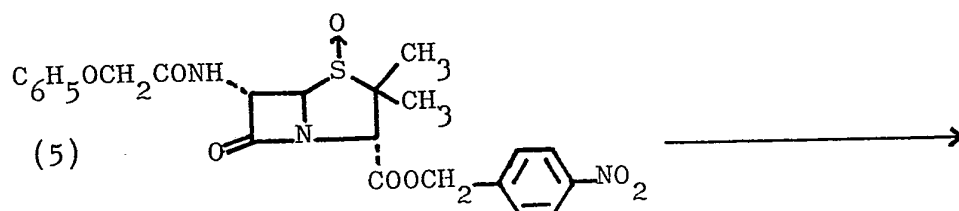
30

NMR: δ^{CDCl_3} 1,27s3H, 3,47s2H, 4,43s2H, 5,10s1H, 5,12dd(8Hz; 1,5Hz)1H, 5,28d(1,5Hz)1H, 6,83s1H, 6,5 - 7,5m15H, 7,54d(8Hz)1H.

(E) Til en opløsning af 2,45 g forbindelse (3) [$X=\text{Cl}$] i 4,5 ml pyridin indeholdende 20% vand sættes 4,5 ml en opløsning af 2,45 g iodbenzendichlorid i pyridin under isafkøling, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Reaktionsblandingen fortyndes med 200 ml ethylacetat, og det uopløste materiale frafiltreres. Remanensen kromatograferes på 45 g silicagel, som er deaktiveret med 10% vand. Eluering med en blanding af benzen og ethylacetat (4:1) giver 1,23 g forbindelse (4) [$X=\text{Cl}$] i 49% udbytte.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3415, 1795, 1755, 1700, 1600 cm^{-1} .

5 NMR: δ^{CDCl_3} 1,07s3H, 3,70brs2H, 4,47s2H, 4,90brs1H, 5,00s1H, 5,48brd
(8Hz)1H, 6,97s1H, 6,8 - 7,5m15H, 8,00brd(8Hz)1H.

Fremstillingseksempel 2Fremstilling af udgangsmaterialer (del 2)

(A) På tilsvarende måde som i fremstillingseksempel 1-(A) tilbagesvales en opløsning af 1,02 g forbindelse (5) og 0,35 g 2-mercaptobenzothiazol i 30 ml toluen til dannelse af forbindelse (6).

5

NMR: δ^{CDCl_3} 1,97s3H, 4,47s2H, 4,80 - 5,25m6H, 5,43d(2Hz)1H, 6,80 - 7,92m12H, 8,10d(8Hz)2H.

(B) Den under (A) ovenfor fremstillede reaktionsblanding blandes med 5 ml eddikesyre og 0,7 g sølvacetat og behandles analogt med fremstillingseksempel 2-(B) til dannelse af en blanding af 0,54 g forbindelse (7) og 0,18 g p-nitrobenzyl 7 α -phenoxyacetamido-3-methyl-3-acetoxycycepham-4-carboxylat.

15

NMR: δ^{CDCl_3} 1,38s, 1,83s, 1,93s, 3,43s(3Hz), [3,67 + 4,23]q(12Hz), 4,50s, 4,87s, 5,30s, 5,07 - 5,40m, 6,83 - 7,73m, 8,30d(8Hz).

(C) På tilsvarende måde som i fremstillingseksempel 1-(C) blandes en opløsning af 0,45 g forbindelse (7) i en blanding af 2 ml pyridin og 0,4 ml vand med 1,5 ml en opløsning af 520 mg iodbenzendichlorid i pyridin og omrøres ved stuetemperatur i 3 timer til opnåelse af 0,39 g forbindelse (8) som en skumformigt materiale.

25

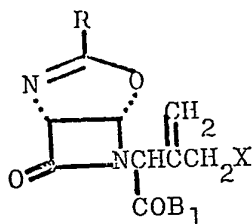
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1800, 1755, 1700 cm^{-1} .

30 NMR: δ^{CDCl_3} 1,33s3H, 2,10s3H, 4,10brs2H, 4,57s2H, 4,87s1H, 5,05d(2Hz)1H, 5,33s2H, 5,53dd(2;8Hz)1H, 6,83 - 7,42m5H, [7,62 + 8,27]q(8Hz)4H, 7,93d(8Hz)1H.

Sammenfattende kan forbindelserne ifølge opfindelsen vises ved følgende formel:

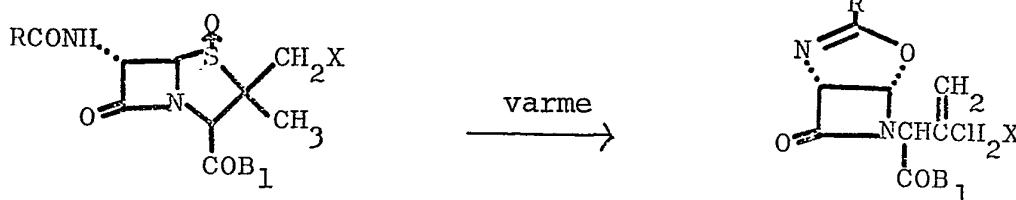
35

5



hvor R , COB_1 og X har de ovenfor anførte betydninger, og fremgangsmåden
 10 ifølge opfindelsen kan vises ved følgende reaktionsskema:

15



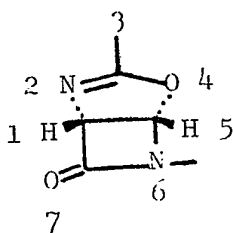
20 hvor R , COB_1 og X har de ovenfor anførte betydninger.

De følgende eksempler illustrerer nærmere visse udførelsesformer af opfindelsen.

Kernen i forbindelsen (I) er i eksemplerne vist ved følgende formel og navngivet i henhold til alment accepteret nomenklatur, idet stillin-

25 gerne er nummereret for at lette forståelsen.

30



(1R,5S)-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-kerne.

35 Stereokemien omkring carbonatom nr. 1 er identisk med den, der gælder for 6-epipenicillin i stilling 6, og omkring carbonatom nr. 5 er den modsat den i penicilliner ved stilling 5 og i cephalosporiner ved stilling 6.

Stereokemien omkring α -carbonatomet, som er knyttet til COB₁, er hovedsagelig den samme som for penicilliner, men dog ikke begrænset her-til.

Eksperimentelle fejl i IR-spektrene ligger indenfor $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$, og
5 for NMR-spektrene indenfor $\pm 0,2 \text{ ppm}$. Smeltepunkterne er ukorrigerede.

Fysiske konstanter for forbindelserne er anført i tabel IV. Ph i skemaet betyder en phenyl-gruppe.

DEL 1. Ud fra 6-epipenicillin-1-oxider

10

Eksempel I-1

Fremstilling af oxazolinoazetidin-forbindelser (I) ud fra penicillin-1-oxider (II).

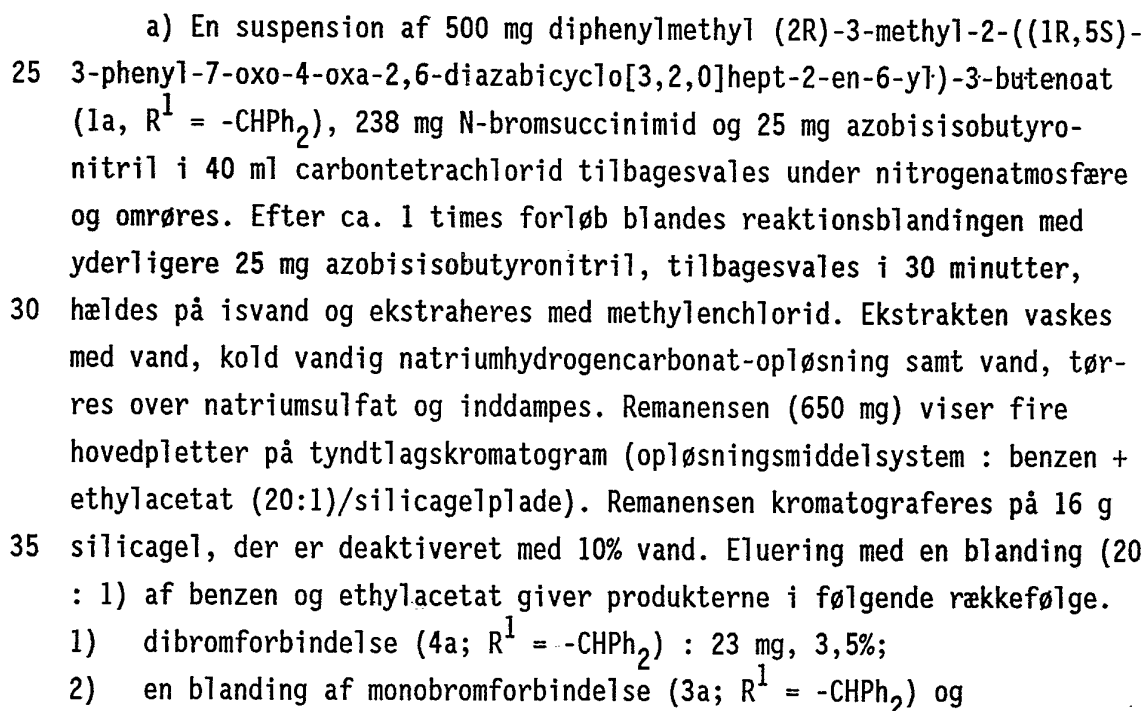
Tabel I viser visse af reaktionsbetingelserne for de samtidige
15 ring-åbnings- og ringslutningsreaktioner.

Proceduren for reaktionen og oparbejdningen i reaktion nr. 10, tabel I, del 1 er nærmere belyst nedenfor.

(Nr. 10)

En opløsning af 38,51 g diphenylmethyl 6 α -benzamidopenicillanat 1-
20 oxid og 22,11 g triphenylphosphin i en blanding af 308 ml toluen og 308 ml 1,2-dichlorethan tilbagesvales i 3,5 timer, mens vand fjernes ved hjælp af en vandseparator af Dean-Stark type indeholdende molekylsi 5A. Efter afkøling koncentrerer reaktionsblandingen til 150 ml, renses ved kromatografering over 500 g silicagel, der er deaktiveret med 10%
25 vand under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat (19:1) og dernæst en blanding af benzen og ethylacetat (4:1) som elueringsmidler. Eluatet indeholdende det ønskede produkt underkastes krystallisation fra ether til dannelse af 28,15 g diphenylmethyl (2R)-3-methyl-2-[(1R,5S)-3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-3-butenat i
30 81,2% udbytte, smeltepunkt 116-118°C.

Eksempel II-1



- dibromforbindelse (4a; $R^1 = -CHPh_2$) : 153 mg, 23%;
- 3) monobromforbindelse (3a; $R^1 = -CHPh_2$) : 140 mg, 26,4%
(en blanding af geometriske isomere);
- 4) monobromforbindelse (2a; $R^1 = -CHPh_2$) : 144 mg, 19%;
- 5) en blanding af udgangsmateriale (1a, $R^1 = -CHPh_2$) og
monobromforbindelse (2a) : 44 mg;
- 6) udgangsmateriale (1a, $R^1 = -CHPh_2$) : 57 mg, 11%.

- b) På tilsvarende måde som ovenfor behandles udgangsmaterialet (1b,
10 $R = -CH_3$) (870 mg) med 611 mg N-bromsuccinimid og 57 mg azobisisobutyro-
nitril i 36 ml carbontetrachlorid til dannelse af den tilsvarende brom-
forbindelse, og sidstnævnte kromatograferes på silicagel, der
er deaktiveret med 10% vand. Eluering med en blanding af benzen og
ethylacetat (2:1) giver produkterne i følgende rækkefølge.
- 15 1) dibromforbindelse (4b, $R^1 = -CH_3$) : 144 mg, 12,3%;
- 2) en blanding af dibromforbindelse (4b, $R^1 = -CH_3$) og
monobromforbindelse (3b, $R^1 = -CH_3$) : 253 mg;
- 3) monobromforbindelse (3b, $R^1 = -CH_3$) : 95 mg, 10,3%;
- 4) en blanding af to slags monobromforbindelser (3b og 2b, $R^1 =$
20 $-CH_3$) : 163 mg,
- 5) monobromforbindelse (2b, $R^1 = -CH_3$) : 325 mg, 31,0%;
- 6) en blanding af udgangsmateriale (1b, $R^1 = -CH_3$) og
monobromforbindelse (2b, $R^1 = -CH_3$) : 67 mg;
- 7) udgangsmateriale (1b, $R^1 = -CH_3$) : 22 mg.

25

c) På tilsvarende måde som ovenfor opnås bromforbindelserne

- (2c, 3c og 4c; $R^1 = -CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$) ud fra det tilsvarende udgangsma-
30 teriale (1c, $R^1 = -CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

35

Rf-værdierne for forbindelserne (4c), (3c), (2c) og (1c)

$[R^1 = -CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2]$ på tyndtlagskromatografi

(opløsningsmiddelsystem: benzen-ethylacetat (2:1)/silicagelplade fra Merck Co.) er ca. 0,49, 0,42, 0,35 og 0,31, og det kvantitative forhold er ca. 1 : 2 : 2 : 1.

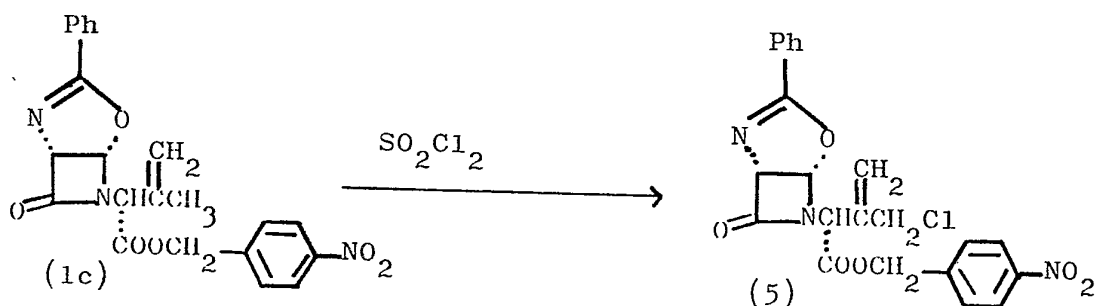
5 d) På tilsvarende måde som ovenfor sættes der til en opløsning af 98 mg udgangsmateriale (1d, $R = -CH_2CCl_3$) i 3,92 ml carbontetrachlorid 91,7 mg N-bromsuccinimid, samt 8,8 mg azobisisobutyronitril, og blandingen tilbagesvales i 2 timer under omrøring, fortyndes med ethylacetat, vaskes med vandig natriumthiosulfatopløsning, vandig natriumhydrogen-
10 carbonat og vand, tørres over natriumsulfat og indampes. Remanensen (110 mg) kromatograferes på for-pakket kolonne A (fra Merck Co.), der elueres med en blanding af benzen og ethylacetat (4:1) til dannelse af følgende produkter.

- 1) monobromforbindelser (3d, $R^1 = -CH_2CCl_3$) : 25 mg, 23%
- 15 (en blanding (ca. 2:1) af geometriske isomere),
- 2) monobromforbindelser (2d, $R^1 = -CH_2CCl_3$) : 15 mg, 14%;
- 3) udgangsmateriale (1d, $R^1 = -CH_2CCl_3$) : 34 g, 35%.

Eksempel II-2

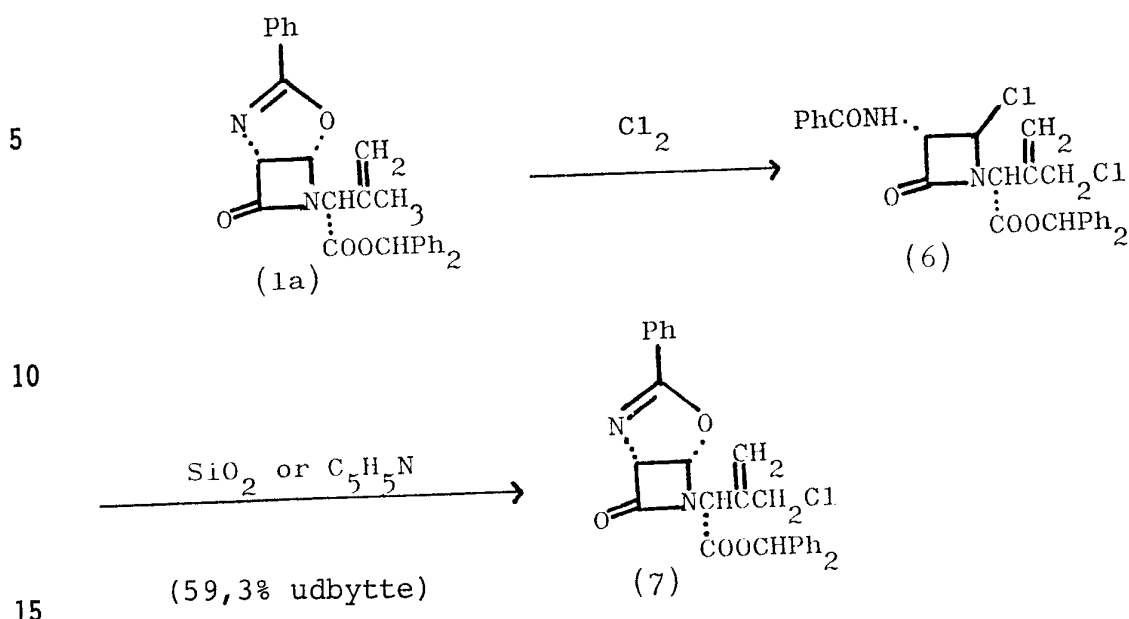
20

25



Til en opløsning af 113 mg p-nitrobenzyl (2R)-3-methyl-2-(1R,5S-3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-butenat
30 (1c) i 2,2 ml benzen sættes 1 mg dibenzoylperoxid, en lille mængde molekylsi og 23/μl sulfurylchlorid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 2,5 time, hældes i vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten udvaskes med vand, tørres og
35 indampes. Remanensen kromatograferes på 5,5 g silicagel, der er deaktiveret med 10% vand, til opnåelse af 19 mg p-nitrobenzyl (2R)-(1R,5S-3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-chlormethyl-3-butenat.

Eksempel II-3



a) Til en opløsning af 4,525 g diphenylmethyl (2R)-3-methyl-2-(1R,5S-3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-butenat (1a) i 68 ml methylenchlorid sættes dråbevis 9,0 ml 1,66 N opløsning af chlor i carbontetrachlorid i løbet af en periode på 30 minutter med omrøring under nitrogenatmosfære. Efter 25 minutters forløb koncentrerer reaktionsblandingen ved 20°C under reduceret tryk. Remanensen [diphenylmethyl (2R)-2-(3 α -benzamido-2-oxo-4-chlorazetidin-1-yl)-3-chlormethyl-3-butenat (6):

25 NMR: δ^{CDCl_3} 4,15d+4,45dABq(12Hz)2H, 4,8 - 5,0m1H, 5,17s1H, 5,50s1H, 6,17d(1Hz)1H, 7,00s1H, 7,2 - 8,0m15H

kromatograferes på en søjle bestående af 135 g silicagel, der er deaktiveret med 10% vand, som elueres med en blanding af benzen og ethylacetat (6:1) til opnåelse af 2,888 g diphenylmethyl (2R)-2-[(1R,5S)-3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-3-chlormethyl-3-butenat (7) i 59,3% udbytte, smeltepunkt 104,5 - 106°C.

b) En opløsning af 100 mg forbindelse (1a) i ethylacetat omsættes med en opløsning (2,0 molækvivalenter) af chlor i carbontetrachlorid ved stuetemperatur. Det opnåede produkt behandles med 1,2 ækvivalenter pyridin i 45 minutter under isafkøling, i stedet for kromatografering på silicagel, til opnåelse af 110 mg forbindelse (7).

c) Til en opløsning af 1 g forbindelse (1a) i 30 ml ethylacetat sættes 3,3 ml en 1,66 N opløsning af chlor i carbontetrachlorid, og blandingen reageres ved stuetemperatur i 10 minutter, behandles med 0,21 ml pyridin og renses ved kromatografering på en søjle af silicagel til opnåelse af 454 mg forbindelse (7) som hovedprodukt og forbindelse (8) som biprodukt.

d) En opløsning af 100 mg forbindelse (1a) i 3 ml methylenchlorid blandes med 0,2 ml en 1,66 N opløsning af chlor i carbontetrachlorid ved 38°C med omrøring under nitrogenatmosfære til opnåelse af forbindelse (7) efter silicagel-kromatografering.

e) Selv om omsætningen udføres ved -20°C opnås forbindelse (7).

f) Til en opløsning af 100 mg forbindelse (1a) i 3 ml chloroform sættes 73 mg iodbenzendichlorid under nitrogenatmosfære, og blandingen får lov at henstå ved stuetemperatur natten over til opnåelse af forbindelse (6), og sidstnævnte behandles med pyridin til opnåelse af forbindelse (7).

20

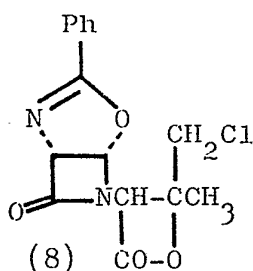
g) Hvis samme omsætning udføres under bestråling med lys opnås det samme produkt (6), men en stor mængde af forbindelsen, der har dobbeltbinding mættet med chlor, opnås som biprodukt.

25 NMR: $\delta_{\text{CD}_3\text{SOCD}_3}$ (1,39s+1,70s)3H, [(3,82d+4,05d)ABq(11Hz)+4,12s]2H, 5,55s1H, [5,88d(3Hz)+5,65d(3Hz)]1H, 6,44d(3Hz)1H, 7,4 - 8,2m5H.

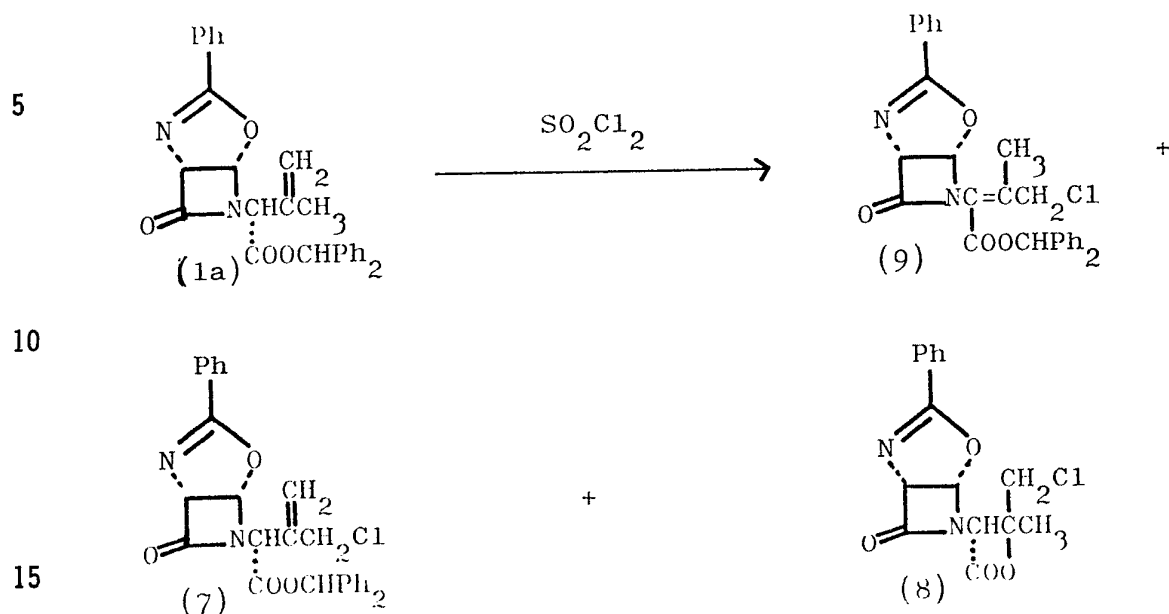
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1845, 1790. 1635 cm^{-1} .

30

35



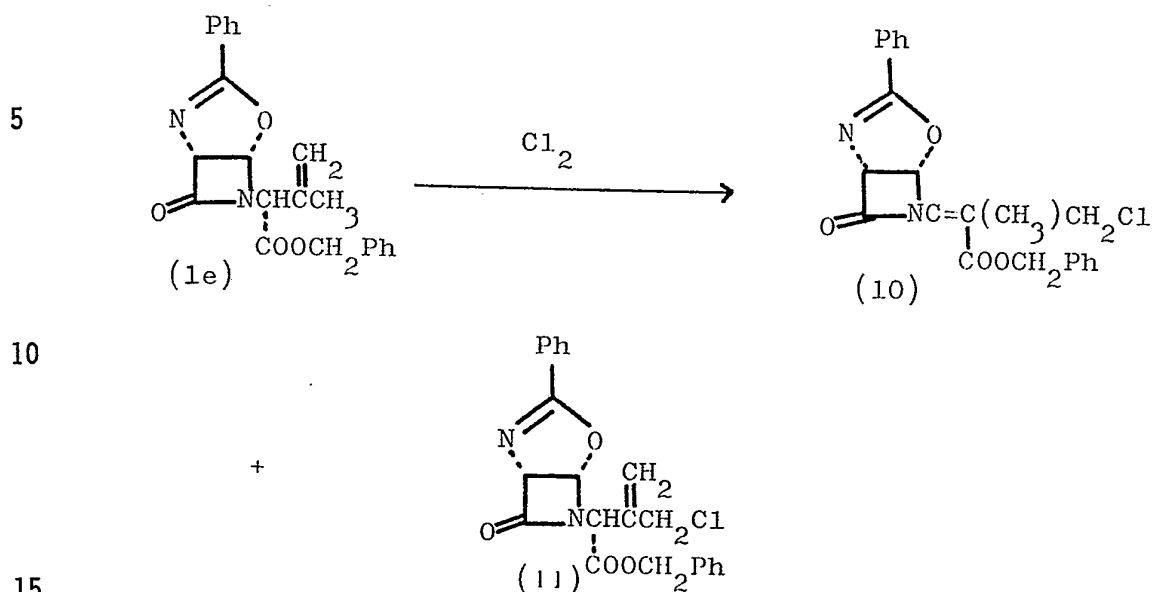
Eksempel II-4



Til en opløsning af 753 mg forbindelse (1a) i 20 ml benzen sættes
 20 1,86 g pulveriseret calciumoxid og 0,268 ml sulfurylchlorid ved stue-
 temperatur, og blandingen omrøres under nitrogenatmosfære i 1 time.
 Efter endt omsætning frafiltreres uopløseligt stof, og filtratet ind-
 dampes ved stuetemperatur under reduceres tryk. Remanensen opløses i
 benzen, vaskes med 5% vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand,
 25 tørres over magnesiumsulfat og indampes. Remanensen kromatograferes på
 en søjle af silicagel, der er elueret med en blanding (4:1) af benzen og
 ethylacetat til opnåelse af 117 mg forbindelse (9) i 14,5% udbytte, 394
 mg forbindelse (7) i 48,8% udbytte og 98 mg forbindelse (8) i 18,4%
 udbytte.

30 Propylenoxid (10 mol), calciumoxid (0,5 - 20 mol), pyridin (1 mol),
 silicageladsorberende stof, urinstof (den samme ækvivalens) og lignende
 kan anvendes i omsætningen som syrerenser. Benzen og methylenchlorid kan
 anvendes som et opløsningsmiddel. Når omsætningen er udført ved 0 - 90°C
 varer afslutningen af omsætningen 10 - 100 minutter.

Eksempel II-5



Til en opløsning af 6,00 g udgangsmaterialet (1e, $R^1 = -CH_2Ph$) i 180 ml ethylacetat sættes dråbevis en opløsning (1,5 mol/l, 1,7 ækvivalenter) af chlor i carbontetrachlorid i løbet af en periode på 21 minutter. Efter 15 minutters forløb blandes reaktionsblandingen med 180 ml en opløsning af 3,53 g natriumhydrogencarbonat og 5,90 g natriumthiosulfat-pentahydrat i vand, fortyndes med 180 ml acetone, omrøres i 2 timer og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten tørres over magnesiumsulfat og indampes. Remanensen (7,58 g) kromatograferes på en for-pakket søjle, der er elueret med en blanding (2:1) af benzen og ethylacetat til opnåelse af følgende forbindelser.

- 1) en blanding (1:1) af geometriske isomere af forbindelse (10) og en blanding af udgangsmaterialet og det tilsvarende chlortilsetningsprodukt : 1,688 g (16%);
- 2) forbindelse (11) : 5,026 g (75,8%).

Dette omkrystalliseres fra ether til opnåelse af 3,72 g af det tilsvarende rene produkt i 55,8% udbytte, smeltepunkt 68,5 - 69°C.

- 3) Udgangsmaterialet, chlorhydrinforbindelse : 82 mg.

Tabel II viser de andre halogeneringer.

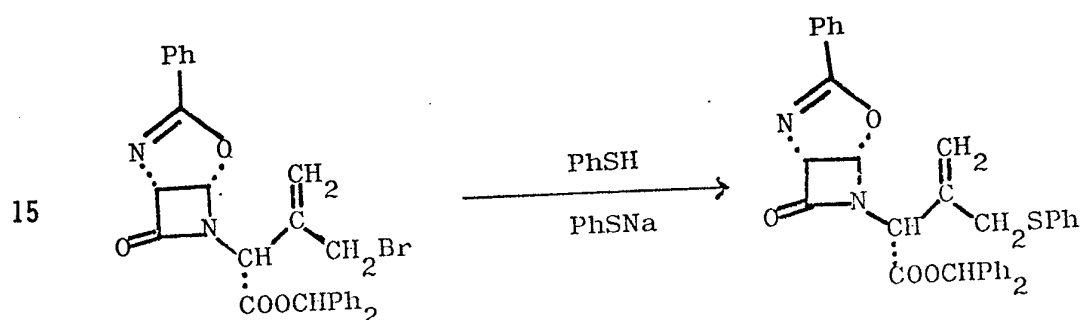
DEL 3. Ved nukleofil substitution.

Eksempel III-1

2-oxazolinoazetidiny1-3-substitueret methyl-butenaoater kan fremstilles ud fra passende 2-oxazolinoazetidiny1-3-substituerede methyl-butenaoater ved omsætning med et nukleofilt stof under de i tabel III viste reaktionsbetingelser.

Forløbet af reaktion nr. 53 i tabel III (del 3) er nærmere belyst nedenfor.

10



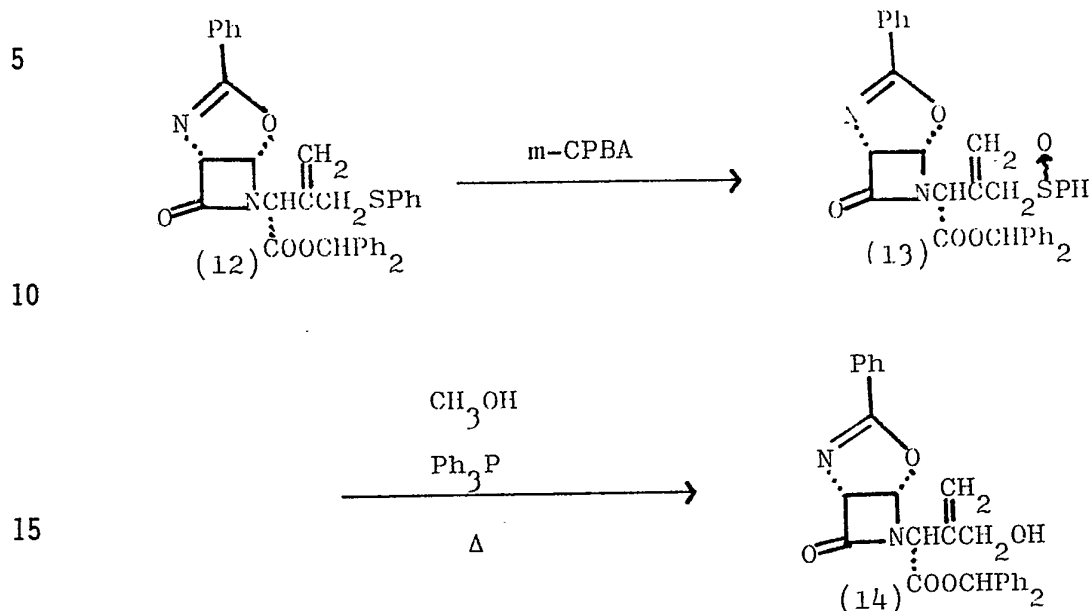
20 Til en opløsning af 437 mg diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-4-brom-3-exomethylenbutyrat i 10 ml en blanding af (3:1) af acetone og methanol sættes 250 mg phenylmercaptan og 250 mg natriumphenylmercaptid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time og ved 35°C i 1 time, hældes i vand og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes. Remanensen kromatograferes på en kolonne af silicagel, der er deaktiveret med 10% vand, og kolonnen elueres med en blanding (0:1 til 1:10) af ethylacetat og benzen til dannelselse af 400 mg diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]-

30 hept-2-en-6-yl)-3-phenylthiomethyl-3-butenat i 80% udbytte.

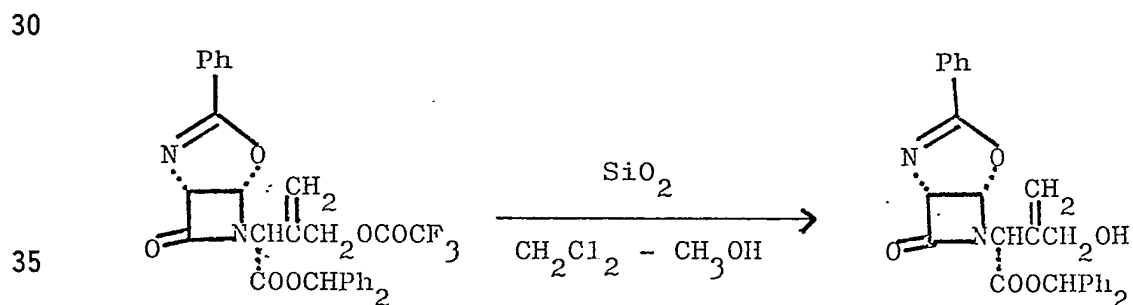
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1787, 1755, 1636 cm^{-1} .

35

DEL 4. Forskellige modifikationer.

Eksempel IV-1

Til en opløsning af 703 mg forbindelse (12) i 14 ml chloroform
 20 sættes dråbevis en opløsning af 220 mg m-chlorperbenzoesyre i 7 ml
 chloroform, og blandingen omrøres i 10 minutter, blandes med 700 mg
 triphenylphosphin samt 70/μl methanol og tilbagesvales under opvarmning
 ved 75°C. Efter reaktionens afslutning indampes blandingen under redu-
 ceret tryk. Remanensen kromatograferes på en kolonne af 30 g silicagel,
 25 der er deaktiveret med 10% vand, og elueres med benzen indeholdende 20 -
 30% ethylacetat, og eluatet indeholdende det ønskede produkt indampes
 til 401 mg forbindelse (14) i 68% udbytte.

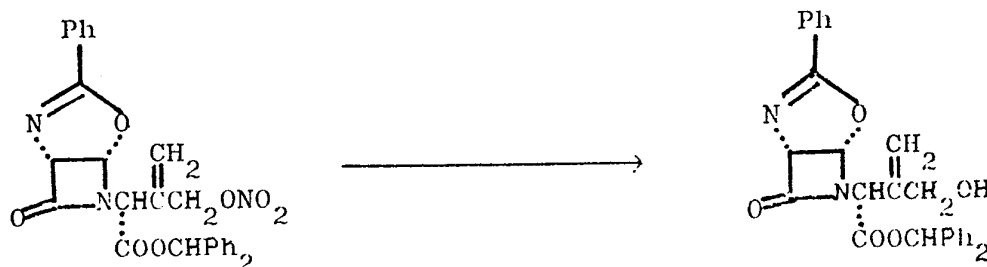
Eksempel IV-2

Til en opløsning af 240 mg diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-trifluoracetyloxymethyl-3-butenat i 10 ml en blanding (4:1) af methanol og methylenchlorid sættes 4,8 g silicagel indeholdende 10% vand, og blandingen omrøres i 30 minutter og filtreres. Filterkagen, silicagel, vaskes adskillige gange med en blanding af methanol og methylenchlorid. Det kombinerede filtrat og vaskevæskerne indampes under reduceret tryk. Den olieagtige remanens kromatograferes på 12 g silicagel. Eluering med en blanding (2:1) af benzen og ethylacetat giver 106 mg diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-hydroxymethyl-3-butenat i 53% udbytte og 90 mg udgangsmaterialet i 35% genvinding.

Eksempel IV-3

15

20

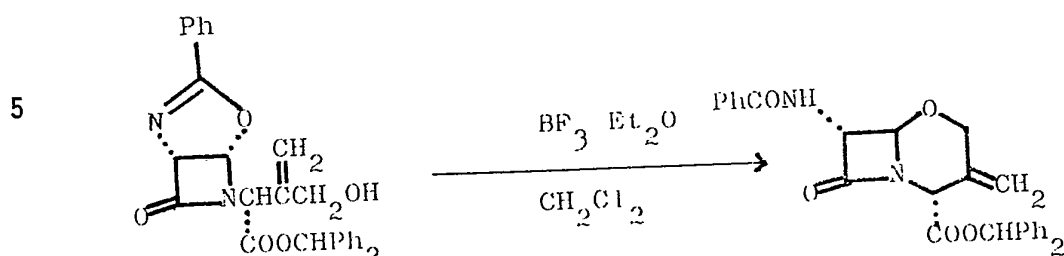


25

30

35

Diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-iodomethyl-3-butenat omsættes med calciumcarbonat og sølvnitrat til opnåelse af en blanding (1:3) af diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-hydroxymethyl-3-butenat og diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-nitroxymethyl-3-butenat, og blandingen opløses i 4,5 ml methylenchlorid. Til opløsningen fremstillet ovenfor sættes dråbevis 0,5 ml eddikesyre, og blandingen blandes med 300 mg zink, omrøres ved 0°C i 15 minutter, fortyndes med methylenchlorid, vaskes med vand, tørres og indampes. Remanensen renses ved tyndtlagskromatografi til dannelse af 90 mg diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-hydroxymethyl-3-butenat.

Eksempel på anvendelsen af forbindelser (I)

10

Til en opløsning af 950 mg rå diphenylmethyl (2R)-2-(3-phenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-hydroxymethyl-3-butenat i 15 ml methylenchlorid sættes 20 μ l bortrifluoridetherat ved stuetemperatur, og blandingen omrøres ved samme temperatur i 1,5 timer og indampes. Remanensen kromatograferes på 30 g silicagel. Eluering med en blanding af (4:1) benzen og ethylacetat giver 0,686 g diphenylmethyl 7 α -benzoylamino-3-exomethylen-1-oxadethiacepham-4 α -carboxylat som skumagtigt materiale i 81% udbytte.

20 Dette isomeriseres med triethylamin til dannelse af 7 α -benzoyl-amino-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat.

Sidstnævnte behandles med t-BuOCl og LiOCH₃ til dannelse af di-phenylmethyl 7 β -benzoylamino-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

Forkortelserne i de efterfølgende tabeller er følgende:

25

Ac	acetyl
An	acetone
aq	vandig
C ₅ H ₅ N	pyridin
30 -C ₆ H ₄ -	phenylen
DMA	N,N-dimethylacetamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ds	tørret med vandseparator af Dean-Stark typen
Et	ethyl
35 h.	time(r)
i-	iso-
m.	minut(ter)
on	natten over

Ph	phenyl
polymer*	en stylen-divinylbenzencopolymer indeholdende diphenylphosphoranylphenylgruppe (K. Horiki, Tetrahedron Letters, <u>1976</u> , 4103).
5 refl.	tilbagesvalingstemperatur
rt	stuetemperatur
t-	tertiær-
Ts	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{-}$

Tabel I (Del 1)

(II) $\xrightarrow{\text{Reagents (g)}}$ (I)

Nr.	R ¹	R ²	II (g)	Opløsningsmiddel (ml)	Reagens (g)	Molekyl- sler 5A (g)	Tempe- ratur (°C)	Tid (hr)
1.	Ph-	-CH ₃	8,39	(CH ₂ Cl) ₂ (150)	PPh ₃ (8,28)	35	refl.	6 h.
2.	"	-CH ₂ Ph	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (6,29)	22	"	3h.10m.
3.	"	"	0,21	PhH(3) + DMA (2)	HO-C(=O)-C(=O)-OH (0,06) + C ₅ H ₅ N (0,072)	--	"	2h.
4.	"	"	0,21	PhH(3) + DMA (2)	---	--	"	"
5.	"	"	0,43	DMA (5)	(CH ₃ CO) ₂ O (0,47)	--	115	70m.
6.	"	"	0,21	(6)	C ₅ H ₅ N (0,2) + 85% H ₃ PO ₄ (0,17)	ds.	refl.	"
7.	"	-CH ₂ -	2,50	(CH ₂ Cl) ₂ (100)	PPh ₃ (1,67)	10	"	4h.
8.	"	"	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,70)	20	"	3h.10m.
9.	"	-CHPh ₂	3,00	(CH ₂ Cl) ₂ (80)	P(OCH ₃) ₃ (1,41)	10	"	5h.
10.	"	"	38,51	PhCH ₃ (308) + (CH ₂ Cl) ₂ (308)	PPh ₃ (22,1)	--	"	3h.30m.
11.	"	"	5,03	PhCH ₃ (150)	P(O-i-C ₃ H ₇) ₃ (2,6)	12,5	"	45m.
12.	"	"	27,65	PhCH ₃ (611)	PPh ₃ (17,32)	83	"	55m.
13.	"	"	0,10	(CH ₂ Cl) ₂ (2)	P(n-C ₄ H ₉) ₃ (0,1 ml)	0,3	"	9h.
14.	"	"	1,58	(CH ₂ Cl) ₂ (39)	PPh ₃ (polymer*) (2,7)	ds.	"	8,5h.
15.	"	"	5,0	t-C ₄ H ₉ OH (17) + C ₂ H ₃ Cl ₃ (34)	PPh ₃ (2,88)	15	"	4h.

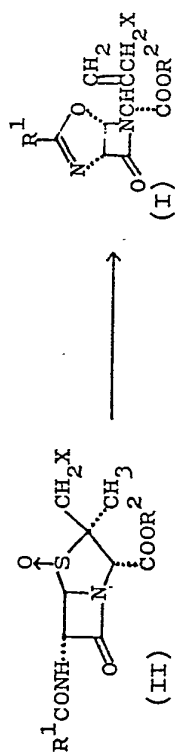
Tabel I (Del 2)

Fortsat fra Tabel I, Del 1.

Nr.	R ¹	R ²	II(g)	Oplosningsmiddel (ml)	Reagens (g)	Molekyl- sler 5A (g)	Tempe- ratur (°C)	Tid (hr)
16.	PhCH ₂ -	-CH ₂ Ph	0,2	(CH ₂ Cl) ₂ (10)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	ds.	refl.	5h.
17.	"	"	0,2	PhH (7)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	"	"	5h.
18.	"	-CHPh ₂	1,20	PhH (42)	P(OCH ₃) ₃ (0,6ml)	"	"	8h.
19.	"	"	5,0	(CH ₂ Cl) ₂ (120)	P(OCH ₃) ₃ (2,5 ml)	"	"	7h.
20.	"	"	0,2	(CH ₂ Cl) ₂ (10)	PPh ₃ (0,21)	"	"	6h.
21.	"	"	0,2	(CH ₂ Cl) ₂ (10)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	0,6	"	5h.
22.	"	"	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,19)	22	"	3h.10m.
24.	PhOCH ₂ -	-CH ₂ Ph	0,2	PhH (7)	P(OCH ₃) ₃ (0,1 ml)	ds.	"	5h.
25.	"	"	0,2	PhCH ₃ (5)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	ds.	"	1h.30m.
26.	"	-CHPh ₂	90	(CH ₂ Cl) ₂ (900)	PPh ₃ (91,4)	270	"	10h.
27.	-CH ₃	-C ₄ H ₉ -t	0,1	PhH (1)	PPh ₃ (0,1)	ds.	"	3h.
28.	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	-CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,19)	22	"	3h.10m.
29.	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	"	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,04)	22	"	8h.10m.
30.	p-O ₂ NC ₆ H ₄ -	"	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (4,91)	22	"	5h.
31.	p-ClC ₆ H ₄ -	"	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,0)	22	"	4h.30m.
32.	p-NCC ₆ H ₄ -	"	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,09)	22	"	8h.30m.
33.	PhCH ₂ -	-C ₄ H ₉ -t	10,0	PhCH ₃ (50) + (CH ₂ Cl) ₂ (50)	PPh ₃ (6,64)	--	"	2h.30m.

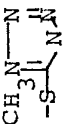
Tabel I (Del 3)

Nr.	R ¹	R ²	X	II (g)	Opløsningsmiddel (ml)	Reagens (g)	Molekyl- sler 5A			Tid (hr)
							(g)	Tempe- ratur (°C)		
1.	-CH ₂ OPh	-CH ₂ - 	-O CH ₃	0,39	PhCH ₃ (5)	P(i-C ₃ H ₇) ₃ (0,18)	1,2	refl.		40m.
2.	"	-CHPh ₂	"	0,24	PhCH ₃ (3)	PPh ₃ (0,126)	0,35	"		30m.
3.	"	"	-Cl	1,06	PhCH ₃ (30)	PPh ₃ (0,59)	3,3	"		10m.

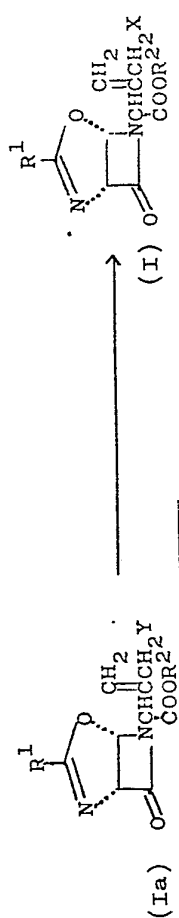


Tabel I (Del 4)

Til en opløsning af forbindelse I med de følgende tal (1 vægtedel) i 1,2-dichlorethan (10 volumen/vægt) sættes triphenylphosphin (1,2 molækvivalenter mod forbindelse I) og molekylsier (2,5 vægtdele), og blandingen opvarmes under tilbagesvaling indtil maksimal dannelse af produktet (4 - 10 timer). Reaktionsblandingen oparbejdes som i nr. 10 i tabel I, del 1, hvilket giver den tilsvarende forbindelse II med samme tal i den følgende tabel.

Nr.	R ¹	R ²	X	Nr.	R ¹	R ²	X	Nr.	R ¹	R ²	X
1	-Ph	-H	-H	16	-Ph	-CHPh ₂	-SPh	31	-C ₆ H ₄ CH ₃ -p	-CHPh ₂	-Cl
2	"	-CH ₃	-Br	17	"	"	-SC ₆ H ₄ CH ₃ -p	32	"	"	-I
3	"	-CH ₂ CCl ₃	"	18	-CH ₂ Ph	-C ₅ H ₉ -t	-Cl	33	"	"	-OH
4	"	-CH ₂ Ph	-Cl	19	"	"	-I	34	-C ₆ H ₄ NO ₂ -p	"	-Cl
5	"	"	-Br	20	"	"	-OH	35	"	"	-I
6	"	"	-I	21	"	"	-OCH ₃	36	"	"	-OH
7	"	"	-OH	22	"	-CH ₂ Ph	-Cl	37	-C ₆ H ₄ CN-p	"	-Cl
8	"		-Cl	23	"	"	-I	38	"	"	-I
9	"	"	-Br	24	"	"	-OH	39	"	"	-OH
10	"	-CHPh ₂	-Cl	25	"	-CHPh ₂	-Cl	40	-C ₆ H ₄ Cl-p	"	-Cl
11	"	"	-Br	26	"	"	-I	41	"	"	-I
12	"	"	-I	27	"	"	-OH	42	"	"	-OH
13	"	"	-OH	28	"	"	-OCH ₃				
14	"	"		29	-CH ₂ Ph	-CHPh ₂	-OH				
15	"	"		30	"	"	-OCHO				

Tabel II

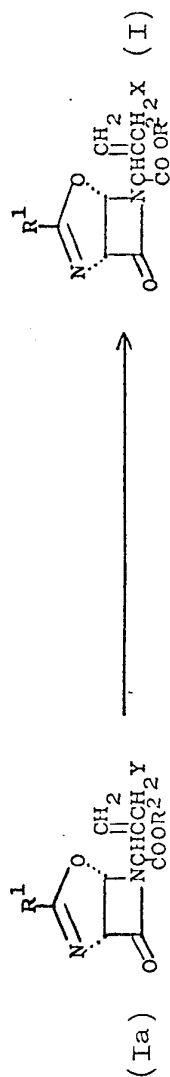


Nr.	R ¹	R ²	Y	X	Ia (g)	Opløsningsmiddel/reagens (ml eller g (understreget))	Temp. (°C) Tid (hr)	Opløsningsmiddel/reagens (ml eller g (understreget))	Temp. (°C) Tid (hr)	Udbytte (g) (%)
1	-CH ₂ Ph	-C ₄ H ₉ -t	-H	-Cl	1,0	EtOAc (50) 1,83M HCl/EtOAc (1,6) 1,43M Cl ₂ /CCl ₄ (3,9) CaO (0,3)	-20 2/3	An (40) H ₂ O (20) NaHCO ₃ (0,7) Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O (0,07)	rt 2	0,49 45
2	"	-CH ₂ Ph	"	"	1,0	EtOAc (50) 2,58M HCl/Et ₂ O (2,7) SO ₂ Cl ₂ (0,31)	-20 5/4	An (12) H ₂ O (9) 1N NaHCO ₃ (7,7) aq	rt 4,25	0,49 53
3	"	"	"	"	1,0	EtOAc (25) 2,38M HCl/AcOEt (0,6) 1,28M Cl ₂ /CCl ₄ (2)	-20 1/2	An (6) AcOEt (12) H ₂ O (4,5) 1N NaHCO ₃ (3,8) aq	rt 4	0,27 50
4	"	-CHPh ₂	"	"	4,6	EtOAc (70) 2,74M HCl/AcOEt (3,8) 1,47M Cl ₂ /CCl ₄ (12)	rt 1/4	An (240) NaHCO ₃ (3,4) 5% Na ₂ S ₂ O ₃ (80)	rt 2,5	3,33 67
5	-C ₆ H ₄ CH ₃ -p	"	"	"	3,2	EtOAc (195) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (11,7)	20 1/2	0,61M ZnCl ₂ /Et ₂ O (1,14) CaO (0,78)	rt 1,5	2,10 60
6	-C ₆ H ₄ NO ₂ -p	"	"	"	1,0	EtOAc (60) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (3,3)	20 1/2	0,61M ZnCl ₂ /Et ₂ O (0,4) CaO (0,23)	20 2,5	0,60 56
7	-C ₆ H ₄ CN-p	"	"	"	1,0	EtOAc (60) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (3,5)	15 1/2	1,6M ZnCl ₂ /Et ₂ O (0,34) CaO (0,32)	18 1,5	0,62 --
8	-C ₆ H ₄ Cl-p	"	"	"	1,0	EtOAc (60) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (3,5)	15 1/2	1,6M ZnCl ₂ /Et ₂ O (0,34) CaO (0,32)	18 1,5	0,58 --
9	-CH ₂ OPh	"	"	"	2,5	EtOAc (74) 2,58M HCl/Et ₂ O (2,18) 1,36M Cl ₂ /CCl ₄ (5,6)	0 1/6	An (74) H ₂ O (74) NaHCO ₃ (1,51) Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O (2,54)	0 5	1,66 63

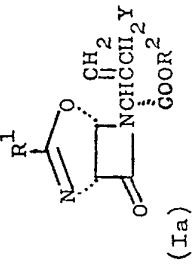
DK 161330 B

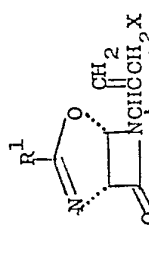
Tabel III (Del 1)

Nr.	R ¹	R ²	Y	X	Ia (g)	Opløsningsmiddel (ml)	Reagens (g)	Temp. (°C)	Tid (hr)	Udbytte	
										(g)	(%)
1	-Ph	-CHPh ₂	-Cl	-I	4,0	An(30)	NaI(4,0)	rt	2	4,67	98
2	"	-CH ₂ Ph	"	"	1,0	An(8)	NaI(1,01)	rt	2,5	1,18	96,6
3	"	-CHPh ₂	"	"	0,10	AcOEt(5)H ₂ O(0,062)	NaI(0,12)Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O(0,01) (C ₆ H ₅) ₄ NBr(0,033)	rt	5	---	100
4	"	"	"	"	0,20	CH ₃ COCH(CH ₃) ₂ (2)	NaI(0,2)	rt	1	---	100
5	"	"	"	"	0,20	CS ₂	NaI(0,12)ZnCl ₂ (0,02)	rt	on	---	50
6	-CH ₂ Ph	"	"	"	4,40	An(20)	NaI(3,6)Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O(0,5)	rt	7/4	3,54	68
7	"	-CH ₂ Ph	"	"	10	An(100)	NaI(10,6)Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O(0,58)	10	3	---	89
8	"	-C ₄ H ₉ -t	"	"	0,43	An(8)	NaI(0,49)Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O(0,03)	rt	2	0,51	97
9	-C ₆ H ₄ CH ₃ -p	-CHPh ₂	"	"	1,9	An(20)	NaI(1,7)Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O(0,1)	rt	2,5	2,22	99
10	-C ₆ H ₄ NO ₂ -p	"	"	"	0,49	An(10)	NaI(0,41)Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O(0,02)	rt	2,5	0,57	99
11	-C ₆ H ₄ CN-p	"	"	"	0,50	An(6)	NaI(0,5)	rt	2	0,43	---
12	-C ₆ H ₄ Cl-p	"	"	"	0,45	An(6)	NaI(0,45)	rt	2	0,45	---
13	-Ph	"	"	-OH	0,20	DMSO(7)H ₂ O(3)	NaI(0,4)CaCO ₃ (0,20)	45	16	0,07	39
14	"	-CH ₂ Ph	-I	"	0,7	An(8)H ₂ O(3)	AgClO ₄ (0,434)CaCO ₃ (0,21)	rt	5	---	---
15	"	-CHPh ₂	"	"	1,0	An(30)	AgClO ₄ (0,54)CaCO ₃ (0,26)	rt	5	0,95	---
16	"	"	"	"	0,56	DMSO(10)H ₂ O(3,5)	CaCO ₃	60	3	0,30	63
17	"	"	"	"	0,05	DMSO(1,5)	pH-værdi 5 Puffer (0,5)	70	1,5	---	50
18	"	"	"	"	0,05	DMSO(1,5)H ₂ O(0,5)	BaCO ₃ (0,05)	65	3	---	60
19	"	"	"	"	0,05	DMSO(1,5)H ₂ O(0,5)	SrCO ₃ (0,05)	65	3	---	60
20	"	"	"	"	0,30	An(6)H ₂ O(2)	AgBF ₄ (0,13)CaCO ₃ (0,06)	rt	3	---	87

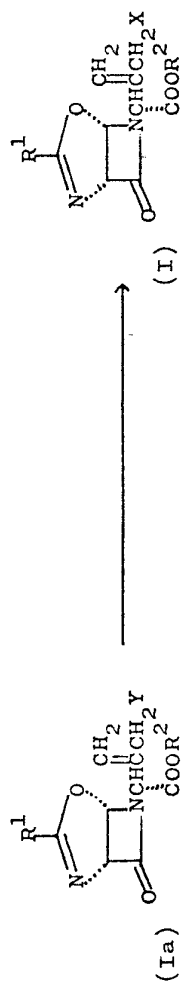


Tabel III (Del 2)

Nr.	R ¹	R ²	 (Ia)	Y	X	Ia (g)	Oppløsningsmiddel (ml)	Reagens (g)	Temp. (°C)	Tid (hr)	Udbytte (%)	
											(g)	(%)
21	-Ph	-CHPh ₂	-I	-OH	0,30	DMSO(3)H ₂ O(1)	AgNO ₃ (0,11)CaCO ₃ (0,06)	rt	1/4	---	---	79
22	"	"	"	"	0,20	DMSO(2)H ₂ O(0,5)	Cu(0,1)CaCO ₃ (0,06)	50	2,5	---	---	50
23	"	"	"	"	0,20	DMSO(2)H ₂ O(0,5)	ZnO(0,09)	50	2	---	---	50
24	"	"	"	"	0,20	DMSO(2)H ₂ O(0,5)	MgO(0,04)	50	2	---	---	30
25	"	"	"	"	0,20	DMSO(4)H ₂ O(1)	Ag ₂ O(0,138)	rt	1/4	---	---	50
26	"	"	"	"	0,20	An(4)H ₂ O(1)	Cu ₂ O(0,1)	60	10	---	---	50
27	"	"	"	"	0,20	DMSO(2)H ₂ O(0,5)	CoCO ₃ ·Co(OH) ₂ (0,12)	50	7	---	---	90
28	"	"	"	"	0,20	DMSO(2)H ₂ O(0,5)	CuI(0,07)CaCO ₃ (0,07)	50	3	0,15	---	90
29	"	"	-Cl	"	0,20	DMSO(4)H ₂ O(1)	CuI(0,16)NaI(0,18)CaCO ₃ (0,083)	50	7	---	---	50
30	-CH ₂ Ph	-C ₄ H ₉ -t	-I	"	0,5	DMSO(5)H ₂ O(1)	Cu ₂ O(0,3)	40	2	0,22	---	57
31	"	-CH ₂ Ph	"	"	23	DMSO(265)H ₂ O(67)	Cu ₂ O(12,7)H ₂ O(67)	40	1,5	6,44	---	36
32	"	-CHPh ₂	"	"	1,59	DMSO(13)H ₂ O(3)	CuO(0,77)	39	1	0,35	---	27
33	-C ₆ H ₄ CH ₃ -p	"	"	"	0,59	DMSO(6)H ₂ O(0,6)	Cu ₂ O(0,21)	15	0,75	0,49	---	100
34	-C ₆ H ₄ NO ₂ -p	"	"	"	0,50	DMSO(4,5)H ₂ O(0,15)	Cu ₂ O(0,17)	rt	2,5	0,45	---	109
35	-C ₆ H ₄ CN-p	"	"	"	0,23	DMSO(2,5)H ₂ O(0,4)	Cu ₂ O(0,2)	50	1,5	0,10	---	--
36	-C ₆ H ₄ Cl-p	"	"	"	0,20	DMSO(2,5)H ₂ O(0,4)	Cu ₂ O(0,2)	50	1	0,12	---	--
37	-CH ₂ Ph	-C ₄ H ₉ -t	-ONO ₂	-OH	3,1	CH ₂ Cl ₂ (70)	Zn(4,73)CH ₃ COOH(4,13)	0	0,8	1,37	---	51
38	"	-CHPh ₂	"	"	0,08	An(1,6)	Zn(0,1)CH ₃ COOH(0,087)	0	1,5	0,33	---	45
39	-CH ₂ OPh	"	-Cl	-I	0,75	An(7,5)	NaI(0,36)	rt	2	0,82	---	--
40	"	"	-I	-OH	0,82	DMSO(7,5)H ₂ O(1,9)	Cu ₂ O(0,62)	40	3	0,22	---	30

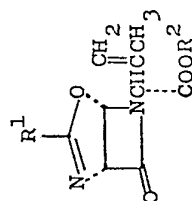


Tabel III (Del 3)



Nr.	R ¹	R ²	Y	X	Ia (g)	Opløsningsmiddel (ml)	Reagens (g)	Temp. (°C)	Tid (hr)	Udbytte (g)	Udbytte (%)
41	-Ph	-CHPh ₂	-I	-ONO ₂	0,72	DMSO (7,2)	NaNO ₃ (2,1) CH ₃ O SC ₆ H ₄ CH ₃ -p	55	0,5	0,56	88
42	"	"	"	"	0,10	DMSO (1)	NaNO ₃ (0,3) (CH ₃) ₂ SO ₄ (0,2)	55	2	---	78
43	"	"	"	"	0,10	DMSO (1)	NaNO ₃ (0,15) CH ₃ O SCH ₃ (0,073)	55	1	---	81
44	"	"	"	"	0,10	DMSO (1)	NaNO ₃ (0,15) C ₂ H ₅ O Ts (0,15)	55	1,5	---	72
45	"	"	"	"	0,10	DMSO (1)	NaNO ₃ (0,3) (CH ₂ Cl) ₂ (0,4)	55	30	---	75
46	"	"	"	"	0,10	DMSO (1)	NaNO ₃ (0,3) i-C ₄ H ₉ ONO ₂	55	2	---	---
47	-CH ₂ Ph	-C ₄ H ₉ -t	"	"	3,49	An (70)	AgNO ₃ (1,29)	rt	1	3,10	---
48	-Ph	-CHPh ₂	-I	-OH -ONO ₂	0,10	An:H ₂ O (2:1) (7)	AgNO ₃ (0,06) CaCO ₃ (0,035)	rt	0,5	OH=1 ONO ₂ =3	forhold
49	-CH ₂ Ph	"	"	-ONO ₂	0,22	An (2,2)	AgNO ₃ (0,067)	rt	1	0,09	50
50	-Ph	"	-Br	-OCHO	0,053	CH ₂ Cl ₂ (3)	HCOOH (0,039) [(CH ₃) ₂ N] ₂ CNH (0,115)	rt	1,5	0,05	---
51	"	"	-I	-OCOCF ₃	0,5	HCON(CH ₃) ₂ (8)	AgOCOCF ₃ (0,21)	rt	1	0,45	92
52	"	"	-Cl	-SC ₆ H ₅	2,03	An (12) CH ₃ OH (4)	PhSNa (0,8) PhSH (0,8)	5	2/3	1,50	64
53	"	"	-Br	"	0,44	An (7,5) CH ₃ OH (2,5)	PhSNa (0,25) PhSH (0,25)	rt 35	1 1	0,40	80
54	"	"	"	-S CH ₃ N N	0,40	CH ₃ OH (8)	CH ₃ N N NaS (0,124)	rt	3,5	0,28	59

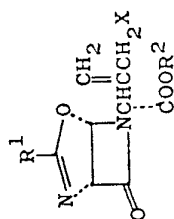
Tabel IV (Del 1)



Fysiske konstanter af

Nr.	R ¹	R ²	Smelte- punkt (°C)	IR: ν_{max} CHCl ₃ cm ⁻¹	NMR: δ CDCl ₃ (Hz-værdi = koblingskonstant)
1	-Ph	-H	161-163	-----	1,93d(1Hz)3H, 4,86s1H, 5,23brs2H, 5,36d(3Hz)1H, 6,2d(3Hz)1H, 7,3-8,2m5H.
2	"	-CH ₃	--	1783,1753,1634.	1,88d(1Hz)3H, 3,62s3H, 4,86s1H, 5,17m1H, 5,27m1H, 5,40d(3,5Hz)1H, 6,07d(3,5Hz)1H, (7,4-7,7m;7,9-8,2m)5H.
3	"	-CH ₂ Ph	67-68	1785,1750,1660,1640.	1,83brs3H, 4,85s1H, 5,10m3H, 5,20m1H, 5,33d(3Hz)1H, 6,00d(3Hz)1H, 7,2-8,0m10H.
4	"	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ -p	86,5-88	1790,1760,1639,1510,1340.	1,90d(1Hz)3H, 4,92s1H, 5,13d(1Hz)1H, 5,28d(1Hz)1H, 5,17s2H, 5,28d(3Hz)1H, 6,03d(3Hz)1H.
5	"	-CHPh ₂	117-118	1773,1735,1628. (in Nujol)	1,79d(1,5Hz)3H, 4,92s1H, 5,07brs1H, 5,17d(1,5Hz)1H, 5,32d(3Hz)1H, 5,93d(3Hz)1H, 6,88s1H, 7,2-8,0m13H.
6	-CH ₂ Ph	-C ₄ H ₉ -t	63-65	2960,1771,1735,1640.	1,46s9H, 1,78s3H, 3,71s2H, 4,56s1H, 4,96-5,23m3H, 5,83d(4Hz)1H, 7,30s5H.
7	"	-CH ₂ Ph	---	1788,1748,1647,1172.	1,73brs3H, 3,60s2H, 4,73s1H, 4,98brs1H, 5,10brs1H, 5,12s2H, 5,09d(3,8Hz)1H, 5,73d(3,8Hz)1H, 7,27-7,33m10H.
8	"	-CHPh ₂	99,5-100	1784,1752,1647,1171.	1,70brs3H, 3,52s2H, 4,82s1H, 4,96s1H, 5,08d(3,5Hz)1H, 5,10brs1H, 5,73d(3,8Hz)1H, 6,92s1H, 7,25s5H, 7,32s10H.
9	-CH ₂ OPh	"	---	1788,1749,1658,1601,1173.	1,78brs3H, 4,67s2H, 4,80s1H, 5,05brs1H, 5,18s2H, 5,15-5,23m2H, 5,88d1H, 6,83-7,44m10H.
10	-C ₆ H ₄ -CH ₂ -p	"	138-139	1780,1750,1630.	1,77d(0,5Hz)3H, 2,38s3H, 4,92s1H, 5,07m1H, 5,18m1H, 5,32d(3Hz)1H, 6,00d(3Hz)1H, 6,92s1H.
11	-C ₆ H ₄ OCH ₃ -p	"	107-108	2840,1780,1750,1630,1610.	1,80d(0,5Hz)3H, 3,83s3H, 4,92s1H, 5,07m1H, 5,18m1H, 5,32d(3Hz)1H, 5,98d(3Hz)1H, 6,90s1H.
12	-C ₆ H ₄ NO ₂ -p	"	133-135	1785,1750,1640,1600,1530,1350.	1,83d(0,5Hz)3H, 4,97s1H, 5,10m1H, 5,25m1H, 5,40d(3Hz)1H, 6,04d(3Hz)1H, 6,88s1H, 8,10a2B24H.
13	-C ₆ H ₄ Cl-p	"	130-131	1780,1750,1630,1600.	1,80d(0,5Hz)3H, 4,92s1H, 5,05brs1H, 5,18m1H, 5,32d(3Hz)1H, 5,98d(3Hz)1H, 6,87s1H.
14	-C ₆ H ₄ CN-p	"	148-149°	2240,1780,1750,1630,1610.	1,83brs3H, 4,97s1H, 5,08brs1H, 5,23m1H, 5,40d(3Hz)1H, 6,07d(3Hz)1H, 6,88s1H, 7,80a2B24H.

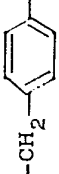
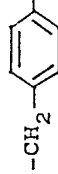
Tabel IV (Del 2)



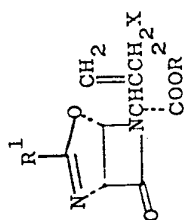
Fysiske konstanter af

Nr.	R ¹	R ²	X	Smelte- punkt (°C)	IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹	NMR: δ^{CDCl_3} (Hz-værdi = koblingskonstant)
1	"	-CH ₃	-Br	glas	1788, 1753, 1640.	3,55s3H, 3,98s2H, 4,97s1H, 5,28d(3Hz)1H, 5,32s1H, 5,55s1H, 5,90d(3Hz)1H, (7,1-7,4+7,7-7,9)m5H.
2	"	-CH ₂ CCl ₃	"	--	-----	4,12s2H, 5,20s1H, (4,58d+4,92d)ABq(12Hz)1H, 5,40d(4Hz)1H, 5,58s1H, 5,78s1H, 6,06d(4Hz)1H, 7,1-8,1m5H.
3	"	-CH ₂ Ph	-Cl	--	1780, 1747, 1630.	4,17s2H, (4,98d+5,23d)ABq(10Hz)2H, 5,10s1H, 5,27-5,43m2H, 5,62s1H, 6,03d(4Hz)1H, 7,05-8,00m1OH.
4	"	"	-Br	--	-----	TLC: Rf=0.18 (C ₆ H ₆ /CH ₃ COOC ₂ H ₅ (4:1)/SiO ₂ plade.)
5	"	"	-I	--	1785, 1752, 1735.	4,00s2H, (5,00d+5,23d)ABq(12Hz)1H, 5,10s1H, 5,33+5,67)s1H, 5,37d(3Hz)1H, 6,02d(3Hz)1H, 7,2-8,1m1OH.
6	"	"	-OH	--	-----	3,05brs1H, 4,15s2H, 4,97s1H, (4,97d+5,25d)ABq(12Hz)1H, (5,23+5,43)s1H, 5,27d(3Hz)1H, 6,02d(3Hz)1H, 7,2-8,0m1OH.
7	"	-CHPh ₂	-Cl	105-106	1784, 1751, 1633.	4,13s2H, 5,17s1H, 5,35s1H, 5,62s1H, 5,38d(3Hz)1H, 6,03d(3Hz)1H, 6,92s1H, 7,2-8,1m15H.
8	"	"	-Br	skum	1788, 1757, 1636.	4,03s2H, 5,15s1H, 5,27s1H, 5,58s1H, 5,33d(3Hz)1H, 6,00d(3Hz)1H, 6,90s1H, (7,1-7,3m+7,8-8,0m)15H.
9	"	"	-I	--	1783, 1752, 1632, 1602, 1173.	3,92s2H, 5,15s1H, 5,12s+5,53s1H, 5,27d(4Hz)1H, 5,90d(4Hz)1H, 6,85s1H, 7,2-7,4m, 7,8-8,0m.
10	"	"	-OH	--	2370, 1782, 1755, 1635.	2,50-3,35brs1H, 4,18s2H, 5,08s1H, 5,22s1H, 5,28d(3Hz)1H, 5,50s1H, 6,08d(3Hz)1H, 6,93s1H, 7,2-8,0m15H.
11	"	"	-OCOCF ₃	--	1785, 1747, 1634, 1604, 1173.	4,72s2H, 5,03s1H, 5,33s+5,53brs1H, 5,35m1H, 6,02d(3Hz)1H, 6,90s1H, 7,2-7,5m, 7,7-8,0m.
12	"	"	-ONO ₂	--	-----	4,95s2H, 5,03s1H, 5,32d(3,5Hz)1H, (5,43brs+5,58brs)1H, 6,00d(3,5Hz)1H, 6,90s1H, 7,2-7,5m, 7,0-8,0m.
13	"	"	-SPh	--	1787, 1755, 1636.	3,55s2H, 5,00s1H, 5,13d(3Hz)1H, 5,17s1H, 5,30s1H, 5,63d(3Hz)1H, 6,80s1H, 6,95-8,0m2OH.
14 *	"	"	-S ⁰ Ph	--	1786, 1752, 1634.	3,52s2H, 5,00s1H, 5,12-5,42m3H, (5,92d+6,02d)(3Hz)1H, 6,80s1H, 6,95-8,0m2OH.
15	"	"		--	1788, 1758, 1637.	3,65s3H, 3,97s2H, 5,03s1H, 5,13s1H, 5,50s1H, 5,23d(3Hz)1H, 5,93d(3Hz)1H, 6,75s1H, (7,1-7,4m+7,6-7,8m)15H.

*) fremstillet ud fra forbindelse nr. 13 ved oxidation med m-chlorperbenzoesyre.

Nr.	R ¹	R ²	X	Smelte- punkt (°C)	IR: $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm ⁻¹	NMR: δ_{CDCl_3} (Hz-værdi = koblingskonstant)
1	-Ph		-Cl	--	1788, 1756, 1678, 1633, 1610, 1580.	4, 12s2H, 5, 02s1H, 5, 27d(3Hz)1H, 5, 48d(12Hz)1H, 5, 90d(3Hz)1H, 7, 10-8, 03m9H, 5, 05s2H.
2	-Ph		-Br	----	-----	TLC: RF=0.35 (C ₆ H ₆ /CH ₃ COOC ₂ H ₅ (2:1)/SiO ₂ plade)
3	-CH ₂ Ph	-C ₄ H ₄ -t	-Cl	63-66	2975, 1792, 1742, 1650.	1, 45s9H, 3, 73s2H, 4, 00s2H, 4, 70s1H, 5, 11d(4Hz)1H, 5, 41d(10Hz)2H, 7, 31s5H.
4	"	"	-I	55-56	2970, 1785, 1742, 1649.	1, 48s9H, 3, 76s2H, 3, 95s2H, 4, 81s1H, 5, 16d(4Hz)1H, 5, 45d(18Hz)2H, 5, 83d(4Hz)1H, 7, 33s5H.
5	"	"	-ONO ₂	----	-----	1, 45s9H, 3, 73s2H, 4, 61s2H, 5, 16d(4Hz)1H, 5, 50d(6Hz)2H, 5, 85d(4Hz)1H, 7, 30s5H, 4, 91s2H.
6	"	"	-OH	86-89	2940, 1780, 1742, 1650.	1, 45s9H, 3, 71s2H, 4, 10s2H, 4, 63s1H, 5, 03-5, 20m2H, 5, 36s1H, 5, 86d(4Hz)1H, 7, 31s5H.
7	"	-CH ₂ Ph	-Cl	87-88	1787, 1751, 1648, 1607.	3, 62s2H, 4, 03s2H, 4, 92s1H, 5, 15m3H, 5, 25s1H, 5, 50s1H, 5, 90d(3Hz)1H, 7, 08-7, 45m10H.
8	"	"	-I	92-99	1785, 1749, 1644.	3, 63s2H, 3, 87s2H, 4, 92s1H, 5, 13s2H, 5, 33d(24H)2H, 5, 10d(4Hz)1H, 5, 75d(4Hz)1H.
9	"	"	-OH	69-70.5	3608, 1780, 1750, 1647, 1604.	2, 13brs1H, 3, 63s2H, 4, 10s2H, 4, 82s1H, 5, 10-5, 17m4H, 5, 35s1H, 5, 83d(3, 5Hz)1H, 7, 20-7, 50m10H.
10	"	-CHPh ₂	-Cl	82-83	1740, 1751, 1645, 1602.	3, 45s2H, 4, 02s2H, 5, 03s1H, 5, 12d(3Hz)1H, 5, 18s1H, 5, 50s1H, 5, 72d(3Hz)1H, 6, 92s1H, 7, 15-7, 45m15H.
11	"	"	-I	glas	1784, 1749, 1643, 1603.	3, 45s2H, 3, 87s2H, 5, 03-5, 08m3H, 5, 48s1H, 5, 67d(3, 5Hz)1H, 6, 90s1H, 7, 03-7, 53m15H.
12	"	"	-OH	40-55	3608, 3430br, 1780, 1749, 1645, 1602.	2, 67brs1H, 3, 56s2H, 4, 07brs2H, 4, 90s1H, 5, 05brs2H, 5, 35s1H, 5, 75d(3Hz)1H, 6, 90s1H, 7, 08-7, 48m15H.
13	"	"	-ONO ₂	glas	1785, 1747, 1642, 1602, 1278.	3, 45s2H, 4, 85ABq3H, 5, 12d(4Hz)1H, 5, 33s1H, 5, 52s1H, 5, 75d(4Hz)1H, 6, 93s1H, 7, 07-7, 57m15H.
14	-CH ₂ OPh		-OCOCH ₃	---	1790, 1750	2, 07s3H, 4, 67s2H, 4, 77s2H, 5, 02s1H, 5, 23-5, 37m3H, 5, 30s2H, 5, 57brs1H, 6, 00d(3Hz)1H, 6, 85-7, 33m5H, 7, 53-8, 27q(8Hz)4H.
15	"	-CHPh ₂	"	---	3005, 1785, 1745, 1605, 1595, 1495.	1, 98s3H, 4, 60s2H, 4, 66s2H, 5, 03s1H, 5, 22d(2, 4Hz)1H, 5, 28brs1H, 5, 52brs1H, 5, 93d(2, 4Hz)1H, 6, 97s1H, 6, 8-7, 7m15H.

Tabel IV (Del 4)



Fysiske konstanter af

Nr. R^1 R^2 X Smelte-
punkt ($^{\circ}\text{C}$) IR: $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm^{-1}

NMR: δ_{CDCl_3} (Hz-værdi = koblingskonstant)

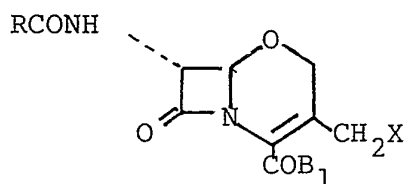
1	$-\text{CH}_2\text{OPh}$	$-\text{CHPh}_2$	-Cl	---	2010, 1790, 1750, 1605, 1590, 1495.	4,11s2H, 4,60s2H, 5,09s1H, 5,21d(3Hz)1H, 5,24s1H, 5,58brs1H, 5,87d(3Hz)1H, 6,93s1H, 6,7-7,7ml5H.
2	"	"	-OCHO	---	1790, 1750, 1730.	4,63s2H, 4,74s2H, 5,03s1H, 5,26d(3Hz)1H, 5,33brs1H, 5,57s1H, 5,95d(3Hz)1H, 6,99s1H, 6,8-7,7ml5H, 7,84s1H.
3	"	"	-OH	---	3600-3200, 1785, 1745.	4,18s2H, 4,63s2H, 5,03s1H, 5,19s1H, 5,29d(3Hz)1H, 5,48s1H, 5,98d(3Hz)1H, 6,98s1H, 6,8-7,7ml5H.
4	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-p}$	"	-Cl	163-165	1790, 1748, 1640.	4,15s2H, 5,30s1H, 5,40d(3Hz)1H, 5,40d(20Hz)2H, 6,03d(3Hz)1H, 6,83s1H, 7,13-8,50ml4H.
5	"	"	-I	161-162	1788, 1750, 1631.	4,00s2H, 5,18s1H, 5,40d(3Hz)1H, 5,43d(25Hz)2H, 6,01d(3Hz)1H, 6,85s1H, 7,10-8,40ml4H.
6	"	"	-OH	---	1785, 1745, 1635.	-----TLC: Rf 0,2 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{:CH}_3\text{:COOC}_2\text{H}_5$ (1:1))
7	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$	"	-Cl	132-133	1790, 1752, 1632.	2,40s3H, 4,11s2H, 5,28s1H, 5,31d(3Hz)1H, 5,35d(20Hz)2H, 5,96d(3Hz)1H, 6,88s1H, 7,06-7,96ml4H.
8	"	"	-I	135-136	1775, 1743, 1668.	2,40s3H, 3,96s2H, 5,15s1H, 5,31d(3Hz)1H, 5,38d(20Hz)2H, 5,95d(3Hz)1H, 6,88s1H, 7,06-7,95ml4H.
9	"	"	-OH	127-128,5	1780, 1750, 1630.	2,40s3H, 4,10d(4Hz)2H, 5,21s1H, 5,25d(24Hz)2H, 5,30d(3Hz)1H, 6,03d(3Hz)1H, 6,90s1H, 7,08-8,36ml4H.
10	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN-p}$	"	-Cl	145-147	2230, 1788, 1751, 1635, 1612.	4,12s2H, 5,15s1H, 5,28s1H, 5,37d(3Hz)1H, 5,58s1H, 6,02d(3Hz)2H, 6,83s1H, 7,1-7,4ml10H, (7,63d-7,95d)ABq(8Hz)4H.
11	"	"	-I	148-150	2228, 1785, 1752, 1635, 1611.	3,97s2H, 5,15s2H, 5,35d(3Hz)1H, 5,63s1H, 5,93d(3Hz)1H, 6,82s1H, 7,2-7,4ml10H, (7,63d-7,92d)ABq(8Hz)4H.
12	"	"	-OH	135-136	3450, 2230, 1785, 1750, 1635, 1610.	4,22d(5Hz)2H, 5,12s1H, 5,23s1H, 5,37d(3Hz)1H, 5,48s1H, 6,12d(3Hz)1H, 6,90s1H, 7,2-7,5ml10H, (7,67d-7,97d)ABq(8Hz)4H.
13	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-p}$	"	-Cl	134-135	1785, 1752, 1633, 1600.	4,12s2H, 5,13s1H, 5,28s1H, 5,31d(3Hz)1H, 5,57s1H, (3Hz)1H, 6,87s1H, 7,2-7,5ml12H, 4,67d(9Hz)2H.
14	"	"	-I	137-139	1785, 1752, 1635, 1600.	2,98s2H, 5,17s2H, 5,32d(3Hz)1H, 5,62s1H, 5,98d(3Hz)1H, 6,87s1H, 7,1-7,5ml12H, 7,80d(7Hz)2H.
15	"	"	-OH	---	-----	3,2br1H, 4,17brs2H, 5-5,4m3H, 5,41-5,47mlH, 6,00d(3Hz)1H, 6,83s1H, 7-7,2ml12H, 7,77d(8Hz)2H.

PATENTKRAV

1. Oxazolinoazetidinderivater til anvendelse som mellemprodukter
ved fremstilling af 1-oxadethiacephalosporiner med den almene formel

5

10



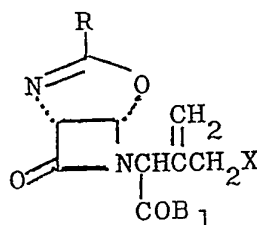
hvor R er en sådan gruppe, at RCO betegner en konventionel acylgruppe i
cephalosporiners 7-sidekæde,

15 X er hydrogen, halogen, hydroxy, acyloxy, hvor acyl er formyl, eventuelt
med halogen substitueret acetyl eller nitro, arylthio eller aryl-
sulfinyl, og

COB₁ er carboxy eller eventuelt med halogen eller nitro substitueret
alkylcarboxylat, cycloalkylalkylcarboxylat eller aralkylcarboxylat

20 KENDETEGNET ved, AT oxazolinoazetidinderivaterne har den almene formel:

25

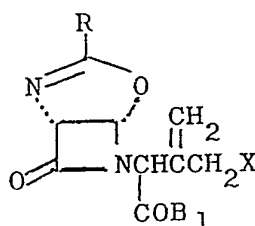


hvor R, COB₁ og X har de ovenfor angivne betydninger.

30

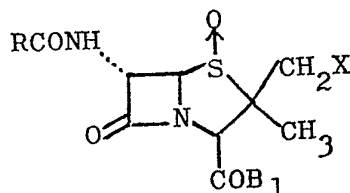
2. Fremgangsmåde til fremstilling af oxazolinoazetidinderivaterne
ifølge krav 1 med den almene formel:

35



hvor R , COB_1 og X har de i krav 1 anførte betydninger, KENDETEGNET ved, AT man opvarmer et penicillin 1-oxid med den almene formel:

5



10

hvor R , COB_1 og X har de ovenfor anførte betydninger, og hvor bindingerne $S---O$ og $C-CH_3$ er i cis-stilling i forhold til hinanden.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2 KENDETEGNET ved, AT omsætningen udføres i nærværelse af et desulfureringsmiddel.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2 KENDETEGNET ved, AT omsætningen udføres i nærværelse af et dehydratiseringsmiddel.

20

25

30

35