



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196417
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 498/04

(22) Přihlášeno 14 02 78
(21) (PV 960-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 02 77
(15813) Japonsko

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)
Autor vynálezu

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

(73)
Majitel patentu

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

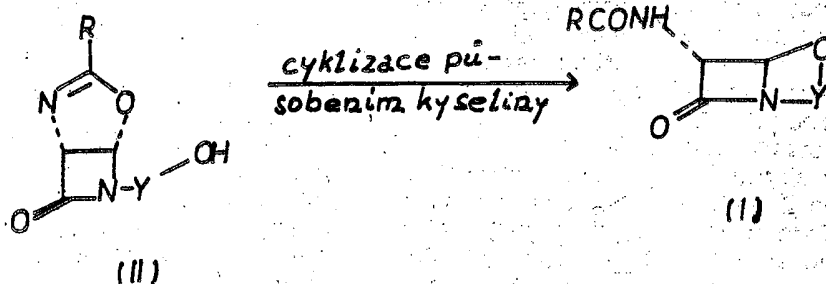
(54) Způsob výroby 1-oxadethiacefaloderivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby mezipro-
duktů níže uvedeného obecného vzorce I,
vhodných pro syntézu antibakteriálně účin-
ného 1-oxadethiacefalosporinu. Sloučeniny

2

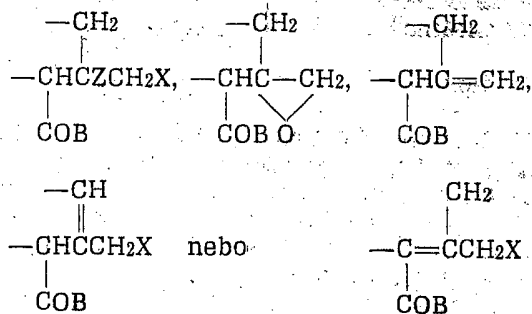
obecného vzorce I se připravují z odpovída-
jícího 1-oxazolinoazetidinu obecného vzorce
II cyklizací působením kyseliny, ve smyslu
následujícího reakčního schématu:



Ve vzorcích uvedených v tomto schéma-
tu

R znamená atom vodíku, alkylovou sku-
pinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou sku-
pinu, popřípadě substituovanou nitroskupí-
nou, kyanoskupinou, atomem halogenu ne-
bo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlí-
ku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy
uhlíku v alkylové části nebo fenoxyalkylo-
vou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alky-
lové části,

Y představuje dvojbazný zbytek vzorce



kde

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

X představuje atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě halogensubstituovanou alkanoyloxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, toluensulfonyloxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1-methyltetrazol-5-ylthioskupinu a

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

Chráněnou karboxylovou skupinou ve významu seskupení COB může obecně být libovolná chránicí skupina obvykle používaná v chemii β -laktamových sloučenin, stálá za reakčních podmínek při práci způsobem podle vynálezu. Karboxylová skupina obsažená v seskupení COB může být obecně chráněna ve formě například esteru [jako alkylesteru (například methylesteru, ethylesteru či terc.butylesteru), aralkylesteru (například benzylesteru, difenylmethylesteru či tritylesteru), arylesteru (například fenylesteru či indanylesteru) nebo esteru obsahujícího organokovové seskupení (například trimethylsilylesteru, ethoxydimethylsilylesteru či trimethylstannylesteru)], amidu (například N-methylamidu či diisopropylhydrazidu), anhydridu, halogenidu či soli. Zmíněná chránicí skupina může být popřípadě substituována elektrony přitahujícími nebo elektrony poskytujícími substituentem, jako halogenem, hydroxyskupinou, acyloxyskupinou, alkoxyskupinou, oxoskupinou, acylaminoskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou či alkylovou skupinou a arylové části těchto chránicích skupin zahrnují i heteroaromatické cyklické skupiny. Chránicí skupina se obvykle po reakci odštěpuje a její struktura se tedy může dalekosáhle měnit bez jakéhokoli ovlivnění výsledného produktu. Výhodnou chránicí skupinou je esterové seskupení.

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

Provedení reakce

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat z odpovídajících oxazolinoazetidínů obecného vzorce II působením kyseliny. Jako typické příklady použitelných kyselin lze uvést minerální kyseliny (například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou či kyselinu fosforečnou), sulfonové kyseliny a silné karboxylové kyseliny (například kyselinu methansulfonovou, kyselinu toluensulfonovou, kyselinu trifluorme-

thansulfonovou či kyselinu trifluoroctovou), Lewisovy kyseliny (například bortrifluorid, chlorid zinečnatý, chlorid ciničitý, bromid ciničitý, chlorid antimonitý či chlorid titanitý) a podobné kyseliny.

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

Reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle. Mezi typická použitelná inertní rozpouštědla náleží uhlovodíky (například hexan, cyklohexan, benzen či toluen), halogenované uhlovodíky (například dichlormethan, chloroform, dichlorethan, tetrachlormethan či chlorbenzen) ethery (například diethylether, isobutylether, dioxan či tetrahydrofuran), estery (například ethylacetát, butylacetát či methylbenzoát), ketony (například aceton, methylethylketon či cyklohexanon), sulfoxidy (například dimethylsulfoxid), nitrily (například acetonitril či benzonitril) a podobná rozpouštědla, jakož i jejich směsi. Rozpouštědla obsahující hydroxylovou skupinu reagují s výchozím materiálem obecného vzorce II za vzniku vedlejších produktů, i tato rozpouštědla však lze použít za řízení reakčních podmínek. Typickými příklady takovýchto rozpouštědel obsahujících hydroxylové skupiny jsou voda, alkoholy (například methanol, ethanol, terc.butanol či benzylalkohol), kyseliny (například kyselina mravenčí, kyselina octová či kyselina propionová) a jejich směsi.

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

Případ od případu může během reakce podle vynálezu dojít k migraci dvojné vazby, zavedení nukleofilu, eliminaci nebo podobným vedlejším reakcím, tyto reakce je však možno používat úmyslně a spadají proto do rozsahu vynálezu.

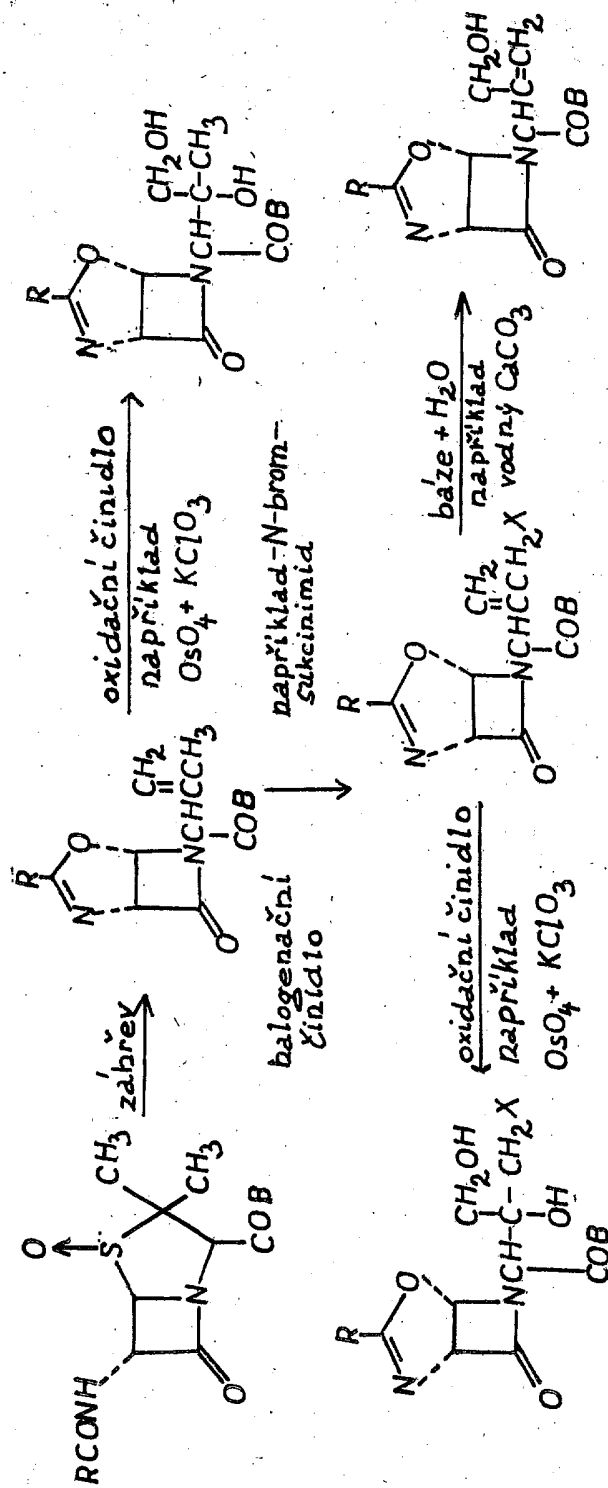
Jako typický příklad provedení reakce podle vynálezu je možno uvést následující postup (díly hmotnostní):

1 díl oxazolinoazetidínu obecného vzorce II se rozpustí ve směsi 5 až 10 dílů halogenovaného chlorovodíku (například chloroformu či dichlormethanu) a 0 až 10 dílů rozpouštědla etherového typu (například etheru či dioxanu), smíšeného s 0,005 až 5 molekulovými kyselinami (například bortrifluoridetherátu, toluensulfonové kyseliny, síranu měďnatého, chloridu zinečnatého či chloridu ciničitého) a roztok se nechá 0,5 až 10 hodin reagovat při teplotě 10 až 60°C ,

čímž se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I ve výtěžku cca 50 až 95 %.

Zmíněné výchozí látky se připravují z 1-

-oxidů 6-epipenicilinů, a to například podle následujícího reakčního schématu, v němž R, —COB a X mají shora uvedený význam:



Izolace a čištění produktů

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

Použití produktů

Sloučeniny obecného vzorce I je možno použít jako výchozí látky pro přípravu například známých antibakteriálně účinných 1-dethia-1-oxacefalosporinů [viz zveřejněné japonské přihlášky vynálezu č. 49-133 594 a 51-149 295] ve vysokém výtěžku, a to zavedením nebo migrací dvojné vazby do polohy 3, a regenerací chráněné karboxylové skupiny ve významu seskupení —COB, popřípadě po zavedení z hlediska antibiotické účinnosti vhodného zbytku X na methylenovou vazbu v poloze 3 1-dethia-1-oxacefemového jádra, jak již bylo řečeno výše. Tuto dvojnou vazbu a zbytky ve významu symbolů R, COB a X je možno nahrazovat z hlediska antibakteriální účinnosti vhodnými seskupeními pochopitelně ještě před vytvořením žádaného systému.

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

Výhody tohoto postupu oproti známému stavu techniky

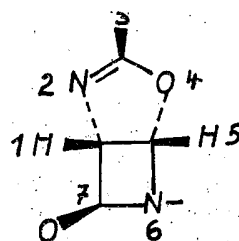
Známary způsob přípravy 1-dethia-1-oxacefalosporinů vychází z penicilinů [viz zveřejněnou japonskou přihlášku vynálezu č. 51-149 295], jejichž thiazolidinový kruh se štěpí za vzniku volného azetidionthiolu a opětovným navázáním nových pětiuhlíkových alkoholových zbytků se vytvoří bicyklický azetidinoxazin. Další totálně syntetický postup [viz zveřejněnou japonskou přihlášku vynálezu č. 49-133 594] vyžaduje těžko kontrolovatelnou intermolekulární cyklizaci vedoucí ke vzniku dihydrooxazinového kruhu. Při práci způsobem podle vynálezu se z výchozích penicilinů neodpojuje žádný uhlík, což vede k hladší intramolekulární cyklizaci a ke vzniku menšího množství vedlejších produktů, důsledkem čehož je pak vyšší výtěžek.

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

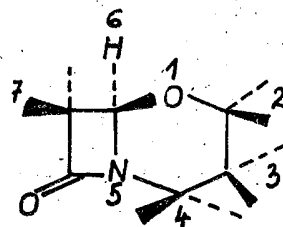
Výsledkem těchto stereospecifických reakcí probíhajících s vysokým výtěžkem je vznik produktů, které po jednoduchém a i v průmyslovém měřítku proveditelném čištění lze snadno krystalovat.

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

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



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



1-dethia-1-oxacefam

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

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

Stereochemie seskupení —COB v jednotlivých vzorcích je obvykle stejná jako u penicilinů, tzn. že jde o konfiguraci R v případě možnosti existence isomerů, není však omezena pouze na tuto konfiguraci.

Experimentální chyby u IČ spekter se pohybují v rozmezí ± 10 cm⁻¹, u NMR spekter pak v rozmezí $\pm 0,2$ ppm.

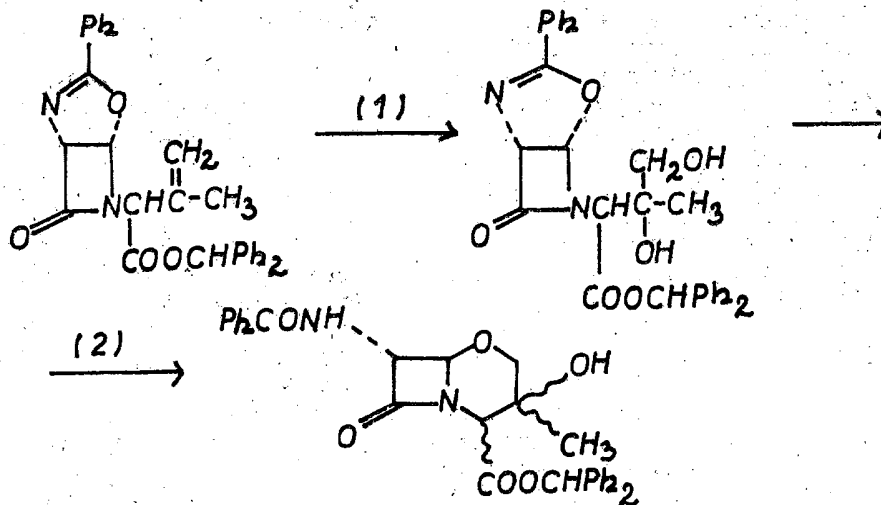
Teploty tání nejsou korigovány.

K sušení roztoků se používá bezvodý síran sodný.

Fyzikální konstanty produktů jsou shrnuty v tabulce II.

Příklady 1 až 32

Oxazolínazetidin obecného vzorce II se rozpustí v rozpouštědle a za podmínek uvedených níže v tabulce I poskytne působení



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

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$
 = 3500 (široký pás),
 1770 (široký pár),
 1742, 1636 cm^{-1} .

(2) K roztoku 10,88 g produktu připraveného výše v odstavci (1) ve 300 ml etheru se přidá 0,075 ml bortrifluoridetherátu,

ním kyseliny žádaný 1-dethia-1-oxacefamderivát obecného vzorce I.

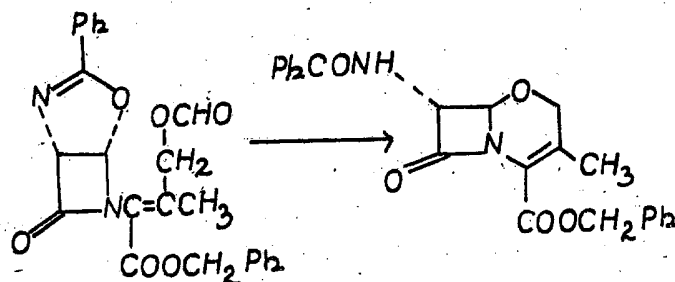
Jednotlivé detaily cyklizační reakce jsou popsány dále na příkladu reakce č. 13 z tabulky I:

směs se 3,5 hodiny míchá při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře, pak se vylije do studeného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a odpaří se. Zbytek se vymyje směsí dichlormethanu a etheru, čímž se získá 15 g směsi isomerů difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -methyl-3 ξ -hydroxy-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu, lišícího se konfigurací v poloze 3.

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

Tato směs se chromatografuje na sloupci silikagelu deaktivovaného 10% vody. Produkt vymytý směsí benzenu a ethylacetátu (4:1) se překrystaluje ze směsi acetonu a etheru a pak ze směsi acetonu a dichlormethanu, čímž se získají dva oddělené stereo-isomery.

Příklad 33



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

(b) Obdobným postupem jako výše, pouze s tím rozdílem, že se namísto bortrifluoridu použije 5 μl trifluormethansulfonové kyseliny a směs se míchá 130 minut za chlazení ledem, nebo 0,5 ml 0,38 N chlorovodíku v methanolu a směs se míchá 3 hodiny, je možno připravit tentýž produkt o teplotě tání 208 až 212 $^{\circ}\text{C}$ ve výtěžku 14 mg (27,5 procent) resp. 5 mg (7 %).

A. Migrace dvojně vazby

Příklad A — 1

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

Příklad A — 2

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

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

Příklad A — 3

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

benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4-karboxylové kyselině, 7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-karboxylové kyselině a výchozímu materiálu.

B. Odštěpení chránicí skupiny karboxylové funkce

Příklad B — 1

K roztoku 960 mg difenylmethyl-7 β -benzamido-7 α -methoxy-3 α -methyl-3 β -acetoxyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 4 ml anisolu se při teplotě 0°C přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny, výsledná směs se 15 minut míchá a pak se odpaří za sníženého tlaku. Za použití směsi etheru a n-hexanu se zbytek převede na pevnou látku, čímž se získá 470 mg (výtěžek 70 %) 7 β -benzamido-7 α -methoxy-3 α -methyl-3 β -acetoxyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého prášku tajícího za rozkladu při 203 až 208 $^{\circ}\text{C}$.

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

7 β -benzamido-7 α -methoxy-3 α -hydroxy-3 β -methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylová kyselina tající za rozkladu při 100 až 105 $^{\circ}\text{C}$,

7 α -benzamido-7 α -methoxy-3 α -trifluoroacetoxyl-3 β -methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylová kyselina o teplotě tání 108 až 113 $^{\circ}\text{C}$,

7 β -benzamido-7 α -methoxy-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 195 až 198 $^{\circ}\text{C}$:

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$

3250, 1766, 1742,
1642 cm^{-1} , a

7 α -benzamido-3 ξ -chlor-3 ξ -chlormethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylová kyselina tající za rozkladu při 118 až 122 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad B — 2

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

nická vrstva se promyje vodou a po vysušení se odpaří. Získá se 623 mg 7 α -benzamido-3-exomethylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylové kyseliny.

Analogickým způsobem se 1,8 g difenylmethyl-7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4 α -karboxylátu ve 25 ml dichlormethanu 30 minut solvolyzuje při teplotě -10°C 5,8 ml anisolu, 1,026 g chloridu hlinitého a 36 ml nitromethanu, čímž se získá 935 mg (výtěžek 72,6 %) 7 α -benzamido-3-methyl-1-dethia-1-oxa-2-cefem-4 α -karboxylové kyseliny.

C. Chránění aminoskupiny a odstranění chránicí skupiny

Příklad C — 1

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

Příklad C — 2

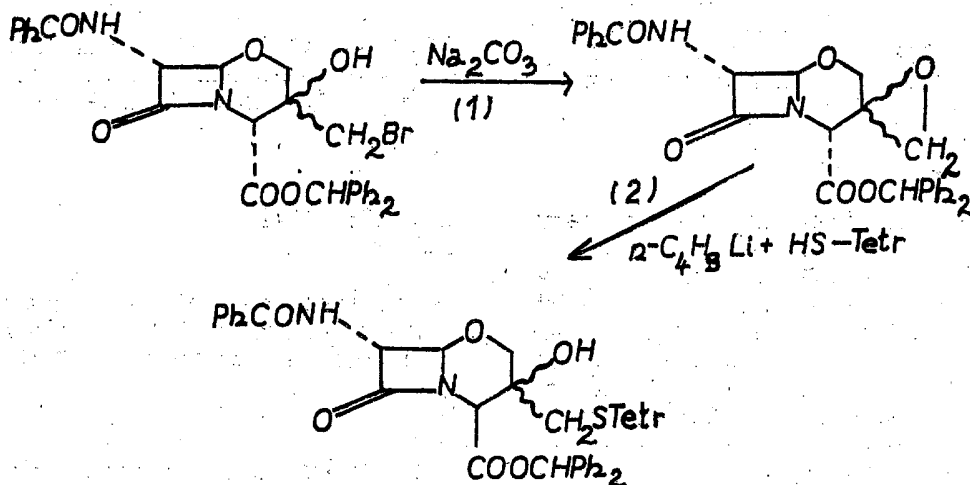
K roztoku 94 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 4 ml dichlormethanu se v dusíkové atmosféře při teplotě -40°C přidá 32 μl pyridinu a 1,08 ml 0,37 M roztoku chloridu fosforečného v dichlormethanu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, 1 hodinu se míchá, pak se znovu ochladí na -40°C , smísí se s 8 ml methanolu, ohřeje se na 0°C , smísí se s 0,8 ml vody a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu, roztok se promyje vodou, načež se extrahuje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou. Spojené extrakty a kapaliny z promývání se převrství ethylacetátem, pH se upraví na hodnotu 7,0 a provede se extrakce ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a po vysušení se odpaří. Získá se 29 mg (výtěžek 40 %) difenylmethyl-7 α -amino-3-methylen-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu.

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

3000, 1770 (rameno),
1760, 1740 cm^{-1} .

D. Výměna a transformace symbolů X a Z

Příklad D — 1



V tomto schématu mají symboly Ph a -STetr níže uvedený význam.

(1) K roztoku 108 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 β -hydroxy-3 β -brommethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu v 5 ml acetonu obsahujícího 10 % vody se přidá 50 mg uhlčitanu draselného, směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zředí roztokem chloridu sodného a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek

o hmotnosti 90 mg poskytne po vyčištění chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v rozpouštědlovém systému benzen-ethylacetát (2:1) 40 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3,3-epoxymethano-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu (isomer A).

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

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

Příklad D — 2

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

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

(3) K roztoku 52 mg difenylmethyl-7 β -benzamido-7 α -methoxy-3 α -hydroxy-3 β -me-

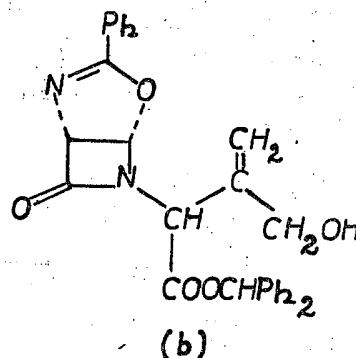
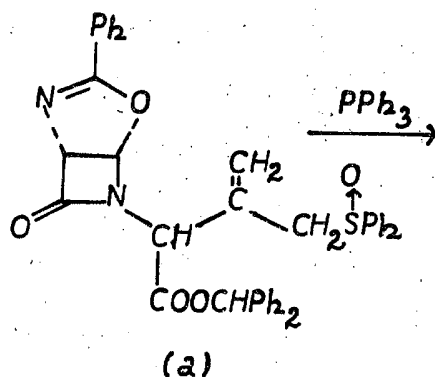
thyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu v 1 mililitru dioxanu se v dusíkové atmosféře za chlazení ledem přidá 0,1 ml anhydridu trifluoroctové kyseliny, směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě místnosti, pak se smísí s 0,3 ml vody, 30 minut se míchá, zředí se vodou s ledem a extrahuje se ethylacetátem.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

(5) Roztok 112 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -hydroxy-3 ξ -hydroxymethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve směsi 0,5 mililitru pyridinu a 0,3 ml acetanhydridu se nechá přes noc stát při teplotě 0 °C, pak se reakční směs zahustí ve vakuu, vylíje se do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a zahustí se. Získá se 54 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -hydroxy-3 ξ -acetoxy-methyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve formě krystalů tajících při 118 až 120 °C.

(6) K roztoku 350 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -hydroxy-3 ξ -hydroxymethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu ve 3 ml dichlormethanu se přidá 0,078 ml pyridinu a 0,075 ml methansulfonylchloridu, směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 370 mg zbytku, který po chromatografii na silikagelu poskytne 145 mg difenylmethyl-7 α -benzamido-3 ξ -hydroxy-3 ξ -methansulfonyloxymethyl-1-dethia-1-oxacefam-4 α -karboxylátu.

Následující referenční příklady popisují přípravu výchozích látek.

Příprava 1



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

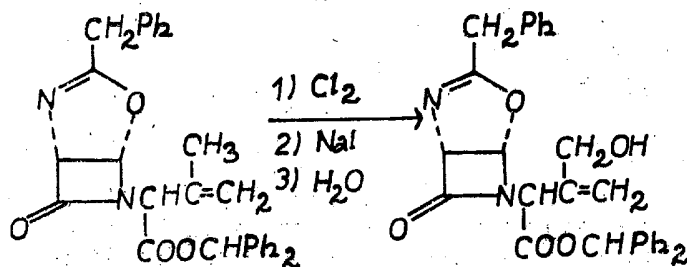
IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$

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

NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{CDCl}_3}$

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

Příprava 2



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

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

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

teplotě tání 40 až 55 °C.

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

V těchto tabulkách mají jednotlivé zkratky a symboly následující významy:

- Ph = fenyl
- STetr = 1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl
- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-p}$ = p-nitrofenyl
- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$ = p-tolyl
- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN-p}$ = p-kyanfenyl
- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-p}$ = p-chlorfenyl
- Bu-t = terc.butyl
- OAc = acetoxy

dvojitá čára mezi X a Z (=) = CH_2X a Z společně představují methylenovou skupinu

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

$=\text{CH}_2$ = hmotnost výchozího 3-exomethylenlenderivátu

Hm = hmotnost výchozího materiálu

EtOAc = ethylacetát

THF = tetrahydrofuran

DMF = N,N-dimethylformamid

c- H_2SO_4 = koncentrovaná kyselina sírová

Et_2O = diethylether

t-BuOCl = terc.butylhydropochlorid

eq = ekvivalent

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

$(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ = piperidin

tepl = reakční teplota

tm = teplota místnosti

reflux = var pod zpětným chladičem

h = hodina

čas = reakční doba

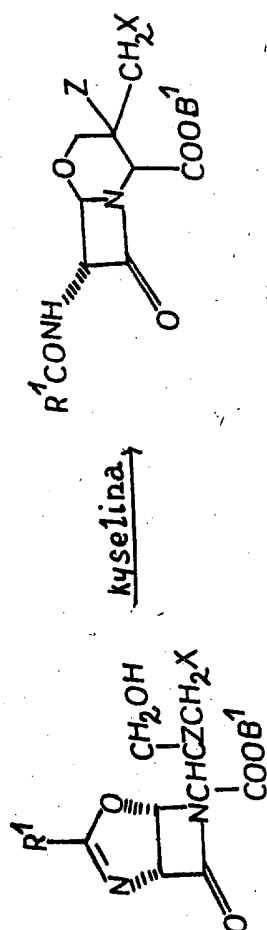
$h\nu$ = mírné ozařování
 Δ^2 nebo Δ^3 u symbolu Z = namísto odštěpující se skupiny v poloze 3 je přítomna dvojná vazba v poloze 2(3) nebo 3(4).

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

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
š = široký signál
m = multiplet

Tabulka I

Cyklizace



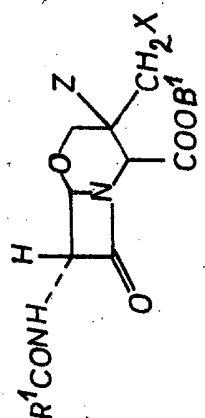
Č.	R^1	B^1	X	Z	Hm (mg)	Rozpouštědlo (ml)	Kyselina (μ l)	Teplota ($^{\circ}C$)	Čas (h)	Výtěžek mg	Poznámka
1.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	EtOAc(2,3)	CF ₃ SO ₃ H(0,35)	tm	7/4	—	≈ 80
2.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	EtOAc(2,4)	CH ₃ SO ₃ H(0,35)	tm	2	—	≈ 10
3.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	THF(4)	c-H ₂ SO ₄ (0,5)	tm	1	—	≈ 70
4.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	C ₆ H ₆ (4)	c-H ₂ SO ₄ (0,05)	tm	1	—	30
5.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	CH ₂ Cl ₂ (2)	SiO ₂ (100 mg) HClO ₄ (2)	tm	3	—	70
6.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	CH ₂ Cl ₂ (2)	Amberlyst 15	tm	1	—	60
7.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	50	THF(2)	SiO ₂ (100 mg) H ₃ PO ₄ (2)	tm	15	—	70
8.	—Ph	—CHPh ₂	—	—	37	CH ₂ Cl ₂ (1)	BF ₃ Et ₂ O(4)	tm	2	13	35
9.	—Ph	—CHPh ₂	—O—	—	95	CH ₂ Cl ₂ (1)	BF ₃ Et ₂ O(10)	tm	0,5	48	50
10.	—Ph	—CHPh ₂	—Cl—	—OH	293	CH ₂ Cl ₂ (4)	BF ₃ Et ₂ O(1)	5	1/4	266	směs stereo- isomerů
11.	—Ph	—CHPh ₂	—STetr	—OH	186	CH ₂ Cl ₂ (3,5) Et ₂ O(6,4)	BF ₃ Et ₂ O(4)	tm	2,75	175	směs stereo- isomerů
12.	—Ph	—CHPh ₂	—H—	—Br	100	CH ₂ Cl ₂ (5)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3	84	84
13.	—Ph	—CHPh ₂	—OH—	—OH	10 880	Et ₂ O(300)	BF ₃ Et ₂ O(75)	tm	3,5	15(g)	—
14.	—Ph	—CHPh ₂	—H—	—OH	15 900	CH ₂ Cl ₂ (100) Et ₂ O(210)	BF ₃ Et ₂ O(100)	tm	3	11,15(g)	70
15.	—Ph	—CHPh ₂	—H—	—OH	200	CH ₂ Cl ₂ (8)	CH ₃ CoH ₄ SO ₃ H (5 mg)	tm	2	110	55

směs stereo-
isomerů
směs stereo-
isomerů
surový
produkt
izolovaný
dva stereo-
isomery
izolovaný
dva stereo-
isomery

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Hm (mg)	Rozpouštědlo (ml)	Kyselina (μl)	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek mg	Výtěžek %	Poznámka
16.	-Ph	-CHPh ₂	-Br	-OH	50	CHCl ₃ (4)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3	11	32	
17.	-Ph	-CHPh ₂	-Br	-OH	88	CHCl ₃ (4)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3	24	27	
18.	-C ₆ H ₄ NO ₂ -p	-CHPh ₂			452	EtOAc(2,5) CH ₂ Cl ₂ (2,5)	BF ₃ Et ₂ O(5)	tm	1	423	102	stereo- isomer
19.	-C ₆ H ₄ CH ₃ -p	-CHPh ₂			491	EtOAc(10)	BF ₃ Et ₂ O(6,3)	tm	1,5	299	62	
20.	-C ₆ H ₄ CN-p	-CHPh ₂			101	EtOAc(2)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	3/4	47	47	
21.	-C ₆ H ₄ Cl-p	-CHPh ₂			116	EtOAc(2)	BF ₃ Et ₂ O(1)	tm	1	104	90	
22.	-CH ₂ Ph	-Bu-t			1 371	EtOAc(16) CH ₂ Cl ₂ (15)	BF ₃ Et ₂ O(23)	tm	4/3	1019	74	
23.	-CH ₂ Ph	-Bu-t			732	EtOAc(7)	BF ₃ Et ₂ O(13)	tm	3/4	411	56	
24.	-CH ₂ Ph	-CHPh ₂			1 180	CH ₂ Cl ₂ (12)	CuSO ₄ (1,2 g)	reflux	1	1030	90	
25.	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph			155	EtOAc(1,8)	0,1M BF ₃ Et ₂ O/ EtOAc(300)	tm	7/6	88	72	
26.	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph			81	EtOAc(1,2)	SnCl ₄ (400)	tm	3	25	31	
27.	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph			4 030	EtOAc(50)	BF ₃ Et ₂ O(62)	tm	1	1880	47	
28.	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph			390	EtOAc(10)	BF ₃ Et ₂ O(3)	tm	3	255	65	
29.	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph			657	CH ₂ Cl ₂ (6) EtOAc(6)	BF ₃ Et ₂ O(11)	tm	7/6	518	79	
30.	-CH ₂ Ph	-CHPh ₂			4 750	CH ₂ Cl ₂ (100)	CuSO ₄ (6,48 g)	reflux	5/4	2640	56	
31.	-CH ₂ OPh	-CHPh ₂			130	CHCl ₃ (2)	BF ₃ Et ₂ O(2)	tm	1/4	20	15	
32.	-CH ₂ OPh	-CH ₂ Ph			169	CH ₂ Cl ₂ (1,7)	CuSO ₄ (169 mg)	40	3,5	78	46	

Tabulka II

Fyzikální konstanty produktů vzorce



Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: ν CHCl_3 max	cm^{-1}	NMR: δ CDCl_3 ppm (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—H	—	—	—	3350, 1670, 1660, 1600, 1580		4,36 s 2H, 5,1 s 2H, 5,33 šs 3H, 7,4 — 8,0 m 5H (CDCl_3 + + CD_3OH)
2	—Ph	—H	—Cl	—Cl	118—122	3330, 1778, 1768, 1647, 1605, 1578, 1530		4,08 s 2H, 4,65 s 1H, 5,00 d (8 Hz) 1H, 5,37 s 1H, 7,3 — — 8,2 m 5H, 9,37 d (8 Hz) 1H (3,83 d + 4,33 d) ABq (13 Hz) 2H, (3,9 d + 4,2 d) ABq (10 Hz) 2H, 4,8 s 1H, 5,15 s 1H, 5,35 s 1H, 7,2 — 8,1 m 5H (CD_3COCD_3)
4	—Ph	—H	—H	A ²	—	3000, 1775, 1725, 1660		1,62 d (1 Hz) 3H, 4,51 šs 1H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,33 s 1H, 6,24 šs 1H, 7,14 — 8,07 m 5H
5	—Ph	—H	—H	A ³	—	—		3,52 d + 3,80 d (12 Hz) ABq 2H, (3,93 d + 4,28 d) (12 Hz) ABq 2H, 4,85 s 1H, 5,01 d (7 Hz) 1H, 5,20 s 2H, 5,41 s 1H, 7 — 8 m 11H neseparováno
6	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—Cl	—	3430, 1781, 1736, 1670		2,00 s 3H, 4,37 s 2H, 5,03 s 1H, 5,10 d (8 Hz) 1H, 5,35 s 2H, 7,2 — 8,0 m 10H
7	—Ph	—CH ₂ Ph	—Br	—Br	—	—		
8	—Ph	—CH ₂ Ph	—H	A ³	208—212	3440, 1785, 1720, 1665		

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

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	ÍČ: ν cm^{-1}	CHCl_3 max	NMR: δ CDCl_3 ppm Hz = interakční konstanty)
16	—Ph	—CHPh ₂	—	—	—	1777, 1745, 1666		4,27 s 2H, 5,05 d (8 Hz) 1H, 5,23 s 1H, 5,37 s 2H, 5,42 s 1H, 6,95 s 1H, 7,12 d (8 Hz) 1H, 7,2 — 7,9 m 15H
17	—Ph	—CHPh ₂	—O—	—O—	—	1780, 1740, 1675		2,72 + 3,06 ABq (4 Hz) 2H, (3,40 + 4,10) ABq (12 Hz) 2H, 4,30 s 1H, 5,05 d (7 Hz) 1H, 5,40 s 1H, 6,95 s 1H, 7,1 — 7,5 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H
18	—Ph	—CHPh ₂	—O—	—O—	—	1780, 1745, 1680		(2,88 + 3,98) ABq (6 Hz) 2H (3,40 + 4,15) ABq (12 Hz) 2H, 4,55 s 1H, 5,10 d (8 Hz) 1H, 5,45 s 1H, 6,98 s 1H, 7,3 — 7,6 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H
19	—Ph	—CHPh ₂	—OH	—OH	—	—		(3,11 d + 3,45 d) ABq (12 Hz) 2H, 3,83 s 2H, 4,66 s 1H, 5,1 d (7 Hz) 1H, 5,4 s 1H, 5,9 s 1H, 7,1 — 8,0 m 15H (CDCl ₃ — CD ₃ OD)
20	—Ph	—CHPh ₂	—OAc	—OH	118—120	3200, 1760, 1740, 1635 (nujol)		1,8 s 3H, 3,86 ss 4H, 4,53 s 1H, 5,01 d (8 Hz) 1H, 5,36 s 1H, 6,06 s 1H, 6,9 s 1H, 7,2 — 8,1 m 15H
21	—Ph	—CHPh ₂	—O ₃ SCH ₃	—OH	—	—		2,75 s 3H, 3,83 s 4H, 4,75 s 1H, 5,06 d (7 Hz) 1H, 5,36 s 1H, 6,88 s 1H, 7 — 8 m 15H
22	—Ph	—CHPh ₂	—H	Δ^3	144—146	3440, 1782, 1722, 1663		1,92 s 3H, 4,23 s 2H, 4,90 s 1H, 5,07 d (8 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,1 — 8,0 m 16H
23	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—OH	—	3550 š, 3450—3200, 1782, 1745, 1670		3,87 s 2H, 3,98 s 2H, 4,93 s 1H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,40 s 1H, 6,97 s 1H, 7,23 — 7,6 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H

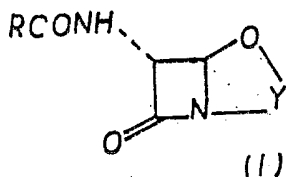
Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	IČ: ν CHCl ₃ max	cm ⁻¹	NMR: δ ppm CDCl ₃ Hz = interakční konstanty	(hodnoty v Hz = interakční konstanty)
24	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—OH	—	3550, 3450—3200, 1780, 1740, 1665		{3,08 + 3,38} ABq {12 Hz} 2H, 3,83 šs 2H, 4,78 s 1H, 5,10 d {7 Hz} 1H, 5,45 s 1H, 6,93 s 1H, 7,25 — 7,58 m 13H, 7,7 — 7,9 m 2H {3,37 d + 3,69 d} {12 Hz} ABq 2H, {3,88 d + 4,23 d} {12 Hz} 2H, 5,00 s 1H, 5,08 d {7 Hz} 1H, 5,38 s 1H, 6,93 s 1H, 7,02 d {7 Hz} 1H, 7 — 8 m 15H 2,0 s 3H, {3,01 d + 3,36 d} ABq {12 Hz} 2H, {3,65 d + + 3,95 d} ABq 2H, 4,37 s 1H, 4,8 d 1H, 5,18 s 1H, 6,57 s 1H, 6,8 — 7,6 m 15H	
25	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	—Cl	—	—		chromatografie na tenké vrstvě:	
26	—Ph	—CHPh ₂	—SCH ₃	—Cl	—	—		Rf = 0,57 a 0,63 (pro jednot- livé isomery v poloze 3) [SiO ₂ /PhH + EtOAc {1:1}]	
27	—Ph	—CHPh ₂	—STetr	—OH	—	3350 š, 1777, 1745, 1669		4,35 s 2H, 4,48 s 2H, 4,98 s 1H, 5,02 d {6 Hz} 1H, 6,90 s 1H, 7,1 — 8,0 m 16H 3,77 s 3H, 4,20 s 2H, 4,57 s 2H, 4,90 d {7 Hz} 1H, 5,07 s 1H, 6,93 s 1H, 7,2—7,9 m 16H	
28	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	120—128	3375, 1790, 1728, 1670		{2,93 + 3,28} ABq {11 Hz} 2H, 4,57 šs 2H, 4,82 s 1H, 5,12 d {7 Hz} 1H, 5,43 s 1H, 6,97 s 1H, 7,2—7,6 m 13H, 7,7 — 8,2 m 2H	
29	—Ph	—CHPh ₂	—STetr	Δ^3	203—205	3450, 1792, 1725 1680		3,78 s 2H, 3,97 s 2H, 5,02 s 1H, 5,02 d {7 Hz} 1H, 5,40 s 1H, 7,03 s 1H, 7,3 — 7,5 m 13H, 7,8 — 7,9 m 2H	
30	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—OH	—	3600—3150, 1780, 1740, 1670			
31	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—OH	—	3550, 3400—3150, 1780, 1745, 1675			

Č.	R ¹	B ¹	X	Z	Teplota tání (°C)	īC: ν CHCl ₃ max	cm ⁻¹	NMR: δ CDCl ₃ ppm (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
32	—Ph	—CHPh ₂	—Br	—Br	—	3450, 1788, 1740, 1673		(3,30 d + 3,60 d) (12 Hz) ABq 2H, (3,87 d + 4,13 d) ABq (12 Hz) 2H, 5,0 d (8 Hz) 1H, 5,07 s 1H, 5,37 s 1H, 6,87 s 1H, 7,1 — 7,9 m 16H (4,10 d + 4,27 d) ABq (7 Hz) 2H, 4,63 ss 2H, 5,00 s 1H, 5,00 d (7 Hz) 1H, 6,90 s 1H, 7,2 — 7,9 m 16H 2,36 s 3H, 4,20 s 2H, 4,90 — 5,43 m 5H, 6,83 s 1H, 7,0 — 7,9 m 14H 4,23 s 2H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,17 s 1H, 5,3 — 5,4 m 3H, 6,85 s 1H, 7,2—7,5 m 12H, 7,73 d 8 Hz) 1H 44,23 s 2H, 4,97 d (8 Hz) 1H, 5,17 s 1H, 5,3 — 5,4 m 3H, 6,87 s 1H, 7,3 — 7,5 m 10H, (7,67 d + 7,90 d) ABq (8 Hz) 4H
33	—Ph	—CHPh ₂	—Br	Δ^3	—	3400, 1790, 1727, 1668		
34	—C ₆ H ₄ CH ₃ -p	—CHPh ₂	=====	=====	187—188	1775, 1743, 1668		
35	—C ₆ H ₄ Cl-p	—CHPh ₂	=====	=====	192—193	3430, 1777, 1745, 1672, 1599		
36	—C ₆ H ₄ CN-p	—CHPh ₂	=====	=====	148—149	3435, 2235, 1775, 1745, 1675, 1615		
37	—C ₆ H ₄ NO ₂ -p	—CHPh ₂	=====	=====	—	1772, 1741, 1679		4,23 s 2H, 4,90 — 5,50 m 5H, 6,85 s 1H, 7,16 — 8,36 m 14H
38	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	=====	=====	—	3415, 1780, 1745, 1695		4,33 ss 2H, 4,60 s 2H, 5,03 d (8 Hz) 1H, 5,30 s 1H, 5,38 s 2H, 5,47 s 1H, 7,00 s 1H, 7,22 d (8 Hz) 1H, 6,9 — 7,8 m 15H 4,48 s 2H, 4,56 s 4H, 4,90 d (8 Hz) 1H, 5,10 s 1H, 7,03 s 1H, 6,6 — 7,7 m 16H
39	—CH ₂ OPh	—CH ₂ Ph	—Cl	Δ^3	162—164	3420, 1796, 1725 1695		4,22 s 2H, 4,50 s 2H, 4,93 d (8 Hz) 1H, 5,18 s 1H, 5,26 s 2H, 5,33 s 1H, 6,05 s 1H, 7,5 — 6,6 m 16H
40	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	=====	=====	—	3410, 1777, 1742, 1691		
41	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—Cl	Δ^3	162—164	3420, 1794, 1725, 1695		4,48 s 2H, 4,56 s 4H, 4,90 d (8 Hz) 1H, 5,10 s 1H, 7,03 s 1H, 7,03 s 1H, 7,7 — 6,7 m 16H

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

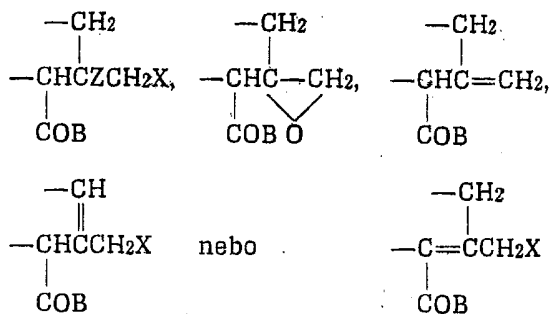
1. Způsob výroby 1-oxadethlacefamderivátů obecného vzorce I,



ve kterém

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

Y představuje dvojbazný zbytek vzorce



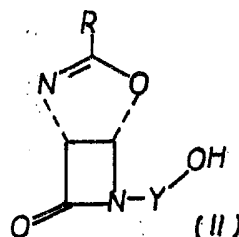
kde

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

X představuje atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, popřípadě halogensubstituovanou alkanoyloxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, toluensulfonyloxyskupinu, fenylthioskupinu nebo 1-methyltetrazol-5-ylthioskupinu a

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

vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém

R a Y mají shora uvedený význam, působí kyselinou vybranou ze skupiny zahrnující minerální kyseliny, sulfonové kyseliny, silné karboxylové kyseliny a Lewisovy kyseliny, v organickém rozpouštědle při teplotě od -30 do $+50$ °C, po dobu od 5 minut do 10 hodin.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije organické rozpouštědlo vybrané ze skupiny zahrnující uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, ketony, sulfoxidy, nitrily, alkoholy a karboxylové kyseliny.