

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196419

(11)

(B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 02 78

(21) [PV 6971-78]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 06 77
(67025) Japonsko

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 498/04

(72)
Autor vynálezu

YOSHIOKA MITSURU, UYEO SHOICHIRO, TOYONAKA,
HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO, KIKKAWA IKUO, TAKARAZUKA,
TSUJI TERUJI, TAKATSUKI a NAGATA WATARU, NISHINOMIYA
[Japonsko]

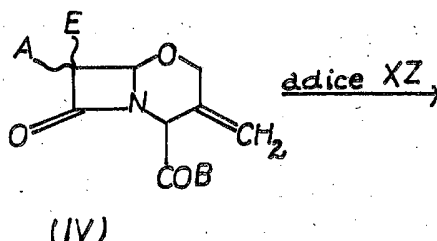
(73)
Majitel patentu

SHIONOGI & CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

(54) Způsob výroby 1-dethia-1-oxacefamderivátů

1

Ve vzorcích uvedených v tomto schématu
1-oxacefamderivátů obecného vzorce III,



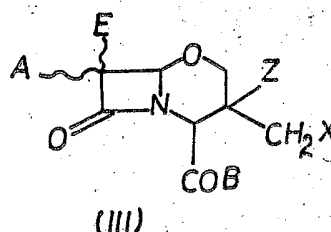
Ve vzorcích uvedených v tomto schématu
A znamená aminoskupinu nebo aminosku-
pinu chráněnou alkanoylovou skupinou se
2 až 5 atomy uhlíku, benzoylovou skupinou,
popřípadě substituovanou ve fenylové části
nitroskupinou, kyanoskupinou atomem ha-
logenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3
atomy uhlíku, fenylalkanoylovou skupinou
se 2 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části,
nebo fenoxalkanoylovou skupinou se 2 až
4 atomy uhlíku v alkanoylové části,

E představuje atom vodíku nebo metho-
xyskupinu,

COB znamená karboxylovou skupinu ne-
bo karboxylovou skupinu chráněnou ve for-
mě esteru,

2

ve smyslu následujícího reakčního schéma-
tu:

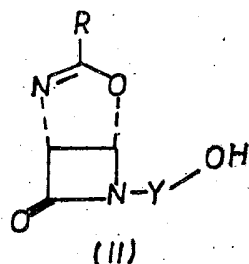


X představuje atom vodíku, atom halo-
geny, hydroxylovou skupinu, popřípadě ha-
logensubstituovanou alkanoyloxyskupinu se
2 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1
až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonyloxyskupinu
s 1 až 3 atomy uhlíku, toluensulfonyloxy-
skupinu, fenylthioskupinu nebo 1-methylte-
trazol-5-ylthioskupinu a

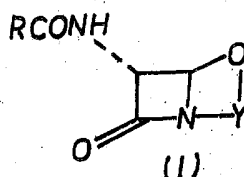
Z znamená atom halogenu, hydroxylovou
skupinu nebo alkanoyloxyskupinu se 2 až
4 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou uži-
tečné jako meziprodukty pro přípravu účin-
ných antibakteriálně aktivních 1-oxadethia-
cefalosporinů, nebo jako antibakteriální či-
nidla.

Výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu, které lze alternativně popsat níže uvedeným obecným vzorcem I, je možno



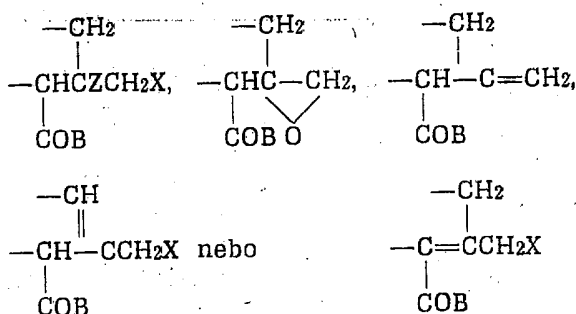
*cyklizace
působením
kyseliny*



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenoxalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a

Y představuje dvojbazný zbytek vzorce



Chráněnou karboxylovou skupinou ve významu seskupení COB může obecně být libovolná chránicí skupina obvykle používaná v chemii β -laktamových sloučenin, stálá za reakčních podmínek při práci způsobem podle vynálezu. Karboxylová skupina obsažená v seskupení COB může být obecně chráněna ve formě například esteru [jako alkylesteru (například methylesteru, ethylesteru či terc.-butylesteru), aralkylesteru (například benzylesteru, difenylmethylesteru či tritylesteru), arylesteru (například fenylesteru či indanylesteru) nebo esteru obsahujícího organokovové seskupení (například trimethylsilylesteru, ethoxydimethylsilylesteru či trimethylstannylesteru)], amidu (například N-methylamidu či diisopropylhydrazidu), anhydridu, halogenidu či soli. Zmíněná chránicí skupina může být popřípadě substituována elektrony přitahujícím nebo elektrony poskytujícím substituentem, jako halogenem, hydroxyskupinou, acyloxyskupinou, alkoxykupinou, oxoskupinou, acylaminoskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou či alkylovou skupinou a aryllové části těchto chránicích skupin zahr-

připravit z odpovídajících oxazolinoazetidinu obecného vzorce II působením kyseliny, ve smyslu následujícího reakčního schématu:

nují i heteroaromatické cyklické skupiny. Chránicí skupina se obvykle po reakci odštěpuje a její struktura se tedy může dalekosáhle měnit bez jakéhokoli ovlivnění výsledného produktu. Výhodnou chránicí skupinou je esterové seskupení.

Pokud by zbytky ve významu symbolů R, COB, Y nebo Z podléhaly v průběhu reakce podle vynálezu nežádoucím změnám, lze je v libovolném stupni postupu před provedením dané reakce chránit a po provedení reakce chránicích skupin zbavit.

Provedení reakce

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat z odpovídajících oxazolinoazetidinu obecného vzorce II působením kyseliny. Jako typické příklady použitelných kyselin lze uvést minerální kyseliny (například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, či kyselinu fosforečnou), sulfonové kyseliny a silné karboxylové kyseliny (například kyselinu methansulfonovou, kyselinu toluensulfonovou, kyselinu trifluormethansulfonovou či kyselinu trifluoroctovou), Lewisovy kyseliny (například bortrifluorid, chlorid zinečnatý, chlorid cínčitý, bromid cínčitý, chlorid antimonitý či chlorid titanitý) a podobné kyseliny.

Reakce proběhne obvykle za 5 minut až 10 hodin, zejména za 15 minut až 3 hodiny, při teplotě od -30°C do $+50^\circ\text{C}$, zejména od 15°C do 30°C , a vede ke vzniku sloučeniny obecného vzorce I ve vysokém výtěžku. Je-li to žádoucí, lze reakci uskutečnit za míchání nebo v atmosféře inertního plynu (například dusíku, argonu či kyslíčnicku uhlíčitého).

Reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle. Mezi typická použitelná inertní rozpouštědla náleží uhlovodíky (například hexan, cyklohexan, benzen či toluen), halogenované uhlovodíky (například dichlormethan, chloroform, dichlorethan, tetrachlormethan či chlorbenzen), ethery (například diethylether, isobutylether, dioxan či tetrahydrofuran), estery (například ethylacetát, butylacetát či methylbenzoát), ketony (například aceton, methylethylketon či cyklohexanon), sulfoxidy (například dimethylsulfoxid), nitrily (například acetonitril či

benzonitril) a podobná rozpouštědla, jakož i jejich směsi. Rozpouštědla obsahující hydroxylovou skupinu reagují s výchozím materiálem obecného vzorce II za vzniku vedlejších produktů, i tato rozpouštědla však lze použít za řízených reakčních podmínek. Typickými příklady takovýchto rozpouštědel obsahujících hydroxylové skupiny jsou voda, alkoholy (například methanol, ethanol, terc. butanol či benzylalkohol), kyseliny (například kyselina mravenčí, kyselina octová či kyselina propionová a jejich směsi).

Terminální hydroxylovou skupinu navázanou na zbytek Y v oxazolinoazetidinu obecného vzorce II je možno před reakcí chránit vhodnou chránicí skupinou hydroxylové funkce, snadno odštěpitelnou za reakčních podmínek (například formylovou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou apod.).

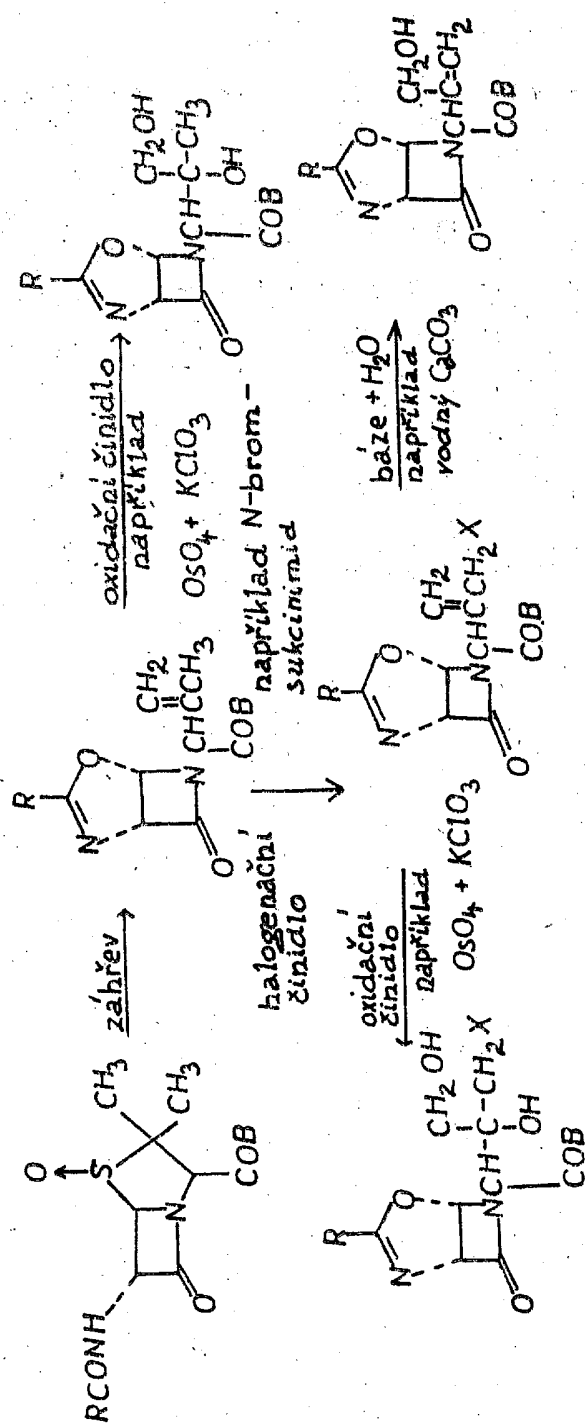
Případ od případu může během reakce podle vynálezu dojít k migraci dvojně vazby, zavedení nukleofilu, eliminaci nebo podobným vedlejším reakcím, tyto reakce je však

možno používat úmyslně a spadají proto do rozsahu vynálezu.

Jako typický příklad provedení reakce podle vynálezu je možno uvést následující postup:

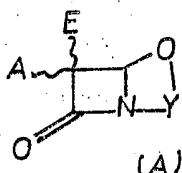
1 díl oxazolinoazetidinu obecného vzorce II se rozpustí ve směsi 5 až 10 dílů halogenovaného uhlovodíku (například chloroformu či dichlormethanu) a 0 až 10 dílů rozpouštědla etherového typu (například etheru či dioxanu), smíšeného s 0,005 až 5 molekvivalenty kyseliny (například bortrifluoridetherátu, toluensulfonové kyseliny, síranu měďnatého, chloridu zinečnatého či chloridu cínčitého) a roztok se nechá 0,5 až 10 hodin reagovat při teplotě 10 až 60 st. Celsia, čímž se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I ve výtěžku cca 50 až 95 %.

Shora uvedené výchozí látky obecného vzorce II se připravují z 1-oxidů 6-epipenicilinů, a to například podle následujícího reakčního schématu, v němž R, COB a X mají shora uvedený význam:



Strukturní modifikace produktů

Bylo zjištěno, že produkty shora popsané cyklizace je možno podrobovat různým strukturním modifikacím běžným v chemii β -laktamových derivátů, za vzniku sloučenin obecného vzorce A



ve kterém

A, E a Y mají shora uvedený význam.

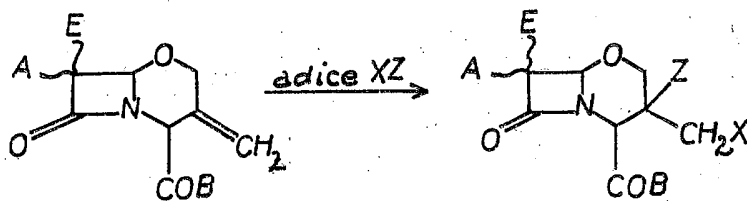
Je pochopitelné, že chránicí skupiny aminové funkce ve významu symbolu A se mohou dalekosáhle měnit, jak je v chemii penicilinů a cefalosporinů obvyklé. Obecně lze tedy říci, že symbol A nemusí mít jen shora uvedené konkrétní významy, ale že zbytkem ve významu tohoto symbolu může obecně být

aminoskupina,
acylaminoskupina,
(například alkanoylaminoskupina,
aryloxyalkanoylaminoskupina,
aroylaminoskupina,
aralkanoylaminoskupina,
 α -aminoarylacetamid skupina,
chráněná α -aminoarylacetamid skupina,
 α -ureidoarylacetamid skupina,
 α -hydroxyarylacetamid skupina,
 α -acyloxyarylacetamid skupina,
 α -heteroaroylaminoarylacetamid skupina,
 α -alkoxyiminoarylacetamid skupina,
 α -karboxyarylacetamid skupina,
chráněná α -karboxyarylacetamid skupina,
 α -sulfoarylacetamid skupina,

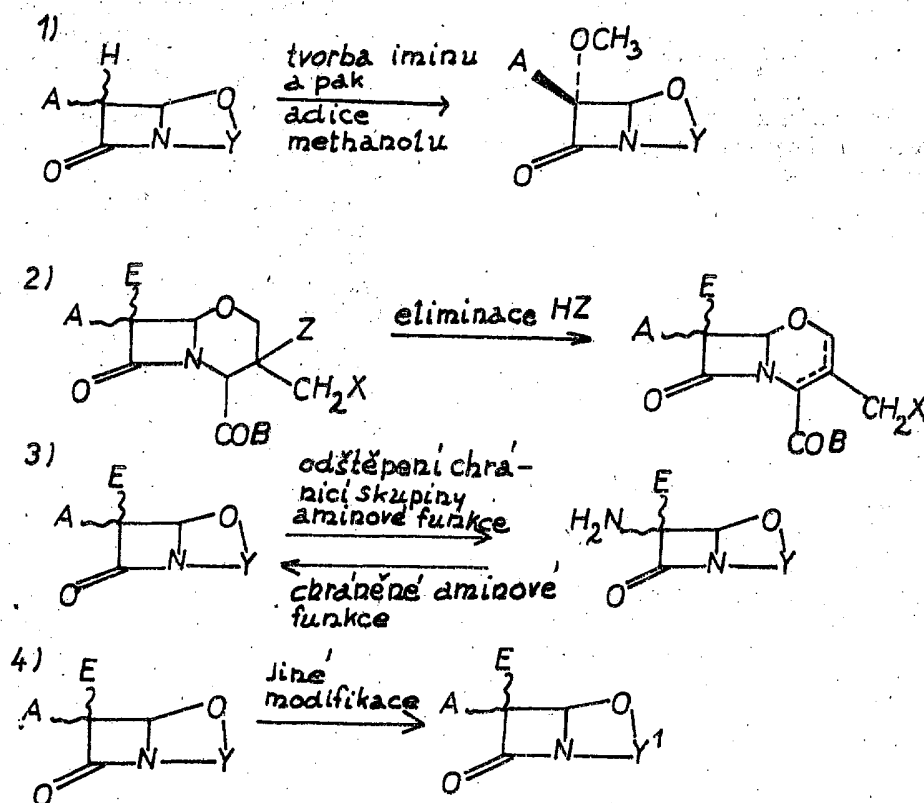
chráněná α -sulfoarylacetamid skupina,
 α -halogenarylacetamid skupina nebo
benzyloxykarbonylaminoskupina),
silylaminoskupina
(například trimethylsilylaminoskupina
nebo dimethoxymethylsilylaminoskupina),
sulfenylaminoskupina
(například fenylsulfenylaminoskupina),
aminoskupina substituovaná zbytkem uhlíkovodíku
(například benzalaminoskupina,
hydroxybenzalaminoskupina,
1-alkoxyalkylidenaminoskupina,
1-halogenalkylidinaminoskupina nebo
tritylaminoskupina),
diacylaminoskupina nebo podobné skupiny
nacházející se obvykle v postranních řetězcích penicilinů a cefalosporinů. Arylovou částí těchto příkladně uvedených zbytků může být fenylový zbytek nebo heterocyklický arylový zbytek, které mohou být popřípadě substituovány hydroxylovou skupinou, atomy halogenů, sulfonylaminoskupinou, aminomethylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou apod.

Mezi výhodné arylové zbytky náleží thienylový, thiazolylový a fenylový zbytek, popřípadě substituované atomy halogenů, hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinami nebo aminoskupinou. Výhodnými zbytky ve významu symbolu A mohou být alternativně postranní řetězce přírodních penicilinů, tj. fenylacetamid skupina a fenoxycetamid skupina, nebo postranní řetězce přírodních cefalosporinů, a jejich úzce příbuzné degradační deriváty, tj. popřípadě chráněný α -aminoadipoylový, γ -oxoadipoylový a glutarylový zbytek.

Strukturní modifikaci tvořící předmět vynálezu je možno, jak již bylo uvedeno výše, popsat následujícím reakčním schématem:



Jako reprezentativní příklady dalších možných strukturních modifikací je možno uvést následující reakce:



V těchto schématech mají symboly A, Y, X, Z, COB a E shora uvedený význam a Y¹ má stejný význam, jaký je uveden výše pro Y, liší se však od symbolu Y ve výchozí látce pokud jde o význam symbolů X, Z a COB nebo pokud jde o polohu dvojně vazby.

Methoxylace

Sloučeniny obecného vzorce A, ve kterém E znamená atom vodíku, je možno oxidovat na dusíku ve zbytku A za vzniku iminosloučeniny (odpovídající obecnému vzorci A, kde A a E společně tvoří skupinu $-N=$) a následující adicí methanolu převést na sloučeniny obecného vzorce A, v němž E znamená methoxyskupinu.

Pokud symbol A znamená aminoskupinu nebo amidoskupinu postupuje se tak, že se na sloučeninu obecného vzorce A působí činidlem halogenujícím dusík, ze vzniklého meziproductu se působením báze eliminuje halogenovodík za vzniku odpovídající iminosloučeniny, která se pak podrobí reakci s methanolem za vzniku žádané sloučeniny obecného vzorce A, ve kterém E představuje methoxyskupinu. Halogenace na dusíku může být provázena halogenací i jiné části molekuly, z produktu je však možno tyto nadbytečně zavedené atomy halogenů odštěpit redukcí.

Shora uvedený postup je možno realizovat některou z následujících metod:

1. Výchozí amin nebo amid se nechá reagovat s činidlem halogenujícím dusík (například molekulární halogen nebo terc.butyl-

hypochlorit) a na vzniklý produkt se působí methoxidem alkalického kovu (například methoxidem lithným, methoxidem sodným nebo methoxidem draselným) nebo methoxidem kovu alkalické zeminy (například methoxidem hořečnatým, methoxidem vápenatým či methoxidem barnatým) v methanolu.

2. Výchozí látka se nechá reagovat s terc.butylhypohalogenidem a methanolem v přítomnosti báze a fenyllithia, popřípadě v přítomnosti dalšího rozpouštědla (například tetrahydrofuranu).

3. Výchozí látka se nechá reagovat s terc.butylpohalogenidem v přítomnosti boritanu sodného v methanolu a parciálně vzniklý nadbytečně halogenovaný produkt se redukuje zinkem, fosfitem nebo podobným činidlem.

4. Na výchozí látku se postupně působí bromem, chloridem fosforečným v přítomnosti pyridinu, báží, methanolicou báží a trialkylsilylchloridem nebo tetraalkylamoniuchloridem.

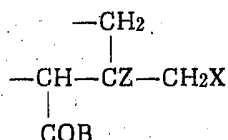
Alternativně je možno postupovat tak, že se na sloučeniny obecného vzorce A, ve kterém E znamená atom vodíku a A představuje aminoskupinu, působí vhodným aldehydem (například benzaldehydem, p-hydroxybenzaldehydem či 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxybenzaldehydem) za vzniku Schiffovy báze, ta se oxiduje na iminosloučeninu, která se podrobí reakci s methanolem a následující hydrolyze za vzniku sloučenin obecného vzorce A, v němž E znamená methoxyskupinu a A představuje aminoskupinu.

Jako typický příklad methoxylační reakce je možno uvést následující postup:

1 díl amidu obecného vzorce A se rozpustí v 10 až 50 dílech inertního rozpouštědla (například dichlormethanu, dioxanu, etheru, dipropyletheru či tetrahydrofuranu), roztok se 2 až 10 minut míchá při teplotě -70 st. C až -10 °C s 1 až 5 molekvivalenty činidla halogenujícího dusík (například molekulárního halogenu v tetrachlormethanu nebo terc.butylhypochloritu), pak se smísí s 1 až 4 ekvivalenty methoxidu kovu (například methoxidu lithného nebo methoxidu hořečnatého) v methanolu a 5 až 70 minut se míchá při teplotě od -50 °C do 0 °C. Reakční směs je možno neutralizovat kyselinou octovou nebo minerální kyselinou a produkt vyjmout organickým rozpouštědlem. Obvyklým zpracováním se získá sloučenina obecného vzorce A, ve kterém E představuje methoxyskupinu, ve výtěžku až 95 %.

Adice podle vynálezu

Sloučenina obecného vzorce A, obsahující exomethylenovou skupinu v poloze 3 (odpovídá obecnému vzorci IV), snadno reaguje s adičním činidlem XZ (například s molekulárním halogenem, perkyselinou, peroxidem, hypohalogenitem ve formě soli nebo esteru, peroxidem těžkého kovu, například kysličníkem osmičelým, nebo se sulfenylhalogenidem) v inertním rozpouštědle (například v uhlovodíku, halogenovaném uhlovodíku, etheru, esteru apod. za vzniku sloučenin obecného vzorce III, ve kterém Y znamená dvojnásobnou skupinu vzorce



kde

COB, X a Z mají shora uvedený význam.

Adici je možno hladce uskutečnit i při nízké teplotě pohybující se od -70 °C do 0 °V, za dobu od 5 minut do 10 hodin, v inertním rozpouštědle (zejména v halogenovaném uhlovodíku nebo v rozpouštědle etherového typu) a získat tak adiční produkt až v 90% výtěžku, a to v důsledku vysoké reaktivity 3-exomethylenové dvojnásobné vazby vůči adičnímu činidlu. Pokud tímto činidlem je molekulární halogen, je možno halogenaci urychlit ozařováním světlem nebo přidávkou katalyzátoru (například mědi, sirníku měďného, chloridu měďného či trifenylofosfinoxidu), přičemž adice probíhá s vysokým výtěžkem.

Eliminace

Tato modifikace probíhá tak, že se z výchozí sloučeniny obecného vzorce (A) odště-

pí zbytek Z spolu se sousedícím vodíkovým atomem, čímž se získají Δ^2 - nebo Δ^3 -cefemderiváty. Isomery lišící se polohou dvojnásobné vazby se tvoří v závislosti na lokalizaci odštěpujícího se vodíku, vznik těchto isomerů však může být i důsledkem migrace již vytvořené dvojnásobné vazby za reakčních podmínek nebo během zpracování.

Pokud reaktivita zbytku Z je dostatečně vysoká, eliminuje se sloučenina HZ bez použití jakéhokoli činidla, například záhřevem výchozí látky na zvýšenou teplotu.

Pokud Z znamená atom halogenu (například chloru, bromu či jodu) nebo shora definovanou alkanoyloxyskupinu, urychlí se eliminace přidáním akceptoru kyseliny (například alifatického aminu, aromatického aminu, aromatické báze, soli slabé organické kyseliny se silnou bází, hydroxidu alkalického kovu, hydrogenuhlíčitanu, uhlíčitanu, merkaptidu nebo alkoxidu alkalického kovu, kysličníku, hydroxidu, hydrogenuhlíčitanu nebo uhlíčitanu kovu alkalické země, kysličníku hlinitého či silikagelu).

Pokud Z znamená hydroxylovou skupinu, urychlí se eliminace přidáním dehydratačního činidla (například thionylhalogenidu, kysličníku fosforečného, minerální kyseliny, Lewisovy kyseliny, silné karboxylové kyseliny, alifatické nebo aromatické sulfonové či fosfonové kyseliny, anorganické nebo organické báze, kysličníku hlinitého či amidovaného silikagelu), halogenačního činidla (například halogenidu fosforečného, halogenidu fosforitého, oxyhalogenidu fosforečného, thionylhalogenidu či sulfurylhalogenidu), acylačního činidla (například anhydridu kyseliny, halogenidu kyseliny či isokyanidu kyseliny nebo podobného činidla, popřípadě v přítomnosti akceptoru kyseliny (například shora uvedeného akceptoru kyseliny).

Reakci je možno uskutečnit při teplotě od -50 °C do 100 °C za míchání pod inertním plynem (například pod dusíkem, argonem či kysličníkem uhlíčitým) v rozpouštědle (například ve shora zmíněném uhlovodíku, halogenovaném uhlovodíku, etheru, esteru, ketonu, alkoholu, sulfoxidu, nitrilu, bází, jako pyridinu či chinolinu, kyselině, anhydridu kyseliny, jako anhydridu kyseliny octové či trifluoroctové, nebo v podobných rozpouštědlech či jejich směsích).

Jiné modifikace

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce A lze podrobovat i jiným strukturálním modifikacím obvyklým v chemii β -laktamů (jako jsou například migrace dvojnásobné vazby, chránění a regenerace karboxylové skupiny ve významu seskupení COB, chránění a regenerace aminoskupiny ve významu symbolu A, zavádění nebo výměny zbytku ve významu symbolu X působením nukleofilního činidla, nebo přeměnu zbytku ve významu symbolu X a Z v rámci shora uve-

dené definice, včetně acylace, hydrolýzy, oxidace nebo redukce, a podobné modifikace).

Využití vedlejších reakcí

Obsahuje-li molekula nestálé skupiny, mohou být tyto skupiny příležitostně napadány reakčním činidlem nebo rozpouštědlem v průběhu některé z výše uvedených reakcí nebo během zpracování. Tak například adici halogenu na 3-exomethylenovou skupinu provází halogenace na dusíku 7-amidoskupiny; tvorba iminu působením báze v případě zavádění 7-methoxyskupiny způsobuje eliminaci sloučeniny HZ v případě, že Z znamená atom halogenu nebo alkanoyloxyskupinu a náhrada halogenu ve významu symbolu X působením bazického nukleofilního činidla vede k eliminaci sloučeniny HZ v případě, že Z znamená atom halogenu. Tyto reakce je možno považovat za reakce vedlejší, při jejich úmyslném využití lze však syntézu v některých případech uskutečnit účinněji než reakcemi postupnými.

Typické návrhy na použití těchto vedlejších reakcí jsou vedeny v příkladech provedení. Zmíněné využití vedlejších reakcí spadá rovněž do rozsahu vynálezu.

Isolace a čištění produktů

Sloučeniny obecných vzorce I, A a III, připravené cyklizací, methoxylací, adicí, eliminací nebo jinými modifikacemi je možno izolovat z reakční směsi odstraněním použitého rozpouštědla, nezreagovaných látek, vedlejších produktů a jiných nečistot odpařením, extrakcí, promytím, vysušením nebo podobnými obvyklými metodami, a vyčistit přesrážením, chromatografií, krystalizací, absorpcí nebo jinými podobnými čistícími operacemi. Stereoisomery lišící se konfigurací v poloze 3 nebo 7 je možno oddělit pečlovou chromatografií, frakčním překrystalováním nebo podobným běžným způsobem. Je-li to výhodné, lze stereoisomery podrobit dalšímu zpracování bez oddělování.

Použití produktů

Sloučeniny obecných vzorců I, A a III je možno použít jako výchozí látky pro přípravu například známých antibakteriálně účinných 1-dethia-1-oxacefalosporinů (viz zveřejněné japonské přihlášky vynálezu č. 49-133594 a 51-149295) ve vysokém výtěžku, a to zavedením nebo migrací dvojné vazby do polohy 3, náhradou zbytku ve významu symbolu A postranním řetězcem výhodným z hlediska antibiotické účinnosti a/nebo regenerací chráněné karboxylové skupiny ve významu seskupení COB, popřípadě pro zavedení z hlediska antibiotické účinnosti vhodného zbytku X na methylenovou vazbu v poloze 3 1-dethia-1-oxacefemového jádra, jak již bylo řečeno výše. Tuto dvojnou vaz-

bu a zbytky ve významu symbolů A, COB a X je možno nahrazovat z hlediska antibakteriální účinnosti vhodnými seskupeními pochopitelně ještě před vytvořením žádaného cefemového systému.

Volba shora zmíněných zbytků A, COB a X ve výchozím materiálu a v meziproduktech může záviset na snadnosti provedení reakce, na manipulaci nebo použití, na stabilitě příslušných látek za reakčních podmínek nebo při zpracování, na odpadních produktech, na nákladech nebo na jiných praktických faktorech.

Sloučeniny obecných vzorců A a III, obsahující karboxylovou skupinu ve významu symbolu COB, jsou antibakteriálně účinné.

Výhody tohoto postupu oproti známému stavu techniky.

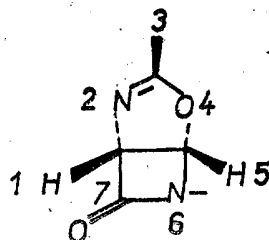
Známy způsob přípravy 1-dethia-1-oxacefalosporinů vychází z penicilinů (viz zveřejněnou japonskou přihlášku vynálezu číslo 51-149295), jejichž thiazolidinový kruh se štěpí za vzniku volného azetidionthiolu a opětovným navázáním nových pětiuhlíkových alkoholových zbytků se vytvoří bicyklický azetidinooxazin. Další totálně syntetický postup (viz zveřejněnou japonskou přihlášku č. 49-133594) vyžaduje těžko kontrolovatelnou intermolekulární cyklizaci vedoucí ke vzniku dihydrooxazinového kruhu. Při práci způsobem podle vynálezu se z výchozích penicilinů neodpojuje žádný uhlík, což vede k hladší intramolekulární cyklizaci a k vzniku menšího množství vedlejších produktů, důsledkem čehož je pak vyšší výtěžek.

Vzhledem k tomu, že známé způsoby jsou spojeny s tvorbou karboniového iontu v poloze 4 azetidionového výchozího materiálu, vedou k vzniku směsi 4 α - a 4 β -etheru v poměru zhruba 1:1, čímž se ztrácí asi polovina vyrobeného etheru. Způsob podle vynálezu je naproti tomu stereoselektivní a není při něm prakticky vůbec nutno provádět oddělování těchto stereoisomerů.

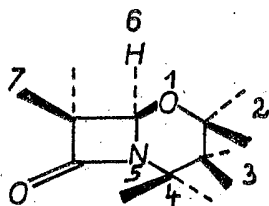
Výsledkem těchto stereospecifických reakcí probíhajících s vysokým výtěžkem je vznik produktů, které po jednoduchém a i v průmyslovém měřítku proveditelném čištění lze snadno krystalovat.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Sloučeniny uvedené v příkladech obsahují následující způsobem číslovaná a pojmenovaná jádra:



1 β H, 5 β H- nebo (1R, 5S)-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en



1-dethia-1-oxacefam

Stereochemie okolo uhlíku č. 1 bicyklohept-2-enového systému je stejná jako stereochemie v poloze 6 6-epipenicilinů a stereochemie okolo uhlíku č. 5 bicyklohept-2-enového systému je obrácená než u cefalosporinů v poloze 6.

Stereochemie okolo uhlíku č. 6 v 1-dethia-1-oxacefamovém kruhovém systému je identická se stereochemií v poloze 6 cefalosporinů.

Stereochemie seskupení COB v jednotlivých vzorcích je obvykle stejná jako u pe-

nicilinů, tzn. že jde o konfiguraci R v případě možnosti existence isomerů, není však omezena pouze na tuto konfiguraci.

Experimentální chyby u IČ spekter se pohybují v rozmezí $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$, u NMR spekter pak v rozmezí $\pm 0,2 \text{ ppm}$.

Teploty tání nejsou korigovány.

K sušení roztoků se používá bezvodý síran sodný.

Fyzikální konstanty produktů jsou shrnuty v tabulce III.

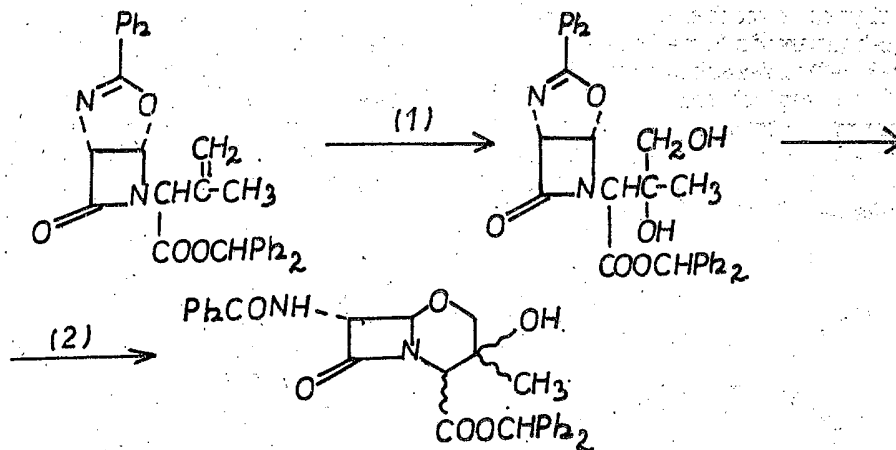
I. Příprava výchozích látek cyklizací

(referenční příklady)

Příklady I — 1 až 32

Oxazolinoazetidin obecného vzorce II se rozpustí v rozpouštědle a za podmínek uvedených níže v tabulce I poskytne působením kyseliny žádaný 1-dethia-1-oxacefamderivát obecného vzorce I.

Jednotlivé detaily cyklizační reakce jsou popsány dále na příkladu reakce č. 13 z tabulky I:



(1) Roztok 12,0 g difenylmethyl-2-((1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-2-isopropenylacetátu, 1,0 g kysličníku osmičelého a 12,0 g chlorovanu draselného ve směsi 400 ml tetrahydrofuranu a 200 ml vody se 3,5 hodiny míchá při teplotě 58 °C. Po ochlazení se reakční směs vylíje do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, 10% vodným thiosíranem sodným a nakonec vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 12,88 g difenylmethyl-2-((1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3,4-dihydroxy-3-methylbutyrátu.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

= 3500 (široký pás),
1770 (široký pás), 1742, 1636 cm^{-1} .

(2) K roztoku 10,88 g produktu připraveného výše v odstavci (1) ve 300 ml etheru se přidá 0,075 ml bortrifluoridetherátu, směs se 3,5 hodiny míchá při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře, pak se vylíje do studeného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a odpaří se. Zbytek se vymyje směsí dichlormethanu a etheru, čímž se získá 15 g směsi isomerů difenylmethyl-7 α -benzamido-3 β -methyl-3 β -hydroxy-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu, lišících se konfigurací v poloze 3.

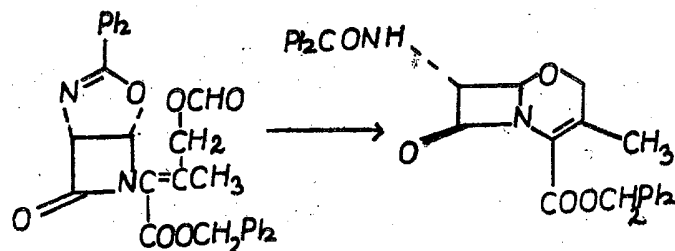
IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$
= 3560, 3445, 1774,
1739, 1670 cm^{-1} .

Tato směs se chromatografuje na sloupci silikagelu deaktivovaného 10 % vody. Pro-

dukt vymytý směsí benzenu a ethylacetátu (4:1) se překrystaluje ze směsi acetonu a etheru a pak ze směsi acetonu a di-

chlormethanu, čímž se získají dva oddělené stereoisomery.

Příklad I — 33



(a) K roztoku 54 mg benzyl-2-((1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-formyloxymethyl-2-butenóátu ve 2 ml methanolu se, za chlazení na -20°C přidá $19\ \mu\text{l}$ bortrifluoridetherátu, směs se míchá nejprve 40 minut při teplotě od -20°C do 0°C , pak 2 hodiny při teplotě 0°C a nakonec 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se rozmíchá s 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a po vysušení se odpaří. Krystalizací zbytku z methanolu se získá 10 mg benzyl-7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylátu (výtěžek 20 %) o teplotě tání 208 až 212°C .

(b) Obdobným postupem jako výše, pouze s tím rozdílem, že se namísto bortrifluoridu použije $5\ \mu\text{l}$ trifluormethansulfonové kyseliny a směs se míchá 130 minut za chla-

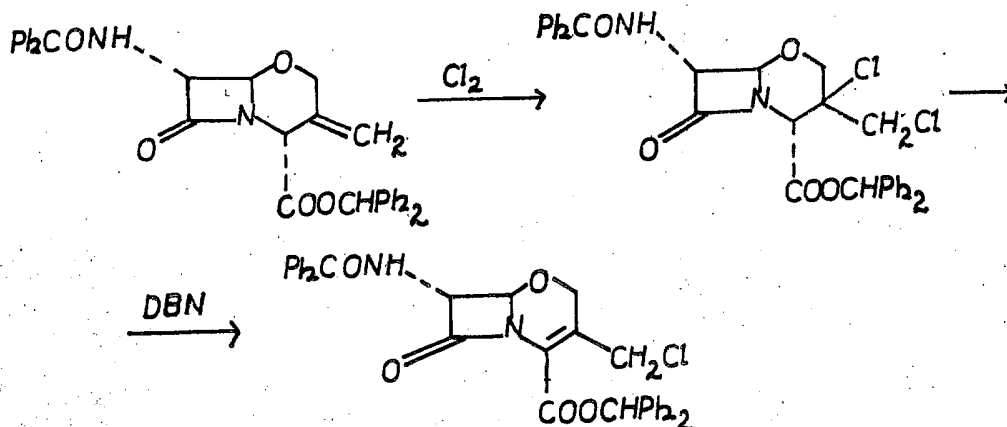
zení ledem, nebo $0,5\ \text{ml}$ $0,38\ \text{N}$ chlorovodíku v methanolu a směs se míchá 3 hodiny, je možno připravit tentýž produkt o teplotě tání 208 až 212°C ve výtěžku $14\ \text{mg}$ (27,5 procent), resp. $5\ \text{mg}$ (7 %).

II Adice podle vynálezu

Příklady II — 1 až 16

3,3-Methylen-1-dethia-1-oxacefamderivát obecného vzorce I se rozpustí v rozpouštědle a smísením s adičním činidlem XZ za podmínek uvedených níže v tabulce II poskytne žádaný adiční produkt.

K ilustraci experimentálního provedení adice jsou dále detailně popsána provedení reakcí č. 3, 4 a 15 z tabulky II.



Reakce č. 3

K roztoku 519 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3-exomethylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu v 5 ml dichlormethanu se přidá $1,6\ \text{ml}$ $0,76\ \text{N}$ roztoku chloru v tetrachlormethanu, směs se za ozařování wolframovou lampou 40 minut míchá při teplotě od -20°C do -30°C , pak se smísí s $0,14\ \text{ml}$ cyklopentanu a míchá se ještě 5 minut.

Reakční směs se 10 minut míchá s $0,14$

ml 1,5-diazabicyklo[3,4,0]non-5-enu při teplotě -20°C , pak se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se a odpaří. Překrystalováním krystalického odparku z methanolu se získá $484\ \text{mg}$ difenylmethyl-7 α -benzamido-3-chlormethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylátu (výtěžek 86 %) o teplotě tání 120 až 128°C .

Reakce č. 4

K roztoku $103\ \text{mg}$ difenylmethyl-7 α -benz-

amido-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu v 1 ml methylenchloridu se přidá 0,3 ml 0,75 N roztoku chloru v tetrachlormethanu, směs se nechá za ozařování wolframovou lampou 30 minut reagovat při teplotě od -20°C do -30°C , načež se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 120 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 β -chlor-3 β -chlormethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu.

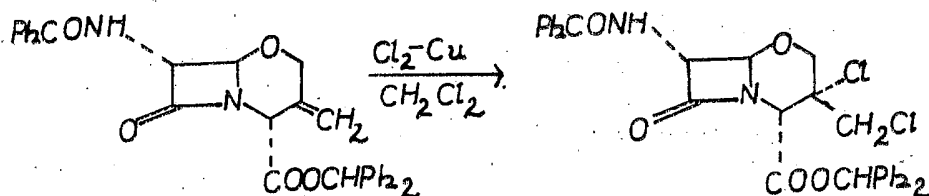
Reakce č. 15

Analogickým postupem jako výše se reakcí 705 mg difenylmethyl-7 α -fenylacetamido-

-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu s 1,77 ekvivalenty chloru v 7 ml methylenchloridu při teplotě od -25°C získá difenylmethyl-7 α -fenylacetamido-3 β -chlor-3 β -chlormethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylát.

Posledně zmíněný produkt se nechá 40 minut reagovat s 0,16 ml piperidinu při teplotě 15°C , čímž se získá 586 mg (výtěžek 78,4 %) difenylmethyl-7 α -fenylacetamido-3-chlormethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylátu tajícího za rozkladu při 179 až 182°C .

Příklad II — 17



K roztoku 1,405 g (3,0 mmol) difenylmethyl-7 α -benzamido-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 28 ml suchého dichlormethanu, ochlazenému na -26°C , se za míchání v dusíkové atmosféře přidá 141 mg práškové mědi, k směsi se během 10 minut přikape 6,3 ml (2,5 ekvivalentu) 1,2 M roztoku chloru v chloroformu a výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě od -22°C do -30°C . Reakční směs se rozmíchá s vodným roztokem 2,98 g (4 ekvivalenty) pentahydrátu thiosíranu sodného, dvakrát se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, pak dvakrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografií zbytku na 190 g silikagelu, který se vymývá směsí benzenu a ethylacetátu (3:1) se získá 1,541 g bezbarvého pěnivitého difenylmethyl-7 α -benzamido-3 α -chlor-3 β -chlormethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu (výtěžek 95,2 %).

A. Migrace dvojnásobné vazby (referenční příklady)

Příklad A — 1

K roztoku 100 mg 7 β -benzamido-7 α -methoxy-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4-karboxylové kyseliny v 10 ml acetonu se přidá 0,1 ml triethylaminu a směs se nechá 6 dnů stát. Skvrny, které reakční směs dává při chromatografii na tenké vrstvě, odpovídají 7 β -benzamido-7 α -methoxy-3-methyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylové kyselině a výchozímu materiálu.

Příklad A — 2

K roztoku 5,0 g difenylmethyl-7 α -benzami-

do-3,3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 25 ml dichlormethanu se přidá 0,5 ml triethylaminu, směs se 80 minut míchá při teplotě místnosti, po přidání malého množství benzenu se zahustí a odparek se zředí etherem. Získá se 4,5 g (výtěžek 90 %) krystalického difenylmethyl-7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylátu.

Patnáctihodinovou ekvilibrací této směsi při teplotě místnosti se získá 50,8 % Δ^2 -isomeru, 4,1 % směsi Δ^2 - a Δ^3 -isomeru, a 38,3 % Δ^3 -isomeru. (po chromatografickém dělení).

Příklad A — 3

K roztoku 100 mg 7 α -benzamido-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylové kyseliny v 10 ml acetonu se přidá 0,1 ml triethylaminu a směs se nechá 5 dnů stát. Skvrny, které reakční směs dává při chromatografii na tenké vrstvě, odpovídají 7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4-karboxylové kyselině, 7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylové kyselině a výchozímu materiálu.

B. Odštěpení chránicí skupiny karboxylové funkce

(referenční příklady)

Příklad B — 1

K roztoku 960 mg difenylmethyl-7 β -benzamido-7 α -methoxy-3-methyl-3 β -acetoxo-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 4 ml anisolu se při teplotě 0°C přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny, výsledná směs se 15 minut míchá a pak se odpaří za sníženého tlaku. Za použití směsi etheru

a n-hexanu se zbytek převede na pevnou látku, čímž se získá 470 mg (výtěžek 70 %) 7β-benzamido-7α-methoxy-3α-methyl-3β-acetoxy-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého prášku tajícího za rozkladu při 203 až 208 st. Celsia.

Analogickým způsobem se z odpovídajících difenylmethylesteru připraví následující volné karboxylové kyseliny:

7β-benzamido-7α-methoxy-3α-hydroxy-3β-methyl-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylová kyselina tající za rozkladu při 100 až 105 °C,

7α-benzamido-7α-methoxy-3α-trifluor-acetoxy-3β-methyl-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylová kyselina o teplotě tání 108 až 113 °C,

7β-benzamido-7α-methoxy-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 195 až 198 °C,

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$
3250, 1766, 1742,
1642 cm⁻¹ a

7α-benzamido-3ξ-chlor-3ξ-chlormethyl-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylová kyselina tající za rozkladu při 118 až 122 st. Celsia.

Příklad B — 2

K roztoku 1,125 g difenylmethyl-7α-benzamido-3-exomethylen-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylátu ve směsi 15 ml dichlormethanu a 3,5 ml anisolu se přikape za míchání při teplotě -20 °C roztok chloridu hlinitého (625 mg) ve 20 ml nitromethanu a směs se v dusíkové atmosféře 30 minut míchá při teplotě -10 °C až -20 °C. Reakční směs se vylije do vody s ledem obsahující kyselinu chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, promývací kapaliny se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a znovu se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a po vysušení se odpaří. Získá se 623 mg 7α-benzamido-3-oxomethylen-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylové kyseliny.

Analogickým způsobem se 1,8 g difenylmethyl-7α-benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4α-karboxylátu ve 25 ml dichlormethanu 30 minut solvolyzuje při teplotě -10 °C 5,8 ml anisolu, 1,026 g chloridu hlinitého a 36 ml nitromethanu, čímž se

získá 935 mg (výtěžek 72,6 %) 7α-benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4α-karboxylové kyseliny.

C. Chránění aminoskupiny a odstranění chránicí skupiny

(referenční příklady)

Příklad C — 1

K roztoku 25 mg difenylmethyl-7α-amino-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylátu v 0,5 ml dichlormethanu se v dusíkové atmosféře při teplotě -20 °C přidá 7 μl pyridinu a 10 μl benzoylchloridu, směs se 1 hodinu míchá, pak se vylije do vody s ledem, 5 minut se míchá, načež se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 28 mg (výtěžek 86 %) difenylmethyl-7α-benzamido-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylátu, identifikovaného chromatografií na tenké vrstvě a NMR spektroskopii.

Příklad C — 2

K roztoku 94 mg difenylmethyl-7α-benzamido-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylátu ve 4 ml dichlormethanu se v dusíkové atmosféře při teplotě -40 °C přidá 32 μl pyridinu a 1,08 ml 0,37 M roztoku chloridu fosforečného v dichlormethanu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, 1 hodinu se míchá, pak se znovu ochladí na -40 °C, smísí se s 8 ml methanolu, ohřeje se na 0 °C, smísí se s 0,8 ml vody a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu, roztok se promyje vodou, načež se extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou.

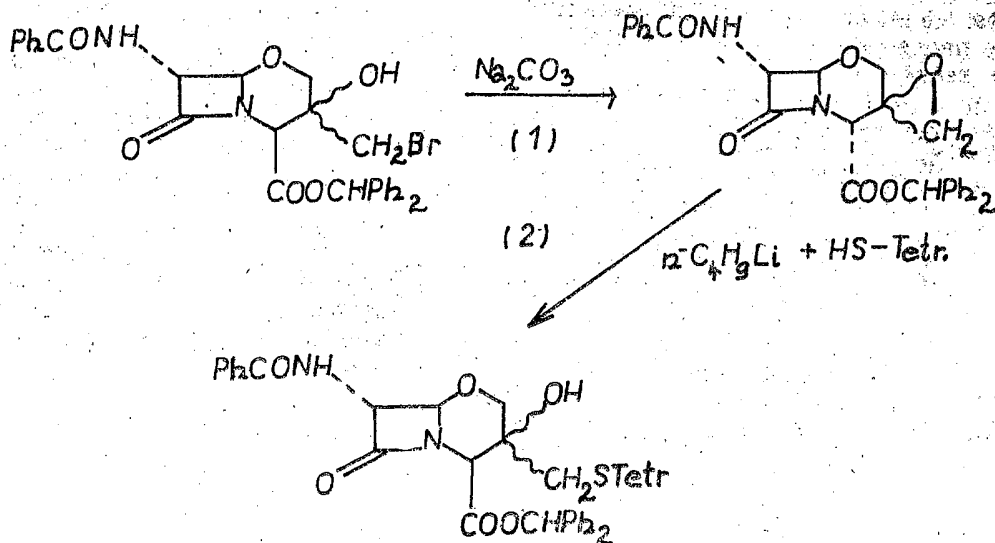
Spojené extrakty a kapaliny z promývání se převrství ethyleacetátem, pH se upraví na hodnotu 7,0 a provede se extrakce ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou a po vysušení se odpaří. Získá se 29 mg (výtěžek 40 %) difenylmethyl-7α-amino-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4α-karboxylátu.

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$
3000, 1770 (rameno),
1760, 1740 cm⁻¹.

D. Výměna a transformace symbolů X a Z

(referenční příklady)

Příklad D — 1



V tomto schématu mají symboly pH a —STetr níže uvedený význam.

(1) K roztoku 108 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 β -hydroxy-3 β -bromomethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu, v 5 ml acetonu obsahujícího 10 % vody se přidá 50 mg uhlíčitánu draselného, směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zředí roztokem chloridu sodného a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek o hmotnosti 90 mg poskytne po vyčištění chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v rozpouštědlovém systému benzen—ethylacetát (2:1) 40 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3,3-epoxymethano-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu (isomer A).

Stereoisomer B, lišící se konfigurací v poloze 3 od shora uvedeného produktu, je možno ve výtěžku 56 mg získat ze 140 mg výchozí látky stereoisomerní s výše popsaným výchozím materiálem co do konfigurace v poloze 3.

(2) K roztoku 20 mg 1-methyltetrazol-5-lythiolu ve 2 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,05 ml roztoku n-butyllithia v hexanu (1,5 M), směs se 30 minut míchá, pak se smísí s roztokem 56 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3,3-epoxymethano-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu (epimer B) v 1 ml tetrahydrofuranu, 1 hodinu se míchá, smísí se s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na sloupci 1 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody. Elucí směsí benzenu a ethylacetátu (9:1) se získá 43 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-hydroxy-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu (epimer B).

Příklad D — 2

(1) K roztoku 100 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 α -hydroxy-3 β -methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu v 5 ml isopropenylacetátu se přidá 6 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a směs se 75 minut zahřívá na 60 °C. Po ochlazení se reakční směs vylije do směsi vody s ledem a zředěného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, vysuší se a odpaří se. Ve výtěžku 30,5 % se získá difenylmethyl-7 α -benzamido-3 α -acetoxi-3 β -methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylát.

(2) Na stejný výchozí materiál jako v odstavci (1) je možno působit směsí 1,1 ekvivalentu lithiumdiiisopropylamidu, 1,2 ekvivalentu acetylchloridu a 20 objemových dílů tetrahydrofuranu 45 minut při teplotě —40 °C, 15 minut při teplotě —20 °C a pak 20 minut při teplotě 0 °C, nebo 1 ekvivalentem pyridinu a 1,2 ekvivalentu acetylchloridu v dichlormethanu.

(3) K roztoku 52 mg difenylmethyl-7 β -benzamido-7 α -methoxy-3 α -hydroxy-3 β -methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu v 1 ml dioxanu se v dusíkové atmosféře za chlazení ledem přidá 0,1 ml anhydridu trifluoroctové kyseliny, směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě místnosti, pak se smísí s 0,3 ml vody, 30 minut se míchá, zředí se vodou s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a po odpaření poskytne 64 mg olejovitého difenylmethyl-7 β -benzamido-7 α -methoxy-3 α -trifluoracetoxi-3 β -methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu.

(5) Roztok 112 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 β -hydroxy-3 β -hydroxyme-

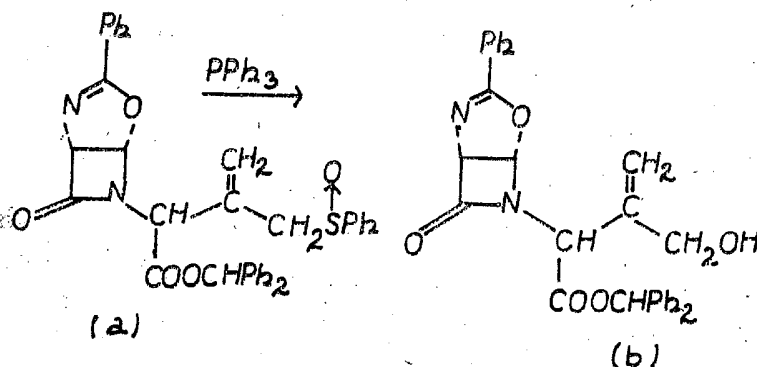
thyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve směsi 0,5 ml pyridinu a 0,3 ml acetanhydridu se nechá přes noc stát při teplotě 0 °C, pak se reakční směs zahustí ve vakuu, vylíje se do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se a zahustí se. Získá se 54 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -hydroxy-3 ξ -acetoxymethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve formě krystalů tajících při 118 až 120 °C.

[6] K roztoku 350 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -hydroxy-3 ξ -hydroxymethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 3 mililitrech dichlormethanu se přidá 0,078

mililitrů pyridinu a 0,075 ml methansulfonfylchloridu, směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 370 miligramů zbytku, který po chromatografii na silikagelu poskytne 145 mg difenylmethyl-7 α -benzamido- ξ -hydroxy-3 ξ -methansulfonyloxymethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu.

Následující příklady popisují přípravu výchozích látek.

Příprava 1

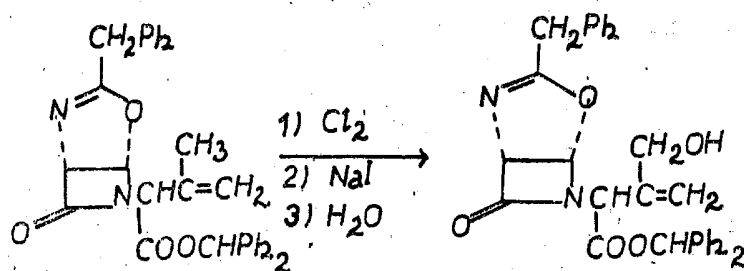


K roztoku 512 mg sloučeniny (a) ve směsi 10 ml benzenu a 1 ml methanolu se přidá 0,4 g trifenylofosfinu a směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě 65 °C. Zbytek se chromatografuje na sloupci 30 g silikagelu obsahujícího 10 % vody. Elucí benzenem obsahujícím 20 až 30 % kyseliny octové se získá 202 mg sloučeniny (b).

NMR: δ CDCl_3

2,50–3,35 m 1H, 4,18 s 2H,
5,08 s 1H, 5,22 s 1H, 5,28 d
(3 Hz) 1H, 5,50 s 1H, 6,08 d
(3 Hz) 1H, 6,93 s 1H,
7,20–8,00 m 15H.

Příprava 2



IR: ν CHCl_3
max

3370, 1782, 1755, 1635 cm^{-1} ;

[1] K roztoku 4,6 g difenylmethyl-2-(3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-methyl-3-butenóátu v 70 ml ethylacetátu se přidá 3,8 ml 2,74 M roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a 12 ml 1,47 M roztoku chlóru v tetřachlormethanu, a směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 80 ml 5% vodného roztoku thiosíranu sodného, 3,4 g hydrogenuhlíčitanu sodného a 240 ml acetonu, a reakční směs se nechá 2,5 hodiny stát při teplotě místnosti. Produkt se izoluje extrakcí ethylacetátem, vysušením extraktu síranem sodným a odpařením. Získá se 3,33 g difenylmethyl-2-(3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-chlormethyl-3-butenóátu o teplotě tání 82 až 83 °C.

[2] Shora uvedeným způsobem připravený produkt se rozpustí ve 25 ml acetonu, roztok se smísí s 3,3 g jodidu sodného a směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě místnosti. Z reakční směsi se odpaří aceton a odparek se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje 5% vodným roztokem thiosíranu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 3,0 g odpovídajícího jodidu.

[3] K roztoku 1,59 g zbytku získaného v odstavci [2] ve směsi 13 ml dimethylsulfoxidu a 3 ml vody se přidá 0,77 g kysličníku měďnatého a směs se 1 hodinu míchá při teplotě 39 °C. Reakční směs se zfiltruje k odstranění pevných podílů a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 0,35 g difenylmethyl-2-(3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-3-hydroxymethyl-3-butenóátu o teplotě tání 40 až 55 °C.

V následující části jsou uvedeny tabulky shrnující reakční podmínky, výchozí a výsledné látky, výtěžky produktů jednotlivých typů reakcí popsaných výše, jakož i fyzikální konstanty jednotlivých sloučenin.

V těchto tabulkách mají jednotlivé zkratky a symboly následující významy:

—Ph = fenyl
—STetr = 1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl
—C₆H₄NO₂-p = p-nitrofenyl
—C₆H₄CH₃-p = p-tolyl
—C₆H₄Cn-p = p-kyanfenyl
—C₆H₄Cl-p = p-chlorfenyl
—Bu-t = terc.butyl
—OAc = acetoxy

dvojitá čára mezi X a Z (=) = CH₂X a Z společně představují methylenovou skupinu

—O— mezi X a Z = X a Z představují epoxyskupinu

A = na místě seskupení R¹CONH se nachází aminoskupina nebo substituovaná aminoskupina

=CH₂ = hmotnost výchozího 3-exomethylanderivátu

Hm = hmotnost výchozího materiálu

EtOAc = ethylacetát

THF = tetřahydrofuran

DMF = N,N-dimethylformamid

c-H₂SO₄ = koncentrovaná kyselina sírová

Et₂O = diethylether

t-BuOCl = terc.butylhypochlorit

eq = ekvivalent

DBN = 1,5-diazabicyklo[3,4,0]non-5-en

(CH₂)₅NH = piperidin

tepl = reakční teplota

tm = teplota místnosti

reflux = var pod zpětným chladičem

h = hodina

čas = reakční doba

h_v = mírné ozařování

Δ² nebo Δ³ u symbolu Z = namísto odštěpující se skupiny v poloze 3 je přítomna dvojná vazba v poloze 2(3) nebo 3(4).

U hodnot NMR spekter v tabulce VI mají jednotlivé symboly následující významy:

s = singlet

d = dublet

t = triplet

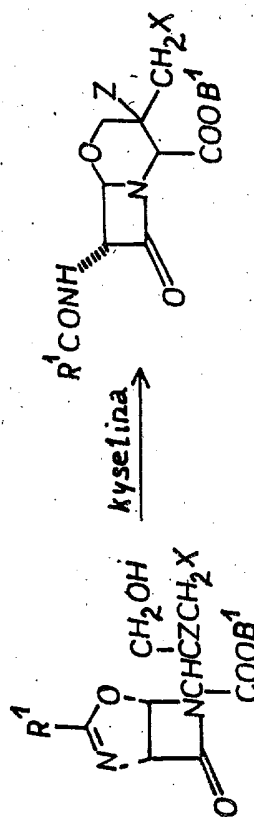
q = kvartet

š = široký signál

m = multiplet

Tabulka I

Cyklizace



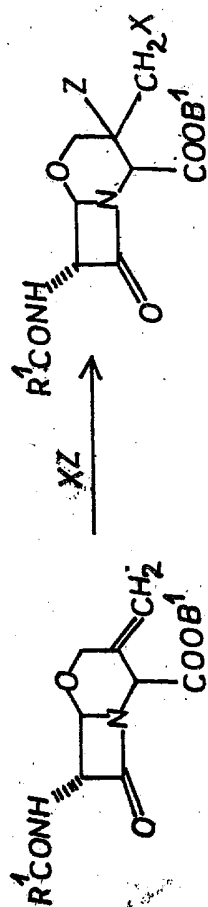
Č.	R^1	B^1	X	Z	Hm (mg)	Rozpouštědlo [ml]	Kyselina [μl]	Teplota [°C]	Čas (h)	Výtěžek mg	Poznámka
1.	Ph	CHPh ₂			50	EtOAc (2,3)	CF ₃ SO ₃ H (0,35)	tm	7/4	—	>80
2.	Ph	CHPh ₂			50	EtOAc (2,4)	CH ₃ SO ₃ H (0,35)	tm	2	—	~10
3.	Ph	CHPh ₂			50	THF (4)	c-H ₂ SO ₄ (0,5)	tm	1	—	<70
4.	Ph	CHPh ₂			50	C ₆ H ₆ (4)	c-H ₂ SO ₄ (0,05)	tm	1	—	30
5.	Ph	CHPh ₂			50	CH ₂ Cl ₂ (2)	SiO ₂ (100 mg)	tm	3	—	70
6.	Ph	CHPh ₂			50	CH ₂ Cl ₂ (2)	HClO ₄ (2)	tm	1	—	60
7.	Ph	CHPh ₂			50	THF (2)	Amberlyst 15 SiO ₂ (100 mg)	tm	15	—	70
8.	Ph	CHPh ₂			37	CH ₂ Cl ₂ (1)	H ₃ PO ₄ (2)	tm	2	13	35
9.	Ph	CHPh ₂	—O—		97	CH ₂ Cl ₂ (1)	BF ₃ Et ₂ O (4)	tm	0,5	48	50
10.	Ph	CHPh ₂	—Cl	—OH	293	CH ₂ Cl ₂ (4)	BF ₃ Et ₂ O (10) BF ₃ Et ₂ O (1)	5	1/4	266	směs stereoiso- merů
11.	Ph	CHPh ₂	—STetr	—OH	186	CH ₂ Cl ₂ (3,5) Et ₂ O (6,4)	BF ₃ Et ₂ O (4)	tm	2,75	175	směs stereoiso- merů
12.	Ph	CHPh ₂	—H	—Br	100	CH ₂ Cl ₂ (5)	BF ₃ Et ₂ O (1)	tm	3	84	84
13.	Ph	CHPh ₂	—OH	—OH	10 880	Et ₂ O (300)	BF ₃ Et ₂ O (75)	tm	3,5	15(g)	—
14.	Ph	CHPh ₂	—H	—OH	15 900	CH ₂ Cl ₂ (100) Et ₂ O (210)	BF ₃ Et ₂ O (100)	tm	3	11,15(g)	70
15.	Ph	CHPh ₂	—H	—OH	200	CH ₂ Cl ₂ (8)	CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H (5 mg)	tm	2	110	55

stereoiso-
merů
směs
stereoiso-
merů
surový
produkt
izolovány
dva
stereoiso-
mery
izolovány
dva
stereoiso-
mery

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Hm (mg)	Rozpouštědlo (ml)	Kyselina (μl)	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek mg	Výtěžek %	Poznámka
16.	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—OH	50	CHCl ₃ (4)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3	11	32	
17.	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—OH	88	CHCl ₃ (4)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3	24	27	stereo- isomer
18.	—C ₆ H ₄ NO ₂ -p	—CHPh ₂			452	EtOAc(2,5) CH ₂ Cl ₂ (2,5)	BF ₃ Et ₂ O(5)	tm	1	423	102	
19.	—C ₆ H ₄ CH ₃ -p	—CHPh ₂			491	EtOAc(10)	BF ₃ Et ₂ O(6,3)	tm	1,5	299	62	
20.	—C ₆ H ₄ CN-p	—CHPh ₂			101	EtOAc(2)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3/4	47	47	
21.	—C ₆ H ₄ Cl-p	—CHPh ₂			116	EtOAc(2)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	1	104	90	
22.	—CH ₂ Ph	—Bu-t			1371	EtOAc(16)	BF ₃ Et ₂ O(23)	tm	4/3	1019	74	
23.	—CH ₂ Ph	—Bu-t			732	CH ₂ Cl ₂ (15)	BF ₃ Et ₂ O(23)	tm	3/4	411	56	
24.	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂			1180	CH ₂ Cl ₂ (12)	GuSO ₄ (1,2 g)	reflux	1	1030	90	
25.	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph			155	EtOAc(1,8)	0,1M BF ₃ Et ₂ O/ EtOAc(300)	tm	7/6	88	72	
26.	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph			81	EtOAc(1,2)	SnCl ₄ (400)	tm	3	25	31	
27.	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph			4030	EtOAc(50)	BF ₃ Et ₂ O(62)	tm	1	1880	47	
28.	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph			390	EtOAc(10)	BF ₃ Et ₂ O(3)	tm	3	255	65	
29.	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph			657	CH ₂ Cl ₂ (6)	BF ₃ Et ₂ O(11)	tm	7/6	518	79	
30.	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂			4750	EtOAc(6)						
31.	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂			130	CH ₂ Cl ₂ (100)	CuSO ₄ (6,48 g)	reflux	5/4	2640	56	
32.	—CH ₂ OPh	—CH ₂ Ph			169	CHCl ₃ (2) CH ₂ Cl ₂ (1,7)	BF ₃ Et ₂ O(2) CuSO ₄ (169 mg)	tm 40	1/4 3,5	20 78	15 46	

Tabulka II

Adice

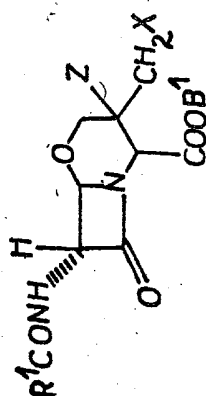


Č.	R^1	B^1	X	Z	Hm (mg)	Rozpouštědlo (ml)	Reakční činidlo (ml)	Tepl. (°C)	Čas (h)	Výtěžek mg %	Identifikováno po převedení na
1.	—Ph	—CHPh ₂	—OH	—OH	100	THF (4) H ₂ O (1)	KClO ₃ (0,2g) OsO ₄ (0,02g)	70	2,5	112	—
2.	—Ph	—CHPh ₂	—SCH ₃	—Cl	100	AcOEt (3)	0,5 M-CH ₃ SCl/CCl ₄ (0,6)	tm	1	132	—
3.	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	519	CH ₂ Cl ₂ (10)	0,76 N-Cl ₂ /CCl ₄ (1,6)	—20	2/3 h _p	484	86
4.	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	103	CH ₂ Cl ₂ (1)	0,75 M-Cl ₂ /CCl ₄ (0,3)	—20	1/2 h _p	120	—
5.	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—Cl	141	CH ₂ Cl ₂ (3)	0,75 M-Cl ₂ /CH ₂ Cl ₂ (1,4 eq)	—50	1/2 h _p	170	>100
6.	—Ph	—H	—Br	—Br	60	CH ₂ Cl ₂ (3)	0,84 M-Br ₂ /CCl ₄ (0,75)	—20 až 5 +10	—	66	—
7.	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—Br	162	CH ₂ Cl ₂ (0,5)	Br ₂ (0,02)	—30	1,5	187	—
8.	—C ₆ H ₄ CH ₃ -p	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	439	CH ₂ Cl ₂ (10)	1,2 M-Cl ₂ /CCl ₄ (2,4)	—50	1/6 h _p	—	> 80 Z = Δ ³
9.	—C ₆ H ₄ Cl-p	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	106	CH ₂ Cl ₂ (6)	1,2 M-Cl ₂ /CCl ₄ (0,5)	—50	1/4 h _p	—	> 80 Z = Δ ³
10.	—C ₆ H ₄ CN-p	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	246	CH ₂ Cl ₂ (8)	1,2 M-Cl ₂ /CCl ₄ (1,5)	—50	7/60 h _p	—	> 80 Z = Δ ³
11.	—C ₆ H ₄ NO ₂ -p	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	100	CH ₂ Cl ₂ (2)	1,2 M-Cl ₂ /CCl ₄ (0,52)	—50	1/3 h _p	—	42

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Hm (mg)	Rozpouštědlo (ml)	Reakční činidlo (ml)	Tepl. [°C]	Čas (h)	Výtěžek mg	Výtěžek %	Identifikováno po převedení na
12.	—CH ₂ Ph	—Bu-t	—Cl	—Cl	100	CH ₂ Cl ₂ (2)	1,2 M-Cl ₂ /CCl ₄ (0,7)	—55	2/15 h	76	64	
13.	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—Cl	222	CH ₂ Cl ₂ (4,4)	1,2 M-Cl ₂ /CCl ₄ (1,5)	—54	1/6 h	—	> 65	Z = Δ ³
14.	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	2960	CH ₂ Cl ₂ (30)	1,36 M-Cl ₂ /CCl ₄ (8,1)	—30	1/4 h	2420	76	Z = Δ ³
15.	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	705	CH ₂ Cl ₂ (7)	Cl ₂ (1,77 eq)	—25	—	—	> 80	Z = Δ ³
16.	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	68	CH ₂ Cl ₂ (1,4)	1,5 M-Cl ₂ /CCl ₄ (1,3 eq)	—50	1/2 h	39	54	Z = Δ ³

Fyzikální konstanty produktů vzorce

Tabulka III



(část 1)

Č.	R¹	B¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹	NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—H	—	—	—	3350, 1670, 1660, 1600, 1580	4,36 s 2H, 5,1 s 2H, 5,33 s 3H, 7,4 — 8,0 m 5H (CDCl₃ + CD₃OH)
2	—Ph	—H	—Cl	—Cl	118-122	3330, 1778, 1768, 1647, 1605, 1578, 1530	4,08 s 2H, 4,65 s 1H, 5,00 d (8 Hz) 1H, 5,37 s 1H, 7,3 — 8,2 m 5H, 9,37 d (8 Hz) 1H. (3,83 d + 4,33 d) ABq (13 Hz) 2H, (3,9 d + 4,2 d) ABq (10 Hz) 2H, 4,8 s 1H, 5,15 s 1H, 5,35 s 1H, 7,2 — 8,1 m 5H (CD₃COCD₃).
3	—Ph	—H	—Br	—Br	—	—	1,62 d (1 Hz) 3H, 4,51 šs 1H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,33 s 1H, 6,24 šs 1H, 7,14 — 8,07 m 5H.
4	—Ph	—H	—H	Δ²	—	3000, 1775, 1725, 1660	—
5	—Ph	—H	—H	Δ³	—	—	—
6	—Ph	—CH₂Ph	—Cl	—Cl	—	3430, 1781, 1736, 1670	3,52 d + 3,80 d (12 Hz) ABq 2H, (3,93 + 4,28 d) (12 Hz) ABq 2H, 4,85 s 1H, 5,01 d (7 Hz) 1H, 5,20 s 2H, 5,41 s 1H, 7 — 8 m 11H.
7	—Ph	—CH₂Ph	—Br	—Br	—	—	neseparováno
8-	—Ph	—CH₂Ph	—H	Δ³	208-212	3440, 1785, 1720, 1665	2,00 s 3H, 4,37 s 2H, 5,03 s 1H, 5,10 d (8 Hz) 1H, 5,35 s 2H, 7,2 — 8,0 m 10H.

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹ (nujol)	NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
9	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	Δ^3	186-188	3250, 1771, 1729, 1643 (nujol)	4,56 s 2H, 4,60 s 2H, 4,93 dd (8; 1 Hz) 1H, 5,33 d (1 Hz) 1H, 5,36 s 2H, 8,1 — 7,2 m 10H, 9,40 d (8 Hz) 1H (CD ₃ SOCD ₃). 4,48 s 2H, 4,63 s 2H, 4,97 dd (8; 1 Hz) 1H, 5,32 d (1 Hz) 1H, 5,38 s 2H, 7,3 — 8,0 m 10H, 9,40 d (8 Hz) 1H (CD ₃ SOCD ₃). 3,81 s 3H, 4,20 ABq (13 Hz) 2H, 4,55 s 2H, 4,93 d 1H, 5,05 s 1H, 5,27 s 2H, 7,22 — 7,6 m 9H, 7,7 — 7,85 m 2H. 1,40 s 3H, 3,42 d (11,5 Hz) 1H, 3,85 d (11,5 Hz) 1H, 4,35 s 1H, 4,75 d (8 Hz) 1H, 5,27 s 1H, 5,67 s 1H, 6,77 s 1H, 9,08 d (8 Hz) 1H, 7,1 — 7,5 m, 7,7 — 7,9 m 15H. 0,83 s 3H, 3,47 s 1H, 3,73 s 1H, 4,30 s 1H, 4,88 d (8 Hz) 1H, 5,25 s 1H, 5,62 s 1H, 6,80 s 1H, 7,1 — 7,6, 7,7 — 7,9 m 15H, 9,07 d (8 Hz) 1H. 1,43 s 3H, 1,77 s 3H, (3,45 d + 4,20 d) ABq (11 Hz) 2H, 5,03 d (8 Hz) 1H, 5,20 s 1H, 5,43 s 1H, 6,93 d (8 Hz) 1H, 7,00 s 1H, 7,2 — 7,9 m 15H 1,95 s 3H, (3,82 d + 4,52 d) ABq (11 Hz) 2H, 4,77 s 1H, 5,05 d (8 Hz) 1H, 5,47 s 1H, 6,93 s 1H, 7,1 — 7,9 m 15H
10	—Ph	—CH ₂ Ph	—Br	Δ^3	165-169	3275, 1780, 1742, 1647	
11	—Ph	—CH ₂ Ph	—STetr	Δ^3	186-189	3430, 1791, 1724, 1675, 1634, 1584	
12	—Ph	—CHPh ₂	—H	—OH	—	3385 š, 1775 š, 1740 š, 1648 š, (nujol)	
13	—Ph	—CHPh ₂	—H	—OH	207-209	3530, 3320, 1783, 1753, 1745, 1723, 1638 (nujol)	
14	—Ph	—CHPh ₂	—H	— α OCOCH ₃	—	3430, 1780, 1745, 1660	
15	—Ph	—CHPh ₂	—H	—Br	—	3450, 1793, 1749 1673	

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání [°C]	IČ: ν_{CHCl_3} cm ⁻¹	NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{nom}}$ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
16	—Ph	—CHPh ₂	—	—	—	1777, 1745, 1666	4,27 s 2H, 5,05 d (8 Hz) 1H, 5,23 s 1H, 5,37 s 2H, 5,42 s 1H, 6,95 s 1H, 7,12 d (8 Hz) 1H, 7,2 — 7,9 m 15H 2,72 + 3,06 ABq (4 Hz) 2H, (3,40 + 4,10) ABq (12 Hz) 2H, 4,30 s 1H, 5,05 d (7 Hz) 1H, 5,40 s 1H, 6,95 s 1H, 7,1 — 7,5 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H
17	—Ph	—CHPh ₂	—O—	—O—	—	1780, 1740, 1675	(2,88 + 3,98) ABq (6 Hz) 2H, [3,40 + 4,15] ABq (12 Hz) 2H, 4,55 s 1H, 5,10 d (8 Hz) 1H, 5,45 s 1H, 6,98 s 1H, 7,3 — 7,6 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H
18	—Ph	—CHPh ₂	—O—	—O—	—	1780, 1745, 1680	[3,11 d + 3,45 d] ABq (12 Hz) 2H, 3,83 s 2H, 4,66 s 1H, 5,1 d (7 Hz) 1H, 5,4 s 1H, 5,9 s 1H, 7,1 — 8,0 m 15H (CDCl ₃ — CD ₃ OD)
19	—Ph	—CHPh ₂	—OH	—OH	—	—	1,8 s 3H, 3,86 šs 4H, 4,53 s 1H, 5,01 d (8 Hz) 1H, 5,36 s 1H, 6,06 s 1H, 6,9 s 1H, 7,2 — 8,1 m 15H
20	—Ph	—CHPh ₂	—OAc	—OH	118-120	3200, 1760, 1740, 1635 (nujol)	2,75 s 3H, 3,83 š 4H, 4,75 s 1H, 5,06 d (7 Hz) 1H, 5,36 s 1H, 6,88 s 1H, 7 — 8 m 15H
21	—Ph	—CHPh ₂	—O ₃ CH ₃	—OH	—	—	1,92 s 3H, 4,23 s 2H, 4,90 s 1H, 5,07 d (8 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,1 — 8,0 m 16H
22	—Ph	—CHPh ₂	—H	A ³	144-146	3440, 1782, 1722, 1663	3,87 s 2H, 3,98 s 2H, 4,93 s 1H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,40 s 1H, 6,97 s 1H, 7,23 — 7,6 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H
23	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—OH	—	3550 š, 3450 — 3200, 1782, 1745, 1670	

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IC: $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm ⁻¹	NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ {hodnoty v Hz = interakční konstanty}
24	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—OH	—	3550, 3450 — 3200, 1780, 1740, 1665	{3,08 + 3,38} ABq (12 Hz) 2H, 3,83 šs 2H, 4,78 s 1H, 5,10 d (7 Hz) 1H, 5,45 s 1H, 6,93 s 1H, 7,25 — 7,58 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H (3,37 d + 3,69 d) (12 Hz) ABq 2H, (3,88 d + 4,23 d) — (12 Hz) 2H, 5,00 s 1H, 5,08 d (7 Hz) 1H, 5,38 s 1H, 6,93 s 1H, 7,02 d (7 Hz) 1H, 7 — 8 m 15H
25	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	—	—	2,0 s 3H (3,01 d + 3,36 d) ABq (12 Hz) 2H, (3,65 d + 3,95 d) ABq 2H, 4,37 s 1H, 4,8 d 1H, 5,18 s 1H, 6,57 s 1H, 6,8 — 7,6 m 15H chromatografie na tenké vrstvě: R _f = 0,57 a 0,63 (pro jednotlivé isomery v po- loze 3 (SiO ₂ /PhH + EtOAc (1 : 1))
26	—Ph	—CHPh ₂	—SCH ₃	—Cl	—	—	4,35 s 2H, 4,48 s 2H, 4,98 s 1H, 5,02 d (6 Hz) 1H, 6,90 s 1H, 7,1 — 8,0 m 16H
27	—Ph	—CHPh ₂	—Stetr	—OH	—	3350 š, 1777, 1745, 1669	3,77 s 3H, 4,20 s 2H, 4,57 s 2H, 4,90 d (7 Hz) 1H, 5,07 s 1H, 6,93 s 1H, 7,2 — 7,9 m 16H
28	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	Δ ³	120-128	3375, 1790, 1728, 1670	{2,93 + 3,28} ABq (11 Hz) 2H, 4,57 šs 2H, 4,82 s 1H, 5,12 d (7 Hz) 1H, 5,43 s 1H, 6,97 s 1H, 7,2 — 7,6 m 13H, 7,7 — 8,2 m 2H
29	—Ph	—CHPh ₂	—Stetr	Δ ³	203-205	3450, 1792, 1725, 1680	3,78 s 2H, 3,97 s 2H, 5,02 s 1H, 5,02 d (7 Hz) 1H, 5,40 s 1H, 7,03 s 1H, 7,3 — 7,5 m 13H, 7,8 — 7,9 m 2H
30	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—OH	—	3600 — 3150, 1780, 1740, 1670	
31	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—OH	—	3550, 3440 — 3150, 1780, 1745, 1675	

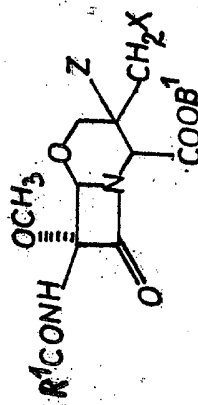
Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹	NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
32	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—Br	—	3450, 1788, 1740, 1673	(3,30 d + 3,60 d) (12 Hz) ABq 2H, (3,87 d + 4,13 d) ABq (12 Hz) 2H, 5,0 d (8 Hz) 1H, 5,07 s 1H, 5,37 s 1H, 6,87 s 1H, 7,1 — 7,9 m 16H (4,10 d + 4,27 d) ABq (7 Hz) 2H, 4,63 šs 2H, 5,00 s 1H, 5,00 d (7 Hz) 1H, 6,90 s 1H, 7,2 — 7,9 m 16H 2,36 s 3H, 4,20 s 2H, 4,90 — 5,43 m 5H, 6,83 s 1H, 7,0 — 7,9 m 14H 4,23 s 2H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,17 s 1H, 5,3 — 5,4 m 3H, 6,85 s 1H, 7,2 — 7,5 m 12H, 7,73 d (8 Hz) 1H 4,23 s 2H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,17 s 1H, 5,3 — 5,4 m 3H, 6,87 s 1H, 7,3 — 7,5 m 10H, [7,67 d + 7,90 d] ABq (8 Hz) 4H
33	—Ph	—CHPh ₂	—Br	Δ^3	—	3400, 1790, 1727, 1668	
34	—C ₆ H ₄ CH ₃ -p	—CHPh ₂	=====	=====	187-188	1775, 1743, 1668	
35	—C ₆ H ₄ Cl-p	—CHPh ₂	=====	=====	192-193	3430, 1777, 1745, 1672, 1599	
36	—C ₆ H ₄ CN-p	—CHPh ₂	=====	=====	148-149	3435, 2235, 1775, 1745, 1675, 1615	
37	—C ₆ H ₄ NO ₂ -p	—CHPh ₂	=====	=====	—	1772, 1741, 1679	
38	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	=====	=====	—	3415, 1780, 1745, 1695	
39	—CH ₂ OPh	—CH ₂ Ph	—Cl	Δ^3	162-164	3420, 1796, 1725, 1695	2H, 5,47 s 1H, 7,00 s 1H, 7,22 d (8 Hz) 1H, 6,9 — 7,8 m 15H 4,48 s 2H, 4,56 s 4H, 4,90 d (8 Hz) 1H, 5,10 s 1H, 7,03 s 1H, 6,6 — 7,7 m 16H
40	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	=====	=====	—	3410, 1777, 1742, 1691	4,22 s 2H, 4,50 s 2H, 4,93 d (8 Hz) 1H, 5,18 s 1H, 5,26 s 2H, 5,33 s 1H, 6,05 s 1H, 7,5 — 6,6 m 16H
41	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	162-164	3420, 1794, 1725, 1695	4,48 s 2H, 4,56 s 4H, 4,90 d (8 Hz) 1H, 5,10 s 1H, 7,03 s 1H, 7,7 — 6,7 m 16H

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹	NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{dom}}$ {hodnoty v Hz = interakční konstanty}
42	—CH ₂ Ph	t-Bu	=====	=====	138-139	2982, 1773, 1732, 1680	1,41 s 9H, 3,56 s 2H, 4,26 s 2H, 4,73 d (8 Hz) 1H, 4,88 s 1H, 5,06 — 5,3 m 3H, 6,58 d (8 Hz) 1H, 7,26 s 5H
43	—CH ₂ Ph	t-Bu	—Cl	—Cl		1788, 1731, 1683	1,50 s 9H, 3,60 s 2H, 3,73 d (4 Hz) 2H, (3,90 d + 4,30 d) ABq (12 Hz) 2H, 4,66 s 1H, 4,76 d (4 Hz) 1H, 7,30 s 5H
44	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	=====	=====	127-131	3425, 1776, 1742, 1681	3,60 s 2H, 4,27 s 2H, 4,77 d (8 Hz) 1H, 5,08 s 1H, 5,18 — 5,28 m 5H, 6,37 d (8 Hz) 1H, 7,12 — 7,5 m 10H
45	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	Δ^3	137-140	3265, 1780, 1736, 1660 (nujol)	3,45 s 2H, 4,45 s 2H, 4,51 s 2H, 4,83 d (8 Hz) 1H, 4,95 s 1H, 5,31 s 2H, 7,2 — — 7,7 m 10H (CD ₃ SOCD ₃ + + CDCl ₃)
46	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	=====	=====	110-112	3425, 1777, 1745, 1684, 1604	3,51 s 2H, 4,15 s 2H, 4,73 d (7,5 Hz) 1H, 5,12 s 2H, 5,25 d (4 Hz) 2H, 6,40 d (7,5 Hz) 1H, 6,82 s 1H, 7,07 — 7,5 m 15H
47	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	—	—	chromatografie na tenké vrstvě: R _f = 0,53
48	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	180-183	3295, 1788, 1733, 1658, 1536 (nujol)	(SiO ₂ /CaH ₆ + CH ₃ COOC ₂ H ₅) 3,57 s 2H, 4,4 — 4,6 m 4H, 4,73 d (8 Hz) 1H, 5,07 s 1H, 6,90 s 1H, 7,0 — 8,0 m 15H, 8,75 d (8 Hz) 1H
49	7-amino- derivát	—CHPh ₂	=====	=====	—	3000, 1770, 1760, 1740	(CD ₃ SOCD ₃ + CD ₃ OD) 1,72 ss 2H, 4,23 s 2H, 5,03 s 1H, 5,15 s 1H, 5,2 — 5,4 m 2H, 6,87 s 1H, 7,2 — 7,5 m 10H

Tabulka III

(část 2)

Fyzikální konstanty produktů vzorce



Č.	R¹	B¹	X	Z	Tepłota tání (°C)	IČ: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$	NMR: δ^{CDCl_3} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—H	—H	— α OH	100—105	3330, 1765, 1662 (KBr)	1,50 s 3H, 3,52 s 3H, (3,53 d + + 3,93 d) ABq 2H, 4,33 s 1H, 5,33 s 1H, 7,4—8,2 m 5H (CD ₃ COCD ₃)
2	—Ph	—H	—H	— β OAc	203—213	3280, 1785, 1739, 1722, 1659 (KBr)	1,50 s 3H, 1,98 s 3H, 3,55 s 3H, 5,00 s 1H, 5,60 s 1H, 7,4—8,1 m 5H (CDCl ₃ + + CD ₃ OD = 4 : 1)
3	—Ph	—H	—H	— β OCOCF ₃	108—113	1780, 1740, 1660 (KBr)	—
4	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—Cl	—	—	—
5	—Ph	—CH ₂ Ph	—Br	—Br	—	—	—
6	—Ph	—CH ₂ Ph	—STetr	Δ^3	—	3420, 2840, 1790, 1725, 1680	3,59 s 3H, 3,83 s 3H, 4,27 s 2H, 4,60 s 2H, 5,15 s 1H, 5,32 s 2H, 7,00—7,92 m 11H
7	—Ph	—CHPh ₂	—	—	196—198	3425, 1780, 1746, 1683	3,53 s 3H, 4,23 s 2H, 5,17 + 5,27 — 3H, 5,47 s 1H, 6,87 s 1H, 7,2—8,0 m 17H
8	—Ph	—CHPh ₂	—H	— α OH	—	3430, 3350, 1780, 1747, 1690	1,43 s 3H, 3,52 s 3H, (3,53 d + 3,83 d) (12 Hz) ABq 2H, 4,57 s 1H, 5,40 s 1H, 3,03 ss 1H, 6,9—8,0 m 17H
9	—Ph	—CHPh ₂	—H	— β OAc	—	3430, 1782, 1740, 1690	1,27 s 3H, 1,97 s 3H, 3,60 s 3H, (3,88 d + 4,32 d) (12 Hz) 2H, 5,22 ss 1H, 5,60 s 1H, 7,0—8,1 m 16H

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: ν_{max} CHCl ₃	NMR: δ ^{CDCl₃} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
10	—Ph	—CHPh ₂	—H	— β -OCOCF ₃	—	—	1,50 s 3H, 2,67 šs 1H, 3,58 s 3H, 3,82 s 2H, 4,55 s 1H, 5,42 s 1H, 6,9—8,2 m 16H
11	—Ph	—CHPh ₂	—H	Δ^3	—	3430, 1788, 1728, 1688	1,95 s 3H, 3,63 s 3H, 4,25 s 2H, 5,12 s 1H, 6,96 s 1H, 7,2—8,1 m 15H
12	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	—	3430, 1785, 1748, 1684	(3,40 d + 3,70 d) ABq (12 Hz) 2H, 3,57 s 3H, (3,88 d + 4,30 d) ABq (12 Hz) 2H, 5,02 s 1H, 5,43 s 1H, 6,93 s 1H, 7,2—8,2 m 3,63 s 3H, 4,50 s 2H, 4,55 s 2H, 5,25 s 1H, 7,00 s 1H, 7,1— —7,95 m 16H
13	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	—	3430, 1787, 1728, 1682	3,50 ABq (19; 12 Hz) 2H, 3,53 s 3H, 4,08 ABq (19; 12 Hz) 2H, 5,07 s 1H, 5,37 s 1H, 6,90 s 1H, 7,2—8,0 m 16H
14	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—Br	—	3430, 1789, 1740, 1688, 1605, 1585	2,38 s 3H, 3,60 s 3H, 4,45 s 2H, 4,50 s 2H, 5,20 s 1H, 6,93 s 1H, 7,06—7,96 m 14H
15	p-CH ₃ C ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	—	1788, 1727, 1680	2,38 s 3H, 3,60 s 3H, 3,76 s 3H, 4,26 s 2H, 4,61 s 2H, 5,16 s 1H, 6,91 s 1H, 6,96 s 1H, 7,10—7,90 m 14H
16	p-CH ₃ C ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	1788, 1720, 1683	3,61 s 3H, 4,45 s 2H, 4,55 s 2H, 5,21 s 1H, 6,93 s 1H, 7,06 až 8,36 m 14H
17	NO ₂ C ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	—	1788, 1728, 1690	3,65 s 3H, 3,80 s 3H, 4,25 s 2H, 4,66 s 2H, 5,16 s 1H, 6,88 s 1H, 7,13—8,36 m 14H
18	NO ₂ C ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	1790, 1725, 1695	3,60 s 3H, 3,77 s 3H, 4,25 s 2H, 4,63 s 2H, 5,15 s 1H, 6,92 s 1H, 7—8 m 14H
19	ClC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	—	3,63 s 3H, 3,73 s 3H, 4,25 s 2H, 5,17 šs 2H, 5,17 s 1H, 6,92 s 1H, 7,2—8,3 m 14H
20	NCC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	3425, 2230, 1790, 1721, 1693, 1632	

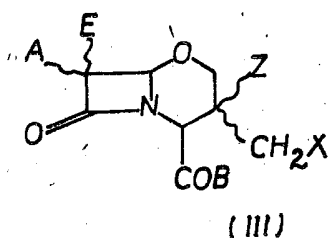
Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$	NMR: δ^{max} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
21	PhCH ₂ —	—CH ₃	—Cl	Δ^3	—	3410, 1285, 1795, 1727, 1696	3,43 s 3H, 3,65 s 2H, 3,87 s 3H, 4,50 s 4H, 5,07 s 1H, 6,47 šs 1H, 7,33 šs 5H
22	PhCH ₂ —	—Bu-t	—Cl	Δ^3	—	—	1,50 s 9H, 3,43 s 3H, 3,66 s 2H, 4,46 s 4H, 5,05 s 1H, 6,66 s 1H, 7,30 s 5H
23	PhCH ₂ —	—Bu-t	—STetr	Δ^3	—	3400, 1783, 1700	1,55 s 9H, 3,43 s 3H, 3,66 s 2H, 3,93 s 3H, 4,30 s 2H, 4,56 s 2H, 5,01 s 1H, 6,41 s 1H, 7,30 s 5H
24	PhCH ₂ —	—CH ₂ Ph	—Cl	Δ^3	—	3410, 1788, 1725, 1698	3,38, s 3H, 3,60 s 2H, 4,42 s 4H, 5,02 s 1H, 5,27 s 2H, 6,70 šs 1H, 7,27—7,33 m 10H
25	PhCH ₂ —	—CH ₂ Ph	—STetr	Δ^3	—	—	3,40 s 3H, 3,60 s 2H, 3,80 s 3H, 4,22 s 2H, 4,55 s 2H, 5,00 s 1H, 5,27 s 2H, 6,55 šs 1H, 7,25—7,33 m 10H
26	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	—	—	3,43 s 3H, 3,63 s 2H, 4,48 s 4H, 5,07 s 1H, 6,40 šs 1H, 6,92 s 1H, 7,23—7,60 m 15H
27	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	176—178	3410, 1792, 1700	3,42 s 3H, 3,60 s 2H, 3,67 s 3H, 4,17 s 2H, 4,53 šs 2H, 5,02 s 1H, 6,77 šs 1H, 6,87 s 1H, 7,17—7,50 m 15H
28	7-amino- derivát	—CH ₂ Ph	—STetr	Δ^3	—	—	3,43 s 3H, 3,80 s 3H, 4,23 s 2H, 4,62 s 2H, 4,82 s 1H, 5,30 s 2H, 7,32 m 5H, 2,25 šs 2H
29	7-amino- derivát	—CHPh ₂	—	—	—	3360, 3300, 1770, 1740, 1600	3,33 s 2H, 3,45 s 3H, 4,31 šs 2H, 5,1—5,5 m 4H, 6,88 s 1H, 7,1—7,7 m 10H
30	7-amino- derivát	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	149—151	—	—
31	pClC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	—	3,60 s 3H, 3,77 s 3H, 4,25 s 2H, 4,63 s 2H, 5,15 s 1H, 6,92 s 1H, 7—8 m 14H

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$	NMR: δ^{CDCl_3} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
32	pNCCcH ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	3425, 2230,, 1790, 1721, 1693, 1632	3,63 s 3H, 3,73 s 3H, 4,25 šs 2H, 5,17 šs 2H, 5,17 s 1H, 6,92 s 1H, 7,2—8,3 m 14H 3,65 s 3H, 3,80 s 3H, 4,25 s 2H 4,66 s 2H, 5,16 s 1H, 6,88 s 1H, 7,1—8,4 m 14H 2,38 s 3H, 3,60 s 3H, 3,76 s 3H, 4,26 s 2H, 4,61 s 2H, 5,16 s 1H, 6,91 s 1H, 6,96 s 1H, 7,1—7,9 m 14H 2,33 s 3H, 3,56 s 3H, 3,83 s 3H, 5,25 s 2H, 4,58 s 2H, 5,13 s 1H, 5,28 s 2H, 6,9—8,0 m 10H
33	pO ₂ NCcH ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	1790, 1725, 1695	3,56 s 3H, 3,83 s 3H, 4,26 s 2H, 4,60 s 2H,, 5,11 s 1H, 5,25 s 2H, 6,95 s 1H, 7,1—8,0 m 9H
34	pCH ₃ CcH ₄ —	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	—	1788, 1720, 1683	3,58 s 3H, 3,80 s 3H, 4,25 s 2H, 4,60 s 2H, 5,15 s 1H, 5,85 s 2H, 6,98 s 1H, 7,2—8,3 m 12H
35	Ph—	—CH ₂ CcH ₄ CH ₃ p	—STetr	Δ^3	—	3420, 1780, 1718, 1680	
36	Ph—	—CH ₂ CcH ₄ Cl-p	—STetr	Δ^3	—	3425, 1791, 1729, 1690	
37	Ph—	—CH ₂ (natty)l	—STetr	Δ^3	—	3430, 1790, 1728, 1688	

198419

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-dethia-1-oxacefamderivátů obecného vzorce III



ve kterém

A znamená aminoskupinu nebo aminoskupinu chráněnou alkanoylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, benzoylovou skupinou, popřípadě substituovanou ve fenylové části nitroskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, fenylalkanoylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, nebo fenoxylalkanoylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části.

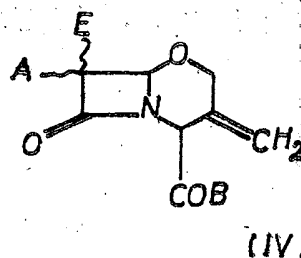
E představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu,

COB znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu chráněnou ve formě esteru,

X představuje atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě halogensubstituovanou alkanoyloxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonyloxyskupinu s 1

až 3 atomy uhlíku, toluensulfonyloxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1-methyltetrazol-5-ylthioskupinu a

Z znamená atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo alkanoyloxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém A, E a COB mají shora uvedený význam, působí adičním činidlem obecného vzorce

X—Z

ve kterém X a Z mají shora uvedený význam, v organickém rozpouštědle, při teplotě od -70 do 0 °C, po dobu od 5 minut do 10 hodin.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije organické rozpouštědlo vybrané ze skupiny zahrnující uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery a estery.