



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 528

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 57/13
C 07 D 501/20

(21) PV 9630-85.V
(22) Přihlášeno 04 10 84
(30) Právo přednosti od
04 10 83 /186601/ a
03 02 84 JP /18563/

(40) Zveřejněno 13 06 89
(45) Vydáno 18 10 90

(72) Autor vynálezu HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO (JP)

(73) Majitel patentu SHIONOGI AND CO., LTD., OSAKA (JP)

(54) Způsob výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny

(57) Způsob výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny obecného vzorce I, kde

R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, síry nebo kyslíku, popřípadě v chráněné formě,
R¹ znamená atom vodíku nebo halogenu,
R² znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou, oxaalkylenovou nebo thiaalkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R³ a R⁶ znamenají vodík, atom alkalického kovu nebo esterotvornou skupinu,

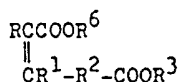
spočívá v tom, že se oxalát obecného vzorce II, kde

R a R⁶ mají význam uvedený výše, podrobí Wittigově reakci zpracováním a alkylidenfosforanem obecného vzorce III,

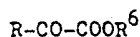
kde

R¹, R², R³ mají význam uvedený výše a Ar znamená aryl,

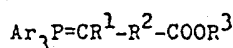
v inertním rozpouštědle za teploty 50 až 120 °C a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I. Sloučeniny jsou vhodné jako výchozí látky pro výrobu antibakteriálně účinných kyselin 7 beta-(karboxyalkenoylamino)-3-cefem-4-karboxylových.



(I),



(II),



(III)

Tento vynález se týká způsobu výroby karboxyalkenové kyseliny obecného vzorce I

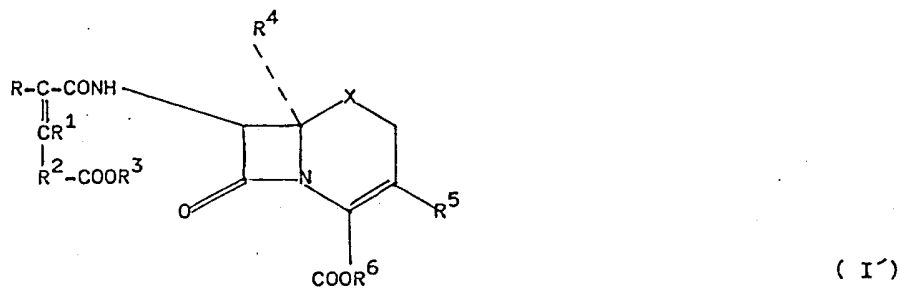


kde

- R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující atom dusíku, síry a kyslíku, popřípadě chráněnou chránicí skupinou dobře známou v oblasti penicilinu a cefalosporinu,
- R¹ znamená atom vodíku nebo halogenu,
- R² znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou, oxaalkylenovou nebo thiaalkylenovou skupinu obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,
- R³ a R⁶ znamenají atom vodíku, atom alkalického kovu nebo esterotvornou skupinu tvořící alkylester se 3 až 12 atomy uhlíku, aralkylester se 7 až 15 atomy uhlíku, alkoxyformyloxalkylester se 3 až 8 atomy uhlíku nebo arylester se 6 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituované atomem halogenu, a
- R³ popřípadě dále znamená skupinu tvořící alkenylester se 2 až 7 atomy uhlíku,

s podmínkou, že když R znamená thiaalkylen, R¹ značí atom halogenu.

Sloučeniny připravitelné podle tohoto vynálezu jsou vhodné jako výchozí sloučeniny pro výrobu antibakteriálně účinných kyselin 7β-(karboxyalkenoylamino)-3-cefem-4-karboxylových obecného vzorce I'



kde

R znamená arylovou nebo heterocyklickou skupinu,

R¹ znamená atom vodíku nebo halogenu,

R² znamená jednoduchou vazbu, alkylen, oxaalkylen nebo thiaalkylen,

R³ znamená atom vodíku nebo modifikovanou karboxylovou skupinu,

R⁴ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R⁵ znamená atom vodíku nebo substituent v poloze 3 cefalosporinu,

R⁶ znamená atom vodíku nebo modifikovanou karboxylovou skupinu a

X znamená atom kyslíku, síry nebo sulfinylovou skupinu.

Nyní se vysvětlují různé významy substituentů ve sloučenině obecného vzorce I.

R je fenyl nebo heterocyklická skupina představovaná popřípadě substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou kruhovou skupinou obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku nebo síry. Reprezentativními kruhy jsou pyrrol, furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl a podobně. Tyto skupiny jsou popřípadě chráněny chránicími skupinami dobře známými v oblasti penicilinu a cefalosporinu. Tak mezi chránicími skupinami v chráněné aminoskupině jsou výhodné popřípadě substituované aralkylové skupiny se 7 až 20 atomy uhlíku, například benzyl, benzhydryl, trityl, methoxybenzyl, dimethoxybenzyl, nitrobenzyl, methylbenzyl, dimethylbenzyl, popřípadě substituované alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, například trichormethyl, trichlorethyl, trifluormethyl, tetrahydropyranyl, substituovaná fenylthioskupina, substituovaná alkylidenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, substituovaná aralkylidenová skupina se 7 až 14 atomy uhlíku, substituovaná cykloalkylidenová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku, acylová skupina, například popřípadě substituovaná alkanoylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, například formyl, acetyl, chloracetyl, trifluoracetyl, popřípadě substituovaná nižší alkoxykarbonylová skupina se 2 až 12 atomy uhlíku, ve které alkylovou část tvoří methyl, ethyl, propyl, cyklopropylethyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl, trichlorethyl, pyridylmethyl, cyklopentyl, cyklohexyl, chinolylmethyl nebo podobně, popřípadě substituovaná aralkoxykarbonylová skupina s 8 až 15 atomy uhlíku, ve které aralkylovou částí je benzyl, difenylmethyl, nitrobenzyl nebo podobně a dále sukcinyl, ftaloyl, jakož i trialkylsilyl, alkoxydialkylsilyl, trialkylstannyl a podobně.

R se s výhodou volí ze souboru zahrnujícího fenyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, popřípadě chráněný aminoisoxazolyl, thiazolyl a popřípadě chráněný aminothiazolyl. Popřípadě chráněný aminothiazolyl je nejvýhodnější.

R¹ jako halogen je fluor nebo chlor, zvláště chlor. S výhodou R¹ představuje atom vodíku.

Alkylenová část v R² je nižší alkylenová skupina, s výhodou jde o alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, zvláště methylen.

R³ nebo R⁶ jako modifikovaná karboxyskupina je s výhodou skupina vytvářející ester nebo atom alkalického kovu.

Skupiny chránicí karboxyskupinu jsou v oblasti penicilinu a cefalosporinu známé a mohou se zavádět a odstraňovat bez škodlivého účinku na jinou část molekuly. Reprezentantem jsou anorganické soli, například soli tvořené lithiem, sodíkem nebo draslíkem,

alkylestery s 3 až 12 atomy uhlíku, například ethoxymethylester, methoxyethylester, propylester, isopropylester, ethoxyethylester, butylester, isobutylester, terc.-butylester, nebo hexylester, aralkylester se 7 až 15 atomy uhlíku, např. benzylester, methylbenzylester, dimethylbenzylester, methoxybenzylester, ethoxybenzylester, nitrobenzylester, aminobenzyloster, fenethylester, difenylmethylester, tritylester, ftalidylester, fenacylester, di-terc.-butylhydroxybenzylester, aryloster se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylester, tolylester, diisopropylfenylester, xylylester, trichlorfenylester a indanylester.

Výhodné R^3 a R^6 jako skupiny chránící karboxyskupiny jsou vodík, sodík, draslík, terc.-butyl, fenyl, benzyl, halogenbenzyl, methylbenzyl nebo podobně.

Chránící skupina ve sloučeninách podle vynálezu a také její struktura nemají zvláštní význam, pokud skupina dobře slouží k ochraně a tak může být nahrazena široce různorodými ekvivalentními skupinami.

Zvláště výhodné karboxyderiváty jsou látky vhodné z lékařského hlediska, mezi které se zahrnují soli alkalických kovů s farmaceuticky přijatelné estery. Výhodné kovy jsou ty, které tvoří fyziologicky přijatelné ionty. Výhodné jsou lithium, sodík a draslík. Farmakologicky přijatelné estery zahrnují dobře známé alkylestery, substituované v poloze 1, 3 až 12 atomy uhlíku, například alkanoyloxyalkylestery, například acetoxy-methylester, acetoxyethylester, propionyloxyethylester, pivaloyloxy-methylester, pivaloyloxyester, tetrahydrofuranylester, tetrahydropyranylester, alkoxyformyloxyalkylestery se 3 až 8 atomy uhlíku, například ethoxykarbonyloxyethylester, substituované aralkylestery se 7 až 15 atomy uhlíku, například fenacylester a/nebo ftalidylester, substituované arylestery se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylester, xylylester nebo indanylester a 2-alkenylestery, například allylester nebo 2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl-ester.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou takové, kde R je fenyl, thienyl, aminoisoxazolyl, a aminothiazolyl, přičemž aminoskupina může být chráněna benzyloxykarbonylem, methylbenzyloxykarbonylem, terc.-butoxykarbonylem, methoxyethoxymethylem, formylem, chloracetylem, benzylidem, dimethylaminomethylidenem, nebo podobně, R^1 s výhodou znamená vodík, R^2 s výhodou znamená rozvětvený alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, zvláště methylen. Příklady výhodných R^3 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné skupiny zvolené ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, ethyl, terc.-butyl, trichlorethyl, benzyl, methylbenzyl, difenylmethyl, trityl a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyrobit synteticky.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové sloučeniny, které se vyrábějí Wittigovou reakcí.

Způsob podle tohoto vynálezu spočívá v tom, že se oxalát obecného vzorce II



kde

R a R^6 mají význam uvedený výše,

podrobí Wittigově reakci zpracováním a alkylidenfosforanem obecného vzorce III



kde

R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše a

Ar znamená aryl,

v inertním rozpouštědle za teploty 50 až 120 °C a popřípadě se ve vyrobené sloučenině obecného vzorce I esterotvorná skupina odstraní za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 a/nebo R^3 znamenají atom vodíku.

Zahřívání na uvedenou teplotu obvykle trvá 10 minut až 10 hodin.

Příkladem typických rozpouštědel pro reakci jsou uhlovodíky, například pentan, hexan, oktan, benzen, toluen nebo xylén, halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, chloroform, chlorid uhlíčitý, dichlorethan, trichlorethan nebo chlorbenzen, ethery, například diethylether, methylisobutylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, ketony, například aceton, methylethylketon, nebo cyklohexanon, estery, například ethylacetát, isobutylacetát nebo methylbenzoát, nitrované uhlovodíky, například nitromethan nebo nitrobenzen, nitrily, například acetonitril nebo benzonitril, amidy, například formamid, acetamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, sulfoxidy, například dimethylsulfoxid, karboxylové kyseliny, například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, organické báze, například diethylamin, triethylamin, pyridin, pikolin, kolidin nebo chinolin, alkoholy, například methanol, ethanol, propanol, hexanol, oktanol nebo benzylalkohol, nebo voda a jiná průmyslová rozpouštědla a jejich směsi.

Produkty se mohou získat z reakční směsi odstraněním nečistot, například rozpouštědlem, nezreagovaných výchozích materiálů nebo vedlejších produktů obvyklými metodami, například extrakcí, odpařováním, promýváním, zahušňováním, srážením, filtrací nebo sušením a izolací produktu obvyklým zpracováním, například absorpcí, eluováním, destilací, srážením, oddělováním nebo chromatografií, nebo kombinací těchto postupů.

V příkladech "díly" znamenají díly hmotnostní a "ekvivalent" znamená molární ekvivalent výchozího materiálu. Symboly "cis" a "trans" znamenají relativní polohu amidových a karboxylových substituentů připojených k dvojné vazbě bočního řetězce. Fyzikálně chemické konstanty produktů jsou shrnuty v tabulkách, kde IČ uvádí hodnoty v cm^{-1} , NMR analýzy vyjadřují hodnoty δ a J hodnoty ukazují konstanty udávané v Hz. V NMR analýzách směsí geometrických isomerů jsou uváděny dva signály nebo i více.

Obvykle se reakční směs, je-li zapotřebí, po přidání rozpouštědla, například vody, kyseliny nebo dichlormethanu, promývá, suší a odpařuje a produkt se oddělí. Veškeré odpařování se provádějí za sníženého tlaku.

Zkratky mají tento význam:

AOM	acetoxymethyl
BH	difenylmethyl
Bu	butyl
Boc	terc.-butyloxykarbonyl
Bzl	benzyl
Chz	benzyloxykarbonyl

kruh v heterokruhu strukturního vzorce

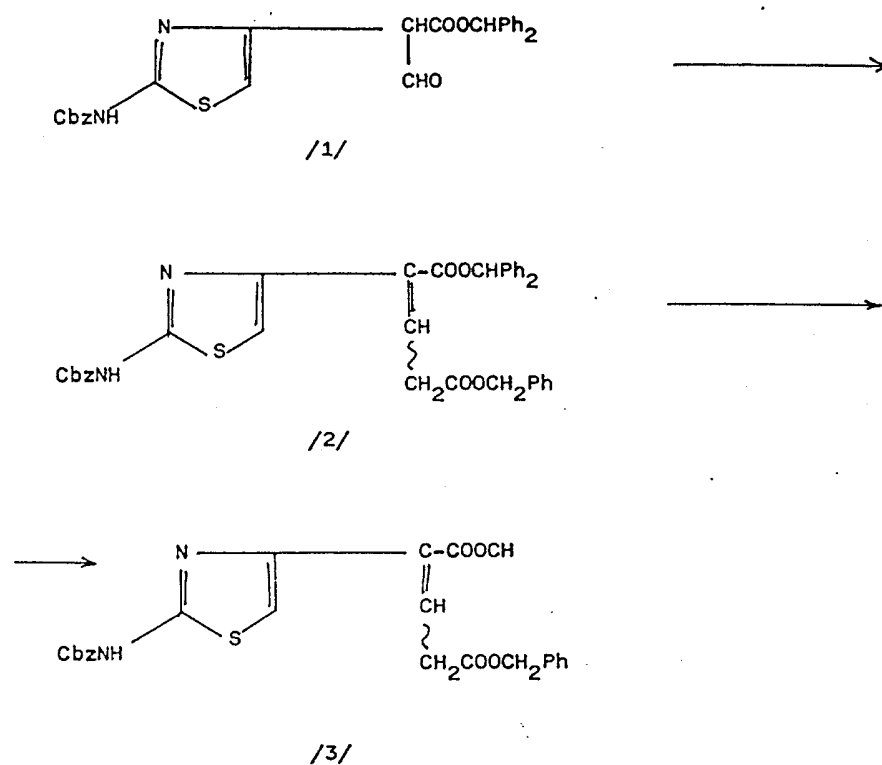
.	aromatický kruh
exo	dvojná vazba v poloze 3,4 polohového isomeru v acylovém bočním řetězci v poloze 7
Me	methyl
MEM	methoxyethoxymethyl
Ph	fenyl
PMB	p-methoxybenzyl

PNB p-nitrobenzyl
POM pivaloyloxymethyl.

Význam dalších zkratek je zřejmý z příkladů.

Příklad 1

Způsob výroby kyseliny 2-(2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové /3/



1. Roztok 1,94 g formylacetátu /1/ a 1,3 ekvivalentu benzyloxykarbonylmethylidentrifenyfosforanu v 8 dílech dioxanu nebo toluenu se míchá 1 nebo 6 hodin za teploty 80 nebo 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se směs odpaří a odparek se čistí chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen-ethylacetát v poměru 9 : 1. Dostane se 2,13 g propendikarboxylátu /2/. Výtěžek činí 87 %. Tuto látku tvoří směs 39 % cis-isomeru a 61 % geometrického trans-isomeru, které se mohou oddělit opakovanou chromatografií.

IČ (CHCl_3/ν) : 3410, 1730 cm^{-1} /trans/,

IČ (CHCl_3/ν) : 3400, 1730 cm^{-1} /cis/.

2. K roztoku 1,16 g tohoto produktu /2/ v 10 dílech dichlormethanu se přidají 2 díly anisolu a 2 díly kyseliny trifluoroctové. Po dvouhodinovém míchání se reakční směs odpaří a odparek se promyje směsí etheru a hexanu, k odstranění matečného louhu. Ve výtěžku 89 % se dostane 0,76 g monobenzylolesteru dikarboxylové kyseliny /3/. Takto získaná směs geometrických isomerů cis a trans v poměru 1 : 3 se může dělit chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen-ethylacetát v poměru 1 : 1.

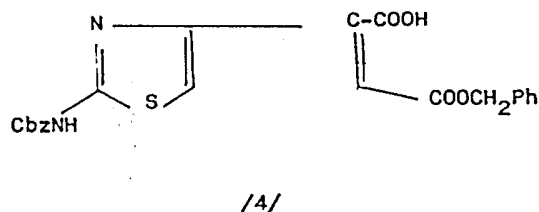
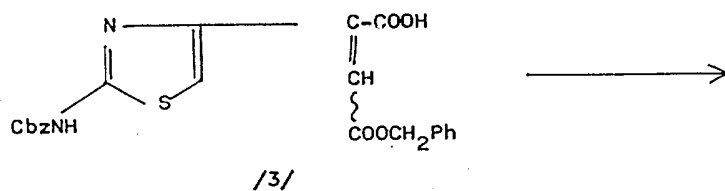
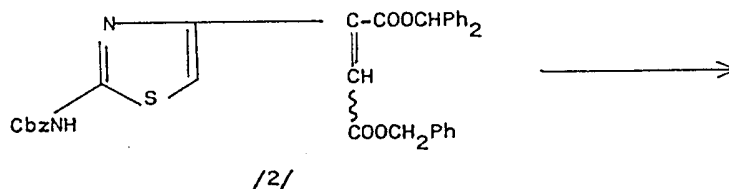
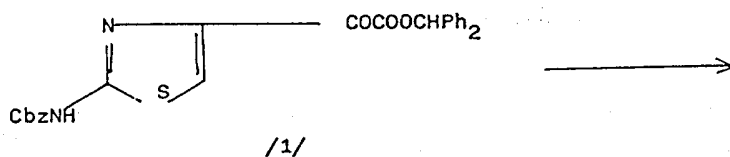
NMR /CDCl₃-CD₃OD/ δ : 3,51 (d, J=7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 11H) (trans),

NMR /CDCl₃-CD₃OD/ δ : 3,73 (d, J=7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 11H) (cis).

Podobným způsobem, jako je zde popsáno se vyrobí diestery kyseliny butenové uvedené v tabulce 1, z odpovídajícího formylacetátu za použití stejných poměrů reakčních složek a rozpouštědel, při stejné teplotě a za stejnou reakční dobu. Je-li zapotřebí, získaný ester se zcela nebo částečně deesterifikuje za použití obvyklého reakčního prostředku, například hydroxidu sodného pro akylestery a Lewisovy kyseliny, jako například halogenidu hlinitého, titaničitého nebo cínčitého, pro terc.-alkylestery nebo aralkylestery. Tak se získají volné kyseliny.

Příklad 2

Způsob výroby kyseliny 2-(2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-3-benzyloxykarbonyl-2-propenové /3/



1. Roztok 6,5 g 2-oxoacetátu /1/ s 1,25 ekvivalentu benzyloxykarbonylmethylidentri-fenylfosforanu v 10 dílech toluenu nebo dioxanu se refluxuje 1 nebo 3 hodiny za teploty 105 nebo 120 °C (teplota lázně). Směs se odpaří a odparek čistí chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen-ethylacetát v poměru 20 : 1. Dostane se 7,9 g diesteru /2/. Výtěžek činí 95 %.

NMR /CDCl₃/ δ : 5,12 (s, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (s, 1H),
7,1-7,5 (m, 21H).

Tento produkt je směsí cis- a trans-isomerů na dvojné vazbě, v poměru nestanoveném přesně.

2. 1,45 g produktu /2/ se rozpustí v 7 dílech dichlormethanu a smíchá s 1 dílem kyseliny trifluoroctové a 1 dílem anisolu. Po sedmihodinovém míchání za teploty 0 °C se směs odpaří a trituruje směsí etheru a hexanu a potom směsí etheru a methanolu. Dostane se 4,46 g trans-isomeru monoesteru /3/ ve výtěžku 83 %.

IČ /nujol/ ν : 17,30, 1710, 1695 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 5,17 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,07,
(s, 1H), 7,2-7,5 (m, 11H) ppm.

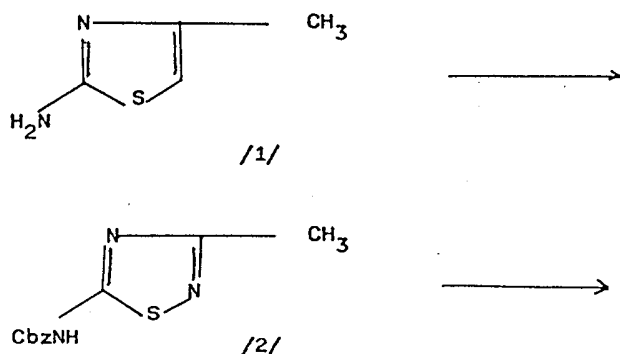
3. 1,14 g tohoto trans-isomeru /3/ se rozpustí v 10 dílech tetrahydrofuranu a smíchá s 1,12 ekvivalentu chloridu fosforečného. Po dvouhodinovém míchání za teploty 0 °C se směs neutralizuje 80 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a míchá za teploty místnosti. Oddělené krystaly se odfiltrují, promyjí ethylacetátem a vodou, suspendují ve vodě, okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahují ethylacetátem. Extrakce se promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi etheru a hexanu a poskytne 0,534 g cis-isomeru monoesteru /4/ o teplotě tání 144 až 146 °C. Výtěžek činí 47 %.

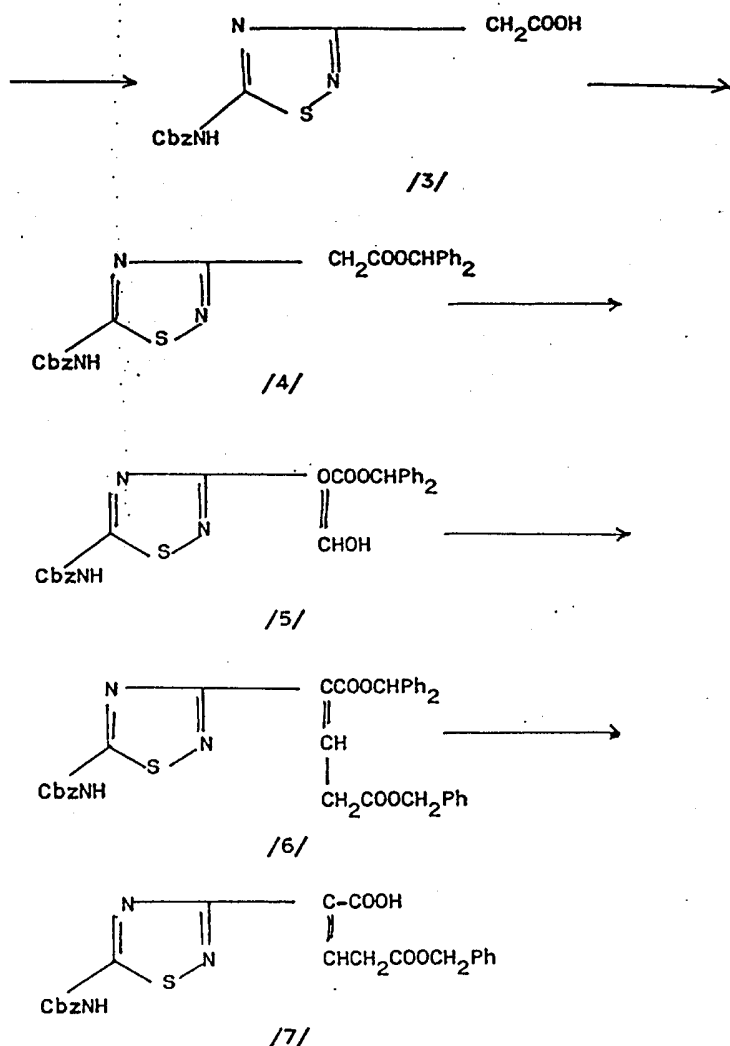
IČ (CHCl₃) ν : 34,10, 1720 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 5,18 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,62
(s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,32 (s, 5H), 7,35
(s, 5H) ppm.

Příklad 3

Způsob výroby kyseliny 2-(5-benzyloxykarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové





1. 6 g aminu /1/ se amiduje 1,2 ekvivalentu benzylchloroformátu se 120 ml dichlormethanu obsahujícího 2,5 ekvivalentů pyridinu za teploty 0 °C po dobu 2 hodin. Získá se 11,2 g karbamátu /2/ o teplotě tání 157 až 158 °C. Výtěžek činí 94,6 %.

2. K roztoku 25,2 ml diisobutylaminu ve 125 ml tetrahydrofuranu ochlazeném na teplotu -30 až -5 °C se přidá 112,3 ml 1,6 N hexanového roztoku n-butyllithia během 21 minut. Poté se míchá 1 hodinu 20 minut za teploty 0 °C a potom se smíchá s 11,2 g roztoku karbamátu /2/ ve 150 ml tetrahydrofuranu za teploty -68 až -64 °C během 1 hodiny a 20 minut. Potom se míchá za stejné teploty další 3 hodiny. Reakce se prudce přeruší přidáním 200 g suchého ledu a postupně se ohřeje až na teplotu -5 °C. Reakční směs se zředí 150 ml vody, promyje ethylacetátem, okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a extrahuje dichlormethanem. Extraktový roztok se promyje vodou, suší, odpaří a zředí etherem. Dostane se 6,33 g derivátu kyseliny octové /3/ o teplotě tání 172 až 173 °C.

3. K roztoku 7 g derivátu kyseliny octové /3/ ve 200 ml methanolu se přidává difenyl-diazomethan za teploty místnosti, dokud se dá zjistit derivát kyseliny octové /3/. Směs se odpaří, aby se získalo 8,5 g esteru /4/ o teplotě tání 144 až 146 °C.

4. K roztoku 4,1 g esteru /4/ a 3,03 g didenylmethylfermiátu ve 41 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu 0 °C se přidá 1,1 g 60% hydridu sodíku. Poté se provádí míchání po dobu 2 hodin 20 minut za teploty 60 °C, směs se zředí vodou, okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, suší a odpaří. Získá se 2,76 g aldehydu /5/ ve výtěžku 63,5 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3140, 1720, 1610, 1540, 1280, 1080 cm^{-1} .

5. Roztok 781 mg aldehydu /5/ a 985 mg benzyloxykarbonylmethylidenfosforanu v 17 ml dioxanu se zahřívá pod zpětným chladičem 3 hodiny. Směs se odpaří a získá se 631 mg akrylátu /6/. Výtěžek činí 63,5 %: produkt je tvořen směsí cis- a trans-isomeru v poměru 4 : 6.

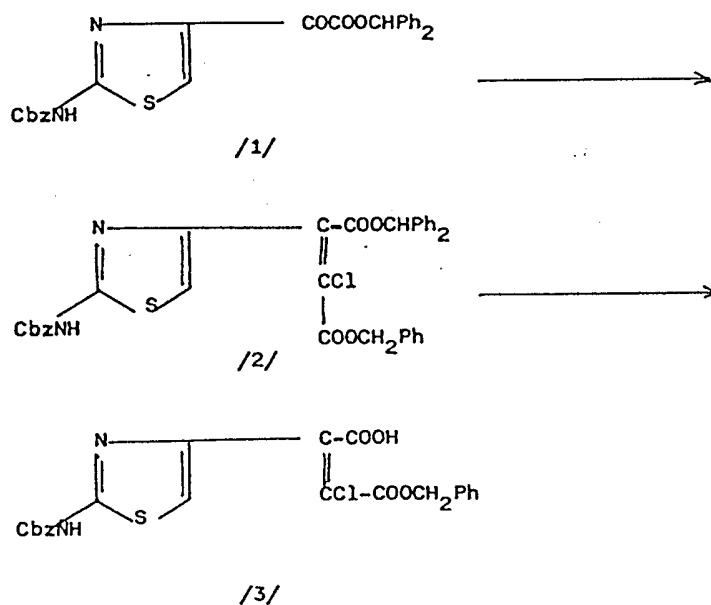
IČ (CHCl_3) ν : 3150, 1730, 1545, 1280 cm^{-1} .

6. K roztoku 309 mg akrylátu /6/ ve 4,5 ml dichlormethanu se přidá 0,3 ml anisolu a 0,6 ml kyseliny trichloroctové. Po jednohodinovém míchání za teploty místnosti se směs zředí hexanem, aby se dostal poloester /7/ o hmotnosti 171 mg. Výtěžek činí 75,7 %. Produkt tvoří směs isomeru cis a trans v poměru 1 : 6,45.

IČ (CHCl_3) ν : 1730, 1621, 1540, 1280 cm^{-1} .

Příklad 4

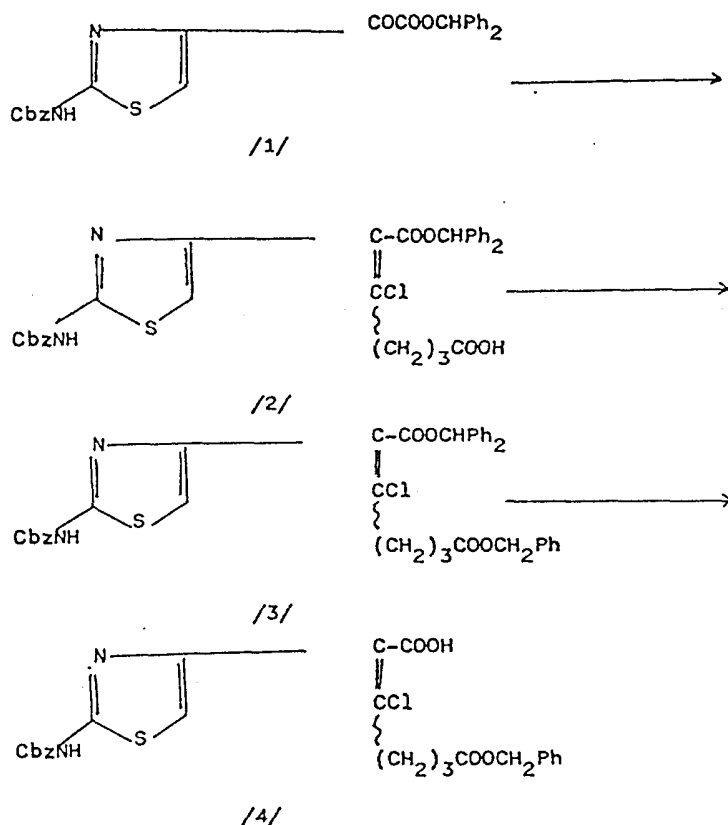
Způsob výroby kyseliny 2-(2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-3-chlor-3-benzyloxykarbonyl-2-propenové



1. Roztok 472 mg ketonu /1/ a 467 mg benzyloxykarbonylchlormethyltrifenyfosforanu v 5 ml benzenu se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 30 minut a odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi etheru a pentanu a získá se 393 mg chlorethylenu /2/. Výtěžek činí 61 %. U tohoto produktu se nepodařilo stanovit žádnou konstantu, avšak kondenzací s cefemaminem se dostane cefalosporin poskytující uspokojivou analýzu.
2. Roztok 270 mg chlorethylenu /2/ ve směsi 2 dílů anisolu a 1 dílu kyseliny trifluorooctové se nechá stát 15 minut a odpaří na 190 mg poloesteru /3/. Výtěžek činí 95 %.

Příklad 5

Způsob výroby kyseliny 2-(2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-3-chlor-6-benzyloxykarbonyl-2-hexenové



1. K suspenzi 887 mg (4-karboxybutyl)-trifenyfosfoniumbromidu ve 3,5 ml tetrahydrofuranu se přidá 4,2 ml 1M roztoku lithium-bis(trimethylsilyl)amidu. Po patnáctiminutovém míchání za teploty místnosti se tento roztok přikape k suspenzi 605 mg jodbenzendichloridu v tetrahydrofuranu za teploty -78 °C. Po desetiminutovém míchání za této teploty se ke směsi přidá 2,2 ml lithium-bis(trimethylsilyl)amidu. K tomuto roztoku se přidá roztok 378 mg ketoesteru /1/ ve 2 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá za teploty -78 °C po dobu 10 minut a při teplotě místnosti 1 hodinu, zředí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a odpaří. Odparek se čistí na silikagelu

chromatograficky při eluování směsí dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1: 1. Získá se 250 mg vinylkarboxylové kyseliny /2/.

IČ (CHCl_3) $\tilde{\nu}$: 1715, 1540 cm^{-1} .

2. Esterifikace 353 mg kyseliny vinylkarboxylové /2/ oxalylchloridem a benzylalkoholem v pyridinu se provádí obvyklým způsobem. Získá se 305 mg vinylesteru /3/.

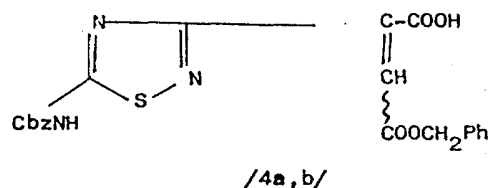
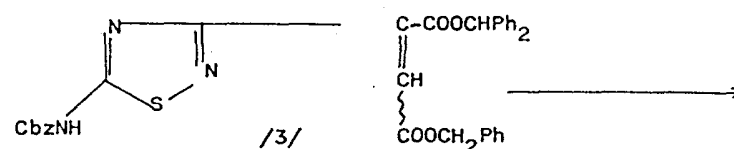
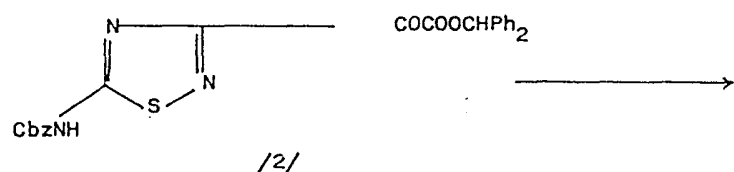
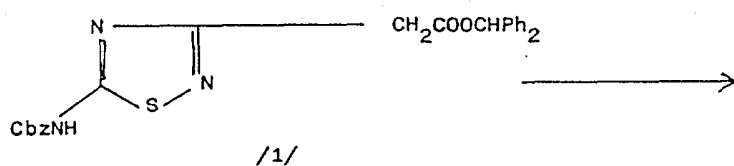
NMR (CDCl_3) δ : 1,85 - 3,00 (m, 6H), 5,07 (s, 2H),
5,25 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,05 (s, 1H),
7,10 - 7,55 (m, 20H), ppm.

3. Směs 275 mg vinylesteru /3/, 05 ml kyseliny trifluoroctové a 1 ml anisolu se míchá 15 minut za teploty místnosti. Dostane se 95 mg poloesteru /4/.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1,80 - 3,00 (m, 6H), 5,09
(s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,05 - 8,00 (m, 10H) ppm.

Příklad 6

Způsob výroby kyseliny 2-(5-benzyloxykarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-3-benzyloxykarbonyl-2-propenové



1. K roztoku 1,012 g esteru /1/ v 10 ml dioxanu se přidá 0,66 g oxidu selenčitého. Po dvouhodinovém míchání za teploty místnosti se směs filtruje a filtrát odpaří. Odparek se rozpustí v etheru a čistí chromatograficky na silikagelu za eluování směsí hexanu a acetonu v poměru 3 : 2. Získá se 1,025 g ketoesteru /2/ ve výtěžku 38,3 %.

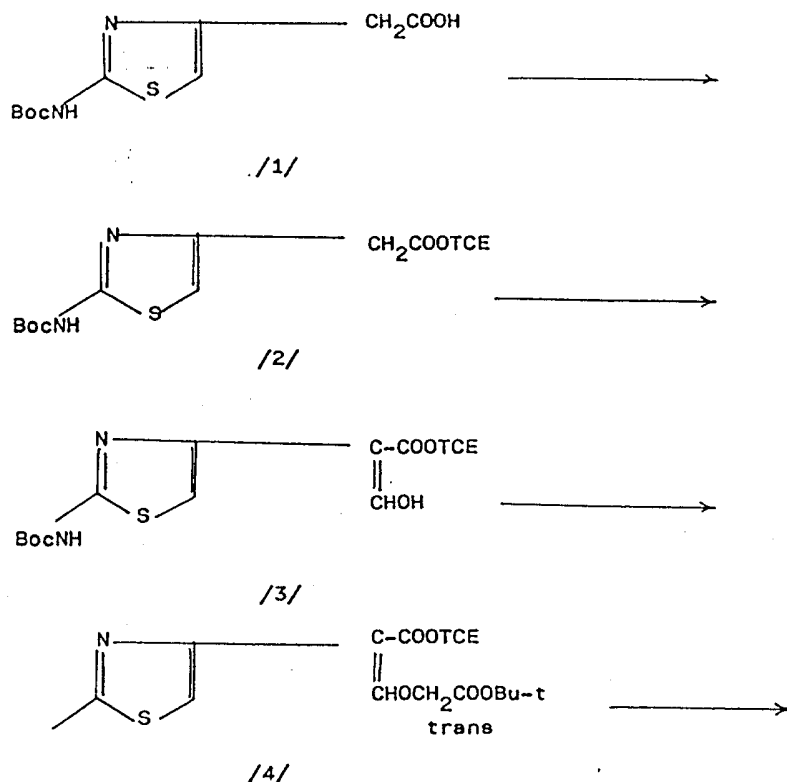
IR (nujol) γ : 3380, 1720, 1240, 1085 cm^{-1} .

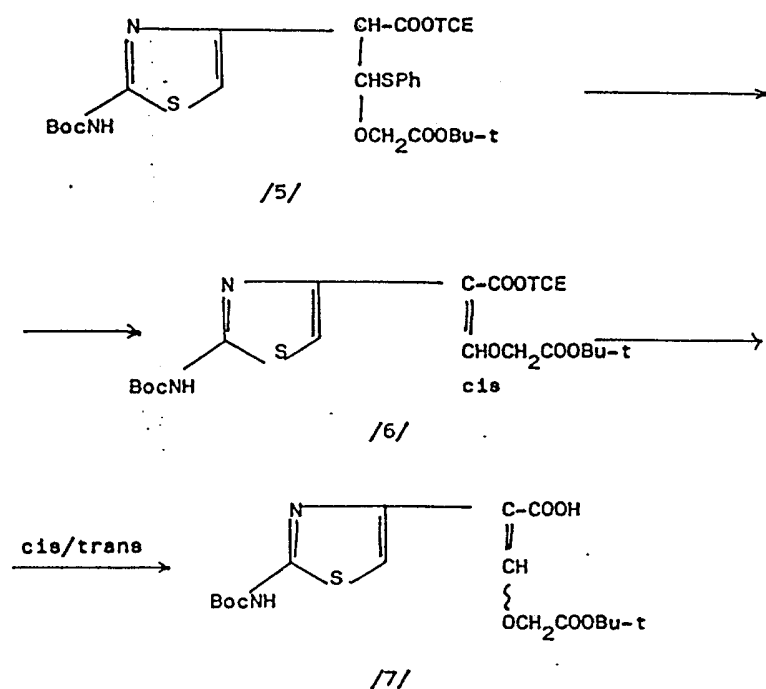
2. Roztok 1,025 g ketoesteru /2/ a 1,06 g benzylesteru kyseliny trifenyfosforanilidenoctové ve 20 ml dioxanu se míchá za teploty 100 °C po dobu 2 hodin a odpaří. Odparek se čistí na silikagelu chromatograficky za eluování směsí acetonu a hexanu v poměru 3 : 1 až 3 : 2. Získá se 1,24 g diesteru /3/ ve výtěžku 93 %. Teplota tání činí 173 až 174 °C.

3. K roztoku 348 mg diesteru /3/ ve 4,7 ml dichlormethanu se přidá 0,35 ml anisolu a 0,76 ml kyseliny trifluoroctové. Po jednohodinovém míchání za teploty místnosti se směs odpaří a promyje etherem. Získá se 147 mg cis-monoesteru /4a/. Výtěžek činí 58,3 %, teplota tání: 201 až 202 °C. Promývací kapalina se odpaří, promyje hexanem a krystaluje ze směsi etheru a hexanu. Dostane se 98 mg trans-monoesteru /4b/ o teplotě tání 155 až 156 °C. Výtěžek činí 38,9 %.

Příklad 7

Způsob výroby kyseliny 2-(2-terc.-butoxykarbonylaminothiazol-4-yl)-3-terc.-butoxykarbonylmethoxy-2-propenové





1. K suspenzi 11 g derivátu kyseliny octové /1/ ve 120 ml dichlormethanu se přidá 90 ml triethylaminu. Směs se ochladí na teplotu -78°C , míchá s 4,87 ml 2,2,2-trichlor-ethyl[chlorformiátu] a 43 mg N,N-dimethylaminopyridinu za teploty 0°C po dobu 10 minut a za teploty místnosti 2 hodiny, zředí ethylacetátem, promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se čistí na 10% vodném silikagelu chromatograficky za použití směsi benzenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 k eluování. Získá se 9,10 g trichlorethylesteru /2/. Výtěžek činí 66 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3400, 1760, 1720, 1150 cm^{-1} .

2. K suspenzi 2,88 g hydridu sodíku v 80 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 9,10 g trichlorethylesteru /2/ a 6,21 g 2,2,2-trichlorethylformiátu v 34 ml tetrahydrofuranu. Po míchání za teploty místnosti se směs zředí ethylacetátem, okyselí 5,3 ml kyseliny octové, promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se krystaluje z petroletheru. Získá se 4,49 g formylesteru /3/ ve výtěžku 46 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3420, 1735, 1620 cm^{-1} .

3. K ledově chladnému roztoku 4,49 g formylesteru /3/ ve 40 ml N,N-dimethylformidu se přidá 426 mg 60% hydridu sodíku. Směs se míchá dokud neustane vývoj plynu, smíchá s 3,15 g terc.-butylbromacetátu, udržuje za teploty místnosti přes noc, zředí ethylacetátem, promyje roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a čistí na silikagelu chromatograficky za eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 až 2 : 1. Získá se 3,03 g diesteru /4/ ve výtěžku 53 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3400, 1723, 1630, 1150, 1120 cm^{-1} .

4. K roztoku 3,03 g diesteru /4/ ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,70 ml thiofenolu a 0,79 ml triethylaminu. Směs se míchá za teploty místnosti 3,5 hodiny, odpaří a

čistí chromatograficky na silikagelu při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 až 8 : 2. Získá se 3,36 g fenylthiopropionátu /5/ ve výtěžku 92 %.

Produktem je směs dvou geometrických isomerů v poměru 7 : 3.

IČ (CHCl_3) ν : 3400, 1750, 1725, 1155, 1120 cm^{-1} .

5. K roztoku 3,15 g fenylthiopropionátu v 35 ml dichlormethanu ochlazeném na teplotu -40°C se přidá 1,07 g 80% kyseliny m-chlorperbenzoové. Směs se míchá za teploty -40°C po dobu 10 minut a za teploty místnosti 10 minut, zředí ethylacetátem, smíchá s 2% vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného a míchá za teploty místnosti 5 minut. Organická vrstva se oddělí, promyje 5 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří, rozpustí ve 150 ml benzenu a vaří pod zpětným chladičem 15 minut. Směs se promyje 5 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a čistí na silikagelu za eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 až 1 : 1. Získá se 1,13 g dieteru /6/. Výtěžek činí 45 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3420, 1730, 1620, 1540, 1153, 1140 cm^{-1} .

6. K roztoku 0,80 g diesteru /6/ v 8 ml kyseliny octové se přidají 2,0 g zinkového prachu. Po jednohodinovém míchání za teploty místnosti se směs zředí dichlormethanem, smíchá s 2N kyselinou chlorovodíkovou, míchá 10 minut za teploty místnosti, filtruje k odstranění pevného podílu a organická vrstva se vyjme. Tato vrstva se promyje vodou, suší a odpaří. Získá se 605 mg cis-isomeru monoesteru /7/. Výtěžek činí 100 %.

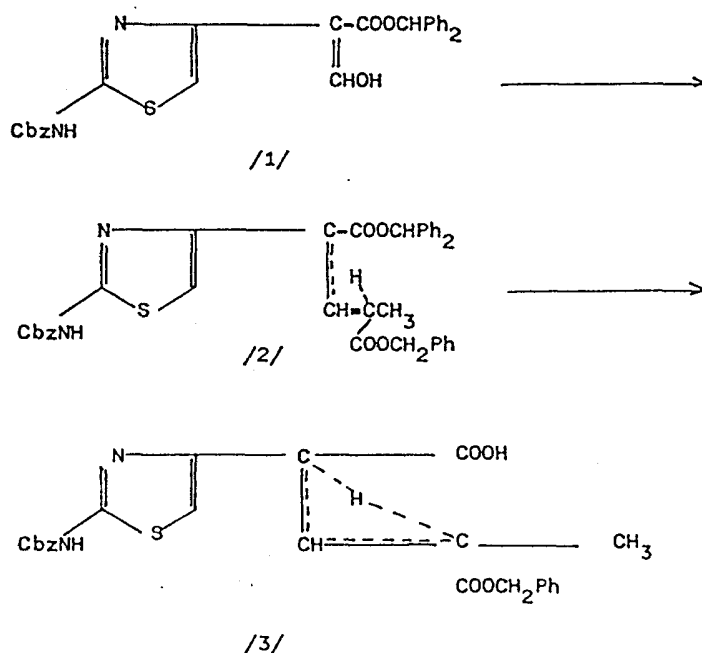
IČ (CHCl_3) ν : 3400, 3550 - 2500, 1725, 1620, 1150 cm^{-1} .

Z matečného louhu se dostane 750 mg trans-isomeru /7/. Výtěžek činí 30 %.

IČ (KBr) ν : 3420, 1742, 1710, 1610, 1130 cm^{-1} .

Příklad 8

Způsob výroby kyseliny 2-/2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl/-4-benzyloxykarbonylpentenové



1. Roztok 1,46 g hydroxymethylenu a 2,5 g benzyloxykarbonylethylidentrifenyfosforanu ve 20 ml toluenu se míchá za teploty 80 °C po dobu 19 hodin a za teploty 110 °C po dobu 4 hodin a potom se odpaří. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen-ethylacetát v poměru 2 : 1. Ve výtěžku 43 % se získá 0,808 g diesteru /2/ ($\Delta^{2(3)}/\Delta^{3(4)} = 1 : 1$).

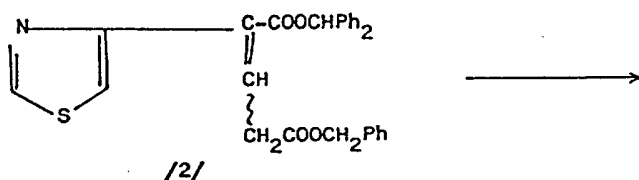
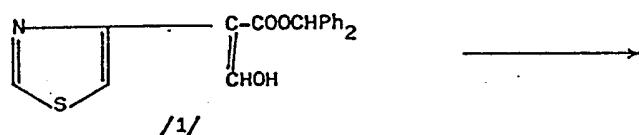
NMR (CDCl_3) γ : 1,15 (d, J=7 Hz, 1,5 H), 1,71 (s, 1,5 H), 4,90 (d, J=9 Hz, 0,5H) ppm.

2. K roztoku diesteru /2/ ve 20 ml dichlormethanu se přidají 3 ml anisolu a 3 ml kyseliny trifluoroctové. Po tříhodinovém míchání za teploty místnosti se směs odpaří a trituruje směsí hexanu a etheru, čímž se ve výtěžku 85 % získá 508 mg monoesteru /3/ ($\Delta^{2(3)}/\Delta^{3(4)} = 1 : 1$).

IČ (CHCl_3) γ : 3400, 1725 cm^{-1} .

Příklad 9

Způsob výroby kyseliny 2-(thiazol-4-yl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové



1. K roztoku 11,5 g formylesteru /1/ ve 220 ml benzenu se přidá 19,5 g benzyloxykarbonylmethylidenfosforanu. Vše se vaří za teploty 85 °C pod zpětným chladičem, směs se odpaří na polovinu až třetinu objemu a čistí chromatograficky na silikagelu při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 30 : 1. Ve výtěžku 97 % se získá diester /2/, který je směsí geometrických isomerů cis a trans v poměru 1 : 1.

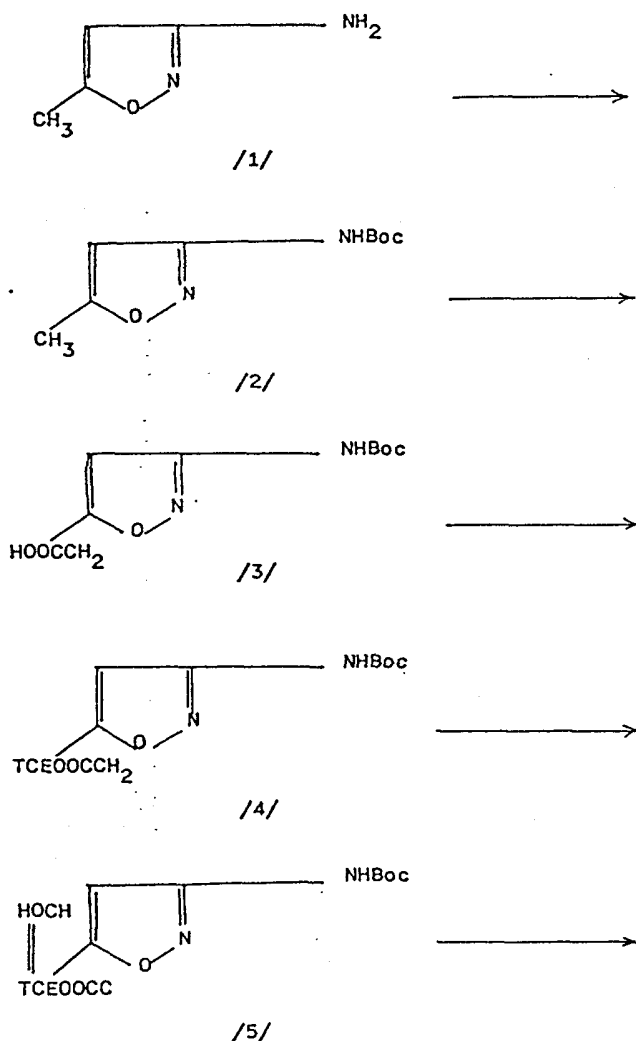
IČ (CHCl_3) γ : 1720 cm^{-1} .

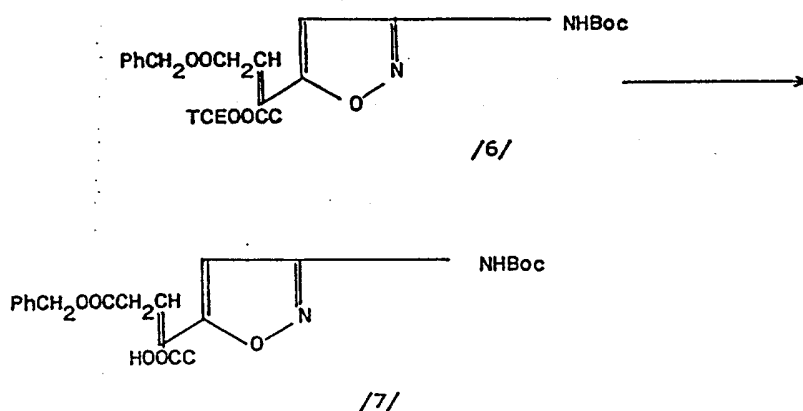
2. K roztoku 15,0 g diesteru /2/ ve 150 ml dichlormethanu se přidá 32 ml kyseliny trifluoroctové za teploty 0 °C. Vše se míchá za teploty místnosti 1,5 hodiny a směs se odpaří. Odparek se míchá v hexanu, zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Extrakt se okyslí 10% kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 až 4 a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se suší, odpaří a trituruje směsí etheru a hexanu v poměru 1 : 1. Ve výtěžku 55 % se získá monoester /3/. Tento produkt tvoří směs geometrických isomerů cis a trans v poměru 1 : 1.

NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 3,53, 3,76 (d, $J=8$ Hz, 2H), 5,13, 5,15 (2 x s, 2H), 7,23, 7,38 (2 x t, $J=8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,57, 7,61 (d, $J=?$ Hz, 1H), 8,79, 8,82 (d, $J=2$ Hz, 1H) ppm.

Příklad 10

Způsob výroby kyseliny 2-(3-terc.-butoxykarbonylamino-5-isoxazolyl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové





1. Roztok 56 g 3-amino-5-methylisoxazolu /1/ v di-terc.-butylpyrokarbonátu se míchá za teploty 105 až 110 °C po dobu 17 hodin. Směs se odpaří a zředí etherem a vodou. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší a odpaří. Odparek se promyje petroletherem a dostane se 75 g terc.-butylkarbonylaminu /2/ o teplotě tání 108 až 109 °C.

2. K roztoku 23,4 ml diisopropylaminu v 90 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu -20 °C a udržovanému pod dusíkovou atmosférou se přidá 125 ml 1,6 N hexanového roztoku n-butyllithia. Po patnáctiminutovém míchání se směs ochladí na teplotu -78 °C a během 2 minut smíchá s 8,3 g roztoku terc.-butoxykarbonylaminu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Vše se míchá 1 hodinu a reakce prudce přeruší 20 g suchého ledu. Směs se odpaří, odparek se rozpustí ve vodě, promyje etherem, okyselí kyselinou chlorovodíkovou za chlazení ledem a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se promyje etherem a dostane se 4,35 g derivátu kyseliny octové /3/ o teplotě tání 173 až 174 °C (za rozkladu).

3. K roztoku derivátu kyseliny octové /3/ ve 200 ml dichlormethanu se přidá 8,63 ml triethylaminu za teploty 0 °C. Roztok se ochladí na teplotu -78 °C a smíchá s 13,1 g trichlorethyl [chloroformiátu] a 0,76 g 4-dimethylaminopyridinu a míchá 13 minut. Směs se ohřeje na teplotu místnosti, ponechá přes noc, odpaří, zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje a zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 3 : 1. Získá se 19 g trichlorethylesteru /4/ o teplotě tání 146 až 147 °C.

4. K suspenzi 6,72 g 60% hydridu sodíku ve 220 ml tetrahydrofuranu se za teploty -30 až -10 °C přidá roztok trichlorethylesteru /4/ a 14,4 ml trichlorethyl [formiátu] ve 100 ml tetrahydrofuranu během 40 minut. Vše se 1,5 hodiny míchá a směs se vylije na ledově chladnou kyselinu chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří, promyje petroletherem a dostane se 17,45 g hydroxymethylidenové sloučeniny /5/ o teplotě tání vyšší než 210 °C.

5. Roztok 8,06 g hydroxymethylidenové sloučeniny /3/ v 11,1 g benzyloxykarbonylmethylidentrifenylfosforanu ve 350 ml dioxanu se míchá za teploty 55 °C po dobu 9 hodin. Směs se odpaří, rozpustí ve vodě a ethylacetátu, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a čistí chromatograficky na silikagelu při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 1 : 0 až 15 : 1. Získá se 6,35 g diesteru /6/.
IČ (CHCl₃)^v : 3410, 2950, 1735, 1607, 1585 cm⁻¹.

6. K roztoku 1,85 g diesteru /6/ ve 20 ml dichlormethanu se přidá 5 g zinku a 20 ml kyseliny octové za teploty 0 °C. Po čtyřicetiminutovém míchání se směs vylíje do dichlormethanu a zředěné kyseliny chlorovodíkové, filtruje k odstranění pevného podílu a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a čistí na silikagelu chromatograficky při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 3 : 1. Získá se 0,25 g monokarboxylové kyseliny /7/.

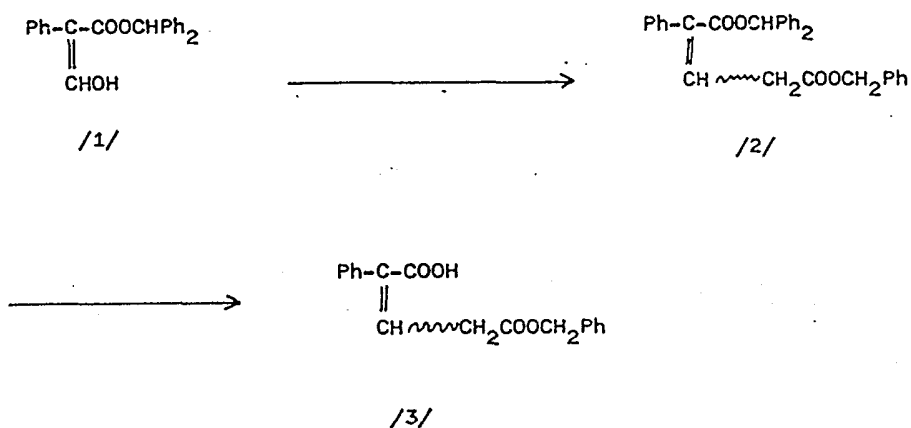
IČ (KBr) ν : 3400, 3250, 2960, 1736, 1619 cm^{-1} .

Produkty /6/ a /7/ jsou čisté isomery.

Třebaže se nedá uvést s jistotou, jde pravděpodobně o trans-isomery.

Příklad 11

Způsob výroby kyseliny 2-fenyl-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové



1. K roztoku 1,94 g difenylmethylesteru kyseliny 2-formylfenyloctové ve 20 ml dioxanu se za teploty místnosti přidá 3,16 g benzyloxykarbonylmethylidientrifenyfosforanu. Po padesátiminutovém míchání za teploty 60 až 65 °C se směs zahustí a čistí na silikagelu chromatograficky při eluování dichlormethanem. Ve výtěžku 61 % se dostane 1,81 g diesteru /2/.

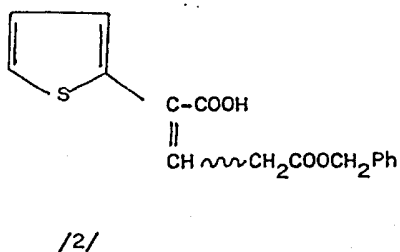
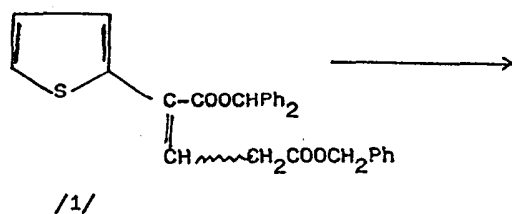
NMR (CDCl_3) δ : 3,18, 3,58 (2 x d, J = 8Hz, 2H), 5,12, 5,24 (2 x s, 2H), 6,93 (s, 1H) ppm.

2. K roztoku 1,79 g diesteru /2/ ve 40 ml dichlormethanu se přidá 4 ml anisolu a 4 ml kyseliny trifluorooctové za teploty 0 °C. Vše se 2,5 hodiny míchá a směs se odpaří a trituruje hexanem. Ve výtěžku 73 % se dostane 0,84 g monoesteru /3/. Tento produkt je tvořen směsí geometrických isomerů cis a trans v poměru 17 : 83.

IČ (CHCl_3) ν : 1730, 1690 cm^{-1} .

Příklad 12

Způsob výroby kyseliny 2-(2-thienyl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové



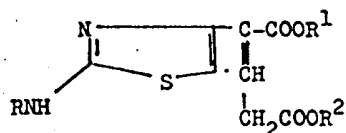
3,3 g diesteru /1/ vyrobeného stejným způsobem jako v příkladu 11 se rozpustí v 60 ml dichlormethanu a smíchá se 7 ml anisolu a 7 ml kyseliny trifluoroctové za teploty místnosti. Vše se míchá 2,5 hodiny, odpaří a trituruje hexanem. Výsledná pevná látka se čistí za použití směsi hexan - ether. Ve výtěžku 56 % se dostane 1,19 g monoesteru /2/.

Diester /1/: IČ (CHCl_3) ν : 1730 přehyb, 1722, 1165 cm^{-1} .

Monoester /2/: IČ (CHCl_3) ν : 1730, 1695 cm^{-1} .

Tabulka 1

Kyseliny s bočním řetězcem a jejich deriváty obecného vzorce



Čís.	R	R ¹	R ²	IČ /nujol/ν:cm ⁻¹	NMR δ: ppm
1	Boc /cis/	H	H	3120, 1700, 1675 t.t. 153 až 154 °C /rozklad/	1,50 /s, 9H/, 3,45 /d, J=7,5 Hz/, 7,00 /t, J=7,5 Hz, 1H/ 7,13 /s, 1H/, 7,13 /s, 1H/ / CD ₃ SOCD ₃ /
2	Boc /trans/	H	H	3150, 1700, 1630 1600, t.t. 165 až 167 °C /rozklad/	1,49 /s, 9H/, 3,41 /d, J=7,5 Hz, 2H/, 6,89 /t, J=7,5 Hz, 1H/, 7,08 /s, 1H/ / CD ₃ SOCD ₃ /
3	Chz	H	H	3200, 1738, 1715 1690, t.t. 169 až 172 °C /rozklad/	3,44, 3,50 /2xd, J=8 Hz, 2H/, 5,25 /s, 2H/, 7,07, 7,35 /2xt, J=8 Hz, 1H/, 7,12 /s, 1H/, 7,38 /široký, 5H/ / CDCl ₃ -CD ₃ OD /
4	HCO	H	H	3400, 1718, 1690, 1630, 1550, t.t. 168 °C /rozklad/	3,45, 3,63 /2xd, J=7,5 Hz, 2H/, 7,14, 7,32 /2xt, J=7,5 Hz, 1H/, 7,23, 7,25 /2xs, 1H/, 8,51 /s, 1H/ / CDCl ₃ -CD ₃ OD /
5	ClCH ₂ CO	H	H	3100, 1720, 1685 1620, t.t. 153 až 155 °C /rozklad/	3,45 /d, J=8 Hz, 2H/, 4,37 /s, 2H/, 6,97, 7,05 /2xt, J=8 Hz, 1H/, 7,23, 7,27 /2xs, 1H/ / CD ₃ SOCD ₃ /
6	Boc	H	Bzl	3160, 1740, 1724 1700, 1678, 1255 1168	3,95 /d, J=7,5 Hz, 2H/, 5,50 /s, 2H/, 7,26 /t, J=7,5 Hz, 1H/, 7,30 /široký 1H/, 7,49 /s, 1H/, 7,75 /s, 5H/, 1186 /široký, 1H/ / CD ₃ SOCD ₃ /
7	HCO /2 cis: 1 trans/	H -Bu	terc.- -Bu	3150, 3100, 1720 1690, 1635, t.t. 185 až 188 °C	1,40 /s, 9H/, 3,43 /d, J=7 Hz, 2H/, 6,89, 7,00 /2xt, J=7 Hz, 1H/, 7,20, 7,26 /2xs, 1H/, 8,48 /s, 1H/ / CD ₃ SOCD ₃ /
8	HCO	H	Bzl	1735, 1680, 1620 t.t. 153 až 155 °C /rozklad/	3,69 /d, J=7 Hz, 2H/, 5,12 /s, 2H/, 7,17 /t, J=7 Hz, 1H/, 7,21 /s, 1H/, 7,32, /s, 5H/, 8,46 /s, 1H/ / CD ₃ SOCD ₃ /

Tabulka 1 - pokračování

Čís.	R	R ¹	R ²	IČ /nujol/ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm
9	ClCH ₂ CO	H	Me	nestanoveno	3,39, /d, J=7,5 Hz, 2H/, 3,70 /s, 3H/, 4,24 /s, 2H/, 7,11 /s, 1H/, 7,23 /t, J=7,5 Hz, 1H/, 9,37 /široký, 2H/ [CDCl ₃]
10	ClCH ₂ CO	H	Bzl	1726, 1685, 1160 t.t. 155 °C /rozklad/	3,95, 4,01 /2xd, J=7,5 Hz, 2H/, 4,71 /s, 2H/, 5,45, 5,47 /2xs, 2H/, 7,28, 7,40 /2xt, J= 7,5 Hz, 1H/, 7,58, 7,65 /2xs, 1H/, 7,70 /s, 5H/, 12,9 /široký, 1H/ [CD ₃ SOCD ₃]
11	Chz	H	Me	3400 až 2300, 1740	3,58 až 3,73 /m, 2H/, 3,63 /s, 3H/, 5,27 /s, 2H/, 7,03 až 7,46 /m, 7H/ [CD ₃ SOCD ₃]
12	Chz	H	terc.- -Bu	3160 až 2200, 1720, 1680, 1635 t.t. 169 až 171 °C	1,42 /s, 9H/, 3,53 /d, J=7 Hz, 2H/, 5,29 /s, 1H/, 7,27 /t, J=7Hz, 1H/, 7,35 /s, 1H/, 7,30 až 7,50 /m, 5H/ [CD ₃ CODC ₃]
13	Chz	H	terc.- -Bu	nestanoveno	1,44 /s, 9H/, 3,53 /d, J=7 Hz, 2H/, 5,27 /s, 2H/, 7,13 /t, J=7 Hz, 1H/, 7,24 /s, 1H/, 7,30 až 7,47 /m, 5H/ [CDCl ₃]
14	Chz /2 cis: 1 trans/	H	Me- Bzl	3150 až 2050, 1720 1670, 1620, 1570 t.t. 160 až 163 °C	2,33 /s, 3H/, 2,53, 2,70 /2xd, J=8 Hz, 2H/, 5,11 /s, 2H/, 5,26 /s, 2H/, 6,99 až 7,40 /m, 10H/, [CDCl ₃ - CD ₃ CO]
15	Chz /2 cis: 3 trans/	H	Bzl	1725, 1675, 1620 1575, t.t. 164 až 166 °C	3,51, 3,73 /2xd, J=7 Hz, 2H/, 5,13 /s, 2H/, 5,26 /s, 2H/, 7,06, 7,10 /2xs, 1H/, 7,0 až 7,5 /m, 11H/ [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
16	H /HCl-sůl/	Me	H	3330 až 2450, 1720 1680, 1630	3,39 /d, J=7 Hz, 2H, 3,73 /s, 3H/, 6,88 /s, 1H/, 7,25 /t, J=7 Hz, 1H/ [CD ₃ SOCD ₃]
17	Chz	H	PMB	1720, 1575, 1515 t.t. 145 až 148 °C	3,80 /d, J=8 Hz, 2H/, 3,90 /s, 3H/, 5,20 /s, 2H/, 5,33 /s, 2H/, 7,00 /s, 1H/, 6,85 až 7,60 /m, 10H/ [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
18	H /HCl-sůl/	Me	Me	3200, 1720, 1625 1605 [CHCl ₃]	3,44 /d, J=7 Hz, 2H/, 3,75 /s, 3H/, 3,85, 3,88 /2xs, 3H/, 6,70, 6,75 /2xs, 1H/, 6,97, 7,43 /2xt, J= 7 Hz, 1H/ [CDCl ₃ -CD ₃ OD]

Tabulka 1 - pokračování

Čís.	R	R ¹	R ²	IČ /nujol/ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm
19	Boc /trans/	Me	Me	3415, 1720, 1541 1155 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$	1,52 /s, 9H/, 3,54 /d, J=6,50 Hz, 2H/, 3,64 /s, 3H/, 3,76 /s, 3H/, 7,11 /s, 1H/, 7,18 /t, J=6,5 Hz, 1H/, 9,12 /široký, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
20	Boc /cis/	Me	Me	3410, 1720, 1541, 1150 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$	1,51 /s, 9H/, 3,54 /d, J=6,5 Hz, 2H/, 3,69 /s, 3H/, 3,83 /s, 3H/, 7,03 /s, 1H/, 7,08 /t, J=6,5 Hz, 1H/, 9,12 /široký, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
21	Chz	Me	Me	3390, 1720, 1540 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$	3,41, 3,48 /2cd, J=8 Hz, 2H/, 3,65, 3,73; 3,69, 3,83 /4xs, 6H/, 5,24 /s, 2H/, 7,00 až 7,37 /m, 7H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
22	Chz	Et	Et	3395, 1720 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$	1,19, 1,20, 1,22, 1,30 /4xt, J=8Hz, 6H/, 3,34, 3,42 /2xd, J=8 Hz, 2H/, 4,08, 4,12, 4,15, 4,24 /4xq, J=8 Hz, 4H/, 5,21, 5,22, 5,24 /3xs, 2H/, 7,03, 7,13 /2xt, J=8 Hz, 1H/, 7,03 /s, 1H/, 7,31 /s, 5H/, 10,15 /široký, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
23	Chz	Bzl	Bzl	3400, 1725 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$	3,31, 3,42 /2xd, J=7 Hz, 2H/, 5,01, 5,03, 5,11, 5,17 /4xs, 6H/, 6,96 až 7,30 /m, 17H/, 10,19 /široký, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
24	Chz	PNB	Bzl	nestanoveno	3,40 /d, J=7 Hz, 2 H/, 3,75 /s, 3H/, 5,10 /s, 2H/, 5,15 /s, 2H/, 5,20 /s, 2H/, 6,8 až 7,4 /m, 16 H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
25	Chz	BH	Bzl	3490, 1725 $\angle$ CDCl ₃ $\angle$	3,34, 3,40 /2xd, J=7 Hz, 2H/, 5,02, 5,05, 5,09, 5,17 /4xs, 4H/, 6,8 až 7,4 /m, 23H/, 9,90 /široký, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
26	HCO /trans/	Me	Me	3380, 3140, 1722, 1705, 1695 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$ t.t. 100 °C	3,46 /d, J=7,5 Hz, 2H/, 3,66 /s, 3H/, 3,78 /s, 3H/, 7,05 /s, 1H/, 7,24 /t, J=7,5 Hz, 1H/, 8,49 /s, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
27	HCO /cis/	Me	Me	3390, 3150, 1715 1700, 1535 / CHCl ₃ /	3,56 /d, J=7,0 Hz, 2H/, 3,73 /s, 3H/, 3,84 /s, 3H/, 7,02 /t, J=7 Hz, 1H/, 7,12 /s, 1H/, 8,55 /s, 1H/, $\angle$ CDCl ₃ $\angle$
28	HCO /cis/	Me	terc.- -Bu	3380, 1710, 1540 $\angle$ CHCl ₃ $\angle$ t.t. 101 až 104 °C	1,47 /s, 9H/, 3,50 /d, J=7 Hz, 2H/, 3,86 /s, 3H/, 7,07 /t, J=7 Hz, 1H/, 7,13 /s, 1H/, 8,60 /s, 1H/ $\angle$ CDCl ₃ $\angle$

Tabulka 1 - pokračování

Čís.	R	R ¹	R ²	IČ /nujol/ /: cm ⁻¹	NMR δ: ppm
29	HCO /trans/	Me	terc.- -Bu	nestanoveno	1,44 /s, 9H/, 3,27 /d, J=7 Hz, 2H/, 3,80 /s, 3H/, 7,05 /s, 1H/, 7,31 /t, J=7 Hz, 1H/, 8,52 /s, 1H/, $\angle$ CDCl ₃
30	ClCH ₂ CO /trans/	Me	Me	nestanoveno	3,50 /d, J=6,5 Hz, 2H/, 3,68 /s, 3H/, 3,79 /s, 3H/, 4,25 /s, 2H/, 7,24 /s, 1H/, 7,24 /t, J=6,5 Hz, 1H/ $\angle$ CDCl ₃
31	ClCH ₂ CO /cis/	Me	Me	3470, 1725, 1715 1680, 1535 $\angle$ CHCl ₃	3,60 /d, J=7 Hz, 2H/, 3,75 /s, 3H/, 3,87 /s, 3H/, 4,27 /s, 2H/, 7,18 /s, 1H/, 7,18 /t, J=7 Hz, 1H/ $\angle$ CDCl ₃
32	Ph ₃ C /3 cis: 2 trans/	Me	Me	3380, 1720, 1703, 1500, 1480, 1425 $\angle$ CHCl ₃	3,43 /d, J=6,5 Hz, 2H/, 3,26, 3,64 /2xs, 3H/, 3,70, 3,75 /2xs, 3H/, 6,44, 6,63 /2xs, 1H/, 6,54, 6,70 /2xs, 1H/, 7,01 /t, J=6,5 Hz, 1H/, 7,25 /s, 15H/ $\angle$ CDCl ₃
33	Cbz (1 cis: 2 trans)	H	CH ₂ CH CH ₂	3515, 2480(š), 1736 1549, 1305, 1086 (CHCl ₃). t.t. 122-130 °C.	3,35 (d, J=8 Hz, 4/3H), 3,68 (d, J=8 Hz, 2/3H), 4,56 (d, J=6 Hz, 2H), 5,11-5,37 (m, 4H), 5,65-6,15 (m, 1H), 6,90-7,41 (m, 7H), 9,82 (š, 2H) $\angle$ CDCl ₃ .
34	Cbz (1 cis: 5 trans)	H	CHMe CH CH ₂	3420, 2500(š), 1732, 1549, 1302, 1087 (CHCl ₃). t.t. 127-131 °C.	1,16 (d, J=7 Hz, 1/2H), 1,29 (d, J=7 Hz, 5/2H), 3,46 (d, J=8 Hz, 5/3H), 3,68 (d, J=8 Hz, 1/3H), 5,05-5,49 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,66-6,02 (m, 1H), 7,08-7,57 (m, 7H) $\angle$ CDCl ₃ -CD ₃ OD.
35	Cbz (9 cis: 11 trans)	H	CH CMe CH ₂	3420, 1736, 1548 1307, 1085, (CHCl ₃) t.r. 120-123 °C.	1,73 (s, 3H), 3,52 (d, J=8,5 Hz, 11/10H). 3,73 (d, J=8,5 Hz, 9/10H), 4,54 (s, 2H), 4,95 (š.s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,99-7,46 (m, 7H) $\angle$ CDCl ₃ -CD ₃ OD.
36	Cbz (1 cis 4 trans)	H	CH ₂ CH CHMe	3415, 1732, 1548 1304, 1076 (CHCl ₃) t.t. 139-142 °C. (rozklad)	1,67 (d, J=6 Hz, 3H), 3,44 (d, J=8 Hz, 8/5H), 3,64 (d, J=8 Hz, 2/5H), 4,49 (d, J=6 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,35-6,05 (m, 2H), 7,05-7,41 (m, 7H) $\angle$ CDCl ₃ -CDCl ₃

Tabulka 1 - pokračování

Čís.	R	R ¹	R ²	IČ (nujol) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm
37	Obz (1 cis: 2 trans)	H	$\begin{array}{c} \text{EMe}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	3175, 2520 (š), 1732, 1659, 1071 t.t. 167-168 °C (rozklad)	1,98 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 3,82 (d, J=8 Hz, 4/3H), 3,86 (d, J=8 Hz, 2/3H), 4,87 (d, J=7 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,52-5,71 (m, 1H), 7,21 (t, J=8 Hz, 1/3H), 7,65-7,69 (m, 5+2/3H) $\text{[CD}_3\text{SOCD}_3\text{-CD}_3\text{OD}]$.
38	Cbz (1 cis: 2 trans)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CMe}_2 \end{array}$	3150-2200, 1725, 1675, 1620, 1585 t.t. 170-171 °C.	1,67 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,22 (d, J=7 Hz, 2H), 4,54 (šd., J=8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,30 (š.t., J=8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (m, J=7 Hz, 6H) $\text{[CD}_3\text{SOCD}_3]$.
39	Obz	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CHPh} \end{array}$	nestanoveno	TLC $\text{[EtOAc/CHCl}_3 \text{ (1:1)]}$ $R_f=0,2$

Poznámka:

Substituenty uvedené v tabulce 1 se mají k substituentům ve sloučenině obecné vzorce I takto

Tabulka

odpovídá ve sloučenině obecné
vzorce I

R

R¹R²

R

R⁶R³

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny obecného vzorce I



kde

R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující atom dusíku, síry a kyslíku, popřípadě chráněnou chránicí skupinou dobře známou v oblasti penicilinu a cefalosporinu,

R¹ znamená atom vodíku nebo halogenu,

R² znamená jednoduchou vazbu, alkýlenovou, oxaalkýlenovou nebo thiaalkýlenovou skupinu obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R³ a R⁶ znamenají atom vodíku, atom alkalického kovu nebo esterotvornou skupinu tvořící alkylester se 3 až 12 atomy uhlíku, aralkylester se 7 až 15 atomy uhlíku, alkoxyformyloxyalkylesteru se 3 až 8 atomy uhlíku nebo arylerster se 6 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituované atomem halogenu a

R³ popřípadě dále znamená skupinu tvořící alkenylester se 2 až 7 atomy uhlíku,

s podmínkou, že když R znamená thiaalkýlen, R¹ značí atom halogenu, vyznačující se tím, že oxalát obecného vzorce II



kde

R a R⁶ mají význam uvedený výše,

podrobí Wittigově reakci zpracováním a alkyldifenfosforanem obecného vzorce III



kde

R¹, R² a R³ mají význam uvedený výše a

Ar znamená aryl,

v inertním rozpouštědle za teploty 50 až 120 °C a popřípadě se ve vyrobené sloučenině obecného vzorce I esterotivní skupina odstraní za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R³ a/ nebo R³ znamenají atom vodíku, nebo se produkt halogenuje nebo převede na svou alkalickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se odstraní skupina chránicí karboxyskupinu R³ nebo R⁶ působením kyseliny, Lewisovy kyseliny a akceptoru kationtů, báze nebo vodíku s katalyzátorem v inertním rozpouštědle za teploty -50 až +100 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená aminothiazolyl popřípadě chráněný benzyloxykarbonylem, terc.-butoxykarbonylem, methylbenzyloxykarbonylformylem, chloracetylem nebo benzalem a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 znamená popřípadě rozvětvený alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
6. Způsob podle bodu 5 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 znamená methylen a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
7. Způsob podle některého z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^3 znamená vodík, methyl, terc.-butyl, benzyl, methylbenzyl, p-methoxybenzyl nebo p-nitrobenzyl a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
8. Způsob podle některého z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^6 znamená vodík, difenylmethyl nebo p-methoxybenzyl a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.