

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216193
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 30 03 78
(21) (PV 3624-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 03 77
(36613) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 12 81

(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 498/04
C 07 D 205/12

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

Majitel patentu

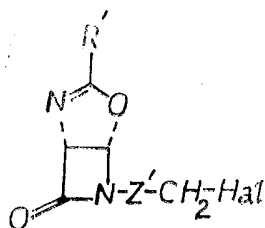
SHIONOGI & CO., LTD., OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob výroby 2-(7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-4-halogenbutenových kyselin

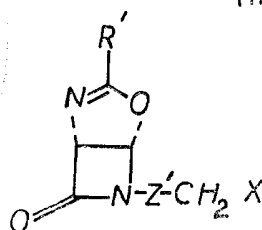
1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů oxazolinoazetidinylpentenové kyseliny, zejména 2-(7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-4-halogenbutenových kyselin.

Deriváty oxazolinoazetidinylpentenové kyseliny obecných vzorců II a IV



(II')

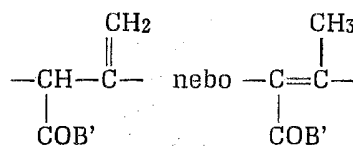


(IV)

2

v nichž

R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,
Z' představuje zbytek vzorce



kde

COB' znamená karboxylovou skupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu,

Hal znamená atom halogenu a

X představuje nukleofilní skupinu, jsou popsány v našem čs. patentu č. 216191, podle kterého se tyto sloučeniny připravují z 2-subst.methyl-6α-amidopenamderivátů působením tepla a výhodně desulfuračního činidla, jako například trifenylfosfinu.

Výchozí 6-epipeniciliny obsahující na penamovém jádru substituovanou methylovou skupinu se však poněkud obtížně připravují, takže tento postup není pro praxi příliš vhodný. K vyřešení tohoto problému usilo-

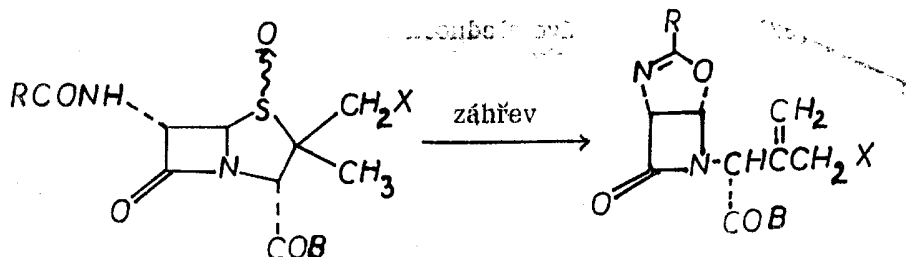
voli autoři vynálezu o přímější postupy k přípravě shora zmíněných sloučenin spočívající v nalezení nového halogenačního postupu a nukleofilní substituce, vedoucích k vzniku žádaných sloučenin účelnějším způsobem, než jaký umožňoval dřívější postup.

Výsledkem těchto snah jsou postupy uvedené a chráněné jednak v tomto patentním spisu, popisujícím halogenaci, a jednak v

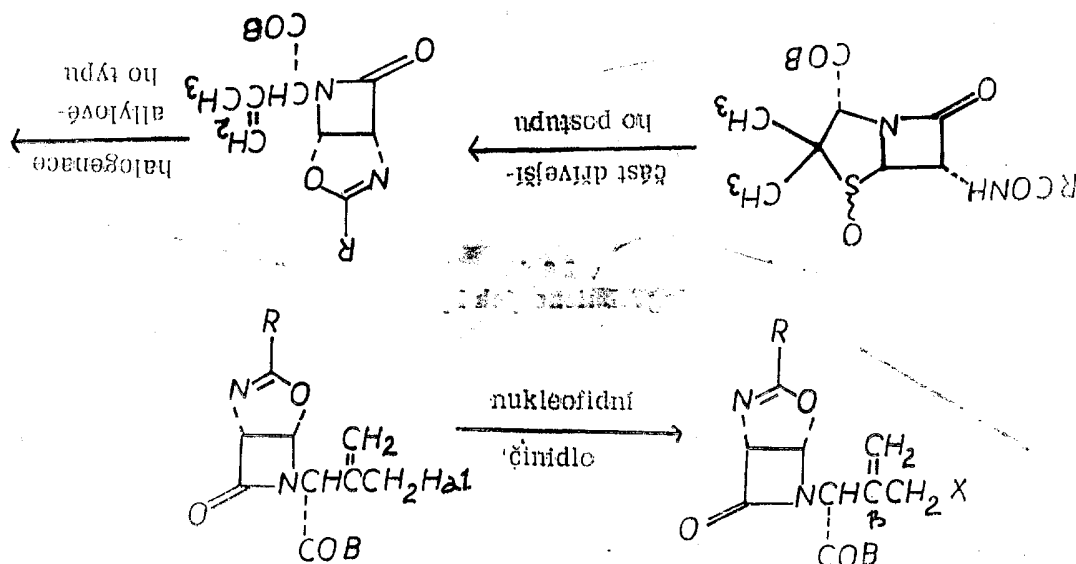
našem souvisejícím čs. patentem č. 216192, který se týká náhrady skupiny Y jinou nukleofilní skupinou ve významu symbolu X.

Rozdíly mezi dřívějším postupem a postupy podle těchto dvou souvisejících spisů vyplývají z následujících reakčních schémat:

(Dřívější postup)

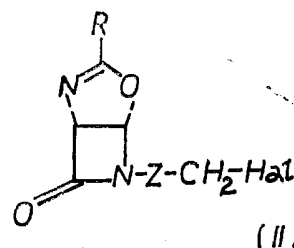


(Postupy podle výše zmíněných souvisejících patentních spisů)



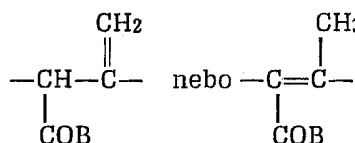
Sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a IV je možno připravit i jiným syntetickým postupem, například působením trifenylofosfinu na 6-epipenicillin-1-oxidy nesoucí na methylové skupině navázané v poloze 2 penamového jádra nukleofilní skupinu. Zavádění vhodné nukleofilní skupiny na methylovou skupinu v poloze 2 penamového jádra je však obecně obtížné a naše dva zmíněné související československé patentní spisy popisují výhodný alternativní postup pro přípravu předmětných sloučenin.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-[(7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl)-4-halogenbutenových kyselin obecného vzorce II



ve kterém

Z představuje dvojnásobný zbytek vzorce

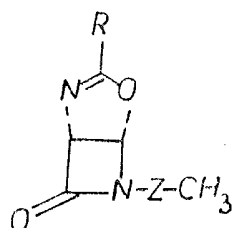


kde

COB znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu chráněnou ve formě esteru, například methylesteru, 2,2,2-trimethylesteru, terc.butylesteru nebo benzhydrylesteru a

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou či alkoxylovou skupinu obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo atomem halogenu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

Hal představuje atom halogenu, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R a Z mají shora uvedený význam, působí halogenačním činidlem zavádějícím atom halogenu ve významu symbolu Hal.

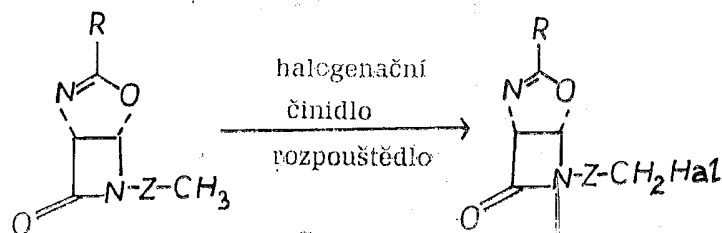
Chráněnou karboxylovou skupinou ve významu zbytku COB může obecně být libovolná chráněná skupina obvykle používaná v chemii β -laktamů. Obecně je karboxylová skupina v seskupení COB chráněná ve formě esteru, včetně alkylesteru, jako například methylesteru, ethylesteru, terc.butylesteru nebo cyklopropylethylesteru, aral-

kylesteru, jako například benzylesteru, fenethylesteru, difenylmethylesteru nebo triethylesteru, aryleru, jako například fenylesteru nebo indanyleru, organokovového esteru, jako například trimethylsilylesteru, ethoxydimethylsilylesteru či trimethylstanyleru, nebo podobných esterů, amidu [jako diisopropylhydrazidu], soli anhydridu kyseliny nebo halogenidu kyseliny. Tato chránící část ve významu symbolu B může obsahovat další substituenty, zejména atomy halogenů, hydroxylové skupiny, acyloxyskupiny, oxoskupiny, acylaminoskupiny, nitroskupiny, alkylové skupiny, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, kyanoskupiny, karbamoylové skupiny, acylové skupiny, a její arylová část zahrnuje i heteroaromatické cyklické skupiny. Chránící skupina se obecně odštěpuje následnou reakcí a její struktura se může dalekosáhle měnit bez toho, že by se tyto obměny vymykaly z rámce a ducha vynálezu.

V souhlase s vynálezem je však výhodnou chráněnou karboxylovou skupinou ve významu seskupení COB karboxylová skupina chráněná ve formě esteru, například esteru uvedeného u popisu významu symbolu COB pod obecným vzorcem II.

Pokud zbytky ve významu symbolu COB obsahují části podléhající nežádoucím vedlejším reakcím, je možno takovéto části před vlastní reakcí chránit a po proběhnutí reakce zbavit chránících skupin. Tento případ rovněž spadá do rozsahu vynálezu.

Halogenaci podle vynálezu ilustruje následující reakční schéma a tato halogenace spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce I s halogenačním činidlem v intermí rozpouštědle při teplotě například od -20 °C do 100 °C, po dobu například od 0,5 do 24 hodin, vedoucí k vzniku sloučeniny obecného vzorce II.



(I)

(II)

Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají symboly R, Z a Hal shora uvedený význam.

Výchozí látky obecného vzorce I je možno získat působením trifenylofosfinu na známý 6-epipenicilin-1-oxid nebo na sloučeniny jemu úzce příbuzné, při zvýšené teplotě, postupem posaným v našem shora zmíněném československém patentním spisu čís. 216 191. Působením báze, jako například

triethylaminu, je možno vyvolat migraci dvojných vazeb ve zbytku Z.

Halogenačními činidly použitelnými při této reakci jsou činidla schopná zavést atom halogenu do allylové polohy. Jako typické příklady je možno uvést molekulární halogeny (například chlor, brom, jod, chlorjod nebo chlorbrom), halogenidy síry, hypohalogenity (například terc.butylhypohalogenity), halogenidy mědi (například bromid

mědnatý), halogenderiváty selenu (například oxyhalogenidy selenu, fenylselenhalogenidy, popřípadě chlorid seleničitý), sulfurylhalogenidy, thionylhalogenidy, N-halogenamidy nebo N-halogenimidy (například N-bromsukcinimid, N-chlorsukcinimid, N-bromacetamid, N-chloracetamid, N-chlorftalimid, chloramin T nebo chloramin B), N-halogenisokyanurovou kyselinu, arylsulfenylhalogenidy, benzothiazol-2-ylsulfenylhalogenidy, chinolin-2-sulfenylhalogenidy nebo o-nitrofenylsulfenylhalogenidy), jodbenzondichlorid, perhalogenidy hydrohalogenidů pyridinu apod. Shora uvedené příklady halogenačních činidel obsahují jako halogeny s výhodou chlor nebo brom, i když upotřebitelný je rovněž jod.

Shora popsaná reakce se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle. Jako reprezentativní příklady vhodných rozpouštědel je možno uvést uhlovodíky (například pentan, hexan, cyklohexan a benzen), halogenované uhlovodíky (například methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a chlorbenzen), sirouhlík, ethery (například diethylether, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran a dioxan), estery (například methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát a methylbenzoát), nitrily (například acetonitril a benzonitril), amidy (například dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosfortriamid), karboxylové kyseliny (například kyselinu mravenčí a kyselinu octovou), báze (například pyridin a chinolin), alkoholy (například methanol, ethanol a terc.butanol) a jiná inertní rozpouštědla používaná při organických reakcích, jakož i vodu, a směsi těchto rozpouštědel.

Reakční teplota se obecně pohybuje od -20°C do 100°C , s výhodou od 20°C do 80°C , v kterémžto případě je reakce obvykle ukončena za 30 minut až 24 hodin. Výše zmíněné hodnoty reakčních teplot a časů se však mění v závislosti na výchozích látkách, reakčních činidlech, koncentraci reakčních složek, rozpouštědlech a na případně použitém urychlovači reakce.

Je-li to žádoucí, lze jako promotory reakce používat iniciátory volných radikálů (například peroxidy, perkyseliny nebo azobisisobutyronitril) ozařování světlem, činidla vázající halogenvodík, jako báze (například pyridin, triethylamin, močovinu nebo kysličníky kovů alkalických zemin), epoxidy (například ethylenoxid, propylenoxid nebo cyklohexanoxid) nebo jiné urychlovače reakce.

Jako výhodný příklad shora popsané halogenace je možno uvést následující postup:

Roztok 1 dílu výchozího materiálu v 5 až 50 objemech rozpouštědla se smísí s 1 až 2 ekvivalenty halogenačního činidla, obvykle za zahřevu na 80°C až 100°C , v případě potřeby v atmosféře inertního plynu (například dusíku nebo argonu) a popřípadě v přítomnosti iniciátoru volných radikálů

nebo činidla vázajícího halogenvodík, nebo za ozařování.

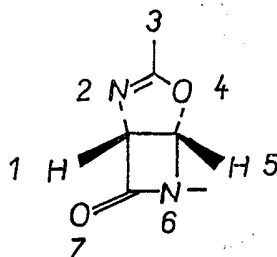
Produkty připravené shora uvedeným postupem je možno izolovat například zahuštěním, extrakcí, promytím nebo jinými běžnými metodami používanými k odstraňování rozpouštědel, nezreagovaných výchozích materiálů, vedlejších produktů a jiných nečistot, a pak je lze vyčistit přesrážením, překrystalováním, chromatografií, zpracováním s adsorbentem nebo jiným běžným způsobem.

Během shora zmíněného zpracování může příležitostně dojít k migraci dvojně vazby nebo k isomerizaci. I tyto případy ovšem spadají do rozsahu vynálezu.

Získané sloučeniny obecného vzorce II je možno postupem popsaným v našem souvisejícím československém patentním spisu č. 216 192 převést na aktivbakteriálně účinné 1-dethia-1-oxacefalosporiny.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Ve všech schématech a vzorcích jednotlivých zbytků znamená symbol Ph fenyl.

Struktura jádra, číslování poloh a názvosloví používané pro některé sloučeniny v příkladech vychází z (1R,5S)-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,9]hept-2-enového jádra odpovídajícího vzorci



Stereochemie okolo uhlíku č. 1 je identická se stereochemií 6-epipenicilinu v poloze 6 a stereochemie okolo uhlíku č. 5 je opačná než u penicilinů v poloze 5 a u cefalosporinů v poloze 6.

Stereochemie okolo α -uhlíku spojeného se seskupením COB je obvykle stejná jako u penicilinů, vynález se však neomezuje pouze na toto uspořádání.

V tabulkách mají jednotlivé zkratky a symboly následující významy:

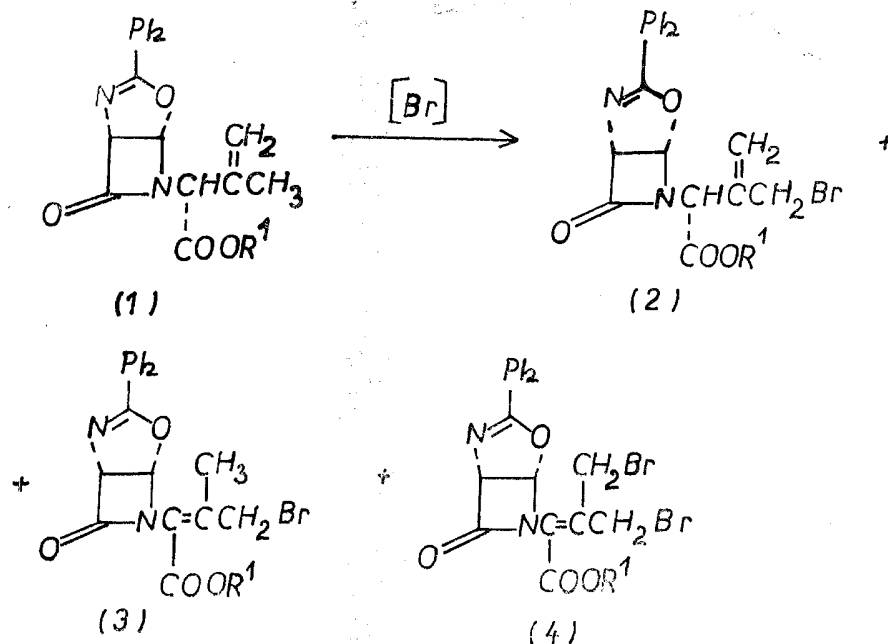
Ac	= acetyl
An	= aceton
Ph	= fenyl
aq	= vodný
$-\text{C}_6\text{H}_4-$	= fenylen
DMSO	= dimethylsulfoxid
DMF	= N,N-dimethylformamid
Et	= ethyl
h	= hodina (hodiny)
i-	= iso-
min	= minuta (minuty)

pn = přes noc
 refl. = var pod zpětným chladičem
 tm = teplota místnosti
 t- = terciární
 Ts = p-CH₃C₆H₄SO₂-

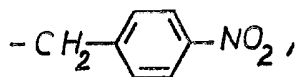
s = singlet
 d = dublet
 t = triplet
 q = kvartet
 m = multiplet
 š = široký signál

U NMR spekter mají jednotlivé zkratky následující významy:

Příklad I — 1



R¹ = a) —CHPh₂, b) —CH₃, c)



d) —CH₂CCl₃, e) —CH₂Ph.

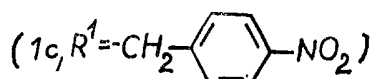
a) Suspenze 500 mg difenylmethyl-(2R)-3-methyl-2-(1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-2-en-6-yl)-3-butenóátu [1a, R¹ = —CHPh₂], 238 mg N-bromsukcinimidu a 25 mg azobisisobutyronitrilu ve 40 ml tetrachlormethanu se v dusíkové atmosféře vaří za míchání pod zpětným chladičem. Zhruba po 1 hodině se k reakční směsi přidá dalších 25 mg azobisisobutyronitrilu, směs se vaří pod zpětným chladičem ještě 30 minut, načež se vylíje do vody s ledem a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, studeným vodným roztokem hydrogenu uhlíčitánu sodného a znovu vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek o hmotnosti 650 mg dává při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu v rozpouštědlovém systému benzen — ethylacetát (20:1) čtyři hlavní skvrny. Tento zbytek se chromatografuje na 16 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody. Elucí směsí benzen a ethylacetátu (20:1) se vymyjí následující produkty v níže uvedeném pořadí:

1. dibromderivát [4a, R¹ = —CHPh₂] ve výtěžku 23 mg (3,5 %),
2. směs monobromderivátu [3a, R¹ = —CHPh₂] a dibromderivátu [4a, R¹ = —CHPh₂] ve výtěžku 153 mg (23 %),
3. monobromderivát [3a, R¹ = —CHPh₂] ve výtěžku 140 mg (26,4 %), (směs geometrických isomerů),
4. monobromderivát [2a, R¹ = —CHPh₂] ve výtěžku 144 mg (19 %),
5. směs výchozího materiálu [1a, R¹ = —CHPh₂] a monobromderivátu [2a] ve výtěžku 44 mg,
6. výchozí materiál [1a, R¹ = —CHPh₂] ve výtěžku 57 mg (11 %).

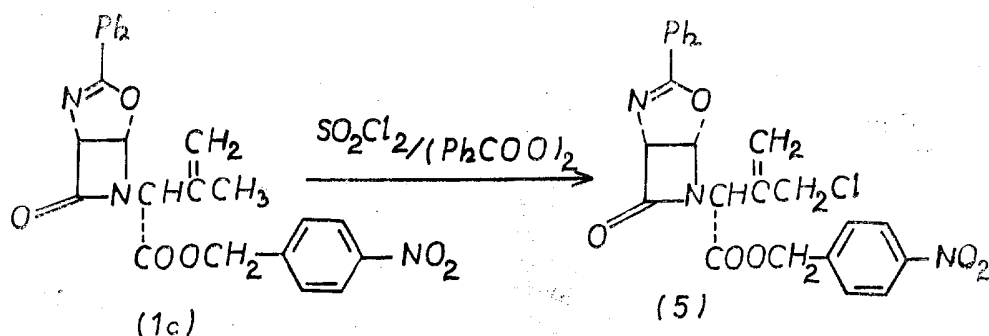
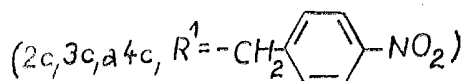
b) Analogickým postupem jako výše se reakcí výchozího materiálu [1b, R¹ = —CH₃] (870 mg) s 611 mg N-bromsukcinimidu a 57 mg azobisisobutyronitrilu ve 36 ml tetrachlormethanu získá odpovídající bromderivát, který se chromatografuje na silikagelu deaktivovaném 10 % vody. Elucí směsí benzen a ethylacetátu (2:1) se vymyjí následující produkty v níže uvedeném pořadí:

1. dibromderivát (4b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 144 mg (12,3 %),
2. směs dibromderivátu (4b, $R^1 = -CH_3$) a monobromderivátu (3b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 253 mg,
3. monobromderivát (3b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 95 mg (10,3 %),
4. směs dvou druhů monobromderivátů (3b a 2b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 163 mg,
5. monobromderivát (2b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 325 mg (31,0 %),
6. směs výchozího materiálu (1b, $R^1 = -CH_3$) a monobromderivátu (2b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 67 mg,
7. výchozí materiál (1b, $R^1 = -CH_3$) ve výtěžku 22 mg.

c) Analogickým postupem jako výše se z odpovídajícího výchozího materiálu

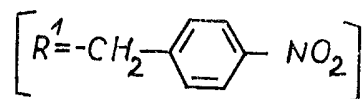


získají příslušné bromderiváty



K roztoku 113 mg p-nitrobenzyl-(2R)-3-methyl-2-(1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-3-butenóátu (1c) ve 2,2 ml benzenu se přidá 1 mg dibenzoylperoxidu, malé množství molekulárního síta a 23 μl sulfurylchloridu, směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do vodného roztoku hydroge-

Hodnoty R sloučenin (4c), (3c), (2c), a (1c)



při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu v systému benzen — ethylacetát (2:1) činí cca 0,49, 0,42, 0,35 a 0,31 a tyto sloučeniny vznikají v kvantitativním poměru 1:2:2:1.

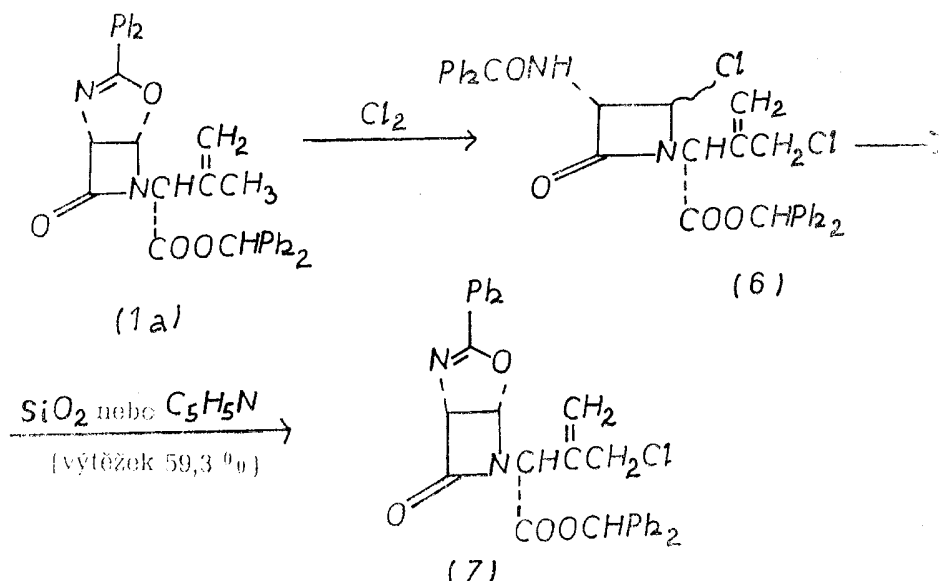
d) Za použití analogického postupu jako výše se k roztoku výchozího materiálu (1d, $R^1 = -CH_2\text{CCl}_3$) ve 3,92 ml tetrachlormethanu přidá 91,7 mg N-bromsukcinimidu a 8,8 mg azobisisobutyronitrilu, směs se za míchání 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se zředí ethylacetátem, promyje se vodným roztokem thiosíranu sodného, vodným roztokem hydrogenu uhličitánu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek o hmotnosti 110 mg se podrobí sloupcové chromatografii (Prepacked column A— Merck Co.). Elucí sloupce směsí benzenu a ethylacetátu (4:1) se získají následující produkty:

1. monobromderiváty (3d, $R^1 = -CH_2\text{CCl}_3$) ve výtěžku 25 mg (23 %) [směs geometrických isomerů v poměru cca 2:1],
2. monobromderivát (2d, $R^1 = -CH_2\text{CCl}_3$) ve výtěžku 15 mg (14 %),
3. výchozí materiál (1d, $R^1 = -CH_2\text{CCl}_3$) ve výtěžku 34 mg (35 %).

Příklad I — 2

nu uhličitánu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Zbytek poskytne chromatografii na 5,5 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody 19 mg p-nitrobenzyl-(2R)-(1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-3-chlormethyl-3-butenóátu.

Příklad I — 3



a) K roztoku 4,525 g difenylmethyl-(2R)-3-methyl-2-[(1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-3-butenóátu (1a) v 68 ml methylenchloridu se za míchání v dusíkové atmosféře přikape během 30 minut 9,0 ml 1,66N roztoku chloru v tetrachlormethanu. Po 25 minutách se reakční směs zahustí za sníženého tlaku při teplotě 20 °C. Zbytek tvoří difenylmethyl-(2R)-2-[3 α -benzamido-2-oxo-4-chlorazetidin-1-yl]-3-chlormethyl-3-butenóát (6).

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 4,15 d + 4,45 d ABq (12 Hz) 2H, 4,8 — 5,0 m 1H, 5,17 s 1H, 5,50 s 1H, 6,17 d (1 Hz) 1H, 7,00 s 1H, 7,2 — 8,0 m 15M.

Tento zbytek se chromatografuje na 135 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody. Eluční směsí benzenu a ethylacetátu (6:1) se získá 2,888 g (výtěžek 59,3 %) difenylmethyl-(2R)-2-[(1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-3-chlormethyl-3-butenóátu (7) o teplotě tání 104,5 až 106 °C.

b) K roztoku 100 mg sloučeniny (1a) v ethylacetátu se při teplotě místnosti přidá roztok 2,0 molekvivalentů chloru v tetrachlormethanu. Získaný produkt se namísto chromatografie na silikagelu podrobí po dobu 45 minut působení 1,2 ekvivalentu pyridinu za chlazení ledem, za vzniku 110 mg sloučeniny (7).

c) K roztoku 1 g sloučeniny (1a) ve 30 ml ethylacetátu se přidá 3,3 ml 1,66 N roztoku chloru v tetrachlormethanu, směs se nechá 10 minut reagovat při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 0,21 ml pyridinu a výsledný produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu, čímž se získá 454 mg sloučeniny (7) a sloučenina (8) jako vedlejší produkt.

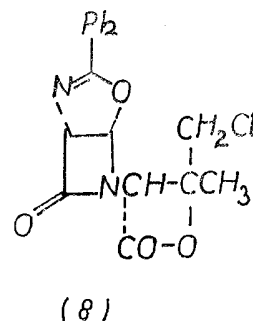
d) K roztoku 100 mg sloučeniny (1a) ve 3 ml methylenchloridu se za míchání v dusíkové atmosféře při teplotě 38 °C přidá 0,2 ml 1,66N roztoku chloru v tetrachlormethanu. Po chromatografii na silikagelu se získá sloučenina (7).

e) Sloučenina (7) se získá i v případě, že se reakce provádí při teplotě -20 °C.

f) K roztoku 100 mg sloučeniny (1a) ve 3 ml chloroformu se přidá 73 ml jodbenzendichloridu (v dusíkové atmosféře) a směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Získá se sloučenina (6), která pak působením pyridinu poskytne sloučeninu (7).

g) Provádí-li se tatáž reakce za ozařování světlem, získá se rovněž produkt (6), ale jako vedlejší produkt vzniká i velké množství sloučeniny s dvojnou vazbou nasycenou chlorem.

Výše zmíněný vedlejší produkt (8) odpovídá vzorci

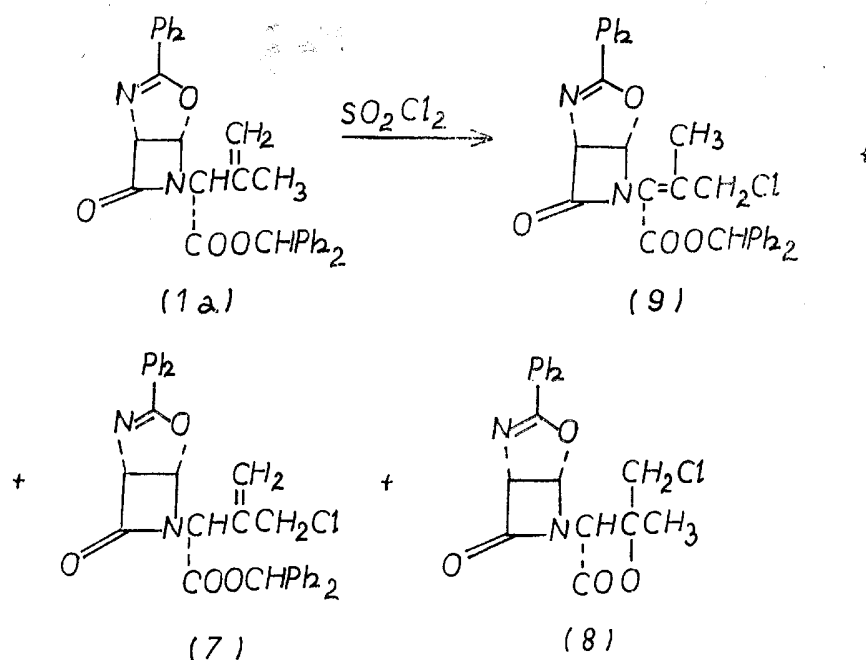


NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

[1,39 s + 1,70 s] 3H, [(3,82 d + 4,05 d) ABq (11 Hz) + 4,12 s] 2H, 5,55 s 1H, [5,88 d (3 Hz) + 5,65 d (3 Hz)] 1H, 6,44 d (3 Hz) 1H, 7,4 — 8,2 m 5H;

ν_{max} 1845, 1790, 1635 cm^{-1} .
CHCl₃

Příklad I — 4

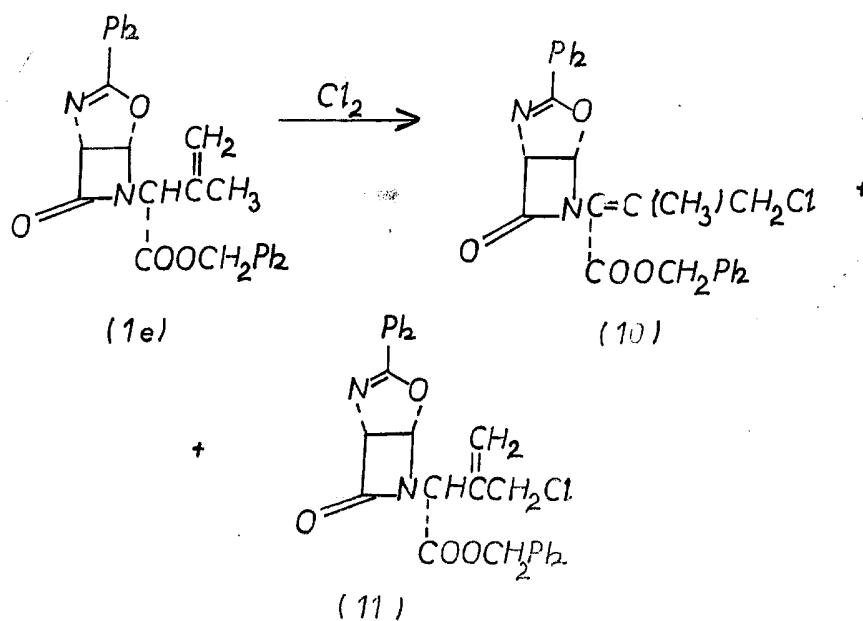


K roztoku 753 mg sloučeniny (1a) ve 20 ml benzenu se při teplotě místnosti přidá 1,86 g práškového kyslíčnicku vápenatého a 0,268 ml sulfurylchloridu a směs se v dusíkové atmosféře 1 hodinu míchá. Po ukončení reakce se nerozpustný materiál odfiltruje a filtrát se odpaří při teplotě místnosti za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v benzenu, roztok se promyje 5% vodným roztokem hydrogen uhličitany sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek poskytne po chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi benzenu a ethylacetátu (4:1) jako elučního

činidla 117 mg (výtěžek 14,5 %) sloučeniny (9), 394 mg (výtěžek 48,8 %) sloučeniny (7) a 98 mg (výtěžek 18,4 %) sloučeniny (8).

Jako akceptory kyseliny je možno při této reakci použít propylenoxid (10 mol), kyslíčnick vápenatý (0,5 až 20 mol), pyridin (1 mol), silikagel, močovinu (1 mol) a pod. Jako rozpouštědlo je možno použít benzen a methylenchlorid. Provádí-li se reakce při teplotě 0 až 90 °C, potřebuje k svému ukončení 10 až 100 minut.

Příklad I — 5



K roztoku 6,00 g výchozího materiálu (1e, $R^1 = -CH_2Ph$) ve 180 ml ethylacetátu se během 21 minuty přikape roztok chloru v tetrachlormethanu (1,5 mol/litr, 1,7 ekvivalentu). Po 15 minutách se reakční směs rozmíchá se 180 ml roztoku 3,53 g hydrogen uhličitanu sodného a 5,90 g pentahydrátu thiosíranu sodného ve vodě, zředí se 180 ml acetonu, 2 hodiny se míchá a pak se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek o hmotnosti 7,58 g se podrobí sloupcové chromatografii (Prepacked column C— Merck A. G.). Sloupec se vymývá směsí benzenu a ethylacetátu (2:1), čímž se získají následující sloučeniny:

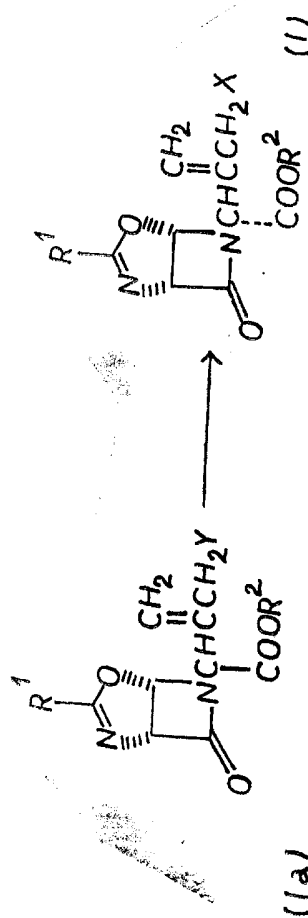
1. směs (1:1) geometrických isomerů sloučeniny (10) a směs výchozího materiálu a odpovídajícího produktu adice chloru, ve výtěžku 1,688 g (16 %),

2. sloučenina (11) ve výtěžku 5,026 g (75,8 %), která po krystalizaci z etheru poskytne 3,72 g (výtěžek 55,8 %) odpovídajícího čistého produktu o teplotě tání 68,5 až 69 °C,

3. výchozí materiál (chlorhydrinderivát) ve výtěžku 82 mg.

Další halogenace jsou shrnuty do následující tabulky I.

Tabulka I



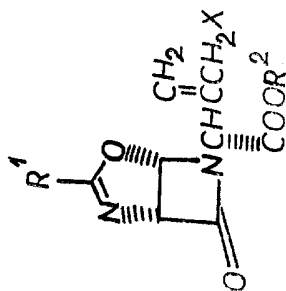
číslo	R ¹	R ²	Y	X	Ia (g)	rozpouštědlo/ reakční činidlo [ml nebo g (podtrženo)]	teplota (°C) čas (h)	rozpouštědlo/ reakční činidlo [ml nebo g (podtrženo)]	teplota (°C) čas (h)	výtěžek (g) (%)
1	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—H	—Cl	1,0	EtOAc (50) 1,83M HCl/EtOAc {1,6} 1,43M Cl ₂ /CCl ₄ {3,9} CaO {0,3}	—20 2/3	An {40} H ₂ O {20} NaHCO ₃ {0,7} Na ₂ S ₂ O ₃ 5H ₂ O {0,07}	tm 2	0,49 45
2	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—H	—Cl	1,0	EtOAc (50) 2,58M HCl/Et ₂ O {2,7} SO ₂ Cl ₂ {0,31}	—20 5/4	An {12} H ₂ O {9} 1N NaHCO ₃ {7,7} aq	tm 4,25	0,49 53
3	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—H	—Cl	1,0	EtOAc (25) 2,38M HCl/AcOEt {0,6} 1,28M Cl ₂ /CCl ₄ {2}	—20 1/2	An {6} AcOEt {12} H ₂ O {4,5} 1N NaHCO ₃ {3,8}	tm 4	0,27 50
4	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—H	—Cl	4,6	EtOAc (70) 2,74M HCl/AcOEt {3,8} 1,47M Cl ₂ /CCl ₄ {12}	tm 1/4	An {240} NaHCO ₃ {3,4} 5% Na ₂ S ₂ O ₃ {80}	tm 2,5	3,33 67

5	R ¹	R ²	Y	X	Ia (g)	rozpouštědlo/ reakční činidlo [ml nebo g (podtrženo)]	teplota (°C) čas (h)	rozpouštědlo/ reakční činidlo [ml nebo g (podtrženo)]	teplota (°C) čas (h)	výtěžek (g)	výtěžek (%)
5	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—H	—Cl	3,2	EtOAc (195) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (11,7)	20 1/2	0,61M ZnCl ₂ /Et ₂ O (1,14) CaO (0,78)	tm 1,5	2,10	60
6	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—H	—Cl	1,0	EtOAc (60) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (3,3)	20 1/2	0,61M ZnCl ₂ /Et ₂ O (0,4) CaO (0,23)	20 2,5	0,60	56
7	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—H	—Cl	1,0	EtOAc (60) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (3,5)	15 1/2	1,6M ZnCl ₂ /Et ₂ O (0,34) CaO (0,32)	18 1,5	0,62	—
8	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—H	—Cl	1,0	EtOAc (60) 1,2M Cl ₂ /CCl ₄ (3,5)	15 1/2	1,6M ZnCl ₂ /Et ₂ O (0,34) CaO (0,32)	18 1,5	0,58	—
9	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—H	—Cl	2,5	EtOAc (74) 2,58M HCl/Et ₂ O (2,18) 1,36M Cl ₂ /CCl ₄ (5,6)	0 1/6	An (74) H ₂ O (74) NaHCO ₃ (1,51) Na ₂ S ₂ O ₃ ·5H ₂ O (2,54)	0 5	1,66	63

Fyzikální konstanty produktů vyrobených způsobem podle vynálezu jsou shrnuty do následující tabulky A:

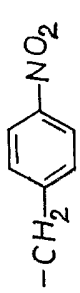
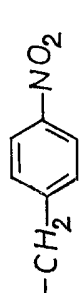
Tabulka A (část 1)

fyzikální konstanty produktů obecného vzorce



sloučenina číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání [°C]	IC: ν [cm ⁻¹] max	CHCl ₃	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—CH ₃	—Br	—	1788, 1753, 1640		3,55 s 3H, 3,98 s 2H, 4,97 s 1H, 5,28 d (3 Hz) 1H, 5,32 s 1H, 5,55 s 1H, 5,90 d (3 Hz) 1H, [7,1—7,4+7,7—7,9] m 5H 4,12 s 2H, 5,20 s 1H, [4,58 d + 4,92 d] ABq (12 Hz) 1H, 5,40 d (4 Hz) 1H, 5,58 s 1H, 5,78 s 1H, 6,06 d 4 (Hz) 1H, 7,1—8,1 m 5 H 4,17 s 2H, [4,98 d + 5,23 d] ABq (10 Hz) 2H, 5,10 s 1H, 5,27—5,43 m 2H, 5,62 s 1H, 6,03 d (4 Hz) 1H, 7,05—8,09 m 10 H chromatografie na tenké vrstvě: R _f = 0,18 [C ₆ H ₆ /CH ₃ COOC ₂ H ₅ (4 : 1) desky se silikagelem] 4,00 s 2H, (5,00 d + 5,23 d) ABq (12 Hz), 5,10 s 1H, (5,33 + 5,67) s 1H, 5,37 d (3 Hz) 1H, 6,02 α (3 Hz) 1H, 7,2—8,1 m 10H 4,13 s 2H, 5,17 s 1H, 5,35 s 1H, 5,62 s 1H, 5,38 d (3 Hz) 1H, 6,03 d (3 Hz) 1H, 6,93 s 1H, 7,2—8,1 m 15H 4,03 s 2H, 5,15 s 1H, 5,27 s 1H, 5,58 s 1H, 5,33 d (3 Hz) 1H, 6,00 d (3 Hz) 1H, 6,90 s 1H, [7,1—7,3 m + 7,8—8,0 m] 15H
2	—Ph	—CH ₂ CCl ₃	—Br	—	—		
3	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—	1780, 1747, 1630		
4	—Ph	—CH ₂ Ph	—Br	—	—		
5	—Ph	—CH ₂ Ph	—I	—	1785, 1752, 1735		
6	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	105—106	1784, 1751, 1633		
7	—Ph	—CHPh ₂	—Br	pěna	1788, 1757, 1636		

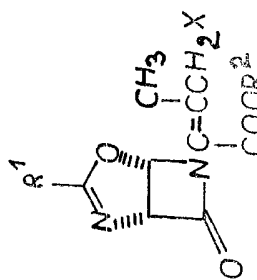
NMR: δ CDCl₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)

sloučenina číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IC: ν (cm ⁻¹) max	CHCl ₃	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
8	—Ph	—CHPh ₂	—I	—	1783, 1752, 1632, 1602, 1173	—	3,92 s 2H, 5,15 s 1H, 5,12 s + 5,53 s 1H, 5,27 d (4 Hz) 1H, 5,90 d (4 Hz) 1H, 6,85 s 1H, 7,2 — 7,4 m, 7,8 — 8,0 m 4,12 s 2H, 5,02 s 1H, 5,27 d (3 Hz) 1H, 5,48 d (12 Hz) 1H, 5,90 d (3 Hz) 1H, 7,10 — 8,03 m 9H, 5,05 s 2H
9	—Ph		—Cl	—	1788, 1756, 1678, 1633, 1610, 1580	—	chromatografie na tenké vrstvě: Rf = 0,35 [C ₆ H ₆ /CH ₃ COOC ₂ H ₅ (2 : 1) desky se silikagelem] 1,45 s 9H, 3,73 s 2H, 4,06 s 2H, 4,76 s 1H, 5,11 d (4 Hz) 1H, 5,41 d (10 Hz) 2H, 7,31 s 5H
10	—Ph		—Br	—	—	—	1,48 s 9H, 3,76 s 2H, 3,95 s 2H, 4,81 s 1H, 5,16 d (4 Hz) 1H, 5,45 d (18 Hz) 2H, 5,83 d (4 Hz) 1H, 7,33 s 5H
11	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—Cl	63—66	2975, 1792, 1742 1650	—	3,62 s 2H, 4,03 s 2H, 4,93 s 1H, 5,15 m 3H, 5,25 s 1H, 5,50 s 1H, 5,90 d (3 Hz) 1H, 7,08 — 7,45 m 10H
12	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—I	55—56	2970, 1785, 1742, 1649	—	3,63 s 2H, 3,87 s 2H, 4,93 s 1H, 5,13 s 2H, 5,33 d (24 Hz) 2H, 5,10 d (4 Hz) 1H, 5,75 d (4 Hz) 1H
13	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	87—88	1787, 1751, 1648 1607	—	3,55 s 2H, 4,02 s 2H, 5,03 s 1H, 5,12 d (3 Hz) 1H, 5,18 s 1H, 5,50 s 1H, 5,72 d (3 Hz) 1H, 6,92 s 1H, 7,15 — 7,45 m 15H
14	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—I	92—99	1785, 1749, 1644	—	3,55 s 2H, 3,87 s 2H, 5,03 — 5,08 m 3H, 5,48 s 1H, 5,67 d (3,5 Hz) 1H, 6,90 s 1H, 7,03 — 7,53 m 15H
15	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl	82—83	1740, 1751, 1645, 1602	—	4,11 s 2H, 4,60 s 2H, 5,09 s 1H, 5,21 d (3 Hz) 1H, 5,24 s 1H, 5,58 šs 1H, 5,87 d (3 Hz) 1H, 6,93 s 1H, 6,7 — 7,7 m 15H
16	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—I	sklo	1784, 1749, 1643, 1603	—	4,15 s 2H, 5,30 s 1H, 5,40 d (3 Hz) 1H, 5,40 d (26 Hz) 2H, 6,03 d (3 Hz) 1H, 6,83 s 1H, 7,13 — 8,50 m 14H
17	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—Cl	—	3010, 1790, 1750, 1605, 1590, 1495	—	4,00 s 2H, 5,18 s 1H, 5,40 d (3 Hz) 1H, 5,43 d (28 Hz) 2H, 6,01 d (3 Hz) 1H, 6,85 s 1H, 7,10 — 8,40 m 14H
18	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—Cl	163—165	1790, 1748, 1640	—	
19	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—I	161—162	1788, 1750, 1631	—	

sloučenina číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IČ: ν (cm ⁻¹)	CHCl ₃ max	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
20	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—Cl	132—133	1790, 1752, 1632		2,40 s 3H, 4,11 s 2H, 5,28 s 1H, 5,31 d (3 Hz) 1H, 5,35 d (26 Hz) 2H, 5,96 d (3 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,06 — 7,96 m 14H
21	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—I	135—136	1775, 1743, 1668		2,40 s 3H, 3,96 s 2H, 5,15 s 1H, 5,31 d (3 Hz) 1H, 5,38 d (26 Hz) 2H, 5,95 d (3 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,06 — 7,95 m 14H
22	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—Cl	145—147	2230, 1788, 1751, 1635, 1612		4,12 s 2H, 5,15 s 1H, 5,28 s 1H, 5,37 d (3 Hz) 1H, 5,58 s 1H, 6,02 d (3 Hz) 2H, 6,83 s 1H, 7,1 — 7,4 m 10H, (7,63 d + 7,95 d) ABq (8 Hz) 4H
23	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—I	148—150	2228, 1785, 1752, 1635, 1611		3,97 s 2H, 5,15 s 2H, 5,35 d (3 Hz) 1H, 5,63 s 1H, 5,93 d (3 Hz) 1H, 6,82 s 1H, 7,2 — 7,4 m 10H, (7,63 d + 7,93 d ABq (8 Hz) 4H
24	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—Cl	134—135	1785, 1752, 1633, 1600		4,12 s 2H, 5,13 s 1H, 5,28 s 1H, 5,31 d 1H, 5,57 s 1H, 5,93 d (3 Hz) 1H, 6,87 s 1H, 7,2 — 7,5 m 12H, 4,67 d (9 Hz) 2H
25	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—I	137—139	1785, 1752, 1635, 1600		3,98 s 2H, 5,17 s 2H, 5,32 d (3 Hz) 1H, 5,62 s 1H, 5,98 d (3 Hz) 1H, 6,87 s 1H, 7,1 — 7,5 m 12H, 7,80 d (7 Hz) 2H

Tabulka A (část 2)

fyzikální konstanty produktů obecného vzorce



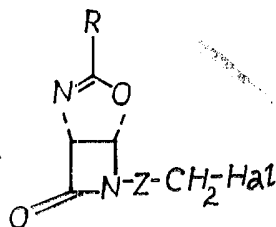
sloučenina číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IC: ν (cm ⁻¹) max	CHCl ₃	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—CH ₃	—Br	—	1790, 1733, 1636	—	1,93 s 3H, 3,78 s 3H, (4,37 d + 4,68 d) ABq (10 Hz) 2H, 5,48 d (3 Hz) 1H, 5,51 d (3 Hz) 1H
2	—Ph	—CH ₃	—Br	—	1790, 1733, 1636	—	2,35 s 3H, 3,70 s 3H, (3,95 d + 4,08 d) ABq (10 Hz) 2H, 6,25 d (3 Hz) 1H, 6,29 d (3 Hz) 1H
3	—Ph	—CH ₂ CCl ₃	—Br	—	—	—	2,02 s 3H, (4,35 d + 4,76 d) ABq (10 Hz) 2H, (4,70 + 5,06 d) ABq (13 Hz) 2H, 5,52 d (4 Hz) 1H, 6,36 d (4 Hz) 1H, 7,05 — 8,15 m 5H
4	—Ph	—CH ₂ CCl ₃	—Br	—	—	—	2,45 s 3H, (3,80 d + 4,10 d) ABq (10 Hz) 2H, (4,67 d + 5,03 d) ABq (13 Hz) 2H, 5,52 d (4 Hz) 1H, 6,35 d (4 Hz) 1H, 7,05 — 8,15 m 5H
5	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	pěna	1786, 1726, 1632	—	1,93 s 3H, (4,43 d + 4,77 d) ABq (12 Hz) 2H, 4,9 — 5,4 ABq 2H, 5,38 d (3 Hz) 1H, 6,15 d (3 Hz) 1H, 7,2 — 8,1 m 10H
6	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	pěna	1786, 1726, 1632	—	2,30 s 3H, (3,92 d + 4,15 d) ABq (12 Hz) 2H, 4,9 — 5,4 ABq 2H, 5,38 d (3 Hz) 1H, 6,15 d (3 Hz) 1H, 7,2 — 8,1 m 10H
7	—Ph	—CH ₂ Ph	—I	—	—	—	2,37 s 3H, (3,87 d + 4,07 d) ABq (9 Hz) 2H, (5,07 d + 5,27 d) ABq (13 Hz) 2H, 5,42 d (4 Hz) 1H, 6,23 d (4 Hz) 1H, 7,3 — 8,2 m 10H

sloučenina číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IČ: ν (cm ⁻¹) max	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
8	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	pěna	1780, 1728, 1665	2,27 s 3H, (3,86 d + 4,12 d) ABq (11 Hz) 2H, 5,33 d (3 Hz) 1H, 6,00 d (3 Hz) 1H, 6,87 s 1H, 7,12 — 7,97 m 15H
9	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	pěna	1780, 1728, 1665	1,92 s 3H, (4,28 d + 4,70 d) ABq (11 Hz) 2H, 5,33 d (3 Hz) 1H, 6,00 d (3 Hz) 1H, 6,90 s 1H, 7,12 — 7,97 m 15H
10	—Ph	—CHPh ₂	—Br	pěna	1789, 1730, 1633	1,95 s 3H, (4,18 d + 4,63 d) ABq (10 Hz) 2H, 5,37 d (3 Hz) 1H, 6,08 d (3 Hz) 1H, 6,98 s 1H, 7,1 — 8,0 m 15H
11	—Ph	—CHPh ₂	—Br	pěna	1789, 1730, 1633	2,31 s 3H, (53,77 d + 4,07 d) ABq (10 Hz) 1H, 5,37 d (3 Hz) 1H, 6,08 d (3 Hz) 1H, 6,92 s 1H, 7,1 — 8,0 m 15H
12	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—	1781, 1741, 1644, 1602	(1,68 s + 2,25 s) 3H, (3,63 s + 3,35 s) 2H, (3,80 s + 4,77 s) 2H, 5,10 — 5,20 m 4H, (5,93 d + 6,12 d) dd (3 Hz) 1H, 7,15 — 7,53 m 10H

dvojice sloučenin níže uvedených čísel představují geometrické isomery:
sloučeniny č. 1 a 2, 3 a 4, 5 a 6, 8 a 9 a 10 a 11

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

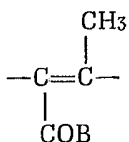
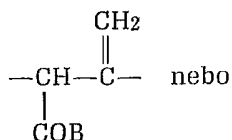
1. Způsob výroby 2-[7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyklo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]-4-halogenbutanových kyselin obecného vzorce II



(III)

ve kterém

Z představuje dvojitý zbytek vzorce



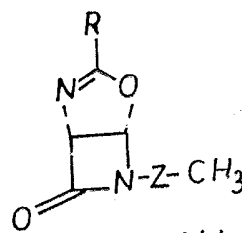
kde

COB znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu chráněnou ve formě esteru, například methylesteru, 2,2,2-trime-

methylesteru, terc.butylesteru, benzylesteru, p-nitrobenzylesteru nebo benzhydrylesteru a

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou či alkoxylovou skupinou obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo atomem halogenu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

Hal představuje atom halogenu, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R a Z mají shora uvedený význam, působí halogenačním činidlem zavádějícím atom halogenu ve významu symbolu Hal, v inertním rozpouštědle při teplotě od -20 do 77°C , po dobu 15 minut do 2,5 hodiny.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako halogenační činidlo použije molekulárního halogenu.