



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 22 02 80
(21) (PV 1348-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 24 02 79
(790 66 34) a od 20 09 79 (793 25 91)
Velká Británie
(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 15 02 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 513/04

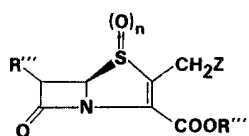
- (72) Autor vynálezu FOGLIO MAURIZIO, FRANCESCHI GIOVANNI, SCARAFILE COSIMO, MILÁN,
ARCAMONE FEDERICO, NERVIANO, MILÁN, SANFILIPPO AURORA, MILÁN
(Itálie)
(73) Majitel patentu FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby nových derivátů penemkarboxylové kyseliny

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů penemkarboxylové kyseliny a jejich solí.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů penemkarboxylové kyseliny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1,

R''' představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,2,2-trichloroetylovou skupinu, acetylovou skupinu, benzylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, p-metoxybenzylovou skupinu, fenylovou skupinu, p-nitrofenylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, pivaloyloxymetylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, skupinu vzorce $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{NHCOR}''''''$, kde R'''''' znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, arylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou a benzylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

Z znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, karbamoyl-

oxyskupinu, merkaptoskupinu, pyridiniovou skupinu nebo zbytek vzorce OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ nebo SR'' , kde každý ze symbolů R' a R'' představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou a benzylovou skupinu, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yllovou skupinu, 1-methyl-5-tetrazolylovou skupinu, 1,2,3-triazol-5-yllovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu a

R''' představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jejíž alkoholická funkce může být buď volná nebo chráněná p-nitrobenzyloxykarbonylovým nebo dimethyl-terc.butylsilylovým zbytkem.

Substituent v poloze 6 může mít konfiguraci α nebo β . Přednost se dává konfiguraci α .

Vyráběné sloučeniny mají široké spektrum antibakteriální účinnosti a dále mají schopnost inhibovat beta-laktamázu. Nutno poukázat na to, že stereochemie na atomu uhlíku v poloze 5 sloučenin získaných způsobem podle vynálezu, jakož i stereochemie všech meziproductů, které se tvoří při výrobě sloučenin podle vynálezu, je stejná jako u přírodních penicilinů a cefalosporinů.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R''' má shora uvedený význam,

nechá reagovat s acetylénickým derivátem obecného vzorce



ve kterém

X' představuje zbytek vzorce CH_2Z' , kde Z' znamená atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo zbytek vzorce OR' , $OCOR'$ nebo $NHCOR'$, kde R' má shora uvedený význam, a

Y znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo zbytek vzorce $COOR$ nebo CH_2Z' , kde R a Z' mají shora uvedený význam,

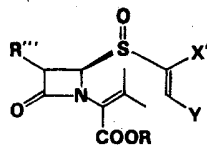
za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

R , R''' , X' a Y mají shora uvedený význam,

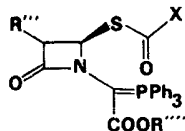
která se za běžických podmínek isomerizuje na sloučeninu obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R, R''', X' a Y mají shora uvedený význam,
 v níž se zbytek X', pokud je odlišný od zbytku X, popřípadě převede substituční reakcí na
 zbytek X představující skupinu CH₂Z, kde Z má shora uvedený význam,
 tato sloučenina se převede na sloučeninu obecného vzorce XI

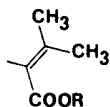


(XI)

ve kterém

X, R'''' a R'''''' mají shora uvedený význam a
 Ph znamená fenylovou skupinu, a to

a) ozonolýzou substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



kde

R má shora uvedený význam,
 prováděnou v roztoku při snížené teplotě,

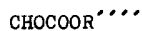
b) odštěpením substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



kde

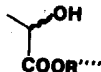
R má shora uvedený význam,
 vzniklého ve stupni a), mírnou alkalickou hydrolyzou nebo působením silikagelu,

c) kondenzací 1-nesubstituovaného azetidionu, získaného ve stupni b), s glyoxylátem
 obecného vzorce



ve kterém R'''''' má shora uvedený význam,
 varem pod zpětným chladičem v rozpouštědle,

d) chlorací substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



ve kterém

R'''' má shora uvedený význam,
zavedeného ve stupni c), působením chloračního činidla,

e) konverzní substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



kde

R'''' má shora uvedený význam,
zavedeného ve stupni d), na substituent vzorce



ve kterém

R'''' má shora uvedený význam a Ph představuje fenylovou skupinu,
reakcí s trifenylofosfinem,

f) redukcí 4beta-sulfoxidového seskupení působením redukčního činidla a

g) ozonolýzou dvojně vazby v seskupení



kde

X a Y mají shora uvedený význam,

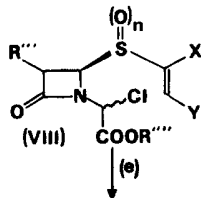
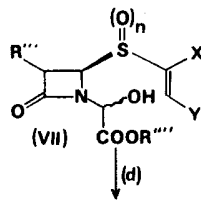
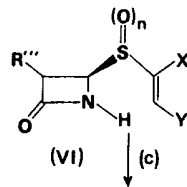
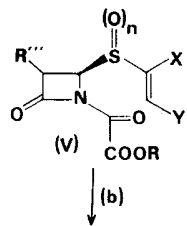
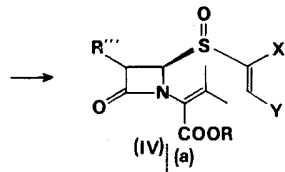
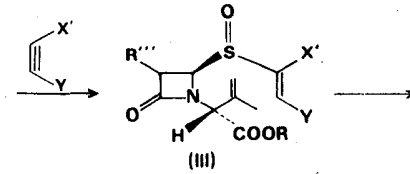
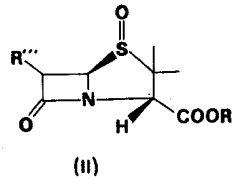
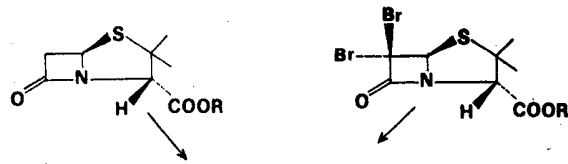
v roztoku při snížené teplotě, přičemž jednotlivé reakční stupně se mohou provádět v pořadí a), b), c), d), e), f), g) nebo a), f), b), c), d), e), g) a reakční stupeň f) v případě, že následuje po reakčním stupni e), se provádí v kyselém prostředí,

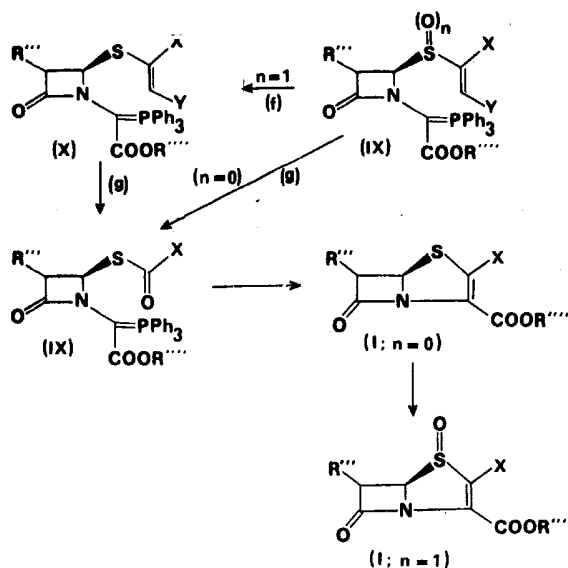
tato sloučenina obecného vzorce XI se cyklizuje záněvem v inertním rozpouštědle na teplotu 50 až 140 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, která se pak popřípadě oxiduje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1.

V souhlase s vynálezem je možno vyrábět rovněž farmaceuticky použitelné soli penemkarboxylových kyselin obecného vzorce I, jako jsou soli sodné, draselné, dále soli s benzathinem nebo prokainem apod., které se obvykle tvoří s peniciliny a cefalosporiny.

Sloučeniny získané postupem podle vynálezu se používají k výrobě farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeninu vzorce I nebo její sůl ve směsi s obvyklou nosnou látkou vhodnou pro orální a parenterální aplikaci.

Následující schéma ukazuje jednotlivé stupně postupu výroby sloučenin vzorce I podle vynálezu.





Jestliže R''' znamená vodík, vyrábějí se sloučeniny obecného vzorce II z (5R)-6-amino-penicilanové kyseliny, tj. 6-APA, podle známého obecného postupu Cignarella a dalších, *Journal of Organic Chemistry*, **27**, 2 668 a Evrarda a dalších, *Nature* **201**, 1 124.

Jestliže R''' znamená shora definovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu, může se skupina R''' zavést postupem, který popsali Di Ninno a další, *Journal of Organic Chemistry* **42**, 2 960 (1977).

Jestliže R''' znamená shora definovanou alkoxykupinu, lze tuto skupinu R''' zavést do polohy 6 postupem, který popsali Hauser a další, *Helv. Chem. Acta* **50**, 1 327 (1967) a Giddings a další, *Tetrahedron Letters* **11**, 995 (1978), za použití 6-APA jako výchozí látky.

Naproti tomu se mohou sloučeniny vzorce II, v němž R''' znamená vodík, převádět na sloučeniny obecného vzorce II, v němž R''' znamená shora definovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu, přičemž se substituent zavádí do polohy 6 za použití silné báze, jak je objasněno v následujících příkladech.

Sloučeniny vzorce II, v němž R''' znamená shora definovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu, se mohou vyrábět také z vhodného esteru S-oxidu penicilanové kyseliny, jak je objasněno v následujících příkladech. Substituce polohy 6 je stereospecificky řízena do polohy 6a.

Ester S-oxidu penicilanové kyseliny vzorce II (R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R''' má shora uvedený význam) lze zahřívat v inertním rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen, obvykle při teplotě 70 až 140 °C, s vhodným acetylénderivátem obecného vzorce



v němž

X' znamená skupinu vzorce CH_2Z' ,

příčemž

Z' znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, aminoskupinu, karbamoyloxyskupinu nebo skupinu vzorce OR', OCOR' nebo NHCOR' a

Y znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo skupinu vzorce COOR nebo CH₂Z',

příčemž

R a Z' mají shora uvedený význam.

Jestliže X' má jiný význam než X, může se převádět známými substitučními reakcemi na skupinu X, přičemž skupina X je představována skupinou vzorce CH₂Z, kde Z má shora uvedený význam.

Sloučenina vzorce III se může působením báze izomerizovat na sloučeninu vzorce IV, kterou lze převést na konečnou sloučeninu vzorce I následujícím postupem. Sloučeninu vzorce IV je možno selektivně ozonizovat na dvojně vazbě isopropenylové skupiny, přičemž se získá sloučenina vzorce V ($n = 1$), která se může redukovat působením vhodných redukčních činidel, jako bromidu fosforitého nebo jodidu sodného v acetylchloridu, na sloučeninu vzorce V ($n = \text{nula}$), jež se pak za mírných bázičkových podmínek nebo působením silikagelu hydrolyzuje na sloučeninu vzorce VI ($n = \text{nula}$). Při kondenzaci s vhodným esterem glyoxylové kyseliny se získá sloučenina vzorce VII ($n = \text{nula}$), která se může působením chloračnického činidla, jako thionylchloridu a pyridinu, převést na chlorderivát vzorce VIII ($n = \text{nula}$) a potom na fosforan vzorce IX ($n = \text{nula}$).

Sloučeninu vzorce IX ($n = \text{nula}$) lze selektivně ozonizovat jako fosfoniovou sůl za kyselých podmínek, přičemž se získá sloučenina vzorce XI, která se jednoduchým způsobem zahříváním v inertním rozpouštědle, jako toluenu, cyklizuje při teplotě od 50 do 140 °C na sloučeninu vzorce I, v němž n má hodnotu 0.

V případě sloučenin vzorce IX ($n = 1$) se musí tato sloučenina nejprve redukovat na sloučeninu vzorce X a potom selektivně ozonizovat na sloučeninu vzorce XI, která skýtá sloučeninu vzorce I.

Redukci sulfoxidového seskupení je možno alternativně provést již u meziprojektu obecného vzorce V. Sloučeniny obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 1, se vyrábějí snadno ze sloučenin obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 0, známým oxidačním postupem. Výhodně se mohou jako oxidační činidla používat perkyseliny, přičemž zvláště výhodnou je m-chlorperbenzoová kyselina a peroctová kyselina.

Jestliže R'''' znamená shora definovanou hydroxyalkylovou skupinu, provádí se reakční postup výhodně za ochrany alkoholické funkce.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R'''' znamená vodík, se mohou získat hydrolyzou nebo hydrogenolýzou příslušných esterifikovaných sloučenin.

K doložení vynikající antibakteriální účinnosti sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu byla provedena celá řada pokusů in vitro, při nichž se porovnávala účinnost (5R)-acetoxymetyl-2-acetoxymetyl-2-penam-3-karboxylátu (laboratorní označení FCE/20077/B40/341), (5R)-acetoxymetyl-2-[(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometyl]-2-penam-3-karboxylátu (sloučenina A) a dvou srovnávacích sloučenin. Následující tabulka I shrnuje výsledky shora uvedených pokusů pokud jde o minimální inhibiční koncentraci (MIC).

T a b u l k a I

Minimální inhibiční koncentrace $\mu\text{g/ml}$

Kmen	FCE/20077/B40/341	Sloučenina A	Ampicilin	Cefoxitin
Staphylococcus aureus 209P	0,39	0,39	$\leq 0,19$	0,78
Staphylococcus aureus 153	1,56	0,78	1,56	0,78
Staphylococcus aureus PV2	0,39	0,78	$\leq 0,19$	0,78
Staphylococcus aureus Smith ATCC 13709	$\leq 0,19$	0,39	$\leq 0,19$	0,78
Streptococcus pyogenes ATCC 12384	3,12	0,78	3,12	1,56
Escherichia coli B	1,56	0,78	0,39	1,56
Escherichia coli V14	1,56	0,78	1,56	3,12
Escherichia coli V23	3,12	0,78	3,12	12,5
Enterobacter sp. V19	12,5	>100	>100	12,5
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	-	3,12	50	0,78
Klebsiella sp. R2	25	-	50	12,5
Proteus vulgaris V15	3,12	6,25	1,56	0,78
Proteus mirabilis V15	0,39	0,78	$\leq 0,19$	0,78
Proteus mirabilis 525	3,12	0,78	0,39	1,56
Shigella flexneri	0,39	0,39	$\leq 0,19$	0,78
Pseudomonas aeruginosa	3,12	0,39	25	6,25
Salmonella typhimurium	1,56	0,78	0,78	3,12
Salmonella panamae F15	1,56	0,78	0,78	1,56
Salmonella Saint	1,56	0,78	0,78	3,12
Paul F20				
Salmonella derby F14	3,12	0,78	0,78	3,12
Salmonella montevideo F16	3,12	0,78	0,78	3,12

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu, aniž by jeho rozsah nějakým způsobem omezovaly.

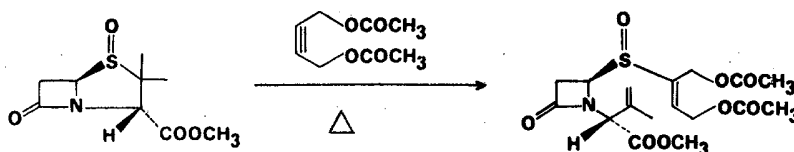
V následujících příkladech mají uváděné zkratky v datech NMR spekter následující významy:

- s = singlet
- d = dublet
- dd = dvojitý dublet
- t = triplet
- m = multiplet

Polohy signálů se udávají v hodnotách β .

Příklad 1

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-2-propenyl)azetidín-2-on-S-oxid



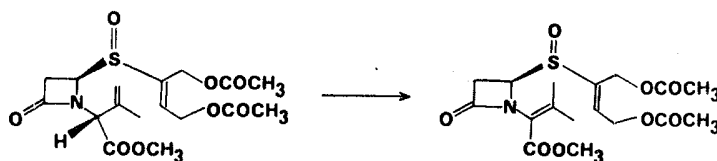
Roztok 2,0 g metylpenicilanát-S-oxidu a 2,8 g butindiol-diacetátu ve 40 ml toluenu se zahřívá 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Sloučenina uvedená v názvu se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije směs dichlormetanu a etylacetátu (96:4). Získá se 1,4 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-2-propenyl)azetidín-2-on-S-oxidu.

NMR spektrum (deuterochloroform):

2,03 (s, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 2,15 a 2,20 (dva s, 2 CH_3CO), 2,88 (dd, $J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$,
 $J_{\text{vic cis}} = 4 \text{ Hz}$, C-3-H α), 3,38 (dd, $J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2 \text{ Hz}$, C-3-H β),
 3,83 (s, CH_3O), 4,88 ($J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4,92 (široký s, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4,93 až
 (H)
 5,33 (m, $=\text{CH}_2$ a -N-CH-C), 5,32 (dd, $J_{\text{vic}} = 4$ a 2 Hz , C-4-H),
 COO
 6,47 (t, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $=\text{C-C(H}_2\text{)}$).

Příklad 2

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-1-propenyl)azetidín-2-on-S-oxid



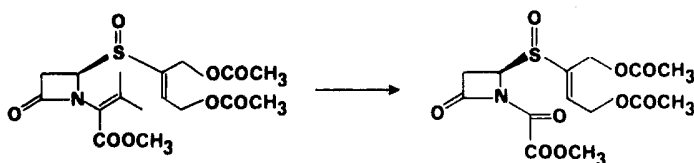
1,7 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-2-propenyl)azetidín-2-on-S-oxidu se rozpustí v 80 ml dichlormetanu, přidá se 0,5 ml triethylaminu a roztok se ponechá několik hodin při teplotě místnosti v klidu. Po odpaření rozpouštědla se získá sloučenina uvedená v názvu, v čistém stavu a v kvantitativním výtěžku.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,13 (9H) a 2,32 (3H) (dva s, 2 CH₃CO a 2 CH₃-C=), 2,92 (dd, J_{gem} = 15 Hz, J_{vic} cis = 5 Hz, C-3-H_α), 3,38 (dd, J_{gem} = 15 Hz, J_{vic} trans = 2,5 Hz, C-3-H_β), 3,82 (s, CH₃O), 4,88 (d, J_{vic} = 6,5 Hz, CH₂-C=), 4,92 (s, CH₂-C=), 5,15 (dd, J_{vic} = 5 a 2,5 Hz, C-4-H), 6,50 (t, J_{vic} = 6,5 Hz, =C-(H₂)).

P ř í k l a d 3

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxalylazetidín-2-on-S-oxid



2,0 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-1-propenyl)-azetidín-2-on-S-oxidu se rozpustí ve 150 ml dichlormetanu a po ochlazení na -78 °C se nechá roztokem probublávat proud ozonu v kyslíku, až se objeví slabě modré zbarvení. Roztok se nechá samovolně ohřát na teplotu místnosti, poté se protřepe s vodným roztokem Na₂S₂O₅ a vysuší se síranem sodným. Organická fáze poskytne po odpaření rozpouštědla ve vakuu 1,4 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

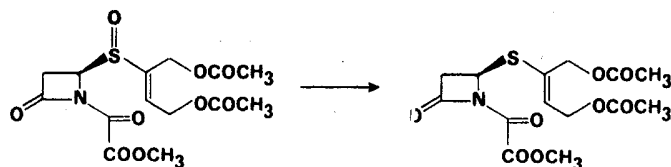
2,05 a 2,08 (dva s, 2 CH₃CO), 3,03 (dd, J_{gem} = 17 Hz, J_{vic} cis = 5,5 Hz, C-3-H_α), 3,50 (dd, J_{gem} = 17 Hz, J_{vic} trans = 3 Hz, C-3-H_β), 3,90 (s, CH₃O), 4,82 (d, J_{vic} = 6,5 Hz, CH₂-C=), 4,90 (s, CH₂-C=), 5,32 (dd, J_{vic} = 5,5 a 3 Hz, C-4-H), 6,47 (t, J_{vic} = 6,5 Hz, =C-C(H₂)).

IČ (dichlormetan):

1 830 cm⁻¹ C=O (beta-laktam)
1 750 cm⁻¹ C=O (ester)
1 715 cm⁻¹ C=O (amid).

P ř í k l a d 4

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxyaloylazetidín-2-on



Roztok 1,4 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxyaloylazetidín-2-on-S-oxidu v 10 ml bezvodého dimetylformamidu se ochladí na $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se k němu 0,9 ml bromidu fosforitého. Po 10 minutách se směs zředí etylacetátem a dvakrát se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla se získá 0,9 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

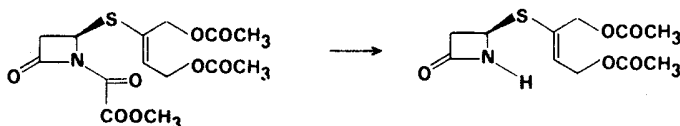
2,07 (s, 2 CH_3CO), 3,17 (dd, $J_{\text{gem}} = 19\text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 3,5\text{ Hz}$, C-3- $\text{H}\beta$),
 3,65 (dd, $J_{\text{gem}} = 19\text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 5\text{ Hz}$, C-3- $\text{H}\alpha$), 3,90 (s, CH_3O), 4,73 (d, $J_{\text{vic}} = 6,5\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4,88 (široký s, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 5,52 (dd, $J_{\text{vic}} = 5\text{ a } 3,5\text{ Hz}$, C-4-H),
 6,25 (t, $J_{\text{vic}} = 6,5\text{ Hz}$, $\text{=C-C(H}_2\text{))$).

IČ spektrum (chloroform):

1 815 cm^{-1} C=O (beta-laktam)
 1 745 cm^{-1} C=O (ester)
 1 710 cm^{-1} C=O (amid).

P ř í k l a d 5

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidín-2-on



1,5 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxyaloylazetidín-2-onu se rozpustí ve 100 ml metanolu a za míchání se k roztoku přidá několik málo gramů silikagelu. Po jedné hodině se silikagel odfiltruje a metanolický roztok se odpaří, čímž se získá 0,8 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidín-2-onu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

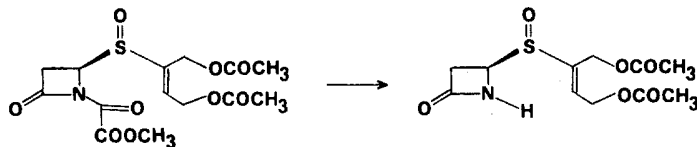
2,25 (s, 2 CH₃CO), 2,98 (dd, J_{gem} = 15 Hz, J_{vic} trans = 2 Hz, C-3-H_β),
 3,48 (dd, J_{gem} = 15 Hz, J_{vic} cis = 4,5 Hz, C-3-H_α), 4,78 (d, J_{vic} = 7 Hz, CH₂-C=),
 (H)
 4,87 (s, CH₂-C=), 5,03 (dd, J_{vic} = 4,5 a 2 Hz, C-4-H), 6,02 (t, J_{vic} = 7 Hz,
 =C-C(H₂)), 7,13 (široký s, N-H).
 |
 H

IČ spektrum (chloroform):

1 770 cm⁻¹ C=O (beta-laktam)
 1 740 cm⁻¹ C=O (ester).

P ř í k l a d 6

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidin-2-on-S-oxid



0,800 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxyaloylazetidin-2-on-S-oxidu se rozpustí v 80 ml metanolu a za míchání se k roztoku přidá několik málo gramů silikage-lu. Po jedné hodině se silikagel odfiltruje a po odpaření rozpouštědla se získá 0,5 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidin-2-on-S-oxidu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

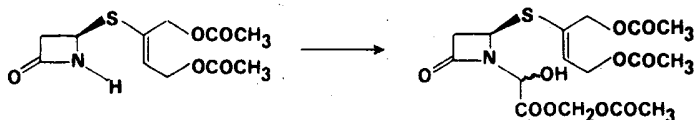
2,13 (s, 2 CH₃CO), 3,0 až 3,3 (m, 2 protony na C-3), 4,70 (m, C-4-H),
 4,88 (d, J_{vic} = 6 Hz, CH₂-C=), 4,93 (s, CH₂-C=), 6,53 (t, J_{vic} = 6 Hz, =C-C(H₂)),
 (H) |
 H
 7,23 (s, NH).

IČ spektrum (chloroform):

1 790 cm⁻¹ C=O (beta-laktam)
 1 745 cm⁻¹ C=O (ester).

Příklad 7

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-on



0,7 g acetoxymetylglyoxylátu (čerstvě připraveného ozonolýzou diacetoxymetylfumarátu) se rozpustí ve 30 ml benzenu a získaný roztok se vaří 20 minut pod zpětným chladičem za použití Dean-Starkova odlučovače vody.

Po ochlazení na teplotu 50 až 60 °C se přidá 0,7 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidín-2-onu, rozpuštěného v 10 ml benzenu a získaný roztok se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Sloučenina uvedená v názvu rezultuje téměř v kvantitativním výtěžku a jako surová směs se může použít pro následující reakční stupeň. Pro analytické účely se získá čistý vzorek preparativní chromatografií na tenké vrstvě.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

- 2,07 (s, 3 CH₃CO), 2,97 (dd, J_{gem} = 18 Hz, J_{vic} trans = 2 Hz, C-3-Hβ),
 3,40 (dd, J_{gem} = 18 Hz, J_{vic} cis = 4 Hz, C-3-Hα), 4,70 (d, J_{vic} = 6 Hz, CH₂-C=),
 (H)
 4,77 (s, CH₂-C=), 5,0 až 5,4 (m, C-4-H a -N-CH-COO-), 5,77 (s, -COO-CH₂-OCO-),
 O(H)
 6,12 (t, J_{vic} = 6 Hz, =C-C(H₂)).
 H

Příklad 8

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-chlormetyl)azetidín-2-on



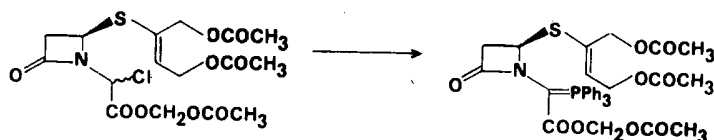
Roztok 0,6 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-onu v 15 ml tetrahydrofuranu se ochladí na 0 °C, přidá se 0,115 gramů pyridinu a 0,104 ml thionylchloridu a směs se míchá 10 minut. Nerozpustný materiál se odfiltruje a roztok se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti, přičemž se ve vysokém výtěžku získá sloučenina uvedená v názvu. Pro analytické účely se vzorek čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě, avšak surovou směs lze bez čištění použít pro následující reakční stupeň.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,14 (s, 3 CH₃CO), 3,10 (dd, J_{gem} = 15,5 Hz, J_{vic trans} = 2 Hz, C-3-Hβ),
 3,55 (dd, J_{gem} = 15,5 Hz, J_{vic cis} = 5 Hz, C-3-Hα), 4,77 (d, J_{vic} = 6,5 Hz, CH₂C=),
 (H)
 4,83 (s, CH₂-C=), 5,4 až 5,9 (m, C-4-H a -N-CHCl-), 5,88 (s, -COO-CH₂-OCO-),
 6,13 (t, J_{vic} = 6,5 Hz, =C-C(H₂)).
 H

P ř í k l a d 9

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl)-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidin-2-on



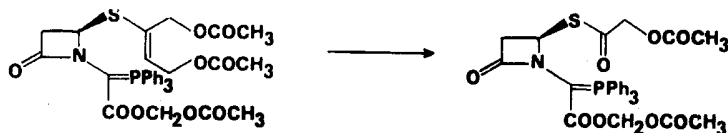
Roztok 0,430 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl)-1-chlormetyl)azetidin-2-onu v 5 ml tetrahydrofuranu a 5 ml dioxanu s obsahem 0,520 g tri-fenylfosfinu a 0,08 ml pyridinu se míchá přes noc při teplotě 50 °C. Získaný fosforan se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla používá směs dichlormetanu a etylacetátu (70:30). Získá se 0,400 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,05 (s, 3 CH₃CO), 4,70 (d, J_{vic} = 6,5 Hz, CH₂-C=), 4,73 (s, CH₂-C=),
 (H)
 5,77 (s, (-COO-CH₂-OCO-)), 5,90 (t, J_{vic} = 6,5 Hz, =C-C(H₂)), 7,1 až 8,0 (m, 3 C₆H₅).
 H

P ř í k l a d 10

4beta-acetylglykolythio-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl)-1-trifenylfosforanylidenmetyl)-azetidin-2-on



0,7 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl)-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidin-2-onu se rozpustí ve 40 ml dichlormetan a po ochlazení na -20 °C se přidá 50 ml 10% roztoku trifluoroctové kyseliny v dichlormetanu. Po několika minutách se do reakčního roztoku při teplotě -20 °C začne uvádět proud ozonu v kyslíku a v uvádění se pokračuje tak dlouho, až dojde ke slabě modrému zabarvení. V tomto okamžiku

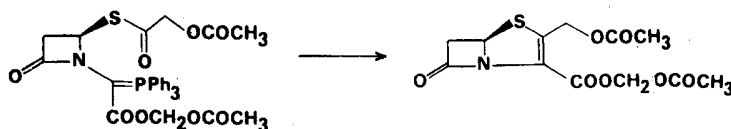
se reakce přeruší a přidá se několik kapek trimethylfosfitu. Organický roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vysuší se síranem sodným, čímž se získá 0,550 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,10 a 2,15 (dva d, 2 CH₃CO), 4,72 (s, -CO-CH₂-OCO-), 5,64 (s, -COO-CH₂-OCO-),
7,1 až 8,0 (m, 3 C₆H₅),

P ř í k l a d 11

(5R)-acetoxymetyl-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylát



0,7 g 4beta-acetylglykolythio-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidemetyl)azetidín-2-onu se rozpustí ve 30 ml absolutního toluenu a roztok se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs, která sestává ze sloučeniny uvedené v názvu a trifenylfosfinoxidu, se čistí sloupcovou chromatografií přes krátký sloupec silikagelu, přičemž se jako elučního činidla používá směs dichlormetanu a etylacetátu (97:3). Získá se 0,250 g acetoxymetyl-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylátu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,11 a 2,13 (dva s, 2 CH₃CO), 3,49 (dd, J_{gem} = 16,5 Hz, J_{vic} trans = 2 Hz, C-6-H_β),
3,86 (dd, J_{gem} = 16,5 Hz, J_{vic} cis = 3,8 Hz, C-6-H_α), 5,12 a 5,45 (dva d, J_{gem} =
= 15,5 Hz, =C-CH₂), 5,68 (dd, J_{vic} = 3,8 a 2 Hz, C-5-H), 5,87 (s, -COO-CH₂-OCO-).

IČ spektrum (chloroform):

1 800 cm⁻¹ C=O (beta-laktam)
1 750 - 1 725 cm⁻¹ C=O (ester).

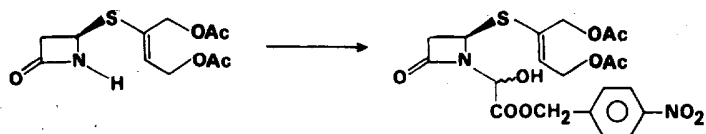
UV spektrum (etanol): λ_{max} 325 nm.

Hmotnostní spektrum: m/e 315,04108 (M⁺);

Pro C₁₂H₁₃NO₇S vypočteno 315,04127.

P ř í k l a d 12

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-on



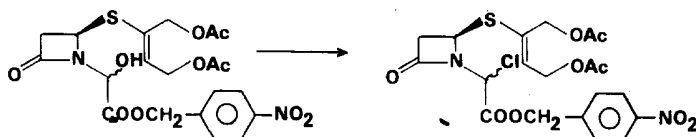
Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsáným v příkladu 7, přičemž se jako výchozí látky používá p-nitrobenzylglyoxylátu, který byl čerstvě připraven ozonolýzou p-nitrobenzylfumarátu.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,1 (s, 6H), 2,8 až 3,7 (m, 2H), 4,7 až 4,9 (m, 5H), 5,1 až 5,6 (m, 2H), 5,2 (m, 1H),
6,1 (m, 1H), 7,5 až 8,3 (m, 4H).

P ř í k l a d 13

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1-chlormetyl)azetidín-2-on



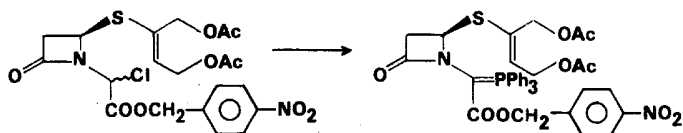
Sloučenina uvedená v názvu se vyrobí postupem popsáným v příkladu 8.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

2,1 (s, 6H), 2,8 až 3,7 (m, 2H), 4,7 až 4,9 (m, 4H), 5,2 až 5,4 (m, 1H),
5,4 (m, 2H), 6,1 až 6,3 (m, 2H), 7,5 až 8,4 (m, 4H).

P ř í k l a d 14

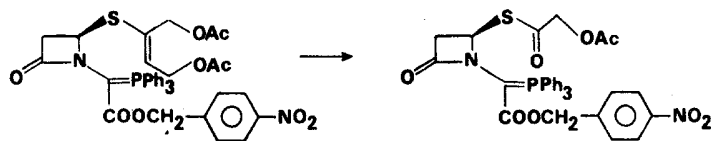
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-on



Sloučenina uvedená v názvu se vyrobí postupem popsáným v příkladu 9.

P ř í k l a d 15

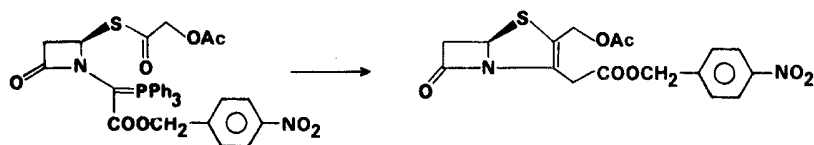
4beta-acetylglykolythio-1-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyl-1-trifenyfosforanylidenmetyl)-
azetidín-2-on



Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 10.

P ř í k l a d 16

(5R)-p-nitrobenzyl-2-acetoxymetyl-2-penam-3-karboxylát



Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 11.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

3,75 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 16,8 Hz, H-6 α), 3,87 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, 16,8 Hz, H-6 β),

5,14 (1H, d, $J = 15,8$ Hz, = $\overset{1}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{O-}$), 5,05 (1H, d, $J = 15,8$ Hz, = $\overset{1}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{O}$),

5,71 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 3,6 Hz, H-5).

$[\alpha]_{\text{D}} +87^{\circ}$ ($c = 1,2$ v chloroformu).

$\overset{1}{\text{C}}$ spektrum (chloroform):

1 800 (beta-laktam), 1 750 a 1 720 cm^{-1} .

UV spektrum (etanol):

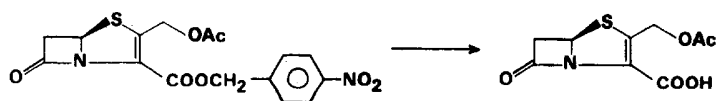
265 (ϵ 11 000) a 322 (ϵ 7 000) nm.

Hmotnostní spektrum: m/e 378 (M^+).

Teplota tání: 122 až 123 $^{\circ}\text{C}$.

P ř í k l a d 17

(5R)-2-acetoxymetyl-2-penam-3-karbóxylová kyselina



200 mg (5R)-p-nitrobenzyl-2-acetoxymetyl-2-penam-3-karboxylátu, který byl vyroben postupem popsaným v předcházejícím příkladu, se rozpustí ve 12 ml etylacetátu. Potom se přidá 0,2M roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a 400 mg 10% paládia na uhlí, a získaná dvoufázová směs se 60 minut třepe ve vodíkové atmosféře. Po odfiltrování katalyzátoru se vodná fáze okyslí 20 ml 5% vodného roztoku citrónové kyseliny a provede se třikrát extrakce metylénchloridem. Organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří se, přičemž se získá 60 mg sloučeniny uvedené v názvu.

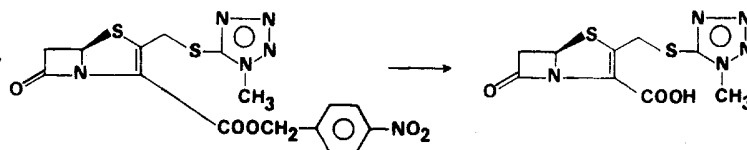
IČ spektrum (chloroform):

1 790 (beta-laktam), 1 735 a 1 700 cm^{-1} .

UV spektrum (etanol): 300 nm.

P ř í k l a d 18

(5R)-2-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometyl-2-penam-3-karboxylová kyselina



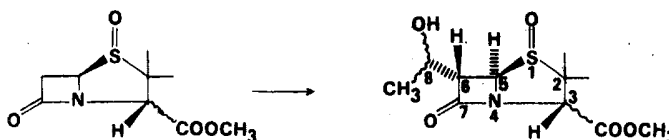
Sloučenina uvedená v názvu se získá způsobem popsaným v předcházejícím příkladu. (5R)-p-nitrobenzoyl-2-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometyl-2-penam-3-karboxylát se získá podobným způsobem, jaký je popsán ve shora uvedených příkladech.

IČ spektrum (chloroform):

1 800 (beta-laktam), 1 750 a 1 720 cm^{-1} .

P ř í k l a d 19

Metyl-6alfa-(1'-hydroxyetyl)penicilanát-S-oxid



Roztok 2,3 g metylpenicilanát-S-oxidu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, přidá se diisopropylamid lithný (čerstvě připravený z 5 ml diisopropylaminu a

20 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu) rozpuštěný v bezvodém tetrahydrofuranu, a směs se nechá stát 10 minut při teplotě -78°C . Potom se po částech přidá 5 ml acetaldehydu, reakční směs se 15 minut míchá, potom se smísí s nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, provede se extrakce etylacetátem, etylacetátový extrakt se dvakrát promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se zbytek čistí sloupcovou chromatografií na krátkém sloupci silikagelu za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Výtěžek činí 1,5 g. Sloučenina uvedená v názvu sestává ze směsi (2:3) epimerů na uhlíkovém atomu nesoucím hydroxylovou skupinu (podle NMR spektra), přičemž nová vazba mezi atomy uhlíku C_6 až C_8 je vzhledem k stereospecificitě reakce prováděná za uvedených podmínek pouze v alfa-poloze.

NMR spektrum (deuteriochloroform):

1,27 (s, $\alpha\text{-CH}_3$), 1,40 (d, 3H, $J = 5,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CHOH}$) hlavní isomer, 1,48 (d, 3H, $J = 5,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CHOH}$) vedlejší isomer v malém množství, 1,70 (s, 3H, $\beta\text{-CH}_3$), 3,4 až 3,8 (m, 1H, H-6), 3,80 (s, 3H, COOCH_3), 4,1 až 4,7 (m, 1H, CHOH), 4,50 (s, 1H, H-3), 4,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-5) vedlejší isomer v malém množství, 5,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-5) hlavní isomer.

P ř í k l a d 20

Metyl-6-(1-hydroxyetyl)-3-penicilanát



K roztoku 2,2 g metylpenicilanátu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře přidá v mírném nadbytku diisopropylamid lithný při teplotě -78°C , potom se přikape nadbytek acetaldehydu, směs se 5 minut míchá, pak se k ní přidá v nepatrném množství kyselina octová, výsledná směs se vylije do vody a provede se extrakce metylénchloridem. Organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Získá se 0,8 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 21

Metyl-6-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-3-penicilanát



1,2 g metyl-6-(1-hydroxyetyl)-3-penicilanátu se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -78°C a působí se na něj 1 ekvivalentem butyllithia. Potom se k získané reakční směsi přidá 1,2 ekvivalentu p-nitrobenzyloxykarbonylchloridu. Po 30 minutách

stání při teplotě -78°C se nechá reakční směs stát 60 minut při teplotě místnosti, potom se vylije do vody a extrahuje se metylénchloridem. Po vysušení síranem sodným a po odpaření se získá 1,4 g sloučeniny uvedené v názvu.

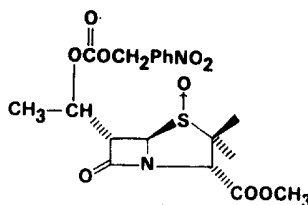
Příklad 22

Metyl-6-(1-p-nitrobenzyloxykarboxyetylyl)-3-penicilanát-S-oxid



1,8 g metyl-6-(1-p-nitrobenzyloxykarboxyetylyl)-3-penicilanátu se rozpustí v 50 ml metylénchloridu a při teplotě 0°C se k roztoku přidá 1,5 ekvivalentu m-chlorperbenzoové kyseliny. Organická fáze se protřepe s nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, provede se extrakce, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Získá se 1,4 g žádaného sulfoxidu.

Produkt má následující fyzikálněchemické konstanty.

Erythro-konfigurace:

NMR spektrum (deuteriochloroform):

1,20 (s, 3H, $\alpha\text{-CH}_3$), 1,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3CH), 1,70 (s, 3H, $\beta\text{-CH}_3$),
 3,82 (s, 3H, COOCH_3), 3,88 (dd, $J = 2,0, 4,0$ Hz, 1H, H-6), 4,50 (s, 1H, H-3),
 4,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-5), 5,19 (m, 1H, CHO), 5,31 (s, 2H, CH_2Ph),
 7,4 až 8,4 (m, 4H, PhNO_2);

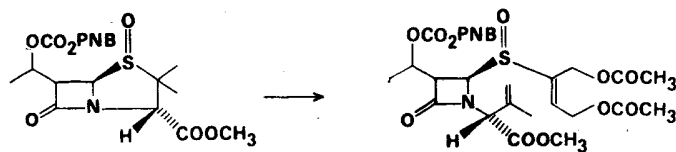
Threo-konfigurace:

NMR spektrum (deuteriochloroform):

1,23 (s, 3H, $\alpha\text{-CH}_3$), 1,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3CH), 1,70 (s, 3H, $\beta\text{-CH}_3$),
 3,77 (dd, $J = 2,0, 7,0$ Hz, 1H, H-6), 3,81 (s, 3H, COOCH_3), 4,51 (s, 1H, H-3),
 4,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-5), 5,28 (m, 1H, CHO), 5,32 (s, 2H, CH_2Ph), 7,4 až
 8,4 (m, 4H, PhNO_2).

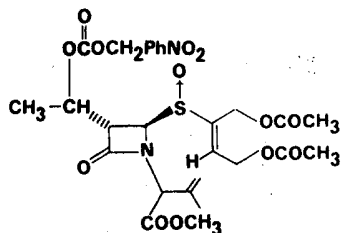
Příklad 23

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-metoxycarbonyl-2-metyl-2-propenyl)azetidín-2-on-S-oxid



Roztok 2,0 g metyl-6-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-3-penicilanát-S-oxidu a 2,4 gramů butindiol-diacetátu se v 50 ml toluenu 24 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (9:1) jako elučního činidla. Získá se 1,1 g sloučeniny uvedené v názvu.

Produkt má následující fyzikálněchemické konstanty.

Erythro-konfigurace:

NMR spektrum (deuteriochloroform):

1,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3CH), CH_2 , 2,06 (s, 9H, OCOCH_3 , OCOCH_3 , CH_3),
 3,72 (s, 3H, COOCH_3), 3,73 (m, 1H, H-6), 4,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, H CH_2),
 4,87 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 5,00 (s, 2H, $=\text{CH}_2$), 5,26 (s, 2H, COCH_2Ph), 4,9 až 5,2
 (m, 3H, CHOH , H-5, CHCOOCH_3), 6,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7,4 až 8,4 (m, 4H,
 -Ph- NO_2);

IČ spektrum (chloroform):

1 750 cm^{-1} C=O (estery)
 1 780 cm^{-1} C=O (beta-laktam).

Threo-konfigurace:

NMR spektrum (deuteriochloroform):

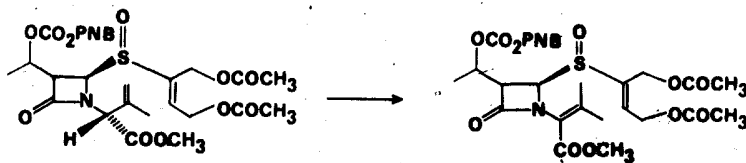
1,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 1,97, 2,05, 2,10 (s, 9H, OCOCH_3 , OCOCH_3 , CH_2 , CH_3),
 3,64 (m, 1H, $\underline{\text{H-6}}$), 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 4,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2OCO),
 4,8 až 5,2 (m, 3H, $\underline{\text{H-5}}$, $\underline{\text{CHO}}$, $\underline{\text{CH-COOCH}_3}$), 6,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H),
 7,4 až 8,4 (m, 4H, PhNO_2);

IČ spektrum (chloroform):

1 745 cm^{-1} } C=O (estery)
 1 760 cm^{-1} }
 1 785 cm^{-1} C=O (beta-laktam)

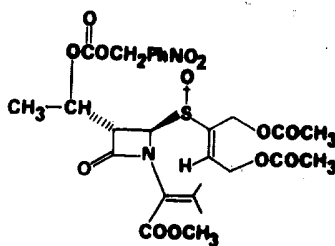
Příklad 24

4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyetyl)-1-(metoxykarbo-
 nyl-2-metyl-1-propenyl)azetidín-2-on-S-oxid



1,3 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyetyl)-1-(metoxykarbo-
 nyl-2-metyl-1-propenyl)azetidín-2-on-S-oxidu se rozpustí v 80 ml dichlormeta-
 nu, přidá se 0,3 ml triethylaminu a směs se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Odpa-
 řením rozpouštědla se získá v kvantitativním výtěžku čistá sloučenina uvedená v názvu.

Produkt má následující fyzikálněchemické konstanty:



Erythro-konfigurace:

NMR spektrum (deuteriochloroform):

1,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3CH), 2,05, 2,07 (s, 9H, OCOCH_3 , OCOCH_3),
 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, COOCH_3), 3,80 (m, 1H, H-6), 4,78 (d, $J = 6,0$ Hz,
 2H, H CH_2), 4,83 (s, 2H, CH_2OCO), 4,9 až 5,3 (m, 2H, H-5, CHOH), 5,25 (s, 2H,
 CH_2Ph), 6,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, H CH), 7,4 až 8,4 (m, 4H, $\text{Ph} - \text{NO}_2$);

IČ spektrum (chloroform):

1 710 cm^{-1} C=O (nenasycený ester)
 1 755 cm^{-1} C=O (estery)
 1 775 cm^{-1} C=O (beta-laktam).

Threo-konfigurace:

NMR spektrum (deuteriochloroform):

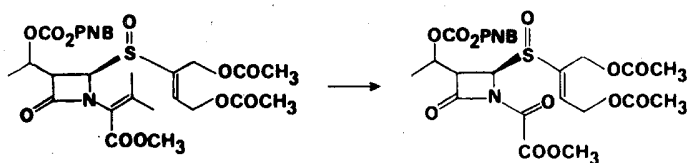
1,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3CH), 2,10 (s, 9H, OCOCH_3 , CH_3), 2,28 (s, 3H, CH_3),
 CH_3), 3,70 (dd, $J = 2,0, 6,0$ Hz, 1H, H-6), 3,77 (s, 3H, COOCH_3),
 4,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4,82 (s, 2H, CH_2OCO), 5,10 (d, $J = 2,0$ Hz,
 1H, H-5), 5,0 až 5,3 (m, 1H, CHO), 5,23 (s, 2H, CH_2Ph), 6,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H,
 H CH), 7,4 až 8,4 (m, 4H, PhNO_2);

IČ spektrum (chloroform):

1 710 cm^{-1} C=O (nenasycený ester)
 1 755 cm^{-1} C=O (estery)
 1 780 cm^{-1} C=O (beta-laktam).

Příklad 25

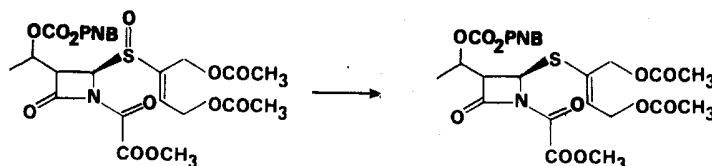
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-metoxyoxyal-
 oylazetidín-2-on-S-oxid



Roztok 1,1 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(metoxykarbonyl-2-metyl-1-propenyl)azetidín-2-on-S-oxidu ve 100 ml dichlormetanu se ochladí na -78°C a nechá se jím procházet ozón v kyslíku až do vzniku modrého zbarvení. Získaný roztok se protřepe s vodným roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ a potom se vysuší síranem sodným. Po odpaření se získá 0,5 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 26

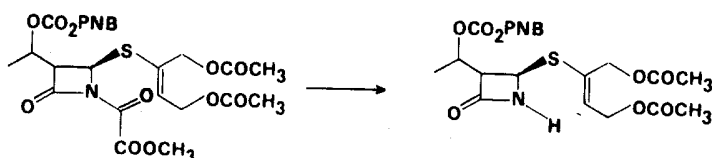
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-metoxyoxyaloylazetidín-2-on



Roztok 0,8 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-metoxyoxyaloylazetidín-2-onu v 15 ml bezvodého dimethylformamidu se ochladí na -20°C a přidá se k němu 0,6 ml bromidu fosforitého. Reakční roztok se po 10 minutách zředí etylacetátem a dvakrát se promyje roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a po odpaření poskytne 0,4 g redukované sloučeniny.

P ř í k l a d 27

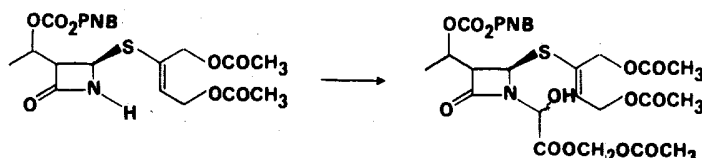
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)azetidín-2-on



1,2 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-metoxyoxyaloyl-azetidín-2-onu se rozpustí v metanolu a k roztoku se přidají 2 g silikagelu. Po 60 minutách se nerozpuštěný podíl odfiltruje a organická fáze se odpaří. Chromatografií na krátkém sloupci silikagelu se získá 0,4 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 28

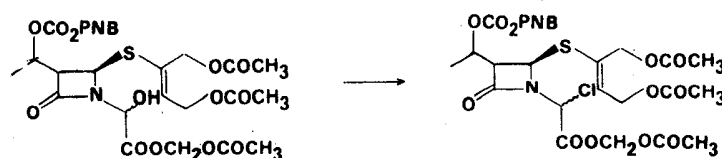
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-on



0,6 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)azetidín-2-onu, který je rozpuštěn ve 30 ml benzenu a 0,6 g acetoxyetyl-glyoxalátu (čerstvě připraveného ozonolýzou diacetoxyetyl-fumarátu) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakce je ukončena po 2 hodinách. Kondenzační produkt je možno použít bez dalšího čištění pro následující reakční stupeň.

P ř í k l a d 29

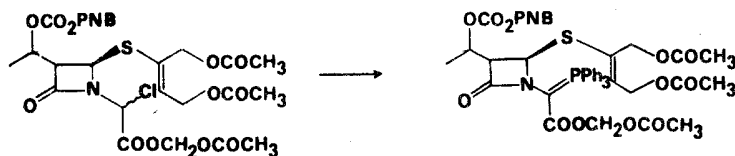
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-chlormetyl)azetidín-2-on



0,5 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-onu se rozpustí ve 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na 0 °C. K reakčnímu roztoku se přidá 1,1 ekvivalentu pyridinu a 1,1 ekvivalentu thionylchloridu, směs se míchá 10 minut, potom se nerozpustný oddíl odfiltruje a roztok se odpaří při teplotě místnosti, přičemž se v téměř kvantitativním výtěžku získá sloučenina uvedená v názvu. Získaný produkt lze bez dalšího čištění použít pro následující reakční stupeň.

P ř í k l a d 30

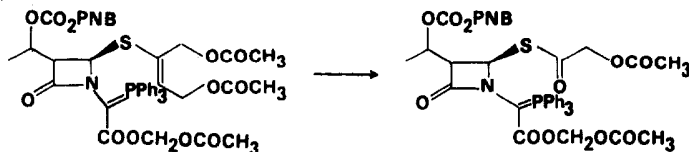
4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidemetyl)azetidín-2-on



Roztok 0,760 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-onu v 10 ml tetrahydrofuranu a 10 ml dioxanu se spolu se dvěma ekvivalenty trifenylfosfinu a 1,1 ekvivalentu pyridinu míchá přes noc při teplotě 50 °C. Fosforan se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučňho činidla používá směs dichlormetanu a etylacetátu (70:30). Získá se 0,480 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 31

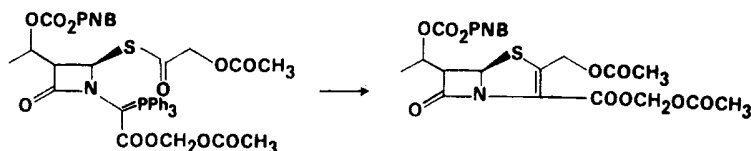
4beta-acetylglykolythio-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-on



0,45 g 4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-onu se rozpustí v 50 ml dichlormetanu a roztok se ochladí na -20°C . K roztoku se přidá 30 ml roztoku trifluorocetové kyseliny v dichlormetanu a po několika málo minutách se nechá reakčním roztokem probublávat ozón v kyslíku až do vzniku slabě modrého zabarvení. Reakce se přeruší a přidá se několik málo kapek trimetylfosfitu. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se síranem sodným. Získá se 0,260 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 32

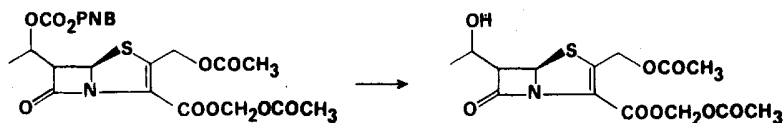
(5R)-acetoxymetyl-6-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylát



0,210 g 4beta-acetylglykolythio-3-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-onu se rozpustí v 7 ml toluenu a získaný roztok se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Chromatografickým čištěním na krátkém sloupci silikagelu za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (95:5) jako elučního činidla se získá 0,050 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 33

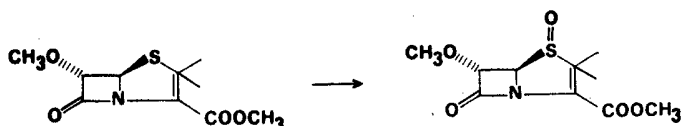
(5R)-acetoxymetyl-6-(1-hydroxyetyl)-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylát



0,060 g 5R-acetoxymetyl-6-(1-p-nitrobenzyloxykarbonyloxyetyl)-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylátu se vylíje do směsi vody, etanolu a monohydrogenfosforečnanu draselného a provádí se hydrogenolýza v přítomnosti 10% paládía na uhlí. Rychlým čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu se získá 0,015 g sloučeniny uvedené v názvu.

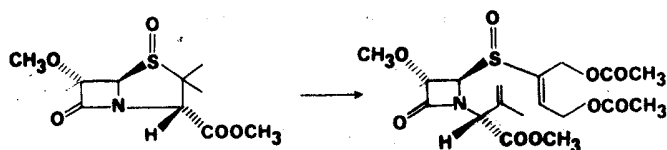
Příklad 34

a) Metylester S-oxidu 6alfa-metoxypenicilanové kyseliny



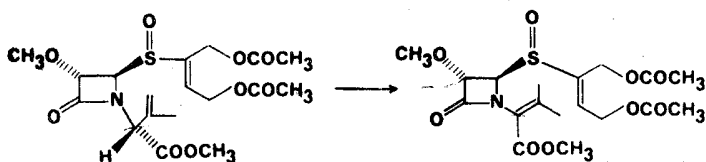
800 mg metylesteru 6alfa-metoxypenicilanové kyseliny (přípraven postupem, který popsali Giddings a spol. v *Tetrahedron Letters*, **11**, 995 /1978/) se rozpustí ve 20 ml dichlormetanu a k roztoku se při teplotě místnosti po částech přidá 570 mg m-chlorperbenzové kyseliny. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odpaří se. Z etyléru vykrytaluje titulní sloučenina resultující ve výtěžku 150 mg.

b) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(metoxykarbonyl-2-metyl-2-propenyl)azetidín-2-on-S-oxid



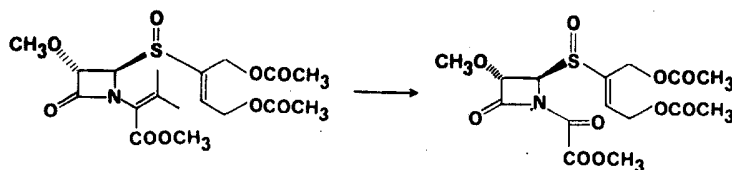
550 mg metylesteru S-oxidu 6alfa-metoxypenicilanové kyseliny se rozpustí ve 25 ml toluenu, přidá se 1,2 g butindiol-diacetátu a výsledný roztok se 10 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití 10% roztoku etylacetátu v dichlormetanu jako elučního činidla. Získá se 450 mg sloučeniny uvedené v názvu.

c) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-1-propenyl)azetidín-2-on-S-oxid



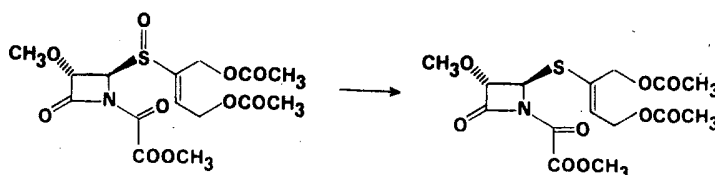
400 mg 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(metoxykarbonyl-2-metyl-2-propenyl)azetidín-2-on-S-oxidu se rozpustí v 10 ml dichlormetanu a roztok se spolu s několika kapkami triethylaminu 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla se získá čistá sloučenina uvedená v názvu.

- d) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxaloylazetidin-2-on-S-oxid



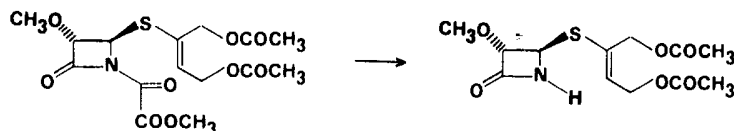
2 g 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-metoxykarbonyl-2-metyl-1-propenyl)azetidin-2-on-S-oxidu se rozpustí ve 200 ml dichlormetanu, roztok se ochladí na -70°C a až do modrého zbarvení se do něj uvádí ozón v kyslíku. Po přidání několika kapek trimethylfosfitu se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá čistá sloučenina uvedená v názvu.

- e) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxaloylazetidin-2-on



800 mg 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-metoxyoxaloylazetidin-2-on-S-oxidu se rozpustí ve 30 ml bezvodého dimethylformamidu, roztok se ochladí na -20°C , přidá se k němu 0,5 ml bromidu fosforitého a směs se 10 minut míchá. Reakční směs se vylije do etylacetátu, několikrát se promyje vodou, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek je tvořen v podstatě pouze sloučeninou uvedenou v názvu a používá se bez dalšího čištění v následujícím reakčním stupni.

- f) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidin-2-on

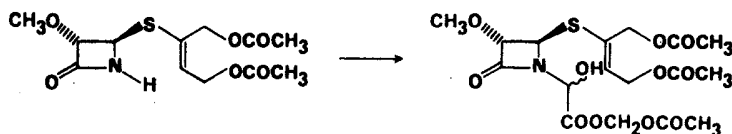


Surový zbytek získaný v předchozím odstavci se rozpustí ve 100 ml metanolu a k roztoku se za míchání přidají 3 g silikagelu. Směs se 2 hodiny míchá, pak se silikagel odfiltruje a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 20% etylacetátu v dichlormetanu jako elučního činidla. Získá se 400 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ):

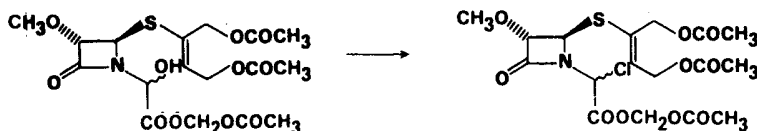
2,08 až 2,11 (dva singlety, 6H, OCOCH_3), 3,55 (s, 3H, OCH_3), 4,68 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-3), 4,81 (široký singlet, 3H, S- CH_2 , H-4), 4,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-3), 6,04 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H, H-2), 6,50 (široký singlet, 1H, NH).

- g) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-on



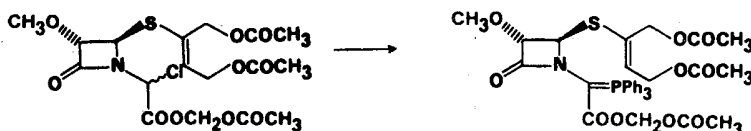
250 mg 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)azetidín-2-onu se rozpustí ve 20 ml benzenu a roztok se spolu s 300 mg acetoxymetylgljoxylátu (čerstvě připraveného ozonolýzou diacetoxymetylfumarátu) 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Surová reakční směs se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 40% etylacetátu v dichlormetanu jako elučního činidla. Získá se 150 mg čisté sloučeniny uvedené v názvu, ve formě směsi diastereoisomerů.

- h) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-chlormetyl)azetidín-2-on



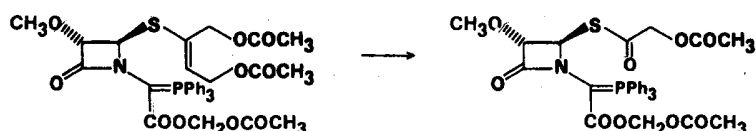
150 mg 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-hydroxymetyl)azetidín-2-onu se rozpustí v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, přidají se k němu stechiometrické množství pyridinu a thionylchloridu a směs se 10 minut míchá. Reakční směs se zbaví nerozpustných podílů filtrací přes celit a filtrát se odpaří při teplotě místnosti, čímž se získá zbytek, který se bez dalšího čištění používá v následujícím reakčním stupni.

- i) 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-on



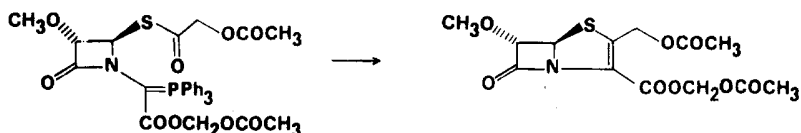
Surový zbytek získaný v předcházejícím příkladu, tvořený téměř čistým 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-chlormetyl)azetidín-2-onem, se rozpustí v 10 ml toluenu, přidá se 200 mg triphenylfosfinu a výsledný roztok se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po vyčištění fosforanu chromatografií přes krátký sloupec silikagelu vymývaný 40% etylacetátem v dichlormetanu se získá 180 mg sloučeniny uvedené v názvu.

- 1) 3alfa-metoxy-4beta-acetylglykolythio-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-on



230 mg 3alfa-metoxy-4beta-vinylthio-(1,2-diacetoxymetyl)-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-onu se rozpustí v 50 ml dichlormetanu a k roztoku se po ochlazení na -20°C přidá 0,5 ml trifluoroctové kyseliny. Do výsledného roztoku se pak až do modrého zbarvení uvádí ozón v kyslíku, pak se přidá několik kapek trimetylfosfitu, reakční směs se zředí dichlormetanem a několikrát se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla se získá 180 mg zbytku tvořeného čistou sloučeninou uvedenou v názvu.

- m) (5R)-acetoxymetyl-6alfa-metoxy-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylát



180 mg 3alfa-metoxy-4beta-acetylglykolythio-1-(1-acetoxymetyloxykarbonyl-1-trifenylfosforanylidenmetyl)azetidín-2-onu se rozpustí ve 20 ml toluenu a roztok se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Sloučenina uvedená v názvu se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 5% etylacetátu v dichlormetanu jako elučního činidla. Získá se 50 mg žádaného produktu.

NMR spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ):

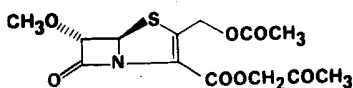
2,11 (s, 6H, OCOCH_3), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 4,94 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-4),
 5,26 (střed dvojitého dubletu, 2H, CH_2), 5,55 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-3),
 5,86 (s, 2H, $\text{COOCH}_2\text{COCH}_3$);

IČ spektrum (chloroform):

1 795 cm^{-1} (beta-laktam), 1 745 až 1 720 cm^{-1} (estery).

P ř í k l a d 35

(5R)-acetonyl-6alfa-metoxy-2-acetoxymetyl-2-penem-3-karboxylát



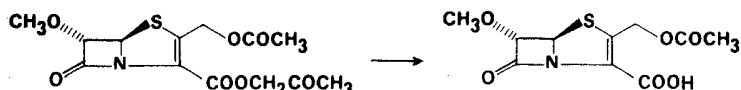
Sloučenina uvedená v názvu se získá analogickým postupem jako v příkladu 34g), h), i), l) a m) s tím, že se namísto acetoxymetylglyoxylátu, používaného v příkladu 34g), použije acetonylglyoxylát.

IČ spektrum (chloroform):

1 800, 1 745, 1 710 cm^{-1} .

Příklad 36

(5R)-6alfa-metoxy-2-acetoxymetyl-2-penam-3-karboxylát



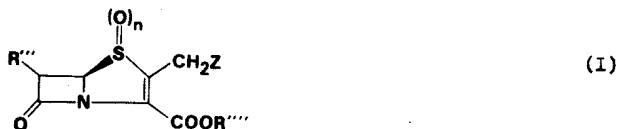
260 mg (5R)-acetonyl-6alfa-metoxy-2-acetoxymetyl-2-penam-3-karboxylátu se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu, roztok se zředí 5 ml vody, ochladí se na 0 °C, přidá se k němu 7,9 ml 0,1N vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se nechá 10 minut stát při teplotě 0 °C. Reakční roztok se dvakrát promyje metylénchloridem, vodná fáze se převrství metylénchloridem a za míchání se k ní přidají 4 ml 20% vodného roztoku kyseliny citronové. Vodná fáze se dvakrát extrahuje metylénchloridem, spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 80 mg sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (chloroform):

1 795, 1 740, 1 700 cm^{-1} .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů penemkarboxylátové kyseliny, obecného vzorce I



ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1,

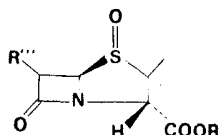
R'''' představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,2,2-trichloretylovou skupinu, acetonylovou skupinu, benzylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, p-metoxybenzylovou skupinu, fenylovou skupinu, p-nitrofenylovou skupinu, benzhydriylovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, pivaloyloxymetylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, skupinu vzorce $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{NHCOR}''''$, kde R'''' znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, arylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou a benzylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

Z znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, karbamoyloxyskupinu, merkaptoskupinu, pyridiniovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce OR' , OCOR' ,

NHCOR' nebo SR'', kde každý ze symbolů R' a R'' představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou a benzylovou skupinu, 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yllovou skupinu, 1-metyl-5-tetrazolylovou skupinu, 1,2,3-triazol-5-yllovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu a

R''' představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jejíž alkoholická funkce může být buď volná, nebo chráněná p-nitrobenzyloxykarbonylovým, nebo dimetyl-terc.butylsilylovým zbytkem,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R''' má shora uvedený význam,

nechá reagovat s acetylenickým derivátem obecného vzorce

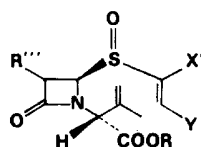


ve kterém

X' představuje zbytek vzorce CH_2Z' , kde Z' znamená atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo zbytek vzorce OR' , $OCOR'$ nebo $NHCOR'$, kde R' má shora uvedený význam a

Y znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu nebo zbytek vzorce $COOR$ nebo CH_2Z' , kde R a Z' mají shora uvedený význam,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce III

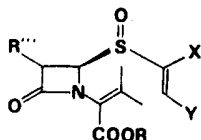


(III)

ve kterém

R, R''', X' a Y mají shora uvedený význam,

která se za bazických podmínek isomerizuje na sloučeninu obecného vzorce IV



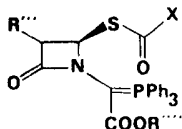
(IV)

ve kterém

R, R''', X' a Y mají shora uvedený význam,

v níž se zbytek X', pokud je odlišný od zbytku X, popřípadě převede substituční reakcí na zbytek X představující skupinu CH₂Z, kde Z má shora uvedený význam,

tato sloučenina se převede na sloučeninu obecného vzorce XI



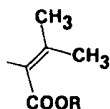
(XI)

ve kterém

X, R'''' a R''''' mají shora uvedený význam a

Ph znamená fenylovou skupinu, a to

a) ozonolýzou substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



kde

R má shora uvedený význam,

prováděnou v roztoku při snížené teplotě,

b) odštěpením substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci

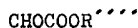


kde

R má shora uvedený význam,

vzniklého ve stupni a), mírnou alkalickou hydrolyzou nebo působením silikagelu,

c) kondenzací 1-nesubstituovaného azetidionu, získaného ve stupni b), s glyoxylátem obecného vzorce



ve kterém

R'''''' má shora uvedený význam,

varem pod zpětným chladičem v rozpouštědle,

d) chlorací substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



ve kterém

R'''' má shora uvedený význam,
zavedeného ve stupni c), působením chloračnického činidla,

e) konverzní substituentu v poloze 1, odpovídajícího vzorci



kde

R'''' má shora uvedený význam,
zavedeného ve stupni d), na substituent vzorce



ve kterém

R'''' má shora uvedený význam a Ph představuje fenylovou skupinu,
reakcí s trifenylofosfinem,

f) redukcí 4beta-sulfoxidového seskupení působením redukčního činidla a

g) ozonolýzou dvojně vazby v seskupení



kde

X a Y mají shora uvedený význam,

v roztoku při snížené teplotě, přičemž jednotlivé reakční stupně se mohou provádět v pořadí a), b), c), d), e), f), g) nebo a), f), b), c), d), e), g) a reakční stupeň f), v případě, že následuje po reakčním stupni e), se provádí v kyselém prostředí,

tato sloučenina obecného vzorce XI se cyklizuje záhřevem v inertním rozpouštědle na teplotu 50 až 140 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, která se pak popřípadě oxiduje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

n má hodnotu 0,

R'''' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,2,2-trichloroetylovou skupinu, benzylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, p-metoxybenzylovou skupinu, fenylovou skupinu, p-nitrofenylovou skupinu, benzhydrilovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, pivaloyloxymetylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, zbytek vzorce $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ nebo $-\text{CH}_2\text{NHCOR}''''''$ kde R'''''' představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo arylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou a benzylovou skupinu,

Z má význam jako v bodu 1 a

R''' představuje atom vodíku,

vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, acetylenické deriváty obecného vzorce



a glyoxyláty obecného vzorce



v nichž

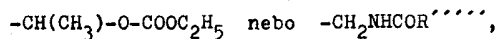
R, X' a Y mají význam jako v bodu 1 a

R'''' a R'''''' mají v tomto bodu uvedený význam,
a reakce se ukončí po cyklizaci sloučeniny obecného vzorce XI.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

n má hodnotu 0,

R'''' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,2,2-trichlor-etylovou skupinu, benzylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, p-metoxybenzylovou skupinu, fenylovou skupinu, p-nitrofenylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, pivaloyloxymetylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, zbytek vzorce



kde

R'''''' představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo arylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou a benzylovou skupinu,

Z má význam jako v bodu 1 a

R'''' znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jejíž alkoholická funkce může být buď volná, nebo chráněná p-nitrobenzyloxykarbonylovým nebo dimetyl-terc.butylsilylovým zbytkem,

vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, acetylenické deriváty obecného vzorce



a glyoxyláty obecného vzorce



v nichž

R, X' a Y mají význam jako v bodu 1 a

R'''' a R'''''' mají v tomto bodu uvedený význam,
a reakce se ukončí po cyklizaci sloučeniny obecného vzorce XI.