

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216191
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 10 01 78
(21) [PV 204-78]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 01 77
(1760) Japonsko
(40) Zveřejněno 31 12 81
(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 498/04

(72)
Autor vynálezu

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

(73)
Majitel patentu

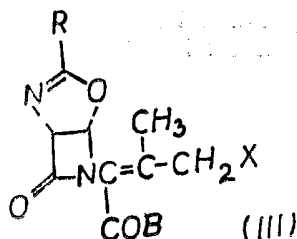
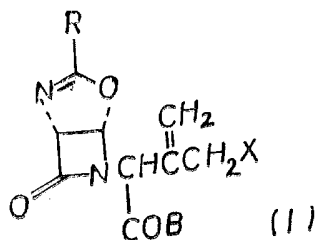
SHIONOGI AND CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

(54) Způsob výroby derivátů 2-(oxazolinoazetidin-6-yl)-3-methyl-2-
či -3-butenových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby určitých oxazolinoazetidinových derivátů, které jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu antibakteriálních činidel.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby derivátů 2-(oxazolinoazetidin-6-yl)-3-methyl-2- či -3-butenových kyselin strukturně odlišných obecných vzorců I a III



kde

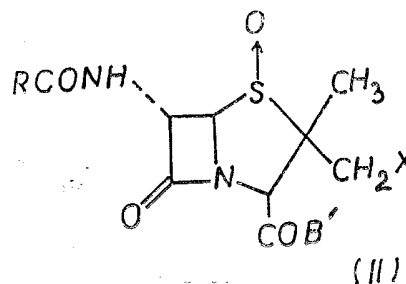
R znamená atom vodíku, fenylovou sku-

2

pinu, popřípadě substituovanou halogenem, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxy- skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, fenyalky- lovou skupinu nebo fenoxalkylovou skupi- nu, v nichž alkylová část obsahuje vždy 1 až 5 atomů uhlíku,

B představuje hydroxylovou skupinu, alko- xyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzyl- oxyskupinu, 2,2,2-trichlorethoxyskupinu p- nitrobenzyloxyskupinu nebo difenylmethoxy- skupinu a

X znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu 1 až 5 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluoracetoxyskupi- nu, methyltetrazolylthioskupinu, fenylthio- skupinu nebo fenylsulfinylovou skupinu, vy- značující se tím, že se nechá reagovat slou- čenina obecného vzorce II



ve kterém

B' znamená hydroxyskupinu nebo chránicí skupinu karboxylové funkce, s výhodou vybranou ze skupiny zahrnující alkoxy skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, 2,2,2-trichlorethoxy skupinu, p-nitrobenzyloxy skupinu a difenylmethoxy skupinu,

R a X mají shora uvedený význam a

vazby $\text{S} \rightarrow \text{O}$ a $\text{C}-\text{CH}_3$ jsou ve vzájem-

ném uspořádání cis,

s výhodou při teplotě 80 až 115 °C, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla nebo/a dehydratačního činidla a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě působením báze převede na isomerní formu obecného vzorce III, nebo/a se z výsledného produktu popřípadě odštěpí chránicí skupina ve významu symbolu B'.

Chráněnými karboxylovými skupinami ve významu seskupení COB' jsou příslušné skupiny běžné v chemii β-laktamů, kterým nejsou na závadu reakční podmínky při práci způsobem podle vynálezu. Obecně může být karboxylová skupina obsažená v seskupení COB chráněna ve formě například esteru [jako alkylesteru (například methylesteru, ethylesteru či terc.butylesteru), aralkylesteru (například benzyloxyesteru, difenylmethylesteru či trityloxyesteru), aryloxyesteru (například fenylesteru či indanyloxyesteru) nebo esteru obsahujícího organokovovou esterovou část (například trimethylsilyloxyesteru, ethoxydimethylsilyloxyesteru či trimethylstannylesteru)], amidu (například diisopropylhydrazidu) nebo soli. Tyto chránicí skupiny mohou být popřípadě substituovány substituenty přitahujícími nebo poskytujícími elektrony, zejména atomy halogenů, hydroxylovými skupinami, acyloxy skupinami, alkoxy skupinami, oxoskupinami, acylaminoskupinami, nitroskupinami, kyanoskupinami nebo alkylovými skupinami a jejich arylové části mohou zahrnovat heteroarylové kruhy. Tyto chránicí skupiny se po proběhnutí reakce podle vynálezu obvykle odstraňují a jejich struktura není pro vlastní způsob podle vynálezu důležitá.

Jak již bylo uvedeno výše, lze sloučeniny obecného vzorce I připravit ze sloučenin obecného vzorce II současně probíhajícím otevřením kruhu a recyklizační reakcí. Sloučeniny obecného vzorce II je možno získat metodami analogickými metodám popsaným v Journal of the Chemical Society, Perkin I, 1973, str. 932.

Reakce podle vynálezu je možno uskutečnit pouhým zahřevem jak je popsáno v příkladech provedení [například varem pod zpětným chladičem ve směsi benzenu a N,N-dimethylacetamidu (3:2)] z čehož vyplývá, že teoreticky není nutno používat žádného specifického reakčního činidla.

Reakce podle vynálezu zahrnují nejprve tvorbu derivátů sulfenové kyseliny ze sloučenin obecného vzorce II a následující de-

sulfuraci. Prvně zmíněnou reakci je možno provádět za podmínek používaných při přípravě deacetoxycefalosporanových kyselin, posledně zmíněnou reakci lze urychlit přidáváním desulfuračního činidla. Tímto desulfuračním činidlem může být derivát trojvazného fosforu (například triarylfosfin, trialkylfosfin či trialkoxyfosfin), sírná sloučenina (například sulfenová kyselina, sulfonová kyselina či sulfit), halogenderivát (například molekulární halogen, N-halogenamid či N-halogenimid), kyselina (například organická nebo anorganická kyselina), anhydrid kyseliny nebo jiná sloučenina a postačující afinitou k atomu síry.

V průběhu reakce se tvoří voda, která se s výhodou odstraňuje přidáním molekulárního síta k reakční směsi nebo azeotropickým sušením reakční směsi vroucí pod zpětným chladičem. Toto sušení není však při práci způsobem podle vynálezu nezbytné.

Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí v rozpouštědle. Jako reprezentativní příklady vhodných rozpouštědel lze uvést uhlovodíky (například benzen, toluen či hexan), halogenované uhlovodíky (například methylenchlorid, dichlorethan, trichlorethan či chlorbenzen), ethery (například ethyl-ether, diethylenglykol, dioxan či tetrahydrofuran), amidy (například dimethylformamid, dimethylacetamid či hexamethylfosfortriamid), estery (například ethylacetát či amylacetát), alkoholy (například ethanol, butanol či terc.butanol) a jiná inertní rozpouštědla.

Reakční teplota se účelně může pohybovat od 70 °C do 130 °C. Při teplotě nižší než 70 °C probíhá reakce pomalu, při teplotě vyšší než 130 °C vzniká již velké množství degradačních produktů. Reakce podle vynálezu proběhne při vyšší teplotě za několik minut, při nižší teplotě za několik hodin.

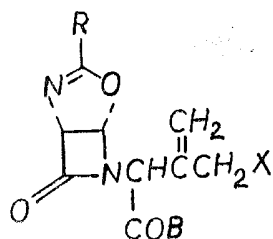
Jako výhodný příklad způsobu podle vynálezu se uvádí následující postup:

1 díl výchozí látky se rozpustí ve směsi 7 až 15 objemových dílů uhlovodíkového rozpouštědla (například benzenu či toluenu) a 7 až 15 objemových dílů halogenovaného uhlovodíkového rozpouštědla (například dichlorethanu či trichlorethanu), smísí se s 0,5 až 2 molekvivalenty (zejména 1,0 až 1,5 molekvivalentu) desulfuračního činidla (zejména trimethylfosfitu či trifenyloxyfosfinu) a 1 až 5 hmotnostními díly (zejména 1,5 až 2 hmotnostními díly) molekulárního síta, a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 10 minut až 15 hodin (nejčastěji 2 až 5 hodin), popřípadě za azeotropického oddestilování vody, přičemž voda se odstraňuje buď kontinuálně nebo příležitostně.

Takto připravené sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat, izolovat a vyčistit běžnými metodami, například odfiltrováním použitého molekulárního síta, promytím vodou, vysušením, zahuštěním, frak-

ní krystalizací a popřípadě čištěním chromatografií na silikagelu.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu antibakteriálně účinných látek. V souhlase s vynálezem poskytnou sloučeniny



(I)

Tuto reakci lze rovněž provádět v inertním rozpouštědle v přítomnosti organické báze (například alkylaminu či aralkylaminu) nebo anorganické báze (například hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu), při teplotě například od 0 °C do 70 °C, po dobu od 1 minuty do 5 hodin.

Důležitým zbytkem ve významu symbolu R ve sloučeninách obecného vzorce III je některá z výše definovaných arylových skupin, která někdy příznivě ovlivňuje další konverze sloučenin obecného vzorce III.

Tak například působením propargylalkoholu na sloučeniny obecného vzorce III, hydratací, štěpením postranního řetězce návazného v poloze 1 ozonem, redukcí, substitucí halogenem, působením trifenylofosfinu vedoucího k vzniku Wittigova činidla a recyklizací se získají některá známá antibakteriálně účinná činidla náležející k 1-oxadethiacefalosporinům.

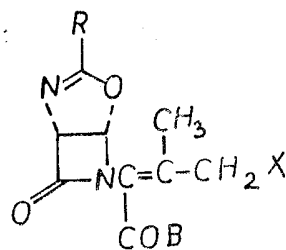
V souhlase s tímto postupem je možno příslušné 1-oxadethiacefalosporiny připravit ve vysokém výtěžku s menším výskytem vedlejších reakcí v porovnání s postupem popsaným v publikované japonské přihlášce vynálezu č. 135 800/1976.

Na sloučeninu obecného vzorce I je možno působit kyslíčným osmičelým k převedení exomethylenové vazby na diolové seskupení, dále provést cyklizaci bortrifluoridem a dehydrataci, a získat tak 1-oxadethiacefalosporiny snadnějším postupem než jak to umožňují známé metody.

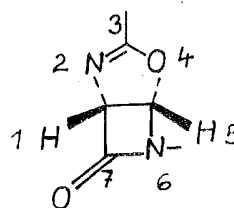
Jak již bylo uvedeno výše, popisuje vynález užitečné meziprodukty a účinný a ekonomický způsob jejich výroby.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Cyklická jádra sloučenin v těchto příkladech odpovídají vzorci

báze



(III)



Toto jádro se pojmenovává jako [1 β H,5 β H-nebo (1R,5S)]-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo-[3,2,0]hept-2-en. Stereochemie na uhlíkovém atomu č. 1 je identická se stereochemií uhlíku v poloze 6 6-epipenicilinu a stereochemie na uhlíkovém atomu č. 5 je opačná než u penicilinů a cefalosporinů v poloze 5 nebo 6. Experimentální chyby u IČ spekter se pohybují okolo ± 10 cm⁻¹, u NMR spekter v rozsahu $\pm 0,2$ ppm. Skupina COB ve sloučeninách obecných vzorců I a II má obvykle konfiguraci R, vynález však není nikterak omezen pouze na výchozí látky a výsledné produkty s touto stereochemií.

Příklad 1

Příprava oxazolinoazetidinových sloučenin (I) z penicilin-1-oxidů (II)

V následující tabulce I jsou uvedeny reakční podmínky shora zmíněných současně probíhajících reakcí spočívajících v otevření kruhu a recyklizaci.

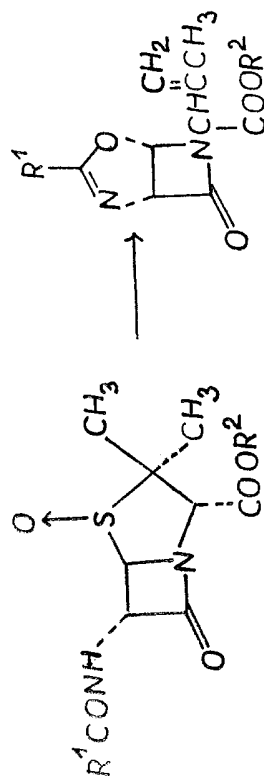
V tabulce II jsou uvedeny fyzikální konstanty produktů.

Jednotlivé podrobnosti manipulace ilustrují níže popsané provedení reakce a zpracování reakční směsi, jak bylo prováděno u reakce č. 10 v tabulce I.

Roztok 38,51 g difenylmethyl-6 α -benzamido-penicilanát-1-oxidu a 22,11 g trifenylofosfinu ve směsi 308 ml toluenu a 308 ml 1,2-dichlorethanu se 3,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem za odstraňování vody za použití Dean-Starkovy jímky obsahující molekulární síto ($5 \cdot 10^{-10}$ m). Po ochlazení se reakční směs zahustí na objem 150 ml a vyčistí se chromatografií na 500 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody, za použití směsi benzenu a ethylacetátu (19:1) a směsi benzenu a ethylacetátu (4:1) jako elučních činidel. Žádaný produkt obsažený v eluátu poskytne po krystalizaci z etheru 28,15 g (81,2 %) difenylmethyl-(2R)-3-methyl-2-[(1R,5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-2-hepten-6-yl]-3-butenóátu o teplotě tání 116 až 118 °C.

V následujících tabulkách mají jednotlivé obecné symboly následující významy:

DMA = N,N-dimethylacetamid
 Ph = fenyl
 refl. = var pod zpětným chladičem
 h = hodiny
 m = minuty
 ds = sušeno za použití odlučovače vody Dean-Starkova typu
 u NMR spekter mají jednotlivé zkratky následující významy:
 hodnoty v Hz = interakční konstanty
 s = singlet
 d = dublet
 t = triplet
 q = kvartet
 m = multiplet
 šs = široký singlet
 š = široký signál
 Jako molekulární síto se vždy používá síto $5 \cdot 10^{-10}$ m.

Tabulka I
(část 1)

(I)

(II)

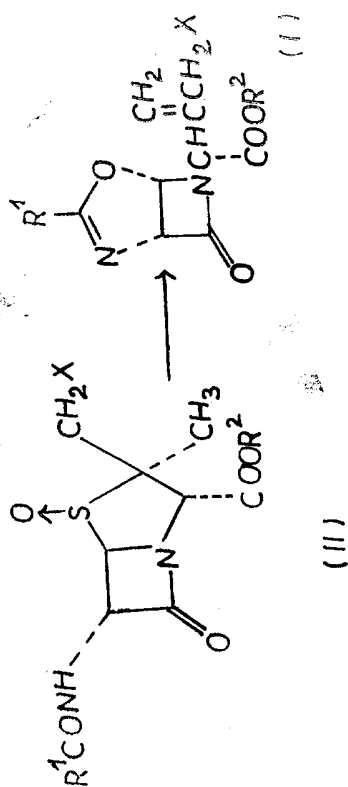
číslo	R ¹	R ²	II (g)	rozpouštědlo (ml)	reakční činidlo (g)	moleku- lární sito (g)	reakční teplota [°C]	reakční dobu
1	Ph—	—CH ₃	8,39	(CH ₂ Cl) ₂ (150)	PPh ₃ (8,28)	35	refl.	6 h
2	Ph—	—CH ₂ Ph	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (6,29)	22	refl.	3 h 10 m
3	Ph—	—CH ₂ Ph	0,21	PhH (3) + DMA (2)		—	refl.	2 h
4	Ph—	—CH ₂ Ph	0,21	PhH (3) + DMA (2)	(0,06) + C ₅ H ₅ N (0,072)	—	refl.	2 h
5	Ph—	—CH ₂ Ph	0,43	DMA (5)	(CH ₃ CO) ₂ O (0,47)	—	115	70 m
6	Ph—	—CH ₂ Ph	0,21		C ₅ H ₅ N (0,2) + 85% H ₃ PO ₄ (0,17)	ds	refl.	70 m
7	Ph—	—CH ₂ —	2,50	(CH ₂ Cl) ₂ (100)	PPh ₃ (1,67)	10	refl.	4 h
8	Ph—	—CH ₂ —	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,70)	20	refl.	3 h 10 m

číslo	R ¹	R ²	II (g)	rozpouštědlo (ml)	reakční činidlo (g)	moleku- lární sito (g)	reakční teplota (°C)	reakční dobu
9	Ph—	—CHPh ₂	3,00	(CH ₂ Cl) ₂ (80)	P(OCH ₃) ₃ (1,41)	10	refl.	5 h
10	Ph—	—CHPh ₂	38,51	PhCH ₃ (308) + (CH ₂ Cl) ₂ (308)	PPh ₃ (22,1)	—	refl.	3 h 30 m
11	Ph—	—CHPh ₂	5,03	PhCH ₃ (150)	P(O—i—C ₃ H ₇) ₃ (2,6)	12,5	refl.	45 m
12	Ph—	—CHPh ₂	27,65	PhCH ₃ (611)	PPh ₃ (17,32)	83	refl.	55 m
13	Ph—	—CHPh ₂	0,10	(CH ₂ Cl) ₂ (2)	P(n—C ₄ H ₉) ₃ (0,1 ml)	0,3	refl.	9 h
14	Ph—	—CHPh ₂	1,58	(CH ₂ Cl) ₂ (39)	PPh ₃ (polymer) ¹⁾ (2,7)	ds	refl.	8,5 h
15	Ph—	—CHPh ₂	5,0	t—C ₄ H ₉ OH (17) + + C ₂ H ₅ Cl ₃ (34)	PPh ₃ (2,88)	15	refl.	4 h
16	PhCH ₂ —	—CH ₂ Ph	0,2	(CH ₂ Cl) ₂ (10)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	ds	refl.	5 h
17	PhCH ₂ —	—CH ₂ Ph	0,2	PhH (7)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	ds	refl.	5 h
18	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	1,20	PhH (42)	P(OCH ₃) ₃ (0,6 ml)	ds	refl.	8 h
19	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	5,0	(CH ₂ Cl) ₂ (120)	P(OCH ₃) ₃ (2,5 ml)	ds	refl.	7 h
20	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	0,2	(CH ₂ Cl) ₂ (10)	PPh ₃ (0,21)	ds	refl.	6 h
21	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	0,2	(CH ₂ Cl) ₂ (10)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	0,6	refl.	5 h
22	PhCH ₂ —	—CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,19)	22	refl.	3 h 10 m
24	PhOCH ₂ —	—CH ₂ Ph	0,2	PhH (7)	P(OCH ₃) ₃ (0,1 ml)	ds	refl.	5 h
25	PhOCH ₂ —	—CH ₂ Ph	0,2	PhCH ₃ (5)	P(OCH ₃) ₃ (0,1)	ds	refl.	1 h 30 m
26	PhOCH ₂ —	—CHPh ₂	90	(CH ₂ Cl) ₂ (900)	PPh ₃ (91,4)	270	refl.	10 h
27	—CH ₃	—C ₄ H ₉ —t	0,1	PhH (1)	PPh ₃ (0,1)	ds	refl.	3 h
28	p—CH ₃ C ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,19)	22	refl.	3 h 10 m
29	p—CH ₃ OC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,04)	22	refl.	8 h 10 m
30	p—O ₂ NC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (4,91)	22	refl.	5 h
31	p—ClC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,0)	22	refl.	4 h 30 m
32	p—NCC ₆ H ₄ —	—CHPh ₂	8,53	PhCH ₃ (85) + (CH ₂ Cl) ₂ (85)	PPh ₃ (5,09)	22	refl.	8 h 30 m
33	PhCH ₂ —	—C ₄ H ₉ —t	10,0	PhCH ₃ (50) + (CH ₂ Cl) ₂ (50)	PPh ₃ (6,64)	—	refl.	2 h 30 m

Legenda:

¹⁾ kopolymer styrenu a divinylbenzenu obsahující difenylfosforanylenylovou skupinu (A. Horiki Tebrahedron, 1976, 4103)

Tabulka I
(část 2)



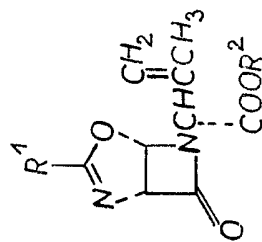
číslo	R ¹	R ²	X	II (g)	rozpouštědlo (ml)	reakční činidlo (g)	molekulární síťo (g)	reakční teplota (°C)	reakční dobu
1	—CH ₂ OPh			0,39	PhCH ₃ (5)	P (ii—C ₃ H ₇) ₃ (0,18)	1,2	refl.	40 m
2	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂		0,24	PhCH ₃ (3)	PPh ₃ (0,126)	0,35	refl.	30 m
3	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	Cl	1,06	PhCH ₃ (30)	PPh ₃ (0,59)	3,3	refl.	10 m

Tabulka I
(část 3)

K roztoku 1 hmotnostního dílu sloučeniny obecného vzorce II, kde jednotlivé obecné symboly mají níže uvedený význam, v 10 dílech (objem/hmotnost) 1,2-dichlorethanu se přidá 1,2 molekvivalentu (vztaheno na sloučeninu obecného vzorce II) trifenylyfosfinu a 2,5 hmotnostního dílu molekulárního síta a směs se zahřívá k varu pod zpětným

chladičem až do vzniku maximálního množství produktu (4 až 10 hodin). Reakční směs se zpracuje stejně jako v případě sloučeniny č. 10 v tabulce I (část 1), čímž se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají níže uvedený význam:

číslo	R ¹	R ²	X
1	—Ph	—H	—H
2	—Ph	—CH ₃	—Br
3	—Ph	—CH ₂ CCl ₃	—Br
4	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl
5	—Ph	—CH ₂ Ph	—Br
6	—Ph	—CH ₂ Ph	—I
7	—Ph	—CH ₂ Ph	—OH
8	—Ph		—Cl
9	—Ph		—Br
10	—Ph	—CHPh ₂	—Cl
11	—Ph	—CHPh ₂	—Br
12	—Ph	—CHPh ₂	—I
13	—Ph	—CHPh ₂	—OH
14	—Ph	—CHPh ₂	
15	—Ph	—CHPh ₂	
16	—Ph	—CHPh ₂	—SPh
17	—Ph	—CHPh ₂	—SC ₆ H ₄ CH ₃ —p
18	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—Cl
19	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—I
20	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—OH
21	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—OCH ₃
22	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl
23	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—I
24	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—OH
25	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl
26	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—I
27	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—OH
28	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—OCH ₃
29	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—OH
30	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—OCHO
31	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—Cl
32	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—I
33	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—OH
34	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—Cl
35	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—I
36	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—OH
37	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—Cl
38	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—I
39	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—OH
40	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—Cl
41	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—I
42	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—OH

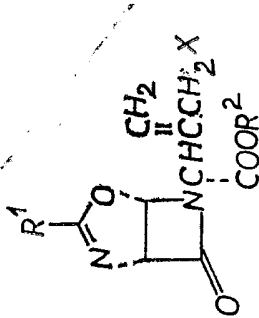
Tabulka II
(část 1)fyzikální konstanty produktů
obecného vzorce

číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)	IC: ν _{max} CHCl ₃ (cm ⁻¹)	NMR: δCDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—H	161 — 163	—	1,93 d (1 Hz) 3H, 4,86 s 1H, 5,23 šs 2H, 5,36 d (3 Hz) 1H, 6,2 d (3 Hz) 1H, 7,3 — 8,2 m 5H
2	—Ph	—CH ₃	—	1785, 1753, 1634	1,88 d (1 Hz) 3H, 3,62 s 3H, 4,86 s 1H, 5,17 m 1H, 5,27 m 1H, 5,40 d (3,5 Hz) 1H, 6,07 d (3,5 Hz) 1H, [7,4 — 7,7 m; 7,9 — 8,2 m] 5H
3	—Ph	—CH ₂ Ph	67 — 68	1785, 1750, 1660, 1640	1,83 šs 3H, 4,85 s 1H, 5,10 m 3H, 5,20 m 1H, 5,33 d (3 Hz) 1H, 6,00 d (3 Hz) 1H, 7,2 — 8,0 m 10H
4	—Ph	—CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ —p	86,5 — 88	1790, 1760, 1639 1510, 1340	1,90 d (1 Hz) 3H, 4,92 s 1H, 5,13 d (1 Hz) 1H, 5,28 d (1 Hz) 1H, 5,17 s 2H, 5,28 d (3 Hz) 1H, 6,03 d (3 Hz) 1H
5	—Ph	—CHPh ₂	117 — 118	1773, 1735, 1628, [v nujolu]	1,79 d (1,5 Hz) 3H, 4,92 s 1H, 5,07 šs 1H, 5,17 d (1,5 Hz) 1H, 5,32 d (3 Hz) 1H, 5,93 d (3 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,2 — 8,0 m 15H
6	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	63 — 65	2960, 1771, 1735, 1640	1,46 s (9H, 1,78 s 3H, 3,71 s 2H, 4,56 s 1H, 4,96 — 5,23 m 3H, 5,83 d (4 Hz) 1H, 7,30 s 5H
7	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—	1788, 1748, 1647, 1172	1,73 šs 3H, 3,60 s 2H, 4,73 s 1H, 4,98 šs 1H, 5,10 šs 1H, 5,12 s 2H, 5,09 (3,8 Hz) 1H, 5,73 d (3,8 Hz) 1H, 7,27 — 7,33 m 10 H

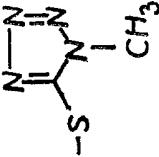
číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)	IC: ν (cm ⁻¹) CHCl ₃ max	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = intorakční konstanty)
8	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	99,5 — 100	1784, 1752, 1647, 1171	1,70 šs 3H, 3,52 s 2H, 4,82 s 1H, 4,96 s 1H, 5,08 d (3,8 Hz) 1H, 5,10 šs 1H, 5,73 d (3,8 Hz) 1H, 6,92 s 1H, 7,25 s 5H, 7,32 s 10H
9	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—	1788, 1749, 1658, 1601, 1173	1,78 šs 3H, 4,67 s 2H, 4,80 s 1H, 5,05 šs 1H, 5,18 s 2H, 5,15 — 5,23 m 2H, 5,88 d 1H, 6,83 — 7,44 m 10H
10	—C ₆ H ₄ —CH ₃ —p	—CHPh ₂	138 — 139	1780, 1750, 1630	1,77 d (0,5 Hz) 3H, 2,38 s 3H, 4,92 s 1H, 5,07 m 1H, 5,18 m 1H, 5,32 d (3 Hz) 1H, 6,00 d (3 Hz) 1H, 6,92 s 1H
11	—C ₆ H ₄ OCH ₃ —p	—CHPh ₂	107 — 108	2840, 1780, 1750, 1630, 1610	1,80 d (0,5 Hz) 3H, 3,83 s 3H, 4,92 s 1H, 5,07 m 1H, 5,18 m 1H, 5,32 d (3 Hz) 1H, 5,98 d (3 Hz) 1H, 6,90 s 1H
12	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	133 — 135	1785, 1750, 1640, 1600, 1530, 1350	1,83 d (0,5 Hz) 3H, 4,97 s 1H, 5,10 m 1H, 5,25 m 1H, 5,40 d (3 Hz) 1H, 6,04 d (3 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 8,10 A ₂ B ₂ 4H
13	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	130 — 131	1780, 1750, 1630, 1600	1,80 d (0,5 Hz) 3H, 4,92 s 1H, 5,05 šs 1H, 5,18 m 1H, 5,32 d (3 Hz) 1H, 5,98 d (3 Hz) 1H, 6,87 s 1H
14	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	148 — 149	2240, 1780, 1750, 1630, 1610	1,83 šs 3H, 4,97 s 1H, 5,08 šs 1H, 5,23 m 1H, 5,40 d (3 Hz) 1H, 6,07 d (3 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,80 A ₂ B ₂ 4H

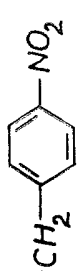
Tabulka II
(část 2)

fyzikální konstanty produktů obecného vzorce



číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IC: ν max	CHCl ₃ (cm ⁻¹)	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—CH ₃	—Br	sklo	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, 6,06 d (4 Hz) 1H, 7,1 — 8,1 m 5H
2	—Ph	—CH ₂ CCl ₃	—Br	—	—	—	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 10H
3	—Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—	1780, 1747, 1630		chromatografie na tenké vrstvě destičky se silikagelem, benzen — ethylacetát 4:1): R _f = 0,18
4	—Ph	—CH ₂ Ph	—Br	—	—	—	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 d (3 Hz) 1H, 7,2 — 8,1 m 10H
5	—Ph	—CH ₂ Ph	—I	—	1785, 1752, 1735		3,05 šs 1H, 4,15 s 2H, 4,97 s 1H, [4,97 d + + 5,25 d] ABq (12 Hz) 1H, [5,23 = 5,43] s 1H, 5,27 d (3 Hz) 1H, 6,02 d (3 Hz) 1H, 7,2 — 8,0 m 10H
6	—Ph	—CH ₂ Ph	—OH	—	—	—	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 ml 5H
7	—Ph	—CHPh ₂	—Cl	105 — 106	1784, 1751, 1633		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, 6,9 s 1H, [7,1 — 7,3 m + 7,8 — 8,0 m] 15H
8	—Ph	—CHPh ₂	—Br	pěna	1788, 1757, 1636		

číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IR: ν (cm ⁻¹) max	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
9	—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
10	—Ph	—CHPh ₂	—OH	—	3370, 1782, 1755, 1635	2,50 — 3,35 šs 1H, 4,18 s 2H, 5,08 s 1H, 5,22 s 1H, 5,28 d (3 Hz) 1H, 5,50 s 1H, 6,08 s (3 Hz) 1H, 6,93 s 1H, 7,2 — 8,0 m 15H
11	—Ph	—CHPh ₂	—OCOCE ₃	—	1785, 1747, 1634, 1604, 1173	4,72 s 2H, 5,03 s 1H, 5,33 s + 5,53 šs 1H, 5,35 m 1H, 6,02 d (3 Hz) 1H, 6,90 s 1H, 7,2 — 7,5 m, 7,7 — 8,0 m
12	—Ph	—CHPh ₂	—SPh O	—	1787, 1755, 1636	3,55 s 2H, 5,00 s 1H, 5,13 d (3 Hz) 1H, 5,17 s 1H, 5,30 s 1H, 5,63 d (3 Hz) 1H, 6,80 s 1H, 6,95 — 8,0 m 20H
13 ^{*)}	—Ph	—CHPh ₂	—SPh ↑	—	1786, 1752, 1634	3,52 s 2H, 5,00 s 1H, 5,12 — 5,41 m 3H, (5,92 d + 6,02 d) (3 Hz) 1H, 6,80 s 1H, 6,95 — 8,0 m 20H
14	—Ph	—CHPh ₂		—	1788, 1758, 1637	3,65 s (3H), 3,97 s 2H, 5,03 s 1H, 5,13 s 1H, 5,50 s 1H, 5,23 d (3 Hz) 1H, 5,93 d (3 Hz) 1H, 5,93 d (3 Hz) 1H, 6,75 s 1H, (7,1 — — 7,4 m + 7,6 — 7,8 m) 15H
Legenda: x) látka připravena ze sloučeniny č. 12 oxidací m-chlorperbenzoovou kyselinou						
15	—Ph		—Cl	—	1788, 1756, 1678, 1633, 1610, 1580	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
16	—Ph		—Br	—	—	chromatografie na tenké vrstvě (desky se silikagelem, benzen-ethylacetát 2 : 1) : R _f = = 0,35
17	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—Cl	63 — 66	2975, 1792, 1742, 1650	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
18	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—I	55 — 56	2970, 1785, 1742, 1649	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
19	—CH ₂ Ph	—C ₄ H ₉ —t	—OH	86 — 89	2940, 1780, 1742, 1650	1,45 s 9H, 3,71 s 2H, 4,10 s 2H, 4,63 s 1H, 5,03 — 5,20 m 2H, 5,36 s 1H, 5,86 d (4 Hz) 1H, 7,31 s 5H

Číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IČ: ν_{max} CHCl ₃ (cm ⁻¹)	NMR: δ_{CDCl_3} {hodnoty v Hz = interakční konstanty}
20	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	87 — 88	1787, 1751, 1648, 1607	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
21	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—I	92 — 99	1785, 1749, 1644	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
22	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—OH	69 — 70,5	3608, 1780, 1750, 1647, 1604	2,13 šs 1H, 3,63 s 2H, 4,10 s 2H, 4,82 s 1H, 5,10 — 5,17 m 4H, 5,35 s 1H, 5,83 d {3,5 Hz} 1H, 7,20 — 7,50 m 10H
23	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—Cl	82 — 83	1740, 1751, 1645, 1602	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
24	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—I	sklo	1784, 1749, 1643, 1603	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
25	—CH ₂ Ph	—CHPh ₂	—OH	40 — 55	3608, 3430 {s}, 1780, 1749, 1645, 1602	2,67 šs 1H, 3,56 s 2H, 4,07 šs 2H, 4,90 s 1H, 5,05 šs 2H, 5,35 s 1H, 5,75 d {3 Hz} 1H, 6,90 s 1H, 7,08 — 7,48 m 15H
26	—CH ₂ OPh	—CH ₂ — 	—OCOCH ₃	—	1790, 1750	2,07 s 3H, 4,67 s 2H, 4,77 s 2H, 5,02 s 1H, 5,23 — 5,37 m 3H, 5,30 s 2H, 5,57 šs 1H, 6,00 d {1 Hz} 1H, 6,85 — 7,33 m 5H, 7,53 — 8,27 q {4 Hz} 4H
27	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—OCOCH ₃	—	3005, 1785, 1745, 1605, 1595, 1495	1,98 s 3H, 4,60 s 2H, 4,66 s 2H, 5,03 s 1H, 5,22 d {2,4 Hz} 1H, 5,28 šs 1H, 5,52 šs 1H, 5,93 d {2,4 Hz} 1H, 6,97 s 1H 6,8 — 7,7 m 15H
28	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—Cl	—	3010, 1790, 1750, 1605, 1590, 1495	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
29	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—OCHO	—	1790, 1750, 1730	4,63 s 2H, 4,74 s 2H, 5,03 s 1H, 5,26 d {3 Hz} 1H, 5,33 šs 1H, 5,57 s 1H, 5,95 d {3 Hz} 1H, 6,99 s 1H, 6,8 — 7,6 m 15H, 7,84 s 1H
30	—CH ₂ OPh	—CHPh ₂	—OH	—	3600—3200, 1785, 1745	4,18 s 2H, 4,63 s 2H, 5,03 s 1H, 5,19 s 1H, 5,29 d {3 Hz} 1H, 5,48 s 1H, 5,98 d {3 Hz} 1H, 6,98 s 1H, 6,8 — 7,7 m 15H

číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IC: ν_{max} CHCl ₃ (cm ⁻¹)	NMR: δ^{CDCl_3} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
31	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—Cl	163 — 165	1790, 1748, 1640	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
32	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—I	161 — 162	1788, 1750, 1631	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
33	—C ₆ H ₄ NO ₂ —p	—CHPh ₂	—OH	—	1785, 1745, 1635	chromatografie na tenké vrstvě (benzen-ethylacetát 1:1): R _f = 0,2
34	—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
35	—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
36	—C ₆ H ₄ CH ₃ —p	—CHPh ₂	—OH	127 — 128,5	1780, 1750, 1630	2,40 s 3H, 4,16 d {4 Hz} 2H, 5,21 s 1H, 5,25 d {24 Hz} 2H, 5,30 d {3 Hz} 1H, 6,03 d {3 Hz} 1H, 6,90 s 1H, 7,08 — 8,36 m 14H
37	—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
38	—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} ABq {8 Hz} 4H
39	—C ₆ H ₄ CN—p	—CHPh ₂	—OH	135 — 136	3450, 2230, 1785, 1750, 1635, 1610	4,22 d {5 Hz} 2H, 5,12 s 1H, 5,23 s 1H, 5,37 d {3 Hz} 1H, 5,48 s 1H, 6,12 d {3 Hz} 1H, 6,90 s 1H, 7,2 — 7,5 m 10H, {7,67 d + 7,97 d} ABq {8 Hz} 4H
40	—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

číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IČ: ν CHCl ₃ (cm ⁻¹) max	NMR: δ CDCl ₃ (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
41	—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
42	—C ₆ H ₄ Cl—p	—CHPh ₂	—OH	—	—	3,2 s 1H, 4,17 ss 2H, 5 — 5,4 m 3H, 5,41 — — 5,47 m 1H, 6,00 d (3 Hz) 1H, 6,83 s 1H, 7 — 7,3 m 12H, 7,77 d (8 Hz) 2H

Vztahy mezi číselným označením jednotlivých sloučenin v tabulkách I a II jsou uvedeny v následujícím přehledu:

tabulka I

tabulka II

část	sloučenina číslo	část	sloučenina číslo
1	1	1	2
1	2 — 6	1	3
1	7 — 8	1	4
1	9 — 15	1	5
1	16 — 17	1	7
1	18 — 23	1	8
1	24 — 25	1	—
1	26	1	9
1	27	1	—
1	28	1	10
1	29	1	11
1	30	1	12
1	31	1	13
1	32	1	14
1	33	1	6
2	1	2	26
2	2	2	27
2	3	2	28
3	1	1	1
3	2	2	1
3	3	2	2
3	4	2	3
3	5	2	4
3	6	2	5
3	7	2	6
3	8	2	15
3	9	2	16
3	10	2	7
3	11	2	8
3	12	2	9
3	13	2	10
3	14	2	11
3	15	2	14
3	16	2	12
3	17	2	—
3	18	2	17
3	19	2	18
3	20	2	19
3	21	2	—
3	22	2	20
3	23	2	21
3	24	2	22
3	25	2	23
3	26	2	24
3	27	2	25
3	28	2	—
3	29	2	29
3	30	2	30
3	31	2	34
3	32	2	35
3	33	2	36
3	34	2	31
3	35	2	32
3	36	2	33
3	37	2	37
3	38	2	38
3	39	2	39
3	40	2	40
3	41	2	41
3	42	2	42

Příklad 2

Příprava sloučenin obecného vzorce III ze sloučenin obecného vzorce I (tyto výchozí a výsledné látky se liší polohou dvojně vazby)

(1) K roztoku 281 mg p-nitrobenzyl-(2R)-3-methyl-2-[(1R, 5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-2-hepten-6-yl]-3-butenóátu ve 2 ml methylenchloridu se přidá 48 μ l triethylaminu, reakční směs se nechá 15 minut stát při teplotě místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 278 mg pěnovitého p-nitrobenzyl-(2R)-3-methyl-2-[(1R, 5S)-3-fenyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-2-hepten-6-yl]-2-butenóátu.

NMR: δ CDCl₃ 1,96 s 3H, 2,30 s 3H, 5,05 s 1H, 5,18 s 1H, 5,48 d (3 H₂) 1H, 6,17 d (3 H₂) 1H, 7,3—8,4 m.

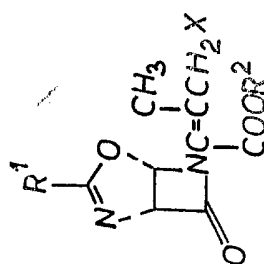
(2) Analogickým způsobem jako při postupu podle výše uvedeného odstavce (1) se roztok 75 mg difenylmethyl-(2R)-3-methyl-2-[(1R, 5S)-3-benzyl-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyklo[3,2,0]-2-hepten-6-yl]-3-butenóátu v 5 ml methylenchloridu 1 hodinu míchá při teplotě místnosti v přítomnosti 0,03 ml triethylaminu, čímž se ve výtěžku 95 % získá difenylmethyl-(2R)-3-methyl-2-[(1R, 5S)-3-benzyl-7-oxo-4-oxo-2,6-diazabicyklo-(3,2,0)-2-hepten-6-yl]-2-butenóát o teplotě tání 104,5 až 106 °C.

Fyzikální konstanty sloučenin obecného vzorce III, připravených shora popsaným způsobem, jsou uvedeny v následující tabulce III, v níž mají všechny obecné symboly shora uvedený význam.

Dvojice sloučenin č. 1 a 2, 3 a 4, 5 a 6, 8 a 9, 11 a 12 a 13 a 14 v této tabulce představují geometrické isomery.

Tabulka III

fyzikální konstanty sloučenin obecného vzorce

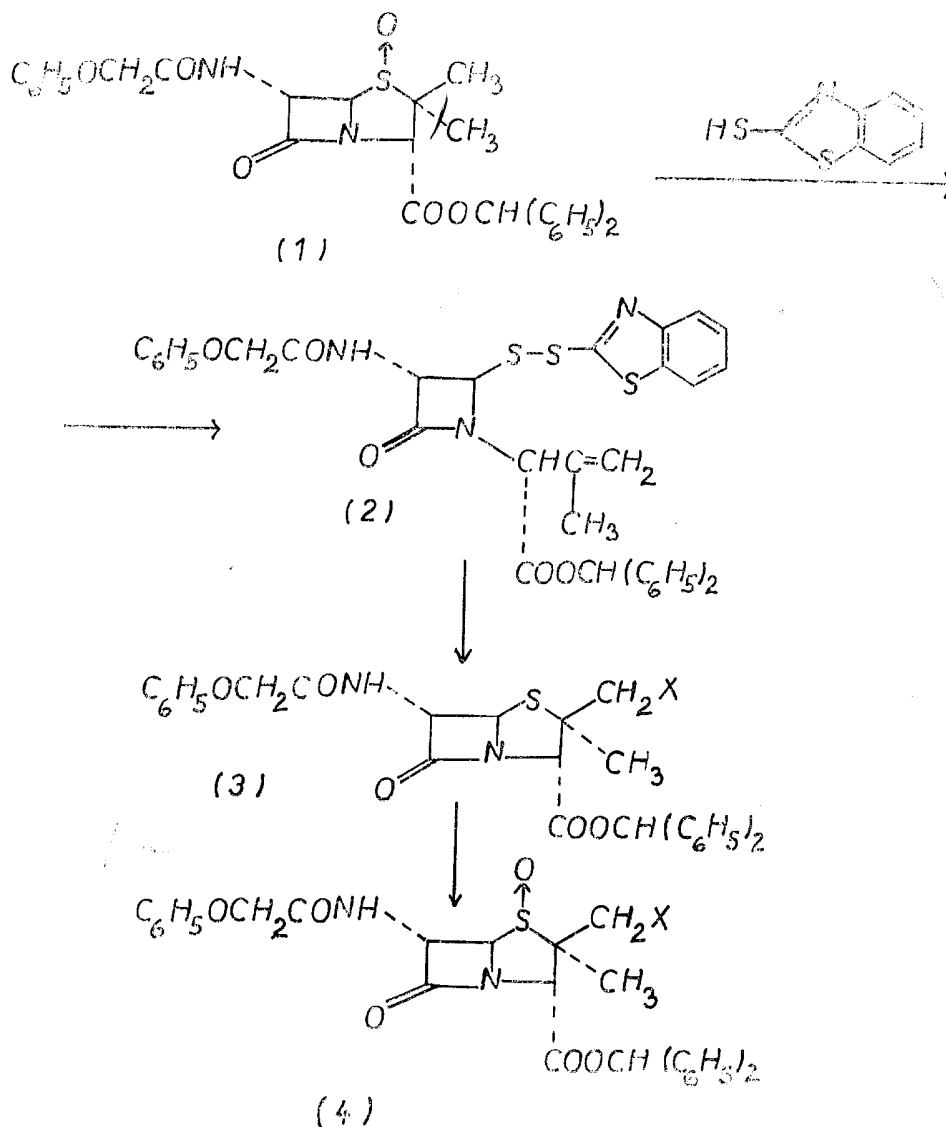


číslo	R¹	R²	X	teplota tání [°C]	IC: ν _{max} (cm⁻¹) CHCl₃	NMR: δ _{CDCl₃} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
1	—Ph	—CH₃	—Br	—	1790, 1733, 1636	1,93 s 3H, 3,78 s 3H, {4,37 d + 4,68 d} ABq (10 Hz) 2H, 5,48 d {3 Hz} 1H, 5,51 d {3 Hz} 1H
2	—Ph	—CH₃	—Br	—	1790, 1733, 1636	2,35 s 3H, 3,70 s 3H, {3,95 d + 4,08 d} ABq (10 Hz) 2H, 6,25 d {3 Hz} 1H, 6,29 d {3 Hz} 1H
3	—Ph	—CH₂CCl₃	—Br	—	—	2,02 s 3H, {4,35 d + 4,76 d} ABq (10 Hz) 2H, {4,70 d + 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	—CH₂CCl₃	—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	—CH₂Ph	—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	—CH₂Ph	—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	—CH₂Ph	—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

číslo	R ¹	R ²	X	teplota tání (°C)	IC: ν_{max} CHCl ₃ (cm ⁻¹)	NMR: δ_{CDCl_3} (hodnoty v Hz = interakční konstanty)
8	—Ph	—CH ₂ Ph	—OCHO	—	1780, 1725, 1630	(1,82 s + 2,20 s) 3H, 4,65 s 3H/2, 4,9 — 5,4 m 5H/2, 5,30 d (4 Hz) 1H, 6,07 d (4 Hz) 1H, 7,2 — 8,0 m 11H
9	—Ph	—CH ₂ Ph	—OCHO	—	—	2,20 s 3H, 4,13 s 2H, 5,10 d + 5,33 d) ABq (12 Hz) 2H, 5,40 d (4 Hz) 1H, 6,17 d (4 Hz) 1H, 7,27 — 8,07 m 11H
10	—Ph	—CH ₂ Ph	—OCOCH ₃	—	1780, 1740, 1630	(1,83 s + 1,95 s) 3H, (2,07 s + 2,20 s) 3H, 4,67 s 1H, 5,0 — 5,5 m 3H, 5,43 d (4 Hz) 1H, 6,20 d (4 Hz) 1H, 7,3 — 8,1 m 10H
11	—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
12	—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
13	—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
14	—Ph	—CHPh ₂	—Br	pěna	1789, 1730, 1633	2,31 s 3H, (3,77 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
15	—Ph	—CHPh ₂	—OCHO	—	1788, 1730, 1633 1603, 1580	(1,83 s + 2,16 s) 3H, (4,7 s + 5,23 s) 2H, (5,35 d + 5,40 d) (3 Hz) 1H, 6,80 d (3 Hz) 1H, (6,93 s + 6,95 s) 1H, 7,1 — 7,6 m 13H, 7,7 — 8,1 m 3H
16	—CH ₂ Ph	—CH ₂ Ph	—Cl	—	1781, 1741, 1644, 1602	(1,68 s + 2,25 s) 3H, (3,63 s + 3,55 s) 2H, (3,80 s + 4,77 s) 2H, 5,10 — 5,20 m 4H, (5,93 d + 6,12 d) dvojitý d (3 Hz) 1H, 7,15 — 7,53 m 10H

Příklad 3

Příprava výchozího materiálu (část 1)



X = CH₃COO—
X = Cl—

(A) Roztok 3,63 g sloučeniny (1) a 1,14 g 2-merkaptobenzothiazolu v toluenu se 45 minut vaří pod zpětným chladičem a pak se zahustí. Zbytek se rozpustí v malém množství methylenchloridu a roztok se zředí petroletherem až ke krystalizaci. Získá se 2,90 g sloučeniny (2) o teplotě tání 83 až 86 °C.

IČ: ν_{max} ^{CHCl₃} 3430, 3005, 1785, 1745, 1700 cm⁻¹.

NMR: δ_{CDCl_3} 1,92 šs 3H, 4,47 s 2H, 5,01 s 1H, 4,9 — 5,3 m 3H, 5,17 d (2 Hz) 1H, 6,93 s 1H, 6,8 — 8,1 m 15H.

(B) Roztok 1,36 g sloučeniny (2) 400 mg octanu stříbrného a 1 ml kyseliny octové ve 21 ml ethylacetátu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se nerozpustný podíl odfiltruje. Filtrát se zahustí a zbytek se chromatografuje na 15 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody. Elucí směsí benzenu a ethylacetátu (95 : 5) se získá 460 mg sloučeniny (3), kde X = CH₃COO—.

IČ: ν_{max} ^{CDCl₃} 3415, 3005, 1785, 1745, 1696, 1600 cm⁻¹;

NMR: δ_{CDCl_3} 1,21 s 3H, 2,10 s 3H, 3,84 d (11,5 Hz) 1H, 4,26 d (11,5 Hz) 1H, 4,53 s 2H, 4,88 s 1H, 5,23 dvojitý d (9,2 Hz) 1H, 5,38 d (2 Hz) 1H, 6,98 s 1H, 6,8 — 7,8 m 15H.

(C) K roztoku 785 mg sloučeniny (3), kde $X = \text{CH}_3\text{COO}-$, v 1,4 ml pyridinu obsahujícího 20 % vody se přidá 1,4 ml roztoku 760 mg jodbenzendichloridu v pyridinu, směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se smísí s 50 ml ethylacetátu. Nerozpustný podíl se oddělí, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi benzenu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 409 mg sloučeniny (4), kde $X = \text{CH}_3\text{COO}-$.

IČ: ν_{CHCl_3} 3420, 3010, 1795, 1750, 1700, max 1600 cm^{-1} ;

NMR: δ_{CDCl_3} 1,09 s 3H, 2,13 s 3H, 4,33 šs 2H, 4,56 s 2H, 5,01 d (2,3 Hz) 1H, 5,62 dvojitý d (2,3; 9 Hz) 1H, 6,99 s 1H, 6,9 — 7,7 m 15H, 7,89 d (9 Hz) 1H.

(D) Roztok 66 g sloučeniny (2) a 3,33 g chloridu měďnatého ve 100 ml methylenchloridu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se nerozpustný podíl odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Vyčištěním zbytku chromatografií na silikagelu deaktivovaného 10 % vody se získá 2,72 g (výtěžek 50 %) sloučeniny (3), kde $X = \text{Cl}$.

IČ: ν_{CHCl_3} 3415, 1790, 1750, 1700, 1605 cm^{-1} ; max

NMR: δ_{CDCl_3} 1,27 s 3H, 3,47 s 2H, 4,43 s 2H, 5,10 s 1H, 5,12 dvojitý d (8; 1,5 Hz) 1H, 5,28 d (1,5 Hz) 1H, 6,83 s 1H, 6,5 — 7,5 m 15H, 7,54 d (8 Hz) 1H.

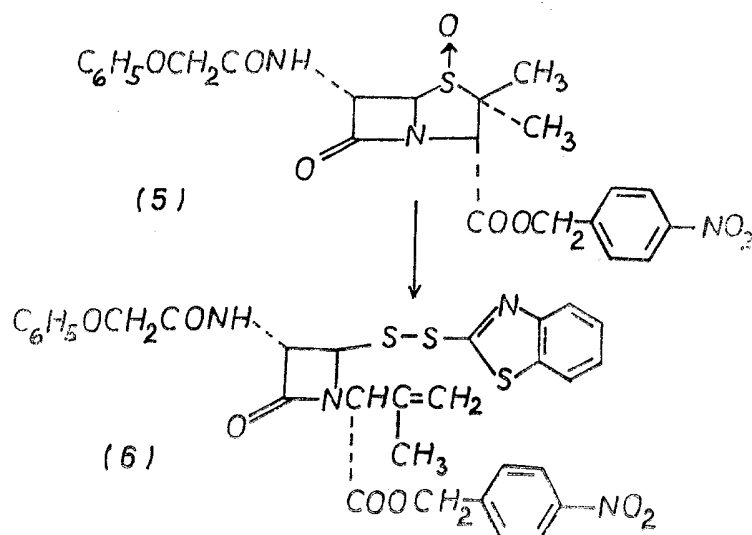
(E) K roztoku 2,45 g sloučeniny (3), kde $X = \text{Cl}$, ve 4,5 ml pyridinu obsahujícího 20 % vody se přidá 4,5 ml roztoku 2,45 g jodbenzendichloridu v pyridinu. Během přidávání se směs chladí ledem. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 200 ml ethylacetátu a nerozpustný podíl se odfiltruje. Zbytek se podrobí chromatografií na 45 g silikagelu deaktivovaného 10 % vody. Elucí směsí benzenu a ethylacetátu (4:1) se získá 1,23 g sloučeniny (4), kde $X = \text{Cl}$. Výtěžek činí 49 %.

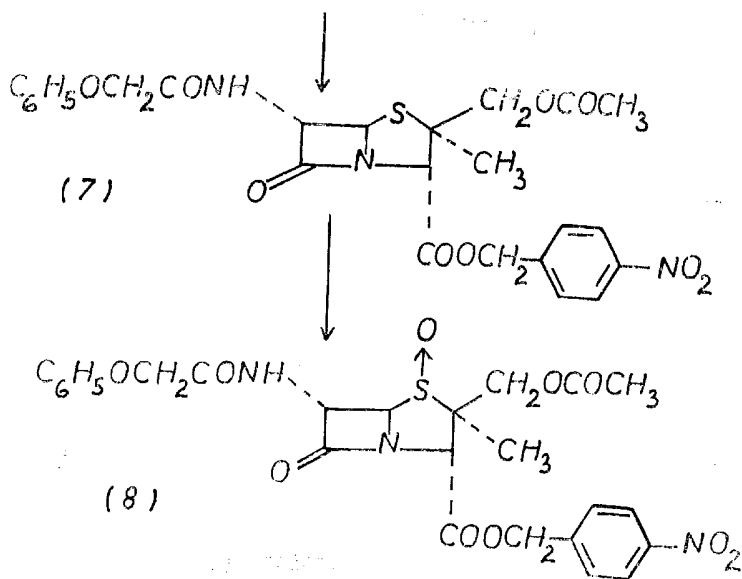
IČ: ν_{CHCl_3} 3415, 1795, 1755, 1600 cm^{-1} ; max

NMR: δ_{CDCl_3} 1,07 s 3H, 3,70 šs 2H, 4,47 s 2H, 4,90 šs 1H, 5,00 s 1H, 5,48 šd (8 Hz) 1H, 6,97 s 1H, 6,8 — 7,5 m 15H, 8,00 šd (8 Hz) 1H.

Příklad 4

Příprava výchozích látek (část 2)





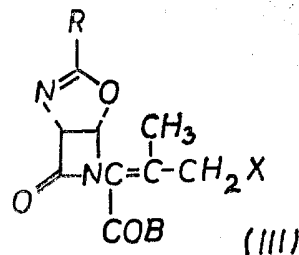
(6 Hz), 4,50 s, 4,87 s, 5,30 s,
5,07 — 5,40 m, 6,83 — 7,73 m,
8,30 d (4 Hz).

(C) Analogickým způsobem jako v příkladu 3 (C) se roztok 0,45 g sloučeniny (7) ve směsi 2 ml pyridinu a 0,4 ml vody smísí s 1,5 ml roztoku 520 mg jodbenzendichloridu v pyridinu a reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, čímž se získá 0,39 g sloučeniny (8) ve formě pěnovitého materiálu.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1800, 1755, 1700 cm^{-1} ;

NMR: δ_{CDCl_3} 1,33 s 3H, 2,10 s 3H, 4,10 šs 2H, 4,57 s 2H, 4,87 s 1H, 5,05 d (1 Hz) 1H, 5,33 dvojitý d (1; 4 Hz) 1H, 6,83 — 7,42 m 5H, 7,62 d + 8,27 d ABq (4 Hz) 4H, 7,93 d (4 Hz) 1H.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

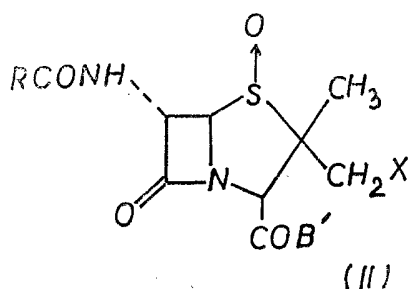
$$\begin{array}{c}
 R \\
 | \\
 N=O \\
 | \quad | \\
 \text{C} \quad \text{C} \\
 | \quad | \\
 O \quad N-CH-C(=O)B \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad CH_2 \\
 \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad CH_2CH_2X
 \end{array}
 \quad (1)$$


R znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou halogenem,

kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu nebo fenoxalkylovou skupinu, v nichž alkylová část obsahuje vždy 1 až 5 atomů uhlíku,

B představuje hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzyl-oxyskupinu, 2,2,2-trichlorethoxykupinu, p-nitrobenzyloxykupinu nebo difenylmethoxykupinu a

X znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkanoyloxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluoracetoxyskupinu, methyltetrazolythioskupinu, fenylthioskupinu nebo fenylsulfinylovou skupinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

B' znamená hydroxykupinu nebo chránicí skupinu karboxylové funkce, s výhodou vybranou ze skupiny zahrnující alkoxykupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, benzyl-oxyskupinu, 2,2,2-trichlorethoxykupinu, p-nitrobenzyloxykupinu a difenylmethoxykupinu,

R a X mají shora uvedený význam a

vazby $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{S} \end{array} \rightarrow \text{O}$ a $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{CH}_3$ jsou ve vzá-

jemném uspořádání cis, s výhodou při teplotě 80 až 115 °C, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla nebo/a dehydratačního činidla a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě působením báze převede na isomerní formu obecného vzorce III nebo/a se z výsledného produktu popřípadě odštěpí chránicí skupina ve významu symbolu B'.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti desulfuračního činidla, například triarylfosfinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti dehydratačního činidla, například molekulárního síta.