



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 15 04 86
(21) PV 2759-86
(32) (31)(33) Právo přednosti od 18 04 85
(724857) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 16 07 87
(45) Vydáno 16 01 89

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 499/00//
A 61 K 31/43

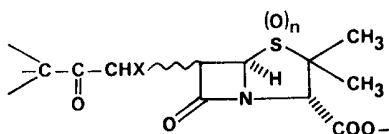
- (72) Autor vynálezu REED LAWRENCE ANDREW, PAWCATUCK, CONNECTICUT (Sp.st.a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N.Y. (Sp.st.a.)

(54) Způsob výroby derivátů 6-(1-acyl-1-hydroxymethyl)penicilanové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 6-(1-acyl-1-hydroxymethyl)penicilanové kyseliny.

Deriváty 6-(1-acyl-1-hydroxymethyl)penicilanové kyseliny, mající perciální strukturu odpovídající vzorci



ve kterém

n je číslo o hodnotě 0,1 nebo 2 a

X představuje hydroxylovou skupinu nebo acyloxy skupinu, jsou obecně užitečné jako antibakteriální činidla nebo/a jako inhibitory beta-laktamasy. Některé z těchto sloučenin vykazují samy vynikající antibakteriální účinnost a jsou tedy cenné jako průmyslová nebo medicínální antibakteriální činidla.

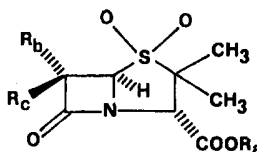
Dále pak, což platí ještě obecněji, jsou tyto látky zvláště cenné jako inhibitory beta-laktamasy a jako takové jsou užitečné jako složky v kombinacích s konvenčními beta-laktamovými antibiotiky (peniciliny a cefalosporiny) používanými proti mikroorganismům resistantním nebo částečně resistantním na beta-laktamová antibiotika, což je důsledkem produkce enzymu beta-laktamasy těmito organismy.

1,1-Dioxydy (sulfonyl) 6-(1-hydroxyalkyl)penicilanové kyseliny a jejich estery na karboxylové skupině v poloze 3, působící jako inhibitory beta-laktamasy, popsal Kellogg (viz americké 255871

patentové spisy č. 4 287 181 a 4 342 768 a zveřejněnou evropskou přihláškou vynálezu č. 83 977), zatímco 1,1-dioxydy 6-(aminoacyloxymetyl)penicilanových kyselin popsal Barth (viz americký patentový spis č. 4 503 040).

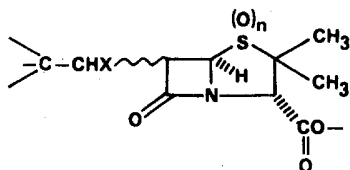
Antibakteriálně účinné 6-(1-hydroxyalkyl)penicilanové kyseliny a jejich 1-oxidy (sulfoxidy) velmi široce popsali Beattie a spol. (americký patentový spis č. 4 207 323). I když by teoreticky skupina sloučenin v předmětu vynálezu shora citovaného patentového spisu Beattie a spol. mohla nespecifickým způsobem zahrnovat některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu, nejsou v citovaném patentovém spisu ani obecně (natož pak konkrétně) popisovány žádné sloučeniny obsahující 6-(1-acyl-1-hydroxyalkyl) substituent, kterýžto substituent představuje základní rys sloučenin podle vynálezu.

V britské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 2 053 220 jsou široce diskutovány jako inhibitory beta-laktamasy sloučeniny obecného vzorce



Významy symbolů R_a , R_b a R_c jsou přitom definovány tak, že shora uvedený vzorec zahrnuje prakticky nekonečný počet sloučenin. Tento neúměrný obrovský rozsah by mohl zahrnovat i některé 1,1-dioxydy podle vynálezu. V citované práci však není ani zmínky o některé ze sloučenin podle vynálezu nebo o způsobu její přípravy, natož pak o tom, že by takovéto sloučeniny byly výhodné a vykazovaly mohutnou antibakteriální účinnost nebo/a působily jako inhibitory beta-laktamasy.

Vynález popisuje antibakteriálně účinné sloučeniny, inhibitory beta-laktamasy nebo/a meziprodukty, s parciální strukturou odpovídající obecnému vzorci

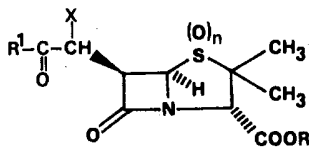


ve kterém

n je číslo o hodnotě 0,1 nebo 2 a

X představuje hydroxylovou skupinu nebo acetoxy skupinu.

Vzhledem k jejich relativně snadné přípravě a vynikající aktivitě se vynález týká zejména antibakteriálně účinných nebo/a jako inhibitory beta-laktamasy působících sloučenin obecného vzorce I



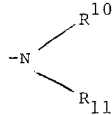
ve kterém

n je číslo o hodnotě 0,1 nebo 2,

X představuje hydroxylovou skupinu nebo zbytek OCOCH_3 ;

R znamená atom vodíku nebo pivaloyloxymetylovou skupinu,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku, akylfenylovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku, naftylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, thienylalkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, benzothiénylovou skupinu, N-alkylpyrrolylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, N-(fenylalkyl)pyrrolylovou skupinu s 11 až 12 atomy uhlíku, N-alkylindolylovou skupinu s 9 až 12 atomy uhlíku, thiazolylovou skupinu, N-alkylimidazolylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, chinolylovou skupinu nebo některou z výše uvedených skupin substituovanou na alifatickém, aromatickém nebo heterocyklickém uhlíku fluorem, chlorem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, alkenyloxyskupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanoskupinou nebo zbytkem obecného vzorce



kde

R_{10} a R_{11} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s těmi omezeními, že žádný tetrahedrání uhlík není současně vázán na atom dusíku nebo kyslíku a na fluor, chlor nebo druhý atom dusíku či kyslíku, a že žádný z dusíkových atomů není kvarterní, a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto shora uvedených sloučenin, které obsahují karboxylovou skupinu, jakož i farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto shora uvedených sloučenin, které obsahují bázi atom dusíku.

Výhodné jsou ty shora uvedené sloučeniny, v nichž

X znamená hydroxylovou skupinu,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylfenylovou nebo chloralkylfenylovou skupinu obsahující v alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylfenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části, kyanfenylovou skupinu, fluorfenylovou skupinu, alkenyloxyfenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyloxylové části, hydroxyfenylovou skupinu, aminofenylovou skupinu, dialkylaminofenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, naftylovou skupinu, alkoxy-naftylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothiénylovou skupinu, benzylovou skupinu, thenylovou skupinu, furfurylovou skupinu, fenylthiazolylovou skupinu, N-alkylimidazolylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, chinolinylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu, N-(fenylalkyl)pyrrolylovou skupinu s 11 až 12 atomy uhlíku, N-alkylpyrrolylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku nebo N-alkylindolylovou skupinu s 9 až 12 atomy uhlíku.

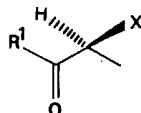
V ještě výhodnějších sloučeninách pak

n má hodnotu 0 a

R^1 představuje metylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, 1-metylcyklohexylovou skupinu, 1-adamantylovou skupinu, 1-amino-1-metyletylovou skupinu, fenylovou skupinu, 4-metylfenylovou skupinu, 4-(hydroxymetyl)fenylovou skupinu, 4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenylovou skupinu, 4-(chlorometylfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 2-methoxyfenylovou skupinu, 4-propenyloxyfenylovou skupinu, 4-methoxykarbonylfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupinu

4-fluorfenylovou skupinu, 3-hydroxyfenylovou skupinu, 4-hydroxyfenylovou skupinu, 4-aminofenylovou skupinu, 4-(dimethylamino)fenylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-ethoxy-1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 2-benzothiénylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-metyl-2-imidazylovou skupinu, 2-fenyl-4-thiazolylovou skupinu, N-metyl-2-pyrrolylovou skupinu, N-benzyl-2-pyrrolylovou skupinu, N-metyl-2-indolylovou skupinu, N-metyl-3-indolylovou skupinu, 3-chinolinyllovou skupinu nebo 1-isochinolinyllovou skupinu.

Nejvýhodnější jsou ty sloučeniny, v nichž uhlíkový atom v postranním řetězci, nesoucí substituent X, je v konfiguraci S, tj. v konfiguraci odpovídající vzorci



Mezi farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami náležejí, bez jakéhokoliv omezení pouze na tento výpočet, soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou fosforečnou, kyselinou citronovou, kyselinou maleinovou, kyselinou jantárovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou 2-naftalensulfonovou a kyselinou methansulfonovou.

Mezi farmaceuticky upotřebitelné kationické soli náležejí, bez jakéhokoliv omezení pouze na tento výpočet, soli sodné, draselné, vápenaté, soli s N,N'-dimenzyletylendiaminem, N-metylglukaminem (megluminem) a dietanolaminem. Výhodnými kationickými solemi jsou soli draselné a sodné.

Pivaloyloxymetyléster obecného vzorce I je představitelem esterů hydrolysovatelných na fyziologických podmínkách, jimiž se míní estery často označované jako prekursorů léčiv ("pro-léčiva"). Tyto estery jsou dobře známé a v oblasti penicilinů jsou stejně obvyklé jako farmaceuticky upotřebitelné soli. Zmíněné estery se obecně používají k zvýšení absorpce při orálním podání, v každém případě se však snadno hydrolysují in vivo za regenerace původní volné kyseliny. Nejvýhodnějšími esterotvornými zbytky jsou (5-metyl-1,3-dioxol-2-on-4-yl)-metylová skupina, 1H-isobenzofuran-3-on-1-yllová skupina, gama-butyrolakton-4-yllová skupina, zbytek vzorce $\text{-CHR}^3\text{OCOR}^4$ nebo zbytek vzorce $\text{-CHR}^3\text{OCOOR}^5$, kde R^3 znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu, R^4 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxycyklohexylovou skupinu nebo karboxyfenylovou skupinu a R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Nejvýhodnějšími esterotvornými zbytky jsou pivaloyloxymetylová a 1-(ethoxykarbonyloxy)etylová skupina.

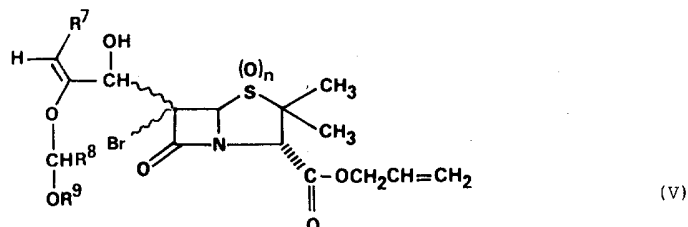
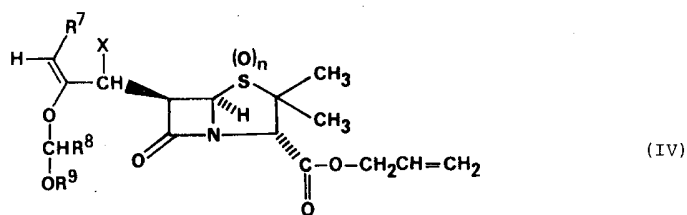
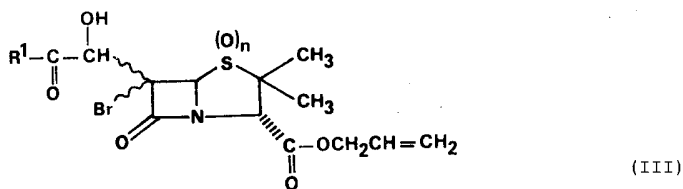
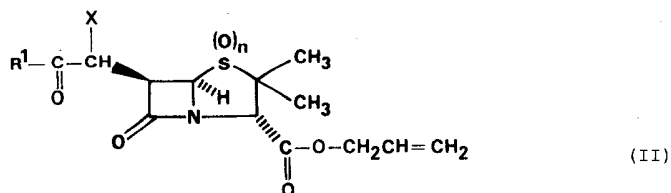
Vynález rovněž popisuje farmaceutický prostředek pro léčbu bakteriálních infekcí, který obsahuje běžné beta-laktamové antibiotikum a sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje atom vodíku nebo esterotvorný zbytek hydrolysovatelný za fyziologických podmínek, v hmotnostním poměru od 10:1 do 1:3. Výhodné sloučeniny obecného vzorce I, použitelné v tomto prostředku, jsou definovány výše.

Výhodnými beta-laktamovými antibiotiky jsou peniciliny nebo cefalosporiny zavedené v klinické praxi, jako amoxicilin, ampicilin, apalcilin, azlocilin, azthreonam, bacampicilin, carbenicilin, carbenicilin-indanyl, carbenicilin-fenyl, cefaclor, cefadroxil, cefaloram, cefamandol, cefamandol-nafate, cefaparol, cefatrizin, cefazolin, cefbuperazon, cefmenoxim, cefonicid, cefodizim, cefoperazon, ceforanid, cefotaxim, cefotiam, cefoxitin, cefpimazol, cefpiramid, cefpirom, cefsulodin, ceftazidim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefuroxim, cefacetril, cefalexin, cefaloglycin, cefaloridin, cefalotin, cefapirin, cefradin, cyclacilin, epicilin, furazlocilin, hetacilin, lenampicilin, levopropylcilin, mecilinam, mezlocilin, penicilin G, penicilin V, fenethicilin, piperacilin, pivampicilin, sarmoxicilin, sarpicilin, suncilin, talampicilin a ticarcilin, včetně jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Výhodné jsou rovněž kombinace inhibitorů beta-laktamasy podle vynálezu se 7-[D-(2-[4-karboxy-5-imidazolkarboxamido])-2-fenylacetamido]-3-[4-(2-sulfonatoethyl)pyridinium]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinou.

Dále vynález popisuje způsob léčby bakteriálních infekcí savců spočívající v orální nebo místní či parenterální aplikaci antibakteriálně účinného množství farmaceutického prostředku z předcházejícího odstavce, farmaceutický prostředek obsahující antibakteriálně účinné množství samotné sloučeniny obecného vzorce I a způsob léčby antibakteriálních infekcí aplikací antibakteriálně účinného množství samotné sloučeniny obecného vzorce I.

Konečně pak vynález popisuje meziprodukty níže uvedených obecných vzorců II, III, IV a V



v nichž

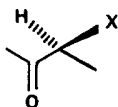
n , X a R^1 mají shora uvedený význam s tím, že přítomné hydroxylové skupiny jsou popřípadě chráněny dimetyl-terc.butylsilylovými skupinami a primární a sekundární amino-skupiny jsou chráněny benzyloxykarbonylovou skupinou,

R^7 představuje fenylovou skupinu, naftyllovou skupinu, furylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, N-alkylindolylovou skupinu s 8 až 11 atomy uhlíku pyridylovou skupinu nebo chinolylovou skupinu nebo některou z těchto skupin, popřípadě substituovanou na aromatickém nebo heterocyklickém uhlíku fluorem, chlorem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkyl-aminoskupinou obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, s těmi

omezeními, že žádný tetrahedrální uhlík nemůže být současně navázán na atom dusíku nebo kyslíku a na fluor, chlor, brom nebo druhý dusík či kyslík, a že žádný z dusíkových atomů není kvarterní,

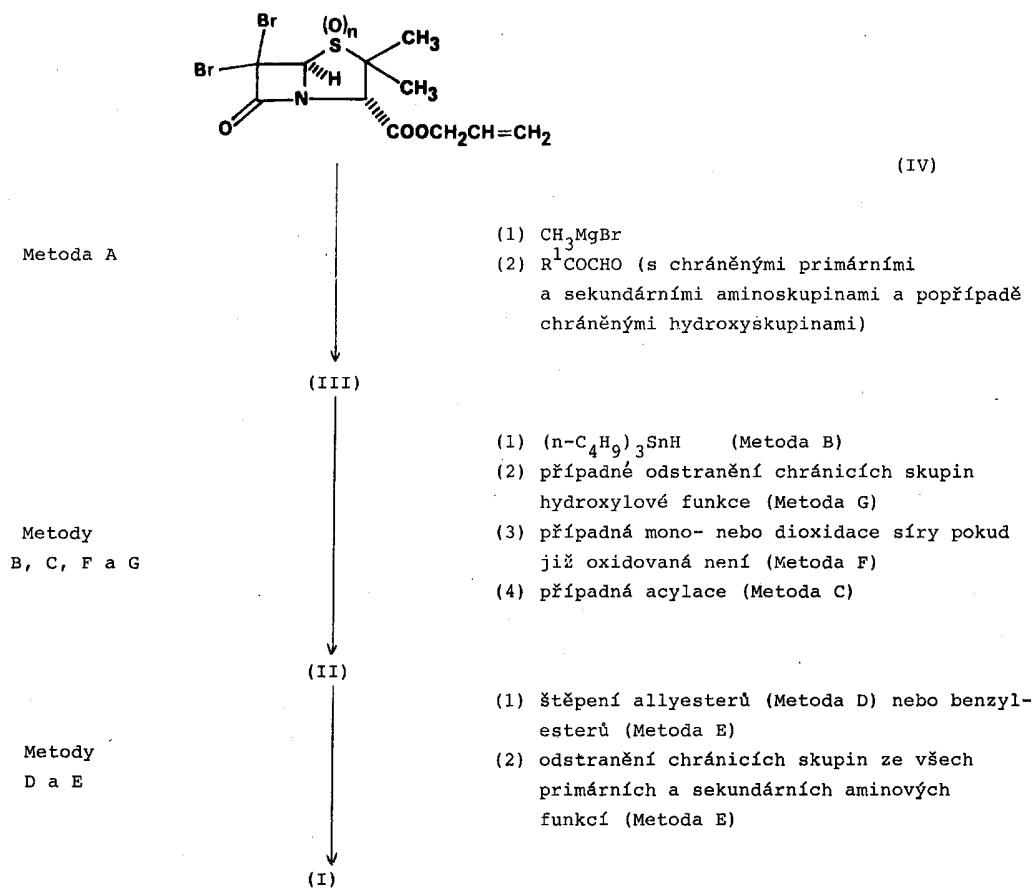
R^8 představuje atom vodíku neob metylovou skupinu a
 R^9 znamená metylovou nebo etylovou skupinu.

Ve sloučeninách obecných vzorců II a III obecně odpovídají výhodné významy symboly R^1 výhodným významům uvedeným pro tento symbol výše u sloučenin obecného vzorce I. Ve sloučeninách obecných vzorců IV a V představují s výhodou R^7 fenylovou nebo thienylovou skupinu, R^8 metylovou skupinu a R^9 skupinu etylovou. Uhlíkový atom v postranním řetězci, substituovaný hydroxylovou skupinou, má s výhodou konfiguraci



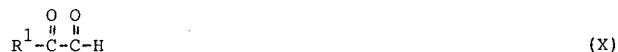
která se označuje jako konfigurace S v případě, že na uhlíkovém atomu v poloze 6 není navázán brom, a jako konfigurace R v případě, že na uhlíkovém atomu v poloze 6 je navázán brom.

Nejobecněji se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravují následující syntesou:



V prvním reakčním stupni shora uvedené syntesy se dibromderivát vzorce VI rozpustí v suchém inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, toluen, metylenchlorid nebo jejich směs, které zůstává při reakční teplotě kapalně, roztok se ochladí na -50 až -100 °C a podrobí se reakci s prakticky jedním molekvivalentem Grignardova činidla, jako metylmagnesiumbromidu

v etherovém rozpouštědle, jako v diethyletheru (toto činidlo se vyrobí standardními laboratorními metodami je dostupné na trhu), přičemž se obvykle postupuje tak, že se zmíněné činidlo po částech přidává během 5 až 15 minut za udržování stejně nízké reakční teploty jak je uvedeno výše. Po deseti až třicetiminutovém míchání, které slouží k ukončení reakce a ustavení rovnováhy, se obdobným způsobem přidá glyoxal obecného vzorce X



popřípadě rozpouštěný ve stejném nebo jiném inertním rozpouštědle. Reakční směs se 10 minut až 1 hodinu míchá při stejně nízké teplotě, pak se vylíje do slabé kyseliny, jako je kyselina octová nebo roztok kyselé soli, jako chloridu amonného, a meziproduct vzorce III se izoluje standardními metodami, jako odpařením, extrakcí a chromatografií, včetně chromatografické separace epimerů odpovídajících konfiguracím R a S v postranním řetězci

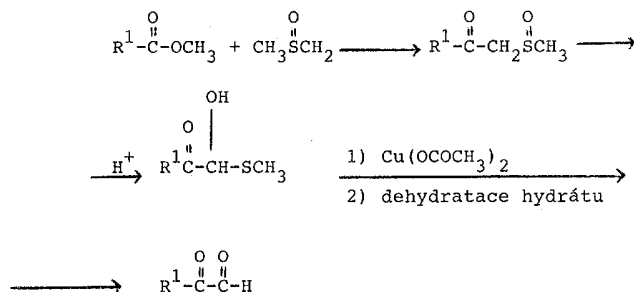


pokud to stabilita produktů a rozdíly v polaritě dovolují. V tomto reakčním stupni obecně převládá R-epimer, zejména pokud se jako rozpouštědlo používá toluen.

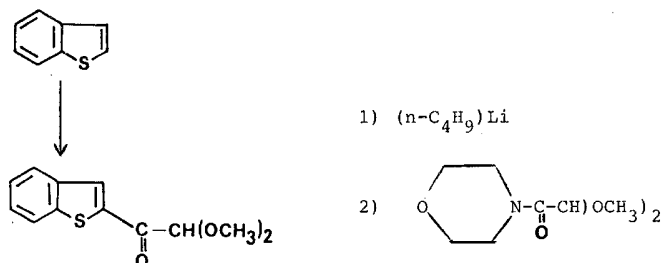
Výrazem "inertní rozpouštědlo", používaným v tomto textu, se míní libovolné rozpouštědlo, které nereaguje s výchozími látkami, reakčními činidly, meziproducty nebo produkty takovým způsobem, který by nějak výrazněji snižoval výtěžek žádaného produktu.

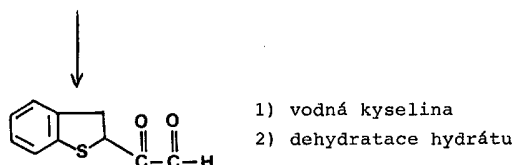
Výchozí dibromderivát se snadno připraví z příslušné soli penicilinové kyseliny a allyl-bromidu, například za použití metody konkrétně popsané dále pro přípravu allyl-6,6-dibrom-penicilanátu.

Potřebné glyoxaly obecného vzorce X se s výhodou před reakcí čerstvě připraví nebo čerstvě vyčistí. Příprava těchto látek je rozsáhle popsána níže v příkladech. Jednu z obecných metod přípravy potřebných glyoxalů je možno popsat následujícím syntetickým postupem:

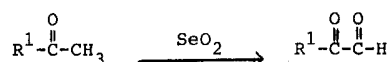


Další metoda využívá acylace N-(dimethoxyacetyl)morfolinem, například podle následujícího reakčního schématu:





Další, poněkud starší obecnou metodu je možno popsat následovně:



(viz Wagner a Zook, Synthetic Organic Chemistry, John Wiley and Sons, Inc., 1953, str. 288 až 289, 381 až 382).

Stereochemie na C_6 v meziprojektu vzorce III nebyla specifikovaná. Při debromaci trybutylcínhydridem je však na C_6 stereochemické uspořádání β bez ohledu na stereochemii v poloze 6 ve sloučenině vzorce III. Tato debromace se popřípadě provádí v přítomnosti malého množství iniciátoru volných radikálů, jako je 2,2'-azobisisobutyronitril, v inertním rozpouštědle jako v benzenu nebo toluenu. Pracuje se obvykle při zvýšené teplotě (například 60 až 100 °C) tak, aby reakce proběhla v přiměřené době, ne však při tak vysoké teplotě, aby docházelo k nežádoucí termické degradaci.

Produkty se opět izolují a čistí standardními metodami, jak již bylo uvedeno výše, s chromatografickou separací R- a S-epimerů, která se nejčastěji provádí v tomto stupni postupu.

Pokud je žádán 1-oxid nebo 1,1-dioxid a síra dosud není v tomto žádaném oxidačním stupni, provede se její oxidace v tomto stupni postupu. Aby se předešlo vzniku nežádoucí směsi produktů v případě přípravy 1-oxidů (sulfoxidů), provádí se tato oxidace s výhodou na separovaných R- resp. S-epimerech pokud jde o uspořádání v postranním řetězci. K přípravě směsi X- lalfa-oxidu ($\text{S} \leftarrow \text{O}$) a lbeta-oxidu ($\text{S} \rightleftarrows \text{O}$) obecného vzorce II, v němž n má hodnotu 1, se odpovídající sulfid (vzorce II, kde n má hodnotu 0) oxiduje v podstatě jedním molekulivalem perkyseliny, účelně m-chlorperbenzoové kyseliny, v inertním rozpouštědle, jako v metylenchloridu nebo etylacetátu, při teplotě od 0 do 50 °C, účelně při teplotě místnosti.

Vzniklá směs produktů se izoluje standardními metodami, jako extrakcí odpařením, krystalizací a chromatografií, včetně chromatografické separace lalfa- a lbeta-oxidů, kterou je možno podle přání uskutečnit v tomto nebo až v pozdějším reakčním stupni postupu. K výrobě 1,1-dioxidu (sulfonu) obecného vzorce II, v němž n má hodnotu 2, se příslušný sulfid oxiduje nejméně dvěma molekulivalem perkyseliny, přičemž jinak se pracuje za podmínek popsaných výše pro sulfoxidy, přičemž obdobně se provádí i izolace produktu.

Pokud má žádaný produkt obsahovat ve významu symbolu X skupinu OCOCH_3 , provede se v tomto stupni syntesy s výhodou rovněž acetylace. Používají se standardní acetylační metody, jako působení acetanhydridu v přítomnosti pyridinu. Obdobně se v tomto reakčním stupni rovněž s výhodou odstraňují propenylové chránicí skupiny hydroxylových funkcí, a to účelně mírně kyselou hydrolyzou nebo směsí chloridu rtuťnatého a oxidu rtuťnatého katalyzovanou hydrolyzou při teplotě místnosti.

Ve finálním stupni syntesy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, se allylová chránicí skupina odštěpí, obvykle se současným vznikem a izolací produktu ve formě draselné nebo sodné soli. Tato přeměna se účelně provádí reakcí v podstatě jednoho

molekvalentní etylhexanoátu sodného či draselného (nebo jiné lipofilní soli karboxylové kyseliny) v přítomnosti katalytického množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (obvykle 5 % molárních) a trifenylfosfinu (obvykle 20 až 25 % molárních) v inertním rozpouštědle, s výhodou v takovém, v němž jsou reakční složky rozpustné a sůl žádaného produktu s alkalickým kovem poměrně nerozpustná. V tomto případě je zvláště vhodné použití draselné soli 2-ethylhexanové kyseliny v etylacetátu jako rozpouštědla. Pokud se výsledná sůl z reakční směsi nevysráží sama, lze ji vysrážet přidáním nerozpouštědla, jako etheru, nebo alternativně ji lze extrahovat vodou a pak izolovat lyofilizací.

Ať už se produkt z reakční směsi vysráží sám nebo vysrážen, vyjme se obvykle vodou, nečistoty se odfiltrují nebo se odstraní extrakcí a produkt se opět izoluje lyofilizací. Při tomto odstraňování chránících skupin nehraje teplota rozhodující úlohu. Obvykle se pracuje při teplotě například od 0 do 50 °C, nejúčelněji při teplotě místnosti.

Je-li žádoucí, přemění se získaná sůl na volnou kyselinu, a to v průběhu izolace nebo po izolaci, standardními metodami, například okyselením vodného roztoku soli a extrakcí volné kyseliny organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou.

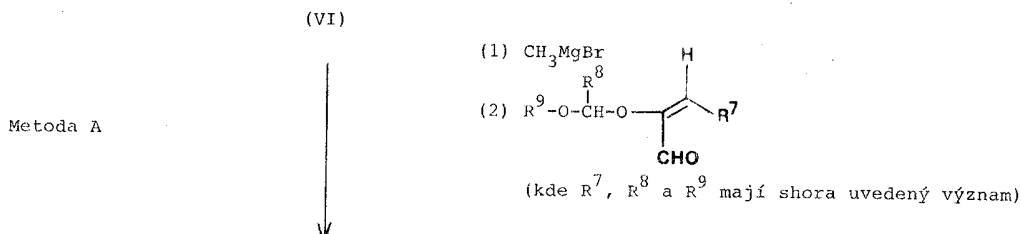
Jiné farmaceuticky upotřebitelné kationické soli podle vynálezu lze rovněž připravit standardními metodami. Tak například se ekvivalentní množství příslušného hydroxidu, uhličitanu, hydrogenuhličitanu obsahujícího žádaný kationt, nebo aminu smísí s karboxylovou kyselinou v organickém nebo vodném rozpouštědle, s výhodou při snížené teplotě (například 0 až 5 °C), přičemž se pracuje za intenzivního míchání a za pomalého přidávání báze. Výsledná sůl se izoluje zahuštěním nebo/a přidávkem nerozpouštědla.

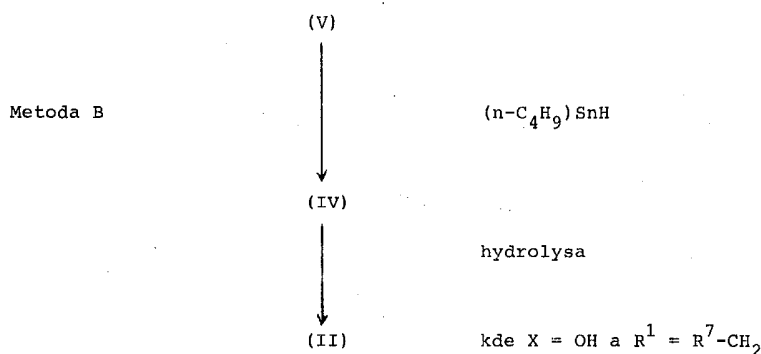
Standardními metodami se rovněž snadno připravují farmaceuticky upotřebitelné aniontové soli s kyselinami podle vynálezu. Postupuje se například tak že se ekvivalentní množství kyseliny smísí se sloučeninou podle vynálezu, ve formě volného aminu, v organickém nebo vodném organickém rozpouštědle. Vzniklá sůl se izoluje zahuštěním nebo/a přidáním nerozpouštědla.

Jak již bylo uvedeno výše, je možno alternativně žádanou sůl izolovat přímo z reakční směsi, tj. bez izolace volného aminu, přičemž se jinak používají obdobné techniky, tj. zahušťování nebo/a přidávání nerozpouštědla.

Pokud se jako chránící skupina použije namísto allylové skupiny skupina benzylová, nebo jsou-li primární či sekundární aminoskupiny chráněny benzyloxykarbonylovými skupinami, odstraňují se takovéto chránící skupiny hydrogenolýsou v přítomnosti katalysátoru na bázi ušlechtilého kovu v inertním rozpouštědle, za použití obecně známých metod. Výhodným katalysátorem na bázi ušlechtilého kovu je paládium na nosiči, jako na aktivním uhlí nebo křemelině. Reakční teplota a tlak nehrají rozhodující roli, s výhodou se však pracuje za mírných podmínek (například při teplotě 0 až 50 °C, účelně při teplotě místnosti a za tlaku 160 až 800 kPa), aby se omezil na minimum výskyt vedlejších reakcí.

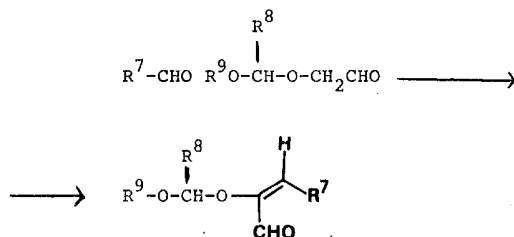
Meziprodukty obecného vzorce II, v němž R^1 obsahuje skupinu $-CH_2-$ v sousedství karboxylové skupiny, se s výhodou připravují následujícím postupem:





Grignardova reakce a debromace tributylcínhydridem se provádějí shora popsáním způsobem. Hydrolysa se uskutečňuje za mírných podmínek. Tento postup je nejvýhodnější v případě, že R⁷ znamená fenylovou nebo thienylovou skupinu.

Výchozí aldehyd potřebný pro tuto syntesu se snadno připraví básicky katalyzovanou kondensací aromatického nebo heterocyklického aldehydu s 2-[1-(alkoxy)alkoxy]acetaldehydem, se souběžnou dehydratací, ve smyslu následujícího schématu:



Ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R představuje zbytek hydrolysovatelného in vivo, jmenovitě povaloyloxymetylovou skupinu, se připravují z odpovídajících volných kyselin nebo jejich kationických solí známými metodami běžnými v chemii penicilinů (viz například americké patentové spisy č. 3 951 954, 4 234 579, 4 287 181, 4 342 693, 4 452 796, 4 342 693, 4 348 264, 4 416 891 a 4 457 924). Výhodné způsoby přípravy těchto esterů jsou popsány níže v příkladech provedení. Je-li to žádoucí, lze ester obsahující bázičnou aminovou funkci nebo kyselou karboxylovou funkci převést metodami popsány v předcházejícím odstavci na adiční sůl s kyselinou resp. na kationickou sůl.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují některé sloučeniny obecného vzorce I, obecně ty, v nichž R znamená atom vodíku, in vitro antibakteriální účinnost. Tuto aktivitu dokládá měření minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v µg/ml proti řadě mikroorganismů. Následující postup je doporučován v práci International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing [Ericsson a Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinav., Supp. 217, Section B, 64 až 68 (1971)] a používá se při něm agar s nálevem z mozku a srdce a zařízení k opakované inokulaci.

Obsah zkumavek kultivovaných přes noc se stonásobně zředí a používá se jako standardní inokulum (do Petriho misek se vnese vždy 20 ml agaru s nálevem z mozku a srdce a na povrch tohoto agaru se nanese 20 000 až 10 000 buněk v objemu cca 0,002 ml). Účinná látka se testuje v řadě dvanácti dvojnásobných ředění, přičemž počáteční koncentrace testované látky činí 200 µg/ml. Stav desek se vyhodnocuje po osmáctihodinové kultivaci při teplotě 37 °C, přičemž ojedánělé kolonie se neberou v úvahu. Jako citlivost (MIC) pokusného organismu se uvažuje nejnižší koncentrace testované sloučeniny schopná úplně inhibovat růst organismu při vyhodnocování pouhým okem.

Sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují in vitro tuto antibakteriální činnost jsou tedy užitečné jako průmyslová antimikrobiální činidla, například při úpravě vody, zpracování kalů,

ochraně nátěrů a ochraně dřeva, jakož i pro místní aplikace savcům. Při použití těchto sloučenin k místním aplikacím je často účelné mísit účinnou složku s netoxickou nosnou látkou, jako je rostlinný či minerální olej nebo změkčující krém. Obdobně je možno účinnou látku rozpustit nebo dispergovat v kapalných ředidlech či rozpouštědlech, jako ve vodě, alkanolech, glykolech nebo směsích těchto rozpouštědel.

Ve většině případů se koncentrace účinné složky v takovémto prostředku pohybuje zhruba od 0,1 % do 10 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku.

Jak bylo již rovněž uvedeno výše, mají sloučeniny vzorce I obecně dostačující antibakteriální účinnost, aby je bylo možno použít jako systemická antibakteriální činidla, a to zejména ty sloučeniny, v nichž postranní řetězec je ve výhodné konfiguraci S. Při zjišťování této účinnosti in vivo se u myši vyvolá akutní experimentální infekce intraperitoneální inokulací pokusné myši standardisovanou kulturou pokusného organismu suspendovanou v 5% žaludečním mucinu prasete. Rozsah infekce je standardisován tak, že myš dostane letální dávku organismu (tato letální dávka je minimální inokulum organismu potřebné k spolehlivému usmrcení 100 % infikovaných a neošetřených kontrolních myší).

Skupinám infikovaných myší se pak v různých dávkách orálně nebo intraperitoneálně aplikuje testovaná sloučenina obecného vzorce I. Po ukončení testu se spočtením přežívajících exemplářů ze skupiny zvířat ošetřených určitou dávkou testované látky zjistí aktivita této látky. Aktivita se vyjadřuje jako procento zvířat přežívajících při aplikaci dané dávky, nebo se vyjadřuje v hodnotách PD_{50} , což je vypočítaná dávka chránící 50 % zvířat před infekcí.

Ještě v obecnějším pohledu jsou sloučeniny obecného vzorce I zvláště cenné jako účinné inhibitory mikrobiálních beta-laktamů. Tímto způsobem zvyšují zmíněné sloučeniny svoji vlastní antibakteriální účinnost konvenčních beta-laktamových antibiotik (penicilinů nebo cefalosporinů) proti četným mikroorganismům, zejména proti mikroorganismům produkujícím beta-laktamasu. Tato účinnost sloučenin obecného vzorce I in vitro se rovněž vyhodnocuje zjišťováním schopnosti sloučenin obecného vzorce I, v němž R představuje atom vodíku, inhibovat hydrolysu určitých beta-laktamových antibiotik enzymy beta-laktamasami. Tak například hydrolysa ampicilinu a penicilinu G se stanovuje mikrojednotrickou metodou, kterou popsal Novick [Biochem. J. 83, 236 (1962)], zatímco hydrolysa cefaloridinu se měří sledováním poklesu absorpance v ultrafialovém spektru při 255 nm [O'Callaghan a spol., Antimicrob. Agents Chemother. 1968, str. 57 až 63 (1969)].

Podmínky pro oba tyto testy jsou identické, a to použití 0,5M fosforečnanu draselného, hodnota pH 6,5 a teplota 37 °C. Reakce se zahajují přidáním beta-laktamasy prosté buněk, s výjimkou předpokubačních pokusů, při nichž se inhibitor a enzym inkubují společně v testované směsi po dobu 10 minut před zahájením reakce přidáním substrátu. V případě extraktů *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*, prostých buněk, je substrátem ampicilin v koncentraci 33 μ M (13 μ g/ml). Typické specifické aktivity beta-laktamasových preparátů činí 6 019, 88 970, 260 resp. 76 μ mol/h na miligram proteinu.

Penicilin G (33 μ M) se používá jako substrát v případě beta-laktamasy *Enterobacter cloacae*, která vykazuje typickou specifickou aktivitu 10 080 μ mol/h na miligram proteinu.

Bezbuňčné extrakty se připravují z kultur vypěstovaných v rotační třepačce na půdě s nálevem z mozku a srdce za použití ultrazvuku (tři třicetisekundové impulsy při teplotě 4 °C, s výjimkou *Staphylococcus aureus*, který se rozdrtí na francouzském lisu). V případě kmenů *S. aureus*, *P. aeruginosa* a *E. cloacae* se syntéza beta-laktamasy de novo vyvolá pěstováním kultury v logaritmické fázi růstu v přítomnosti subletální koncentrace penicilinu G 100, 1 000 resp. 300 μ g/ml, po dobu 2,5 hodiny.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I zvyšovat účinnost beta-laktamového antibiotika je možno prokázat pokusy, při nichž se zjistí hodnoty MIC samotného antibiotika a samotné sloučeniny obecného vzorce I (kde R znamená atom vodíku).

Tyto hodnoty MIC se pak porovnají s hodnotami MIC zjištěnými při použití kombinace daného antibiotika se sloučeninou obecného vzorce I, ve kterém R představuje atom vodíku.

Pokud antibakteriální účinnost této kombinace je výrazně vyšší než bylo možno předpovídat z účinností individuálních sloučenin, považuje se to za zvýšení účinnosti. Hodnoty MIC shora zmíněných kombinací se měří za použití metody, kterou popsali Barry a Sabath v "Manual of Clinical Microbiology", ed. Lenette, Spaulding a Truant, 2. vydání, 1974, American Society for Microbiology.

Sloučeniny obecného vzorce I rovněž obecně zvyšují antibakteriální účinnost beta-laktamových antibiotik in vivo, to znamená že snižují množství antibiotika potřebné k ochraně myši proti jinak letálnímu inokulu určité bakterie produkující beta-laktamasu. Tyto testy in vivo se provádějí způsobem popsaným výše pro individuální látky, v tomto případě se však myším podávají kombinace testovaných sloučenin obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku nebo zbytek esteru hydrolysovatelného in vivo, a příslušného beta-laktamového antibiotika.

V důsledku schopnosti sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo zbytek esteru hydrolysovatelného in vivo, zvyšovat účinnost beta-laktamových antibiotik proti bakteriím produkujícím beta-laktamasu, lze tyto látky aplikovat společně s beta-laktamovými antibiotiky při léčbě bakteriálních infekcí savců, zejmén člověka. Při léčbě této bakteriální infekce je možno sloučeninu obecného vzorce I smísit s beta-laktamovým antibiotikem a tato dvě činidla tedy aplikovat současně.

Alternativně je možno sloučeninu obecného vzorce I aplikovat separátně v průběhu léčby beta-laktamovým antibiotikem. V některých případech je výhodné premedikovat pacienta sloučeninou obecného vzorce I před zahájením léčby beta-laktamovým antibiotikem.

Při současné aplikaci sloučeniny obecného vzorce I a beta-laktamového antibiotika je výhodné aplikovat směs sloučeniny obecného vzorce I a beta-laktamového antibiotika v jedné společné lékové formě.

Tento farmaceutický prostředek normálně obsahuje beta-laktamové antibiotikum, sloučeninu obecného vzorce I a zhruba 5 až 80 % farmaceuticky upotřebitelného nosiče nebo ředidla (shora uvedenými procenty se míní procenta hmotnostní). Výše zmíněný nosič se volí s ohledem na zamýšlený způsob podání. K orálnímu podání se v souladu se standardní farmaceutickou praxí, používají tablety, kapsle, kosočtverečné pastilky, trocheje, prášky, sirupy, elixíry, vodné roztoky a suspenze apod. Poměr účinné složky k nosiči přirozeně závisí na chemické povaze, rozpustnosti a stabilitě účinné složky, jakož i na zamýšleném dávkování. V případě tablet určených k orálnímu podání náležejí mezi obvykle používané nosiče laktosa, citronan sodný a soli fosforečné kyseliny. Při výrobě tablet se obvykle používají rovněž různá desintegrační činidla, jako škrob, a kluzné látky, jako stearát hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek.

Vhodnými ředidly pro výrobu tablet k orální aplikaci jsou laktosa a polyetylen glykoly s vysokou molekulovou hmotností, například polyetylen glykoly s molekulovou hmotností od 2 000 do 4 000. Při výrobě vodných suspenzí k orálnímu podání se účinná látka kombinuje s emulgátory nebo suspenzačními činidly. Je-li to žádoucí, lze přidávat i určitá sladidla nebo/a chuťové přísady.

K parenterálnímu podání, které zahrnuje intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní injekční aplikaci, se obvykle připravují sterilní roztoky účinné látky, přičemž pH roztoku se vhodně upraví a tlumí. Celkovou koncentraci rozpustných složek v preparátech určených k intravenosní aplikaci je třeba sledovat a regulovat, aby výsledný prostředek byl isotonický. Při separátním podání se sloučeniny obecného vzorce I upravují na vhodné lékové formy obdobným způsobem.

Při použití sloučenin obecného vzorce I v kombinaci s jinými antibiotiky beta-laktamového

typu se tyto sloučeniny aplikují orálně nebo parenterálně, tj. intramuskulárně, subkutánně nebo intraperitoneálně. I když konečné rozhodnutí o dávkování v humánní medicíně je věcí ošetřujícího lékaře, pohybuje se poměr denních dávek sloučenin obecného vzorce I a beta-laktamových antibiotik normálně v rozmezí zhruba od 1:30 (hmotnostně). Dále pak při použití sloučenin obecného vzorce I v kombinaci s jinými beta-laktamovými antibiotiky se denní dávka každé komponenty při orálním podání normálně pohybuje v rozmezí zhruba od 10 do 200 mg/kg tělesné hmotnosti a denní dávka každé komponenty při parenterálním podání v rozmezí zhruba od 5 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti.

Tyto celkové denní dávky se obvykle podávají v několika dílčích dávkách. V některých případech může ovšem ošetřující lékař pokládat za nutné podání dávek vymykajících se z výše uvedených mezí.

Je známo, že některé beta-laktamové sloučeniny jsou účinné při orálním i parenterálním podání, zatímco jiné z těchto látek jsou účinné pouze při podání parenterálním. Pokud se tedy sloučenina obecného vzorce I bude používat současně (tj. ve směsi) s beta-laktamovým antibiotikem účinným pouze při parenterálním podání, je zapotřebí zpracovat ji na preparát vhodný k parenterální aplikaci. Pokud se sloučenina obecného vzorce I bude používat současně (ve směsi) s beta-laktamovým antibiotikem účinným při orální nebo parenterální aplikaci, je možno připravit kombinaci vhodnou buď k orálnímu nebo parentálnímu podání.

Dále pak je možno aplikovat prostředky obsahující sloučeniny obecného vzorce I orálně a současně parenterálně beta-laktamové antibiotikum, stejně jako je možno aplikovat sloučeniny obecného vzorce I parenterálně a současně orálně beta-laktamové antibiotikum.

Ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R znamená acyloxymetylový derivát beta-laktamového antibiotika, hydrolysují a poskytují jak sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, tak beta-laktamové antibiotikum, čímž se zvyšuje aktivita a rozšiřuje antibakteriální spektrum těchto sloučenin v porovnání s použitím ekvivalentního množství samotného beta-laktamového antibiotika.

Při použití samotné antibakteriálně účinné sloučeniny obecného vzorce I k potírání bakteriálních infekcí savců, zejména člověka, se tato sloučenina podává jako taková nebo ve směsi s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly, způsobem popsaným výše.

Při použití samotných, účinnějších sloučenin obecného vzorce I k potírání bakteriálních infekcí, se budou tyto sloučeniny podávat v denních dávkách, používaným u jiných klinických beta-laktamových antibiotik. I když konečné rozhodnutí o dávkování v případě toho kterého pacienta je věcí ošetřujícího lékaře, používají se výše zmíněné sloučeniny normálně při orálním podání v dávkách zhruba od 20 do 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně a parenterálním podání v dávkách zhruba od 10 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti denně, přičemž tato celková denní dávka se obvykle podává v několika dílčích dávkách. V některých případech může ovšem ošetřující lékař pokládat za nutné podání dávek vymykajících se z výše uvedených mezí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádaném směru neomezuje. Chromatografie na tenkých vrstvách byly prováděny na deskách se silikagelem s detekcí UV zářením nebo/a postřikem roztokem magnetistanu draselného. Pokud není konkrétně uvedeno jinak, byla ^1H -NMR spektra měřena v deuteriochloroformu při 60 MHz a polohy signálů v hodnotách delta (v ppm). Pokud není uvedeno jinak, provádějí se všechny operace při teplotě místnosti, všechny roztoky se suší síranem sodným, všechna rozpouštědla se odpařují ve vakuu a úpravy hodnot pH se provádějí podle potřeby buď zředěným hydroxidem sodným, nebo zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Tvaty signálů v NMR spektrech se označují následujícími zkratkami:

s = singlet
d = dublet
t = triplet

q = kvartet
 m = multiplet
 š = široký signál

Metoda A - Grignardovy reakce

P ř í k l a d A1

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(fenylyl)etyl] penicilanát

V dusíkové atmosféře se 23,4 g (0,059 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -78°C , během 10 minut se k němu za udržování teploty na -78°C přidá pomocí injekční stříkačky 19 ml 3,1M roztoku metylmagnesiumbromidu v eteru (0,059 mol) a směs se ještě 15 minut míchá. Mezitím se 9 g (0,067 mol) čerstvě připraveného fenylyglyoxalu rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -78°C , pomocí hadičky se do něj během 10 až 15 minut přenesou studený Grignardův roztok a směs se 30 minut míchá při teplotě -78°C . Reakční směs se vylije do stejného objemu nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje třikrát vždy 500 ml etheru. Etherické extrakty se spojí, promyjí se 500 ml vody a 500 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří se na olejovitý zbytek o hmotnosti 28 g, který se podrobí velmi rychlé chromatografii na 700 g silikagelu za použití směsi stejných dílů etheru a hexanu jako elučního činidla.

Přůběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří. Získá se 12,0 g (45 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,6$ (etylacetát - hexan 1:1),

$R_f = 0,4$ (etylacetát - hexan 1:2).

Tento produkt je tvořen směsí diastereoisomerů s konfigurací R a S v postranním řetězci, s nespécifikovaným stereochemickým uspořádáním na C_6 .

P ř í k l a d A2

Benzyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(fenylyl)etyl] penicilinát

Postupem podle příkladu A1 s tím rozdílem, že se k extrakci použije etylacetátu namísto etheru, se 8,35 g (0,021 mol) benzyl-6,6-dibrompenicilanátu a 3,0 g (0,024 mol) fenylyglyoxylu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se vyčistí velmi rychlou chromatografií na krátkém sloupečku silikagelu za použití směsi hexanu a etylacetátu (4:1) jako elučního činidla. Získá se 1,8 g žádaného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,5$ (hexan - etylacetát 2:1).

Produkt je tvořen směsí diastereoisomerů s konfigurací R a S v postranním řetězci, s nespécifikovaným stereochemickým uspořádáním na C_6 .

$^1\text{H-NMR}$: 1,36 a 1,59 (2s, 3H), 1,59 (s, 3H), 4,14 a 4,36 (2d, 1H), 4,43 a 4,53 (2s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,48 a 5,81 (2s, 1H), 5,59 a 5,56 (2d, 1H), 7,32 až 7,93 (m, 10H).

P ř í k l a d A3

Allyl-6-brom-6-(R- a S-1-hydroxy-2-oxopropyl)penicilanát

Postupem podle příkladu A1, pouze s tím rozdílem, že se k extrakci roztoku chloridu amonného použije namísto etheru etylacetát, se 2,7 g (0,006 9 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 0,5 g (0,006 9 mol) metylglyoxalu převede na 2,6 g surové sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě oleje. Tento olejovitý materiál se podrobí velmi rychle chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a etylacetátu (3:1) jako elučního činidla, přičemž průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Získá se sloučenina uvedená v názvu ve dvou isomerních formách:

méně polární (mp) - R-epimer pokud jde o postranní řetězec a

polárnější (p) - S-epimer pokud jde o postranní řetězec.

U žádného z těchto produktů nebyla zjišťována stereochemie na C₆.

R-epimer (mp):

Výtěžek 180 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,75 (etylacetát - hexan 1:1).

¹H-NMR: 1,49 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,19 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,58 (s, 1H),
4,67 (m, 3H), 5,37 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,91 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 550 (š), 2 990 (w), 1 795 (s), 1 750 (s), 1 380 (m), 1 310 (m), 1 250 (m), 1 100 (m) cm⁻¹.

V tomto i následujících IČ spektrech mají zkratky u jednotlivých pásů následující významy:

b = široký pás

w = slabý pás

m = středně silný pás

s = silný pás

S-epimer (p):

Výtěžek 115 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,65 (etylacetát - hexan 1:1).

¹H-NMR: 1,49 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,68 (m, 3H), 5,36 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,93 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 550 (b), 2 990 (w), 1 795 (s), 1 750 (s), 1 380 (m), 1 259 (m), 1 100 (m) cm⁻¹.

P ř í k l a d A4

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(2-furyl)ety]penicilinát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu, pouze s tím rozdílem, že se jako

eluční činidlo použije směs hexanu a etylacetátu v poměru 2:1, se 10,0 g (0,025 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 3,5 g (0,028 mol) čerstvě připraveného 2-furylglyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, ve formě směsi diastereoisomerů. Výtěžek činí 60 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,05$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,42 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,49 a 4,52 (2s, 1H), 4,68 (m, 3H), 5,36 (m, 3H), 5,89 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,63 (m, 1H).

IČ (deuteriochloroform): 3 500 (b), 2 940 (w), 1 795 (s), 1 750 (s), 1 680 (s), 1 575 (w), 1 470 (m), 1 380 (m), 1 310 (m), 1 090 (m), 1 035 (m), cm^{-1} .

P ř í k l a d A5

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-methoxyfenyl)-etyl] penicilanát

Používá se postup popsaný v příkladu A1 s tím rozdílem, že se roztok 6,5 g 4-methoxyfenylglyoxal-monohydrátu v tetrahydrofuranu před reakcí s Grignardovým roztokem tři hodiny odvodňuje mícháním s molekulárním sítem -10 ($3 \cdot 10^{-10}\text{m}$) při teplotě místnosti, a že se k extrakci reakční směsi používá namísto etheru etylacetát. Tímto způsobem se 20 g allyl-6,6-dibrompenicilanátu převede na 17,2 g surové sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě oleje. Část tohoto produktu o hmotnosti 10 g se podrobí velmi rychle chromatografii na 400 g silikagelu, za použití směsi stejných dílů etheru a hexanu jako elučního činidla. Získá se 1,57 g sloučeniny ubedené v názvu, ve formě směsi diastereoisomerů.

$^1\text{H-NMR}$: 1,41 a 1,45 (2s, 3H), 1,61 a 1,62 (2s, 3H), 3,85 (m, 5H), 4,38 a 4,55 (2s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 5,55 a 5,82 (2s, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,97 a 8,01 (2m, 4H).

P ř í k l a d A6

Allyl-6-brom-6-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)-etyl] penicilinát

Analogickým způsobem jako v předcházejícím příkladu, ale za použití molekulárního síta ($4 \cdot 10^{-10}\text{m}$), se 1,9 g (0,0136 mol) čerstvě destilovaného (2-thienyl)glyoxalu a 5,2 g (0,013 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu převede na 4 g surové sloučeniny uvedené v názvu. Tento surový produkt poskytne po velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití směsi hexanu a etylacetátu (2:1) jako elučního činidla 1,3 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, ve formě směsi diastereoisomerů.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,7$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,45 a 1,46 (2s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,44 a 4,52 (2s, 1H), 4,45 (š, 1H), 4,5 až 4,7 (m, 2H), 5,24 až 5,50 (m, 2H), 5,6 a 5,84 (2s, 1H), 5,90 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,9 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 500 (b), 2 955 (w), 1 795 (s), 1 750 (s), 1 670 (s), 1 610 (w), 1 410 (m), 1 360 (m), 1 275 (s), 1 050 (m).

Tato příprava se znovu opakuje za použití 6,0 g (0,042 mol) (2-thienyl)glyoxalu a 16 g (0,04 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu. Získá se 16 g surové směsi produktů uvedených v názvu. Tato směs se pečlivěji chromatografuje za použití směsi etheru a hexanu (3:2) jako elučního činidla. Získají se následující R- a S-epimery s nespécifikovanou stereochemií na C_6 :

S-epimer (méně polární): 1,3 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,6$ (ether - hexan 3:2)

$R_f = 0,7$ (etylacetát - hexan 1:1).

Směs epimerů: 1,5 g

R-epimer (polárnější): 2,8 g

Chromatografie na tenké vrstvě.

$R_f = 0,5$ (ether - hexan 3:2)

$R_f = 0,7$ (etylacetát - hexan 1:1).

P ř í k l a d A7

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(1-naftyl)etyl]penicilanát

Postupem podle příkladu A2 se 4,25 g (0,023 mol) (1-naftyl)glyoxalu a 9,21 g (0,023 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se nejprve izoluje ve formě suché pěnivé látky, jež po chromatografii na 400 g silikagelu za použití směsi stejných dílů etheru a hexanu jako elučního činidla poskytne 5,38 g vyčištěného produktu uvedeného v názvu, ve formě směsi isomerů.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,3$ (ether - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,33, 141 a 1,51 (3s, 6H), 4,40 a 4,49 (2s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,46 a 5,85 (2s, 1H), 5,59 (m, 1H), 7,40 až 8,78 (m, 7H).

P ř í k l a d A8

Allyl-6-brom-6-[R-2-(1-ethoxy)ethoxy]-1-hydroxy-3-(fenyl)prop-2-enyl]penicilanát

4,25 g (0,0106 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu se za míchání pod dusíkem rozpustí ve 100 ml toluenu, roztok se ochladí na -78°C a stejně jako v příkladu A1 se k němu přidá 34,1 ml 3,1M metylmagnesiumbromidu v etheru (0,106 mol). K směsi se pak přikape 2,13 g (0,0097 mol) 2-[1-(ethoxy)ethoxy]-3-fenylpropenal v 10 ml toluenu a v míchání se pokračuje ještě 1,5 hodiny při teplotě -78°C . Reakční směs se vylíje do nadbytku roztoku chloridu amonného, zředí se 200 etheru a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 100 ml čerstvého etheru, všechny tři organické vrstvy se spojí, promyjí se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 5,95 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,32$ a $0,38$ (ether - hexan 1:1).

Produkt je tvořen v podstatě R-diastereoisomerem (postranní řetězec s R- a S-epimery v 1-(ethoxy)ethoxylovém postranním řetězci a s nespecifikovanou stereochemií na C_6).

P ř í k l a d A9

Allyl-6-brom-6-[R-2-(1-ethoxy)ethoxy]-1-hydroxy-3-(2-thienyl)prop-2-etyl] penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 2,06 g (0,005 2 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 1,17 g (0,005 2 mol) 2-[1-(ethoxy)ethoxy]-3-(2-thienyl)propenalu převede na 3,1 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, tvořené v podstatě všemi R-dia stereoisomery v postranním řetězci, s nespécifikovanou stereochemií na C₆.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,28 (ether - hexan 1:1).

¹H-NMR: 1,22 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,60 (d, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,47 (m, 3H), 5,44 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,45 (ABq, 1H), 7,17 (m, 3H).

P ř í k l a d A10

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-dimethylaminofenyl)etyl] penicilanát

3,5 g (0,018 mol) (4-dimethylaminofenyl)glyoxal-monohydrátu, připraveného postupem podle níže uvedeného přípravy 22, se rozpustí ve 150 ml benzenu, roztok se 18 hodin vaří pod zpětným chladičem opatřeným Dean-Starkovou jímkou k odstraňování vody a pak se odpaří. Pevný zbytek se vyjme 50 ml suchého tetrahydrofuranu, roztok se dále vysuší nad molekulárním sítem a zfiltruje se, čímž se získá 0,018 mol bezvodého (4-dimethylaminofenyl)glyoxalu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu. Tento materiál se postupem podle příkladu A2 nechá reagovat se 7,82 g (0,019) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a metylmagnesiumbromidu. Po chromatografii se získá 2,15 g olejovitého produktu uvedeného v názvu, ve formě směsi diastereoisomerů (R- a S- v postranním řetězci, nespécifikovaná stereochemie na C₆).

¹H-NMR: 1,42 a 1,50 (2s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 4,05 (m, 1H), 4,40 a 4,60 (2s, 1H), 4,72 (m, 2H), 5,50 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 7,95 (m, 2H).

P ř í k l a d A11

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-fluorfenyl)etyl] penicilanát (toluenový roztok)

13,0 g (0,032 6 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu, 12,34 ml 2,9M metylmagnesiumbromidu v etheru (0,035 8 mol) a 4,95 g (0,032 6 mol) (4-fluorfenyl)glyoxalu se postupem podle příkladu A1 nechá reagovat v tetrahydrofuranu. K reakční směsi se přidají 4 ml kyseliny octové ve 40 ml tetrahydrofuranu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, tetrahydrofuran se odpaří, odparek se zředí 300 ml toluenu, promyje se 200 ml vody, převrství se 200 ml čerstvé vody a jeho pH se zředěným hydroxidem sodným nastaví na hodnotu 8,0. Organická vrstva se oddělí, jednou se promyje 200 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se. Výsledný roztok produktu uvedeného v názvu, který je ve formě směsi diastereoisomerů, se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,4 (toluen - ether 9:1).

P ř í k l a d A12

Allyl-6-brom-6-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-propenyloxy)fenyl]etyl] penicilanát

Analogickým způsobem jako v příkladu A2, ale za použití směsi etheru a hexanu (2:3) jako elučního činidla se 5,83 g (0,015 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu, 4,48 ml 3,1M roztoku metylmagnesiumbromidu v etheru (0,015 mol) a 2,78 g (0,015 mol) čerstvě destilovaného [4-(propenyloxy)-fenyl]glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Produkt rezultující ve výtěžku 7,78 g se nejdříve izoluje bez chromatografie jako směs isomerů.

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 a 1,52 (2s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,75 (dd, 3H), 4,45 a 4,61 (2s, 1H), 4,73 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,3 až 5,8 (m, 1H), 5,60 a 5,90 (2s, 1H), 6,0 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 8,1 (m, 2H).

Chromatografií se shora uvedená směs rozdělí na R- a S-epimery s nespecifikovanou stereochemií na C_6 .

S-epimer (méně polární):

1,01 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,32$ (hexan - ether 1:1).

R-epimer (polárnější):

1,13 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,28$ (hexan - ether 1:1).

P ř í k l a d A13

Allyl-6-brom-6-[R-2-(3-thienyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

Ve 100 ml suchého toluenu se pod dusíkem rozpustí 9,10 g (0,022 8 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu, roztok se ochladí na -78°C a za chlazení pevným oxidem uhličitým v acetonu se k němu pomocí injekční stříkačky nejprve během 15 minut přidá 7,35 3,10M etherického roztoku metylmagnesiumbromidu (0,022 8 mol) a po 12 minutách pak během 10 minut 3,20 g (0,022 8 mol) čerstvě destilovaného (3-thienyl)glyoxalu v 15 ml toluenu. Po dalších 45 minutách, během nichž se reakce provádí při teplotě -78°C , se reakční směs vylije do 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se třikrát vždy 150 ml etheru. Spojené organické vrstvy se promyjí dvakrát vždy 100 ml vody a jednou 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 11,5 g olejovitého zbytku. Žádaný R-epimer s nespecifikovanou stereochemií na C_6 se izoluje chromatografií na silikagelu, sledovanou chromatografií na tenké vrstvě. Elucí směsí stejných dílů hexanu a etheru se získá 6 g žádaného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,3$ (ether - hexan 3:2).

P ř í k l a d A14

Allyl-6-brom-6-[2-(1-metyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako v předcházejícím příkladu reakcí 5,90 g (0,015 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 2,03 g (0,015 mol) (1-metyl-2-pyrrolyl)glyoxalu.

Po jednodinové reakci při teplotě -78°C se přidá 1,26 ml (0,023 mol) kyseliny octové v 10 ml tetrahydrofuranu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, zředí se stejnými objemy toluenu a vody, hodnota pH se zředěným hydroxidem sodným upraví na 8,5, vodná fáze se oddělí a promyje se 40 ml čerstvého toluenu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 40 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v názvu, ve formě směsi R- a S-epimerů v postranním řetězci, s nespecifikovanou stereochemií na C_6 .

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,8$ (dichlormetan - etylacetát 11:1).

Všechn získaý produkt se přímo používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B17).

P ř í k l a d A15

Allyl-6-brom-6-[2-(1-benzyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu A14 se 12,8 g (0,032 mol) allyl-6,6-dibrompenicilinanátu a 6,84 g (0,032 mol) (1-benzyl-2-pyrrolyl)glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se izoluje jako roztok ve 400 ml toluenu, používaný přímo v následujícím reakčním stupni (viz příklad B18).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,85$ (toluen - etylacetát 9:1).

P ř í k l a d A16

Allyl-6-brom-6-[2-(2-methoxyfenyl)-1-hydroxy-2-oxo-etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu A13 se 12,2 g (0,031 mol) allyl-6,6-dibrompenicilinanátu a 5,00 g (0,031 mol) (2-methoxyfenyl)glyoxalu převede bez chromatografie na 15,3 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě směsi isomerů.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,16$ (hexan - etylacetát 3:2).

P ř í k l a d A17

Allyl-6-brom-6-(1-hydroxy-3,3dimetyl-2-oxobutyl)penicilanát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu A1, a to reakcí 15,96 g (0,04 mol) allyl-6,6-dibrompenicilinanátu a 4,57 g (0,04 mol) (terc. butyl)-glyoxalu. Po třicetiminutové reakci při teplotě -78°C se reakce přeruší rychlým přidáním 4,56 ml (0,08 mol) kyseliny octové, reakční směs se ohřeje na 0°C , zředí se stejnými objemy toluenu a vody, hodnota pH se upraví na 7,5 organická vrstva se oddělí, promyje se jednou 200 ml vody a jednou 200 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se.

Získá se roztok sloučeniny uvedené v názvu (směs epimerů v postranním řetězci), který se všechn přímo používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B20).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,35$ a $0,65$ (toluen - etylacetát 9:1)

$R_f = 0,65$ a $0,95$ (dichlormethan - etylacetát 9:1).

P ř í k l a d A18

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-(N-metyl-2-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

22,38 g (0,056 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 10,5 g (0,056 mol) (N, metyl-2-indolyl)-glyoxalu se nechá reagovat postupem podle přecházejícího příkladu. Po přerušení reakce přidávkem kyseliny octové a po ohřátí reakční směsi na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se směs vylije do 200 ml vody a 200 ml etylacetátu a hodnota pH se upraví na 3,0. Vodná fáze se oddělí a extrahuje se čerstvým etylacetátem. Organické vrstvy se spojí, extrahují se postupně jednou 200 ml vody, jednou 200 ml vody, jejíž pH bylo upraveno na 8,5, jednou 200 ml vody a jednou 200 ml roztoku chloridu sodného. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá olejovitá sloučenina uvedená v názvu, která se všechna používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B21).

P ř í k l a d A19

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-(1-metyl-2-imidazolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v příkladu A17 se z 0,52 g (0,0013 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 0,18 g (0,0013 mol) (1-metyl-2-imidazolyl)glyoxalu připraví toluenový roztok sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,9$ (dichlormetan - etylacetát 1:1).

Všechen tento roztok se používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B22).

P ř í k l a d A20

Allyl-6-brom-6-[2-(2-benzothienyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem podle příkladu A14 z 8,39 g (0,021 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 4,0 g (0,021 mol) (2-benzothienyl)glyoxalu. Zhruba po třicetiminutové reakci při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakční směs vylije do 250 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 200 ml etheru. Organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 200 ml vody a jednou 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v názvu, která izoluje ve formě oleje o hmotnosti 12 g, který stále ještě obsahuje toluen. Všechen tento produkt se přímo používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B23).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,32$ a $0,41$ (hexan - etylacetát 2:1) - tyto hodnoty svědčí o přítomnosti epimerů v postranním řetězci.

P ř í k l a d A21

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(2-fenyl-4-thiazolyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 7,35 g (0,018 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu a 4,0 g (0,018 mol) (2-fenyl-4-thiazolyl)glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Produkt se získá ve výtěžku 10,6 g a všechen se přímo používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B24).

Chromatografie na tenké vrstvě (hexan - etylacetát 3:1) svědčí o přítomnosti tří látek o R_f 0,030, 0,24 a 0,18, z nichž je hlavním produktem látka o R_f 0,24.

P ř í k l a d A22

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-(4-metylfenyl)-2-oxoetyl]penicilanát

3,5 g (4-metylfenyl)glyoxal-hydrátu se podrobí destilací v kuličkovém destilačním aparátu (105 °C, 100 Pa). Získá se 2,0 g (0,013 5 mol) (4-metylfenyl)glyoxalu, který se ihned rozpustí ve 25 ml toluenu a nechá se reagovat s 5,38 g (0,013 5 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu, souběžně převedeného postupem podle příkladu A14 na Grignardovo činidlo. Reakce se provádí 1,5 hodiny při teplotě -78 °C, načež se přeruší a produkt se izoluje postupem podle příkladu A20. získá se surová olejovitá sloučenina uvedená v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě.

R_f = 0,27 a 0,32 (hexan - etylacetát 4:1) - tyto hodnoty svědčí o přítomnosti epimerů v postranním řetězci.

P ř í k l a d A23

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu. Ze 7 g (4-methoxykarbonylfenyl)glyoxalhydrátu se destilací získá 6 g bezvodého (4-methoxykarbonylfenyl)glyoxalu, který se reakcí s 12 g (0,03 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Konečný toluenový roztok se zahustí na objem 200 ml a přímo se použije v následujícím reakčním stupni (viz příklad B26).

Chromatografie na tenké vrstvě svědčí o přítomnosti tří produktů o R_f 0,43, 0,35 a 0,29 (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í k l a d A24

Allyl-6-brom-6-[1-(4-kyanfenyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu A22. Ze 7 g (4-kyanbonylfenyl)glyoxal-hydrátu se destilací získá 6 g bezvodého (4-kyanbonylfenyl)glyoxalu, který se reakcí se 14,7 g (0,037 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, izolovanou ve výtěžku 15,8 g ve formě oleje.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,24, 0,30, 0,35 (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í k l a d A25

Allyl-6-brom-6-(1-hydroxy-2-oxo-3-metyl-3-fenoxybutyl)penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu A22 se 1,5 g (6,9 mmol) čerstvě destilovaného (1-benzyloxy-1-metyletyl)glyoxalu a 2,75 g (6,9 mmol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu převede na 3,0 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,30, 0,40, a 0,49 (hexan - etylacetát 3:1).

P ř í k l a d A26

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-3,3-(spirocyklohexyl)butyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v předcházejícím příkladu se 12 g (0,03 mol) (1-metylcyklohexyl)-glyoxalu převede na 12 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,39$ a $0,43$ (hexan - etylacetát 4:1).

P ř í k l a d A27

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(1-adamantyl)etyl]penicilanát

Postupem popsaným níže v příkladu A28 se 3,0 g (0,021 mol) (1-adamantyl)glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve výtěžku 10,7 g ve formě pěnovitě látky.

Chromatografie na tenké vrstvě.

$R_f = 0,26$ (hexan - etylacetát 4:1).

P ř í k l a d A28

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-terc.butyl-dimetylsiloxymetyl)fenyl)etyl]penicilanát

10,0 g (0,025 mol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu se rozpustí ve 200 ml dichlormetanu, roztok se ochladí na -78 °C a za udržování teploty pod -70 °C se k němu pomalu přidá 8,73 ml 3M etherického roztoku metylmagnesiumbromidu (0,025 mol). Směs se 1 hodinu míchá při teplotě -75 °C, pak se k ní pomalu přidá 4-(terc. butyl-dimetylsiloxymetyl)fenyl)glyoxal (čerstvě vydestilovaný ze 7 g hydrátu) v 75 ml dichlormetanu, reakční směs se ještě 1,5 hodiny míchá při teplotě -75 °C, načež se vylije do stejného objemu nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se třikrát vždy 100 ml dichlormetanu. Všechny čtyři organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 200 ml vody a dvakrát vždy 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 12,4 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,45$ a $0,49$ (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í k l a d A29

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v předcházejícím příkladu se 1,0 g (5,2 mmol) [4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl]glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která rezultuje ve formě oleje, ve výtěžku 2,9 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,26$, $0,30$ (hexan - etylacetát 1:1).

P ř í k l a d A30

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(chlormetyl)fenyletyl]penicilinát

Za použití postupu podle příkladu A28 se 4,0 g (0,022 mol) [4-(chlormetyl)fenyl]glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Nejprve se získá 9,7 g olejovitého materiálu, který chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 7:4 jako elučního činidla poskytne následující tři isomery:

0,49 g isomeru, který při chromatografii na tenké vrstvě v systému hexan - etylacetát 1:1 má $R_f = 0,51$;

0,61 g isomeru, který při chromatografii na tenké vrstvě v systému hexan - etylacetát 1:1 má $R_f = 0,42$ a

0,64 g isomeru, který při chromatografii na tenké vrstvě v systému hexan - etylacetát 1:1 má $R_f = 0,37$.

Nejméně polární isomer má v postranním řetězci stereochemii S a dva polárnější isomery mají v postranním řetězci výhodnou stereochemii R, přičemž jedním z nich je 6-alfa-brom-isomer a druhým 6-beta-isomer.

P ř í k l a d A31

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-(N-metyl-3-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v příkladu A18 se 8,0 g (0,043 mol) (N-metyl-3-indolyl)-glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se postupem popsáním ve výše zmíněném příkladu izoluje ve formě oleje. Všechn tento olejovitý produkt se používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B34).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,05, 0,15$ (toluen - etylacetát 9:1).

P ř í k l a d A32

Allyl-6-brom-6-[3-(benzyloxykarbonylamino)-1-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v příkladu A8 se 4,41 g (0,018 mol) [1-(benzyloxykarbonylamino)-1-metyletyl]glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se izoluje ve formě oleje, ve výtěžku 9,84 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,42$ (etylacetát - hexan 2:3).

P ř í k l a d A33

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(4-benzyloxykarbonylamino)fenyl]etyl]penicilinát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu A13, pouze s tím rozdílem, že se jako eluční činidlo při chromatografii použije směs acetonu a chloroformu v poměru 1:19. Tímto způsobem se 5,0 g (0,0176 mol) [4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, izolovanou ve formě směsi isomerů. Výtěžek činí 3,43 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,28, 0,35$ (aceton - chloroform 1:19).

P ř í k l a d A34

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-2-(2-ethoxy-1-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v příkladu A8 se 4,50 g (1,97 mmol) (2-ethoxy-1-naftyl)glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve formě hustého oleje, ve výtěžku 11,02 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,35, 0,50$ (hexan - etylacetát 2:1).

Všechn získaný produkt se používá v následujícím reakčním stupni (viz příklad B37).

P ř í k l a d A35

Allyl-6-brom-6-[1-hydroxy-2-oxo-(3-hydroxyfenyl)etyl]penicilanát

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu A2 s tím, že se jako eluční činidlo použije směs stejných dílů hexanu a etylacetátu. Tímto postupem se 3,0 g (0,019 mol) (3-hydroxyfenyl)glyoxalu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující po chromatografii ve výtěžku 0,59 g.

$^1\text{H-NMR}$: 1,35 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 4,50 (m, 3H), 5,20 (m, 3H), 5,44 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 7,13 (t, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 7,28 (m, 2H), 7,63 (šs, 1H).

P ř í k l a d A36

Allyl-6-brom-6-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(3-chinolyl)etyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu A8 s tím, že se chromatografie surového produktu provádí za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu jako elučního činidla. Tímto způsobem se (3-chinolyl)glyoxal (čerstvě připravený dehydratací 1,4 g hydrátu rozpouštěného v toluenu přidáním polovičního objemu tetrahydrofuranu) převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve výtěžku 0,25 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,3$ (hexan - etylacetát 1:1).

P ř í k l a d A37

Allyl-6-brom-6-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-hydroxyfenyl)etyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu s tím, že se při chromatografii používá jako eluční činidlo směs hexanu a etylacetátu v poměru 2:1. Tímto způsobem se (4-hydroxyfenyl)glyoxal (0,22 g materiálu čerstvě připraveného destilací 1,5 g hydrátu) převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve výtěžku 0,16 g.

$^1\text{H-NMR}$: 1,49 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,40 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,87 (d, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 7,87 (d, 2H, $J = 6\text{Hz}$).

P ř í k l a d A38

Allyl-6-brom-6-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým způsobem jako v příkladu A8 se 3,3 g (0,02 mol) (2-naftyl)glyoxalu převede na 11,6 g surového produktu uvedeného v názvu, který po chromatografii na silikagelu poskytne 2,11 g směsi 6-alfa-brom- a 6-beta-brom-isomerů s R-konfigurací v postranním řetězci.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,37, 0,42$ (hexan - etylacetát 2:1).

Metoda B - debromace

P ř í k l a d B1

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-)fenyl]etyl]penicilanát

6,0 g (0,013 2 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu A1 ve 100 ml benzenu se vysuší a zfiltruje se do reakční baňky. V dusíkové atmosféře se přidá 3,6 ml (0,013 2 mol) tributylcínhydridu a směs se 1,75 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž průběh reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Přidá se dalších 1,8 ml (0,006 6 mol) hydridu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě další hodinu. Po této době svědčí chromatografie na tenké vrstvě stále ještě o přítomnosti určitého množství výchozího materiálu. Přidá se 10 mg materiálu. Přidá se 10 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 1 hodinu. Reakční směs se ochladí, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme 100 ml acetonitrilu, roztok se promyje třikrát vždy 100 ml hexanu a acetonitril se odpaří. Získá se 6,0 g olejovité surové směsi produktů uvedených v názvu.

Sloučeniny uvedené v názvu se oddělí a vyčistí chromatografií na 600 g silikagelu, za použití směsi stejných dílů etheru a hexanu jako elučního činidla. Polárnější komponenta (p) je tvořena S-epimerem, méně polární komponenta (mp) R-epimerem.

S-epimer (p): 1,29 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,3$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,90 (šs, 1H), 4,03 (dd, 1H, $J = 4,8, 9$ Hz), 4,48 (s, 1H), 4,65 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5,27 až 5,47 (m, 2H), 5,57 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 5,94 (m, 1H), 7,45 až 8,04 (m, 5H, Ar).

IČ (chloroform): 3 551 (b), 2 965 (m), 1 769 (s), 1 759 (s), 1 690 (s), 1 601 (m), 1 450 (m), 1 270 (s), 980 (m) cm^{-1} .

Přesná hmotnost:

vypočteno 375,114 1
nalezeno 375,111 5.

Stereochemie S-epimeru byla potvrzena krystalovou rentgenografií.

R-epimer (mp): 0,74 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,2$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,47 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H, $J = 4,5, 6,2$ Hz), 4,23 (s, 1H), 4,63 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 5,23 až 5,44 (m, 3H), 5,98 (m, 1H), 7,30 až 8,01 (m, 5H).

IČ (chloroform): 3 472 (b), 2 968 (m), 1 785 (s), 1 749 (s), 1 689 (s), 1 602 (m), 1 450 (m), 1 247 (s), 985 (m).

Přesná hmotnost:

vypočteno 375,114 1
nalezeno 375,114 9.

Při shora zmíněné chromatografii se rovněž získá mezifrakce o hmotnosti 0,64 g, která je tvořena směsí výše uvedených isomerů, vhodnou pro opakované dělení.

P ř í k l a d B2

Benzyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát

Pracuje se analogickým způsobem jako v předcházejícím příkladu s tím, že se při chromatografii na silikagelu použije jako eluční činidlo směs hexanu a etylacetátu v poměru 2:1. Tímto postupem se 0,65 g (0,001 3 mol) produktu uvedeného v názvu příkladu A2 převede na sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu. Získají se následující produkty:

60 mg méně polárního R-epimeru;

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,35$ (hexan - etylacetát 2:1).

200 mg směsi epimerů;

160 mg polárnějšího S-epimeru;

Chromatografie na tenké vrstvě.

$R_f = 0,25$ (hexan - etylacetát 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (R-epimer): 1,35 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,45 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 5,55 (dd, 1H, $J = 6, 9,5$ Hz), 7,25 až 8,10 (m; 10H).

P ř í k l a d B3

Allyl-6-beta-(S-1-hydroxy-2-oxopropyl)penicilanát

0,18 g (0,000 46 mol) méně polárního (R) produktu uvedeného v názvu příkladu A3 se rozpustí ve 3 ml benzenu, roztok se vysuší a zfiltruje se do reakční baňky. Přidá se 0,14 ml (0,000 52 mol) tributylcínhydridu, směs se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se na olejovitý zbytek a ten se podrobí chromatografii na jemném silikagelu. Získá se 43 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,4$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,50 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H, $J = 4,5, 8,5$ Hz), 4,50 (s, 1H), 5,35 (m, 2H), 5,56 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 5,92 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 495 (b), 2 985 (w), 1 775 (s), 1 750 (s), 1 730 (s), 1 370 (m), 1 270 (m), 1 155 (m), 980 (n) cm^{-1} .

P ř í k l a d B4

Allyl-6-beta-(R-1-hydroxy-2-oxopropyl)penicilanát

K 700 mg (0,001 8 mol) polárnějšího (S) produktu z příkladu A3 ve 25 ml benzenu se přidá 0,53 ml (0,002 0 mol) tributylcínhydridu, směs se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá dalších 0,3 ml hydridu a 5 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu, reakční směs se ještě další 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem, načež se ochladí a odpaří se. Zbytek se podrobí chromatografii na jemném silikagelu, za použití směsi hexanu a etylacetátu (3:1) jako elučního činidla. Získá se 160 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,75$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,52 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,60 (dd, 1H, $J = 6,0, 10,0$ Hz), 4,7 (m, 2H), 5,38 (m, 2H), 5,46 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 5,92 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 450 (b), 2 950 (w), 1 785 (s), 1 755 (s), 1 730 (s), 1 380 (m), 1 310 (m), 1 160 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d B5

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-furyl)etyl]penicilanát

K 1,3 g (0,003 0 mol) produktu uvedeného v názvu příkladu A4 ve 30 ml benzenu se přidá 1,58 ml (1,71 g; 0,005 9 mol) tributylcínhydridu. Po dvouhodinovém zahřívání k varu pod zpětným chladičem se znovu přidá shora uvedené množství tributylcínhydridu a 5 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 5 hodin. Reakční směs se odpaří, odparek se vyjme 10 ml acetonitrilu, roztok se promyje třikrát vždy 5 ml hexanu, roztok se znovu odpaří a zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 2:1 jako elučního činidla. Získají se následující produkty:

R-epimer (méně polární): 220 mg

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,5$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,43 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,27 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 495 (b), 2 980 (w), 1 790 (s), 1 755 (s), 1 580 (m), 1 470 (m), 1 480 (m), 1 305 (s), 1 155 (m), 1 090 (m), 1 020 (m), 990 (m) cm^{-1} .

Směs epimerů: 90 mg

S-epimer (polárnější): 420 mg

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,4$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,42 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,82 (š, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,27 (m, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

IČ (chloroform): 3 500 (b), 2 980 (w), 1 780 (s), 1 755 (s), 1 685 (s), 1 625 (m), 1 580 (w), 1 470 (m), 1 295 (m), 1 160 (m), 1 020 (m), 990 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d B6

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-methoxyfenyl)etyl]penicilanát

1,57 g (0,003 24 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu A5 ve 30 ml benzenu se s 1,414 ml (0,004 9 mol) tributylcínhydridu 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zředí se 50 ml acetonitrilu, extrahuje se čtyřikrát vždy 35 ml hexanu a odpaří se. Olejovitý zbytek o hmotnosti 1,21 g poskytne chromatografií prováděnou stejně jako v předcházejícím příkladu produkty uvedené v názvu, s následujícími konstantami:

S-epimer (polárnější): 221 mg

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,2$ (hexan - etylacetát 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,48 (sš, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,40 (dd, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 5,58 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

R-epimer (méně polární): 124 mg

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,15$ (hexan - etylacetát 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,50 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 5,42 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

Shora uvedený postup se opakuje s tím, že se jako eluční činidlo při chromatografii použije směs stejných dílů etheru a hexanu. Z 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu příkladu A4 se získá 248 mg méně polárního R-epimeru a 329 mg polárnějšího S-epimeru.

P ř í k l a d B7

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)etyl]penicilanát

Postupem podle příkladu B5 se 2,8 g R-epimeru z příkladu A6 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje nejprve ve formě oleje (600 mg), který zkrystaluje po poškrábání stěn nádoby skleněnou tyčinkou a poskytne 202 mg pevné látky.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,7$ (etylacetát - hexan 1:1).

IČ (chloroform): 3 530 (b), 2 985 (w), 1 780 (s), 1 755 (s), 1 670 (s), 1 410 (m), 1 360 (m), 1 265 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: 1 48 (s, 3H), 1,67 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,30 (m, 3H), 5,58 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,09 (dd, 1H).

P ř í k l a d B8

Allyl-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B5 se 1,2 g S-epimeru z příkladu A6 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve formě oleje, ve výtěžku 0,37 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,6$ (etylacetát - hexan 1:1).

IČ (chloroform): 3 450 (b), 2 990 (w), 1 785 (s), 1 755 (s), 1 670 (s), 1 410 (m), 1 310 (m), 1 270 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: 1,51 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 5,50 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H).

P ř í k l a d B9

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(1-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B4, ale za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 2:5 jako elučního činidla se 5,30 g (0,011 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu A7 převede na sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

Získají se následující produkty:

1,17 g směsi isomerů uvedené v názvu, vhodné k dalšímu chromatografickému dělení.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,18$ a $0,25$ (hexan - etylacetát 2:5).

0,63 g čistého S-epimeru uvedeného v názvu (polárnější epimer; $R_f = 0,18$).

$^1\text{H-NMR}$: 1,45 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,90 (sš, 1H, OH), 4,04 (dd, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 7,5 až 8,6 (m, 7H, Ar).

IČ (chloroform): 3 480 (b), 2 980 (w), 1 780 (s), 1 740 (s), 1 685 (s), 1 495 (m), 1 210 (s), 1 050 (m), 950 (m, cm^{-1}).

P ř í k l a d B10

Allyl-6-beta-[S-2-(R- a S-1-(ethoxy)ethoxy)-1-hydroxy-3-(fenyl)prop-2-enyl]penicilanát

5,95 g (0,011 mol) sloučeniny v názvu příkladu A8, 4,4 ml (4,8 g; 0,0165 mol) tributylcínhydridu a 20 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu se smísí v 80 ml benzenu a směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zředí se 200 ml hexanu a 200 ml acetonitrilu a vrstvy se oddělí. Acetonitrilová vrstva se promyje čtyřikrát vždy 100 ml čerstvého hexanu a odpaří se. Olejovitý zbytek o hmotnosti 4,77 g se podrobí chromatografii na 475 g silikagelu za použití směsi stejných dílů etheru a hexanu jako elučního činidla. Získá se 800 mg směsi sloučenin uvedené v názvu. Tyto isomery lze popřípadě rozdělit na 80 g čerstvého silikagelu za použití směsi acetonu a chloroformu (1:3) jako elučního činidla.

Získají se následující oddělené produkty, které mají nespecifikovanou stereochemii v 1-(ethoxy)ethoxylovém postranním řetězci:

Méně polární epimer: 0,22 g

$^1\text{H-NMR}$: 1,15 (t, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 4,70 (d, 2H), 5,05 (q, 1H), 5,44 (m, 3H), 5,94 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,59 (m, 2H).

Polárnější epimer: 0,16 g

$^1\text{H-NMR}$: 1,14 (t, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,63 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,70 (m, 3H), 5,42 (m, 3H), 5,92 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,69 (m, 2H).

P ř í k l a d B11

Allyl-6-beta [S-2-(1-(ethoxy)ethoxy)-1-hydroxy-3-(2-thienyl)prop-2-enyl] penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 3,1 g (0,005 7 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu A9 převede na produkt uvedený v názvu tohoto příkladu. Po chromatografii se získá 0,77 g olejovité směsi epimerů v 1-(ethoxy)ethoxylovém postranním řetězci.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,15 a 0,2 (ether - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,23 (t, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,91 (m, 3H), 4,09 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,73 (m, 3H), 5,49 (m, 4H), 6,01 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,34 (m, 1H).

P ř í k l a d B12

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-dimethylaminofenyl)etyl] penicilanát

Pracuje se postupem podle příkladu B10 s tím, že se reakce provádí 6 hodiny za varu pod zpětným chladičem a 48 hodin při teplotě místnosti, a že se jako eluční činidlo použije směs stejných dílů etheru a hexanu. Tímto způsobem se 2,15 g (0,004 0 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu A10 převede na produkty uvedené v názvu, s následujícími konstantami:

R-epimer (méně polární): 396 mg

$^1\text{H-NMR}$: 1,50 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 3,90 (dd, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,41 (m, 4H), 5,90 (m, 1H), 6,68 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

IČ (KBr-technika): 3 485 (b), 2 980 (m), 1 760 (s), 1 665 (s), 1 615 (s), 1 380 (s), 1 300 (s), 1 190 (s) cm^{-1} .

S-epimer (polárnější): 570 mg

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,56 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,64 (d, 2H), 5,35 (m, 3H), 5,52 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).

IČ (KBr-technika): 3 481 (d), 2 975 (w), 2 930 (w), 1 775 (s), 1 743 (s), 1 649 (m), 1 605 (s), 1 288 (s), 1 193 (s) cm^{-1} .

P ř í k l a d B13

Allyl-6-beta-R-[R- a S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-fluorfenyl)etyl]penicilanát

K produktu (toluenový roztok) získanému v příkladu A11 (0,032 6 mol za předpokladu kvantitativní konverze) se přidá 12 ml (0,037 mol) tributylcínhydridu, směs se 60 hodin míchá a pak se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, přičemž se jako eluční činidlo použije nejprve dichlormetan k odstranění derivátů cínu a pak směs dichlormetanu a etylacetátu v poměru 8:1. Eluát vymytý posledně zmíněnou směsí se odpaří, čímž se získá 9,19 g surového produktu, který chromatografii na 650 g silikagelu za použití směsi toluenu a etylacetátu (9:1) jako elučního činidla poskytne 1,94 g směsi epimerů uvedených v názvu (obsahující jako hlavní komponentu R-epimer) a 2,16 g polárnějšího S-epimeru v čisté formě.

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,49 (šd, 1H), 4,06 (dd, $J = 4$ a 9,1Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 5,35 (m, 3H), 5,58 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 8,11 (m, 2H).

Shora získaná směs epimerů se podrobí dvojnásobné chromatografii, a to jednak za použití směsi etheru a toluenu (3:2) a jednak za použití směsi toluenu a etylacetátu (10:2) jako elučních činidel. Získá se 0,7 g vyčištěného méně polárního R-epimeru.

$^1\text{H-NMR}$: 1,49 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 5,48 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 8,05 (m, 2H).

P ř í k l a d B14

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(propenyloxy) fenyl)etyl]penicilanát

Osmnáctihodinovým varem pod zpětným chladičem a za použití směsi etheru a hexanu (3:2) jako elučního činidla se 1,13 g (0,002 2 mol) polárnějšího R-epimeru uvedeného v názvu příkladu A12 převede na 473 mg sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,25$ (ether - hexan 3:2).

$^1\text{H-NMR}$: 1,49 (s, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,74 (dd, 3H), 3,41 (d, 1H, OH), 4,03 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,35 (m, 3H), 5,58 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 8,05 (d, 2h).

IČ (chloroform): 3 498 (b), 2 940 (m), 1 770 (s), 1 680 (s), 1 600 (s), 1 250 (s), 980 (s) cm^{-1} .

P ř í k l a d B15

Allyl-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-(4-(propenyloxy) fenyl)etyl]penicilanát

Osmnáctihodinovým varem pod zpětným chladičem se 1,01 g (0,002 0 mol) méně polárního S-epimeru uvedeného v názvu příkladu A12 převede na produkt uvedený v názvu tohoto příkladu, který po chromatografii rezultuje ve výtěžku 297 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,33$ (ether - hexan 3:2).

$^1\text{H-NMR}$: 1,51 (s, 3H), 1,72 (dd, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 5,40 (m, 3H), 5,43 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 8,02 (d, 2H).

IČ (chloroform): 3 485 (b), 2 940 (m), 1 785 (s), 1 755 (s), 1 605 (s), 1 260 (s), 1 170 (s), 980 (s) cm^{-1} .

P ř í k l a d B16

Allyl-6-beta-[S-2-(3-thienyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

K 6,0 g (0,013 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu A13 ve 100 ml benzenu se přidá 10,5 ml (11,4 g; 0,039 mol) tributylcínhydridu a směs se 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po této době svědčí chromatografie na tenké vrstvě o přítomnosti produktu o R_f 0,26 a výchozího materiálu o R_f 0,35 (hexan - etylacetát 2:1). Přidá se dalších 1,5 tributylcínhydridu a cca 10 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu a směs se ještě 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po této době již není podle chromatografie na tenké vrstvě přítomen žádný výchozí materiál. Reakční směs se odpaří, odparek se vyjme 250 ml acetonitrilu, roztok se promyje třikrát vždy 100 ml hexanu a znovu se odpaří na olejovitý zbytek, který zkrystaluje po rozmíchání s etherem a poskytne 1,50 g materiálu o teplotě tání 94 až 96 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, 300 MHz, hodnoty delta):

1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 4,0 (q, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,3 (q, 1H), 5,3 až 5,45 (dd, 2H), 5,6 (d, 2H), 5,9 až 6,0 (M, 1H), 7,4 (q, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,5 (d, 1H).

P ř í k l a d B17

Allyl-6-beta-[R- a S-2-(1-metyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

Celý podíl produktu získaného v příkladu A14 (předpoklad 0 015 mol) se nechá ve 100 ml toluenu 3,5 dne reagovat s 5,17 ml (0,019 mol) tributylcínhydridu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na 600 g silikagelu, nejprve za použití dichlormetanu a pak směsí dichlormetanu a etylacetátu v poměru 11:1 jako eluční činidel. Tímto způsobem se oddělí R- a S-epimery uvedené v názvu, s následujícími konstantami:

R-epimer (méně polární): 1,21 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,55 (dichlormetan - etylacetát 11:1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

1,49 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), $J = 4 \text{ Hz}, 7 \text{ Hz}$, 3,97 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,34 (m, 3H), 5,44 (d, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,92 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,94 šs, 1H), 7,08 (m, 1H).

S-epimer (polárnější): 1,15 g

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,35 (dichlormetan - etylacetát 11:1).

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta):

1,47 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H, J = 4 Hz 8 Hz), 4,47 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,19 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,34 (m, 2H), 5,50 (d, 1H, J = 4 Hz), 5,93 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,16 (m, 1H).

P ř í k l a d B18:

Allyl-6-beta-[R- a S-2(1-benzyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

K celému podílu produktu z příkladu A15 ve 400 ml toluenu se přidá 10 ml tributylcínhydridu. Směs se přes noc míchá, pak se k ní přidá další 1 ml hydridu, reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí, odpaří a zbytek se trituruje s pentanem. Získá se 12,5 g surového produktu. Pentan z trituratione se odpaří a odparek se podrobí chromatografii na silikagelu. Dichlormetanem se vymyjí zbytky tributylcínhydridu a směsí dichlormetanu a etylacetátu v poměru 10:1 pak dalších 3,0 g surového produktu.

Oba podíly surového produktu se spojí (15,5 g) a chromatografují se na silikagelu. Směsí toluenu a etylacetátu v poměru 8:1 se vymyjí nejprve méně polární nečistoty a pak 2,11 g R-isomeru sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,35$ (toluen - etylacetát 9:1).

¹H-NMR: 1,44 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,36 (m, 3H), 5,62 (ABq, 2H), 5,92 (M, 1H), 6,27 (m, 1H), 7,16 (m, 7H).

Směsí toluenu a etylacetátu v poměru 7:1 se potom vymyje 2,68 g polárnějšího S-isomeru sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,2$ (toluen - etylacetát 9:1).

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta):

1,45 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), J = 4,3, 7,5 Hz), 4,45 (s, 1H), 4,46 (m, 2H, J = 7,5 Hz), 5,18 (d, 1H), 5,27 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,56 (ABq, 2H, J = 14,6 Hz), 5,93 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 7,17 (m, 7H).

P ř í k l a d B19

Allyl-6-beta-[R- a S-2-(2-methoxyfenyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Ve 225 ml benzenu se smísí všechny produkt připravený v příkladu A16 (předpoklad 0,031 mol), 24,6 ml tributylcínhydridu (25,6 g; 0,092 mol) a cca 100 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu, směs se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, odpaří se na olejovitý zbytek, který se rozpustí v 500 ml acetonitrilu, roztok se promyje čtyřikrát vždy 200 ml hexanu, znovu se odpaří na olejovitý odparek a ten se chromatografuje na sloupci silikagelu (průměr 8 cm, výška 30 cm) za použití směsi etheru a hexanu (3:1) jako elučního činidla. Eluát se odebírá ve frakcích o objemu 75 ml. Frakce 21 až 27 se spojí a odpaří se, čímž se získá R-isomer uvedený v názvu, ve formě želatinizujícího oleje.

výtěžek činí 1,23 g.

¹H-NMR: 1,5 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,0 až 4,1 (q, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,7 (dd, 2H), 5,3 až 5,4 (m, 3H), 5,6 (d, 1H), 5,9 až 6,0 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,9 (dd, 1H).

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,26 (ether - hexan 3:1).

Frakce 31 až 42 se spojí a po odpaření se z nich získá S-isomer uvedený v názvu, ve formě želatinovité pevné látky. Výtěžek činí 3,50 g.

¹H-NMR: 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,0 až 4,5 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,65 (t, 1H), 5,85 až 5,95 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (dd, 1H).

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,14 (ether - hexan 3:1).

P ř í k l a d B20

Allyl-6-beta-R- a -S-(1-hydroxy-3,3-dimetyl-2-oxobutyl)penicilinát

Celé množství produktu připraveného v příkladu A17 (předpoklad 0,04 mol) ve formě toluenového roztoku se rozmíchá a přidá se k němu 20 ml (0,074 mol) tributylcínhydridu. Po šestnácti-hodinovém míchání směs 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se, zbytek se vyjme 20 ml chloroformu a chromatografuje se na 1 kg silikagelu za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (9:1) jako elučního činidla, přičemž průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Získají se následující produkty:

2,61 g méně polárního R-epimeru uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,3 (toluen - etylacetát 9:1);

R_f = 0,6 (dichlormetan - etylacetát 9:1).

¹H-NMR: 1,22 (d, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,55 (d, 1H, J = 10,6), 3,89 (dd, 1H, J = 6,28, 4,48), 4,46 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,01 (dd, 1H, J = 10,6, 6,28), 5,34 (m, 2H), 5,48 (d, 1H, J = 4,48), 5,92 (m, 1H).

2,84 g polárnějšího S-epimeru uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,2 (toluen - etylacetát 9:1);

R_f = 0,5 (dichlormetan - etylacetát 9:1).

¹H-NMR: 1,25 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,89 (dd, 1H, J = 9,33, 4,45), 4,43 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 9,33), 5,34 (m, 2H), 5,49 (d, 1H, J = 4,45), 5,92 (m, 1H).

P ř í k l a d B21

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-(N-metyl-2-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Celé množství produktu připraveného v příkladu A18 (předpoklad 0,056 mol) se debromuje a vyčistí způsobem podle předcházejícího příkladu s tím rozdílem, že se pracuje za varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Získá se méně polární frakce obsahující R-isomer uvedený v názvu kontaminovaný ještě o něco méně polární nečistotou, a výhodný polárnější S-isomer uvedený v názvu. Výtěžek činí 5,54 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,25$ (toluen - etylacetát 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 1,47 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,58 (šs, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H),
4,49 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 5,29 (m, 3H), 5,54 (d, 1H), 7,46 (m, 5H).

Méně polární frakce se podrobí nové chromatografii za použití směsi toluenu a etylacetátu (9:1) jako eluční činidla. Získá se 1,25 g vyčištěného, méně polárního produktu uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,35$ (toluen - etylacetát 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 1,50 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,88 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,08 (s, 3H),
4,47 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,42 (m, 2H), 5,47 (d, 1H), 5,92 (m, 1H),
7,45 (m, 5H).

P ř í k l a d B22

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(1-metyl-2-imidazolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu B20 s tím, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě 100 °C, při chromatografii se jako eluční činidlo použije směs dichlormetanu a etylacetátu a izoluje se pouze frakce obsahující polárnější produkt. Tímto způsobem se celý toluenový roztok produktu z příkladu A19 (předpoklad 0,001 3 mol) převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve výtěžku 39 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,5$ (dichlormetan - etylacetát 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,49 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H, $J = 4,8, 9,0$),
4,50 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,31 (m, 3H), 5,61 (d, 1H, $J = 4,8$), 5,90
(m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

P ř í k l a d B23

Allyl-6-beta-[S-2-(2-benzothienyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu B1 s tím, že se jako rozpouštědlo při chromatografii použije směs hexanu a etylacetátu v poměru 3:1 a izoluje se pouze polárnější produkt. Tímto způsobem se všechny toluenový roztok produktu z příkladu A20 (předpoklad 0,021 mol) převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve výtěžku 0,92 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,12$ (hexan - etylacetát 3:1).

¹H-NMR (300 MHz): 1,45 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,65 (šs, 1H), 4,1 (q, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,3 až 5,45 (m, 3H), 5,6 (d, 1H), 5,85 až 6,0 (m, 1H), 7,4 až 7,55 (m, 2H), 7,9 až 8,0 (dd, 2H), 8,4 (s, 1H).

P ř í k l a d B24

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-fenyl-4-thiazolyl)etyl]penicilanát

Všechn produkt z příkladu A21 (předpoklad 0,018 mol) se podrobí reakci a produkt se izoluje stejně jako v příkladu B10, pouze s tím, že se reakční směs vaří pod zpětným chladičem 3 hodiny, jako eluční činidlo při chromatografii se používá směs hexanu a etylacetátu v poměru 2:1 a při chromatografii se izoluje hlavně žádaný S-epimer. Získá se 1,6 g částečně vyčištěného produktu uvedeného v názvu, který po nové chromatografii za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 5:2 jako elučního činidla poskytno 0,78 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pěnovité pevné látky.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,23$ (hexan - etylacetát 2:1).

$R_f = 0,12$ (hexan - etylacetát 5:2).

¹H-NMR: 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,15 (q, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,3 až 5,5 (m, 3H), 5,7 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,3 (s, 1H).

P ř í k l a d B25

Allyl-6-[S-1-hydroxy-2-(4-metylfenyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Pracuje se analogicky jako v příkladu B1 s tím, že se reakce provádí 4 hodiny při teplotě 80 °C, jako eluční činidlo při chromatografii se používá směs hexanu a etylacetát v poměru 3:1 a izoluje se pouze převládající, polárnější S-epimer. Tímto způsobem se 6,0 g (0,013 mol) produktu z příkladu A22 převede na 1,06 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě.

$R_f = 0,13$ (hexan - etylacetát 3:1).

¹H-NMR (300 MHz): 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,65 (šs, 1H), 4,0 až 4,05 (q, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,3 až 5,4 (m, 2H), 5,4 až 5,5 (m, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,9 až 8,0 (d, 2H).

P ř í k l a d B26

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Všechn produkt z příkladu A23 (předpoklad 0,026 mol) ve formě roztoku ve 200 ml toluenu se podrobí reakci a produktu se izoluje analogickým postupem jako v příkladu B24. Jako eluční činidlo při první chromatografii se používá směs hexanu a etylacetátu v poměru 5:2 a jako eluční činidlo při druhé chromatografii směs etheru a hexanu v poměru 5:4. Získá se 0,39 g vyčištěného převládajícího polárnějšího produktu uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,16$ (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í k l a d B27

Allyl-6-beta-[S-2-(4-kyanfenyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl] penicilanát

Všechn produkt z příkladu A24 (15,8 g, 0,033 mol - předpoklad) se podrobí stejné reakci a produkt se izoluje analogickým způsobem jako v příkladu B24. Po úvodní chromatografii za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 3:1 jako elučního činidla se koncentrát s obsahem sloučeniny uvedené v názvu (obsahující cca 1 díl v 6 dílech R-epimeru) úplně vyčistí překrystalováním z horkého metanolu. Výtěžek produktu činí 0,77 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,15$ (hexan - etylacetát 3:1)

$R_f = 0,20$ (hexan - etylacetát 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,45 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (q, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,3 až 5,4 (m, 3H), 5,6 (d, 1H), 5,85 až 5,95 (m, 1H); 7,7 až 7,8 (d, 2H), 8,1 až 8,2 (d, 2H).

P ř í k l a d B28

Allyl-6-beta-(S-1-hydroxy-2-oxo-3-metyl-3-fenoxybutyl)penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu B24 s tím, že se jako rozpouštědlo použije toluen. Tímto způsobem se všechny produkt z příkladu A25 (3,0 g; 5,7 mmol) převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Chromatografií za použití směsi hexanu a etylacetátu (3:1) jako elučního činidla se získá 1,2 g olejovitého produktu uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,23$ (hexan - etylacetát 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

1,45 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,8 (šd, 1H, OH), 3,9 (q, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,25 až 5,4 (dd, 2H), 5,45 (d, 1H), 5,8 až 6,0 (m, 1H), 7,3 až 7,4 (m, 5H).

P ř í k l a d B29

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-3,3-(spirocyklohexyl)butyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se všechny produkt z příkladu A26 (12 g; 0,025 mol) převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po úvodní chromatografii za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 5:1 jako elučního činidla a opakované chromatografii za použití směsi dichlormetanu a acetonu v poměru 32:1 jako elučního činidla se získá 0,50 g méně polárního R-isomeru.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,26$ (hexan - etylacetát 5:1).

Dále se při shora popsané chromatografii získá 1,59 g výhodného polárnějšího S-isomeru uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,26$ (hexan - etylacetát 5:1)

$R_f = 0,29$ (dichlormetan - aceton 32:1).

P ř í k l a d B30

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(1-adamantyl)etyl]penicilanát

Postupem podle příkladu B28 se 10,7 g (0,021 mol) produktu z příkladu A27 převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Chromatografií za použití směsi hexanu a etylacetátu (7:1) jako elučního činidla a tritovací bílého pevného materiálu s hexanem (k odstranění malého množství méně žádaného R-isomeru s nižší polaritou) se získá 2,28 g žádaného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,18$ (hexan - etylacetát 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,75 až 2,1 (multiplety, 15H), 3,0 (šd, 1H), 3,9 (q, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,95 (dd, 1H), 5,25 až 5,4 (dd, 2H), 5,45 (d, 1H), 5,85 až 5,95 (m, 1H).

P ř í k l a d B31

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-terc.butylidimetylsiloxymetyl)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28 se 12 g (0,020 mol) produktu z příkladu A28 převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Chromatografií za použití směsi hexanu a etylacetátu (4:1) jako elučního činidla se získá 0,03 g méně polárního R-isomeru [chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,20$ (hexan - etylacetát 4:1)] a 0,87 g výhodného polárnějšího S-isomeru uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,15$ (hexan - etylacetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 0,1 (s), 0,9 (s), 1,45 (s), 1,65 (s), 3,4 (d), 4,0 (q), 4,45 (s), 4,65 (d), 4,8 (s), 5,25 až 5,45 (m), 5,55 (d), 5,8 až 6,0 (m), 7,4 (d), 7,95 (d).

P ř í k l a d B32

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)etyl]penicilanát

2,6 g (5,2 mmol) produktu z příkladu A29 se postupem podle příkladu B28 za použití směsi hexanu a etylacetátu (4:5) jako elučního činidla převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Získá se 0,40 g polárnějšího S-isomeru uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,28$ (hexan - etylacetát 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,45 (s), 1,6 (s), 1,65 (s), 4,0 (q), 4,45 (s).

P ř í k l a d B33

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(chlormetyl)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28, za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 5:2 jako elučního činidla při chromatografii, se z druhého isomeru vymytého při chromatografickém dělení v příkladu A30 (0,61 g; 1,21 mmol) získá 0,13 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,24$ (hexan - etylacetát 5:2).

$R_f = 0,29$ (hexan - etylacetát 1:1).

Jako vedlejší produkt se získá 0,13 g odpovídajícího dechlorovaného derivátu, tj. allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metylfenyl)etyl]penicilanátu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,30$ (hexan - etylacetát 5:2)

$R_f = 0,34$ (hexan - etylacetát 2:1).

Obdobným způsobem se nejpolárnější isomer z příkladu A30 převede na produkt uvedený v názvu a méně polární isomer se převede na odpovídající 6-beta-(R)-isomer.

P ř í k l a d B34

Allyl-6-beta-[R- a S-1-hydroxy-2-(N-metyl-3-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Všechn produkt z příkladu A31 (předpoklad 0,034 mol) se vyjme 100 ml toluenu, přidá se 17,35 ml (0,064 5 mol) tributylcínhydridu, směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří. Olejovitý odparek o hmotnosti 14,7 g se podrobí chromatografii za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (7:1) jako elučního činidla. Frakce obsahující méně polární isomer se spojí a opakovanou chromatografií se z nich získá 3,65 g R-isomeru uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,49 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H, $J = 4,73, 7,88$ Hz),
4,45 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,28 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, $J = 4,73$ Hz), 5,93 (m,
1H), 7,35 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (m, 1H).

Frakce obsahující výhodný polárnější isomer se spojí a podrobí se opakované chromatografii, při níž se získá 3,37 g S-isomeru uvedeného v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,3$ (dichlormetan - etylacetát 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,47 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H, $J = 4,33, 8,66$ Hz),
4,48 (s, 1H), 4,72 (m, 2H), 5,34 (m, 3H), 5,59 (d, 1H, $J = 4,33$ Hz), 5,94 (m,
1H), 7,36 (m, 3H), 8,25 (m, 1H), 8,39 (m, 1H).

P ř í k l a d B35

Allyl-6-beta-[S-3-(benzyloxykarbonylamino)-1-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28, za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru

3:2 jako elučního činidla při chromatografii, se 4,58 g (8,2 mmol) produktu z příkladu A32 převede na 0,91 sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR: 1,43 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, 4 Hz), 3,89 (dd, 1H, J = 4 Hz, 4 Hz), 4,40 (s, 1H), 4,62 (d, 2H, 4 Hz), 4,93 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,22 až 5,48 (m, 4H), 5,89 (m, 1H), 7,30 (s, 5H).

P ř í k l a d B36

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28, za použití směsi etylacetátu a chloroformu v poměru 1:7 jako elučního činidla při chromatografii, se 2,81 g (4,65 mmol) produktu z příkladu A33 převede na 0,68 g méně polárního R⁻isomeru sloučeniny uvedené v názvu a 0,94 g výhodného polárnějšího produktu uvedeného v názvu.

¹H-NMR: 1,44 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,69 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,96 (dd, 1H, J = 4 Hz, 4 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 4 Hz), 5,18 (s, 2H), 5,30 (m, 3H), 5,50 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,98 (m, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,46 (d, J = 6 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 6 Hz).

P ř í k l a d B37

Allyl-6-beta-6-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-etoxy-1-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28, za použití směsi etylacetátu a chloroformu v poměru 1:0 jako elučního činidla, se veškerý produkt z příkladu A34 (11,0 g; 0,02 molů) převede na 2,82 g sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR: 1,27 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J = 4 Hz), 1,59 (s, 3H), 3,76 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 4 Hz, 4 Hz), 4,19 (q, 2H, J = 4 Hz), 4,39 (s, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 4 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,26 (m, 4 Hz), 5,80 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 6 Hz).

P ř í k l a d B38

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(3-hydroxyfenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28, za použití směsi etylacetátu a hexanu v poměru 1:1 jako elučního činidla, se 0,59 g (1,25 mmol) produktu z příkladu A35 převede na 0,14 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR: 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 3,94 (dd, 1H, J = 4 Hz, 4 Hz), 4,38 (s, 1H), 4,57 (d, 2H, J = 4 Hz), 5,25 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 4 Hz), 5,81 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 4 Hz), 7,21 (m, 2H), 7,39 (s, 2H).

P ř í k l a d B39

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(3-chinolylyl)etyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu B10 s tím, že se reakce provádí 6 hodin při teplotě 55 °C a při chromatografii za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu jako elučního činidla se izoluje pouze výhodný S-epimer. Tímto způsobem se 0,25 g (0,5 mmol) produktu z příkladu A36 převede na 41 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,4$ (etylacetát - hexan 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,44 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,11 (dd, 1H, $J = 3$ a 4 Hz), 4,48 (s, 1H), 4,63 (d, 3H, $J = 4$ Hz), 5,30 (m, 2H), 5,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5,61 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,56 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 7,76 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 8,90 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

P ř í k l a d B40

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-hydroxyfenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B28, ale bez chromatografie, se 0,16 g (0,34 mmol) produktu z příkladu A37 převede na 0,11 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,25$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,47 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,04 (dd, 1H, $J = 4$ a 5 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,69 (d, 3H, $J = 4$ Hz), 5,38 (m, 4H), 5,57 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,59 (m, 1H), 6,80 (šd, 2H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

P ř í k l a d B41

Allyl-6-beta[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu B10, ale bez chromatografie, se 2,11 g (4,2 mmol) vyčištěného produktu z příkladu A38 převede na 1,08 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,31$ (hexan - etylacetát 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,74 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,1 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 4 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,66 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5,34 (m, 2H), 5,60 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,97 (m, 4H), 8,64 (s, 1H).

Metoda C - acylace

P ř í k l a d C1

Allyl-6-beta-[S-1-acetoxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát

K 100 mg (0,0027 mol) převládajícího polárního (S)-isomeru sloučeniny uvedené v názvu příkladu B1 ve 3 ml pyridinu se při teplotě 0°C přidá 1 ml acetanhydridu. Směs se nechá ohřát a po 3 hodinách se vylíje do 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná směs se extrahuje dvakrát vždy 5 ml etheru a organická fáze se odpaří. Získá se 110 mg olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,75$ (ether - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,148 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H, $J = 4,8$ a 10 Hz), 2,54 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,32 až 5,44 (m, 2H), 5,68 (d, 1H, $J = 4,8$), 5,96 (m, 1H), 6,78 (d, 1H, $J = 10$ Hz).

P ř í k l a d C2

Benzyl-6-beta-[S-1-acetoxy-2-oxo-(fenyl)etyl]penicilanát

K 100 mg (0,002 6 mol) S-epimeru sloučeniny uvedené v názvu příkladu B2 ve 2 ml pyridinu obsahujícího 0,1 ml 4-dimethylaminopyridinu se při teplotě 0 °C přidá 1 ml acetanhydridu. Reakční směs se nechá během 1 hodiny za míchání ohřát, pak se vylije do 2 ml ochlazeného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se dvakrát vždy 5 ml etylacetátu. Extrakty se vysuší a po odpaření se z nich získá 110 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevného pěnitého materiálu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,85$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,44 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 4,21 (s, 1H, $J = 4,5$ a 8,5 Hz), 5,22 (s, 1H), 5,57 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 6,34 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,30 až 8,06 (m, 10H).

IČ (chloroform): 2 970 (m), 1 780 (s), 1 745 (s), 1 695 (s), 1 450 (m), 1 230 (s), 765 (s) cm^{-1} .

P ř í k l a d C3

Benzyl-6-beta-[R-1-acetoxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 200 mg R-epimeru sloučeniny uvedené v názvu příkladu B2 převede na 220 mg olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,70$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,42 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 4,21 (dd, 1H, $J = 4,5$ a 9,5 Hz), 5,21 (s, 2H), 5,54 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 6,34 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 7,32 až 8,10 (m, 10H).

IČ (v substanci): 2 985 (m), 1 780 (s), 1 748 (s), 1 692 (s), 1 600 (w), 1 375 (m), 1 230 (s) cm^{-1} .

Metoda D - odstranění allylesterových chránicích skupin

P ř í k l a d D1

Kalium 6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát

0,56 g (1,5 mmol) převládajícího polárnějšího (S)-epimeru uvedeného v názvu příkladu B1 se rozpustí ve 25 ml etylacetátu, k roztoku se postupně přidá 0,086 g (0,075 mmol) tetrakis-(trifenylfosfin)paladia, 0,086 g (0,33 mmol) trifenylfosfinu a nakonec 2,98 ml 0,5M kalium-2-etylhexanoátu v etylacetátu (1,5 mmol), směs se 2 hodiny míchá a pak se z ní filtrací izoluje surový produkt uvedený v názvu. Tento surový produkt se rozpustí ve 30 ml vody, roztok se promyje dvakrát vždy 30 ml etylacetátu a lyofilizací se z něj získá 324 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,34 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H, $J = 4,2$ a 9,9 Hz),

4,15 (s, 1H), 5,40 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,44 (d, 1H, J = 9,9 Hz),
7,43 až 7,89 (m, 5H).

IČ (KBr-technika): 3 449 (b), 2 965 (w), 1 785 (s), 1 760 (s), 1 595 (m), 1 620 (s),
1 380 (m), 1 240 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D2

Natrium-6-beta[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát

K 150 mg (0,000 4 mol) minoritního méně polárního (R)-epimeru uvedeného v názvu příkladu B1 v 6 ml etylacetátu se postupně přidá 20 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia, 20 mg trifenylfosfinu a 0,8 ml (0,000 4 mol) 0,5M kalium-2-ethylhexanoátu v etylacetátu. Po jednohodinové míchání se směs zředí etherem, přičemž se vysráží pryskyřičnatý materiál. Reakční směs se extrahuje stejným objemem vody, vodná vrstva se oddělí, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a promyje se stejným objemem etylacetátu. Etylacetátová fáze se odpaří, zbylá volná kyselina se za neutralizace hydrogenuhličitanem sodným rozpustí ve vodě, roztok se promyje etylacetátem a pak se lyofilizuje.

Získá se 30 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě sklovité pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,39 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 4,05 (s, 1H), 4,06 (dd, 2H, J = 4,2 a 10 Hz), 5,38 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,50 (d, 1H, J = 10 Hz), 7,40 až 7,88 (m, 5H).

P ř í k l a d D3

Kalium-6-beta[S-1-acetoxy-2-oxo-(fenyl)etyl]penicilanát

100 mg (0,000 24 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu C1 se rozpustí v 5 ml etylacetátu, k roztoku se přidá 15 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 15 mg trifenylfosfinu a směs se 30 minut míchá. Po přidání 250 ml 0,5M kalium-2-ethylhexanoátu v etylacetátu se směs 2 hodiny míchá a pak se extrahuje polovičním objemem vody. Vodná vrstva se oddělí (i když s určitými obtížemi, protože se vytvoří emulze) a lyofilizací se z ní získá 70 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnaté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,40 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H, J = 4,2 a 9,5 Hz), 4,20 (s, 1H), 5,48 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,40 až 7,96 (m, 5H).

P ř í k l a d D4

Kalium-6-beta-(S-1-hydroxy-2-oxopropyl)penicilanát

75 mg (0,24 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B3 se rozpustí ve 2,5 ml etylacetátu a k roztoku se postupně přidá 14 mg (0,053 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 0,5 ml 0,5M kalium-2-ethylhexanoátu (0,25 mmol). Po pětiminutovém míchání se ze vzniklého roztoku začne vylučovat sraženina. Reakční směs se 2,5 hodiny míchá, načež se z ní filtrací izoluje 130 mg hygroskopické sloučeniny uvedené v názvu. Tento materiál se vyjme 5 ml vody, roztok se extrahuje 5 ml etylacetátu a vodná fáze se lyofilizuje. Získá se 48 mg pevné sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,01$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,41 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,84 (dd, 1H, $J = 3,9$ a $9,6$ Hz), 4,16 (s, 1H), 4,62 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,43 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz).

IČ (KBr-technika): 3 500 (b), 2 985 (m), 1 775 (s), 1 760 (s), 1 605 (s), 1 395 (m), 1 200 (s), 1 060 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D5

Kalium-6-beta-(R-1-hydroxy-2-oxopropyl)penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 0,14 g (0,004 5 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B4 převede na produkt uvedený v názvu tohoto příkladu. Protože vysrážený surový produkt je mazlavý a nedá se dobře odfiltrovat postupuje se tak, že se reakční směs zředí 5 ml etylacetátu a 10 ml vody. Lyofilizací vodné fáze se pak získá 140 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hygroskopické pěnovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,41 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H, $J = 3,6$ a $9,6$ Hz), 4,12 (s, 1H), 5,34 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz).

IČ (KBr-technika): 3 450 (b), 2 995 (w), 1 760 (s), 1 610 (s), 1 400 (s), 1 320 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D6

Kalium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-furyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D1, pouze s tím rozdílem, že se kalium-ethylhexanoát přidává o 15 minut později než ostatní činidla, se 80 mg méně polárního R-epimeru uvedeného v názvu příkladu B5 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se lyofilizací izoluje ve výtěžku 65 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,52 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 4,18 (s, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,89 (m, 1H).

IČ (KBr-technika): 3 480 (b), 1 760 (s), 1 670 (s), 1 610 (s), 1 470 (m), 1 390 (m), 1 320 (m), cm^{-1} .

P ř í k l a d D7

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-furyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D6 se 125 mg polárnějšího S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B5 převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu. Po lyofilizaci se produkt izoluje ve výtěžku 97 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,24 (s, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,89 (m, 1H).

IČ (KBr-technika): 3 475 (b), 1 785 (s), 1 685 (s), 1 610 (s), 1 470 (m), 1 390 (m), 1 320 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D8

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-methoxyfenyl)etyl]penicilanát

Postupem podle příkladu D6 se 221 mg produktu uvedeného v názvu příkladu B6 (S-epimer) převede na 174 mg sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,44 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,23 (s, 1H), 5,50 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 8,00 (d, 3H).

IČ (KBr-technika): 3 450 (b), 2 995 (w), 1 785 (s), 1 770 (m), 1 685 (m), 1 610 (s), 1 395 (m), 1 320 (m), 1 275 (m), 1 180 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D9

Kalium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metoxyfenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D6 se 124 mg R-epimeru uvedeného v názvu příkladu B6 převede na 124 mg sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,51 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 5,47 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 8,01 (d, 1H).

IČ (KBr-technika): 3 420 (b), 2 995 (w), 1 770 (s), 1 680 (m), 1 610 (s), 1 400 (m), 1 365 (m), 1 180 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D10

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)etyl]penicilanát

130 mg sloučeniny uvedené v názvu příkladu B7 podrobí reakci popsané v příkladu D1. Po ukončení reakce se reakční směs zředí 10 ml etylacetátu a 20 ml vody, vodná vrstva se oddělí, promyje se dvakrát vždy 20 ml čerstvého etylacetátu a lyofilizuje se. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku nad 20 mg.

IČ (KBr-technika): 3 480 (b), 2 985 (w), 1 790 (s), 1 770 (s), 1 670 (m), 1 610 (s), 1 390 (m), cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,63 (s, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,28 (s, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,11 (dd, 1H).

P ř í k l a d D11

Kalium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 300 mg sloučeniny uvedené v názvu příkladu B8 převede na produkt uvedený v názvu tohoto příkladu, který se izoluje lyofilizací ve výtěžku nad 20 mg.

IČ (KBr-technika): 3,420 (b), 2 985 (w), 1 785 (s), 1 765 (s), 1 605 (s), 1 415 (m), cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,56 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 4,22 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 8,06 (m, 2H).

P ř í k l a d D12

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát-1-beta-oxid

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 80 mg (0,2 mmol) beta-oxidu z příkladu F1 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se získá lyofilizací ve výtěžku nad 20 mg.

IČ (KBr-technika): 3 450 (b), 2 995 (w), 1 780 (s), 1 765 (s), 1 680 (s), 1 620 (s), 1 445 (w), 1 390 (m), 1 330 (m), 1 060 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,28 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,34 (s, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 7,52 až 8,01 (m, 5H).

P ř í k l a d D13

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(fenyl)etyl]penicilanát-1-alfa-oxid

Analogickým postupem jako v příkladu D11 se 0,1 g alfa-oxidi z příkladu F1 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se izoluje lyofilizací.

IČ (KBr-technika): 3 420 (b), 2 990 (w), 1 775 (s), 1 685 (m), 1 400 (m), 1 040 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,34 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 7,55 až 8,04 (m, 5H).

P ř í k l a d D14

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu D11 se 0,028 g sloučeniny uvedené v názvu příkladu F2 převede na produkt uvedený v názvu tohoto příkladu, který se izoluje lyofilizací ve výtěžku nad 20 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,25 (dd, 1H), 4,35 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,95 (d, 2H), 7,58 až 8,10 (m, 5H).

P ř í k l a d D15

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(1-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D1 se 0,40 g (0,94 mmol) polárnějšího S-epimeru z příkladu B9 převede na etylacetátový roztok sloučeniny uvedené v názvu. Reakční směs se zředí 30 ml vody, vodná vrstva se oddělí, promyje se pětkrát vždy 20 ml čerstvého etylacetátu a lyofilizuje se. Získá se 300 mg produktu uvedeného v názvu, ve formě prášku.

$^1\text{H-NMR}$: 1,35 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 4,21 (s, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,58 až 8,20 (m, 7H).

IČ (KBr-technika): 3 815 (s), 2 985 (w), 1 740 (s), 1 720 (s), 1 600 (s), 1 400 (m), 1 315 (w) cm^{-1} .

P ř í k l a d D16

Kalium-6-beta-(S-1-hydroxy-2-oxo-3-fenylpropyl)penicilanát

116 mg (0,28 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu G1 se rozpustí v 6 ml etylacetátu a k roztoku se postupně přidá 10 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia, 10 mg trifenylfosfinu a 0,57 ml 0,5M kalium-ethylhexanoátu v etylacetátu (0,28 mmol). Po třicetiminutovém míchání se směs zfiltruje, filtrační koláč se promyje čtyřikrát vždy 10 ml etylacetátu, pak se vyjme 15 ml vody, roztok se promyje třikrát vždy 15 ml čerstvého etylacetátu a lyofilizuje se. Získá se 61 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílého chmýřitého prášku.

$^1\text{H-NMR}$: 1,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,36 (m, 3H).

P ř í k l a d D17

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-3-(2-thienyl)propyl]penicilanát

K roztoku 0,255 g (0,64 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu G2 v 8 ml etylacetátu se postupně přidá 15 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia, 15 mg trifenyfosfinu a 1,28 ml 0,5M roztoku kalium-2-ethylhexanoátu v etylacetátu (0,64 mol). Po 30 minutách se reakční směs zfiltruje, přičemž se zachytí paladiový katalyzátor, ale vysrážený produkt koloidního typu filtračním papírem projde. Filtrát se extrahuje 30 ml vody, vodná fáze se oddělí, promyje se čtyřikrát vždy 20 ml čerstvého etylacetátu a lyofilizuje se. Získá se 243 mg surové sloučeniny uvedené v názvu, která triturací s etylacetátem poskytne 159 mg vyčištěného produktu.

¹H-NMR (deuteriumoxid - perdeuteroacetonitril):

1,81 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,73 (m, 1H).

P ř í k l a d D18

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metoxyfenyl)etyl]penicilanátu-1-alfa-oxid

Postupem podle příkladu D16 se 50 mg (0,12 mmol) 1-alfa-oxidu uvedeného v názvu příkladu F3 převede na 48 mg produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR (deuteriumoxid): 1,27 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,16 (dd, 1H), 4,36 (s, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

P ř í k l a d D19

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metoxyfenyl)etyl]penicilanát-1-beta-oxid

Analogickým postupem jako v příkladu D16 se 50 mg (0,12 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu F3 převede na 53 mg produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR (deuteriumoxid): 1,35 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

P ř í k l a d D20

Kalium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metoxyfenyl)etyl]penicilanát-1-beta-oxid

Analogickým postupem jako v příkladu D15 se 50 mg (0,12 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu F4 převede na 40 mg produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR (deuteriumoxid): 1,33 (s, 2H), 1,72 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

P ř í k l a d D21

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-dimethylaminofenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D16 se 0,20 g (0,48 mmol) S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B12 převede na 0,14 g produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR (deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 4,08 (dd, 1H), 4,27 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,94 (d, 2H).

IČ (KBr-technika): 3 433 (b), 2 975 (w), 1 780 (s), 1 655 (s), 1 601 (s), 1 375 (m),
1 197 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D22

Kalium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oso-2-(4-dimethylaminofenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D16 se 0,20 g (0,48 mmol) R-epimeru uvedeného v názvu příkladu B12 převede na 0,13 g produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,54 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 4,15 (dd, 1H), 4,19 (s, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

IČ (KBr-technika): 3 460 (b), 2 988 (w), 1 756 (m), 1 603 (s), 1 193 (w) cm^{-1} .

P ř í k l a d D23

Natrium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-fluorfenyl)etyl]penicilanát

2,16 g (5,49 mmol) S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B13 se rozpustí ve 20 ml dichlormetanu, roztok se profouká dusíkem a postupně se k němu přidá 220 mg trifenyfosfinu, 3,95 ml 1,391M roztoku natrium-etylhexanoátu v etylacetátu (5,49 mmol) a 220 ml tetrakis(trifenyfosfin)paladia. Po 1 hodině se z reakční směsi filtrací izoluje sloučenina uvedená v názvu, která po promytí nejprve směsí etylacetátu a dichlormetanu v poměru 4:1 a pak etherem rezultuje ve výtěžku 2,08 g.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,08 (q, 1H), 4,25 (s, 1H), 5,516 (d, 1H), 5,523 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 8,08 (m, 2H).

IČ (KBr-technika): 1 770, 1 754, 1 688, 1 602 cm^{-1} .

P ř í k l a d D24

Natrium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-fluorfenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 1,06 g (2,69 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B13 (R-epimer) převede na dichlormetanový roztok produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu (přidá se stejný objem etylacetátu a dichlormetan se odpaří, ale produkt zůstane v roztoku). Ze směsi se odpaří rozpouštědla a olejovitý zbytek se trituruje nejprve s hexanem a pak se směsí stejných dílů etylacetátu a hexanu, čímž se získá 0,79 g surové sloučeniny uvedené v názvu, ve formě filtrovatelné pevné látky. Tento materiál se vyjme 5 ml etylacetátu a 5 ml vody, hodnota pH se upraví z 8,1 na 2,8 a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 5 ml čerstvého etylacetátu, organické vrstvy se spojí a odpaří se.

Získá se 0,513 g (1,45 mmol) 6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-fluorfenyl)etyl]penicilanové kyseliny. Tato kyselina se vyjme 5 ml etylacetátu, k roztoku se přidá 1,04 ml 1,391N natrium-etylhexanoátu v etylacetátu (1,45 mmol) a přidáním trojnásobného objemu hexanu se vysráží sloučenina uvedená v názvu.

Produkt rezultuje ve výtěžku 0,43 g.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,52 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 4,20 (q, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 8,08 (m, 2H).

IČ (KBr-technika): 1 757, 1 685, 1 602, 1 372 cm^{-1} .

P ř í k l a d D25

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-propenyloxy)fenyl]etyl]penicilinát

Analogickým postupem jako v příkladu D16 se 65 mg (0,15 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B14 převede na 52 mg produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,68 (dd, 3H), 4,05 (dd, 1H), 4,25 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,52 (2d, 2H), 6,52 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 8,02 (d, 2H).

IČ (KBr-technika): 3 450 (b), 2 985 (w), 1 785 (s), 1 770 (s), 1 690 (s), 1 610 (s), 1 395 (m, 1 280 (m).

P ř í k l a d D26

Kalium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-propenyloxy)fenyl]etyl]penicilanát

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu D16 s tím, že se k počátečnímu vysrážení produktu přidá k reakční směsi stejný objem etheru. Tímto způsobem se 62,5 mg (0,145 mmol) produktu uvedeného v názvu příkladu B15 převede na 41 mg sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,52 (s, 3H), 1,65 (m, 6H), 4,18 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

IČ (KBr-technika): 3 450 (b), 1 760 (s), 1 680 (s), 1 610 (s), 1 400 (m) cm^{-1} .

P ř í k l a d D27

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D16 se 25 mg (0,064 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu G3 převede na 8,5 mg produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,42 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 4,23 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

P ř í k l a d D28

Kalium-6-beta-[S-2-(3-thienyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanát

1,50 g (0,003 9 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B16 se rozpustí ve 25 ml etylacetátu, k roztoku se postupně přidá 100 mg (0,087 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 100 mg (0,39 mmol) trifenylfosfinu, směs se 3 minuty míchá, načež se k ní během 2 minut přidá pomocí injekční stříkačky 7,86 ml 0,5M kalium-2-ethylhexanoátu v etylacetátu (0,003 9 mol). Reakční směs se 2,5 hodiny míchá, pak se pevný materiál odfiltruje a trituruje se s etylacetátem. Získá se 0,92 g produktu uvedeného v názvu, tajícího za rozkladu při 233 až 234 °C.

Hmotnostní spektrum:

produkt 263
báze 100

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 300 MHz, hodnoty delta):

1,45 (d, 3H), 1,65 (d, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,6 (d, 1H).

P ř í k l a d D29

Natrium-6-beta-[S-2-(1-metyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl] penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 1,15 g (3,04 mmol) polárnějšího S-epimeru z příkladu B17 ve 12 ml etylacetátu a 5 ml dichlormetanu nechá reagovat se 120 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia, 120 mg trifenylfosfinu a 2,2 ml 1,39M roztoku natrium-etylhexanoátu ve směsi etylacetátu a dichlormetanu v poměru 12:5. Reakce se nechá probíhat 2,5 hod., pak se dichlormetan odpaří a nahradí se etylacetátem. Produkt se odfiltruje a promyje se nejprve etylacetátem a pak etherem. Získá se 0,99 g sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (KBr-technika): 1 752, 1 643 a 1 605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty delta):

1,43 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$ a $9,4 \text{ Hz}$), 4,23 (s, 1H), 5,28 (d, 1H, $J = 9,4 \text{ Hz}$), 5,40 (d, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$), 6,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,4 (m, 1H).

P ř í k l a d D30

Natrium-6-beta-[R-2-(1-metyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl] penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 1,21 g (0,003 2 mol) méně polárního R-epimeru připraveného v příkladu B17 převede na 0,84 g surové sloučeniny uvedené v názvu. Tento surový materiál se vyjme 10 ml vody a 10 ml etylacetátu, roztok se zfiltruje, vodná vrstva se oddělí, extrahuje se dalšími 10 ml čerstvého etylacetátu a hodnota pH se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou upraví z 8,3 na 7,5. Po nové extrakci 10 ml čerstvého etylacetátu se pH upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 3,0 a vzniklá sloučenina uvedená v názvu, ve formě volné kyseliny, se extrahuje dvakrát vždy 10 ml etylacetátu. Etylacetátové extrakty tohoto kyselého roztoku se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo odpaří.

Získá se 0,65 g (1,8 mmol) 6-beta-[R-2-(1-metyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl]penicilanové kyseliny. Tato kyselina se vyjme 6 ml etylacetátu, k roztoku se přidá nejprve 1,3 ml 1,39N natrium-etylhexanoátu v etylacetátu (1,8 mmol) a pak 10 ml etheru a vysrážený produkt uvedený v názvu se odfiltruje. Získá se 0,346 g žádaného produktu.

IČ (KBr-technika): 1 766, 1 636, 1 616 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty delta):

1,53 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,12 (dd, 1H, $J = 4$ a 10 Hz), 4,18 (d, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 10 \text{ Hz}$), 5,51 (d, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$), 6,26 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

P ř í k l a d D31

Natrium-6-beta-[S-2-(1-benzyl-2-pyrrolyl)-2-oxo-1-hydroxyetyl] penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D29 se 2,68 g (0,005 9 mol) polárnějšího S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B18 převede na 1,8 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty delta):

1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 3,81 (dd, 1H, $J = 4,3$ a $10,2$ Hz), 4,14 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), $J = 4,3$ Hz), 5,2 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 5,48 (ABq, 2H, $J = 15,4$ Hz), 6,34 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,34 (m, 6H).

IČ (KBr-technika): 1 758, 1 642, 1 607 cm^{-1} .

P ř í k l a d D32

Natrium-6-beta-[R-2-(1-benzylpyrrolyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 1,17 g (2,57 mmol) méně polárního R-epimeru uvedeného v názvu příkladu B18 převede na 0,50 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,49 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H, $J = 4,2$ a $9,1$ Hz), 4,14 (s, 1H), 5,25 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 5,33 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,56 (ABq, 2H, $J = 15,6$ Hz), 6,36 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,34 (m, 5H).

IČ (KBr-technika): 1 761, 1 640, 1 611 cm^{-1} .

P ř í k l a d D33

Kalium-6-beta-[S-2-(2-methoxyfenyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D28 se 3,38 g (0,008 3 mol) polárnějšího S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B19 převede na 2 50 g produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu, tajícího za rozkladu při 199 až 201 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,95 až 4,05 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,1 až 7,25 (m, 2H), 7,6 až 7,7 (m, 2H).

P ř í k l a d D34

Kalium-6-beta-[R-2-(2-methoxyfenyl)-1-hydroxy-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D28 se 1,18 g (0,002 9 mol) méně polárního R-epimeru produktu z příkladu B19 převede na 0,50 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu, o teplotě tání 184 až 186 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,5 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,05 až 4,1 (dd, 1H), 4,15 (s, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 až 7,25 (m, 2H), 7,6 až 7,7 (m, 2H).

P ř í k l a d D35

Natrium-6-beta-(S-1-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxobutyl)penicilanát

2,61 g (0,007 3 mol) polárnějšího S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B20 se rozpustí ve směsi 25 ml etylacetátu a 10 ml dichlormetanu. K roztoku se postupně přidá 5,80 ml 1,25M roztoku natrium-ethylhexanoátu v etylacetátu (0,007 2 mol), 260 mg trifenylfosfinu a 260 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia a směs se 3 hodiny míchá. Po zředění 20 ml etylacetátu se filtrací izoluje 1,48 g sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (KBr-technika): 1 770, 1 705, 1 597 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,24 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H, $J = 4,35$ a 9,88 Hz), 4,22 (s, 1H), 5,06 (d, H, $J = 9,88$), 5,42 (d, 1H, $J = 4,35$).

P ř í k l a d D36

Natrium-6-beta-(R-1-hydroxy-3,3-dimetyl-2-oxobutyl)penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se 0,67 g (0,001 9 mol) méně polárního R-epimeru produktu uvedeného v názvu příkladu B20 převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu. Po zředění reakční směsi etylacetátem se dichlormetan odpaří, k odparku se přidá stejný objem vody a hodnota pH se zředěným hydroxidem sodným upraví na 8,5.

Vodná fáze se oddělí, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se okyselí na pH 7,5 extrahuje se dvakrát vždy stejným objemem směsi stejných dílů etheru a hexanu, okyselí se na pH 2,5 a extrahuje se dvakrát stejným objemem etylacetátu. Posledně známé etylacetátové extrakty se spojí, převrství se polovičním objemem vody a pH se zředěným hydroxidem sodným upraví na hodnotu 7,5. Vodná vrstva se oddělí a lyofilizací se z ní získá 0,392 g sloučeniny uvedené v názvu.

IČ (KBr-technika): 1 768, 1 694, 1 606 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,19 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,16 (dd, 1H, $J = 9,88$ a 4,03 Hz), 4,17 (s, 1H), 5,08 (d, 1H, $J = 9,88$), 5,48 (d, 1H, $J = 4,03$).

P ř í k l a d D37

Natrium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(N-metyl-2-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

5,46 g (0,001 3 mol) polárnějšího S-epimeru uvedeného v názvu příkladu B21 se postupem podle příkladu D35 převede na 4,27 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

IČ (KBr-technika): 1 760, 1 657, 1 602 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, 250 MHz): 1,34 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H, $J = 4,4$ a 9,87 Hz), 4,20 (s, 1H), 5,34 (d, 1H, $J = 9,87$), 5,40 (d, 1H, $J = 4,4$), 7,27 (m, 5H).

P ř í k l a d D38

Natrium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-(N-metyl-2-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Postupem podle příkladu D35 se 1,25 g (0,002 9 mol) méně polárního R-epimeru uvedeného v názvu příkladu B21 převede na produkt uvedený v názvu tohoto příkladu, který zpočátku rezultuje ve formě pryskyřičnaté pevné látky. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se opakovaně trituruje s etylacetátem tak dlouho, až se získá žádaný produkt ve formě filtrovatelné pevné látky. Výtěžek činí 0,818 g.

IČ: 1 760, 1 659, 1 606 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, 250 MHz): 1,49 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,10 (s, 1H), 4,12 (m, 1H, zakrytý dd), 5,38 (d, 1H, $J = 9,60$), 5,50 (d, 1H, $J = 4,03$).

P ř í k l a d D39

Natrium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(1-methyl-2-imidazolyl)-2-oxoethyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D35 se 39 mg (0,1 mmol) produktu z příkladu B22 převede na 16 mg sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR (deuteriumoxid): 1,44 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H, J = 9,6 a 4,5 Hz), 4,24 (s, 1H), 5,45 (d, 1H, J = 4,5), 5,58 (d, 1H, J = 9,6), 7,22 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

P ř í k l a d D40

Kalium-6-beta-[S-2-(2-benzothiényl)-1-hydroxy-2-oxoethyl]penicilanát

0,90 g (0,0021 mol) produktu z příkladu B23 se rozpustí ve 12 ml etylacetátu a k roztoku se vždy během 3 až 5 minut postupně přidá 48 mg tetrakis(trifenylsofin)paladia, 55 mg trifenylfosfinu a 4,17 ml 0,5M kalium-etylhexanoátu v etylacetátu (0,0021 mol). Po čtyřhodinovém míchání se pevný materiál odfiltruje a trituruje se se 6 ml etylacetátu, čímž se získá 0,74 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 211 až 213 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform s několika kapkami perdeuteroacetonitrilu umožňujícího rozpuštění, 300 MHz):

1,55 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,15 (q, 1H), 4,4 (s, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,6 až 7,8 (m, 2H), 8,1 až 8,2 (dd, 2H), 8,6 (s, 1H).

P ř í k l a d D41

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-fenyl-4-thiazolyl)ethyl]penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 0,78 g produktu z příkladu B24 převede na 0,68 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu, tající za rozkladu při 199 až 201 °C.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,3 až 7,5 (m, 3H), 7,65 až 7,75 (m, 2H), 8,4 (s, 1H).

P ř í k l a d D42

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(4-metylfenyl)-2-oxoethyl]penicilanát

Postupem podle příkladu D40 se 1,06 g (0,0027 mol) produktu z příkladu B25 převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu. Ve finálním stupni se materiál izolovaný filtrací z etylacetátu vyjme 50 ml vody a roztok se lyofilizuje. Získá se 0,79 g žádaného produktu tajícího za rozkladu při 229 až 231 °C.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriumoxid): 1,4 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,0 (q, 1H), 4,2 (s, 1H), 5,45 (2d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

P ř í k l a d D43

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(4-metoxykarbonylfenyl)-2-oxoethyl]penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 0,39 g (0,0009 mol) produktu z příkladu B26 převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu, která po lyofilizaci rezultuje ve výtěžku 0,31 g.

¹H-NMR (deuteriumoxid, 300 MHz): 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (q, 1H), 4,25 (s, 1H), 5,5 (dd, 2H), 8,05 až 8,15 (dd, 4H).

P ř í k l a d D44

Kalium-6-beta-[S-2-(4-kyanfenyl)-1-hydroxy-2-oxoethyl]penicilanát

Postupem podle příkladu D42 se 0,75 g (0,0019 mol) produktu z příkladu B27 převede na 0,71 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

Produkt taje při 196 až 198 °C.

P ř í k l a d D45

Kalium-6-beta-(S-1-hydroxy-2-oxo-3-metyl-3-fenoxybutyl)penicilanát

1,13 g (2,52 mmol) produktu z příkladu B28 se postupem podle příkladu D40 převede na 0,77 g pevného materiálu, z něhož se rozpuštěním ve vodě a lyofilizací získá 0,55 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 132 až 135 °C.

¹H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty delta v ppm):

1,35 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 3,9 (q, 1H), 4,1 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 7,3 až 7,4 (m, 5H).

P ř í k l a d D46

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-3,3-(spirocyklohexyl)butyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D42 se 1,59 g (4,02 mmol) produktu z příkladu B29 převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu. Po lyofilizaci se získá 1,41 g žádaného produktu o teplotě tání 249 až 251 °C.

¹H-NMR (deuteriumoxid, 250 MHz): 1,35 (s, 3H), 1,4 až 1,75 (m, 10H), 1,6 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,05 až 2,3 (šm, 1H), 4,0 až 4,1 (q, 1H), 4,3 (s, 1H), 5,5 až 5,15 (d, 1H), 5,6 (d, 1H).

P ř í k l a d D 47

Kalium 6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(1-adamantyl)ethyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D42 se 2,28 g (5,26 mmol) produktu z příkladu B30 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, tající za rozkladu při 265 až 267 °C. Výtěžek činí 2,0 g.

¹H-NMR (deuteriumoxid/perdeuteroacetonitril, 300 MHz):

1,6 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,85 až 2,2 (multiplety, 15H), 4,0 (q, 1H), 4,3 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,5 (d, 1H).

P ř í k l a d D48

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4(hydroxymetyl)fenyl)ethyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D40 se 0,20 g (0,493 mmol) produktu z příkladu G4 převede na 0,176 g sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě pevné látky.

¹H-NMR (300 MHz): 1,45 (s, 2H), 1,6 (s, 3H), 4,05 (q, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 5,5 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 8,0 (d, 2H).

P ř í k l a d D49

Kalimu-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D40 se 0,40 g (0,092 mmol) produktu z příkladu B32 převede na 0,29 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 198 až 199 °C.

¹H-NMR (deuteriumoxid, 300 MHz): 1,4 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,6 (s, 3H), 4,05 (q, 1H), 4,25 (s, 1H), 5,5 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

P ř í k l a d D50

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(chlormetyl)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D40 se 0,125 g (0,295 mmol) produktu uvedeného v názvu příkladu B33 převede na 0,11 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR (deuteriumoxid, 300 MHz): 1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,05 (q, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 5,5 (překrývající se dublety, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

P ř í k l a d D51

Natrium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(N-metyl-3-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D35 se 3,37 g (7,86 mmol) S-epimeru uvedené v názvu příkladu B34 převede na 1,9 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

¹H-NMR: 1,38 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H, J = 4,0 a 10 Hz), 4,22 (s, 1H), 5,21 (d, 1H, J = 10 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,23 (m, 3H), 8,05 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

IČ (KBr-technika): 1 752, 1 632, 1 611 cm⁻¹.

P ř í k l a d D52

Natrium-6-beta-[R-1-hydroxy-2-(N-metyl-3-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D35 se 3,65 g (8,52 mmol) R-epimeru uvedeného v názvu příkladu B34 převede na 2,96 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu. Tento materiál se dále čistí tak, že se rozpustí ve směsi 25 ml vody a 25 ml etylacetátu hodnota pH se zředěným hydroxiem sodným za intenzivního míchání upraví na 8,5, vrstvy se oddělí, vodná vrstva se promyje jednou 25 ml čerstvého etylacetátu a jednou 25 ml směsi stejných dílů hexanu a etheru, vodná fáze se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2,5 produkt se extrahuje čerstvým etylacetátem, z etylacetátového extraktu se produkt extrahuje zpět do vody o pH 8,0 a tento vodný extrakt se lyofilizuje. Získá se žádaný produkt ve výtěžku 1,93 g.

¹H-NMR: 1,52 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,15 (m, 1H, nejasný nerozštěpený dd), 4,18 (s, 1H), 5,22 (d, 1H, J = 10 Hz), 5,48 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,30 (m, 3H), 8,07 (m, 2H).

IČ (KBr-technika): 1 757, 1 637, 1 608 cm^{-1} .

P ř í k l a d D53

Kalium-6-beta-[S-3-(benzyloxykarbonylamino)-1-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D40, ale za použití směsi stejných dílů etylacetátu a etheru jako rozpouštědla se 0,10 g (0,2 mmol) produktu z příkladu B35 převede na 0,058 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,90 (šs, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,91 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5,08 (m, 2H), 5,36 (šs, 1H), 7,40 (s, 5H).

P ř í k l a d D54

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D53 se 0,5 g (0,95 mmol) produktu z příkladu B36 převede na 0,24 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,59 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,60 (m, 2H), 7,46 (s, 5H), 7,64 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,08 (d, 2H, $J = 6$ Hz).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,45$ (chloroform - metanol - kyselina octová 17:2:1).

P ř í k l a d D55

Kalium-6-beta-6-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-etoxy-1-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D53 se 0,59 g (1,2 mmol) produktu z příkladu B37 převede na 0,48 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,19 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 4$ Hz), 1,44 (s, 3H), 4,01 (m, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,94 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,42 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 7,40 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 4$ Hz).

P ř í k l a d D56

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(3-hydroxyfenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D40 se 44 mg (0,112 mol) produktu z příkladu B38 převede na 31 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,47 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,08 (dd, 1H, $J = 4$ a 8 Hz), 4,27 (s, 1H), 5,51 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,18 (m, 1H), 7,49 (m, 3H).

P ř í k l a d D57

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(3-chinolyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D40 se 41 mg (0,095 mol) produktu z příkladu B39 převede na 31 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,50 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,15 (dd, 1H, $J = 4$ a 8 Hz), 4,30 (s, 1H), 5,60 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,62 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,67 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 8,87 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Tento produkt je v podstatě identický s produktem z příkladu D27.

P ř í k l a d D58

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-hydroxyfenyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D45 se 0,11 g produktu z příkladu B40 převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu, která se izoluje lyofilizací ve výtěžku 0,065 g.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,46 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H, $J = 4$ Hz), 4,26 (s, 1H), 5,47 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,95 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

P ř í k l a d D59

Kalium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-naftyl)etyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v příkladu D45 se 1,08 g (2,5 mmol) produktu z příkladu D41 převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se izoluje lyofilizací ve výtěžku 0,78 g.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,43 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H, $J = 4$ Hz), 4,26 (s, 1H), 5,01 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,70 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 7,67 (m, 2H), 7,98 (m, 4H), 8,62 (s, 1H).

Metoda E - hydrogenolýza

P ř í k l a d E1

Natrium-6-beta-[R-1-acetoxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát

150 mg sloučeniny uvedené v názvu příkladu C3 spolu s 0,8 ekvivalentu hydrogenuhlčitanu sodného se v 10 ml směsi stejných dílů vody a metanolu hydrogenuje v přítomnosti 250 mg předhydrogenovaného 10% paladia na uhlí až do odeznění spotřeby vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, metanol se odpaří a vodný zbytek se extrahuje etherem. Vodná fáze poskytne lyofilizací 70 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hygroskopické pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,46 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,28 (dd, 1H, $J = 3,6$ a 9,6 Hz), 5,44 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,56 až 8,01 (m, 5H).

Stejným způsobem, ale za použití hydrogenuhlčitanu draselného namísto hydrogenuhlčitanu sodného se sloučenina uvedená v názvu příkladu C2 převede na produkt uvedený v názvu příkladu D3.

P ř í k l a d E2

6-beta-(S-3-amino-1-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl)penicilanová kyselina

0,20 g 5 % paladia na infusoriové hlince (zvlhčeného 50 % vody) se suspenduje ve 30 ml

směsi metanolu a vody (1:1), hodnota pH se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou upraví na 4,5 a směs se 15 minut předhydrogenovává za atmosférického tlaku. 0,10 g (0,2 mmol) produktu z příkladu D53 se vyjme 5 ml metanolu, hodnota pH se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou upraví na 4,5, výsledný roztok se přidá k předhydrogenované suspenzi katalyzátoru a směs se 40 minut hydrogenuje za atmosférického tlaku. Katalyzátor se odfiltruje, z filtrátu se odpaří rozpouštědlo a vodný zbytek se lyofilizuje, čímž se získá 0,085 g surového produktu.

Tento surový produkt se vyjme 15 ml vody a 15 ml etylacetátu, hodnota pH se upraví na 2,5, vodná fáze se oddělí, extrahuje se třikrát vždy 15 ml čerstvého etylacetátu, pH se upraví na hodnotu 5,15 a vodná fáze se lyofilizuje. Získá se 0,035 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,55 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H, $J = 4$ a 6 Hz), 5,58 (s, 1H), 5,09 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5,56 (d, 1H, $J = 4$ Hz).

Postupy o sobě známými pro acylace 6-aminopenicilanové kyseliny se aminoskupina v postranním řetězci této sloučeniny acyluje za vzniku dalších užitečných N-formylderivátů, N-alkanoyl-derivátů se 2 až 5 atomy uhlíku v alkanoylové části, N-benzoylderivátů, N-fenoxyacetylderivátů nebo N-fenylacetylderivátů (popřípadě substituovaných na aromatickém uhlíku hydroxyskupinou nebo aminoskupinou).

P ř í k l a d E3

Kalium-6-beta [S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-aminofenyl)etyl]penicilanát

0,10 g 5% paladia na uhlí se ve 30 ml směsi stejných dílů vody a metanolu 15 minut před-redukovává vodíkem za atmosférického tlaku, pak se přidá 0,10 g produktu z příkladu D54 a směs se 2 hodiny hydrogenuje za atmosférického tlaku. Katalyzátor se odfiltruje přes infusoriovou hlinku, filtrát se odpařením zbaví metanolu a vodný zbytek se lyofilizuje. Získá se 0,066 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,28$ (chloroform, metanol, kyselina octová 17:2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid): 1,40 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 5,42 (m, 2H), 6,76 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,82 (d, 2H, $J = 6$ Hz).

O sobě známými metodami, které se v daném oboru běžně používají k axylaci 6-aminopenicilanové kyseliny, se shora získaný produkt axyluje za vzniku příslušných N-acylderivátů, jako derivátů uvedených v předcházejícím příkladu.

Metoda F - oxidace na sulfoxid nebo sulfon

P ř í k l a d F1

1-alfa- a 1-beta- oxid allyl-6.beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanátu

0,43 g (1,15 mmol) S-epimeru z příkladu B1 se pod dusíkem rozpustí ve 4,3 ml dichlorometanu, roztok se ochladí na 0 °C, přidá se k němu 0,227 g (1,15 mmol) 85% kyseliny m-chlorperbenzoové kyseliny, směs se nechá 1,5 hodiny reagovat při teplotě 0 °C a pak se reakce přeruší přidáním 4,3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 8,6 ml dichlorometanu. Vodná vrstva se oddělí, promyje se dvakrát vždy 16 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 16 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 420 mg směsi sloučenin uvedených v názvu, ve formě pevné pěnité látky, z níž se chromatografií na silikagelu, za použití směsi stejných dílů etylacetátu a hexanu jako elučního činidla získají následující produkty:

1-beta-oxid (méně polární): 100 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,5$ (etylacetát - hexan 1:1).

IČ (chloroform): 3 400 (b), 2 990 (w), 1 796 (s), 1 755 (s), 1 685 (s), 1 600 (w), 1 585 (w), 1 450 (m), 1 370 (m), 1 270 (s), 1 050 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: 1,22 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,72 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 5,40 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 7,39 až 8,08 (m, 5H).

1-alfa-oxid (polárnější): 130 mg.

$R_f = 0,15$ (etylacetát - hexan 1:1).

IČ (chloroform): 3 450 (b), 2 990 (w), 1 796 (s), 1 755 (s), 1 695 (s), 1 600 (w), 1 450 (w), 1 270 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: 1,42 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,60 (dd, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,51 až 8,02 (m, 5H).

P ř í k l a d F2

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(fenyl)etyl]penicilanát-1,1-dioxid

0,25 g sloučeniny uvedené v názvu příkladu B1 se za použití 2,2 molekvivalentu m-chlorperbenzoové kyseliny převede na sloučeninu uvedenou v názvu tohoto příkladu, která po chromatografii rezultuje ve výtěžku 119 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,8$ (etylacetát - hexan 1:1).

IČ (chloroform): 3 495 (b), 2 998 (w), 1 795 (s), 1 770 (s), 1 680 (s), 1 605 (w), 1 325 (m), 1 200 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,38 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 6,05 (dd, 1H), 7,45 až 8,10 (m, 5H).

P ř í k l a d F3

1-alfa a 1-beta-oxid allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metoxyfenyl)etyl]penicilanátu

0,329 g (0,81 mmol) polárnějšího S-isomeru uvedeného v názvu příkladu B6 se pod dusíkem rozpustí v 10 ml dichlormetanu a k roztoku se přidá 0,16 g (0,81 mmol) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny. Po 40 minutách se reakční směs zředí 30 ml čerstvého dichlormetanu, promyje se dvakrát vždy 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek o hmotnosti 310 mg. Tento zbytek se podrobí chromatografii na 35 g silikagelu za použití směsi stejných dílů etylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Získají se následující produkty:

1-alfa-oxid (méně polární): 99 mg.

¹H-NMR: 1,23 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,71 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 5,37 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

1-beta-oxid (polárnější): 128 mg.

¹H-NMR: 1,42 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,90 (d, 1H), 5,34 (m, 2H), 5,55 (dd, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,96 (d, 2H).

P ř í k l a d F4

1-beta-oxid allyl-6-beta-[R-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-metoxo)fenyl]etyl]penicilanátu

0,248 g (0,61 mmol) méně polárního R-epimeru z příkladu B6 se oxiduje postupem podle předcházejícího příkladu, čímž se získá 231 mg surového produktu. Chromatografií na 20 g silikagelu, za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu jako elučního činidla se ve výtěžku 110,5 mg izoluje sloučenina uvedená v názvu (polárnější z obou vzniklých l-oxidů).

¹H-NMR: 1,26 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,04 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,34 (m, 2H), 5,55 (dd, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

Metoda G - hydrolýza enoletheru

P ř í k l a d G1

Allyl-6-beta-(S-1-hydroxy-2-oxo-3-fenylpropyl)penicilanát

0,27 g (0,276 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B10 (některý nebo oba epimery) se vyjme 8,28 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se za míchání a chlazení ve vodě s ledem pomalu přidá 276 mmol 0,1N kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 1,5 hodiny při teplotě místnosti, načež se vylije do 15 ml nasyceného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného a extrahuje se jednou 15 ml a pak třikrát vždy 10 ml etheru. Organické extrakty se spojí a po vysušení se odpaří, čímž se získá 105 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

¹H-NMR: 1,46 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 3,47 (d [OH], 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,73 (dd, 1H), 5,35 (m, 2H), 5,50 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (m, 3H).

IČ (KBr-technika): 3 461 (b), 2 929 (m), 1 769 (s), 1 750 (s), 1 207 (m) cm⁻¹.

Hmotnostní spektrum:

m/e: 91, 114, 200, 269, 298, 304, 389.

P ř í k l a d G2

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-3-(2-thienyl)propyl]penicilanát

Postupem podle předcházejícího příkladu se 0,76 g (0,0016 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B11 převede na 0,74 g olejovitého produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu, který chromatografií na 80 g silikagelu, za použití směsi acetonu a chloroformu v poměru 1:49 poskytne 0,26 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,25$ (aceton-chloroform 1:49).

$^1\text{H-NMR}$: 1,48 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,33 (d [OH], 1H), 3,86 (dd, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,77 (dd, 1H), 5,34 (m, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,24 (m, 1H).

P ř í k l a d G3

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo]penicilanát

98 mg (0,23 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B14 se rozpustí ve 3 ml směsi acetonu a vody v poměru 10:1 a k roztoku se za míchání během 3 minut přidá nejprve 63 mg oxidu rtuťnatého a pak 63 mg (0,23 mmol) chloridu rtuťnatého. Po 18 hodinách se k směsi přidá 10 ml nasyceného roztoku jodidu draselného a 10 ml etylacetátu, vodná vrstva se oddělí a promyje se třikrát vždy 10 ml čerstvého etylacetátu. Všechny čtyři organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Olejovitý zbytek poskytne chromatografií na silikagelu za použití směsi stejných dílů etylacetátu a hexanu jako elučního činidla 25 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$: 1,47 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 5,57 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

P ř í k l a d G4

Allyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(4-(hydroxymetyl)fenyl)etyl]penicilanát

Roztok 0,80 g (1,54 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu B31 ve 3 ml tetrahydrofuranu se ochladí na 0 až 5 °C, během 3 minut se k němu pomocí injekční stříkačky přidá 0,924 g (0,881 ml; 15,4 mmol) ledové kyseliny octové a pak během 10 minut 4,62 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Směs se míchá 45 minut při teplotě 0 až 5 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti, vylije se do 25 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 25 ml vody, dvakrát vždy 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 25 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,45 g pevné sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,12$ (hexan - etylacetát 1:1).

Metoda H - příprava esterů hydrolyzovatelných in vivo

P ř í k l a d H1

Pivaloyloxymetyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)etyl]penicilanát

0,374 g (1,1 mmol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu se rozpustí ve 2,5 ml vody a k roztoku se takovou rychlostí, aby se pění udrželo pod kontrolou, po částech přidá 92 mg (1,1 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Nakonec se přidá 0,42 g (1,1 mmol) produktu uvedeného v názvu příkladu D10, reakční směs se zhruba 30 minut míchá, načež se extrahuje čtyřikrát vždy 5 ml chloroformu. Spojené extrakty se vysuší a po odpaření se z nich získá cca 350 mg tetrabutylamonium-6-beta-[S-1-hydroxy-2-oxo-2-(2-thienyl)etyl]penicilanátu ve formě pěny.

Tato tetrabutylamoniová sůl se pod dusíkem rozpustí ve 2 ml acetonu a k roztoku se přidá 0,216 ml (1,1 mmol) chlormetyl-pivalátu. po 24 hodinách se aceton odpaří, zbytek se rozpustí v 5 ml etylacetátu, roztok se promyje třikrát vždy 5 ml vody a jednou 5 ml roztoku chloridu

sodného a znovu se odpaří na olejovitý zbytek, který chromatografií na silikagelu za použití směsi stejných dílů etylacetátu a hexanu jako elučního činidla poskytne 121 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, ve formě suché pěnovité látky.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,7$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,22 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,04 (dd, 1H), 4,49 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 5,83 (AMq, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

P ř í k l a d H2

Pivaloyloxymetyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(N-metyl-2-indolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

0,616 g (0,001 5 mol) produktu z příkladu D37 se rozpustí v 5 ml dimetylformamidu, přidá se 0,218 ml (0,001 5 mol) chlormetyl-pivalátu, směs se 16 hodin míchá, pak se zředí 10 ml vody a 10 ml etylacetátu, hodnota pH se upraví na 7,0, organická vrstva se oddělí, promyje se třikrát vždy 5 ml vody a jednou 5 ml roztoku chloridu sodného a po vysušení se odpaří na olejovitý zbytek, který po vyčištění chromatografií na 13 g silikagelu, za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (7:1) jako elučního činidla poskytne 0,446 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,6$ (dichlormetan - etylacetát 7:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,22 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,12 (dd, 1H, $J = 4,3$ a 8,27 Hz), 4,50 (s, 1H), 5,39 (d, 1H, $J = 8,27$ Hz), 5,54 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz), 5,82 (ABq, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,46 (m, 5H).

P ř í k l a d H3

Pivaloyloxymetyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(N-metyl-2-pyrrolyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu, pouze, s tím rozdílem, že se jako eluční činidlo při chromatografii použije směs dichlormetanu a etylacetátu (9:1), se 0,25 g (0,007 mol) produktu z příkladu D29 převede na 118 mg sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 1,21 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,40 (šd, 1H, $J = 5,53$), 3,94 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H, $J = 4,67$ a 7,7), 4,47 (s, 1H), 5,17 (šdd, 1H, $J = 5,53$ a 7,7), 5,48 (d, 1H, $J = 4,67$), 5,80 (ABq, 2H, $J = 5,45$), 6,19 (m, 1H), 7,20 (m, 1H).

P ř í k l a d H4

Pivaloyloxymetyl-6-beta-[S-1-hydroxy-2-(4-metylfenyl)-2-oxoetyl]penicilanát

Postupem podle příkladu H1 se 2,0 g (0,005 2 mol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu D42 převede na 2,15 g produktu uvedeného v názvu tohoto příkladu, resultujícího ve formě oleje, který chromatografií na silikagelu, za použití směsi hexanu a etylacetátu (5:2) jako elučního činidla poskytne 1,55 g vyčištěného produktu ve formě pevné pěnovité látky, tající při 111 až 113 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,15 (s, 9H), 1,4 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,95 (q, 1H), 4,4 (s, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,75 (dd, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

P ř í p r a v a 1

Allyl-6,6-dibrompenicilanát

20,0 g (55,7 mmol) 6,6-dibrompenicilanové kyseliny se pod dusíkem rozpustí v 60 ml dimethylformamidu, roztok se ochladí na 0 °C a postupně se k němu přidá 7,74 ml triethylaminu, 0,5 g hydrogenuhličitanu sodného a 4,5 ml allylbromidu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, při této teplotě se 20 hodin míchá, pak se vylije do 600 ml vody s ledem a extrahuje se 600 ml etheru. Organický extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a po vysušení se odpaří, čímž se získá 18,0 g sirupovité sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,9$ (etylacetát - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 4,53 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,38 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,92 (m, 1H).

P ř í p r a v a 2

Metyl-2-(2-furyl)-2-oxoethylsulfoxid

Směs 35 ml suchého dimethylsulfoxidu (destilovaného nad hydridem vápníku) a 3,08 g (0,076 mol) natriumhydridu ve formě 60% suspenze v oleji se pod dusíkem zahřívá až do ukončení vývoje vodíku, pak se ochladí na 0 °C a zředí se 35 ml tetrahydrofuranu. Po přidání 5 ml (5,89 g, 0,047 mol) metyl-2-furankarboxylátu se směs ohřeje na teplotu místnosti, 2 hodiny se míchá, pak se vylije do stejného objemu vody a extrahuje se polovičním objemem etheru. Vodná vrstva se 6N kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 3 a extrahuje se třikrát vždy 150 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí a po vysušení se odpaří na olejovitý zbytek, který stáním ve vakuu zkrystaluje. Tento krystalický materiál se rozmíchá v minimálním množství směsi stejných dílů chloroformu a hexanu, a filtrací se izoluje 2,84 g žádaného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,7$ (etylacetát - metanol 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: 2,75 (s, 3H), 4,21 (ABq, 2H), 6,58 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

P ř í p r a v a 3

2-(2-furyl)-2-oxo-1-(methylthio)etanol

Roztok 1,0 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy ve 2 ml dimethylsulfoxidu, 0,75 ml vody a 0,1 ml 12N kyseliny chlorovodíkové se nechá 16 hodin stát, přičemž z něj začne krystalovat produkt. Směs se zředí 10 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 15 ml chloroformu. Organické vrstvy se spojí a odpaří se na sirupovitý zbytek, který po krystalizaci z chloroformu a hexanu poskytne 0,6 g žádaného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,9$ (etylacetát - metanol 3:1).

¹H-NMR: 2,1 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H).

P ř í p r a v a 4

(2-furyl)glyoxal

K roztoku 8,5 g (0,049 mol) produktu uvedeného v názvu předcházející přípravy v 60 ml směsi tetrahydrofuranu a vody (6:1) se přidá 9,0 g bezvodého síranu vápenatého a 9,0 g octanu sodného. Dojde k mírné exothermní reakci spojené se vznikem modrozeleného roztoku. Po 1 hodině se vysrážený materiál odfiltruje a promyje se tetrahydrofuranem. Filtrát spojený s promývacími kapalinami se zředí vodou a extrahuje se šestkrát vždy 50 ml chloroformu a dvakrát vždy 50 ml etylacetátu. Všechny 8 extraktů se spojí, vysuší a odpaří. Získá se 5 g surové sloučeniny uvedené v názvu, která po vyčištění destilací poskytne 3,6 g produktu o teplotě varu 63 °C/67 Pa.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,25$ (etylacetát - hexan 1:1).

P ř í p r a v a 5

Metyl-2-(4-methoxyfenyl-2-oxoethyl)sulfid

20 g 60% suspenze natriumhydridu v oleji (12 g; 0,5 mol) se pod dusíkem promyje třikrát vždy 50 ml hexanu, vnese se do 250 ml dimetylsulfoxidu a 2 hodiny se zahřívá na 67 °C. Výsledný roztok se ochladí na -12 °C a během 20 minut se k němu přikape 41,54 g (0,25 mol) metyl-anisátu v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, 2 hodiny se nechá při této teplotě reagovat, pak se vylije do 200 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 100 ml etheru. Po okyselení 6N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 se vodná fáze extrahuje třikrát vždy 150 ml chloroformu, chloroformové extrakty se spojí a po vysušení se odpaří. Získá se 70,2 g mírně vlhké sloučeniny uvedené v názvu, ve formě prášku.

¹H-NMR: 2,72 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,42 (ABq, 2H), 7,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H).

P ř í p r a v a 6

2-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1-(methylthio)etanol

70,2 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se rozpustí ve 100 ml dimetylsulfoxidu, roztok se zředí 750 ml vody a přidá se k němu 100 ml 12N kyseliny chlorovodíkové. Po osmnáctihodinovém míchání se filtrací izoluje 39,8 g sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR: 2,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,33 (šs, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H).

P ř í p r a v a 7

(4-methoxyfenyl)glyoxal-monohydrát

39,8 g (0,187 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se za záhřevu rozpustí ve 200 ml chloroformu a k roztoku se za intenzivního míchání v jediné dávce přidá 28,15 g (0,141 mol) monohydrátu octanu měďnatého. Reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje třikrát vždy 75 ml chloroformu. Filtrát se spojí s chloroformovými podíly z promývání a směs se extrahuje 100 ml vody. Vodná vrstva se oddělí, neutralizuje se uhličitánem draselným (je zapotřebí cca 2 g uhličitanu), znovu se smísí a ekvilibruje s organickou vrstvou a po novém oddělení se extrahuje čtyřikrát vždy 30 ml chloroformu.

Organická vrstva z ekvilibrace se spojí s chloroformovými extrakty, směs se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 36,5 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě polotuhé látky.

P ř í p r a v a 8.

Metyl-2-(2-thienyl)-2-oxoethyl-sulfoxid

Postup popsáný v přípravě 5, pouze s tím rozdílem, že se produkt extrahuje dichlormetanem při pH 2,8, se použije k přeměně 27,5 g (0,193 mol) metyl-thiofen-2-karboxylátu na sloučeninu uvedenou v názvu. Olejovitý produkt zkrystaluje po rozmíchání s etherem a rezultuje ve výtěžku 195 g.

$^1\text{H-NMR}$: 2,75 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,80 (m, 2H).

P ř í p r a v a 9

2-(2-thienyl)-2-oxo-1-(methylthio)etanol

19,5 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se rozpustí ve 38 ml dimethylsulfoxidu, 14 ml vody a 1,95 ml 12N kyseliny chlorovodíkové, směs se nechá 18 hodin stát, pak se vylije do 500 ml vody a filtrací se izoluje 14 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 2,05 (s, 3H), 4,30 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,90 (m, 1H).

P ř í p r a v a 10

(2-thienyl)glyoxal

Postupem podle přípravy 7 se 3,3 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na hydrát produktu uvedeného v názvu této přípravy. Kapalný surový produkt o hmotnosti 2,3 g poskytne vakuovou destilací (molekulová destilace) 1,9 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky o nízké teplotě tání.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,3 (etylacetát - hexan 1:1).

P ř í p r a v a 11

Metyl-2-(1-naftyl)-2-oxoethyl-sulfoxid

Pracuje se na analogickým postupem jako v přípravě 5 s tím, že se pH upraví koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 1,5 a že se chloroformové extrakty před sušením promyjí dvakrát vždy 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se 25,0 g (0,134 mol) metyl-1-naftylkarboxylátu převede na 35,5 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 2,85 (s, 3H), 4,58 (s, 3H), 7,4 až 8,80 (m, 7H).

P ř í p r a v a 12

2-(1-naftyl)-2-oxo-1-(methylthio)etanol

35,5 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se převede na sloučeninu uvedenou v názvu této přípravy. Vlhký filtrační koláč se vyjme chloroformem, vodná fáze se oddělí, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 26,8 g vyčištěného práškového produktu uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 2,05 (s, 3H), 4,68 (d, 1H), 6,25 (d, 2H), 7,4 až 8,82 (m, 7H).

P ř í p r a v a 13

(1-naftyl)glyoxal

Analogickým postupem jako v přípravě 7 se sloučenina uvedená v názvu předcházející přípravy převede na 22,4 g sirupovitěho hydrátu sloučeniny uvedené v názvu této přípravy. 10 g tohoto materiálu poskytne destilací při 147 °C/53 Pa 5,1 g produktu uvedeného v názvu, ve formě oleje.

P ř í p r a v a 14

Fenylglyoxal

K použití při syntézách popsaných v tomto textu se sloučenina uvedená v názvu připravuje vždy čerstvá, a to krakováním N-(2-fenyl-2-oxo-1-hydroxyetyl)benzamidů v lázni o teplotě 150 °C ve vysokém vakuu, za použití destilační hlavy pro molekulovou destilaci a zvážené předlohy.

P ř í p r a v a 15

3-[1-(ethoxy)ethoxy]-1-propen

K směsi 46,8 ml (40 g; 0,69 mol) allylalkoholu a 98,8 ml (74,5 g; 1,033 mol) etylvinyletheru se za míchání při teplotě -12 °C přidá 150 mg dl-kafrsulfonové kyseliny a směs se při shora uvedené teplotě 3 hodiny míchá. Reakční směs se promyje jednou 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 100 ml (prakticky kvantitativní výtěžek) olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,14 (t, 3H), 1,29 (d, 3H), 3,56 (d, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,75 (q, 1H), 5,26 (m, 2H), 5,99 (m, 1H).

P ř í p r a v a 16

2-[1-(ethoxy)ethoxy]acetaldehyd

Do roztoku 40 g (0,030 7 mol) 3-[1-(ethoxy)ethoxy]-1-propenu ve 100 ml metanolu se při teplotě -78 °C po dobu 5,5 hodiny za míchání uvádí ozon. Výsledný světle modrý roztok se profouká vodíkem, přidá se k němu 34 ml (43,4 g; 0,68 mol) dimetylsulfidu a směs se 45 minut zahřívá na teplotu místnosti. Po přidání 0,2 g uhličitanu draselného se z reakční směsi odpaří rozpouštědlo a zbytek se zředí směsí stejných dílů vody a etheru. Vodná vrstva se oddělí, zředí se roztokem chloridu sodného a extrahuje se čerstvým etherem.

Organické vrstvy se spojí a po vysušení se odpaří, čímž se získá 15,25 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$: 1,24 (t, 3H), 1,37 (d, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 9,87 (s, 1H).

P ř í p r a v a 17

2-[1-(ethoxy)ethoxy]-3-fenylpropenal

4,2 g (4,41 g; 0,041 6 mol) benzaldehydu se při teplotě 0 °C rozmíchá ve směsi 150 ml

metanolu, 54 ml vody a 42 ml 10% louhu sodného, pomalu se přidá 5,00 g (0,038 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy, směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje třikrát vždy 200 ml hexanu. Organické vrstvy se spojí, vysuší se a odpaří se na olejovitý zbytek o hmotnosti 4,78 g, který chromatografií na 450 g silikagelu za použití směsi hexanu a etheru (7:1) jako elučního činidla poskytne 2,75 g vyčištěného produktu uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,10 (t, 3H), 1,49 (d, 3H), 3,68 (m, 2H), 5,78 (q, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 9,46 (s, 1H).

P ř í p r a v a 18

2-[1-(ethoxy)ethoxy]-3-(2-thienyl)propenal

Pracuje se analogickým postupem jako v předcházející přípravě s tím, že se reakce provádí 36 hodin při teplotě místnosti a jako eluční činidlo při chromatografii se použije toluenu. Tímto způsobem se 3,1 ml (3,74 g; 0,03 mol) thiofen-2-karbaldehydu a 4,0 g (0,030 mol) 2-[1-(ethoxy)ethoxy]acetaldehydu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve výtěžku 1,39 g ve formě žluté pevné látky, která po krystalizaci z hexanu poskytne 109 mg žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,14 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 3,75 (m, 2H), 6,01 (q, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

P ř í p r a v a 19

Metyl-p-dimethylaminobenzoát

50 g p-dimethylaminobenzoové kyseliny a 25 ml koncentrované kyseliny sírové se ve 350 ml metanolu 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní 350 ml vody s ledem, směs se neutralizuje postupným přidáváním hydrogenuhličitanu draselného až do odeznění pění a pak se extrahuje třikrát vždy 200 ml chloroformu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 150 ml roztoku chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí odpařením. Získá se 52 g krystalické sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 3,02 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,66 (d, J = 16 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 16 Hz, 2H).

P ř í p r a v a 20

Metyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-2-oxoethyl-sulfoxid

Pracuje se analogickým postupem jako v přípravě 5, pouze s tím, rozdílem, že se extrakce chloroformem provádí při pH 5,0. Tímto způsobem se 52,8 g (0,25 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na produkt uvedený v názvu této přípravy, který rezultuje ve výtěžku 41,1 g, ve formě bílých krystalů.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,5 (etylacetát - metanol 4:1).

$^1\text{H-NMR}$: 2,70 (s, 3H), 3,0 (s, 6H), 4,30 (ABq, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

P ř í p r a v a 21

2-(4-dimethylaminofenyl)-2-oxo-1-(methylthio)etanol

Pracuje se analogickým postupem jako v přípravě 6 s tím, že se před úvodní izolací hodnota pH 4N hydroxidem sodným nastaví na 8,2. Tímto způsobem se 41,1 g (0,18 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na produkt uvedený v názvu této přípravy.

Po promytí vodou se vlhký filtrační koláč vyjme nadbytkem chloroformu, vodná fáze se oddělí a organická fáze se odpaří. Získá se 40,2 g sloučeniny uvedené v názvu, která se bez další charakterizace používá v následujícím reakčním stupni.

P ř í p r a v a 22

(4-dimethylaminofenyl)glyoxal-monohydrát

Postupem podle přípravy 7 se 19,17 g (0,085 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na 11,6 g produktu uvedeného v názvu, který se bez další charakterizace používá při práci postupem podle příkladu A10.

P ř í p r a v a 23

Metyl-2-(4-fluorfenyl)-2-oxoethyl-sulfoxid

Pracuje se analogickým postupem jako v přípravě 5 s tím, že se extrakce provádí dichlormetanem a spojené extrakty se jednou promyjí 100 ml nasycené extrakty se jednou promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se 20 g (0,12 mol) etyl-p-fluorbenzoátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která zkrystaluje při tritraci s etherem a rezultuje ve výtěžku 13,7 g. Produkt taje při 94,5 až 96 °C.

¹H-NMR: 2,75 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 8,02 (m, 2H).

P ř í p r a v a 24

2-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1-(methylthio)etanol

15,2 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy (0,076 mol) se rozpustí ve 26,5 ml dimethylsulfoxidu, roztok se zředí 9,9 ml vody, přidá se 1,35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se 20 hodin míchá, pak se vylije do stejného objemu vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 50 ml dichlormetanu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 50 ml vody a po vysušení se odpaří. Získá se 14,3 g olejovitého produktu uvedeného v názvu, který zkrystaluje stáním.

¹H-NMR: 2,20 (s, 3H), 4,31 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 8,05 (m, 2H).

P ř í p r a v a 25

(4-fluorfenyl)glyoxal

Analogickým postupem jako v přípravě 7 se 14,3 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na (4-fluorfenyl)glyoxal-hydrát, který po dehydrataci vakuovou destilací poskytne 6,0 g produktu uvedeného v názvu, vroucího při 77 až 8 °C/600 Pa.

¹H-NMR: 7,15 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 9,60 (s, 1H).

P ř í p r a v a 26

Metyl-4-(allyloxy)benzoát

V reakční baňce se 10 g natriumhydridu ve formě 60% suspenze v oleji (0,25 mol) promyje

- tříkrát vždy 100 ml hexanu, přidá se 350 ml dimethylformamidu a k směsi se pod dusíkem po částech přidá během 20 minut (jak se uvolňuje vodík) 38,0 g (0,25 mol) metyl-4-hydroxybenzoátu. Během 5 minut se pak pomocí injekční stříkačky přidá 21,6 ml (0,25 mol) allylbromidu, reakční směs se ještě 40 minut míchá, načež se vylije do 400 ml vody s ledem a přidá se k ní 150 ml etheru. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje čtyřikrát vždy 150 ml čerstvého etheru a jednou 100 ml hexanu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 47,6 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 3,89 (s, 3H), 4,60 (m, 2H), 5,46 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

P ř í p r a v a 27

Metyl-2-[4-(propenyloxy)fenyl]-2-oxoethyl-sulfoxid

Postupem podle přípravy 5 se 47,6 g (0,25 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na produkt uvedený v názvu, rezultující ve formě polotuhé látky, která se krystaluje ze směsi chloroformu a hexanu. Výtěžek činí 29,6 g.

$^1\text{H-NMR}$: 1,69 (dd, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,40 (ABq, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

Bylo zjištěno, že v průběhu této reakce došlo k přesmyku allylové skupiny na skupinu propenylovou.

P ř í p r a v a 28

2-[4-(propenyloxy)fenyl]-2-oxo-1-(methylthio)etanol

Postupem podle příkladu 6 se 29,6 g (0,124 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy převede na produkt uvedený v názvu, který zpočátku rezultuje jako olej dispergovaný v reakční směsi. Přidá se metanol v množství právě potřebném k rozpuštění tohoto oleje a pak se k směsi až do počínajícího zákalu přikapává voda. Stáním vykrytaluje 8,4 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,8 (dd, 3H), 2,1 (d, 3H), 4,70 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,2 (d, 2H).

P ř í p r a v a 29

[4-(propenyloxy)fenyl]glyoxal

Postupem podle přípravy 25 se 4,8 g (0,020 mol) sloučeniny uvedené v názvu přípravy 28 převede na 2,78 g produktu uvedeného v názvu této přípravy, vroucího při 180 °C/400 Pa.

P ř í p r a v a 30

(3-thienyl)glyoxal

20,0 g (0,159 mol) 3-acetylthiofenu se za záhřevu na 35 °C rozpustí spolu s 19,4 g (0,175 mol) oxidu seleničitého ve 100 ml dioxanu a 8 ml vody, směs se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří na kal tvořený hydrátem produktu uvedeného v názvu v surové formě. Tento materiál poskytne destilací za sníženého tlaku sloučeninu uvedenou v názvu, kontaminovanou cca 10 % výchozího materiálu. Výtěžek činí 8,53 g.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,27$ (sloučenina uvedená v názvu) a $0,59$ (3-acetylthiofen) (hexan - etylacetát 5:3).

Tento produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a etylacetátu v poměru 5:3 jako elučního činidla. Frakce obsahující čistý produkt se spojí, odpaří se na pevný zbytek, který po tritraci s hexanem poskytne 5,60 g pevné látky, z níž se sublimací získá 3,20 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,27$ (hexan - etylacetát 5:3).

Bod sublimace $70\text{ }^{\circ}\text{C}/133\text{ Pa}$.

Hmotnostní spektroskopie:

primární produkt: 141

báze: 111

P ř í p r a v a 31

Metyl-1-methylpyrrol-2-karboxylát

K 28,66 g (0,229 mol) 1-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny v 75 ml dimethylformamidu se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá nejprve 39,4 ml (0,229 mol) N-etyldiisopropylaminu a pak 14,27 ml (0,229 mol) metyljodidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí vždy stejným objemem etylacetátu a vody, hodnota pH se z 3,4 upraví na 8,5 a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se promyje jednou 100 ml čerstvého etylacetátu, organické vrstvy se spojí, promyje se dvakrát vždy 100 ml vody a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 24,83 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,79 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,78 (m, 1H).

P ř í p r a v a 32

Metyl-2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-2-oxoethyl-sulfoxid

Postupem podle přípravy 5, ale za použití dichlormetanu k extrakci, se 24,83 g (0,178 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy na produkt uvedený v názvu. Původně olejovitý produkt zkrystaluje stáním v chladničce a poskytne 21,64 g žádaného materiálu o teplotě tání 74 až $76\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

2,73 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,10 (ABq, $J = 13\text{ Hz}$, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,97 (m, 1H).

P ř í p r a v a 33

1-methyl-2-[2-hydroxy-2-(methylthio)acetyl]pyrrol

21,63 g (0,117 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se spolu s 40,9 ml dimethylsulfoxidu, 14,56 ml vody a 2,078 ml 8N kyseliny chlorovodíkové (0,26 mol) 16 hodin

míchá, reakční směs se vylíje do směsi vždy stejného objemu vody a dichlormetanu, hodnota pH se zředěným louhem sodným upraví na 8,5 a vrstvy se oddělí.

Vodná vrstva se promyje třikrát vždy 50 ml dichlormetanu, organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 25 ml vody a po vysušení síranem sodným se odpaří. Získá se 16,62 g produktu uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

2,17 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,05 (m, 1H).

P ř í p r a v a 34

(1-metyl-2-pyrrolyl)glyoxal

16,62 g (0,090 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu se v 80 ml chloroformu smísí s 13,43 g (0,067 mol) hydrátu octanu měďnatého, směs se 1,5 hodiny míchá, pak se zfiltruje, filtrát se promyje jednou 40 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 40 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek poskytne destilací 2,03 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě varu 80 až 84 °C/320 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

3,98 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 9,60 (s, 1H).

P ř í p r a v a 35

Metyl-2-pyrrolkarboxylát

K 1,11 g 2-pyrrolkarboxylové kyseliny (0,010 mol) v 5 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá nejprve 1,806 ml (0,010 5 mol) N-(etyl)diisopropylaminu a pak 0,654 ml (0,010 5 mol) metyljodidu. Směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 10 ml etylacetátu a 10 ml vody, hodnota pH se upraví na 8,5, organická vrstva se oddělí, promyje se jednou 10 ml vody a po vysušení síranem sodným se odpaří. Získá se 0,93 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnaté pevné látky obsahující 10 % dimethylformamidu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta, pouze signály charakteristické pro daný produkt):

3,80 (s, 3H), 6,15 (m, 1H), 6,38 (m, 2H).

P ř í p r a v a 36

Metyl-1-benzylpyrrol-2-karboxylát

19,87 g (0,159 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se při teplotě 0 °C rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu, k roztoku se po částech (aby se pění udrželo pod kontrolou) přidá 7,622 g (0,159 mol) natriumhydridu ve formě 50 % suspenze v oleji, načež se přidá 18,9 ml (0,159 mol) benzylbromidu a 0,6 g jodidu sodného. Reakční směs se 9 dnů míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do směsi stejných objemů etylacetátu a vody, hodnota pH se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou upraví na 8,5, vodná vrstva se oddělí a extrahuje se 200 ml etylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 100 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek poskytne chromatografií na silikagelu za použití směsi stejných dílů dichlormetanu a hexanu jako elučního činidla 22 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,3$ (dichlormetan - hexan 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

3,80 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 7,13 (m, 7H).

P ř í p r a v a 37

Metyl-2-(1-benzyl-2-pyrrolyl)-2-oxoethyl-sulfoxid

9,95 g (0,207 mol) natriumhydridu ve formě 50 % suspenze v oleji se dvakrát promyje hexanem, v 80 ml dimetylsulfoxidu se zahřívá na 70 °C až do odeznění vývoje vodíku (1 až 1,5 hodiny), pak se směs ochladí na -15 °C a zředí se 80 ml tetrahydrofuranu. Za udržování teploty mezi -5 a +5 °C se po částech přidá 22,31 g (0,104 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy, reakční směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do 160 ml vody s ledem, extrahuje se nejprve 100 ml a pak 150 ml etheru, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se pětkrát vždy 150 ml dichlormetanu. Dichlormetanové extrakty se spojí, promyjí se jednou 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 19,36 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 95 až 97 °C.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,2$ (etylacetát).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

2,6 (s, 3H), 4,17 (ABq, 2H, $J = 13$ Hz), 5,58 (s, 2H), 6,30 (m, 1H), 7,20 (m, 7H).

P ř í p r a v a 38

1-bentyl-2-[2-hydroxy-2-(methylthio)acetyl]pyrrol

Analogickým způsobem jako v přípravě 33 se sloučenina uvedená v názvu předcházející přípravy (19,4 g; 0,074 mol) převede na 19,2 g žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

1,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 7,03 (m, 7H).

P ř í p r a v a 39

(1-benzyl-2-pyrrolyl)glyoxal

Sloučenina uvedená v názvu předcházející přípravy se nechá reagovat analogickým způsobem jako v přípravě 34. Získá se žádaný produkt, který se izoluje destilací při 134 až 140 °C/40 Pa ve výtěžku 9,1 g.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty delta):

5,60 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 7,10 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 9,50 (s, 1H).

P ř í p r a v a 40

(2-methoxyfenyl)glyoxal

12,4 g (0,112 mol) oxidu seleničitého se za záhřevu na 55 °C rozpustí v 75 ml 95% etanolu, k roztoku se v jediné dávce přidá 15,3 g (0,102 mol) o-metoxycetofenonu a směs se 21 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vyčechá aktivním uhlím, zfiltruje se přes křemelinu a filtrát se odpaří. Získá se 23,2 g olejovitého materiálu, který destilací poskytne 8,4 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, která vře při 94 až 96 °C/67 Pa a po ochlazení ztuhne.

P ř í p r a v a 41

(terc.butyl)glyoxal

23,18 g (0,21 mol) oxidu seleničitého se za záhřevu rozpustí v 60 ml etanolu obsahujícího 3,76 g (0,21 mol) vody, přidá se 24,8 ml (0,20 mol) terc.butylmetylketonu a směs se 20 hod. zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se přes křemelinu, odpaří se a odparek se odvodní azeotropickou destilací s toluenem. Zbytek se roztřepe mezi 50 ml chloroformu a 50 ml vody (pH 2,6), organická vrstva se oddělí, extrahuje se jednou 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, jednou 50 ml vody a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se prolitím přes sloupec síranu sodného a odpaří se na olejovitý zbytek.

Tento olejovitý materiál se vyjme 50 ml toluenu, roztok se 5 hodin míchá s molekulárním sítem (4 x 10⁻¹⁰ m), zfiltruje se, odpaří se a odparek se podrobí dvojnásobné destilaci. Získá se 7,85 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě varu 109 až 111 °C.

¹H-NMR: 1,27 (s, 9H), 9,27 (s, 1H).

P ř í p r a v a 42

(N-metyl-2-indolyl)glyoxal

Postupem podle příprav 4 až 6 se N-metylindol-2-karboxylát převede na 2-(N-metyl-2-indolyl)-2-oxo-1-(metyltio)etanol. 31,21 g (0,13 mol) posledně zmíněného materiálu se převede na sloučeninu uvedenou v názvu postupem podle přípravy 7 s tím, že se filtrát spolu s chloroformem z promývání promyje jednou 120 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 120 ml a po vysušení se odpaří. Olejovitý zbytek poskytne chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (4:1) jako elučního činidla vyčištěný hydrát produktu uvedeného v názvu, ve formě oleje. Destilací tohoto oleje při 130 °C/86,7 Pa se získá 10,5 g žádaného produktu ve formě pevné látky.

¹H-NMR: 4,06 (s, 3H), 7,45 (m, 5H), 9,57 (s, 1H).

Stejným způsobem se připraví (N-metyl-3-indolyl)glyoxal. Jeho hydrát obsahuje v ¹H-NMR spektru signály při 4,03 (s, 3H) a 7,28 (m, 5H). Tento hydrát se jednohodinovým záhřevem na 140 °C při 160 Pa převede na bezvodou formu, jejíž ¹H-NMR spektrum obsahuje signály při 4,06 (s, 3H), 7,45 (m, 5H) a 9,57 (s, 1H).

P ř í p r a v a 43

2-(dimethoxyacetyl)benzothiofen

Roztok 7,11 g (0,053 mol) benzothiofenu ve 120 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na 0 °C, za udržování teploty na 0 až 5 °C se přikape 35,3 ml 1,5M butyllithia v hexanu (0,053 mol), směs se nechá 1,25 hodiny reagovat při teplotě místnosti, pak se ochladí na -75 °C a za udržování teploty na -75 až -70 °C se k ní přikape 10,0 g (0,053 mol) N-(dimetoxiacetyl)morfolinu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se vylije do 300 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 300 ml etheru, organická vrstva se oddělí, promyje se roztokem

chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek o hmotnosti 14 g. Tento olejovitý materiál poskytne destilací 8,00 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, vroucí při 137 až 139 °C/33 Pa.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,23$ (hexan - etylacetát 6:1),
0,47 (hexan - etylacetát 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 3,6 (s, 6H), 5,2 (s, 1H), 7,3 až 7,6 (m, 2H), 7,8 až 8,05 (m, 2H), 8,4 (s, 1H).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,31$ (hexan - etylacetát 4:1).

P ř í p r a v a 44

(2-benzothienyl)glyoxal

8,0 g produktu z předcházející přípravy se 2 hodiny zahřívá ve 130 ml 6N kyseliny chlorovodíkové na 85 °C, pak se ochladí a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml etylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se třikrát vždy 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 7,3 g hydratované sloučeniny uvedené v názvu, která se dehydratuje záhřevem (a roz-tavením) ve vysokém vakuu na 110 °C. Tímto způsobem se získá cca 6,5 g žádaného produktu.

P ř í p r a v a 45

(1-metyl-2-imidazolyl)glyoxal

Postupem podle přípravy 41 se 1-metyl-2-acetylimidazol převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Z 200 mg hydrátu se sublimací z lázně o teplotě 100 až 110 °C při 27 Pa získá 97 mg žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$: 0,43 (s, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,16$ (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í p r a v a 46

(2-fenyl-4-thiazolyl)glyoxal

16,9 g (0,083 mol) 4-acetyl-2-fenylthiazolu se za záhřevu na 50 °C rozpustí ve směsi 165 ml kyseliny octové a 65 ml vody, přidá se 19,4 g (0,175 mol) oxidu seleničitého, směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odbarví aktivním uhlím, zfiltruje se a filtrát se zahustí. Olejovitý zbytek se vyjme 600 ml etylacetátu, roztok se promyje dvakrát vždy 300 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 300 ml roztoku chloridu sodného a odpaří se, čímž se získá 16,2 g pevného materiálu tvořeného surovým hydrátem.

6 g tohoto materiálu se 10 minut zahřívá ve vakuu na teplotu tání (155 °C), načež se tavenina ochladí. Získá se sklovitá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 7,4 až 7,7 (m, 3H), 7,9 až 8,2 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

P ř í p r a v a 47

4-(dimetoxiacetyl)toluen

Postupem podle přípravy 43 se 11,5 g (0,053 mol) 4-jodtoluenu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po destilaci při 78 až 80 °C/27 Pa rezultuje ve výtěžku 6,05 g.

¹H-NMR: 2,45 (s, 3H), 3,5 (s, 6H), 5,2 (s, 1H), 7,2 až 7,3 (d, 2H), 8,0 až 8,1 (d, 2H).

P ř í p r a v a 48

(4-metylfenyl)glyoxal-hydrát

Postupem podle přípravy 44 se 5,9 g produktu z předcházející přípravy převede na 3,8 g sloučeniny uvedené v názvu této přípravy. Tento produkt se dehydratuje těsně před použitím v následujícím reakčním stupni (příklad A22).

P ř í p r a v a 49

Metyl-4-acetylbenzoát

12,7 g (0,077 mol) 4-acetylbenzoové kyseliny se rozpustí v 750 ml metanolu, přidá se 1,6 ml koncentrované kyseliny sírové, směs se 8 hodin zahřívá na 70 °C, pak se ochladí a odpaří se. Pevný odparek se vyjme 400 ml etheru, roztok se promyje třikrát vždy 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 150 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 12,9 g sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

R_f = 0,46 (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í p r a v a 50

(4-methoxykarbonylfenyl)glyoxal-hydrát

12,4 g (0,070 mol) produktu z předcházející přípravy a 19,3 g (0,174 mol) oxidu seleničitého se ve směsi 100 ml dioxanu a 14 ml vody 16,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem (cca 110 °C). Horký reakční roztok se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a filtrát se odpaří. Kašovitý odparek poskytne po krystalizaci z 500 ml horké směsi tetrahydrofuranu a vody (3:7) 9,06 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 127 až 131 °C.

P ř í p r a v a 51

(4-kyanfenyl)glyoxal-hydrát

Analogickým postupem jako v předcházející přípravě se 15,0 g (0,013 mol) 4-kyanacetofenonu převede na surový produkt uvedený v názvu. Tento materiál se vyjme horkým etylacetátem, roztok se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se krystaluje z horké vody nasycené benzenem. Získá se 13,9 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í p r a v a 52

Metyl-2-benzyloxy-2-metylpropionát

4,4 g (0,002 3 mol) 2-benzyloxy-2-metyl-propionové kyseliny rozpustí v 50 ml metanolu, k roztoku se přidá 1,61 ml (1,78 g; 0,002 3 mol) acetylchloridu, směs se 16 hodin míchá a

pak se odpaří. Olejovitý zbytek se vyjme 75 ml etylacetátu, roztok se promyje jednou 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 4,22 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$: 1,5 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 7,3 až 7,5 (m, 5H).

P ř í p r a v a 53

Metyl-3-benzyloxy-3-metyl-2-oxobutyl-sulfoxid

Analogickým postupem jako v přípravě 2 se 4,2 g produktu z předcházející přípravy (0,020 mol) převede na 5,0 g olejovitého produktu uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,5 (s), 2,6 (s), 3,9 až 4,5 (q), 4,5 (s), 7,3 až 7,5 (s).

P ř í p r a v a 54

3-benzyloxy-3-metyl-1-methylthio-1-butanol

Analogickým postupem jako v přípravě 3 se 5,0 g (0,02 mol) produktu z předcházející přípravy převede na 4,0 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 4,45 až 5,65 (q, 2H), 7,35 (m).

P ř í p r a v a 55

(1-benzyloxy-1-metyletyl)glyoxal

Postupem podle přípravy 4 se 3,5 g (0,014 mol) produktu z předcházející přípravy převede na 2,7 g olejovitého hydrátu sloučeniny uvedené v názvu. Destilací v límčové baňce se získá 1,5 g žádaného produktu vroucího při 125 °C/533 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,6 (s, 6H), 4,5 (s, 2H), 7,4 (m, 5H), 9,6 (s, 1H).

P ř í p r a v a 56

(1-metylcyklohexyl)glyoxal

Analogickými postupy jako v přípravách 52 až 55 se 30,0 g (0,211 mol) 1-metylcyklohexylkarboxylové kyseliny převede na 12 g sloučeniny uvedené v názvu, vroucí při 125 °C/667 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 9,2 (s, 1H), 1,2 (s, 3H), 1,2 až 1,6 (m, 10H).

P ř í p r a v a 57

1-adamantyl-(etylthio)metylketon

Roztok 5,76 ml (4,83 g; 0,078 mol) etylmerkaptanu ve 250 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -70 °C a k roztoku se při této teplotě během 10 minut přidá 50 ml 1,55M n-butyllithia v hexanu (0,078 mol). Směs se nechá ohřát na 10 °C, znovu se ochladí na -70 °C a přidá se k ní 20 g (0,078 mol) 1-adamantyl-brommetylketonu ve 125 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě -70 °C, pak se odpaří na pětinu původního objemu, odparek se zředí etherem na objem 600 ml, promyje se dvakrát vždy 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, třikrát vždy 150 ml vody a jednou 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 18,5 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,2 (t, 3H), 1,6 až 2,1 (m, 15H), 2,5 (q, 2H), 3,35 (s, 2H).

P ř í p r a v a 58

Etyl-(1-adamantylkarbonyl)metyl-sulroxid

18 g (0,078 mol) produktu z předcházející přípravy se rozpustí ve 300 ml dichlormetanu, roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 16,2 g (0,078 mol) m-chlorperbenzoové kyseliny ve formě suspenze ve 100 ml dichlormetanu. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě 0 °C, pak se extrahuje jednou 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se extrahuje 100 ml čerstvého dichlormetanu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 19,5 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,3 (t, 3H), 1,55 až 1,80 (šm), 2,0 (šs), 2,7 (m), 3,8 (dd).

P ř í p r a v a 59

(1-adamantyl)glyoxal

Postupem podle příprav 54 a 55 se sloučenina z předcházející přípravy převede na 16,0 g olejovitého (1-adamantyl)glyoxal-hydrátu.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum produktu, měřené při 300 MHz, vykazuje očekávané signály pro 1-adamantylový zbytek, zatímco difusní OH-signály nebyly detekovány.

6,0 g tohoto hydrátu se vakuovou destilací v límcové baňce převede na 4,0 g sloučeniny uvedené v názvu. $^1\text{H-NMR}$ spektrum produktu, měřené při 300 MHz, obsahuje očekávané signály pro 1-adamantylový zbytek a vodík aldehydické skupiny.

P ř í p r a v a 60

4-(2-metyl-1,3-dioxo-2-yl)fenylbromid

K 50,0 g (0,25 mol) 4-bromacetofenonu v 500 ml benzenu se přidá nejprve 21,7 ml (24,2 g; 0,39 mol) etylanglykolu a pak 3,69 ml (4,26 g; 0,03 mol) bortrifluoridetherátu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem opatřeným Dean-Starkovou jímkou, pak se ochladí, promyje se jednou 350 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 60,2 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která stáním zkrystaluje a po překrytlování z pentanu (za vymražování v lázni tvořené pevným oxidem uhličitým v acetonu) poskytne 43,6 g žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,6 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

P ř í p r a v a 61

4-(hydroxymetyl)acetofenon

25 g (0,103 mol) produktu z předcházející přípravy v 500 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78 °C, se za udržování teploty mezi -75 °C a -78 °C přidá během 45 minut 66,5 ml 1,55M n-butyllithia v hexanu (0,103 mol). Nadbytek paraformaldehydu se zahřeje na 175 °C a vzniklý plynný formaldehyd se v proudu dusíku uvádí do studené reakční směsi. Průběh reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě (hexan - etylacetát 3:1) a v reakci se pokračuje až do vysoké konverze výchozího materiálu (R_f 0,59) na výsledný produkt (R_f 0,19).

K reakční směsi se při teplotě -78 °C přidá 0,103 mol kyseliny octové, směs se ohřeje na teplotu místnosti a zředí se 500 ml vody a 750 ml etylacetátu.

Organická vrstva se oddělí, promyje se třikrát vždy 600 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 20 g etylenglykolkétalu sloučeniny uvedené v názvu, který vzniká jako meziprodukt. Tento materiál se 2,5 hodiny míchá s 80 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, pak se odpaří na olejovitý zbytek, který se vyjme 300 ml etylacetátu. Organický roztok se promyje třikrát vždy 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 150 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se na olejovitý odparek o hmotnosti 8,0 g a ten se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu jako eluční činidla. Získá se 5,46 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,29$ (hexan - etylacetát 1:1).

P ř í p r a v a 62

[4-(terc.butyltrimetylsiloxymetylfenyl) glyoxal

K roztoku 4,43 g (0,029 5 mol) produktu z předcházející přípravy v 55 ml dimethylformamidu se přidá nejprve 4,02 g (0,059 mol) imidazolu a pak 6,67 (0,044 3 mol) terc.butyltrimetylsilylchloridu. Po tříhodinové míchání se reakční směs odpaří, zbytek se roztrépe mezi 100 ml vody a 100 ml etylacetátu, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje jednou 50 ml čerstvého etylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se třikrát vždy 50 ml vody a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 7,66 g intermediárního olejovitého 4-(terc.butyltrimetylsiloxymetyl)acetofenonu. Tento materiál spolu s 9,66 g oxidu seleničitého se ve 100 ml dioxanu 6 hodin zahřívá na 110 °C, směs se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří. Olejovitý odparek se vyjme 200 ml dichlormetanu, roztok se znovu zfiltruje a odpaří. Získá se 7 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě:

$R_f = 0,30$ (hexan - etylacetát 2:1).

P ř í p r a v a 63

4-(1-hydroxy-1-metyletyl)acetofenon

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 60 s tím, že se namísto formaldehydu použijí 3 ekvivalenty acetonu. Tímto způsobem se 5,0 g (0,021 mol) 4-(2-metyl-1,3-dioxol-2-yl)fenylbromidu převede na 2,5 g sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě oleje, který stáním ve vakuu zkrystaluje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 1,55 (s, 6H), 2,5 (s, 3H), 7,5 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

P ř í p r a v a 64

[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl]glyoxal

2,0 g (0,011 mol) produktu z předcházející přípravy a 3,1 g (0,028 mol) oxidu seleničitého se smísí ve 12,5 ml dioxanu a 1,0 ml vody, směs se 4 hodiny zahřívá na 100 °C, pak se ochladí, zfiltruje se přes vrstvu křemeliny a filtrát se odpaří. Olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu jako elučního činidla. Získá se 1,25 g hydrátu sloučeniny uvedené v názvu, který destilací v límcové baňce (130 °C/27 Pa) poskytne 1,0 g žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,6 až 1,7 (2s, 6H), 7,6 až 8,1 (2d, 4H), 9,6 (s, 1H).

P ř í p r a v a 65

4-(2-metyl-1,3-dioxo-2-yl)benzylchlorid

Postupem podle přípravy 60 se 20,5 g metyl-4-acetylbenzoátu (příprava 49) převede na 25,5 g odpovídajícího etylenglykolketalu.

$^1\text{H-NMR}$: 2,65 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,0 (d, 2H).

25,5 g (0,115 mol) tohoto ketalu se ve 300 ml toluenu redukuje 40,6 ml 3,4M natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu v toluenu (0,138 mol). Po vylití reakční směsi do vody, zalkalisoání 1N louhem sodným, extrakci etylacetátem a odpaření se získá 21,8 g olejovitého intermediárního benzylalkoholu identického s meziproduktem z přípravy 61.

$^1\text{H-NMR}$: 1,6 (s, 3H), 2,8 (št, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 7,2 až 7,6 (q, 4H).

21,8 g (0,112 mol) tohoto alkoholu se ve 200 ml chloroformu smísí s 9,06 ml (8,86 g; 0,112 mol) pyridinu a k této směsi během 15 minut přidá 8,20 ml (13,4 g; 0,112 mol) thionylchloridu v 60 ml chloroformu. Po čtyřhodinovém míchání se reakční směs odpaří, odparek se vyjme 350 ml etylacetátu a soli pyridinu se odstraní filtrací.

Filtrát se promyje dvakrát vždy 180 ml vody, jednou 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a jednou 150 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 23,0 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,6 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

P ř í p r a v a 66

[4-(chlormetyl)fenyl]glyoxal

Postupem podle příprav 61 a 64 se 22,8 g produktu z předcházející přípravy hydrolyzuje na acetofenon (16,5 g), který se reakcí s oxidem seleničitým převede na 9 g hydrátu sloučeniny uvedené v názvu. Tento hydrát poskytne vakuovou destilací v límcové baňce 4,0 g olejovitého produktu uvedeného v názvu.

P ř í p r a v a 67

3-(benzyloxykarbonylamino)-3-metyl-2-butanon

10,6 g (0,076 mol) 3-amino-3-metyl-2-butanon-hydroxchlorid-hydrátu [J. Org. Chem. 49, 1 209 (1984)] se rozpustí v 700 ml směsi stejných dílů tetrahydrofuranu a vody, hodnota pH se zředěným hydroxidem sodným upraví na 6,8 a za současného přikapávání zředěného hydroxidu sodného k udržení pH v rozmezí 6,8 až 7,0 se přikape 11,93 ml (0,084 mol) benzylchlorformiátu. Hodnota pH se shora uvedeným způsobem udržuje tak dlouho, až se již dále nemění. Reakční směs se extrahuje čtyřikrát vždy 100 ml chloroformu, organické extrakty se spojí a po filtraci se zahustí. Získá se 9,26 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í p r a v a 68

[1-(benzyloxykarbonylamino)-1-metyletyl]glyoxal

Všechen produkt z předcházející přípravy (9,26 g 0,04 mol) se rozpustí v 70 ml dioxanu a 8 ml vody, za míchání se přidá 4,36 g (0,04 mol) oxidu seleničitého, po patnáctiminutovém míchání se směs 7 hodin zahřívá na 90 °C, načež se k ní znovu přidá stejné množství oxidu seleničitého a v zahřívání na 90 °C se pokračuje ještě 18 hodin.

Reakční směs se ochladí, zfiltruje se přes vrstvu písku a křemeliny, filtrát se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se zbytek se trituruje s etylacetátem. Kapalína z trituratione se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a etylacetátu (3:2) jako elučního činidla. Získá se 4,62 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 1,46 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 5,56 (šs, 1H), 7,25 (m, 5H), 9,15 (s, 1H).

P ř í p r a v a 69

[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]glyoxal

Postupem podle předcházející přípravy, za použití směsi hexanu a etylacetátu (3:17) jako elučního činidla a při chromatografii, se 20 g (0,074 mol) 4-(benzyloxykarbonylamino)-acetofenonu převede na 18,7 g pevného hydrátu sloučeniny uvedené v názvu, který se dehydratuje záhřevem na 140 °C/33 Pa, za vzniku žádaného produktu.

$^1\text{H-NMR}$: 5,17 (s, 2H), 7,34 (s, 5H), 7,51 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,52 (d, 2H, J = 6Hz), 9,57 (s, 1H).

P ř í p r a v a 70

(3-hydroxyfenyl)glyoxal

Postupem podle přípravy 68, za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu jako elučního činidla, se 15,0 g (0,11 mol) 3-hydroxyacetofenonu převede na 7,4 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 7,09 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 9,75 (šm, 1H).

P ř í p r a v a 71

3-(dimetyloxyacetyl)chinolin

3,29 ml (0,032 mol) 3-bromchinolinu se rozpustí ve 300 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -78 °C, pomalu se k němu přidá 13,6 ml 2,5M n-butyllithia v hexanu (0,034 mol), směs se 15 minut míchá při teplotě -75 °C až -78 °C, načež se k ní přidá 5,98 g (0,032 mol) N-(dimethoxyacetyl)morfolinu v 10 ml tetrahydrofuranu a v míchání při shora uvedené teplotě se pokračuje ještě 1,75 hodiny. Reakční směs se vylíje do 300 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, vodná vrstva se oddělí a extrahuje se čtyřikrát vždy 100 ml etheru. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 7,0 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě varu 120 až 123 °C/17 Pa.

P ř í p r a v a 72

(3-chinolylyl)glyoxal

3,17 g (0,014 mol) produktu z předcházející přípravy se 3,5 hodiny zahřívá na 145 °C ve 20 ml 6N kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se ochladí a extrahuje se třikrát vždy 50 ml etheru a třikrát vždy 50 ml etylacetátu. Organické extrakty se spojí a odpaří, čímž se získá 1,40 g hydrátu sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: 5,75 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 4 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 4 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 4 Hz), 9,12 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Bezvodý produkt uvedený v názvu se získá záhřevem na 145 °C/27 Pa.

P ř í p r a v a 73

(4-hydroxyfenyl)glyoxal

15 g (0,11 mol) 4-hydroxyacetofenonu se rozpustí v 70 ml dioxanu a 8,3 ml vody, přidá se 12,2 g (0,11 mol) oxidu seleničitého, směs se 18 hodin zahřívá na 80 °C a pak se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se odpaří, odparek se vyjme 150 ml vody, roztok se zahřeje na parní lázni, odvarví se aktivním uhlím a ochladí se v chladničce. Filtrací se izoluje 5,72 g hydrátu sloučeniny uvedené v názvu. Bezvodá sloučenina uvedená v názvu se získá destilací v límcové baňce.

¹H-NMR: 5,97 (s, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,22 (d, 2H, J = Hz), 9,68 (s, 1H).

P ř í p r a v a 74

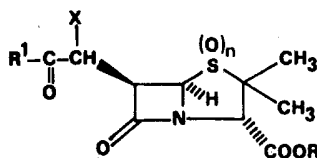
(2-naftyl)glyoxal

15 g (0,088 mol) 2-acetonafthalenu a 9,78 g (0,088 mol) oxidu seleničitého se 14 hodin vaří pod zpětným chladičem při teplotě 82 °C, pak se přidá 4,89 g (0,044 mol) čerstvého oxidu seleničitého a v zahřívání k varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 18 hodin. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se přes vrstvu křemeliny, filtrát se odpaří a olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a etylacetátu (3:1) jako elučního činidla. Získá se 5,3 g příslušného hydrátu, který destilací v límcové baňce poskytne 3,3 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR: 7,66 (m, 2H), 8,05 (m, 4H), 8,91 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů 6-(1-acyl-1-hydroxymetyl)penicilanové kyseliny obecného vzorce I



(I)

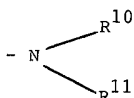
ve kterém

n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2,

X představuje hydroxylovou skupinu nebo zbytek OCOCH_3 ,

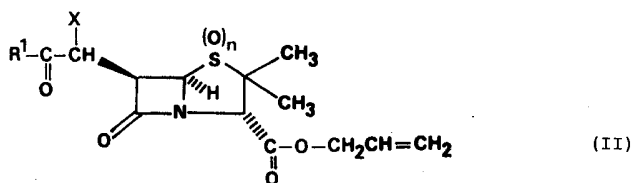
R znamená atom vodíku nebo pivaloyloxymethylvou skupinu,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylfenylovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku, naftylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, thienylalkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, benzothienylovou skupinu, N-alkylpyrrolylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, N-(fenylalkyl)pyrrolylovou skupinu s 11 až 12 atomy uhlíku, N-alkylindolylovou skupinu s 9 až 12 atomy uhlíku, thiazolylovou skupinu, N-alkylimidazolylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, chinolylovou skupinu nebo některou z výše uvedených skupin substituovanou na alifatickém, aromatickém nebo heterocyklickém uhlíku fluorem, chlorem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, alkenyloxy skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, kyaňoskupinou nebo zbytkem obecného vzorce



kde

R^{10} a R^{11} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s těmi omezeními, že žádný tetrahedrální uhlík není současně vázán na atom dusíku nebo kyslíku a na fluor, chlor nebo druhý atom dusíku či kyslíku, a že žádný z dusíkových atomů není kvarterní, a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těch shora uvedených sloučenin, které obsahují karboxylovou skupinu, jakož i farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těch shora uvedených sloučenin, které obsahují bázi atom dusíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

X a R^1 mají shora uvedený význam s tím, že pokud zbytek R^1 obsahuje primární nebo sekundární aminoskupinu, je tato skupina chráněna benzyloxykarbonylovou skupinou, hydrolyzuje působením etylhexanoátu sodného či draselného v přítomnosti katalytického množství trifenylofosfinu a trifenylofosfinpaladia v inertním rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, nebo její kationické soli, všechny případně přítomné benzyloxykarbonylové chránicí skupiny se odštěpí hydrogenolýzou vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu v inertním rozpouštědle, pokud R má mít jiný význam než atom vodíku nebo kationt soli, esterifikuje se získaná sloučenina obecného vzorce I reakcí příslušné kationické soli s pivaloyloxymetylchloridem v inertním rozpouštědle, načež se popřípadě získaný produkt, v němž R znamená atom vodíku, převede na farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl nebo se získaný produkt obsahující bázi aminoskupinu převede popřípadě na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

X znamená hydroxylovou skupinu,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylfenylovou skupinu nebo chloralkylfenylovou skupinu obsahující v alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylfenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxykarbonylové části, kyanfenylovou skupinu, fluorfenylovou skupinu, alkenyloxyfenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyloxylové části, hydroxyfenylovou skupinu, aminofenylovou skupinu, dialkylaminofenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, naftylovou skupinu, alkoxy-naftylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, benzylovou skupinu, thenylovou skupinu, furfurylovou skupinu, fenylthiazolylovou skupinu, N-alkylimidazololylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, chinolinolylovou skupinu, isochinolinolylovou skupinu, N-(fenylalkyl)pyrrolylovou skupinu s 11 až 12 atomy uhlíku, N-alkylpyrrolylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku nebo N-alkylindolylovou skupinu s 9 až 12 atomy uhlíku, a zbývající

obecné symboly mají význam jako v bodu 1, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

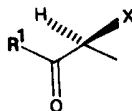
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0 a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0 a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 2, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená metylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, 1-metylcyklohexylovou skupinu, 1-adamantylovou skupinu, 1-amino-1-metyletylovou skupinu, fenylovou skupinu, 4-metylfenylovou skupinu, 4-(hydroxymetyl)fenylovou skupinu, 4-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenylovou skupinu, 4-(chlormetyl)fenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 2-methoxyfenylovou skupinu, 4-propenyloxyfenylovou skupinu, 4-metoxykarbonylfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu, 3-hydroxyfenylovou skupinu, 4-hydroxyfenylovou skupinu, 4-amino-fenylovou skupinu, 4-(dimethylamino)fenylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-ethoxy-1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 2-benzothienylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-thenylovou skupinu, 3-metyl-2-imidazylovou skupinu, 2-fenyl-4-thiazolylovou skupinu, N-metyl-2-pyrrolylovou skupinu, N-benzyl-2-pyrrolylovou skupinu, N-metyl-2-indolylovou skupinu, N-metyl-3-indolylovou skupinu, 3-chinolinyllovou skupinu nebo 1-isochinolinyllovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 4, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž jednotlivé obecné symboly mají význam jako v bodu 1, přičemž uhlíkový atom v postranním řetězci, nesoucí substituent X, je v konfiguraci S odpovídající vzorce



ve kterém R^1 a X mají shora uvedený význam, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

7. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin definovaných v bodu 4, v nichž uhlíkový atom v postranním řetězci, nesoucí substituent X, je v konfiguraci S, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

8. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 5, přičemž uhlíkový atom v postranním řetězci, nesoucí substituent X, je v konfiguraci S, a jejich kationických solí.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená fenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 8, a jejich kationických solí.

10. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená 4-hydroxyfenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 8, a jejich kationických solí.

11. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená thienylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 8, a jejich kationických solí.

12. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená benzylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 8, a jejich kationických solí.

13. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená thenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 8, a jejich kationických solí.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém \underline{n} má hodnotu 1 nebo 2 a X znamená hydroxylovou skupinu, a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, a jejich kationických nebo adičních solí s kyselinami.

15. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin definovaných v bodu 14, v nichž R znamená atom vodíku a R^1 představuje fenylovou nebo 4-metoxylovou skupinu.