(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 163305 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0954/83

(22) Indleveringsdag: 25 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 28 aug 1983

(44) Fremlagt: 17 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 feb 1982 GB 8205842 28 okt 1982 GB 8230800

(51) Int.Cl.5 C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
//(C 07 D 413/14,
C 07 D 263:00,
C 07 D 303:00,
C 07 D 309:00)
(C 07 D 417/14,
C 07 D 277:00,
C 07 D 303:00,
C 07 D 309:00)

(71) Ansøger: *BEECHAM GROUP P.L.C.; Beecham House, Great West Road; Brentford, Middlesex, GB

(72) Opfinder: Norman Harold *Rogers; GB, Peter John *O'Hanlon; GB, Graham *Walker; GB, Michael John *Crimmin; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-normon-2-yl-heterocycliske forbindelser og mellemprodukter til anvendelse ved fremgangsmåden

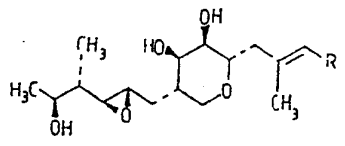
(56) Fremdragne publikationer

EP pat. nr. B1-1914

(57) Sammendrag

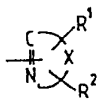
954-83

Forbindelser med den almene formel I

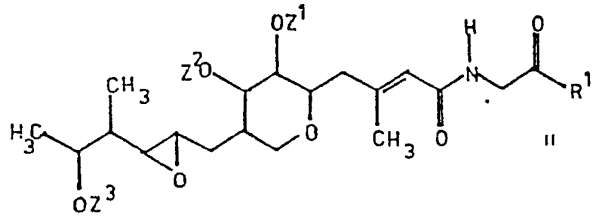


I

hvor R betegner en gruppe

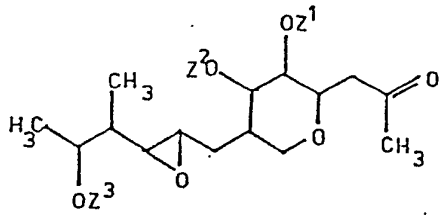


hvor R^1 og R^2 har samme eller forskellig betydning, og hver betegner hydrogen; phenyl, C_{1-20}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl, C_{2-8}-alkynyl eller heterocyclyl, hvilke grupper kan være substituerede, eller C_{3-7}-cycloalkyl, X betegner en divalent gruppe -Y-C=C-, og Y betegner oxygen eller svovl, kan fremstilles ved cyclisering af forbindelser med den almene formel II



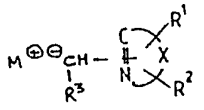
II

hvor Z^1, Z^2 og Z^3 har samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller en hydroxybeskyttelsesgruppe, eller ved omsætning af en forbindelse med den almene formel III



III

med en forbindelse med den almene formel IV



IV

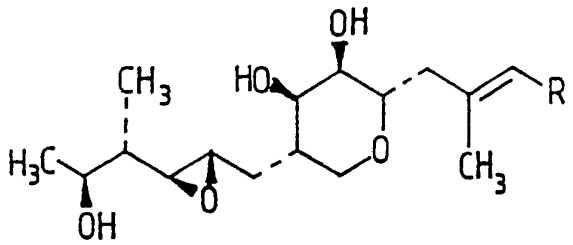
hvor $M^{\oplus}$ betegner en metalkation, og R^3 betegner en anionstabiliserende gruppe, som spontant elimineres med en β-hydroxygruppe til dannelse af en olefin.

Forbindelser I har antibakteriel og/eller antimikroplasmal virkning.

DK 163305 B

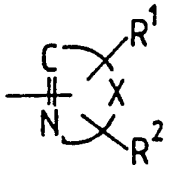
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-normon-2-yl-heterocycliske forbindelser og mellemprodukter til anvendelse ved fremgangsmåden. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har antibakteriel og/eller antimycoplasmal aktivitet, hvorfor de kan anvendes inden for human- og veterinærmedicinen.

Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles forbindelser med den almene formel I



(I

hvor R betegner en gruppe



hvor R^1 og R^2 har samme eller forskellig betydning og hver er valgt fra gruppen bestående af

a) hydrogen;

b) phenyl eller en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring indeholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, som hver kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, C_{1-6}-alkoxy, hydroxy, carboxy, C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- eller di-(C_{1-6})alkylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- og di-(C_{1-6})sulfamoyl, cyano, nitro, amino, mono- og di-(C_{1-6})alkylamino, C_{1-6}-acylamino, ureido, C_{1-6}-alkoxycarbonylamino, 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, C_{1-6}-alkylthio, C_{1-6}-alkanoyl, C_{1-6}-alkansulfinyl og C_{1-6}-alkansulfonyl,

c) C_{1-20}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl eller C_{2-8}-alkynyl, der hver kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, carboxy, C_{1-6}-alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- eller di-(C_{1-6})alkylcarbamoyl, sulfamoyl, amino, mono- eller di(C_{1-6})alkylamino, C_{1-6}-acylamino, ureido, C_{1-6}-alkoxycarbonylamino, 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, phenyl, en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring indeholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, hydroxy, C_{1-6}-alkoxy, oxo, 2-thenoyl, C_{1-6}-alkylthio, C_{1-6}-alkansulfinyl, C_{1-6}-alkansulfonyl, hydroxyimino, hydrazono, benzohydroximoyl og 2-thiophencarbohydroximoyl og,

d) C_{3-7}-cycloalkyl,

X betegner en divalent gruppe -Y-C=C-, og
Y betegner oxygen eller svovl

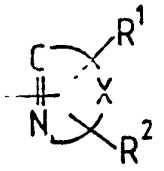
Fra europæisk patentskrift nr. EP 0001914 B1 beskrives derivater af monsyre, i hvilke carboxygruppen er modificeret til dannelse af et amid, og det er anført, at sådanne amider har antibakteriel og anti-mycoplasmal aktivitet. Det har imidlertid overraskende vist sig, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, hvor monsyrens carboxylsyre indgår i en N-holdig heterocyclisk ring, generelt har højere antimikrobiel aktivitet end de kendte forbindelser, i mange tilfælde flere størrelsesordener højere, jfr. sammenligningsdataene i eksemplerne nedenfor.

En 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring indeholdende 1-3 heteroatomer, der er valgt fra gruppen bestående af oxygen, nitrogen og svovl, kan fx være thienyl.

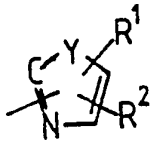
Forbindelser med formlen I har en trisubstitueret dobbeltbinding, og denne kan være i enten E- eller Z-konfiguration, hvilket giver anledning til to geometrisk isomere former. Den foreliggende opfindelse omfatter begge sådanne isomerer hver for sig og blandet i alle forhold. Generelt er der knyttet større biologisk aktivitet til E-isomeren, hvorfor E-isomeren foretrækkes.

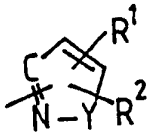
Forbindelser med formlen I med E-konfiguration er betegnet "1-normon-2-yl-heterocycler". 1-Normon-2-yl-radikalets absolutte stereokemi er som angivet i formel I.

Det er klart, at R, dvs. gruppen

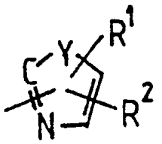


betegner resterne af fire beslægtede heterocycliske systemer, nemlig

oxazoler og thiazoler og 

isoxazoler og isothiazoler. 

Alle disse former er omfattet af opfindelsen.

R er fortrinsvis en gruppe 

Y er fortrinsvis oxygen.

R^1 og R^2 er fortrinsvis forskellige, og R^2 er navnlig hydrogen.

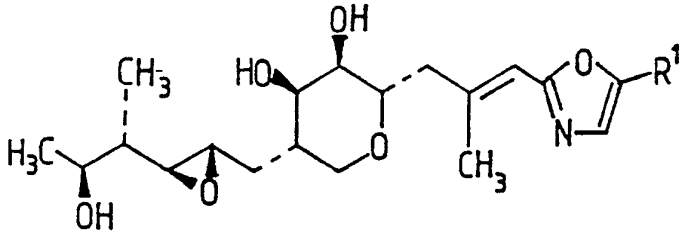
R er især substitueret eller usubstitueret oxazolyl.

1-Normon-2-yl-delen kan være bundet til et hvilket som helst carbonatom i gruppen R, men er fortrinsvis bundet til et carbonatom, der sidder i nabostilling til nitrogenatomet.

Gruppen R er fortrinsvis substitueret eller usubstitueret 2-oxazolyl.

R^1 er fortrinsvis bundet til et carbonatom, som sidder i nabostilling til Y-atomet.

Forbindelsen med formlen I er navnlig en forbindelse med den almene formel IA

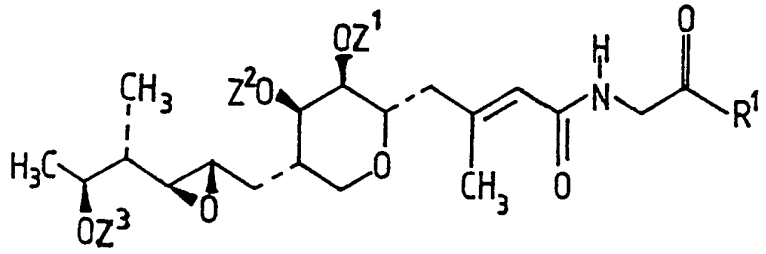


IA

hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I er ejendommelig ved, at

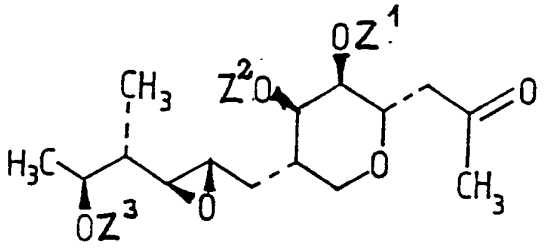
a) en forbindelse med den almene formel II



II

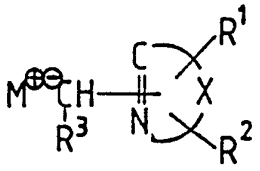
hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning; og Z^1, Z^2 og Z^3 har samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller en hydroxybeskyttelsesgruppe, cycliseres til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor R betegner eventuelt substitueret oxazolyl, eller

b) en forbindelse med den almene formel III



III

hvor Z^1, Z^2 og Z^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en forbindelse med den almene formel IV



IV

hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning,
M^+ betegner en metalkation, fortrinsvis en alkalimetalkation, navnlig lithium- eller natriumkation, og
R^3 betegner en anionstabiliserende gruppe, som spontant elimineres med en β-hydroxygruppe til dannelse af en olefin, fortrinsvis en trialkylsilyl- eller en dialkylphosphonatgruppe, navnlig trimethylsilyl eller diethylphosphonat,
og, om nødvendigt, eventuelle hydroxybeskyttelsesgrupper fjernes, og, om ønsket, en forbindelse med formlen I omdannes til en anden forbindelse med formlen I.

Cycliseringen af en forbindelse med formlen II foretages hensigtsmæssigt ved anvendelse af et chlorerende middel, fx phosphoroxychlorid, phosgen, thionylchlorid eller phosphorpentachlorid, i nærværelse af en tertiær amin, fx triethylamin eller pyridin. Sådanne reaktioner foretages bekvemt i et organisk opløsningsmiddel, fx dichlormethan eller tetrahydrofuran, ved stuetemperatur eller ved lavere temperatur, fx ved mellem -80 og +100°C, i løbet af fra flere timer til et par dage. Der anvendes fortrinsvis phosgen eller phosphoroxychlorid ved temperaturer på mellem 0 og 20°C.

Alternativt kan cyclisering udføres under anvendelse af triphenylphosphin og carbontetrachlorid som chloreringsreagens i nærværelse af en tertiær amin, fx triethylamin, i et inert opløsningsmiddel, fx acetonitril eller acetonitril-pyridin. Denne procestype er beskrevet af H. Vorbruggen og K. Krolikiewicz i *Tetrahedron Letters*, 1981, 4471; den er særlig fordelagtig derved, at dannelsen af forbindelser med formlen II og cyclisering deraf til dannelse af forbindelser med formlen IA kan udføres in situ.

Forbindelser med formlen II kan også cycliseres under anvendelse af et carboxylisk anhydrid eller et blandet anhydrid, fx trichloreddikesyreanhydrid. Ved denne reaktion bliver hydroxygrupperne i 1-normon-2-yl-delen acyleret og skal derefter afbeskyttes. Når der anvendes trifluoreddikesyreanhydrid til at fremkalde cycliseringen, kan trifluoracetylgrupperne fjernes under anvendelse af vandig base såsom kaliumcarbonat. Passende afbeskyttelsesbetingelser til fjernelse af andre acylrester er nærliggende for fagmanden. Alternativt kan hydroxygrupperne i 1-normon-2-yl-delen beskyttes før cyclisering med et carboxylisk anhydrid og afbeskyttes ved sædvanlige metoder som beskrevet nedenfor.

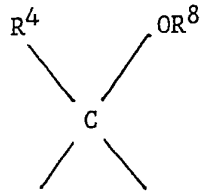
Omsætningen mellem en forbindelse med formlen III og en forbindelse med formlen IV kan bekvemt foretages i et organisk opløsningsmiddel, fx tetrahydrofuran eller diethylether, ved sænkede eller lave temperaturer, fx ved mellem -80 og 0°C.

Omdannelse af en forbindelse med formlen I til en anden forbindelse med formlen I kan foretages på sædvanlig måde. Således kan fx substituenter på grupperne R^1 og R^2 modificeres, eller der kan indføres yderligere substituenter. Modificering af grupperne R^1 og R^2 omfatter saltdannelse og esterificering af en carboxysubstituent, trans- og deesterificering af en esterholdig substituent og dannelse af den frie carboxygruppe ud fra et carboxylatsalt. Et andet eksempel på en sådan omdannelse er dannelse af alkansulfinyl- og alkansulfonylforbindelser ud fra den tilsvarende alkylthioforbindelse med formlen I. Sidstnævnte omdannelse kan foretages under anvendelse af sædvanlige oxidationsmidler, fx percarboxylsyrer, fx m-chlorperbenzoesyre, i et egnet opløsningsmiddel.

Forbindelser med formlen II som defineret ovenfor er hidtil ukendte og nyttige som kemiske mellemprodukter til ovennævnte fremgangsmåde.

Opfindelsen omfatter derfor også forbindelser med formlen II til brug ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, hvor R^1 er som defineret ovenfor, og Z^1, Z^2 og Z^3 har samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller en gruppe $-SiL_3$, hvor hvert symbol L uaf-

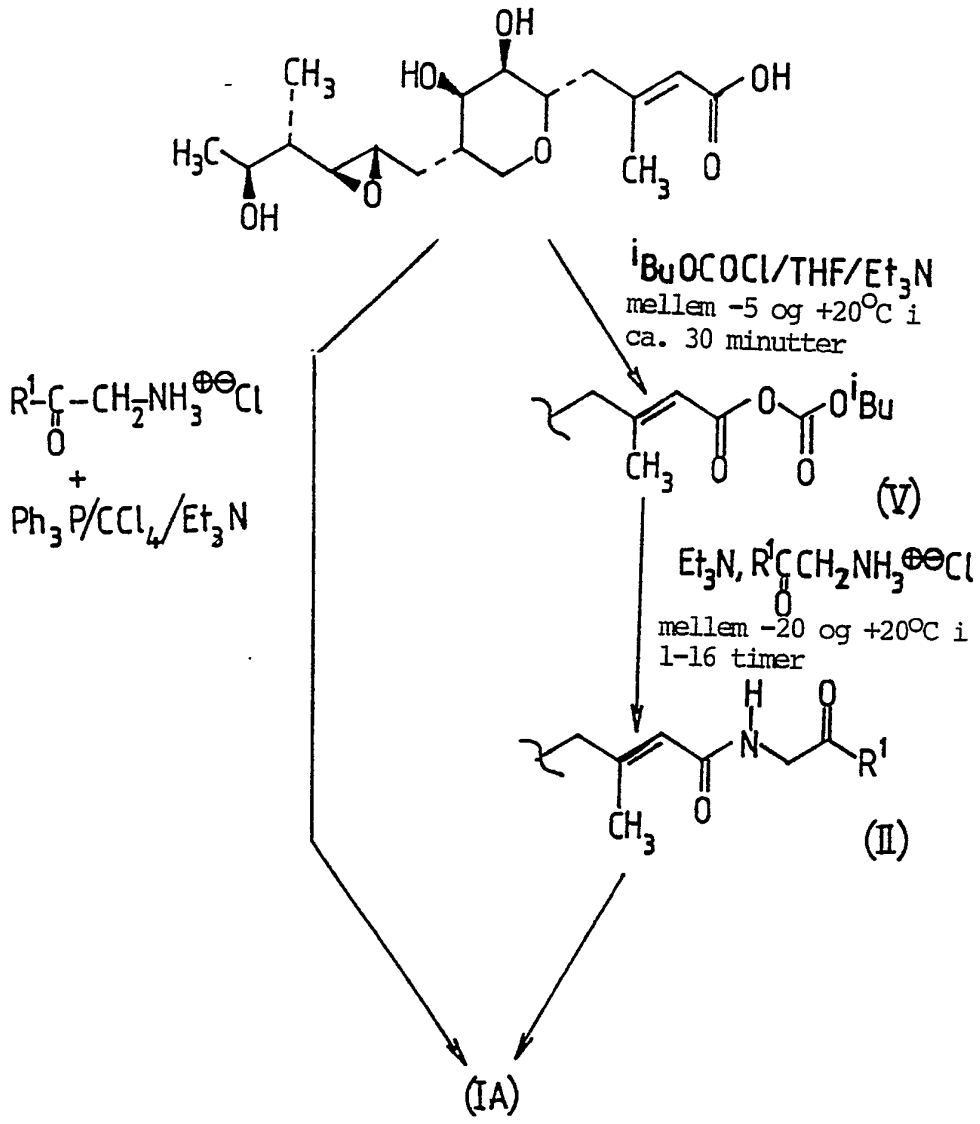
hængigt af hinanden betegner hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl eller aralkyl, eller Z^1 og Z^2 tilsammen danner en gruppe



hvor R^4 betegner hydrogen eller C_{1-6}-alkyl, og R^8 betegner C_{1-6}-alkyl.

Forbindelser med formlen II kan fremstilles ved den i nedenstående reaktionsskema I viste syntesesekvens.

Reaktionsskema I



Hydroxygrupperne i monsyre og forbindelser med formlerne II og V kan beskyttes på et hvilket som helst trin i denne syntese under anvendelse af sædvanlige metoder.

Særlig velegnede beskyttelsesgrupper ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er silylgrupper, da disse let fjernes under milde betingelser. Sådanne grupper indføres under anvendelse af sædvanlige silyleringsmidler, herunder halogensilaner og -silazaner med de nedenfor viste formler:

L_3SiX

L_2SiX_2

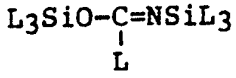
L_3SiNL_2

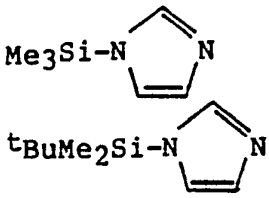
$L_3SiNHSiL_3$

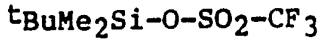
$L_3SiNHCOL$

$L_3SiNHCONHSiL_3$

$LNHCONHSiL_3$

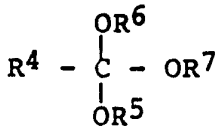






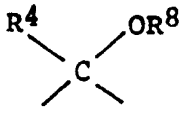
hvor X betegner halogen, og hvert symbol L uafhængigt af hinanden har en betydning, der er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl og aralkyl. Et foretrukket silyleringsmiddel er trimethylsilylchlorid. Særlig velegnede beskyttelsesgrupper er trimethylsilyl-, tert.butyldimethylsilyl- og tert.butyldiphenylsilylgrupper. Foretrukne beskyttelsesgrupper er trimethylsilylgrupper, fordi de let kan fjernes.

Glycolfunktionen i monsyre og forbindelserne med formlerne II og III kan beskyttes ved dannelse af et cyclisk derivat under anvendelse af en forbindelse med formlen VI



VI

hvor R^4 betegner hydrogen eller C_{1-6}-alkyl, og hvert af symbolerne R^5, R^6 og R^7 betegner C_{1-6}-alkyl. I det cycliske derivat danner Z^1 og Z^2 tilsammen en del



hvor R^8 betegner C_{1-6}-alkyl.

R^4 er hensigtsmæssigt hydrogen, methyl, ethyl eller n- eller isopropyl, navnlig hydrogen. Grupperne R^5, R^6 og R^7 er hensigtsmæssigt methyl, ethyl, n- eller isopropyl eller n-, iso-, sek.- eller tert.-butyl; navnlig methyl.

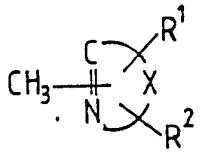
På lignende måde kan hydroxygrupperne i en forbindelse med formlen I beskyttes før omdannelse til andre forbindelser med formlen I som beskrevet ovenfor.

I hvert tilfælde kan de ovenfor beskrevne beskyttelsesgrupper fjernes ved mild syrehydrolyse efterfulgt af basisk hydrolyse, fx som beskrevet af J.P. Clayton, K. Luk og N.H. Rogers i "Chemistry of Pseudomonic Acid, Part II", *J.C.S. Perkin Trans. I*, 1979, 308.

Den forbindelse med formlen III, hvor Z^1, Z^2 og Z^3 er hydrogen, og fremgangsmåder til fremstilling deraf er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.587.060. Derivater deraf, hvor Z^1, Z^2 og Z^3 er hydroxybeskyttelsesgrupper, kan fremstilles på sædvanlig måde, fx som beskrevet ovenfor. Når denne forbindelse er dannet med hydroxybeskyttelsesgrupper, der allerede forekommer på rette sted, kan den anvendes direkte eller endog in situ ved ovennævnte reaktion, eller den kan eventuelt afbeskyttes og/eller isoleres.

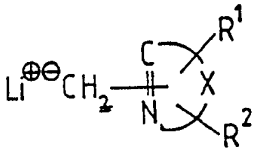
Forbindelser med formlen IV kan fremstilles på sædvanlig måde, fx som angivet i reaktionsskema II

Reaktionsskema II



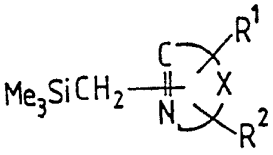
(VII)

↓ nBULi, -78°C, fra 10 min. til 1 time, THF eller Et_2O



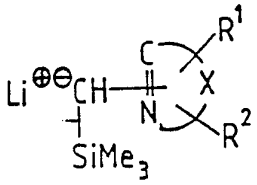
(IX)

↓ TMSCl, mellem -78 og 0°C i 1-2 timer, THF eller Et_2O



(X)

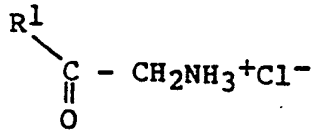
↓ nBuLi, -78°C, fra 10 min. til 1 time, THF eller Et_2O



(IV), $M^{\oplus} = Li^{\oplus}$

$R^3 = SiMe_3$

Når R betegner 2-oxazolyl, kan den tilsvarende forbindelse med formlen IV dannes ud fra forbindelsen med formlen VIII på sædvanlig måde

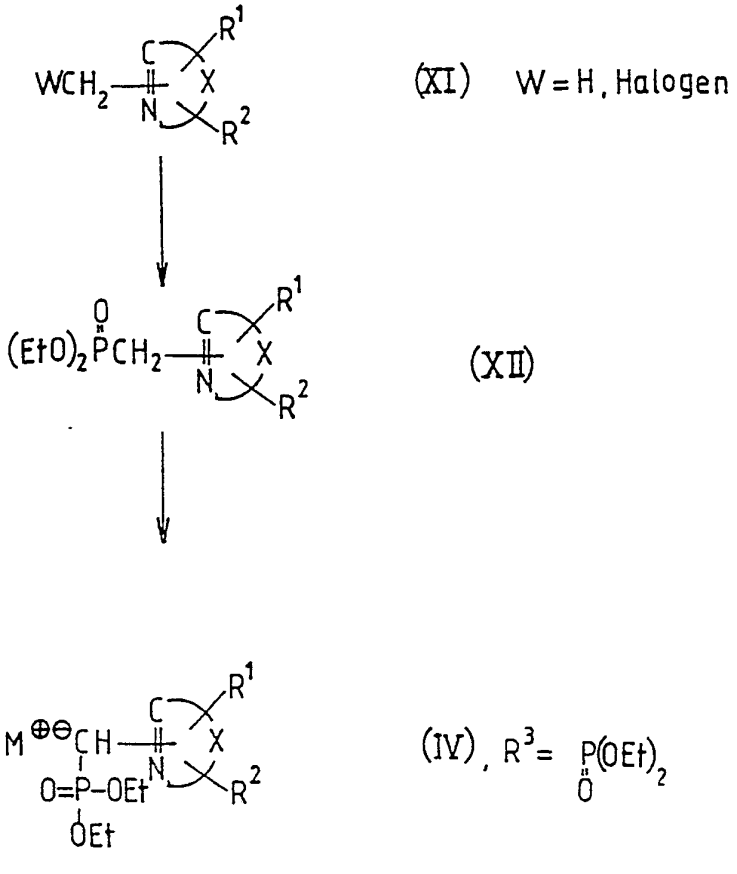


VIII

Fremstilling af forbindelserne med formlen VIII er beskrevet i Organic Syntheses Coll. Vol. V, 909, og en metode til omdannelse deraf til forbindelser med formlen VII er beskrevet af J.L. La Mattina, [J. Org. Chem., (1980), 45, 2261]. Analoge fremgangsmåder til disse reaktionssekvenser ud fra forbindelser med formlen VII til dannelse af forbindelser med formlen IV er beskrevet af E.J. Corey og D.L. Boger [Tet. Letters, (1978), 5]; T.H. Chan [Acc. Chem. Res., (1977), 10, 442] og B.H. Lipshutz og R.W. Hungate [J. Org. Chem., (1981), 46, 1410].

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen IV er angivet i nedenstående reaktionsskema III

Reaktionsskema III



Fremstillingen af oxazoler (jfr. forbindelser med formlen VII i reaktionsskema II) er beskrevet af R.A. Jeffreys [J. Chem. Soc., (1952), 4823] og J.W. og R.H. Cornforth [J. Chem. Soc., (1947), 96], og egnede reaktionsbetingelser til dannelse af forbindelser med formlen IV, hvor

R^3 er $-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OEt)_2$, er beskrevet af W.S. Wadsworth Jr., *[Organic Reactions*, (1977), *25*, 73].

De infektioner, som de omhandlede forbindelser er særlig nyttige imod, omfatter veneriske sygdomme. De er også effektive til behandling af respiratoriske infektioner, fx bakteriel bronchitis; og bakteriel menigitis, ikke-specifik urethritis og pneumoni. På dyr kan de anvendes til behandling af mastitis hos kvæg, til svinedysenteri og til mycoplasmainfektioner i dyr, fx kalkuner, høns, svin og kvæg.

Nogle af de human- og veterinærsygdomme, der enten er forårsaget af mycoplasmaarter, eller hvori disse spiller en fremtrædende rolle, og som de omhandlede forbindelser er virksomme imod, er:

Fjerkræ

M. gallisepticum - kroniske respiratoriske sygdomme (luft-sacculitis) hos høns og kalkuner

Kvæg

M. bovis - mastitis, respirationssygdomme og arthritis hos kvæg

M. dispar - kalvepneumoni

Svin

M. suipneumoniae - enzootisk penumoni hos svin

M. hyorhinis - arthritis hos svin

M. hyosynoviae

Mennesker

M. pneumoniae - primær atypisk pneumoni

De omhandlede forbindelser er særlig nyttige til behandling af enzootisk pneumoni hos dyr såsom svin, kvæg og får, idet de også har virkning mod bakterierne *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* og *Haemophilus spp*, som ofte forårsager respiratoriske komplikationer i forbindelse med denne sygdom.

Opfindelsen muliggør fremstilling af et farmaceutisk eller veterinært præparat, som omfatter en forbindelse med formlen I (herefter benævnt "medikamentet") sammen med en farmaceutisk eller veterinært tolerabel bærer eller excipiens.

Sådanne præparater kan formuleres til administration ad en hvilken som helst vej, alt afhængig af den sygdom, der behandles. Præparaterne kan være i form af tabletter, kapsler, pulvere, granuler, pastiller eller flydende eller gelformige præparater, fx orale, topiske eller sterile parenterale opløsninger eller suspensioner.

Tabletter og kapsler til oral administration kan være i enhedsdosisform og kan indeholde sædvanlige excipienser såsom bindemidler, fx sirup, acaciagummi, gelatine, sorbitol, traganth eller polyvinylpyrrolidon; fyldstoffer, fx lactose, sukker, majsstivelse, calciumphosphat, sorbitol eller glycin; tabletsmøremidler, fx magnesiumstearat, talkum, polyethylenglycol eller siliciumdioxid; desintegranter, fx kartoffelstivelse, eller tolerable befugtningsmidler såsom natriumlaurylsulfat. Tabletterne kan overtrækkes ved metoder, som er velkendte inden for normal farmaceutisk praksis. Orale flydende præparater kan være i form af fx vandige eller olieagtige suspensioner, opløsninger, emulsioner, sirupper eller eliksirer, eller de kan præsenteres som et tørt produkt til rekonstitution med vand eller et andet egnet bærestof før brug. Sådanne flydende præparater kan indeholde sædvanlige additiver såsom suspenderingsmidler, fx sorbitol, sirup, methylcellulose, glucosesirup, gelatine eller hydrogenerede spiselige fedtstoffer; emulgatorer, fx lecithin, sorbitan-monooleat eller acaciagummi; ikke- vandige bærestoffer (som kan omfatte spi-

selige olier), fx mandelolie, fraktioneret kokosnøddeolie, olieagtige estere såsom glycerol, propylenglycol eller ethylalkohol; konserveringsmidler, fx methyl- eller propyl-p-hydroxybenzoat eller sorbinsyre og, om ønsket, sædvanlige aroma- eller farvestoffer.

Til topisk applikation på huden kan medikamentet tildannes til en creme, en lotion eller en salve. Creme- eller salvepræparater, der kan anvendes til medikamentet, er sædvanlige præparater, som er velkendte inden for området, fx som beskrevet i standardtekstværker vedrørende farmaka og kosmetika, fx Harry's Cosmeticology udgivet af Leonard Hill Books, og British Pharmacopoeia.

Suppositorier kan indeholde sædvanlige suppositoriebaser, fx kakaosmør eller andre glycerider.

Til parenteral administration fremstilles flydende enhedsdosisformer under anvendelse af medikamentet og et sterilt bærestof. Medikamentet kan, alt afhængig af bærestoffet og den anvendte koncentration, enten suspenderes eller opløses i bærestoffet. Til fremstilling af opløsninger kan medikamentet opløses i vand til injektionsbrug og sterilfiltreres før aftapning i egnede hætteglas eller ampuller og forsegling. Fordelagtigt kan der i bærestoffet opløses adjuvanser såsom lokalanæstetika, konserveringsmidler og pufferstoffer. For at forøge præparatets stabilitet kan det fryses efter aftapning i hætteglasset og vandet fjernes under vakuum. Det tørre lyofiliserede pulver forsegles derefter i hætteglas. Parenterale suspensioner fremstilles på i det væsentlige samme måde, bortset fra, at medikamentet suspenderes i bærestoffet i stedet for at blive opløst deri, og at sterilisation ikke kan udføres ved filtrering. Medikamentet kan steriliseres ved at blive udsat for ethylenoxid før suspendering i det egnede sterile bærestof. Fordelagtigt kan der i præparatet inkorporeres et overfladeaktivt middel eller befugtningsmiddel for at lette medikamentets ensartede fordeling.

Til topisk applikation i øret kan medikamentet tildannes til en opløsning eller suspension i et egnet flydende bærestof, fx vand, glycerol, fortyndet ethanol, propylenglycol, polyethylenglycol eller fikserede olier.

Til topisk applikation på øjet formuleres medikamentet som en opløsning eller suspension i et egnet sterilt vandigt eller ikke-vandigt bærestof. Additiver, fx puffere såsom natriummetabisulfit eller dinatriumedetat; konserveringsmidler såsom bactericide og fungicide midler, fx phenylmercuriacetat eller -nitrat, benzalkoniumchlorid eller chlorhexidin, og fortykkelsesmidler såsom hypromellose, kan også inkorporeres.

Den dosis, der anvendes til topisk administrerede præparater, varierer naturligvis afhængig af størrelsen af det område, der behandles. Til ørene og øjnene vil hver dosis typisk ligge i området mellem 10 og 100 mg af medikamentet.

Veterinærpræparater til intramammal behandling af mammalsygdomme hos dyr, især bovin mastitis, vil almindeligvis indeholde en suspension af medikamentet i et olieagtigt bærestof.

Præparaterne kan indeholde mellem 0,1 og 99 vægtprocent, fortrinsvis mellem 10 og 60 vægtprocent, af medikamentet, alt afhængig af administrationsmåden. Når præparaterne er i enhedsdosisform, vil hver enhedsdosis fortrinsvis indeholde mellem 50 og 500 mg af medikamentet. Den anvendte dosis til behandling af et voksent menneske vil fortrinsvis ligge i området mellem 100 mg og 3 g pr. dag, fx mellem 250 mg og 2 g medikament pr. dag, alt afhængig af administrationsvejen og -hyppigheden.

Alternativt kan medikamentet administreres som en del af den totale daglige fødemængde. I dette tilfælde kan den anvendte mængde medikament være under 1 vægtprocent af fødemængden og er fortrinsvis ikke over 0,5 vægtprocent. Fødemængden til dyr kan bestå af normale foderstoffer, hvortil medikamentet kan sættes, eller medikamentet kan være inkorporeret i en premix til blanding med foderstoffet.

En egnet administrationsmetode for medikamentet til dyr er at sætte det til dyrenes drikkevand. I dette tilfælde er en egnet koncentration af medikamentet i drikkevandet ca. 5-500 μg/ml, fx 5-200 μg/ml.

Opfindelsen muliggør således behandling af bakterielle og/eller mycoplasmale infektioner hos mennesker eller dyr, især veneriske sygdomme, respiratoriske infektionssygdomme såsom bakteriel bronchitis, bakteriel meningitis, ikke-specifik urethritis og pneumoni hos mennesker, respirationsinfektioner, mastitis, svinedysenteri og pneumoni hos dyr.

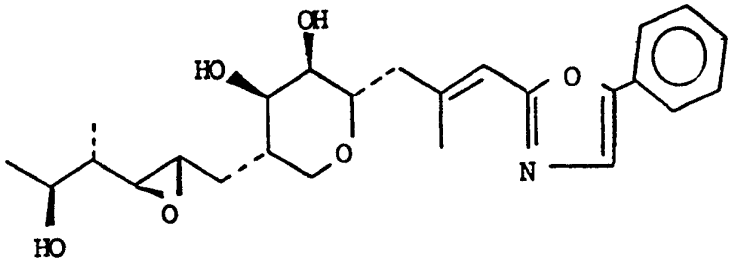
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

I eksemplerne er der anvendt nedenstående forkortelser:

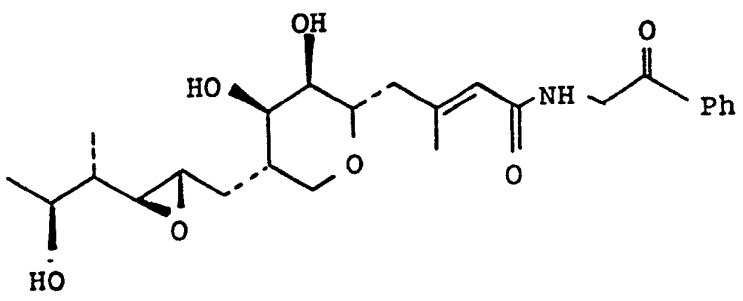
DMF	N,N-dimethylformamid
THF	tetrahydrofuran
$MgSO_4$	vandfrit magnesiumsulfat
Celite	(varemærke) er en type diatoméjord

EKSEMPEL 1

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-phenyloxazol; 2-(1-normon-2-yl)-5-phenyloxazol A



a) N-Phenacyl-4-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-3-methylbut-1(E)enamid; phenacylmonamid A



En opløsning af 13,8 g (40 millimol) monsyre A i 250 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til 0°C, hvorefter der tilsattes 5,4 ml (40 millimol) triethylamin og 5,1 ml (40 millimol) chlormyresyre-isobutylester. Kølebadet blev fjernet, og efter 30 minutters forløb tilsattes 5,4 ml (40 millimol) triethylamin og 6,6 g (40 millimol) phenacylammoniumchlorid. Efter 16 timer ved 20°C blev reaktionsblandingen filtreret, filtratet inddampet til tørhed under reduceret tryk og den vundne remanens renset ved chromatografi over 50 g silicagel (0-6% methanol i dichlormethan), hvorved man fik 5,5-10,9 g (30-60%) phenacylmonamid A i form af et hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1690, 1660, 1630 og 1600 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 240 nm (ϵ_m 22.400);

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,98 (2H, d, H2", 6"), 7,63 (1H, t, H4"), 7,50 (2H, t, H3", 5"), 6,88 (1H, t, NH), 5,86 (1H, s, H2), 4,82 (2H, d, H1'), 2,20 (3H, s, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,90 (3H, d, CH_3-17);

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 194,6 (C2'), 167,1 (C1), 151,9 (C3), 134,5 (C1"), 133,8 (C4"), 128,8 (C2", C6"), 128,7 (C3", C5"), 119,6 (C2), 74,9 (C5), 70,8 (C13), 70,3 (C7), 68,8 (C6), 65,2 (C16), 60,9 (C11), 55,4 (C10), 46,1 (C1'), 42,5 (C4), 42,5 (C12), 39,5 (C8), 31,6 (C9), 20,5 (C14), 18,8 (C15), 12,3 (C17);

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
461 (M^+, 11%), 327 (18), 217 (96), 136 (100)

Beregnet for $C_{25}H_{35}NO_7$:	461,2414
Fundet:	461,2415.

Analyse:

Beregnet for $C_{25}H_{35}NO_7$:	C 65,1 H 7,6 N 3,0
Fundet:	C 65,0 H 7,5 N 3,1.

b) 2-(1-Normon-2-yl)-5-phenyloxazol A

0,92 g (2 millimol) phenacylmonamid A blev behandlet med 0,76 ml (6 millimol) chlortrimethylsilan og 0,84 ml (6 millimol) triethylamin og en katalytisk mængde 4-N,N-dimethylaminopyridin i 20 ml tetrahydrofuran, indtil beskyttelsen var fuldstændig (6 timer ifølge tyndtlagschromatografi). Den vundne opløsning blev filtreret og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Den resterende olie blev opløst i 20 ml dichlormethan og omsat med 2,3 millimol phosgen i toluen i nærværelse af 0,6 ml (4,6 millimol) triethylamin ved 5°C i 16 timer. Reaktionsblandingen blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i 40 ml dioxan og 10 ml vand, og 12 dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat. Efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 50 g siliciumdioxid (0-10% methanol i dichlormethan). 2-(1-Normon-2-yl)-5-phenyloxazol A, den anden komponent, der blev elueret fra søjlen, fik man i form af 0,11 g (14%) hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655, 1120 og 1050 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 301 nm (ϵ_m 20.800);

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 7,3-7,8 (6H, m, aryl + Het-H), 6,26 (1H, s, H2), 2,20 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,90 (3H, d, CH_3-17);

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,2 (C1), 150,0 (C3), 146,8, 128,9, 128,1, 124,1, 122,5 (aryl + heteroaryl), 113,2 (C2), 75,4 (C5), 71,2 (C13), 70,5 (C7), 69,0 (C6), 65,5 (C16), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,8 (C4, C12), 39,6 (C8), 31,8 (C9), 20,8 (C14), 19,6 (C15), 12,6 (C17);

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
443 (M^+, 11%), 199 (100).
Beregnet for $C_{25}H_{33}NO_6$: 443,2305.
Fundet: 443,2270.

c) 2-(1-Normon-2-yl)-5-phenyloxazol A (alternativ cyclisering)

0,5 ml trifluoreddikesyreanhydrid sattes til 92 mg (0,20 millimol) phenacylmonamid A i en kolbe, der var afkølet til 0°C. Kølebadet blev fjernet, og den homogene opløsning blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Overskydende anhydrid blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter remanensen blev omrørt med vandigt kaliumcarbonat/tetrahydrofuran i forholdet 1:4 i 2 dage. Denne opløsning blev ekstraheret to gange med hver gang 30 ml ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorved man fik 89 mg råprodukt. Ved søjlechromatografi på 2 g silicagel med 0-5% methanol i dichlormethan fik man 43,5 mg (0,10 millimol, 50%) af titelforbindelsen, som var identisk med den ifølge eksempel 1b) vundne prøve.

EKSEMPEL 2

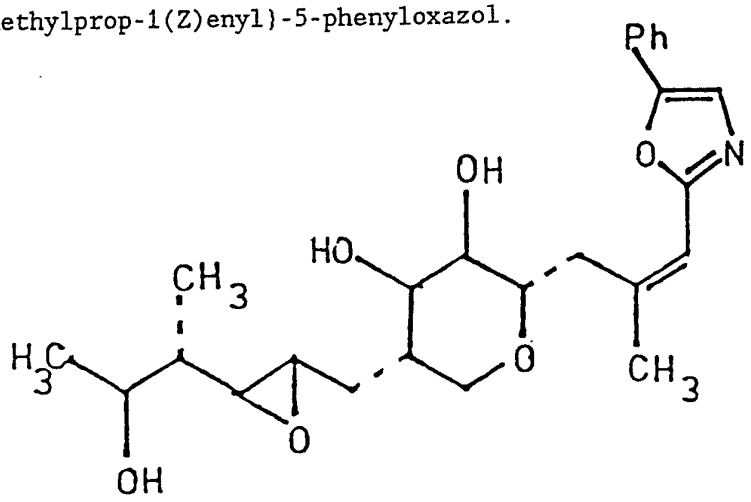
2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-phenyloxazol; 2-(1-normon-2-yl)-5-phenyloxazol A

a) En opløsning af 300 mg (1 millimol) 3-[5-2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]propan-2-on i 10 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 0,42 ml (3,3 millimol) chlortrimethylsilan, 0,46 ml (3,3 millimol) triethylamin og en katalytisk mængde 4-N,N-dimethylaminopyridin. Efter 2 timer ved 20°C blev den resulterende "TMS-beskyttede keton" isoleret ved filtrering og inddampet til tørhed under reduceret tryk i form af en olie, som blev opløst i 5 ml tetrahydrofuran. Denne opløsning blev hensat med henblik på tilsætning af lithiumanionen, hvis fremstilling er beskrevet nedenfor i afsnit b).

b) En opløsning af 175 mg (1,1 millimol) 2-methyl-5-phenyloxazol i 10 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til -78°C under argonatmosfære. 0,9 ml af en 1,2M opløsning af n-butyllithium i hexan (1,1 millimol) blev tilsat og efter 10 minutters forløb 0,15 ml (1,1 millimol) chlortrimethylsilan. Efter 40 minutter ved -78°C blev opløsningen opvarmet til 0°C i 45 minutter og derefter igen afkølet til -78°C. Yderligere 0,9 ml (1,1 millimol) n-butyllithium blev tilsat, og opløsningen blev omrørt ved -78°C i 40 minutter.

c) Opløsningen af den "TMS-beskyttede keton", der er beskrevet ovenfor i afsnit a), blev sat til den ifølge afsnit b) vundne reaktionsblanding, og blandingen blev omrørt i 2 timer ved 20°C og derefter hældt ud i vandigt ammoniumchlorid. Den resulterende blanding blev ekstraheret med ethylacetat, og de organiske ekstrakter blev sammenhældt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev opløst i 25 ml tetrahydrofuran/vand i forholdet 4:1 og 6 dråber koncentreret saltsyre. Efter omrøring i 12 minutter blev der tilsat en overskydende mængde natriumhydrogencarbonat, og blandingen blev ekstraheret med ethylacetat. De organiske ekstrakter blev sammenhældt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk til en olie, som blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel og eluering med en gradient på fra 0 til 4% methanol i dichlormethan. Man fik 156 mg (35%) 2-(1-normon-2-yl)-5-phenyloxazol A i form af et hvidt skum, som viste sig at være identisk med den ifølge eksempel 1 fremstillede prøve.

Desuden fik man 15 mg (3%) af den mindre polære Z-isomer, 2-(3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(Z)enyl)-5-phenyloxazol.



IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3100, 2970, 2930, 1650, 1450, 1110, 1050, 950, 910, 760 og 690 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 302 nm (ϵ_m 17.100);

^{1}H-NMR-Spektrum (CDCl$_3$): δ (ppm) = 0,95 (3H, d, J=7Hz, CH_3-17), 1,20 (3H, d, J=7Hz, CH_3-14), 1,29 (1H, m, CH-12), 1,60 (1H, dt, J=15, 5Hz, $CH_2$9), 2,04 (1H, m, CH-8), 2,13 (3H, d, J=0,5Hz, CH_3-15), 2,68 (1H, dd, J=10, 2Hz, CH-11), 2,75-3,00 (2H, m, CH-10, CH_2-4), 3,06 (1H, dd, J=15, 5Hz, CH_2-4), 3,5-4,0 (6H, m), 6,30 (1H, s, CH-2), 7,32 (1H, s, CH-1'), 7,33-7,70 (5H, m, Ph);

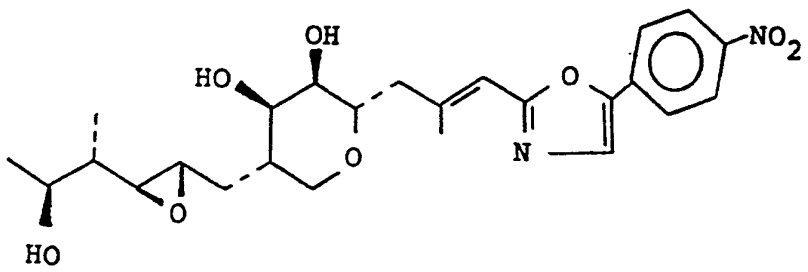
^{13}C-NMR-Spektrum (CDCl$_3$): δ (ppm) = 12,7 (C17), 20,7 (C14), 27,4 (C15), 31,9 (C9), 36,3 (C4), 38,9 (C8), 43,0 (C12), 56,1 (C10), 61,5 (C11), 65,6 (C16), 66,9 (C6), 70,3 (C7), 71,3 (C13), 76,6 (C5), 112,5 (C2), 121,6, 124,3, 127,7, 128,6, 129,0 (aromatisk + heteroatomatisk), 150,4 (C3), 166,8 (C1);

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
443 (M^+, 10%), 211 (32), 199 (100), 77 (32), 69 (30), 55 (39), 45 (64), 43 (63), 41 (62)

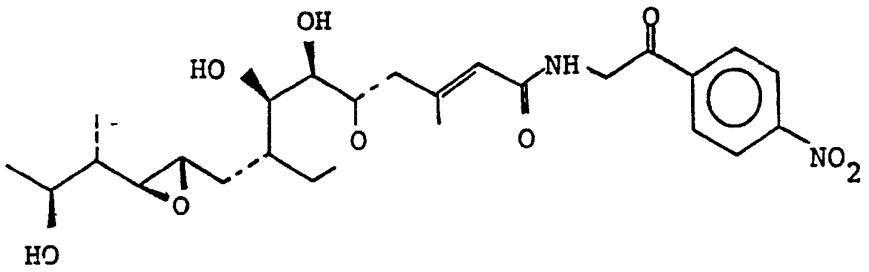
Beregnet for $C_{25}H_{35}NO_6$:	443,2308
Fundet:	443,2334.

EKSEMPEL 3

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-p-nitrophenyloxazol; 5-p-nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A



a) N-p-Nitrophenacyl-4-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-3-methylbut-2(E)enamid; p-nitrophenacylmonamid A



Til en opløsning af 3,1 g (9 millimol) monsyre A i 50 ml tørt tetrahydrofuran blev sat 1,2 ml (9 millimol) triethylamin og 1,1 ml (9 millimol) chlormyresyre-isobutylester. Efter 30 minutters forløb blev 2,2 g (9 millimol) p-nitrophenacylammoniumchlorid og yderligere 1,2 ml (9 millimol) triethylamin tilsat. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 timer ved 20°C og hældt ud i saltvand, og den resulterende blanding blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Ved chromatografi på 20 g silicagel og eluering med en gradient på fra 0 til 10% methanol i dichlormethan fik man 1,4 g (31%) p-nitrophenacylmonamid A i form af et gult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3380, 1710, 1660, 1630, 1605, 1525 og 1350 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 223 nm (ϵ_m 16.200), 262 nm (ϵ_m 13.200).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,28 (4H, ABq, aryl), 5,91 (1H, s, H2), 4,73 (2H, s, H1'), 2,13 (3H, s, CH_3-15), 1,15 (3H, d, CH_3-14), 0,90 (3H, d, CH_3-17).

b) 5-p-Nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

1,01 g (2 millimol) p-nitrophenacylmonamid A blev behandlet med 0,76 ml (6 millimol) chlortrimethylsilan, 0,84 (6 millimol) triethylamin og en katalytisk mængde 4-N,N-dimethylaminopyridin i 20 ml tetrahydrofuran, indtil beskyttelsen var fuldstændig (16 timer ifølge tyndt-

lagschromatografi). Den resulterende opløsning blev filtreret og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i 30 ml tetrahydrofuran og omsat med 0,3 ml (3,5 millimol) phosphorylchlorid og 0,5 ml (6 millimol) pyridin i 16 timer ved 20°C. Reaktionsblandingen blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk til en olie, som blev opløst i 40 ml dioxan og 10 ml vand. 12 dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 50 g silicagel og eluering med en gradient på fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,08 g (8%) 5-p-nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A i form af et gult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3410, 1650, 1605 og 1520 cm^{-1}.

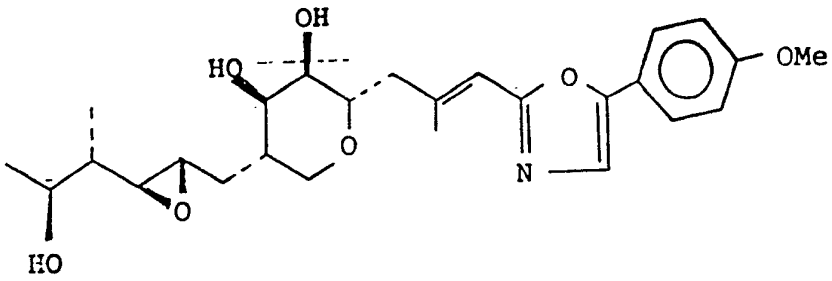
UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 267 nm (ϵ_m 11.900), 356 nm (ϵ_m 18.200).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,28 og 7,79 (4H, ABq, aryl), 7,56 (1H, s, heterocyclyl), 6,32 (1H, s, H2), 2,34 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 162,7 (C1), 149,0 (C3), 147,7 (aryl C4), 147,0 (oxazol C4), 134,0 (aryl C1), 126,3 (oxazol C5), 124,5 (aryl C2, C6), 124,3 (aryl C3, C5), 112,8 (C2), 75,3 (C5), 71,3 (C13), 70,5 (C7), 69,0 (C6), 65,5 (C16), 61,2 (C11), 55,5 (C10), 43,0 (C12), 42,8 (C4), 39,7 (C8), 31,7 (C9), 20,8 (C14), 19,8 (C15), 12,7 (C17).

EKSEMPEL 4

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-p-methoxyphenyloxazol; 5-p-methoxyphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A



En opløsning af 190 mg (1,0 millimol) 2-methyl-5-p-methoxyphenyloxazol i 10 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til -78°C under argonatmosfære. 0,9 ml af en 1,2M opløsning af n-butyllithium i hexan (1,1 millimol) blev tilsat, og efter 10 minutters forløb blev der tilsat 0,15 ml (1,1 millimol) chlortrimethylsilan. Efter 40 minutter ved -78°C blev opløsningen opvarmet til 0°C i 45 minutter og derefter igen afkølet til- 78°C. Yderligere 0,9 ml (1,1 millimol) n-butyllithium blev derefter tilsat, og opløsningen blev omrørt ved -78°C i 40 minutter. En opløsning af den "TMS-beskyttede keton", der var dannet ud fra 3-[5- (2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran- 2-yl]propan-2-on på den i eksempel 2 beskrevne måde (1 millimol) i 10 ml tetrahydrofuran blev tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt ved 20°C i 2 timer, hældt ud i vandigt ammoniumchlorid og ekstraheret med ethylacetat. De samlede organiske fraktioner blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev opløst i 25 ml tetrahydrofuran/vand i forholdet 4:1. Seks dråber koncentreret saltsyre blev tilsat efterfulgt 12 minutter senere af en overskydende mængde vandigt natriumhydrogencarbonat. Blandingen blev ekstraheret med ethylacetat, og de samlede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, og remanensen blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel og eluering med en gradient på fra 0 til 4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,07 g (15%) 5-p-methoxyphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A i form af et hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655, 1615 og 1500 cm^{-1}.

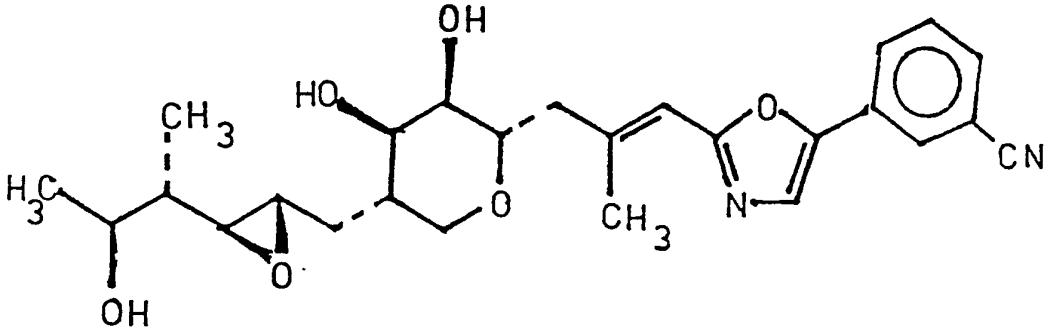
UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 307 nm (ϵ_m 22,700).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,55 og 6,93 (4H, ABq, aryl), 7,22 (1H, s, heteraryl), 6,29 (1H, s, H2), 3,81 (3H, s, OMe), 2,21 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160,6 (C1), 159,8 (aryl C4), 150,1 (C3), 145,9 (oxazol C4), 125,6 (aryl C2, C6), 121,1 (aryl C1), 119,9 (oxazol C5), 114,5 (aryl C3, C5), 113,3 (C2), 75,4 (C5), 71,3 (C13), 70,5 (C7), 69,0 (C6), 65,5 (C16), 61,3 (C11), 55,5 (C10), 55,4 (OMe), 42,8 (C4, C12), 39,5 (C8), 31,8 (C9), 20,8 (C14), 19,6 (C15), 12,6 (C17).

EKSEMPEL 5

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-m-cyanophenyloxazol; 5-m-cyanophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A



En opløsning af 200 mg (1,1 millimol) 2-methyl-5-m-cyanophenyloxazol i 10 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til -78°C under argonatmosfære. 0,9 ml af en 1,2M opløsning af n-butyllithium i hexan (1,1 millimol) blev tilsat fulgt efter 10 minutters forløb af 0,15 ml (1,1 millimol) chlortrimethylsilan. Efter 40 minutter ved -78°C blev opløsningen opvarmet til 0°C i 45 minutter og derefter igen afkølet til- 78°C. Derefter blev yderligere 0,9 ml (1,1 millimol) n-butyllithium tilsat, og opløsningen blev omrørt ved -78°C i 40 minutter. En opløsning af det som beskrevet i eksempel 2 fremstillede "TMS-beskyttede derivat" af 3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]propan-2-on (1 millimol) i 10 ml tetrahydrofuran blev tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt ved 20°C i

2 timer, hældt ud i vandigt ammoniumchlorid og ekstraheret med ethylacetat. De samlede organiske fraktioner blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev opløst i 25 ml tetrahydrofuran:vand i forholdet 4:1. Seks dråber koncentreret saltsyre blev tilsat efterfulgt efter 12 minutters forløb af overskydende vandigt natriumhydrogencarbonat. Blandingen blev ekstraheret med ethylacetat, de samlede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, og remanensen blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel og eluering med en gradient på fra 0 til 4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,035 g (7%) 5-m-cyanophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A i form af et gult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2225, 1680, 1655 og 1610 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 305 nm (ϵ_m 28.600).

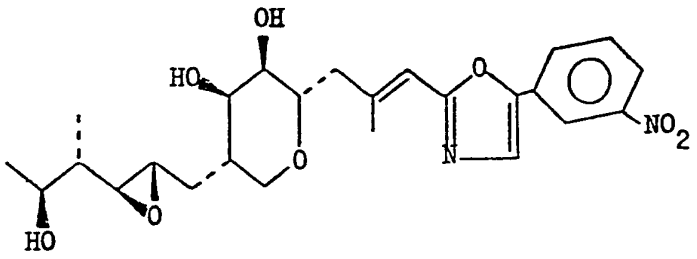
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,5-7,9 (4H, m, aryl), 7,44 (1H, s, H4'), 6,31 (1H, s, H2), 2,33 (3H, s, CH_3-15), 1,24 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 165,5 (C1), 148,2 (C3), 147,5 (C4'), 131,2, 129,8, 127,8, 127,3, 123,5 (aryl), 124,5 (C5'), 112,9 (C2), 75,2 (C5), 71,3 (C13), 70,5 (C7), 69,0 (C6), 65,4 (C16), 61,2 (C11), 55,5 (C10), 42,8 (C4, C12), 39,6 (C8), 31,7 (C9), 20,8 (C14), 19,7 (C15), 12,7 (C17).

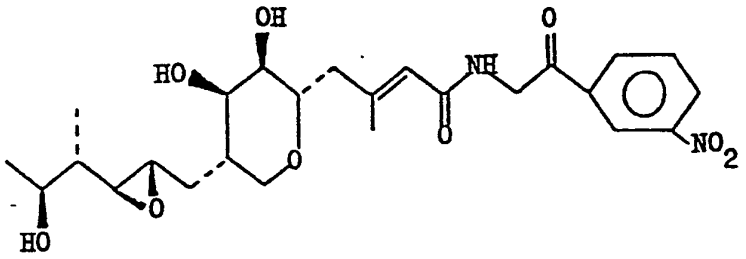
Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
468 (M^+, 6%), 283 (34), 224 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{32}N_2O_6$: 468,2289.
Fundet: 468,2273.

EKSEMPEL 6

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-m-nitrophenyloxazol; 5-m-nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A



a) N-m-Nitrophenacyl-4-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-3-methylbut-2(E)enamid; m-nitrophenacylmonamid A



Til en opløsning af 3,1 g (9 millimol) monsyre A i 50 ml tørt tetrahydrofuran sattes 1,2 ml (9 millimol) triethylamin og 1,1 ml (9 millimol) chlormyresyre-isobutylester. Efter 30 minutters forløb blev 2,2 g (9 millimol) m-nitrophenacylammoniumchlorid og yderligere 1,2 ml (9 millimol) triethylamin tilsat. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 timer ved 20°C og hældt ud i saltvand, og den resulterende blanding blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Ved chromatografi på 20 g silicagel og eluering med en gradient på fra 0 til 10% methanol i dichlormethan fik man 2,7 g (60%) m-nitrophenacylmonamid A i form af gule krystaller, smeltepunkt 132-135°C (sønderdeling, CH_2Cl_2).

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 3470, 3340, 1705, 1660, 1635, 1625 og 1350 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 227 nm (ϵ_m 30.600).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,80 (1H, s, H2"), 8,49 (1H, dd, H4"), 8,38 (1H, dd, H6"), 7,80 (1H, t, H5"), 5,91 (1H, s, H2), 4,88 (2H, s, H1'), 2,19 (3H, s, CH_3-15), 1,23 (3H, d, CH_3-14), 0,96 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 194,5 (C2'), 169,3 (C1), 153,0 (C3), 149,5 (C3"), 137,4 (C1"), 134,4 (C6"), 131,0 (C5"), 128,4 (C4"), 66,0 (C16), 61,1 (C11), 56,5 (C10), 47,0 (C1'), 43,3 (C4), 43,3 (C12), 41,0 (C8), 32,6 (C9), 20,3 (C14), 19,0 (C15), 12,2 (C17).

b) 5-m-Nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

1,45 g (3 millimol) m-nitrophenacylmonamid A i 20 ml acetonitril blev behandlet med 1,3 ml (10 millimol) chlortrimethylsilan, 1,4 ml (10 millimol) triethylamin og 50 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 timer ved 20°C. Blandingen blev derefter filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev opløst i en blanding af 15 ml acetonitril, 15 ml pyridin, 0,8 ml (6 millimol) triethylamin og 1,2 ml (12 millimol) tetrachlormethan. Derpå blev 1,6 g (6 millimol) triphenylphosphin tilsat, og blandingen fik lov at henstå ved 20°C i 2 timer og derefter ved 5°C i 16 timer. Reaktionsblandingen blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev opløst i 40 ml dioxan og 10 ml vand. Tolv dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 50 g silicagel og eluering med en gradient på fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,18 g (12%) 5-m-nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A i form af et gult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655, 1530 og 1350 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 307 nm (ϵ_m 16.700).

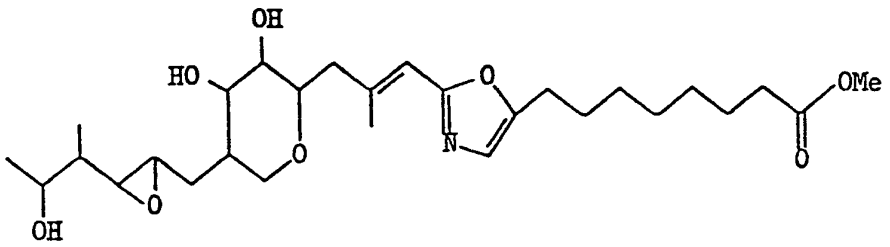
^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,45 (1H, s, H2"), 8,14 (1H, d, H4"), 7,92 (1H, d, H6"), 7,60 (1H, t, H5"), 7,51 (1H, s, H4'), 6,31 (1H, s, H2), 2,34 (3H, s, CH_3-15), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,93 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 162,7 (C1), 148,9 (C3), 148,6 (C4'), 147,5 (C3"), 130,0 (C6"), 129,7 (C1"), 129,4 (C5'), 124,8 (C5"), 122,5 (C4"), 118,7 (C2"), 112,7 (C2), 75,3 (C5), 71,2 (C13), 70,5 (C7), 69,0 (C6), 65,5 (C16), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,9 (C12), 42,8 (C4), 39,6 (C8), 31,7 (C9), 20,8 (C14), 19,7 (C15), 12,6 (C17).

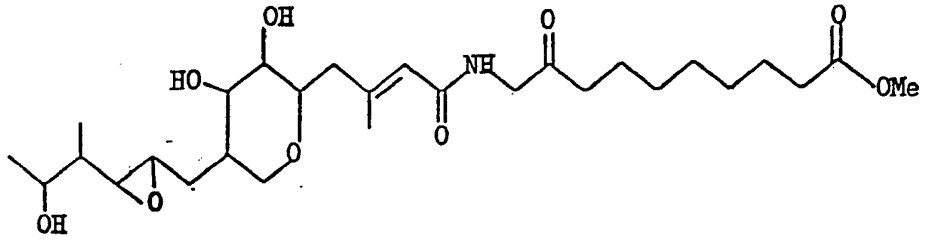
Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
488 (M^+, 7%), 244 (100), 214 (48).
Beregnet for $C_{25}H_{32}N_2O_8$: 488,2181.
Fundet: 488,2168.

EKSEMPEL 7

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-(7-methoxycarbonylheptyl)-oxazol; 5-(7-methoxycarbonylheptyl)-2-(1-normon-2-yl)oxazol A



a) N-(9-Methoxycarbonyl-2-oxononyl)-4-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-3-methylbut-2(E)enamid; 9-methoxycarbonyl-2-oxononylmonamid A



Til en opløsning af 2,38 g (7 millimol) monsyre A i 50 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,98 ml (7 millimol) triethylamin og 0,91 ml (7 millimol) chlormyresyre-isobutylester. Efter 30 minutters forløb tilsattes 2,1 g (7 millimol) methyl 10-amino-9-oxadecanoat-hydrochlorid og yderligere 0,98 ml (7 millimol) triethylamin. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 timer ved 20°C og hældt ud i saltvand, og den resulterende blanding blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Ved chromatografi på 20 g silicagel og eluering med en gradient på fra 0 til 10% methanol i dichlormethan fik man 0,50 g (14%) af amidet i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1725, 1660 og 1635 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,50 (1H, bred s, NH), 5,76 (1H, s, H2), 4,14 (2H, d, H1'), 3,65 (3H, s, OMe), 2,16 (3H, s, CH_3-15), 1,19 (3H, d, CH_3-14), 0,90 (3H, d, CH_3-17).

b) 5-(7-Methoxycarbonylheptyl)-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

0,50 g (1 millimol) 9-methoxycarbonyl-2-oxononylmonamid A i 20 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 0,8 ml (6 millimol) chlortrimethylsilan, 0,9 ml (6 millimol) triethylamin og 50 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 16 timer ved 20°C. Derpå blev blandingen filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne blanding blev ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev opløst i en blanding af 6 ml acetonitril, 6 ml pyridin, 0,28 ml (2 millimol) trieth-

ylamin og 0,4 ml (4 millimol) tetrachlormethan. Derpå blev 0,53 g (2 millimol) triphenylphosphin tilsat og blandingen omrørt i 3 timer ved 20°C og derefter hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev opløst i 40 ml dioxan og 10 ml vand. Tolv dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel og eluering med en gradient på fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,16 g (29%) af oxazolen i form af en gul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3360, 1740, 1725 skulder og 1635 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 266 nm (ϵ_m 11.200).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,72 (1H, s, H4'), 6,16 (1H, s, H2), 3,65 (3H, s, OCH_3), 2,64 (2H, t, H1"), 2,32 (2H, t, H7"), 2,21 (3H, s, CH_3-15), 1,23 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 174,5 (ester CO), 160,8 (C1), 151,8 (C4'), 145,5 (C3), 122,4 (C5'), 113,3 (C2), 75,4 (C5), 70,9 (C13), 68,9 (C6), 65,6 (C16), 61,21 (C11), 55,6 (C10), 51,4 (OMe), 42,7 (C4, C12), 39,6 (C8), 34,1 (C7"), 31,9 (C9), 29,0, 28,9, 28,9, 27,5, 25,5, 24,9 (C1" - C6"), 20,6 (C14), 19,3 (C15), 12,4 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
523 (M^+, 6%), 420 (10), 308 (17), 279 (100).
Beregnet for $C_{28}H_{45}NO_8$: 523,3164.
Fundet: 523,3154.

EKSEMPEL 8

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-phenyloxazol; 2-(1-normon-2-yl)-5-phenyloxazol A

Til en opløsning af 1,03 g (3 millimol) monsyre A i 50 ml tørt tetrahydrofuran sattes 50 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin, 1,82 ml (13 millimol) triethylamin og 1,65 ml (13 millimol) chlortrimethylsilan. Efter 3 timers forløb blev opløsningen filtreret og filtratet inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev fordelt mellem vandigt ammoniumchlorid og ethylacetat, og den organiske del blev derefter vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 6,7,13-tris(trimethylsilyl)monsyre.

Sidstnævnte forbindelse blev opløst i en blanding af 10 ml acetonitril, 10 ml pyridin, 1,5 ml (15 millimol) tetrachlormethan og 1,6 ml (12 millimol) triethylamin. 0,51 g (3 millimol) phenacylammoniumchlorid og 0,8 g (3 millimol) triphenylphosphin tilsattes, og efter 1 times forløb tilsattes yderligere 1,6 g (6 millimol) triphenylphosphin. Efter yderligere 16 timer blev reaktionsblandingen hældt ud i en blanding af saltvand og vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev opløst i en blanding af 60 ml tetrahydrofuran og 15 ml vand. Tyve dråber koncentreret saltsyre tilsattes, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat. Den vundne blanding blev ekstraheret med ethylacetat og ekstrakterne vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 50 g silicagel og eluering med fra 0 til 8% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,28 g (21%) 2-(1-normon-2-yl)-5-phenyloxazol A i form af et hvidt skum, som var identisk med det ifølge eksempel 1 og 2 fremstillede.

EKSEMPEL 9

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-p-methylthiophenyloxazol; (5-p-methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A)

a) p-(Methylthio)phenacylmonamid A

Til en opløsning af 2,1 g (6 millimol) monsyre A i 35 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,8 ml (6 millimol) triethylamin og 0,7 ml (6 millimol) chlormyresyre-isobutylester. Efter 30 minutters forløb tilsattes 1,3 g (6 millimol) p-(methylthio)phenacylammoniumchlorid og yderligere 0,8 ml (6 millimol) triethylamin. Reaktionsblandingen blev omrørt i 4 timer ved 20°C og hældt ud i saltvand, og den resulterende blanding blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Ved chromatografi på 20 g silicagel og eluering med fra 0 til 10% methanol i dichlormethan fik man derefter 1,7 g (56%) af titelamidet i form af hvide krystaller, smeltepunkt 84-87°C (ether).

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1685, 1660, 1620 og 1590 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 223 nm (ϵ_m 18.100).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 7,94 og 7,36 (4H, ABq, aryl), 5,91 (1H, s, H2), 4,69 (2H, s, H1'), 2,54 (3H, s, SMe), 2,19 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,97 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 195,4 (C2'), 169,7 (C1), 153,0 (C3), 148,4 (C4"), 132,5 (C3", C5"), 129,3 (C2", C6"), 120,7 (C2), 126,1 (C1"), 120,7 (C2), 76,2 (C5), 71,6 (C13), 70,7 (C7), 70,0 (C6), 66,3 (C16), 61,3 (C11), 56,8 (C10), 46,7 (C1'), 43,6 (C4, C12), 41,5 (C8), 32,9 (C9), 40,3 (C14), 19,0 (C15), 14,6 (SMe), 12,2 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
507 (M^+, 0,7%), 489 (0,8), 151 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{37}NO_7S$: 507,2290.
Fundet: 507,2251.

b) 5-p-Methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

0,50 g (1 millimol) p-(methylthio)phenacylmonamid A i 20 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 0,8 ml (6 millimol) chlortrimethylsilan, 0,9 ml (6 millimol) triethylamin og 50 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 16 timer ved 20°C. Derefter blev blandingen filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev opløst i en blanding af 6 ml acetonitril, 6 ml pyridin, 0,28 ml (2 millimol) triethylamin og 0,4 ml (4 millimol) tetrachlormethan. 0,53 g (2 millimol) triphenylphosphin blev derefter tilsat og blandingen omrørt i 3 timer ved 20°C, hvorefter den blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev opløst i 40 ml dioxan og 10 ml vand. Tolv dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel og elueret med en gradient på fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 314 mg (64%) af oxazolen i form af en gul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655 og 1485 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 223 nm (ϵ_m 15.300), 267 nm (ϵ_m 9.200), 326 nm (ϵ_m 34.100).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,52 og 7,23 (4H, ABq, aryl), 7,25 (1H, s, oxazol H), 6,26 (1H, s, H2), 3,50 (3H, s, SMe), 2,30 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,93 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160,9 (C1), 149,7 (C3), 146,7 (C4'), 139,0 (C4"), 126,8 (C3", C5"), 124,8 (C5'), 124,4 (C2", C6"), 122,1 (C1"), 113,1 (C2), 75,4 (C5), 71,1 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,5 (C16), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,8 (C12), 42,8 (C4), 39,6 (C8), 31,7 (C9), 20,8 (C14), 19,6 (C15), 15,6 (SMe), 12,6 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
489 (M^+, 17%), 245 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{35}NO_6S$: 489,2266.
Fundet: 489,2218.

EKSEMPEL 10

2-{3-[5-(2,3-Epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]-2-methylprop-1(E)enyl}-5-p-methylsulfonylphenyloxazol; (5-p-methylsulfonyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A)

En blanding af 0,20 g (0,4 millimol) 5-p-methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A, 0,13 g (1,6 millimol) natriumhydrogencarbonat og 0,16 g (0,8 millimol) m-chlorperbenzoesyre i 10 ml dichlormethan omrørtes i 2 timer ved 0°C og i 1 time ved 20°C, hvorefter den blev fortyndet med ethylacetat. Opløsningen blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på silicagel med fra 0 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,11 g (53%) af titelforbindelsen i form af et gult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3450, 1655, 1605, 1305 og 1150 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 323 nm (ϵ_m 23.500).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,92 (4H, ABq, aryl), 7,57 (1H, s, oxazol-H), 6,35 (1H, s, H2), 3,09 (3H, s, SO_2Me), 2,34 (3H, s, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,89 (3H, d, CH_3-17).

C^{13}-NMR-Spektrum ($CD_3OD:CDCl_3$): δ (ppm) = 163,5 (C1), 150,4 (C3), 149,3 (C4'), 140,6 (C4"), 133,9 (C1"), 129,0 (C3", C5"), 126,3 (C5'), 125,3 (C2", C6"), 113,2 (C2), 76,1 (C5), 71,3 (C13), 70,5 (C7), 69,7 (C6), 66,2 (C16), 61,2 (C11), 56,6 (C10), 44,4 (SO_2Me), 43,8 (C4), 43,4 (C12), 41,2 (C8), 32,8 (C9), 20,3 (C14), 19,9 (C15), 12,2 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
521 (M^+, 9%), 306 (12), 277 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{35}NO_8S$: 521,2081.
Fundet: 521,2050.

EKSEMPEL 11

5-p-Methylsulfinylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En opløsning indeholdende 0,20 g (0,4 millimol) 5-p-methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A, 0,13 g (1,6 millimol) natriumhydrogencarbonat og 0,16 g (0,8 millimol) m-chlorperbenzoesyre i 5 ml dichlormethan omrørtes ved 0°C i 2,6 timer og blev derefter fortyndet med ethylacetat. Opløsningen blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på silicagel med fra 0 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,08 g (40%) af titelforbindelsen i form af en gul olie.

IR-Spektrum: ν_{max} = 3400, 1655, 1605 og 1045 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 321 nm (ϵ_m 30.000).

^1H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,84 (4H, AA't, aryl), 7,56 (1H, s, oxazol-H), 6,38 (1H, s, H2), 2,80 (3H, s, SOMe), 2,34 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,93 (3H, d, CH_3-17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
505 (M^+, 17%), 261 (96), 244 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{35}NO_7S$: 505,2132.
Fundet: 505,2148.

EKSEMPEL 12

Natrium 8-[2-(1-normon-2-yl)-5-oxazolyl]octanoat A

En blanding af 64 mg (0,12 millimol) 5-(7-methoxycarbonylheptyl)-2-(1-normon-2-yl)oxazol A, 1,8 ml DMF, 2,5 g bagergær og 30 ml 0,2M phosphatpuffer, pH-værdi 7, omrørtes kraftigt i 18 timer ved 20°C og blev derefter filtreret gennem Celite og inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev resuspenderet i vand og pH-værdien indstillet på 4. Den vundne remanens blev ekstraheret med ethylacetat, som blev tørret over magnesiumsulfat og afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved præparativ højtryksvæskechromatografi (75% 0,05M vandigt ammoniumacetat: 25% THF, C-8 omvendt fase 250 x 10 mm kolonne), hvorved man fik 9 mg (14%) af titelnatriumsaltet i form af en farveløs olie.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 6,79 (1H, s, oxazol-H4), 6,13 (1H, s, H2), 2,68 (2H, t, oxazol-CH_2), 2,14 (2H, t, CH_2CO_2), 2,19 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

EKSEMPEL 13

5-p-Hydroxymethylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En opløsning af 0,30 g (0,6 millimol) p-hydroxymethylphenacylmonamid A i 20 ml THF blev behandlet med 0,39 ml (3 millimol) chlortrimethylsilan, 0,42 ml (3 millimol) triethylamin og 5 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 timer ved 20°C. Derpå blev blandingen filtreret, filtratet inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret, filtratet inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens opløst i en blanding af 3 ml acetonitril, 3 ml pyridin, 0,18 ml (1,2 millimol) triethylamin og 0,24 ml (2,4 millimol) tetrachlormethan. Derpå blev 0,33 g (1,2 millimol) triphenylphosphin tilsat, og blandingen fik lov at henstå ved 60°C i 1 time.

Reaktionsblandingen blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk til en olie, som blev opløst i 20 ml dioxan og 5 ml vand. Seks dråber koncentreret vandig saltsyre tilsattes, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel under eluering med en gradient på fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,16 g (56%) af titeloxazolen i form af lysegule nåle, smeltepunkt 128-130°C (CH_2Cl_2).

IR-Spektrum: ν_{max} = 3400, 1655 og 1530 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 306 nm (ϵ_m 33.200).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,67 og 7,43 (4H, ABq, aryl), 7,35 (1H, s, oxazol-H), 6,29 (1H, s, H2), 4,71 (2H, d, $ArCH_2$), 2,33 (3H, s, CH_3-15), 1,24 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,9 (C1), 150,9 (C5'), 148,2 (C3), 142,5 (C4"), 128,0 (C3", C5"), 127,1 (C1"), 124,6 (C2", C6"), 122,4 (C4'), 113,3 (C2), 75,9 (C5), 71,0 (C13), 70,4 (C7), 69,4 (C9), 66,0 (C16), 64,5 (CH_2Ar), 61,1 (C11), 56,4 (C10), 43,5 (C12), 43,1 (C4), 40,7 (C8), 32,5 (C9), 20,2 (C14), 19,7 (C15), 12,2 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
473 (M^+, 8%), 229 (100).

Beregnet for $C_{26}H_{35}NO_7$:	473,2411.
Fundet:	473,2379.

EKSEMPEL 14

5-Methyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En opløsning indeholdende 7,5 g (0,10 mol) glycin, 50 ml (0,60 mol) pyridin og 110 ml (1,17 mol) eddikesyreanhydrid kogtes under tilbagesvaling i 6 timer og blev derefter inddampet under reduceret tryk. Ved destillation af remanensen fik man 10,0 g (64%) diacetylaminoacetone i form af en gul olie, kogepunkt 100-120°C/1 mm Hg.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,5 (2H, s, CH_2), 2,3 (6H, s, Ac-N), 2,2 (3H, s, Ac-C).

5 g diacetylaminoacetone og 10 ml phosphorylchlorid blev kogt sammen under tilbagesvaling i 1 time. Blandingen blev derefter afkølet og sønderdelt med vandigt natriumhydrogencarbonat. Der blev ekstraheret med ether, og de samlede ekstrakter blev forsigtigt inddampet under reduceret tryk. Ved destillation af remanensen fik man 1,0 g (32%) 2,5-dimethyloxazol i form af en flygtig farveløs væske, kogepunkt #120°C/760 mm Hg.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,6 (1H, s, H-4), 2,4, 2,25 (6H, 2s, Me_2).

Til en opløsning af 2,0 millimol 3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]propan2-on og 0,86 ml (6,20 millimol) triethylamin i 25 ml tørt THF sattes 0,78 ml (6,20 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret, og opløsningen blev inddampet under reduceret tryk. Den resulterende olie blev optaget i ether, som derefter blev filtreret og igen inddampet under reduceret tryk. Denne olie (den "beskyttede keton") blev optaget i 15 ml tørt THF og var klar til næste reaktionstrin.

En opløsning af 0,21 g (2,20 millimol) 2,5-dimethyloxazol og 2,20 millimol butyllithium i tørt THF ved -78°C blev omrørt i 10-15 minutter. Til det dannede metalerede materiale blev sat 0,28 ml (2,20

millimol) trimethylsilylchlorid, og denne blanding omrørtes ved -78°C i 45 minutter og derefter i yderligere 45 minutter ved en temperatur på mellem -20 og -25°C. Den resulterende opløsning blev afkølet til -78°C, og der tilsattes et yderligere ækvivalent af butyllithium (2,04 millimol). Omrøringen fortsattes i 45 minutter før tilsætning af den beskyttede keton (jfr. ovenfor), og blandingen fik lov til at opvarme til stuetemperatur. Blandingen blev sønderdelt med ammoniumchlorid-opløsning og ekstraheret tre gange med hver gang 50 ml ethylacetat, og ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man den beskyttede oxazol, som blev optaget i 50 ml THF/vand i forholdet 4:1 og behandlet med 10 dråber koncentreret saltsyre i 5 minutter og derefter til slut sønderdelt med natriumhydrogencarbonatopløsning. Ekstraktion med ethylacetat, tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav triolen, som blev yderligere renset ved søjlechromatografi på 20 g silicagel under anvendelse af dichlormethan/methanol fra 0 til 6% som eluant. Derved fik man 0,20 g (26%) af titeloxazolet i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655 og 1610 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 264 nm (ϵ_m 15.000).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,73 (1H, s, H4'), 6,16 (1H, s, H2), 2,33 (3H, s, Het-CH_3), 2,24 (3H, s, CH_3-15), 1,23 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160,7 (C1), 147,4 (Het-C5), 145,3 (C3), 123,1 (Het-C4), 113,2 (C2), 75,4 (C5), 71,1 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,4 (C16), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,8 (C4), 42,6 (C12), 39,5 (C8), 31,8 (C9), 20,7 (C14), 19,3 (C15), 12,6 (C17), 10,8 (Het-Me).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
381 (M^+, 6%), 176 (12), 137 (100).
Beregnet for $C_{20}H_{31}NO_6$: 381,2116.
Fundet: 381,2133.

EKSEMPEL 15

5-p-Formylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En blanding af 100 mg 5-p-hydroxymethylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A, 500 mg aktiveret mangandioxid og 40 ml acetonitril omrørtes kraftigt i 1 1/2 time og blev derefter filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk, og den resulterende remanens blev chromatograferet hurtigt på 10 g silicagel med fra 0 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 21 mg (21%) af titelaldehydet i form af en gul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1695, 1665 og 1605 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 337 nm.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10,01 (1H, s, CHO), 7,94, 7,79 (4H, ABq, aryl), 7,53 (1H, s, Het-H), 6,32 (1H, s, H2), 2,36 (3H, s, CH_3-15), 1,25 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 191,2 (CHO), 162,3 (C1), 148,5 (C3), 148,3 (Het-C4), 135,6 (C'4), 133,5 (C1'), 130,4 (C3', C5'), 125,6 (Het-C5), 124,1 (C2'), C6'), 113,0 (C2), 75,3 (C5), 71,3 (C13), 70,5 (C7), 69,0 (C6), 65,5 (C16), 61,2 (C11), 55,5 (C10), 43,0 (C4), 42,8 (C12), 39,7 (C8), 31,8 (C9), 20,8 (C14), 19,7 (C15), 12,7 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
471 (M^+, 9%), 227 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{33}NO_7$: 471,2243.
Fundet: 471,2249.

EKSEMPEL 16

5-p-Methoxycarbonylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En blanding af 50 mg (0,1 millimol) 5-p-hydroxymethylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A, 25 mg (0,5 millimol) natriumcyanid, 18 μl (0,3

millimol) eddikesyre, 500 mg aktiveret mangandioxid og 10 ml methanol blev omrørt i 6 timer ved 20°C. Der blev derefter tilsat yderligere 500 mg mangandioxid, og blandingen omrørtes i yderligere 2 timer ved 20°C og blev derefter filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk, og den resulterende remanens blev renset ved chromatografi, hvorved man fik 12-15 mg (23-30%) af titelmethylesteren i form af en gul olie.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): ν_{max} = 3400, 1715, 1655 og 1610 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 328 nm.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,07 og 7,69 (4H, 2d, aryl), 7,47 (1H, s, Het-H), 6,30 (1H, s, H2), 2,33 (3H, s, CH_3-15), 1,24 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-14).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166,6 (CO_2Me), 162,0 (C1), 149,0 (C3), 147,9 (Het-C4), 132,2 (C1'), 130,4 (C3'), 129,5 (C4'), 124,8 (Het-C5), 123,8 (C2'), 113,1 (C2), 75,4 (C5), 71,4 (C13), 70,6 (C7), 69,1 (C6), 65,6 (C16), 61,3 (C11), 55,6 (c10), 55,2 (CO_2Me), 43,0 (C12), 42,9 (C4), 39,7 (C8), 31,8 (C9), 20,9 (C14), 19,8 (C15), 12,7 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
501 (M^+, 8%), 257 (100).
Beregnet for $C_{27}H_{35}NO_8$: 501,2363.
Fundet: 501,2362.

EKSEMPEL 17

Natrium 4-[2-(1-normon-2-yl)-5-oxazolyl]benzoat A

50 mg (0,1 millimol) 5-p-methoxycarbonylphenyl-2-(1-normon-2-yl)-oxazol A (0,1 millimol) opløstes i en overskydende mængde (2 ml) orthomyresyre-trimethylester. Ca. 5 mg p-toluensulfonsyre tilsattes, og blandingen omrørtes i 25 minutter ved 20°C og blev derefter inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev behandlet med 40 mg

(1,0 millimol) natriumhydroxid, 10 ml vand og 10 ml methanol ved 20°C i 18 timer. Blandingen blev derefter syrnet til pH-værdi 2 i 15 minutter, hvorefter den blev indstillet på pH-værdi 9,5 i 3 timer og til slut til pH-værdi 4. Ved ekstraktion med ethylacetat og inddampning af ekstrakterne under reduceret tryk fik man den fri syre, som umiddelbart derefter blev omdannet til natriumsaltet ved hjælp af natriumhydrogencarbonat i vandigt methanol. Man fik 23 mg (45%) af natriumsaltet i form af et gummiagtigt fast stof.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1660, 1595, 1540 og 1385 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,03 og 7,68 (4H, ABq, aryl), 7,52 (1H, s, Het-H), 6,25 (1H, s, H2), 2,30 (3H, s, CH_3-15), 1,19 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

EKSEMPEL 18

5-p-Bromphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

Til 27,8 g (100 millimol) 1,4'-dibromacetophenon i 200 ml dichlormethan sattes 14,0 g (100 millimol) hexamin. Det udfældede salt blev isoleret og opløst i en blanding af 33 ml koncentreret saltsyre og 67 ml ethanol. Efter 16 timer ved 20°C blev bundfaldet isoleret og omkrystalliseret af fortyndet saltsyre, hvorved man fik 9,0 g (36%) p-bromphenacylammoniumchlorid i form af hvide småplader, smeltepunkt 287°C (sønderdeling).

^{1}H-NMR-Spektrum (dimethylsulfoxid -d_6): δ (ppm) = 8,6 (3H, bred s, -NH^+_3), 7,8 (4H, ABq, aryl).

Til en opløsning af 1,72 g (5 millimol) monsyre A i 50 ml tørt THF sattes 0,69 g (5 millimol) triethylamin og 0,65 ml (5 millimol) chlormyresyre-isobutylester og efter yderligere 10 minutters forløb 1,26 (5 millimol) p-bromphenacylammoniumchlorid og yderligere 0,69 ml (5 millimol) triethylamin. Efter 3 timer ved 20°C blev opløsningen hældt ud i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ved tørring over magnesiumsulfat og inddampning af ekstrakten under reduceret tryk fik

man derefter 1,51 g (59%) råt p-bromphenacylmonamid A i form af et gummiagtigt hvidt fast stof.

IR-Spektrum: ν_{max} = 3400, 2985, 1695, 1660, 1635 og 1590 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum-(CD_3OD): δ (ppm) = 7,72 (4H, ABq, aryl), 5,88 (1H, s, H2), 4,70 (2H, s, H1'), 2,12 (3H, s, CH_3-15), 1,14 (3H, d, CH_3-14), 0,90 (3H, d, CH_3-17).

1,35 g (2,5 millimol) p-bromphenacylmonamid A i 50 ml THF blev behandlet med 1,0 ml (8 millimol) chlortrimethylsilan, 1,1 ml (8 millimol) triethylamin og 50 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin ved 20°C i 2 timer. Derpå blev blandingen filtreret og inddampet under reduceret tryk og den resulterende remanens ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens opløst i en blanding af 10 ml acetonitril, 10 ml pyridin, 0,7 ml (5 millimol) triethylamin og 1,0 ml (10 millimol) tetrachlormethan. 1,3 g (5 millimol) triphenylphosphin blev derefter tilsat, og blandingen fik lov at henstå ved 20°C i 3 timer.

Reaktionsblandingen blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev opløst i 80 ml THF og 20 ml vand. 25 dråber koncentreret vandig saltsyre tilsattes, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en brun olie, som blev renset ved chromatografi på 50 g silicagel under eluering med en gradiens af fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,30 g (23%) af titeloxazolen i form af et gult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655, 1480 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 306 nm (ϵm 26.300).

^{1}H-NMR-Spektrum: δ (ppm) = 7,49 (4H, ABq, aryl), 7,34 (1H, s, het-H), 6,28 (1H, s, H2), 2,31 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,93 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,3 (C1), 148,9 (C3), 147,4 (C4'), 132,1 (C2"), 126,9 (C5'), 125,4 (C3"), 123,0 (C4"), 122,0 (C1"), 112,9 (C2), 75,2 (C5), 71,1 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,4 (C16), 61,2 (C11), 55,5 (C10), 42,8 (C12), 42,7 (C4), 39,5 (C8), 31,7 (C9), 20,8 (C14), 19,6 (C15), 12,6 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
521, 523 (4%, 1:1, M^+), 277.279 (72.58), 41 (100).
Beregnet for $C_{25}H_{32}NO_6^{79}$: 521,1410.
Fundet: 521,1428.

EKSEMPEL 19

5-(8-Hydroxyoctyl)-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

8,7 g (50 millimol) 9-hydroxynonansyre i 8,1 ml (100 millimol) pyridin blev behandlet med 4,7 ml (50 millimol) eddikesyreanhydrid ved en temperatur på under 20°C i 2 timer. Blandingen blev hældt ud på is og syrnet. Ved to ganges ekstraktion med ether fik man 10,8 g (100%) 9-acetoxynonansyre i form af en farveløs olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10,0 (1H, s, CO_2H), 4,0 (2H, t, H9), 2,3 (2H, m, H2), 2,0 (3H, s, OAC), 1,1-1,8 (12H, m, H3-H8).

10,8 g (50 millimol) 9-acetoxynonansyre sattes til 7,2 ml (100 millimol) thionylchlorid under tilbagesvaling. Efter 30 minutters forløb ved tilbagesvalingsdestillation under reduceret tryk fik man først overskydende thionylchlorid og derefter 4,0 g (32%) 9-acetoxynonanoylchlorid i form af en gul olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,0 (2H, t, H9), 2,9 (2H, t, H2), 2,0 (3H, s, OAc), 1,1-1,8 (12H, m, H3-H8).

4,0 g (17 millimol) 9-acetoxynonanoylchlorid sattes langsomt til en opløsning af 40 millimol diazomethan i 100 ml ether ved 0°C. Efter 1 time ved 0°C tilsattes 20 ml koncentreret brombrintesyre. Efter 1 times forløb ved 20°C blev etherfasen fraskilt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 4,4 g (88%) 10-brom-9-oxodecylacetat i form af en gul olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,0 (2H, t, O), 3,8 (2H, s, CH_2Br), 2,6 (2H, t, CH_2CO), 2,0 (3H, s, OAC), 1,1-1,8 (12H, m, $(CH_2)_6$).

2,2 g (7,5 millimol) 10-brom-9-oxodecylacetat og 1,4 g (10 millimol hexamin i 50 ml chloroform omrørtes i 16 timer ved 20°C, hvorefter opløsningen blev inddampet under reduceret tryk. Remanensen opløstes i en blanding af 10 ml koncentreret saltsyre og 30 ml ethanol. Efter 16 timer ved 20°C blev opløsningen inddampet under reduceret tryk, og remanensen ekstraheret med ethanol. Afdampning af ethanolet under reduceret tryk førte derefter til 2,8 g 10-hydroxy-oxodecylammoniumchlorid i form af et brunt pulver, som også indeholdt ammoniumchlorid.

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 3,5 (2H, t, H10), 2,6 (2H, t, H3), 1,1-1,8 (12H, m, H4-H9).

2,8 g råt 10-hydroxy-2-oxodecylammoniumchlorid i 20 ml methanol blev sat til 10 millimol isobutyloxycarbonylmonat A (fremstillet ud fra 10 millimol monsyre, 10 millimol chlormyresyre-isobutylester og 10 millimol triethylamin) i 50 ml tetrahydrofuran. Efter 2 timer ved 20°C blev opløsningen fordelt mellem vandigt natriumhydrogencarbonat og ethylacetat. Den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev renset ved chromatografi på 20 g silicagel med fra 0-15% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,8 g (21%) 10-hydroxy-2-oxodecylmonamid A i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2960, 1720, 1660, 1630 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 5,75 (1H, s, H2), 4,71 (2H, s, H1'), 2,08 (3H, s, CH_3-15), 1,3 (12H, m, H4'-H9'), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,89 (3H, d, CH_3-17).

0,51 g (1 millimol) 10-hydroxy-2-oxodecylmonamid A i 20 ml THF blev behandlet med 0,63 ml (5 millimol) chlortrimethylsilan, 0,70 ml (5 millimol) triethylamin og 5 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 timer ved 20°C. Blandingen blev derefter filtreret og inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev opløst i en blanding af 3 ml acetonitril, 3 ml pyridin, 0,28 ml (2 millimol) triethylamin og 0,39 ml (4 millimol) tetrachlormethan. 0,52 g (2 millimol) triphenylphosphin blev derefter tilsat, og blandingen fik lov at henstå ved 20°C i 3 timer.

Reaktionsblandingen blev hældt ud i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. De samlede ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev opløst i 20 ml THF og 5 ml vand. 6 dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat, og efter 12 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til 10 g silicagel under eluering med en gradient på fra 4 til 10% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,15 g (27%) af titeloxazolen i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2960, 1655 og 1605 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,81 (1H, s, het-H), 6,16 (1H, s, H2), 3,62 (2H, t, H8'), 2,64 (2H, t, H1'), 2,21 (3H, s, CH_3-15), 1,3 (12H, m, H2'-H7'), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160,6 (C1), 151,7 (C4'), 145,3 (C3) 122,6 (C5'), 113,3 (C2), 75,3 (C5), 71,1 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,5 (C16), 62,8 (C8"), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,7 (C4, C12),

39,5 (C8), 32,7 (C1"), 31,8 (C9), 29,2 29,1, 28,9, 27,5, 25,7, 25,5 (C2"-7"), 20,8 (C14), 19,3 (C15), 12,6 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
495 (M^+, 9%), 251 (100).
Beregnet for $C_{27}H_{45}NO_7$: 495,3196.
Fundet: 495,3200.

EKSEMPEL 20

5-(3-Thienyl)-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

6,3 g (50 millimol) 3-acetylthiophen blev opløst i 100 ml vandfrit ether og tilsat en katalytisk mængde aluminiumchlorid. 2,55 ml (50 millimol) brom blev tildryppet, hvorefter den blev omrørt i 10 minutter. Etheren blev fjernet under reduceret tryk og remanensen vasket med vand. Råproduktet blev omkrystalliseret af petroleumsether (kogeinterval 60-80°C), hvorved man fik 8,76 g (85%) 3-bromacetylthiophen, smeltepunkt 54-56°C.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,15 (1H, dd, H2), 7,55 (1H, dd, H4'), 7,35 (1H, dd, H5').

6,15 g (30 millimol) 3-bromacetylthiophen blev opløst i 200 ml dichlormethan, tilsat 4,2 g (30 millimol) hexamethylentetramin og omrørt i 1 time. Reaktionsblandingen blev filtreret og vasket med dichlormethan, hvorved man fik 8,06 g (78%) af hexaminsaltet i form af et bleglyserødt fast stof, smeltepunkt 122-125°C. 7,6 g (22 millimol) af hexaminsaltet blev omrørt i 30 ml ethanol og 10 ml saltsyre i 1 time, og efter henstand natten over blev blandingen filtreret og filtratet inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev optaget i methanol og filtreret, og filtratet blev inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev omkrystalliseret af isopropanol indeholdende få dråber fortyndet saltsyre, hvorved man fik 2,92 g (75%) 3-(2-amino- 1-oxoethyl)thiophen-hydrochlorid.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,55 (1H, s, H2'), 7,60 (2H, s, H4', 5'), 4,52 (2H, s, CH_2).

Det blandede anhydrid af isobutoxymyresyre og monsyre A blev fremstillet i 10 millimols skala ved blanding af 3,44 g (10 millimol) monsyre A, 1,5 ml (11 millimol) triethylamin og 1,44 ml (11 millimol) chlormyresyre-isobutylester i 1 time ved 0°C. 1,77 g (10 millimol) 3-(2-amino-1-oxoethyl)thiophen-hydrochlorid og 4,5 ml triethylamin blev tilsat og omrørt i 4 timer. Reaktionsblandingen blev derefter hældt ud på saltvand og ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den som remanens vundne orangefarvede olie blev renset ved chromatografi på 15 g silicagel under eluering med en gradient på fra 0-4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 691 mg (15%) i form af en lysegul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1680, 1660, 1630 og 1510 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 216 nm (Em 23,622), 248 nm (Em 15,878.

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,42 (1H, dd, H2"), 7,59 (1H, dd, H4"), 7,51 (1H, dd, H5"), 5,89 (1H, s H2), 4,63 (2H, s, $CH_2$1'), 2,18 (3H, s, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 191,2 (C2'), 169,8 (C1), 153,1 (C3), 141,1 (C3"), 134,1, 127,9, 127,5 (C2", 4", 5"), 120,8 (C2), 76,3 (C5), 71,6 (C13), 70,8 (C7), 70,1 (C6), 66,3 (C16), 61,3 (C11), 56,9 (C10), 47,6 (C1'), 43,7, 43,2 (C4, 12), 41,6 (C8), 33,0 (C9), 20,4 (C14), 19,0 (C15), 12,2 (C17).

0,46 g (1 millimol) N-[2-oxo-2-(3-thienyl)etyl]monamid A i 25 ml tørt THF blev behandlet med 0,55 ml (4,3 millimol) chlortrimethylsilan, 0,6 ml (4,3 millimol) triethylamin og en katalytisk mængde 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 1/2 time ved 20°C. Blandingen blev derefter filtreret og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en blanding af 5 ml acetonitril og 5 ml pyridin. 0,3 ml (2 millimol) triethylamin, 0,4 ml (4 millimol) carbontetrachlorid og 0,52 g (2 millimol) triphenylphosphin blev derefter tilsat, og blandingen blev

opvarmet til 60°C i 2 timer. Den sorte opløsning blev inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev optaget i ethylacetat, vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat og saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den som remanens vundne olie blev opløst i 40 ml THF og 10 ml vand. 15 dråber koncentreret saltsyre blev tilsat, og efter 6 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat. Opløsningen blev ekstraheret med ethylacetat og vasket med saltvand, og ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på 7 g silicagel under eluering med en gradient på fra 0 til 4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 0,178 g (40%) af titeloxazolen i form af en gul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1650, 1610, 1540, 1520 og 1490 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 224 nm (ϵ_m 11.999), 300 nm (ϵ_m 19.837).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,60 (1H, dd, H2"), 7,37 (1H, dd, H5"), 7,29 (1H, dd, H4"), 7,18 (1H, s, H4'), 6,26 (1H, s, H2), 2,30 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,93 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160,6 (C1), 146,9, 146,7 (C3, 5'), 129,4 (C4'), 126,8, 124,5, 122,2, 120,4 (C2", 3", 4", 5"), 113,2 (C2), 75,5 (C5), 71,3 (C13), 70,6 (C7), 69,1 (C6), 65,6 (C16), 61,3 (C11), 55,6 (C10), 42,9 (C4, 12), 39,7 (C8), 319, (C9), 20,9 (C14), 19,7 (C15), 12,7 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
449 (M^+, 5%), 227 (12), 205 (66), 69 (75), 43 (100).
Beregnet for $C_{23}H_{31}NO_6S$: 449,1872.
Fundet: 449,1869.

EKSEMPEL 21

5-p-Cyanophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

14,5 g (100 millimol) 4-acetylbenzonitril opløstes i 150 ml vandfrit ether. Til opløsningen sattes en katalytisk mængde aluminiumchlorid. 5,1 ml (100 millimol) brom tilsattes dråbevis ved stuetemperatur, og opløsningen omrørtes i 1/2 time. Der blev dannet et bundfald, som blev isoleret og tørret, hvorved man fik 19,34 g (86%) p-cyanophenacylbromid, smeltepunkt 85-86°C.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,80 og 8,10 (4H, ABq, aryl), 4,45 (2H, s, CH_2).

13,44 g (60 millimol) p-cyanophenacylbromid blev opløst i 400 ml methylenchlorid, 8,4 g (60 millimol) hexamethylentetramin blev tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt i 3 timer. Det udfældede faste stof blev isoleret og tørret, hvorved man fik 21 g (96%) af hexaminsaltet, smeltepunkt 146-148°C. 14 g hexaminsalt blev sat til en blanding af 42 ml methanol og 14 ml koncentreret saltsyre og fik lov at henstå i 3 dage. Isopropanol blev sat til remanensen, og det faste stof blev isoleret og tørret, hvorved man fik urent p-cyanophenacylammoniumchlorid.

3,44 g (10 millimol) monsyre blev opløst i 100 ml tørt THF og afkølet til 0°C. 1,5 ml (11 millimol) triethylamin og 1,44 ml (11 millimol) chlormyresyreisobutylester tilsattes og omrørtes i 1/2 time. 1,96 g (10 millimol) urent p-cyanophenacylammoniumchlorid og 1,5 ml (11 millimol) triethylamin tilsattes, og blandingen omrørtes i 2 timer. Der tilsattes yderligere 1 g (5 millimol) p-cyanophenacylammoniumchlorid og 0,8 ml (5 millimol) triethylamin og omrørtes i 1/2 time. Reaktionsblandingen blev dernæst hældt i saltvand og extraheret med ethylacetat, og den organiske fase blev fraskilt, vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensolien blev renset ved chromatografi på 25 g silicagel under eluering med en gradient på 0-4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 1,35 g (28%) N-(p-cyanophenacyl)monamid A i form af et lysegult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2230, 1700, 1660, 1640 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 204 nm (ϵ_m 26.197), 246 nm (ϵ_m 25.414).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm): 8,15 og 7,90 (4H, ABq, aryl), 5,90 (1H, s, H2), 4,72 (2H, s, CH_2-1'), 2,17 (3H, s, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 195,7 (C2'), 169,8 (C1), 153,4 (C3), 139,7 (C1"), 133,8, 129,6 (C2", 3", 5", 6"), 120,6 (C2), 118,9 (CN), 117,6 (C4"), 76,3 (C5), 71,6 (C13), 70,7 (C7), 70,1 (C6), 66,3 (C16), 61,3 (C11), 56,9 (C10), 47,3 (C1'), 43,7 (C4, 12), 41,6 (C8), 33,0 (C9), 20,4 (C14), 19,0 (C15), 12,2 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
486 (M^+, 2%), 327 (11), 242 (46), 227 (48), 111 (100).
Beregnet for $C_{26}H_{34}N_2O_7$: 486,2336.
Fundet: 486,2334.

0,49 g (1 millimol) N-(p-cyanophenacyl)monamid A i 30 ml tørt THF blev behandlet med 0,55 ml (4,3 millimol) chlortrimethysilan, 0,6 ml (4,3 millimol) triethylamin og en katalytisk mængde 4-N,N-dimethylaminopyridin i 1 1/2 time ved 20°C. Blandingen blev derefter filtreret og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en blanding af 2,5 ml acetonitril, 2,5 ml pyridin, 0,3 ml (2 millimol) triethylamin og 0,4 ml (4 millimol) carbontetrachlorid blev behandlet med 0,52 g (2 millimol) triphenylphosphin og opvarmet til 60°C i 1 1/2 time. Den sorte opløsning blev dernæst inddampet under reduceret tryk og remanensen optaget i ethylacetatet. Extrakterne blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat og saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, og remanensen blev opløst i 40 ml THF og 10 ml vand. 15 dråber koncentreret vandig saltsyre blev tilsat, og efter 15 minutters forløb blev opløsningen neutraliseret med vandigt natriumhydrogencarbonat. Opløsningen blev ekstraheret med ethylacetat og ekstrakterne vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorefter remanensolien blev renset ved chromatografi på 7 g silicagel

(0-4% methanol i dichlormethan), hvorved man fik 0,122 g (26%) af titeloxazolen i form af en lysegul oile.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3440, 2230, 1650, 1610, 1530 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 231 nm (ϵ_m 14.409), 326 nm (ϵ_m 22.655).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,71 (4H, s, aryl), 7,50 (1H, s, H4'), 6,30 (1H, s, H2), 2,35 (3H, s, CH_3-15), 1,23 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 162,4 (C1), 148,6, 148,0 (C3, 5'), 132,8 (C3", 5"), 132,2 (C1"), 125,7 (C4'), 124,3 (C2", 6"), 118,5 (C7"), 13,0 (C2), 111,4 (C4"), 75,4 (C5), 71,3 (C13), 70,6 (C7), 69,2 (C6), 65,5 (C16), 61,3 (C11), 55,6 (C10), 43,0, 42,9 (C4, 12), 39,8 (C8), 31,8 (C9), 20,9 (C14), 19,8 (C15), 12,7 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
468 (M^+, 8%), 277 (9), 224 (100).

Beregnet for $C_{26}H_{32}N_2O_6$:	468,2260.
Fundet:	468,2249.

EKSEMPEL 22

5-m-Methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

76 g (50 millimol) m-acetylthiophenol, 2,0 g (50 millimol) natriumhydroxid og 50 ml ethanol omrørtes ved stuetemperatur i 1 time. 3,2 ml (50 millimol) iodmethan blev tilsat, og der omrørtes i 2 timer, hvorefter opløsningen blev inddampet under reduceret tryk og remanensen optaget i ethylacetat. Denne opløsning blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat og saltvand, dernæst tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 7,21 g (87%) m-methylthiaoacetophenon.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,05-7,85 (4H, m, aryl), 2,55 (3H, S, $COC\underline{H}_3$), 2,45 (3H, S, $SC\underline{H}_3$).

7,14 g (43 millimol) m-methylthioacetophenon blev opløst i 100 ml chloroform. En katalytisk mængde aluminiumchlorid og 2,2 ml (43 millimol) brom tilsattes og omrørtes i 1 time. Reaktionen blev standset med vandigt natriumchlorid-natriumhydrogencarbonat, og den organiske fase blev fraskilt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev optaget i ethylacetat, vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat og derefter med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 7,64 g (73%) m-methylthiophenacylbromid.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,1-7,9 (4H, m, aryl), 4,40 (2H, S, CH_2), 2,45 (3H, S, SCH_3).

7,6 g (30 millimol) m-methylthiophenacylbromid og 4,2 g (30 millimol) hexamethylentetramin blev omrørt i 160 ml methylenchlorid i 1 1/2 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev dernæst filtreret, hvorved man fik 10,08 g (85%) hexaminsalt i form af et lysegult fast stof, smeltepunkt 140-142°C. Hexaminsaltet blev sat til en blanding af 40 ml ethanol og 10 ml koncentreret saltsyre og fik lov at henstå natten over. En opløsning af fortyndet saltsyre blev tilsat og reaktionsblandingen filtreret, hvorved man fik 4,22 g (75%) hydrochlorid.

^{1}H-NMR-Spektrum ($(CD_3)_2SO$) : δ (ppm) = 8,50 (S, NH), 7,8-7,5 (m, aryl), 4,6 (S, CH_2).

Isobutoxymyresyreanhydridet af monsyre A blev fremstillet ud fra 1,72 g (5 millimol) monsyre A, 0,75 ml (5 millimol) triethylamin og 0,7 ml (5 millimol) chlormyresyre-isobutylester. Efter 20 minutter ved 0°C blev 1,58 g m-thiomethylphenacylammoniumchlorid og 1,75 ml triethylamin tilsat, og der blev omrørt natten over. Reaktionsblandingen blev hældt i saltvand og ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på 15 g silicagel under eluering med en gradient på 0-6% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 630 mg (25%) 3-methylthiophenacylmonamid A i form af en lysegul olie.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): ν_{max} = 3400, 1690, 1660, 1440 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 232 nm (ϵ_m 24.743).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 7,85-7,25 (4H, m, aryl), 5,90 (1H, S, H2), 4,70 (2H, S, CH_2 - 1[1]), 2,50 (3H, S, SCH_3), 2,15 (3H, S, CH_3-15), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

491 mg (0,97 millimol) m-methylthiophenacylmonamid A i 30 ml tørt THF blev behandlet med 0,6 ml (4,3 millimol) triethylamin, 0,55 ml (4,3 millimol) trimethylsilylchlorid og nogle få 4-N,N'-dimethylamino-pyridinkrystaller. Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur blev reaktionensblandingen filtreret og filtratet inddampet under reduceret tryk. 3 ml acetonitril, 3 ml pyridin, 0,3 ml triethylamin, 0,4 ml carbontetrachlorid og 0,52 g (2 millimol) triphenylphosphin blev sat til remanensen. Opløsningen blev mørk efter nogle få minutter og blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter den blev inddampet under reduceret tryk og remanensen optaget i ethylacetat og vandigt natriumchlorid-natriumhydrogencarbonat. Den organiske fase blev fraskilt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev behandlet med 50 ml THF, 12 ml vand og 15 dråber koncentreret saltsyre for at fjerne beskyttelsesgrupperne. Efter 5 minutters forløb blev reaktionen standset med vandigt natriumhydrogencarbonat, og der blev ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakterne blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensolien blev renset ved chromatografi på 15 g silicagel under eluering med en gradient på 0-6% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 151 mg (30%) titeloxazol i form af en lysegul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1650, 1585, 1525, 1505 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 301 nm (ϵ_m 14.938).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,50-7,05 (5H, m aryl + H4[1]), 6,25 (1H, 5, H2), 2,50 (3H, S, SCH_3), 2,30 (3H, S, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

EKSEMPEL 23

5-m-Methylsulfonylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

122 mg (0,25 millimol) 5-m-methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A blev opløst i 20 ml methylenchlorid og afkølet til 0°C. 69 mg (0,5 millimol) m-chlorperoxybenzoesyre og 42 mg (0,5 millimol) natriumhydrogencarbonat blev tilsat og reaktionsblandingen omrørt i 6 timer, hvorefter den fik lov at stå natten over. Råproduktet blev renset ved chromatografi på 7 g silicagel under eluering med en gradient på 0-4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 73 mg (56%) af titelforbindelsen i form af et lysegult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3440, 1650, 1610, 1525, 1300, 1150 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm): 8,17 (1H, 5, H2"), 7,87 ($2H_1$ d, d, H4", 6"), 7,63 (1H, t, H5"), 7,50 (1H, S, $H4^1$), 6,30 (1H, S, H2), 3,13 (3H, S, SO_2CH_3), 2,33 (3H, 5, CH_3-15), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

EKSEMPEL 24

5-p-Dimethylaminosulfonylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

Diazoniumsaltet fremstillet ud fra 27 g (0,2 millimol) p-aminoacetophenon, 140 ml koncentreret saltsyre, 30 ml vand og 14 g (0,2 millimol) natriumnitrit blev sat til en blanding af 250 ml eddikesyre, 80 g svovldioxid og 3 g cuprochlorid ved 20°C. Efter 40 minutter blev blandingen afkølet til 0°C og 1 liter vand tilsat. Ved filtrering og tørring af remanensen efterfulgt af omkrystallisation af carbontetrachlorid fik man 24 g (55%) p-acetylbenzensulfonylchlorid i form af off-white nåle, smeltepunkt 70-72°C, [smeltepunkt iflg. v. Christof Troltzsch, J. Prakt. Chem., 192 (1963): 85°C].

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,1 (4H, S, aryl), 2,6 (3H, S, Me).

4,0 g (18 millimol) p-acetylbenzensulfonylchlorid, 10 ml (55 millimol) vandigt dimethylamin og 30 ml THF blev omrørt sammen i 1 time ved 20°C og derefter delt mellem ethylacetat og saltvand. Den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens omkrystalliseret af enten vand eller ether, hvorved man fik 3,8 g (93%) p-dimethylaminosulfonylacetophenon i form af fine hvide nåle, smeltepunkt 98-99°C (H_2O).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,0 (4H, ABq, aryl), 2,65 (9H, S, 3 x Me).

2,3 g (10 millimol) p-dimethylaminosulfonylacetophenon i 30 ml chloroform blev behandlet med 0,5 ml (10 millimol) brom. Da reaktionen var færdig, blev opløsningen vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 2,8 g (92%) p-dimethylaminosulfonylphenacylbromid i form af hvide krystaller, som kunne isoleres med benzin.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,0 (4H, ABq, aryl), 4,5 (2H, S, CH_2), 2,7 (6H, S, CH_3).

2,8 g (9 millimol) p-dimethylaminosulfonylphenacylbromid blev omdannet til sit hexaminiumsalt med 1,4 g (10 millimol) hexamin i 100 ml chloroform. Dette blev isoleret og opløst i 50 ml koncentreret saltsyre-ethanol (1:3). Efter 16 timer ved 20°C blev blandingen filtreret og filtratet inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik et fast stof, som blev ekstraheret med kogende 2-propanol.

Ved at fjerne 2-propanolet under reduceret tryk fik man 2,4 g (85%) p-dimethylaminosulfonylphenacylammoniumchlorid i form af et gult pulver efter isolering med ether.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,6 (3H, bs, NH_3^+), 8,1 (4H, ABq, aryl), 4,1 (2H, S, CH_2), 2,7 (6H, 3, CH_3).

1,4 g (5 millimol) p-dimethylaminosulfonylphenacylammoniumchlorid og 0,5 ml (6 millimol) chloreddikesyreanhydrid i 50 ml benzen blev opvarmet ved tilbagesvalingstemperatur i 3 timer; derefter blev op-

løsningen afkølet og filtreret, hvorved man fik 1,3 g (83%) p-dimethylaminosulfonylphenacylchloracetamid i form at et gult pulver.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,8 (1H, t, NH), 8,1 (4H, ABq, aryl), 4,8 (2H, d, CH_2N), 4,3 (2H, S, CH_2Cl), 2,7 (6H, S, CH_3).

1,3 g (4 millimol) p-dimethylaminosulfonylphenacylchloracetamid og 10 ml phosphorylchlorid blev opvarmet sammen ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer og dernæst opløst i dichlormethan. Blandingen blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en mørk olie. Denne blev ekstraheret med kogende benzen. Ved at fjerne benzenet under reduceret tryk og krystallisere remanensen med benzin fik man 0,65 g (52%) 2-chlormethyl-5-p-dimethylaminosulfonylphenyloxazol i form af voksagtige gule romber.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,8 (4H, S, aryl), 7,4 (1H, S het-H), 4,7 (2H, S, CH_2), 2,7 (6H, S, CH_3).

0,36 g (1,2 millimol) 2-chlormethyl-5-p-dimethylaminosulfonylphenyloxazol og 0,27 g (1,8 millimol) triethylphosphit blev opvarmet ved 160°C i 1 time. Ved direkte chromatografi på 5 g siliciumdioxid (0-5% methanol i dichlormethan) fik man 0,45 g (93%) diethyl 5-p-dimethylaminosulfonylphenyl-2-oxazolylmethylphosphonat i form af en gul gummi.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,7 (4H, s, aryl), 7,3 (1H, S, het-H), 4,6 (4H, m, OCH_2), 3,4 (1H, d, PCH_2), 2,7 (6H, S, NMe_2), 1,3 (6H, t, CCH_3).

150 mg (0,5 millimol) 3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]propan-2-on i 5 ml THF blev behandlet med 0,25 ml (2 millimol) chlortrimethylsilan, 0,28 ml (2 millimol) triethylamin og 5 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 timer ved 20°C. Blandingen blev dernæst filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens blev ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og

den vundne remanens (den "beskyttede keton") blev opløst i THF og hensat til det næste reaktionstrin.

Til en suspension af 13 mg (0,5 millimol) natriumhydrid i 2 ml THF blev der ved 0°C sat 0,20 g (0,5 millimol) diethyl 5-p-dimethylamino-sulfonylphenyl-2-oxazolylmethylphosphonat i yderligere 2 ml THF. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var homogen (ca. 1 time). Opløsningen blev afkølet til 0°C, den beskyttede keton (se ovenfor) blev tilsat, og der blev omrørt i 30 minutter ved 0°C og dernæst ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen blev afkølet med ammoniumchlorid, ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Ved at fjerne opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man en olie, som blev optaget i 2,5 ml THF/vand (4:1) og behandlet med 6 dråber koncentreret saltsyre i 5 minutter. Reaktionen blev dernæst standset med natriumhydrogencarbonat, og der blev ekstraheret med ethylacetat. Ved tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man det rå produkt, som blev renset ved chromotografi over 20 g siliciumdioxid (0-12% methanol i dichlormethan), hvorved man fik 75 mg (27%) titelnormonyloxazol i form af en lysegul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2950, 1650, 1605, 1340, 1160 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 321 nm (ϵ_m 15.600).

1H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,79 (4H, ABq, aryl), 7,51 (1H, S, het-H), 6,30 (1H, S, H2), 2,72 (6H, S, NMe_2), 2,34 (3H, S, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,93 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 163,0 (C1), 149,7 (C3, C4'), 135,3 (C4"), 132,7 (C1"), 128,9 (C3"), 125,5 (C5'), 124,8 (C2"), 113,0 (C2), 75,7 (C5), 70,9 (C13), 70,5 (C7), 69,3 (C6), 65,9 (C16), 61,1 (C11), 56,2 (C10), 43,4 (C12), 43,0 (C4), 40,5 (C8), 38,0 (NMe_2), 32,3 (C9), 20,2 (C14), 19,8 (C15), 12,1 (C17).

EKSEMPEL 25

5-m-Methylsulfinylphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

122 mg (0,25 millimol) 5-m-methylthiophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A blev opløst i 20 ml dichlormethan og afkølet til 0°C. 34,5 mg (0,25 millimol) m-chlorperoxybenzoesyre og 21 mg (0,25 millimol) natriumhydrogencarbonat blev tilsat og omrørt i 30 minutter. Reaktionsblandingen blev renset ved chromatografi på 7 g silicagel under eluering med en gradient på 0-6% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 65 mg (51%) af titelforbindelsen i form af en lysegul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1710, 1650, 1525, 1500, 1410 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 224 nm (ϵ_m 13.531), 304 (ϵ_m 19.816).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,95-7,50 (4H, m, aryl), 7,48 (1H, S, H4'), 6,30 (1H, S, H2), 2,80 (3H, S, $SOCH_3$), 2,34 (3H, S, CH_3 - 15), 1,22 (3H, d, CH_3 - 14), 0,94 (3H, d, CH_3 - 17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161,9 (C1), 147,9, 147,2 (C3, C5'), 130,1, 129,9, 126,5, 123,4, 123,0, 119,1 (C1", 2", 3", 4", 5", 6"), 124,5 (C4'), 113,2 (C2), 75,5 (C5), 71,4 (C13), 70,8 (C7), 69,3 (C6), 65,6 (C16), 61,4 (C11), 55,7 (C10), 43,0 (C4, C12), 39,8 (C8), 32,0 (C9), 21,0 (C14), 19,9 (C15), 12,8 (C17).

EKSEMPEL 26

5-o-Nitrophenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

8,3 g (50 millimol) o-nitroacetophenon i 100 ml ether blev behandlet med en katalytisk mængde aluminiumchlorid og derefter med 2,55 ml (50 millimol) brom over et tidsrum af 10 minutter, og reaktionsblandingen blev omrørt i 30 minutter. Reaktionen blev standset med vandigt natriumhydrogencarbonat og etherfasen fraskilt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev optaget i ethylacetat, og opløsningen blev tørret over magnesiumsulfat og

inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 9,45 g (77%) o-nitrophenacylbromid i form af en gul olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,2-8,35 (4H, m, aryl), 4,30 (2H, S, CH_2).

9,45 g (38 millimol) o-nitrophenacylbromid blev opløst i 100 ml dichlormethan, hvorefter 5,4 g (38 millimol) hexamethylentetramin blev tilsat og blandingen omrørt i 1 time. Reaktionsblandingen blev dernæst filtreret, således at man fik 7,38 g (50%) lysegrønt fast stof, smeltepunkt 136-138°C. Dette faste stof blev sat til 40 ml ethanol og 10 ml koncentreret saltsyre og omrørt i 3 timer, hvorefter det fik lov at henstå i 2 dage. Reaktionsblandingen blev filtreret, og remanensen blev vasket med vand og tørret, hvorved man fik et lysegult fast stof. Dette blev opløst i vandigt natriumhydroxid og ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakterne blev inddampet under reduceret tryk. Til remanensen blev sat fortyndet saltsyre, den vundne opløsning blev filtreret, og filtratet blev inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik 1,45 g (39%) o-nitrophenacylammoniumchlorid i form at et mørkebrunt fast stof.

^{1}H-NMR-Spektrum ($(CD_3)_2SO$): δ (ppm) = 8,8 (1H, S, NH), 8,4-7,8 (4H, m, aryl), 4,6 (S, CH_2).

Det blandede anhydrid af isobutoxy-myresyre og monsyre A blev fremstillet ud fra 1,72 g (5 millimol) monsyre A, 0,75 ml (5 millimol) triethylamin og 0,7 ml isobutylchorformiat, og derefter blev 1,09 g (5 millimol) o-nitrophenacylammoniumchlorid og 0,75 ml (5 millimol) triethylamin tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt i 4 timer. Derefter blev reaktionsblandingen hældt i saltvand og ekstraheret med ethylacetat, og den organiske fase fraskilt, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på 15 g silicagel under eluering med en gradient på 0-4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 431 mg (17%) o-nitrophenacylmonamid A i form at et lysegult skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2500, 1720, 1660, 1630, 530 og 1450 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 217 nm (ϵ_m 19.675).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,19 (1H, d, $H3^{11}$), 7,85 (1H, t, $H4^{11}$), 7,74 (1H, d, $H6^{11}$), 7,66 (1H, t, $H5^{11}$), 5,78 (1H, S, H2), 4,43 (2H, S, CH_2-1^1), 2,09 (3H, S, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,96 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 200,7 ($C2^1$), 169,7 (C1), 153,3 (C3), 147,3 ($C2^{11}$), 136,7 ($C1^1$), 135,4, 132,3, 129,4, 125,2 ($C3^{11}$, 4^{11}, 5^{11}, 6^{11}), 120,3 (C2), 76,2 (C5), 71,6 (C13), 70,7 (C7), 70,0 (C6), 66,3 (C16), 61,3 (C11), 56,8 (C10), 43,6, 43,5 (C4, C12), 41,4 (C8), 32,9 (C9), 20,3 (C14), 19,0 (C15), 12,2 (C17).

Til en opløsning af 410 mg (0,8 millimol) o-nitrophenacylmonamid A i 35 ml tørt THF blev sat 0,55 ml (4,3 millimol) trimethylsilylchlorid, 0,6 ml (4,3 millimol) triethylamin og nogle få krystaller af p-dimethylaminopyridin. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer og dernæst filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik den beskyttede amid, som blev opløst i 3 ml acetonitril, 3 ml pyridin, 0,3 ml (2 millimol) triethylamin og 0,4 ml (4 millimol) carbontetrachlorid og behandlet med 0,52 g (2 millimol) triphenylphosphin. Ved opvarmning til 60°C blev reaktionsblandingen sort efter nogle få minutter. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 60°C i 1 time og dernæst inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev optaget i ethylacetat/vandigt natriumhydrogencarbonat og vasket med saltvand, og den organiske fase blev inddampet under reduceret tryk. Den vundne remanens blev afbeskyttet ved omrøring i 5 minutter i en blanding af 40 ml THF, 10 ml vand og 20 dråber koncentreret saltsyre. Reaktionen blev standset med vandigt natriumhydrogencarbonat, og der blev ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den sorte remanensolie blev renset ved chromatografi på 10 g silicagel under eluering med en gradient på 0-4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 124 mg (31%) af titelforbindelsen i form af en klar gul olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1650, 1530 og 1350 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 205 nm (ϵ_m 20.509), 292 nm (ϵ_m 15.475).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,8-7,45 (4H, m, aryl), 7,43 (1H, S, H4^1), 6,27 (1H, S, H2), 2,28 (3H, S, CH_3-15), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 162,5 (C1), 148,8 (C3), 147,4 (C5^1), 144,6 (C1^{11}), 132,3 (C5^{11}), 132,1 (C2^{11}), 129,0 (C4^{11}, 3^{11}), 127,4 (C6^{11}), 124,4 (C4^1), 112,9 (C2), 75,4 (C5), 71,3 (C13), 70,6 (C7), 69,1 (C6), 65,5 (C16), 61,3 (C11), 55,6 (C10), 43,0, 42,9 (C4, C12), 39,7 (C8), 31,9 (C9), 20,8 (C14), 19,7 (C15), 12,6 (C17).

EKSEMPEL 27

5-Benzyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

2,65 ml (20 millimol) phenylacetylchlorid blev sat til 40 millimol diazomethan i ether (100 ml) ved 0°C. Efter 30 minutter ved 0°C blev det overskydende diazomethan og etheren blæst af med nitrogen og derefter sat under vakuum, hvorved man fik 3,05 g (95%) 1-diazo-3-phenyl-2-propanon i form af en gul olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,2 (5H, S, aryl), 5,1 (1H, S $CH{=}N_2$), 3,5 (2H, S, CH_2).

0,8 g (5 millimol) 1-diazo-3-phenyl-2-propanon i 5 ml dichlormethan blev sat til en blanding af 1,2 ml (10 millimol) bortrifluoriddiethylletherat, 6,4 ml (100 millimol) chloracetonitril og 5 ml dichlormethan ved 20°C. Efter 0,5 timer ved 20°C blev opløsningen vasket med koldt vandigt 20%'s natriumhydroxid, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som efter at være blevet renset ved chromotografi på 10 g siliciumdioxid (dichlormethan), gav 0,64 g (62%) 2-chlormethyl-5-benzyloxazol i form af en gul olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,2 (5H, S, aryl), 6,7 (1H, S het-H), 4,5 (2H, S, CH_2Cl), 4,2 (2H, S, CH_2Ar).

0,6 g (3 millimol) 2-chlormethyl-5-benzyloxazol og 0,7 ml (4,5 millimol) triethylphosphit blev opvarmet sammen i 1 time ved 160°C og dernæst afkølet.-Direkte chromatografi på 10 g siliciumdioxid (0-5% methanol i dichlormethan) gav 0,65 g (70%) diethyl 5-benzyl-2-oxazolylmethylphosphonat i form at en lysebrun olie.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,2 (5H, S, aryl), 6,7 (1H, S, het-H), 4,1 (4H, m, OCH_2), 3,9 (2H, S, CH_2Ar), 3,3 (2H, d, CH_2P), 1,3 (6H, t, Me).

300 mg (1 millimol) 3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]propan-2-on i 10 ml THF blev behandlet med 0,5 ml (4 millimol) chlortrimethylsilan, 0,6 ml (4 millimol) triethylamin og 5 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 timer ved 20°C. Blandingen blev dernæst filtreret og inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens (den "beskyttede keton") blev opløst i THF og hensat til næste reaktionstrin.

Til en suspension af 25 mg (1 millimol) natriumhydrid i 2 ml THF ved 0°C blev sat 310 mg (1 millimol) diethyl 5-benzyl-2-oxazolylmethylphosphonat i yderligere 2 ml THF. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var homogen (ca. 1/2 time). Opløsningen blev afkølet til 0°C, den beskyttede keton (se ovenfor) blev tilsat, og der blev omrørt i 30 minutter ved 0°C og dernæst ved omgivelsestemperaturen i 1 time. Reaktionen blev standset med ammoniumchlorid, og der blev ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 50 ml THF/vand (4:1) og behandlet med 10 dråber koncentreret saltsyre i 5 minutter. Derefter blev reaktionen standset med natriumhydrogencarbonat, og der blev ekstraheret med ethylacetat. Ved tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man det rå produkt, som blev renset ved chromatografi over 20 g

siliciumdioxid (0-10% methanol i dichlormethan), hvorved man fik 100 mg (22%) titelnormonyloxazol i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 2900, 1655 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 266 nm (ϵ_m 19.800).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 7,25 (5H, m, aryl), 6,79 (1H, S, het-HO), 6,13 (1H, S, H2), 4,05 (2H, S, CH_2Ar), 2,16 (3H, S, CH_3-15), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 162,6 (C1), 152,0 (C3), 148,0 (C5), 138,2 ($C1^{11}$), 129,6 ($C2^{11}$, 3^{11}, 5^{11}, 6^{11}), 127,7 ($C4^{11}$), 124,1 ($C4^1$), 113,7 (C2), 76,5 (C5), 71,6 (C13), 70,7 (C7), 70,0 (C6), 66,3 (C16), 61,4 (C11), 56,8 (C10), 43,6 (CH, 12), 41,4 (C8), 32,9 (CH_2Ar), 32,5 (C9), 20,3 (C14), 19,5 (C15), 12,2 (C17).

EKSEMPEL 28

5-[2-(5-Brom)thienyl]-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

Til en opløsning af 10,25 g (50 millimol) 2-acetyl-5-bromthiophen i 150 ml ether indeholdende nogle få aluminiumchloridkrystaller sattes 12,6 ml (50 millimol) brom, og reaktionsblandingen omrørtes i 1 time. Blandingen blev inddampet under reduceret tryk og remanensen vasket med vand, hvorved man fik bromidet i form af et klart gult fast stof, smeltepunkt 68-69°C.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,05 og 7,45 (2H, ABq, thienyl), 4,20 (2H, S, CH_2).

Bromidet opløstes i 150 ml methylenchlorid, og 7,0 g (50 millimol) hexamethylentetramin tilsattes og omrørtes i 1 time. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket med methylenchlorid og tørret, hvorved man fik 19,64 g (93%) hexaminsalt i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 168-170°C. 19,64 g (46,5 millimol) af dette salt sattes til en blanding af 60 ml ethanol og 20 ml koncentreret saltsyre, omrørtes i 3

timer og henstilledes natten over. Til remanensen sattes vand, og det som remanens vundne faste stof blev frafiltreret og tørret, hvorved man fik 9,04 g (76%) amin-hydrochloridsalt.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CD_3)_2SO$): δ (ppm) = 8,5 (3H, S(br), NH), 7,95 og 7,45 (2H, ABq, thienyl), 4,45 (2H, S, CH_2).

Det blandede anhydrid af isobutoxymyresyre og monsyre A blev fremstillet ud fra 3,44 g (10 millimol) monsyre A, 1,5 ml (11 millimol) triethylamin og 1,4 ml (11 millimol) chlormyresyre-isobutylester ved 0°C i 20 minutter. 2,56 g (10 millimol) af amin-hydrochloridet og 1,5 ml (11 millimol) triethylamin tilsattes, og reaktionsblandingen omrørtes natten over. Blandingen blev derefter hældt ud på saltvand/-vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på 20 g silicagel under anvendelse af en gradient på fra 0 til 4% methanol i dichlormethan, hvorved man fik 1,65 g (30%) N-[2-oxo-2-(2-(5-brom)thienyl)ethyl]monamid A i form af et hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1660, 1630, 1520 og 1410 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 221 nm (ϵ_m 17.097), 294 nm, (ϵ_m 10.784).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 7,76 (1H, d, thienyl), 7,27 (1H, d, thienyl), 5,88 (1H, S, H2), 4,59 (2H, S, CH_2-1^1), 2,15 (3H, S, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,96 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 188,1 (C3^1), 169,7 (C1), 153,3 (C3), 144,4 (C4^1), 134,4, 133,0 (C5^1, C6^1), 124,7 (C7^1), 120,6 (C2), 76,3 (C5), 71,6 (C13), 70,7 (C7), 70,0 (C6), 66,3 (C16), 61,4 (C11), 56,8 (C10), 46,6 (C2^1), 43,6 (C4, 12), 41,5 (C8), 33,0 (C9), 20,4 (C14), 19,1 (C15), 12,2 (C17).

EKSEMPEL 29

2-(1-Normon-2-yl)-5-phenylthiazol A

En blanding af 0,70 g (4 millimol) N-phenylacylacetamid, 0,80 g (2 millimol) 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawesson's reagens) og 10 ml toluen opvarmedes til kogning under tilbagesvaling i 1 1/2 time og inddampedes derefter under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på 10 g siliciumdioxid (dichlormethan), hvorved man fik 0,11 g (16%) 2-methyl-5-phenylthiazol i form af et gulligt fast stof, smeltepunkt 72-74°C.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,85 (1H, S, CH), 7,3-7,7 (5H, m, C_6H_5), 2,7 (3H, S, CH_3).

300 mg (1 millimol) 3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydropyran-2-yl]propan-2-on i 10 ml tetrahydrofuran behandledes med 0,5 ml (4 millimol) chlortrimethylsilan, 0,6 ml (4 millimol) triethylamin og 5 mg 4-N,N-dimethylaminopyridin i 2 timer ved 20°C. Blandingen blev derefter filtreret og inddampet under reduceret tryk og den vundne remanens ekstraheret med ether. De samlede etherekstrakter blev filtreret og inddampet under reduceret tryk, og den vundne remanens (den beskyttede keton) blev opløst i tetrahydrofuran og sat til side til næste reaktionstrin.

En opløsning af 193 mg (1,1 millimol) 2-methyl-5-phenylthiazol og 1,1 millimol butyllithium i tørt tetrahydrofuran ved -78°C omrørtes i 10-15 minutter. Til det dannede metallerede stof sattes 0,14 ml (1,1 millimol) trimethylsilylchlorid, og blandingen omrørtes ved -78°C i 45 minutter efterfulgt af yderligere 45 minutter ved en temperatur på mellem -20 og -25°C. Den resulterende opløsning blev afkølet til -78°C, og et yderligere ækvivalent butyllithium (1,02 millimol) tilsattes. Omrøringen fortsattes i 45 minutter, før den ovenfor beskrevne beskyttede keton tilsattes og fik lov at opvarme til stuetemperatur. Reaktionen blev standset med ammoniumchloridopløsning, og der blev ekstraheret tre gange med hver gang 50 ml ethylacetat, og ekstrakterne blev tørret over magnesiumsulfat. Efter fjernelse af

opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man den beskyttede thiazol, som blev optaget i 50 ml tetrahydrofuran/vand i forholdet 4:1 og behandlet med 10 dråber koncentreret saltsyre i 5 minutter og til slut slukket med natriumhydrogencarbonatopløsning. Ekstraktion med ethylacetat, tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav triolen, som blev yderligere renset ved søjlechromatografi på 2 g silicagel under anvendelse af fra 0 til 6% methanol i dichlormethan som eluent. Derved fik man titelforbindelsen i form af 0,17 g (37%) hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1640, 810 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 321 nm (ϵ_m 24.100).

^{1}H-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 8,02 (1H, S, Het-H), 7,3-7,7 (5H, m, C_6H_5), 6,63 (1H, S, H-2), 2,21 (3H, S, CH_3-15), 1,22 (3H, d, CH_3-14), 0,94 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 166,1 (C1), 145,5 (C3), 139,8 (HetC-5), 138,5 (HetC-4), 132,5, 130,1, 129,3, 127,5 (C_6H_5), 121,8 (C2), 76,6 (C5), 71,6 (C13), 70,7 (C7), 70,0 (C6), 66,3 (C16), 61,3 (C11), 56,8 (C10), 44,1 (C4), 43,7 (C12), 41,5 (C8), 33,0 (C9), 20,3 (C14), 20,2 (C15), 12,2 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
459 (M^+, 6%), 215 (100) 175 (21)

Beregnet for $C_{25}H_{33}NO_5S$:	459,2077
Fundet:	459,2040.

EKSEMPEL 30

3-Methyl-5-(1-normon-2-yl) isoxazol A

En blanding af 2,26 g 5-hydroxymethyl-3-methylisoxazol, 5,24 g triphenylphosphin og 40 ml tørt carbontetrachlorid blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 3 timer og derefter afkølet og filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk, remanensen

blev optaget i 50% ether-hexan og filtreret gennem en siliciumdioxid-prop. Ved inddampning af filtratet under reduceret tryk fik man 2,16 g (82%) 5-hydroxymethyl-2-methylisoxazol.

^{1}H-NMR-Spektrum (CCl_4): δ (ppm) = 6,1 (1H, s, H4), 4,5 (2H, s, CH_2), 2,2 (3H, s, CH_3).

1,12 g 5-chlormethyl-3-methylisoxazol bev opløst i 2,0 ml triethylphosphit og opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 1 time. Remanensen blev derefter destilleret under reduceret tryk, hvorved man fik 1,47 g (74%) 5-diethylphosphonomethyl-3-methylisoxazol; kogepunkt 122-125°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 2980, 2930, 2910, 1605, 1440, 1420, 1390, 1255, 1160, 1060-1010, 980 og 900 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,35 (3H, t, J = 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2,30 (3H, s, CH_3-het), 3,30 (1H, d, J_{H-P} = 24 Hz, CH_2-P), 4,10 (2H, m, $OC\underline{H_2}CH_3$), 6,05 (1H, d, J = 3 Hz, CH-Het).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11,4 (C5), 16,3, 16,4 ($OCH_2\underline{CH_3}$), 24,6, 26,8 (C1), 62,7, 62,8 ($OC\underline{H_2}CH_3$), 104,1, 104,2 (C3), 160,1 (C4), 163,5, 163,6 (C2).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
233 (M^+, 18%), 192 (47), 177 (41), 136 (50), 109 (100), 97 (82), 96 (35), 81 (76), 43 (32).

Beregnet for $C_9H_{16}NO_4S$:	233,0816.
Fundet:	233,0831.

Til en opløsning af 604 mg (2,0 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,87 ml (6,20 millimol) triethylamin, 0,78 ml (6,20 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den resulterende olie blev optaget i vandfri ether og filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet under

reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) blev optaget i tørt tetrahydrofuran og var klar til næste reaktionstrin.

Til en suspension af 106 mg natriumhydrid (50% i olie, vasket, 2,20 millimol) i 10 ml tørt dimethoxyethan ved 0°C sattes 489 mg (2,10 millimol) 5-diethylphosphonomethyl-3-methylisoxazol i 5 ml 1,2-dimethoxyethan. Kølebadet blev fjernet og blandingen omrørt ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var homogen (ca. 2 timer). Opløsningen blev afkølet til 0°C, den beskyttede keton blev tilsat, og der blev omrørt i 30 minutter ved 0°C og derefter ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen blev slukket med ammoniumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med 10 dråber koncentreret saltsyre i 5 minutter. Derefter blev opløsningen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat og opløsningsmidlet afdampet under reduceret tryk, hvorved man fik et råprodukt, som blev chromatograferet, hvorved man fik 250 mg af titelforbindelsen som en uadskillelig blanding af E- og Z-isomeren (i forholdet 4:1) (0,66 millimol, 32%).

IR-Spektrum (film) (blanding af isomerer): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2930, 1720, 1655, 1585, 1570, 1450, 1415, 1110, 1050, 910 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol) (blanding af isomerer): λ_{max} = 259 nm (ϵ_m 17.160).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) (kun E-isomer): δ (ppm) = 0,93 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3-17), 1,21 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3-14), 1,32 (1H, q, J = 7 Hz, CH-12), 1,75 (2H, m, CH_2-9), 2,05 (4H, s + m, CH_3-15, CH-8), 2,30 (3H, s, CH_3-het), 2,36 (1H, dd, J = 14, 10 Hz, CH-4), 2,60 (1H, m, CH-4'), 2,72 (1H, dd, J = 8, 2 Hz, CH-11), 2,83 (1H, m, CH-10), 3,45-3,60 (2H, m), 3,70-4,00 (4H, m), 5,95 (1H, s, CH-2), 6,25 (1H, s, CH-2').

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) (E-isomer): δ (ppm) = 11,3 (CH_3-het), 12,4 (C17), 19,5 (C15), 20,6 (C14), 31,8 (C9), 39,7 (C8), 42,7 (C4 + 12), 55,7 (C10), 61,0 (C11), 65,4 (C16), 68,9 (C6), 70,4 (C7), 70,8 (C13), 75,3 (C5), 102,8 (C2'), 113,1 (C2), 144,5 (C3), 159,6 (C3'), 168,6 (C1). Z-Isomeren viser 25,6 (C15), 36,2 (C4), 39,6 (C8), 103,0 (C2'), 113,0 (C2), 145,7 (C3), 168,4 (C1).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
381 (M^+, 1%), 279 (3), 227 (7), 149 (19), 137 (100), 97 (14), 95 (14), 69 (22), 55 (20), 43 (37), 41 (27).

Beregnet for $C_{20}H_{31}NO_6$:	381,2152
Fundet:	381,2166.

EKSEMPEL 31

5-(1-Normon-2-yl)-3-phenylisoxazol A

a) 5-Brommethyl-3-phenylisoxazol

Til en opløsning af 1,51 ml (20 millimol) propargylbromid i 15 ml dichlormethan og 22,4 ml vandigt natriumhypochlorit (10%, 30 millimol) ved 0°C dryppedes under omrøring 2,42 g (20 millimol) benzaldoxim i 15 ml dichlormethan. Efter endt tilsætning fjernedes isbadet, og reaktionsblandingen omrørtes i yderligere 2 timer. Den organiske fase blev fraskilt og den vandige fase vasket to gange med hver gang 20 ml dichlormethan, hvorefter de samlede organiske faser blev tørret over magnesiumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man et fast stof, som efter omkrystallisation af petroleumsether (kogeinterval 40-60°C) gav 2,64 g (11,1 millimol, 55%) af den ønskede isoxazol; smeltepunkt 82-83°C.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,40 (2H, s, $C\underline{H}_2$-Br), 6,50 (1H, s, CH-4), 7,3-7,9 (5H, m, C_6H_5).

b) 5-Diethylphosphonomethyl-3-phenylisoxazol

7,14 g (30 millimol) 5-brommethyl-3-phenylisoxazol og 10,4 ml (60 millimol) triethylphosphit blev opvarmet til 150°C, indtil der ikke mere blev afdestilleret ethylbromid, hvorefter temperaturen blev holdt i yderligere 1 time. Derpå blev blandingen destilleret under reduceret tryk, hvorved man fik 8,15 g (27,6 millimol, 92%) 5-diethylphosphonomethyl-3-phenylisoxazol, kogepunkt 190-192°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 2980, 2900, 1605, 1580, 1465, 1440, 1410, 1250, 1160, 1020, 970, 770, 690 og 670 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 (6H, t, J = 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 3,45 (1H, d, J_{H-P} 22 Hz, $\underline{CH_2}$-P), 4,10 (4H, m, OCH_2CH_3), 6,55 (1H, d, J 3 Hz, CH-4), 7,40 (3H, m, Ph), 7,65 (2H, m, Ph).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 16,3, 16,4 ($OCH_2\underline{CH_3}$), 24,7, 26,9 ($\underline{CH_2}$-P), 62,8, 62,9 ($O\underline{CH_2}CH_3$), 101,5, 101,6 (C-4), 126,8, 128,9, 130,0 (Ph), 162,8 (C-3), 164,3, 164,4 (C-2).

c) 5-(1-Normon-2-yl)-3-phenylisoxazol A

Til en opløsning af 604 mg (2,0 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,87 ml (6,20 millimol) triethylamin, 0,78 ml (6,20 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den vundne olie blev optaget i vandfri ether og filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

Til en suspension af 106 mg natriumhydrid (50% i olie, vasket, 2,20 millimol) i 10 ml tørt tetrahydrofuran ved 0°C sattes 620 mg (2,10 millimol) 5-diethylphosphonomethyl-3-phenylisoxazol i 5 ml tetrahydrofuran. Kølebadet blev fjernet og blandingen omrørt ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var

homogen (ca. 1 time). Opløsningen blev afkølet til 0°C, den beskyttede keton blev tilsat, og der blev omrørt i 30 minutter ved 0°C og derefter ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen blev slukket med ammoniumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat og tørret med magnesiumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ved tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk fik man et råprodukt, som blev chromatograferet, hvorved man fik 272 mg (0,61 millimol, 31%) af titelforbindelsen.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2920, 1655, 1590, 1570, 1465, 1405, 1105, 1050, 910, 770 og 690 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 240 nm (ϵ_m 22.600).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,93 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,22 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,32 (1H, m, CH-12), 1,74 (2H, m, CH_2-9), 2,04 (1H, m, CH-8), 2,13 (3H, s, CH_3-15), 2,38 (1H, dd, J 14, 10 Hz, CH-4), 2,50-2,75 (2H, m, CH-11 + CH-4a), 2,80 (1H, dt, J 5 Hz, CH-10), 3,5-4,0 (6H, m), 6,32 (1H, s, CH-2), 6,43 (1H, s, CH-2'), 7,46 (3H, m, Ph), 7,80 (2H, m, Ph).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,6 (C17), 19,7 (C15), 20,7 (C14), 31,7 (C9), 39,6 (C8), 42,8 (C12,4), 55,7 (C10), 61,2 (C11), 65,5 (C16), 68,9 (C6), 70,4 (C7), 71,1 (C13), 75,3 (C5), 100,1 (C2'), 113,2 (C2), 126,8, 129,0, 130,0 (Ph), 145,0 (C3), 162,4 (C3'), 169,4 (C1).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
443 (M^+, 3%), 199 (100) 83 (8), 69 (14), 67 (9), 55 (11), 45 (8), 43 (15), 41 (14).

Beregnet for $C_{25}H_{33}NO_6$:	443,2308
Fundet:	443,2322.

Man fik desuden 47,4 mg (0,11 millimol, 5%) af Z-isomeren.

IR-Spektrum: ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2920, 1650, 1590, 1570, 1465, 1405, 1105, 1045, 770, 730 og 690 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 241 nm (ϵ_m 23.380).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,92 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,22 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,37 (1H, q, J 7 Hz, CH-12), 1,74 (2H, m, CH_2-9), 2,05 (4H, m + s, CH-8 + CH_3-15), 2,61 (1H, dd, J 14, 10 Hz, CH-4), 2,73 (1H, dd, J 8,2 Hz, CH-11), 2,82 (1H, dt, J 2,6 Hz, CH-10), 3,03 (1H, dd, J 14, 2 Hz, CH-4a), 3,55 (2H, m), 3,75-4,00 (4H, m), 6,29 (1H, s, CH-2), 6,59 (1H, s, CH-2'), 7,45 (3H, m, Ph), 7,80 (2H, m, Ph).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,4 (C17), 20,5 (C14), 25,8 (C15), 31,9 (C9), 36,5 (C9), 36,5 (C4), 39,6 (C8), 42,7 (C12), 55,8 (C10), 61,2 (C11), 65,5 (C16), 69,5 (C6), 70,3 (C7), 70,9 (C13), 76,2 (C5), 100,4 (C2'), 113,0 (C2), 126,8, 129,0, 130,0 (Ph), 146,4 (C3), 162,5 (C3'), 169,3 (C1).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
443 (M^+, 1%), 200 (17), 199 (100), 77 (14), 69 (17), 67 (12), 55 (22), 45 (19), 43 (26), 41 (28).

Beregnet for $C_{25}H_{33}NO_6$:	443,2305
Fundet:	443,2345.

EKSEMPEL 32

3-(1-Normon-2-yl)isoxazol A

a) 3-Hydroxymethylisoxazol

En opløsning af 9,92 g (70 millimol) ethyl isozaxol-3-carboxylat i 10 ml vandfri ether blev dryppet til en omrørt suspension af 2,67 g (70 millimol) lithiumaluminiumhydrid i 100 ml ether. Blandingen blev derefter kogt under tilbagesvaling, indtil tyndtlagschromatografi viste, at reaktionen var fuldstændig (ca. 30 minutter), hvorefter reaktionen

forsigtigt blev slukket med 2%'s svovlsyre. Etherfasen blev fraskilt og tørret over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorved man fik 4,23 g (42,7 millimol, 61%) 3-hydroxymethylisoxazol.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,00 (1H, bs, O<u>H</u>), 4,70 (2H, s, C<u>H</u>$_2$-OH), 6,40 (1H, d, J 2 Hz, CH-4), 8,30 (1H, d, J 2 Hz, CH-5).

b) 3-Chlormethylisoxazol

En opløsning af 4,23 g (43 millimol) 3-hydroxymethylisoxazol og 11,3 g (42 millimol) triphenylphosphin i 100 ml carbontetrachlorid kogtes under tilbagesvaling i 18 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter remanensen blev optaget i ether og filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk og renset yderligere ved kortvejsdestillation (kogepunkt 60°C/10 mm Hg), hvorved man fik 1,41 g (12 millimol, 28%) af det ønskede chlorid.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,50) 2H, s, C<u>H</u>$_2$-Cl), 6,40 (1H, d, J 2 Hz, CH-4), 8,40 (1H, d, J 2 Hz, CH-5).

c) 3-Diethylphosphonomethylisoxazol

1,41 g (12 millimol) 3-chlormethylisoxazol og 3,13 ml (18 millimol) triethylphosphit blev opvarmet til 140°C i 1 time.
Kortvejsdestillation gav 390 mg (1,78 millimol, 15%) af phosphonatet; kogepunkt 110-120°C/0,7 mm Hg.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 (6H, t, J 7 Hz, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$), 3,30 (2H, d, J_{P-H} 22 Hz, C<u>H</u>$_2$-P), 4,10 (4H, m, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$), 6,40 (1H, s, CH-4), 8,35 (1H, s, CH-5).

d) 3-(1-Normon-2-yl)isoxazol A

Til en opløsning af 302 mg (1,00 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tetrahydrofuran sattes 0,6 ml (3,90 millimol) triethylamin, 0,5 ml (3,90 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-

dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den vundne olie blev optaget i vandfri ether og filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

Til en opløsning af lithiumdiisopropylamid [fremstillet ud fra 0,14 ml diisopropylamin og butyllithium (1,06 ml af en 0,94M opløsning, 1,00 millimol)] i 10 ml tetrahydrofuran ved -78°C sattes 229 mg (1,00 millimol) 3-diethylphosphonomethylisoxazol i 5 ml tetrahydrofuran. Opløsningen blev omrørt i 30 minutter, fik derefter lov at opvarme til 0°C og omrørtes i yderligere 30 minutter. Den beskyttede keton blev tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt ved 0°C i 30 minutter og derefter ved stuetemperatur i 18 timer, før den blev slukket med ammoniumchlorid, ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk førte til en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav 310 mg råprodukt, som blev chromatograferet på 5 g SiO_2 (0-5% methanol/CH_2Cl_2), hvorved man fik titelforbindelsen i form af en uadskillelig blanding med Z-isomeren, (42 mg, 0,11 millimol, 11%).

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2930, 1650, 1625, 1550, 1450, 1380, 1110, 1050 og 850 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 220 nm (ϵ_m 7.620).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,94 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,22 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,35 (1H, m, CH-12), 1,72 (2H, m, CH_2-9), 2,00 (1H, m, CH-8), 2,08 + 2,10 (3H, 2 x s, CH_3-15), 2,2-2,4 (1H, m, CH-4), 2,55-2,90 (3H, m), 3,5-4,0 (6H, m), 6,25 (1H, s, CH-2), 6,36 (1H, d, J 2 Hz, CH-2'), 8,35 (1H, d, J 2 Hz, CH-3').

EKSEMPEL 33

5-Methyl-3-(1-normon-2-yl)isoxazol A

a) Ethyl 5-methylisoxazol-3-carboxylat

En blanding af 25 ml (178 millimol) ethyl 2,4-dioxovalerat, 13,7 g (197 millimol) hydroxylamin-hydrochlorid og 15,4 g (183 millimol) natriumhydrogencarbonat i 125 ml ethanol blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 2 1/2 time og afkølet, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk. Remanensen blev optaget i chloroform og vasket med vand, og den organiske fase blev fraskilt og tørret over magnesiumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet og destillation under reduceret tryk fik man 15,44 g (100 millimol, 56%) af det ønskede produkt; kogepunkt 82-86°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3120, 2980, 2930, 1730, 1600, 1450, 1270, 1200, 1100, 1020, 915, 830 og 780 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,40 (3H, t, J 7 Hz, $OCH_2\underline{CH}_3$), 2,50 (3H, s, CH_3-5), 4,40 (2H, q, J 7 Hz, $O\underline{CH}_2CH_3$), 6,40 (1H, s, CH-4).

b) 3-Hydroxymethyl-5-methylisoxazol

15,44 g 100 millimol ethyl 5-methylisoxazol-3-carboxylat i tør ether sattes dråbevis til en omrørt suspension af 3,5 g (100 millimol) lithiumaluminiumhydrid i 100 ml ether. Blandingen blev derefter kogt under tilbagesvaling, indtil tyndtlagschromatografi viste, at reaktionen var fuldstændig (ca. 30 minutter), hvorefter reaktionen forsigtigt blev slukket med 2%'s svovlsyre. Etherfasen blev fraskilt og tørret over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorved man fik en olie, som blev yderligere renset ved destillation, hvorved man fik 5,85 g (52 millimol, 52%) 3-hydroxymethyl-5-methylisoxazol; kogepunkt 80°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3100, 2930, 1610, 1480, 1255, 1130, 1050, 1000, 890, 800 og 760 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,40 (3H, s, CH_3-5), 4,30 (1H, bs, OH), 4,65 (2H, s, CH_2-OH), 6,05 (1H, s, CH-4).

c) 3-Chlormethyl-5-methylisoxazol

En opløsning af 6,50 g (57,5 millimol) 3-hydroxymethyl-5-methylisoxazol og 15,1 g (57,5 millimol) triphenylphosphin i 120 ml carbontetrachlorid blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 18 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet fra den afkølede blanding under reduceret tryk, hvorefter remanensen blev optaget i ether og filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk og derefter flashchromatograferet gennem siliciumdioxid under anvendelse af ether/petroleumsether (kogeinterval 40-60°C) i forholdet 1:1 som eluant, hvorved man fik 5,43 g (41,3 millimol, 72%) 3-chlormethyl-5-methylisoxazol.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3130, 2960, 2920, 1610, 1475, 1400, 1270, 1250, 1160, 1130, 1010, 920, 890, 800 og 750 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,40 (3H, s, CH_3-5), 4,55 (2H, s, CH_2-Cl), 6,10 (1H, s, CH-4).

d) 3-Diethylphosphonomethyl-5-methylisoxazol

3,95 g (30 millimol) 3-chlormethyl-5-methylisoxazol og 10,4 ml (60 millimol) triethylphosphit blev kogt under tilbagesvaling i 2 timer. Ved destillation under reduceret tryk fik man 5,03 g (21,6 millimol, 72%) phosphonat; kogepunkt 125°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 2980, 2930, 1610, 1475, 1440, 1420, 1390, 1250, 1060-1010, 960, 900 og 810 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 (6H, t, J 7 Hz, OCH_2CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3-5), 3,20 (2H, d, J_{H-P} 22 Hz, CH_2-P), 4,10 (2H, m, OCH_2CH_3), 6,10 (1H, s, CH-4).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,2 (CH_3-5), 16,3, 16,4

($OCH_2\underline{CH}_3$), 23,5, 25,7 (CH_2-P), 62,4, 62,6 ($O\underline{CH}_2CH_3$), 102,5 (C-4), 155,9, 156,0 (C3), 169,9 (C5).

e) 5-Methyl-3-(1-normon-2-yl)isoxazol

Til en opløsning af 604 mg (2,0 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,87 ml (6,20 millimol) triethylamin, 0,78 ml (6,20 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den vundne olie blev optaget i vandfri ether og filtreret og opløsningsmidlet fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

Til en opløsning af lithiumdiisopropylamid [ud fra 0,31 ml diisopropylamin og butyllithium (1,42 ml af en 1,55M opløsning, 2,20 millimol)] i 10 ml tetrahydrofuran ved -78°C sattes 489 mg (2,10 millimol) 3-diethylphosphonomethyl-5-methylisoxazol i 5 ml tetrahydrofuran. Opløsningen omrørtes i 30 minutter og fik derefter lov at antage 0°C, hvorefter den omrørtes i yderligere 30 minutter. Ketonen tilsattes, og reaktionsblandingen omrørtes ved 0°C i 30 minutter og derefter ved stuetemperatur i 3 timer før slukning med ammoniumchlorid, ekstraktion med ethylacetat og tørring med magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav et råprodukt, som blev chromatograferet på 15 g siliciumdioxid (0-5% methanol/CH_2Cl_2), hvorved man fik 250 mg (0,65 millimol, 33%) af titelforbindelsen.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2930, 1650, 1600, 1450, 1380, 1110, 1050, 910 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 232 nm (ϵ_m 10.900).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,92 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,22 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,34 (1H, q, J 7 Hz, CH-12), 2,72 (2H, t, J 6 Hz, CH_2-9), 2,03 (4H, s + m, CH_2-15 + CH-8), 2,40 (4H, s + m, CH_3-het + CH-4), 2,63 (1H, dd, J 14, 2 Hz, CH-4a), 2,70 (1H, dd, J 9, 2 Hz, CH-11), 2,82 (1H, dt, J 2, 5 Hz, CH-10), 3,54 (2H, m), 3,75-3,95 (4H, m), 6,01 (1H, s, CH-het), 6,20 (1H, s, CH-2).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,1 (C4), 12,5 (C17), 19,3 (C15), 20,7 (C14), 31,7 (C9), 39,5 (C8), 42,6 (C4), 42,7 (C12), 55,6 (C10), 61,1 (C11), 65,4 (C16), 68,9 (C6), 70,4 (C7), 71,0 (C13), 75,3 (C5), 102,2 (C2'), 114,5 (C2), 144,1 (C3), 160,7 (C1), 168,6 (C3').

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
381 (M^+, 1%), 227 (5), 138 (18), 137 (100), 122 (19), 69 (18), 55 (19), 45 (21), 43 (52), 41 (31).

Beregnet for $C_{20}H_{31}NO_6$:	381,2151
Fundet:	381,2172.

Man fik desuden 60,5 mg (0,15 millimol, 8%) af Z-isomeren.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2930, 1645, 1605, 1450, 1110, 1050, 910 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 232 nm (ϵ_m 11.000).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,94 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,21 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,34 (1H, q, J 7 Hz, CH-12), 1,59 (1H, m, CH-9), 1,82 (1H, m, CH-9a), 2,04 (4H, d, J 1Hz + m, CH_3-15 + CH-8), 2,80 (3H, m), 3,5-4,0 (6H, m), 5,88 (1H, s, CH- 2'), 6,05 (1H, s, CH-2).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,0 (C4'), 12,7 (C17), 20,7 (C14), 26,8 (C15), 31,8 (C9), 36,8 (C4), 38,9 (C8), 42,9 (C12), 56,0 (C10), 61,4 (C11), 65,5 (C16), 67,3 (C6), 70,3 (C7), 71,3 (C13), 76,8 (C5), 103,0 (C2'), 114,2 (C2), 146,9 (C3), 160,1 (C1), 168,8 (C3').

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
382 (MH^+, 2%), 381 (M^+, 1%), 227 (7), 166 (42), 150 (54), 137 (100), 45 (50), 43 (88), 41 (48).

Beregnet for $C_{20}H_{31}NO_6$: 381,2149
Fundet: 381,2127.

EKSEMPEL 34

3-(1-Normon-2-yl)-5-phenylisoxazol A

a) 3-Hydroxymethyl-5-phenylisoxazol

En opløsning af 5,90 g (27 millimol) ethyl 5-phenylisoxazol-3-carboxylat i 30 ml ether sattes dråbevis til en suspension af lithiumaluminiumhydrid i 20 ml ether. Efter endt tilsætning blev blandingen opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 1 time, hvorefter der tilsattes yderligere 0,25 g lithiumaluminiumhydrid, og kogningen under tilbagesvaling fortsattes i 1/2 time. Reaktionen blev slukket forsigtigt med 2%'s svovlsyre, etherfasen blev fraskilt og tørret med magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorved man fik 2,10 g (12 millimol, 44%) 3-hydroxymethyl-5-phenylisoxazol.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,60 (1H, br, OH), 4,75 (2H, s, CH_2), 6,35 (1H, s, CH), 7,2-7,8 (5H, m, C_6H_5).

b) 3-Chlormethyl-5-phenylisoxazol

2,10 g (12 millimol) 3-hydroxymethyl-5-phenylisoxazol kogtes under tilbagesvaling med 3,14 g (12 millimol) triphenylphosphin natten over i 40 ml carbontetrachlorid. Efter afkøling blev opløsningsmidlet fjernet under reduceret tryk, remanensen optaget i ether og opløsningen filtreret og inddampet til en olie. Dette materiale blev filtreret gennem 5 g silicagelprop (ether-hexan 1:1) til fjernelse af triphenylphosphinoxid og derefter krystalliseret, hvorved man fik 1,33 g (6,9 millimol, 58%) af titelforbindelsen, smeltepunkt 48-49°C.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): ν_{max} = 3000, 1610, 1590, 1570, 1450, 1265, 945 og 690 cm^{-1}

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,55 (2H, s, CH_2Cl), 6,55 (1H, s, CH-het), 7,2-8,0 (5H, m, Ph).

c) 3-Diethylphosphonomethyl-5-phenylisoxazol

2,07 g (10 millimol) 3-chlormethyl-5-phenylisoxazol og 1,72 ml (10 millimol) triethylphosphit blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 2 timer og blandingen destilleret under reduceret tryk, hvorved man fik 1,85 g (6,27 millimol, 63%) af titelforbindelsen, kogepunkt 192°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 2980, 2900, 1610, 1590, 1570, 1500, 1450, 1420, 1390, 1250, 1160, 1060-1010, 970, 760 og 690 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 (3H, t, J 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 3,30 (2H, d, J 21 Hz, CH_2-P), 4,20 (2H, m, OCH_2CH_3), 6,60 (1H, s, CH-het), 7,2-7,9 (5H, m, Ph).

d) 3-(1-Normon-2-yl)-5-phenylisoxazol A

Til en opløsning af 604 mg (2,00 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,87 ml (6,20 millimol) triethylamin, 0,78 ml (6,20 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafilteret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den vundne olie blev optaget i vandfri ether og filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

Til en suspension af 106 mg natriumhydrid (50% i olie, vasket, 2,20 millimol) i 10 ml tørt tetrahydrofuran ved 0°C sattes 620 mg (2,10 millimol) 3-diethylphosphonomethyl-5-phenylisoxazol i 5 ml tetrahydrofuran. Kølebadet blev fjernet og blandingen omrørt ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var homogen (ca. 2 timer). Opløsningen blev afkølet til 0°C, og den beskyttede keton blev tilsat og omrørt i 30 minutter ved 0°C og derefter ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen blev slukket med

ammoniumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat og tørret med magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav et råprodukt, som blev chromatograferet til dannelse af 110 mg titelforbindelse (0,24 millimol, 12%).

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2920, 1655, 1615, 1590, 1575, 1495, 1450, 1420, 1380, 1110, 1050, 910, 865 og 830 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 266 nm (ϵ_m 21.230).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,93 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,22 (3H, J 7 Hz, CH_3-14), 1,33 (1H, q, J 7 Hz, CH-12), 1,74 (2H, m, CH_2-9), 2,02 (1H, m, CH-8), 2,11 (3H, s, CH_3-15), 2,42 (1H, dd, J 12, 9 Hz, CH-4), 2,65 (1H, m, CH-4'), 2,72 (1H, dd, J 8, 2 Hz, CH-11), 2,83 (1H, dt, J 2, 5 Hz, CH-10), 3,5-4,0 (6H, m), 6,27 (1H, s, CH-2), 6,54 (1H, s, CH-2'), 7,44 (3H, m, Ar), 7,78 (2H, m, Ar).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,6 (C17), 19,6 (C15), 20,8 (C14), 31,7 (C9), 39,5 (C8), 42,6, 42,7 (C12, 4), 55,7 (C10), 61,2 (C11), 65,4 (C16), 69,0 (C6), 70,4 (C7), 71,1 (C13), 75,3 (C5), 100,0 (C2'), 114,4 (C2), 125,8, 129,0, 130,1 (Ar), 144,7 (C3), 161,1 (C1), 169,2 (C3').

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
443 (M^+, 3%), 200 (23), 199 (100), 105 (36), 94 (16), 69 (24), 57 (16), 55 (22), 43 (29), 41 (23).

Beregnet for $C_{25}H_{33}NO_6$:	443,2306
Fundet:	443,2286.

Man fik endvidere 33,5 mg Z-isomer (0,08 millimol, 4%).

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2930, 1655, 1615, 1590, 1575, 1495, 1450, 1420, 1110, 1050, 910, 830 og 790 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 266 nm.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,94 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,20 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,31 (1H, q, J 7 Hz, CH-12), 1,62 (1H, m, CH-9a), 1,82 (1H, m, CH-9b), 2,09 (4H, m + s, CH-8 + CH_3-15), 2,68 (1H, dd, J 8, 2 Hz, CH-11), 2,82 (3H, m, CH-10 + CH_2-4), 3,5-4,0 (6H, m), 6,15 (1H, s, CH-2), 6,43 (1H, s, CH-2'), 7,45 (3H, m, Ar), 7,75 (2H, m, Ar).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,7 (C17), 20,8 (C14), 26,8 (C15), 31,8 (C9), 37,0 (C4), 43,0 (C12), 56,0 (C10), 61,5 (C11), 65,5 (C16), 67,5 (C6), 70,3 (C7), 71,4 (C13), 76,8 (C5), 100,8 (C2'), 114,1 (C2), 126,0, 129,1, 130,4 (C_6H_5), 147,5 (C3), 160,6 (C1), 169,4 (C3').

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
443 (M^+, 1%), 340 (6), 228 (34), 211 (50), 199 (65), 105 (100), 77 (50), 45 (50), 43 (45), 41 (56).

Beregnet for $C_{25}H_{33}NO_6$:	443,2303
Fundet:	443,2303.

EKSEMPEL 35

5-(1-Normon-2-yl)-2-phenyloxazol A

a) 5-Chlormethyl-2-phenyloxazol

En opløsning af chloracetylchlorid (friskdestilleret, 1,59 ml, 20 millimol) i 10 ml ether dryppedes til en til 0°C afkølet opløsning af diazomethan i ether (40 millimol, ex 10,8 g Diazald) og omrørtes, indtil nitrogenudviklingen var ophørt (ca. 10-15 minutter). Opløsningsmidlet blev blæst af under anvendelse af nitrogen, og den som remanens vundne olie indeholdende diazoketon blev anvendt uden yderligere rensning. 1-Chlor-3-diazopropanonet blev optaget i 50 ml dichlormethan og sat dråbevis til en opløsning af 4,9 ml (40 millimol) bortrifluoridetherat og 10,2 ml (100 millimol) benzonitril i 150 ml dichlormethan og omrørt, indtil nitrogenudviklingen var op-

hørt. Blandingen blev derefter hældt ud på 300 ml 20%'s vandigt natriumhydroxid, og den organiske fase blev fraskilt, vasket med saltvand og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet og påfølgende destillation under reduceret tryk gav en olie, som blev yderligere renset ved søjlechromatografi på 20 g siliciumdioxid med CH_2Cl_2 som eluant, hvorved man fik 870 mg (4,50 millimol, 22%) af titelforbindelsen.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3060, 2960, 1665, 1610, 1550, 1545, 1480, 1450, 1355, 1280, 1125, 1040, 1020, 990, 900, 875, 840, 780 og 700 cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,60 (2H, s, CH_2-Cl), 7,10 (1H, s, CH-4), 7,40 (3H, m, Ph), 7,90 (2H, m, Ph).

b) 5-Diethylphosphonomethyl-2-phenyloxazol

870 mg (4,50 millimol) 5-chlormethyl-2-phenyloxazol og 1,17 ml (6,75 millimol) triethylphosphit blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 3 timer ogafkølet, overskydende triethylphosphit blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev chromatograferet på en søjle med 10 g siliciumdioxid (0-5% methanol/CH_2Cl), hvorved man fik 794 mg (2,69 millimol, 60%) af titelforbindelsen.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 (6H, t, J 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 3,30 (2H, d, J_{P-H} 22 Hz, CH_2-P), 4,10 (4H, m $O\underline{CH_2}CH_3$), 7,00 (1H, d, J_{P-H} 3 Hz, CH-4), 7,40 (3H, m, Ph), 8,00 (2H, m, Ph).

c) 5-(1-Normon-2-yl)-2-phenyloxazol A

Til en opløsning af 604 mg (2,0 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,87 ml (6,20 millimol) triethylamin, 0,78 ml (6,20 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den resulterende olie blev optaget i vandfri ether og filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

Til en suspension af 96 mg natriumhydrid (50% i olie, vasket, 2,00 millimol) i 10 ml tørt tetrahydrofuran ved 0°C sattes 590 mg (2,00 millimol) 5-diethylphosphonomethyl-2-phenyloxazol i 5 ml tetrahydrofuran. Kølebadet blev fjernet og blandingen omrørt ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var homogen (ca. 1,5 time). Opløsningen blev afkølet til 0°C, og den beskyttede keton blev tilsat og omrørt i 30 minutter ved 0°C og derefter ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen blev slukket med ammoniumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav et råprodukt, som blev chromatograferet på siliciumdioxid (0-5% methanol/CH_2Cl_2), hvorved man fik titelforbindelsen som en uadskillelig blanding med Z-isomeren (91 mg, 0,21 millimol, 10%) E:Z 3:1.

IR-Spektrum (film) (begge isomerer): ν_{max} = 3600-3200, 2970, 2910, 1640, 1480, 1450, 1380, 1110, 1050, 905, 750, 710 og 690 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol) (begge isomerer): λ_{max} = 306 nm (ϵ_m 16.170).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) (E-isomer): δ (ppm) = 0,93 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-17), 1,22 (3H, d, J 7 Hz, CH_3-14), 1,33 (1H, m, CH-12), 1,76 (2H, m, CH_2-9), 2,12 (3H, s, CH_3-15), 2,39 (1H, dd, J 14,9, CH-4), 2,5-2,9 (3H, m), 3,4-4,0 (6H, m), 6,26 (1H, s, CH-2), 7,03 (1H, s, CH-2), 7,45 (3H, m, Ph), 8,02 (2H, m, Ph).

EKSEMPEL 36

3-(4-Methylsulfinylphenyl)-5-(1-normon-2-yl)isoxazol A

Til en opløsning af 585 mg (1,94 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydrofuran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 1,20 ml (8,60 millimol) triethylamin,

1,00 ml (8,60 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den vundne olie blev optaget i vandfri ether og filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

Til en suspension af 93 mg natriumhydrid (50% i olie, vasket, 1,94 millimol) i 10 ml tørt tetrahydrofuran ved 0°C sattes 678 mg (1,94 millimol) 5-(diethylphosphonomethyl)-3-(4-methylsulfinylphenyl)isoxazol i 5 ml tetrahydrofuran. Kølebadet blev fjernet, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur, indtil hydrogenudviklingen var ophørt, og opløsningen var homogen (ca. 3 timer). Opløsningen blev afkølet til 0°C, og den beskyttede keton blev tilsat og omrørt i 30 minutter ved 0°C og ved stuetemperatur i 3 timer. Blandingen blev slukket med ammoniumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav et råprodukt, som blev chromatograferet, hvorved man fik 4,10 mg (8,12 millimol, 42%) af titelforbindelsen i form af en 4:1-blanding med Z-isomeren.

EKSEMPEL 37

3-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-(1-normon-2-yl)isoxazol A

En blanding af 0,20 g (0,4 millimol) 3-methylsulfinylphenyl-5-(1-normon-2-yl)isoxazol A, 75 mg (0,90 millimol) natriumhydrogencarbonat og 91 mg (0,45 millimol) m-chlorperbenzoesyre i 10 ml dichlormethan omrørtes i 2 timer ved 20°C og blev derefter fortyndet med ethylacetat. Opløsningen blev vasket med vandigt natriumhydrogencarbonat, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved chromatografi på silicagel med 0-10% methanol

i dichlormethan, hvorved man fik 90 mg (1,73 millimol, 43%) af titelforbindelsen i form af et hvidt skum.

EKSEMPEL 38

5-(4-Methylthiophenyl)-2-(1-normon-2-yl)thiazol A

Til en opløsning af 151 mg (0,5 millimol) 3R,4R-dihydroxy-5S-(2S,3S-epoxy-5S-hydroxy-4S-methylhexyl)tetrahydropyran-2S-yl-acetone i 20 ml tørt tetrahydrofuran sattes 0,6 ml (4,3 millimol) triethylamin, 0,5 ml (4,0 millimol) trimethylsilylchlorid og en katalytisk mængde 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev triethylamin-hydrochloridet frafiltreret og opløsningen inddampet under reduceret tryk. Den resulterende olie blev optaget i vandfri ether og filtreret og opløsningsmidlet fjernet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

En opløsning af 0,5 millimol 2-methyl-5-(4-methylsulfinylphenyl)-thiazol og 0,5 millimol butyllithium i tørt tetrahydrofuran ved -78°C omrørtes i 30 minutter. Til det dannede metallerede stof sattes 64 µliter (0,5 millimol) trimethylsilylchlorid, og denne blanding omrørtes ved -78°C i 15 minutter og derefter i yderligere 15 minutter ved en temperatur på mellem -78 og 0°C. Den resulterende opløsning blev afkølet til -78°C og tilsat et yderligere ækvivalent butyllithium (0,49 millimol). Omrøringen fortsattes i 45 minutter, før den på den ovenfor beskrevne måde vundne beskyttede keton tilsattes og fik lov at opvarme til stuetemperatur. Blandingen blev slukket med ammoniumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en olie, som blev optaget i 100 ml tetrahydrofuran/vand (4:1) og behandlet med syre (10 dråber koncentreret saltsyre) i 5 minutter. Derefter blev blandingen slukket med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Tørring over magnesiumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav et råprodukt, som blev chromatograferet under anvendelse af 0-5% methanol/dichlormethan

som eluant, hvorved man fik 84 mg (0,17 millimol, 33%) af titelforbindelsen, smeltepunkt 128-134°C.

EKSEMPEL 39

4,5-Dimethyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En opløsning af 604 mg 3-[5-(2,3-epoxy-5-hydroxy-4-methylhexyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]propan-2-on i 20 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 0,84 ml chlortrimethylsilan, 0,92 ml triethylamin og en katalytisk mængde 4-N,N-dimethylaminopyridin. Efter 2 timer ved 20°C blev reaktionsblandingen filtreret og filtratet inddampet under reduceret tryk. Den resulterende olie blev optaget i vandfri ether og filtreret og opløsningsmidlet afdampet under reduceret tryk, hvorefter olien (den beskyttede keton) optaget i tørt tetrahydrofuran var klar til næste reaktionstrin.

En opløsning af 244 mg 2,4,5-trimethyloxazol i 20 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til -78°C under argonatmosfære. 1,8 ml af en 1,2M opløsning af n-butyllithium i hexan tilsattes efterfulgt 10 minutter senere af 0,30 ml chlortrimethylsilan. Efter 45 minutter ved -78°C blev opløsningen opvarmet til 0°C i 45 minutter og derefter igen afkølet til -78°C. Der tilsattes yderligere 1,8 ml n-butyllithium, og opløsningen omrørtes ved -78°C i 45 minutter. Opløsningen af den beskyttede keton tilsattes, og reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev slukket med ammoniumchloridopløsning og ekstraheret med ethylacetat, og de samlede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og den resulterende olie blev opløst i 25 ml tetrahydrofuran/vand (4:1), og der blev tilsat 6 dråber koncentreret saltsyre. Efter omrøring i 12 minutter tilsattes en overskydende mængde natriumhydrogencarbonatopløsning, og blandingen blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk til en olie, som blev renset på 10 g siliciumdioxid under eluering med 0-4% methanol i dichlormethan. Man kunne isolere 0,185 g (23%) af titeloxazolen i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1650 og 730 cm^{-1}.

UV-Spektrum: λ_{max} = 275 nm (ϵ_m 14.700).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,11 (1H, s, H2), 2,24, 2,09 (6H, 2s, Het-C$\underline{H}_3$), 2,21 (3H, s, CH_3-15), 1,23 (3H, d, CH_3-14), 0,92 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 159,3 (C1), 144,9 (C3), 142,1 (oxazol C5), 130,7 (oxazol C4), 113,2 (C2), 75,5 (C5), 71,0 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,4 (C16), 61,1 (C11), 55,6 (C10), 42,7 (C4), 42,6 (C12), 39,5 (C8), 31,8 (C9), 20,7 (C14), 19,4 (C15), 12,5 (C17), 11,0 og 9,9 (2 x Het-C$\underline{H}_3$).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
395 (M^+, 9%), 151 (100), 111 (21), 84 (27).

Beregnet for $C_{21}H_{33}NO_6$:	395,2308
Fundet:	395,2313.

EKSEMPEL 40

4-Methyl-2-(1-normon-2-yl)-5-phenyloxazol A

En opløsning af 190 mg 2,4-dimethyl-5-phenyloxazol i 10 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til -78°C under argonatmosfære. 1,8 ml af en 1,2M opløsning af n-butyllithium i hexan tilsattes efterfulgt 10 minutter senere af 0,15 ml chlortrimethylsilan. Efter 45 minutter ved- 78°C blev opløsningen opvarmet til 0°C i 45 minutter og derefter igen afkølet til -78°C. Der tilsattes yderligere 0,9 ml n-butyllithium, og opløsningen omrørtes ved -78°C i 45 minutter. Opløsningen af den beskyttede keton (1 millimol) (fremstillet som beskrevet i eksempel 39) tilsattes, og reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev slukket med ammoniumchloridopløsning og ekstraheret med ethylacetat, og de samlede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og den resulterende olie blev opløst i 25 ml tetrahydrofuran/vand (4:1), og der blev tilsat 6 dråber koncentreret

saltsyre. Efter omrøring i 12 minutter blev der tilsat en overskydende mængde natriumhydrogencarbonatopløsning, og blandingen blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk til en olie, som blev renset på 10 g siliciumdioxid under eluering med 0-4% methanol i dichlormethan. Man fik 0,25 g (55%) af titeloxazolen i form af et hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655 og 910 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 225 (ϵ_m 15.600), 306 nm (ϵ_m 22.200).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,25-7,65 (5H, m, C_6H_5), 6,24 (1H, s, H2), 2,43 (3H, s, Het-$C\underline{H}_3$), 2,31 (3H, s, CH_3-15), 1,21 (3H, d, CH_3-14), 0,95 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 159,4 (C1), 146,4 (C3), 144,2 (Het-C5), 132,3 (Het-C4), 129,2, 128,7, 127,4, 125,1 (C_6H_5), 113,1 (C2), 75,4 (C5), 71,1 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,5 (C16), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,8 (C4, 12), 39,5 (C8), 31,7 (C9), 20,8)C14), 19,6 (C15), 13,3 (Het-$C\underline{H}_3$), 12,6 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
457 (M^+, 6%), 213 (100), 173 (21).

Beregnet for $C_{23}H_{35}NO_6$:	457,2461.
Fundet:	457,2448.

EKSEMPEL 41

4,5-Diphenyl-2-(1-normon-2-yl)oxazol A

En opløsning af 0,57 g 4,5-diphenyl-2-methyloxazol i 20 ml tørt tetrahydrofuran blev afkølet til -78°C under argonatmosfære. 1,8 ml af en 1,2M opløsning af n-butyllithium i hexan tilsattes efterfulgt 10 minutter senere af 0,30 ml chlortrimethylsilan. Efter 45 minutter ved -78°C blev opløsningen opvarmet til 0°C i 45 minutter og derefter igen afkølet til -78°C. Der tilsattes yderligere 1,8 ml n-butyllithium, og opløsningen omrørtes ved -78°C i 45 minutter. Opløsningen af

den beskyttede keton (2 millimol) (fremstillet som beskrevet i eksempel 39) blev tilsat, og reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev slukket med ammoniumchloridopløsning og ekstraheret med ethylacetat, og de samlede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, den resulterende olie blev opløst i 25 ml tetrahydrofuran/vand (4:1), og der blev tilsat 6 dråber koncentreret saltsyre. Efter omrøring i 12 minutter blev der tilsat en overskydende mængde natriumhydrogencarbonatopløsning, og blandingen blev ekstraheret med ethylacetat. De samlede organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet under reduceret tryk til en olie, som blev renset på 10 g siliciumdioxid under eluering med 0-4% methanol i dichlormethan. Man fik 0,30 g (29%) af titeloxazolen i form af et hvidt skum.

IR-Spektrum (film): ν_{max} = 3400, 1655 og 910 cm^{-1}.

UV-Spektrum (ethanol): λ_{max} = 229 (ϵ_m 20.800), 304 nm (ϵ_m 18.000).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,2-7,7 (10H, 2m, aryl), 6,31 (1H, s, H2), 2,34 (3H, s, CH_3-15), 1,20 (3H, d, CH_3-14), 0,92 (3H, d, CH_3-17).

^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160,1 (C1), 147,3 (C4"), 144,3 (C3), 135-126 (aryl), 126,3 (C5'), 113,0 (C2), 75,5 (C5), 71,1 (C13), 70,4 (C7), 68,9 (C6), 65,4 (C16), 61,2 (C11), 55,6 (C10), 42,8 (C4, C12), 39,5 (C8), 31,7 (C9), 20,8 (C14), 19,7 (C15), 12,6 (C17).

Massespektrum: m/e (relativ intensitet)
519 (M^+, 12%), 275 (100), 235 (34).

Beregnet for $C_{31}H_{37}NO_6$:	519,2618.
Fundet:	519,2646.

BIOLOGISKE DATA

a) Mycoplasma

Aktiviteten af de ifølge eksemplerne fremstillede forbindelser mod forskellige mycoplasmale organismer blev undersøgt in vitro i Friis's væske størknet med 0,9% agarose og podet med 10^3-10^5 C.F.U. De minimale inhiberende koncentrationer (MIC-værdier) blev bestemt efter inkubation i 6 dage ved 37°C og er anført i tabel 1.

b) Veterinærbakterier

Aktiviteten af de ifølge eksemplerne fremstillede forbindelser mod forskellige betydningsfulde veterinærbakterier blev undersøgt in vitro under anvendelse af dobbeltseriefortyndinger på "Diagnostic Sensitivity Test Agar" podet med 10^4 organismer. MIC-Værdierne blev bestemt efter inkubation i 18 timer ved 37°C og er anført i tabel 2.

c) Humanbakterier

Aktiviteten af de ifølge eksemplerne fremstillede forbindelser mod forskellige bakterier, som er af betydning ved sygdomme hos mennesker, blev undersøgt in vitro under anvendelse af seriefortyndinger i næringsagar med 5% hesteblods-"chokolade". MIC-Værdierne blev bestemt efter inkubation i 18 timer ved 37°C og er anført i tabel 3.

Tabel 1

MIC-Værdier (μg/ml) mod Mycoplasma

Organisme	Forbindelse ifølge eksempel nr.						
	1	2*	3	4	5	9	10
M. suipneumoniae NB12	1,0	>10	0,1	0,5	0,05	0,5	0,05
M. suipneumoniae JF 435	1,0	>10	0,25	1,0	0,1	0,5	0,05
M. suipneumoniae HK(2)	1,0	10	0,25	1,0	0,1	0,5	0,05
M. suipneumoniae Str. 11	0,5	10	0,1	0,5	0,05	0,5	0,025
M. suipneumoniae J2206/183[b]	1,0	10	0,25	1,0	0,1	0,5	0,05
M. suipneumoniae MS 16	0,5	5,0	0,05	0,5	0,05	0,5	0,025
M. suipneumoniae PW/C/210	0,5	5,0	0,1	0,5	0,05	0,5	0,025
M. suipneumoniae LABER	0,5	10	0,1	0,5	0,05	0,5	0,025
M. suipneumoniae UCD 1	1,0	10	0,25	1,0	0,1	0,5	0,05
M. suipneumoniae TAM 6N	1,0	>10	0,25	1,0	0,1	0,5	0,05
M. suipneumoniae ATCC 25095	0,5	10	0,1	0,5	0,05	0,5	0,025
M. suipneumoniae NCTC 10110	1,0	10	0,25	1,0	0,1	0,5	0,05
M. hyorhinis ATCC 23234	0,5	10	0,1	0,5	0,05	0,5	0,025
M. hyorhinis ATCC 25021	0,5	5,0	0,05	0,5	0,05	0,5	0,025

Tabel 1 fortsat

M. hyosynoviae ATCC 25591	0,5	5,0	0,25	0,5	0,25	0,5	0,05
M. bovis NCTC 10131	≤0,01	0,25	0,025	0,025	≤0,01	0,05	0,01
M. bovigenitalium ATCC 14173	NG	0,5	0,05	0,05	0,025	0,1	0,025
M. dispar NCTC 10125	0,1	2,5	0,05	0,25	0,025	0,1	0,025
M. gallisepticum S6	2,5	>10	0,5	2,5	0,5	1,0	0,1
M. pneumoniae ATCC 15492	2,5	NG	0,5	NG	0,25	1,0	0,1

* Kun Z-isomeren blev undersøgt

	6	7	11	12
M. suipneumoniae NB12	0,05	>10	0,1	>10
M. suipneumoniae JF 435	0,05	>10	0,25	>10
M. suipneumoniae HK(2)	0,05	>10	0,25	>10
M. suipneumoniae Str. 11	0,05	10	0,1	10
M. suipneumoniae J2206/183[b]	0,05	>10	0,25	>10
M. suipneumoniae MS 16	0,025	10	0,1	10
M. suipneumoniae PW/C/210	0,025	10	0,1	10
M. suipneumoniae LABER	0,05	10	0,1	>10
M. suipneumoniae UCD 1	0,05	>10	0,25	>10
M. suipneumoniae TAM 6N	0,1	>10	0,5	>10
M. suipneumoniae ATCC 25095	0,05	10	0,25	10
M. suipneumoniae NCTC 10110	0,05	10	0,25	>10
M. hyorhinis ATCC 23234	0,025	10	0,1	5,0
M. hyorhinis ATCC 25021	0,025	10	0,1	5,0
M. hyosynoviae ATCC 25591	0,5	5,0	0,25	5,0
M. bovis NCTC 10131	0,025	0,1	≤0,01	0,05
M. bovigenitalium ATCC 14173	0,05	1,0	0,1	1,0
M. dispar NCTC 10125	0,025	2,5	0,1	5,0
M. gallisepticum S6	1,0	>10	0,5	>10
M. pneumoniae ATCC 15492	1,0	>10	0,5	>10

Tabel 1 fortsat

	13	14	15	16
M. suipneumoniae NB12	0,1	5,0	0,5	0,5
M. suipneumoniae-JF 435	0,25	5,0	0,5	0,5
M. suipneumoniae HK(2)	0,25	5,0	0,5	0,5
M. suipneumoniae Str. 11	0,1	2,5	0,5	0,25
M. suipneumoniae J2206/183[b]	0,25	5,0	0,5	0,5
M. suipneumoniae MS 16	0,1	2,5	0,25	0,25
M. suipneumoniae PW/C/210	0,1	2,5	0,25	0,25
M. suipneumoniae LABER	0,1	2,5	0,5	0,25
M. suipneumoniae UCD 1	0,25	5,0	0,5	0,5
M. suipneumoniae TAM 6N	0,25	5,0	0,5	0,5
M. suipneumoniae ATCC 25095	0,25	2,5	0,5	0,25
M. suipneumoniae NCTC 10110	0,25	5,0	0,5	0,5
M. hyorhinis ATCC 23234	0,1	2,5	0,25	0,25
M. hyorhinis ATCC 25021	0,1	2,5	0,25	0,25
M. hyosynoviae ATCC 25591	0,25	5,0	0,5	0,5
M. bovis NCTC 10131	≤0,01	0,05	0,05	0,05
M. bovigenitalium ATCC 14173	0,025	0,1	0,05	0,1
M. dispar NCTC 10125	0,05	0,5	0,1	0,1
M. gallisepticum S6	0,5	>10	1,0	2,5
M. pneumoniae ATCC 15492	0,5	>10	1,0	1,0

	17	18	19	20
M. suipneumoniae NB12	2,5	0,5	1,0	0,5
M. suipneumoniae JF 435	5,0	0,5	2,5	1,0
M. suipneumoniae HK(2)	10	1,0	2,5	1,0
M. suipneumoniae Str. 11	2,5	0,25	1,0	0,5
M. suipneumoniae J2206/183[b]	5,0	1,0	5,0	1,0
M. suipneumoniae MS 16	2,5	0,25	0,5	0,5
M. suipneumoniae PW/C/210	NG	0,25	0,25	0,5
M. suipneumoniae LABER	2,5	0,25	1,0	0,5
M. suipneumoniae UCD 1	5,0	0,5	2,5	1,0
M. suipneumoniae TAM 6N	10	1,0	2,5	1,0
M. suipneumoniae ATCC 25095	5,0	0,5	1,0	0,5

Tabel 1 fortsat

M. suipneumoniae NCTC 10110	>10	1,0	5,0	1,0
M. hyorhinis ATCC 23234	5,0	0,25	1,0	0,5
M. hyorhinis ATCC 25021	5,0	0,5	1,0	0,5
M. hyosynoviae ATCC 25591	>10	0,5	0,5	0,5
M. bovis NCTC 10131	2,5	0,05	0,025	≤0,01
M. bovigenitalium ATCC 14173	5,0	0,1	0,1	0,05
M. dispar NCTC 10125	2,5	0,25	0,5	0,25
M. gallisepticum S6	>10	1,0	10	2,5
M. pneumoniae ATCC 15492	>10	1,0	1,0	0,5

	21	22	23	24
M. suipneumoniae NB12	0,25	1,0	0,5	0,1
M. suipneumoniae JF 435	0,5	1,0	1,0	0,25
M. suipneumoniae HK(2)	0,5	1,0	1,0	0,25
M. suipneumoniae Str. 11	0,25	0,5	0,5	0,1
M. suipneumoniae J2206/183[b]	0,5	1,0	1,0	0,25
M. suipneumoniae MS 16	0,25	0,5	0,5	0,1
M. suipneumoniae PW/C/210	0,25	0,5	0,5	0,1
M. suipneumoniae LABER	0,25	0,5	0,5	0,1
M. suipneumoniae UCD 1	0,25	1,0	1,0	0,25
M. suipneumoniae TAM 6N	0,5	1,0	1,0	0,25
M. suipneumoniae ATCC 25095	0,25	1,0	0,5	0,1
M. suipneumoniae NCTC 10110	0,5	1,0	1,0	0,25
M. hyorhinis ATCC 23234	0,25	1,0	0,5	0,1
M. hyorhinis ATCC 25021	0,25	0,5	0,5	0,1
M. hyosynoviae ATCC 25591	0,1	1,0	1,0	0,25
M. bovis NCTC 10131	0,025	0,05	0,025	0,025
M. bovigenitalium ATCC 14173	0,05	0,1	0,1	0,1
M. dispar NCTC 10125	0,1	0,5	0,5	0,1
M. gallisepticum S6	0,25	5,0	1,0	0,5
M. pneumoniae ATCC 15492	0,25	5,0	1,0	0,5

Tabel 1 fortsat

	25	26	27	28
M. suipneumoniae NB12	0,25	2,5	5,0	NG
M. suipneumoniae JF 435	0,5	2,5	10	1,0
M. suipneumoniae HK(2)	1,0	5,0	10	0,5
M. suipneumoniae Str. 11	0,5	2,5	5,0	0,25
M. suipneumoniae J2206/183[b]	1,0	5,0	10	0,5
M. suipneumoniae MS 16	0,25	1,0	5,0	0,25
M. suipneumoniae PW/C/210	0,25	1,0	5,0	NG
M. suipneumoniae LABER	0,25	2,5	5,0	0,25
M. suipneumoniae UCD 1	1,0	2,5	10	0,25
M. suipneumoniae TAM 6N	1,0	5,0	10	0,5
M. suipneumoniae ATCC 25095	0,5	2,5	5,0	0,25
M. suipneumoniae NCTC 10110	1,0	5,0	10	0,5
M. hyorhinis ATCC 23234	1,0	2,5	10	0,5
M. hyorhinis ATCC 25021	0,5	2,5	5,0	0,5
M. hyosynoviae ATCC 25591	1,0	0,5	2,5	1,0
M. bovis NCTC 10131	0,025	0,025	0,05	0,05
M. bovigenitalium ATCC 14173	0,25	0,25	0,25	0,1
M. dispar NCTC 10125	0,25	1,0	2,5	0,1
M. gallisepticum S6	2,5	2,5	>10	2,5
M. pneumoniae ATCC 15492	2,5	2,5	10	5,0

	29	30	31	33
M. suipneumoniae NB12	10	5,0	10	2,5
M. suipneumoniae JF 435	>10	5,0	10	2,5
M. suipneumoniae HK(2)	>10	2,5	10	2,5
M. suipneumoniae Str. 11	10	2,5	5,0	1,0
M. suipneumoniae J2206/183[b]	>10	2,5	10	1,0
M. suipneumoniae MS 16	10	2,5	5,0	1,0
M. suipneumoniae PW/C/210	10	NG	NG	NG
M. suipneumoniae LABER	10	2,5	10	2,5
M. suipneumoniae UCD 1	>10	2,5	10	1,0
M. suipneumoniae TAM 6N	>10	5,0	10	2,5
M. suipneumoniae ATCC 25095	10	2,5	5,0	1,0
M. suipneumoniae NCTC 10110	>10	2,5	10	2,5

Tabel 1 fortsat

M. hyorhinis ATCC 23234	>10	0,5	5,0	1,0
M. hyorhinis ATCC 25021	10	0,5	5,0	1,0
M. hyosynoviae ATCC 25591	>10	1,0	10	2,5
M. bovis NCTC 10131	0,5	0,25	1,0	0,25
M. bovigenitalium ATCC 14173	1,0	0,25	5,0	0,5
M. dispar NCTC 10125	2,5	0,25	2,5	0,5
M. gallisepticum S6	>10	>10	>10	>10
M. pneumoniae ATCC 15492	>10	10	>10	10

	34	35	39	40	41
M. suipneumoniae NB12	2,5	NG	>10	>10	>10
M. suipneumoniae JF 435	2,5	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae HK(2)	2,5	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae Str. 11	1,0	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae J2206/183[b]	2,5	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae MS 16	1,0	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae PW/C/210	NG	NG	>10	>10	>10
M. suipneumoniae LABER	1,0	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae UCD 1	2,5	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae TAM 6N	2,5	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae ATCC 25095	1,0	>10	>10	>10	>10
M. suipneumoniae NCTC 10110	2,5	>10	>10	>10	>10
M. hyorhinis ATCC 23234	2,5	>10	>10	>10	>10
M. hyorhinis ATCC 25021	1,0	>10	>10	>10	>10
M. hyosynoviae ATCC 25591	5,0	>10	>10	>10	>10
M. bovis NCTC 10131	0,25	2,5	5,0	5,0	2,5
M. bovigenitalium ATCC 14173	1,0	5,0	5,0	10	5,0
M. dispar NCTC 10125	0,5	>10	>10	>10	>10
M. gallisepticum S6	>10	>10	>10	>10	>10
M. pneumoniae ATCC 15492	5,0	>10	>10	>10	>10

Tabel 2

MIC-Værdier (µg/ml) mod veterinærbakterier

Organisme	Forbindelse ifølge eksempel nr.					
	1	2*	3	4	5	6
E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>80	>80
E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>80	>80
S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>80	>80
S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>80	>80
Bord. bronchiseptica B08	80	>80	40	>80	80	80
Bord. bronchiseptica B09	20	>80	5,0	20	40	20
Past. multocida PA1	10	>80	5,0	5,0	5,0	10
Past. multocida PA2	1,25	20	0,625	5,0	2,5	1,25
Past. haemolytica PA5	80	>80	10	40	40	80
Erysipelothrix rhusiopathiae NCTC 8163	80	>80	>80	>80	80	>80
Corynebacterium pyogenes CY	80	>80	80	>80	80	>80
Staph. aureus B4 (pen. resistant)	1,25	20	0,312	5,0	1,25	1,25
Staph. aureus 152 (pen. sens)	1,25	20	0,312	5,0	0,625	1,25
Staph. aureus Oxford	1,25	20	0,312	0,625	0,625	1,25
Strep. suis (group D) SPS11	20	>80	2,5	20	10	10
Strep. uberis SPU1	0,625	5,0	0,039	0,312	0,07	0,07
Strep. dysgalactiae SPD1	0,625	10	0,312	1,25	0,312	0,625
Strep. agalactiae SPA1	1,25	20	1,25	NG	0,625	2,5
B. subtilis ATCC 6633	-	-	-	-	-	-

* Kun Z-isomeren blev undersøgt

Tabel 2 fortsat

	7	9	10	11	12
E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>40
E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>40
S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>40
S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>40
Bord. bronchiseptica B08	40	40	>80	>80	>40
Bord. bronchiseptica B09	40	40	40	40	20
Past. multocida PA1	40	20	5,0	5,0	2,5
Past. multocida PA2	20	5,0	1,25	0,625	0,156
Past. haemolytica PA5	>80	40	40	40	40
Erysipelothrix rhusiophathiae NCTC 8163	>80	80	>80	>80	>40
Corynebacterium pyogenes CY1	>80	80	>80	>80	>40
Staph. aureus B4 (pen. resistant)	5,0	1,25	5,0	5,0	2,5
Staph. aureus 152 (pen. sens)	5,0	0,625	2,5	2,5	0,625
Staph. aureus Oxford	5,0	0,625	2,5	2,5	0,625
Strep. suis (group D) SPS11	80	10	10	5,0	20
Strep. uberis SPU1	1,25	0,16	0,625	0,312	0,625
Strep. dysgalactiae SPD1	2,5	0,625	2,5	1,25	0,625
Strep. agalactiae SPA1	5,0	10	2,5	2,5	20
B. subtilis ATCC 6633	-	-	-	-	-

	13	14	15	16	17
E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>80
E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>80

Tabel 2 fortsat

	S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>80
	S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>80
	Bord. bronchiseptica B08	>80	>80	80	>80	>80
5	Bord. bronchiseptica B09	20	>80	20	40	40
	Past. multocida PA1	2,5	10	10	40	10
	Past. multocida PA2	0,312	10	<0,039	<0,039	1,25
	Past. haemolytica PA5	40	>80	80	>80	>80
10	Erysipelothrix rhusio-pathiae NCTC 8163	>80	>80	>80	80	80
	Corynebacterium pyogenes CY1	>80	>80	>80	>80	>80
	Staph. aureus B4 (pen. resistant)	1,25	10	2,5	5,0	10
15	Staph. aureus 152 (pen. sens)	1,25	10	0,625	1,25	10
	Staph. aureus Oxford	1,25	10	1,25	1,25	20
	Strep. suis (group D) SPS11	10	>80	20	20	40
20	Strep. uberis SPU1	0,312	2,5	0,625	0,312	1,25
	Strep. dysgalactiae SPD1	0,625	2,5	1,25	1,25	2,5
	Strep. agalactiae SPA1	10	>80	1,25	1,25	40
	B. subtilis ATCC 6633	-	-	-	-	-
25		18	19	20	21	22
	E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>80
	E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>80
	S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>80
30	S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>80
	Bord. bronchiseptica B08	40	>80	80	40	>80
	Bord. bronchiseptica B09	10	20	10	10	40

Tabel 2 fortsat

	Past. multocida PA1	10	-	2,5	2,5	20
	Past. multocida PA2	1,25	NG	0,312	0,625	10
	Past. haemolytica PA5	40	>80	80	20	80
	Erysipelothrix rhusio-pathiae NCTC 8163	40	>80	80	40	80
	Corynebacterium pyogenes CY1	>80	>80	>80	>80	>80
	Staph. aureus B4 (pen. resistant)	0,156	1,25	0,63	1,25	1,25
	Staph. aureus 152 (pen. sens)	0,312	1,25	0,63	0,625	1,25
	Staph. aureus Oxford	0,625	2,5	2,55	2,5	2,5
	Strep. suis (group D) SPS11	10	80	40	10	20
	Strep. uberis SPU1	<0,039	0,625	0,156	0,156	0,156
	Strep. dysgalactiae SPD1	0,156	2,5	0,625	0,625	1,25
	Strep. agalactiae SPA1	0,625	10	1,25	1,25	10
	B. subtilis ATCC 6633	-	-	10	2,5	0,625

	23	24	25	26	27
E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>80
E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>80
S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>80
S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>80
Bord. bronchiseptica B08	>80	80	>80	80	>80
Bord. bronchiseptica B09	40	40	40	20	80
Past. multocida PA1	5,0	5,0	5,0	10	20
Past. multocida PA2	2,5	2,5	2,5	5,0	5,0
Past. haemolytica PA5	80	40	80	C	C

Tabel 2 fortsat

	Erysipelothrix rhusio-pathiae NCTC 8163	>80	40	>80	>80	>80
	Corynebacterium pyogenes CY1	>80	80	>80	>80	>80
	Staph. aureus B4 (pen. resistant)	5,0	1,25	10	2,5	2,5
	Staph. aureus 152 (pen. sens)	2,5	0,625	10	2,5	10
	Staph. aureus Oxford	10	1,25	20	2,5	10
	Strep. suis (group D) SPS11	10	2,5	20	10	>80
	Strep. uberis SPU1	0,625	0,312	0,625	0,156	1,25
	Strep. dysgalactiae SPD1	1,25	0,625	1,25	0,625	2,5
	Strep. agalactiae SPA1	2,5	1,25	2,5	2,5	20
	B. subtilis ATCC 6633	1,25	0,312	2,5	0,312	2,5

		28	29	30	31	33
	E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>80
	E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>80
	S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>80
	S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>80
	Bord. bronchiseptica B08	80	>80	>80	>80	>80
	Bord. bronchiseptica B09	20	>80	>80	80	>80
	Past. multocida PA1	20	>80	2,5	-	1,3
	Past. multocida PA2	2,5	80	0,312	NG	0,625
	Past. haemolytica PA5	80	>80	10	>80	20
	Erysipelothrix rhusio-pathiae NCTC 8163	40	>80	>80	>80	>80
	Corynebacterium pyogenes CY1	>80	>80	>80	>80	>80
	Staph. aureus B4 (pen. resistant)	0,156	10	1,25	10	1,3

Tabel 2 fortsat

Staph. aureus 152 (pen. sens)	0,312	10	2,5	10	2,5
Staph. aureus Oxford	0,625	10	2,5	20	2,5
Strep. suis (group D) SPS11	10	>80	>80	>80	>80
Strep. uberis SPU1	<0,039	5,0	10	40	5,0
Strep. dysgalactiae SPD1	0,312	20	40	>80	5,0
Strep. agalactiae SPA1	1,25	40	40	-	10
B. subtilis ATCC 6633	0,07	-	-	-	-

	34	35	39	40	41
E. coli NCTC 10418	>80	>80	>80	>80	>80
E. coli E1	>80	>80	>80	>80	>80
S. dublin S7	>80	>80	>80	>80	>80
S. typhimurium S18	>80	>80	>80	>80	>80
Bord. bronchiseptica B08	>80	>80	>80	>80	>80
Bord. bronchiseptica B09	40	>80	>80	>80	>80
Past. multocida PA1	-	80	80	80	40
Past. multocida PA2	NG	NG	40	80	20
Past. haemolytica PA5	>80	>80	80	>80	>80
Erysipelothrix rhusio-pathiae NCTC 8163	>80	>80	>80	>80	>80
Corynebacterium pyogenes CY1	>80	>80	>80	80	40
Staph. aureus B4 (pen. resistant)	2,5	>80	>80	80	40
Staph. aureus 152 (pen. sens)	2,5	>80	>80	80	40
Staph. aureus Oxford	5,0	>80	>80	80	40
Strep. suis (group D) SPS11	80	>80	>80	>80	>80

Tabel 2 fortsat

Strep. uberis SPU1	5,0	80	>80	40	10
Strep. dysgalactiae SPD1	10	>80	>80	>80	20
Strep. agalactiae SPA1	40	>80	NG	>80	40
B. subtilis ATCC 6633	-	>80	-	-	-

Tabel 3

MIC-Værdier (µg/ml) mod humanbakterier

Organisme	Forbindelse ifølge eksempel nr.						
	1	2*	3	4	5	9	10
E. coli NCTC 10418	>100	>50	>100	>100	>50	>100	>128
E. coli ESS	10	25	0,5	2,5	1,2	5,0	8,0
P. mirabilis 889	>100	>50	50	>100	>50	>100	>128
K. aerogenes A	>100	>50	>100	>100	>50	>100	>128
Ps. aeruginosa NCTC 10662	>100	>50	>100	>100	>50	>100	>128
Pasteurella multocida 1633	10	>50	0,5	25	5,0	5,0	8,0
Haemophilus influenzae Q1	1,0	12,5	0,1	2,5	1,2	5,0	1,0
Haemophilus influenzae Wy21	1,0	12,5	0,1	2,5	1,2	50	2,0
Neisseria catarrhalis 1502	10	>50	0,5	10	5,0	10	8,0
Bacillus subtilis 6633	2,5	25	0,5	5,0	1,2	1,0	2,0
Corynebacterium xerosis 9755	>100	>50	>100	>100	>50	>100	>128
Sarcina lutea 8340	≥100	>50	>100	>100	>50	>100	>128

Tabel 3 fortsat

Staph. aureus Oxford	5,0	25	0,2	2,5	1,2	2,5	8,0
Staph. aureus Russell	5,0	>50	5,0	5,0	5,0	5,0	8,0
Staph. aureus W2827	5,0	>50	1,0	5,0	5,0	5,0	8,0
Strep. faecalis I	≥100	>50	50	>100	50	>100	>128
Strep. pyogenes R80/421-A	1,0	>50	0,5	5,0	-	10	8,0
Strep. agalactiae 2788-B	5,0	>50	0,5	5,0	2,5	10	8,0
Strep. spp. 64/848-C	2,5	>50	0,5	5,0	-	5,0	4,0
Strep. pneumoniae CN33	2,5	>50	0,5	5,0	2,5	10	8,0

* Kun Z-isomeren blev undersøgt

	6	7	11	12	13	14
E. coli NCTC 10418	>128	>100	>128	>16	>128	>128
E. coli ESS	16	0,5	128	>16	2,0	32
P. mirabilis 889	>128	>100	>128	>16	>128	>128
K. aerogenes A	>128	>100	>128	>16	>128	>128
Ps. aeruginosa NCTC 10662	>128	>100	>128	>16	>128	>128
Pasteurella multocida 1633	16	2,5	8,0	4,0	2,0	16
Haemophilus influenzae Q1	2,0	0,5	2,0	1,0	0,5	2,0
Haemophilus influenzae Wy21	2,0	1,0	4,0	2,0	1,0	2,0
Neisseria catarrhalis 1502	4,0	5,0	8,0	16	4,0	16

Tabel 3 fortsat

	Bacillus subtilis 6633	2,0	2,5	4,0	4,0	1,0	4,0
	Corynebacterium xerosis 9755	>128	>100	>128	>16	64	>128
	Sarcina lutea 8340	>128	>100	>128	>16	128	>128
	Staph. aureus Oxford	8,0	5,0	16	8,0	4,0	16
	Staph. aureus Russell	16	25	16	8,0	4,0	16
	Staph. aureus W2827	16	25	16	8,0	4,0	16
	Strep. faecalis I	>128	>100	>128	>16	>128	>128
	Strep. pyogenes R80/421-A	4,0	25	4,0	16	4,0	32
	Strep. agalactiae 2788-B	4,0	25	4,0	16	2,0	32
	Strep. spp. 64/848-C	-	10	2,0	4,0	1,0	-
	Strep. pneumoniae CN33	4,0	25	4,0	16	4,0	32

	15	16	17	18	19	20
E. coli NCTC 10418	>128	>64	>64	>128	>128	>128
E. coli ESS	16	32	16	8,0	16	4,0
P. mirabilis 889	>128	>64	>64	>128	>128	>128
K. aerogenes A	>128	>64	>64	>128	>128	>128
Ps. aeruginosa NCTC 10662	>128	>64	>64	>128	>128	>128
Pasteurella multocida 1633	32	16	8,0	16	32	4,0

Tabel 3 fortsat

Haemophilus influenzae Q1	4,0	2,0	NG	NG	C	C
Haemophilus influenzae Wy21	4,0	2,0	2,0	4,0	4,0	0,5
Neisseria catarrhalis 1502	4,0	8,0	8,0	4,0	C	C
Bacillus subtilis 6633	2,0	1,0	32	1,0	4,0	0,5
Corynebacterium xerosis 9755	>128	>64	>64	>128	128	>128
Sarcina lutea 8340	>128	>64	NG	NG	128	>128
Staph. aureus Oxford	2,0	4,0	32	2,0	4,0	4,0
Staph. aureus Russell	8,0	4,0	>64	8,0	4,0	4,0
Staph. aureus W2827	8,0	4,0	>64	8,0	4,0	4,0
Strep. faecalis I	>128	>64	>64	>128	>128	>128
Strep. pyogenes R80/421-A	8,0	4,0	4,0	2,0	2,0	0,25
Strep. agalactiae 2788-B	8,0	4,0	32	8,0	16	2,0
Strep. spp. 64/848-C	-	-	32	4,0	16	2,0
Strep. pneumoniae CN33	8,0	4,0	64	4,0	NG	NG

	21	22	23	24	25	26
E. coli NCTC 10418	>128	>128	>64	>128	>128	>128
E. coli ESS	4,0	64	4,0	4,0	4,0	8,0
P. mirabilis 889	>128	>128	>64	>64	>128	>128

Tabel 3 fortsat

K. aerogenes A	>128	>128	>64	>64	>128	>128
Ps. aeruginosa NCTC 10662	>128	>128	>64	>64	>128	>128
Pasteurella multocida 1633	8,0	32	2,0	16	16	16
Haemophilus influenzae Q1	C	C	C	C	C	C
Haemophilus influenzae Wy21	2,0	4,0	1,0	4,0	2,0	0,25
Neisseria catarrhalis 1502	C	C	C	C	C	C
Bacillus subtilis 6633	1,0	4,0	2,0	4,0	2,0	0,25
Corynebacterium xerosis 9755	>128	>128	>128	>128	128	>128
Sarcina lutea 8340	>128	>128	>128	>128	128	>128
Staph. aureus Oxford	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Staph. aureus Russell	4,0	16	16	4,0	32	4,0
Staph. aureus W2827	4,0	16	16	4,0	32	4,0
Strep. faecalis I	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Strep. pyogenes R80/421-A	1,0	8,0	0,5	2,0	2,0	1,0
Strep. agalactiae 2788-B	4,0	16	2,0	2,0	2,0	2,0
Strep. spp. 64/848-C	4,0	16	2,0	4,0	4,0	2,0
Strep. pneumoniae CN33	NG	NG	NG	NG	NG	NG
	27	29	30	31	33	34

Tabel 3 fortsat

E. coli NCTC 10418	>64	>100	>128	>128	>128	>128
E. coli ESS	16	>100	8,0	64	8,0	16
P. mirabilis 889	>64	>100	>128	>128	>128	>128
K. aerogenes A	>64	>100	>128	>128	>128	>128
Ps. aeruginosa NCTC 10662	>64	>100	>128	>128	>128	>128
Pasteurella multocida 1633	32	>100	8,0	64	2,0	64

Tabel 3 fortsat

Haemophilus influenzae Q1	C	50	NG	NG	NG	NG
Haemophilus influenzae Wy21	2,0	50	<0,06	16	0,25	2,0
Neisseria catarrhalis 1502	C	50	8,0	8,0	4,0	4,0
Bacillus subtilis 6633	4,0	50	8,0	64	1,0	4,0
Corynebacterium xerosis 9755	>64	>100	>128	>128	>128	>128
Sarcina lutea 8340	>64	>100	NG	NG	NG	NG
Staph. aureus Oxford	8,0	25	8,0	64	8,0	8,0
Staph. aureus Russell	16	100	16	128	8,0	16
Staph. aureus W2827	16	50	16	128	8,0	16
Strep. faecalis I	>64	>100	>128	>128	>128	>128
Strep. pyogenes R80/421-A	4,0	50	32	128	8,0	8,0
Strep. agalactiae 2788-B	16	50	128	>128	64	64
Strep. spp. 64/848-C	16	25	>128	>128	32	64

Tabel 3 fortsat

Strep. pneumoniae CN33	NG	50	128	>128	32	64
			35	39	40	41
E. coli NCTC 10418			>128	>100	>100	>100
E. coli ESS			128	>100	100	50
P. mirabilis 889			>128	>100	>100	>100
K. aerogenes A			>128	>100	>100	>100
Ps. aeruginosa NCTC 10662			>128	>100	>100	>100
Pasteurella multocida 1633			>128	50	100	25
Haemophilus influenzae Q1			C	5	50	10
Haemophilus influenzae Wy21			128	2,5	50	25
Neisseria catarrhalis 1502			C	25	50	25
Bacillus subtilis 6633			>128	>100	100	100
Corynebacterium xerosis 9755			>128	>100	>100	>100
Sarcina lutea 8340			>128	>100	>100	>100
Staph. aureus Oxford			>128	100	100	100
Staph. aureus Russell			>128	>100	100	>100
Staph. aureus W2827			>128	>100	>100	>100
Strep. faecalis I			>128	>100	>100	>100
Strep. pyogenes R80/421-A			>128	-	-	>100
Strep. agalactiae 2788-B			>128	>100	>100	>100
Strep. spp. 64/848-C			>128	-	-	100
Strep. pneumoniae CN33			NG	100	>100	>100

SAMMENLIGNINGSDATA

Repræsentanter for de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev med hensyn til MIC-værdier over for humanbakterier, veterinærbakterier og mycoplasma sammenlignet med repræsentanter for de fra europæisk patentskrift nr. EP 0001914 B1 kendte forbindelser. Forsøgene blev udført på samme måde som beskrevet ovenfor, og resultaterne er vist i tabel 4 nedenfor.

TABEL 4

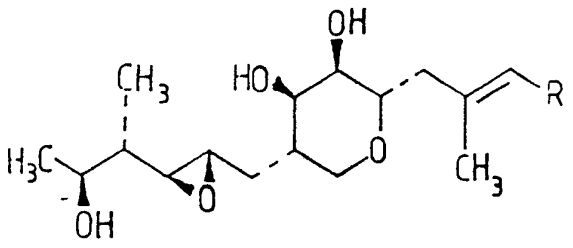
EP 0001914

MIC-værdier (µg/liter)	Forbindelse fra eks. nr. 1	2	3	4	5	Forbindelse fra eks. nr. 1	2	3	4	5
Humanbakterier										
Haemophilus influenzae Q1	5,0	0,20	1,2	2,5	0,05	1,0	12,5	0,10	2,5	1,2
Staph. aureus Oxford	50	2,5	25	5,0	25	5,0	25	0,20	2,5	1,2
Staph. Russell	100	25	125	25	50	5,0	>50	5,0	5,0	5,0
Strep.Pneumoniae CN33	100	25	25	50	1	2,5	>50	0,50	5,0	2,5
Veterinærbakterier										
Strep. dysgalactiae SPD1	20	-	1,3	20	0,7	0,63	10	0,31	1,3	0,63
Strep. ubens SPU1	20	-	5,0	20	0,35	0,63	5,0	0,04	0,31	0,07
Mycoplasma										
M. hyopneumoniae J2206/1836	7,8	<0,5	7,8	>10	2,5	1,0	10	0,25	1,0	0,1
M. Dispar NCTC 10125	1,9	<0,5	<0,5	2,5	0,16	0,10	2,5	0,05	0,25	0,03

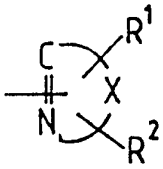
Det kan af resultaterne ses, at de kendte forbindelser generelt set er mindre aktive (dvs. højere MIC-værdier) end de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser og i visse tilfælde med flere størrelsesordener.

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I



I

hvor R betegner en gruppe 

hvor R^1 og R^2 har samme eller forskellig betydning og hver er valgt fra gruppen bestående af

a) hydrogen;

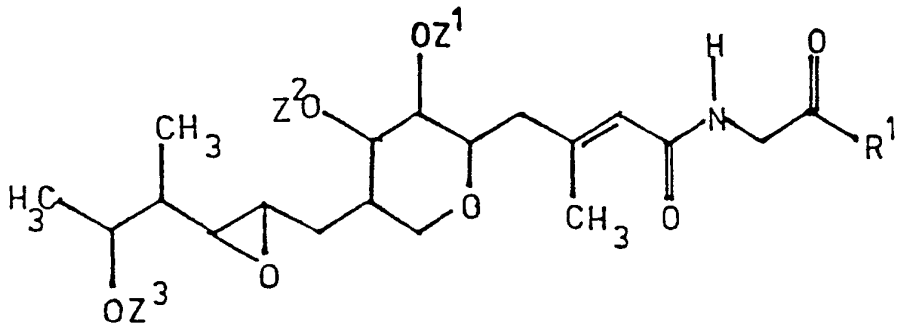
b) phenyl eller en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring indeholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, som hver kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, C_{1-6}-alkoxy, hydroxy, carboxy, C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- eller di-(C_{1-6})alkylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- og di-(C_{1-6})sulfamoyl, cyano, nitro, amino, mono- og di-(C_{1-6})alkylamino, C_{1-6}-acylamino, ureido, C_{1-6}-alkoxycarbonylamino, 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, C_{1-6}-alkylthio, C_{1-6}-alkanoyl, C_{1-6}-alkansulfinyl og C_{1-6}-alkansulfonyl,

c) C_{1-20}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl eller C_{2-8}-alkynyl, der hver kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, carboxy, C_{1-6}-alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- eller di-(C_{1-6})alkylcarbamoyl, sulfamoyl, amino, mono- eller di(C_{1-6})alkylamino, C_{1-6}-acylamino, ureido, C_{1-6}-alkoxycarbonylamino, 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, phenyl, en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring indeholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, hydroxy, C_{1-6}-alkoxy, oxo, 2-thenoyl, C_{1-6}-alkylthio, C_{1-6}-alkansulfinyl, C_{1-6}-alkansulfonyl, hydroxyimino, hydrazono, benzohydroximoyl og 2-thiophencarbohydroximoyl og,

d) C_{3-7}-cycloalkyl,

X betegner en divalent gruppe -Y-C=C-, og
Y betegner oxygen eller svovl,
k e n d e t e g n e t ved, at

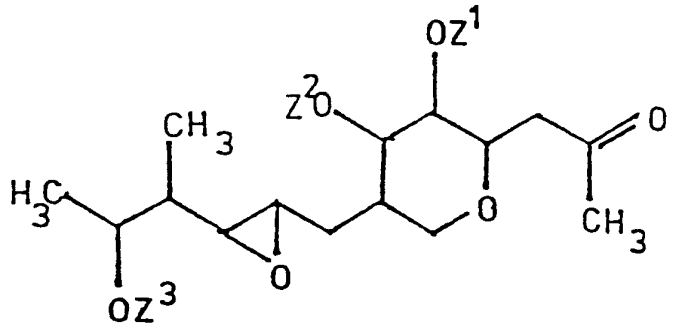
a) en forbindelse med den almene formel II



II

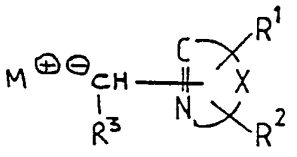
hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning; og Z^1, Z^2 og Z^3 har samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller en hydroxybeskyttelsesgruppe, cycliseres til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor R betegner eventuelt substitueret oxazolyl, eller

b) en forbindelse med den almene formel III



III

hvor Z^1, Z^2 og Z^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en forbindelse med den almene formel IV



IV

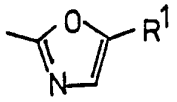
hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, M^+ betegner en metalkation, og R^3 betegner en anionstabiliserende gruppe, som spontant elimineres med en β-hydroxygruppe til dannelse af en olefin, og, om nødvendigt, eventuelle hydroxybeskyttelsesgrupper fjernes og, om ønsket, en forbindelse med formlen I omdannes til en anden forbindelse med formlen I.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen II behandles med et chlorerende middel i nærværelse af en tertiær amin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen II behandles med triphenylphosphin og carbontetrachlorid i nærværelse af triethylamin og et inert opløsningsmiddel.

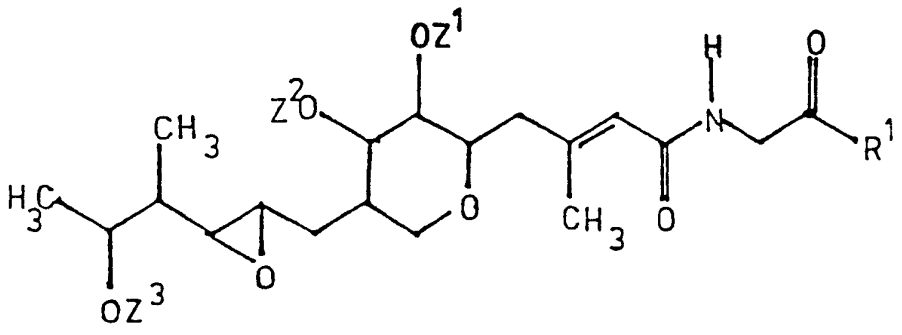
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at R betegner substitueret eller usubstitueret oxazolyl.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at R betegner gruppen



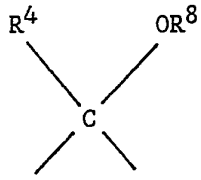
hvor R^1 har den i krav 1 angivne betydning.

6. Forbindelser til brug ved fremgangsmåden ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel II



II

hvor R^1 har den i krav 1 anførte betydning, og Z^1, Z^2 og Z^3 har samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller en gruppe $-SiL_3$, hvor hvert symbol L uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl eller aralkyl, eller Z^1 og Z^2 tilsammen danner en gruppe



hvor R^4 betegner hydrogen eller C_{1-6}-alkyl, og R^8 betegner C_{1-6}-alkyl.