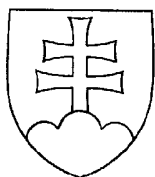


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 2376-91
(22) Dátum podania: 30.07.1991
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 90 09 737
(32) Dátum priority: 31.07.1990
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 19.02.1992
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: 18.01.2001
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

281 184

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁷:

C 07C 311/19
C 07C 311/20
C 07C 311/29
A 61K 31/18
C 07D 203/26
C 07C 255/45
C 07C 211/35
C 07C 211/17

(73) Majiteľ patentu: Liph, Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique, Lyon Cedex, FR;

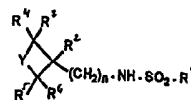
(72) Pôvodca vynálezu: Lardy Claude, Lyon, FR;
Guerrier Daniel, Saint Genis Laval, FR;
Chavernac Gilles, La Mulatiere, FR;
Collonges François, Beynost Miribel, FR;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Substituovaný sulfónamid, farmaceutická kompozícia na jeho báze a spôsob jeho prípravy**

(57) Anotácia:

Substituovaný sulfónamid všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená prípadne substituovanú fenylovú, naftylovú, chinolylovú, tienylovú, furylovú alebo imidazolylovú skupinu, R² a R³ sú odlišné, pričom jeden z nich znamená skupinu -Z-Ar-(CH₂)₄-A a druhý z nich znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, R⁴ až R⁶ znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, Y znamená skupinu -(CH₂)₂-B-(CH₂)₂ a n znamená 0 alebo 1; farmaceutické kompozície na jeho báze a spôsoby prípravy sulfónamidu.



(I)

Oblasť techniky

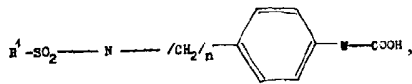
Vynález sa týka nových substituovaných sulfónamidov, spôsobu ich prípravy a ich použitia ako liečiv, použiteľných najmä pri liečbe ochorení, pri ktorých je známe, že sa na nich podieľa tromboxan A₂.

Doterajší stav techniky

Exogénna kyselina arachidónová alebo uvoľnená z fosfolipidov účinkom fosfolipázy A₂ sa premení na endoperoxydy (prostaglandín G₂ (PGG₂) a potom prostaglandín H₂ (PGH₂)) prostredníctvom cyklooxygenázy. Tromboxan-syntetáza potom katalyzuje konverziu PGH₂ na tromboxan A₂ (TXA₂). Tento tromboxan A₂ je pri nízkych koncentráciách schopný indukovať vážne biologické poruchy, akými sú napríklad agregácia krvných doštičiek, vazokonstrikcia a bronchokonstrikcia a participovať na strate integrity vasculárnej steny, ktorá sa takto zúčastňuje na niektorých poruchách obehového a respiračného systému. Tieto fyziologické účinky sú sprostredkované receptormi schopnými prijať tromboxan A₂, rovnako ako endoperoxydmi PGG₂/PGH₂.

Jednou z možností, ako inhibovať účinky tromboxanu A₂, je použitie selektívnych antagonistov receptorov TXA₂/PGH₂, pričom v odbornej literatúre už boli opísané niektoré produkty schopné plniť úlohu týchto špecifických antagonistov; týmito produktami sú napríklad látky opísané v patentoch US 4,443,477 a 4,861,913.

Patent US 4,443,477 opisuje kyseliny sulfónamidobenzénkarboxylové, ktoré inhibujú agregáciu krvných doštičiek, znižujú hladinu sérových lipidov a majú všeobecný vzorec:



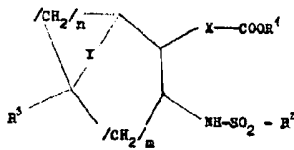
v ktorom

R znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, R¹ znamená alkylovú skupinu alebo arylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu alebo aralkenylovú skupinu, pričom arylová skupina môže byť prípadne v každom prípade substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu, atóm halogénu, trifluórmetyllovú skupinu, nižšiu alkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu, acylovú skupinu, karboxylovú skupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu,

n sa rovná 1, 2 alebo 3 a W znamená väzbu alebo lineárny alebo nelineárny alifatický uhlíkovodíkový reťazec, ktorý obsahuje dvojité väzby alebo je nasýtený,

ako tiež ich fyziologicky prijateľné soli, estery a amidy.

Patent US 4,861,913 opisuje bicyklické sulfónamidové deriváty, inhibujúce agregáciu krvných doštičiek, indukovanú tromboxanom A₂, vazokonstrikciu a bronchokonstrikciu, ktoré majú nasledujúci všeobecný vzorec:



v ktorom

R¹ znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu,

R² znamená alkylovú skupinu alebo arylovú skupinu, prípadne substituovanú, alebo aralkylovú skupinu alebo heterocyklický kruh,

R³ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

X znamená alkylovú alebo alkenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná atómom fluóru a môže obsahovať kyslík alebo síru a/alebo fenylovú skupinu v reťazci,

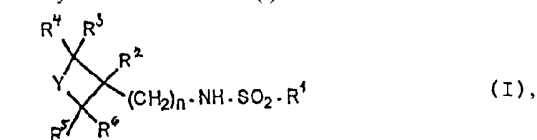
Y znamená alkylovú alebo alkenylovú skupinu alebo atóm kyslíka alebo atóm síry,

m sa rovná 0 alebo 1 a

n sa rovná 0, 1 alebo 2.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je substituovaný sulfónamid a jeho fyziologicky prijateľné soli, estery a fyziologicky prijateľné amidy všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R¹ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom z množiny, zahrnujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov, alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov, hydroxylovú skupinu, alkyliovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, alkylsulfonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, acetamidovú skupinu, fenylovú skupinu, trifluórmetyllovú skupinu, kyanovú skupinu, nitroskupinu, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 uhlíkových atómov, trifluórmetoxylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, aminovú skupinu alebo acetyllovú skupinu alebo

R² znamená skupinu zvolenú z množiny zahrnujúcej nftylovú skupinu, chinolylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu a imidazolylovú skupinu, pričom každá z týchto skupín je prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 7 uhlíkových atómov, atómom halogénu alebo dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov,

R² a R³ sú odlišné, pričom jeden z nich znamená W a druhý z nich znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov,

W znamená skupinu -Z-Ar-(CH₂)_q-A, v ktorej A znamená skupinu -CO₂R, kde R znamená atóm vodíka, atóm alkalického kovu alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov, alebo ďalej skupinu -SO₃H, skupinu -PO₃H₂, karboxyalkyloxoskupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, 4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyrazín-6-yllovú skupinu, morfolinyloxoskupinu, karbamoylovú skupinu, ktorá je prípadne N-substituovaná alkylokarboxylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, dialkylaminoalkoxykarbonylovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok a alkoxyzvyšok obsahujú po 1 až 7 uhlíkových atómoch, hydroxylovú skupinu, tetrazolylovú skupinu, tetrahydropyranilyoxoskupinu alebo alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov,

q znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

Ar znamená fenylovú skupinu,

Z znamená atóm kyslíka, skupinu -CH₂- alebo väzbu,

R^4 , R^5 a R^6 znamenajú atóm sodíku alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov,
 Y znamená skupinu $-(CH_2)_s-B-(CH_2)_t$,
 s a t znamenajú 0, 1 alebo 2,
 B znamená atóm kyslíka, väzbu, $>C(CH_3)_2$ alebo karbonylovú skupinu a
 n znamená 0 alebo 1.

Výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu W a R^2 má význam odlišný od W.

Výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid všeobecného vzorca (I), v ktorom R^2 znamená skupinu W a R^3 je odlišný od W.

Výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu W a Z zahrnutý v skupine W znamená atóm kyslíka.

Výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid všeobecného vzorca (I), v ktorom R^2 znamená skupinu W a Z zahrnutý v skupine W znamená väzbu.

Výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid zvolený z množiny zahrnujúcej kyselinu trans-4-/2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklohexyl/metyl/benzénocetovú a kyselinu cis-4-/2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú.

Osobitne výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je kyselina 4-/2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetová.

Osobitne výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid zvolený z množiny zahrnujúcej

kyselinu 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(4-brómfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(4-chlór-2-fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(4-brómfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénocetovú a

kyselinu 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/-3,3-dimetylcyklobutyl/metyl/benzénocetovú.

Mimoriadne výhodným substituovaným sulfónamidom podľa vynálezu je sulfónamid zvolený z množiny zahrnujúcej

kyselinu 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-/1-/(chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/benzénocetovú a

kyselinu 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/benzénocetovú.

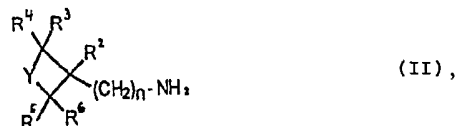
Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) zahrnujú soli vytvorené s kovmi (akými sú napríklad sodík, draslík, vápnik alebo horčík) alebo s bázami, akými sú amoniak alebo substituované amíny (ako dietylamín, trietylamín, piperidín, piperazín alebo morfolín) alebo s bázickými aminokyselinami (akými sú lyzín alebo arginín) alebo s osamínmi (akým je meglumín).

Fyziologicky prijateľné komplexy zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú vytvorené zo zlúčenín všeobecného vzorca

(I) alebo s ich soľou a z nesubstituovaného alebo substituovaného, hydrátovaného alebo nehydrátovaného alfa-, beta- alebo gamacyklodextrínu, najmä z beta-cyklodextrínu.

Predmetom vynálezu je ďalej farmaceutická kompozícia na liečbu chorôb majúcej súvislosť s aktivitou tromboxanu A_2 , ktorej podstata spočíva v tom, že ako účinnú zložku obsahuje účinné množstvo aspoň jedného substituovaného sulfónamidu všeobecného vzorca (I) v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob prípravy substituovaného sulfónamidu všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že sa amín všeobecného vzorca (II)



v ktorom W vo význame všeobecných substituentov R^2 alebo R^3 má uvedený význam a môže tiež znamenať skupinu -Z-Ar a všeobecné symboly R^2 až R^6 , Y, Z, Ar a n majú uvedené významy, uvedie do reakcie s arylsulfonyl- alebo heteroarylsulfonyl chloridom vzorca R^1SO_2Cl v ktorom R^1 má uvedený význam.

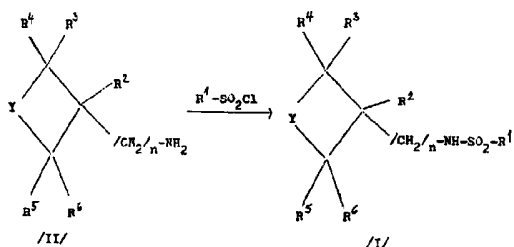
Predmetom vynálezu je tiež spôsob prípravy substituovaného sulfónamidu všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že sa aziridín všeobecného vzorca (III)



uvedie do reakcie s organokovovým derivátom halogenidu R^3-X , pričom X znamená atóm halogénu, R^3 znamená skupinu W, ktorá má uvedený význam a môže tiež znamenať skupinu -Z-Ar, Z znamená len skupinu CH_2 alebo väzbu a R^2 , R^4 až R^6 , Y a Ar majú uvedené významy a n znamená 0.

Pokiaľ ide o opísaný spôsob prípravy substituovaných sulfónamidov všeobecného vzorca, ide o ďalší detailnejší opísaný sulfonačný postup:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa pripravujú z amínov všeobecného vzorca (II), ktorý sa uvedie do reakcie s arylsulfonylchloridom alebo s heteroarylsulfonylchloridom v molárnom pomere zlúčenina vzorca II/ R^1-SO_2Cl 1 : 0,5 až 1 : 5, výhodne 1 : 0,95 až 1 : 1,05 za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I):

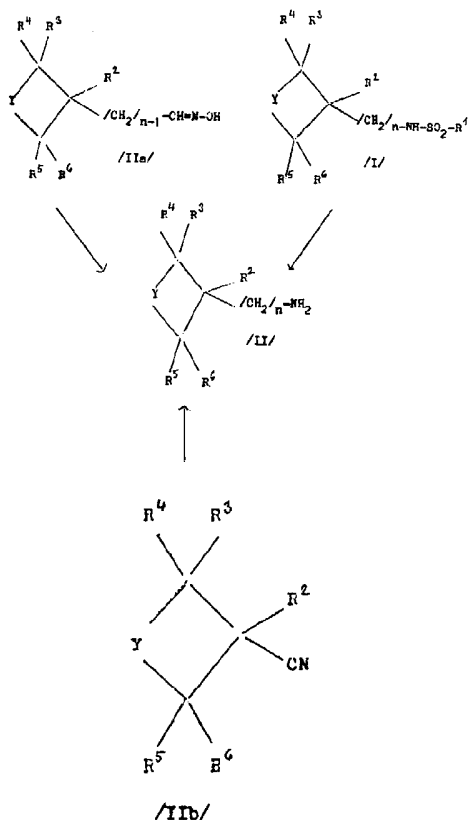


Vo všeobecných vzorcoch (I a II) W pre R^2 alebo R^3 má uvedený význam a môže mať tiež význam -Z-Ar, tzn. presnejšie Ar, $-CH_2-Ar$ alebo $-O-Ar$. Všeobecné substituenty R^1 až R^6 , Y, Z, Ar a n majú rovnako uvedený význam. Keď W obsahuje A znamenajúce CO_2H , potom je karboxylová funkcia prípadne chránená vo forme esteru s nižšou alkoxylovou skupinou. Keď W obsahuje A znamenajúce nižšiu acylovú skupinu a g je rovné 0, potom je karboxylová funkcia blokovaná klasickou ochrannou skupinou, akou

je dimetylacetalová skupina, 1,3-dioxánová skupina, 5,5-dimetyl-1,3-dioxánová skupina.

Uvedená sulfonačná reakcia sa vykonáva v prítomnosti bázy, akou je trietylamín, pyridín, uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo butyllítium, v molárnom pomere zlúčenina vzorca (II)/báza 1 : 1 až 1 : 5, výhodne 1 : 1,2 až 1 : 2,2, v inertnom rozpúšťadle, akým je voda, benzén, tetrahydrofurán, dietyléter alebo dichlórmetán alebo zmes éteru a dichlórmetánu v objemovom pomere 1 : 1 až 1 : 30, výhodne v objemovom pomere 1 : 2 až 1 : 15. Reakčná teplota sa pohybuje medzi teplotou $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla alebo použitej zmesi rozpúšťadiel, výhodne medzi teplotou $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reflexnou teplotou použitého rozpúšťadla alebo použitej zmesi rozpúšťadiel počas 2 až 72 hodín, výhodne počas 2 až 16 hodín.

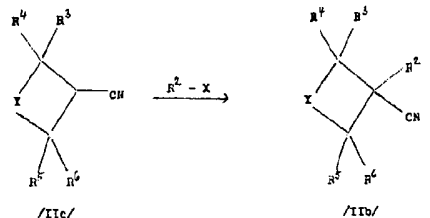
Amíny použité pri všeobecnom syntéznom postupe prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) môžu byť pripravené niekoľkými postupmi v závislosti od substituentov, ktoré sú už prítomné v molekule:



buď redukcii oxímu všeobecného vzorca (IIa), napríklad katalytickou hydrogenáciou pod tlakom v zmesi etanolu a amoniaku alebo rozštiepením sulfonamidovej väzby v zlúčenine všeobecného vzorca (I), napríklad pomocou bázy, akou je natriumnaftalén v rozpúšťadle 1,2-dimetoxyetánového typu alebo redukcii nitrilu všeobecného vzorca (II), napríklad katalytickou hydrogenáciou pod tlakom v zmesi metanolu a amoniaku, alebo redukcii pomocou lítiumaluminiumhydridu v étere, tetrahydrofuráne alebo toluéne pri teplote v rozmedzí vymedzenom teplotou $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla, výhodne pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až refluxnej teplote použitého rozpúšťadla. Vo všeobecných vzorcoch (I, II, IIa a IIb) má W pre R^3 alebo R^3 uvedený význam a môže okrem toho znamenať skupinu $-\text{Z}$

$-\text{Ar}$, pričom všeobecné substituenty R^1 až R^6 , Y, Z Ar a n majú rovnako uvedený význam.

Nitrily všeobecného vzorca (IIb) sa získajú alkyláciou nitrilu všeobecného vzorca (IIc) halogénovanou zlúčeninou všeobecného vzorca R^2-X :



kde X znamená atóm halogénu, R^2-X znamená presnejšie $X-\text{CH}_2-\text{Ar}$ alebo $X-\text{CH}_2-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_q-\text{A}$ a všeobecné substituenty R^2 až R^6 , Y, Ar A a q majú význam uvedený. Uvedená reakcia sa vykonáva v prítomnosti bázy akou je butyllítium, lítiumdiizopropylamid alebo amid sodný, v rozpúšťadle, ktorým je dietyléter alebo tetrahydrofurán, v prítomnosti hexametylfosoramidu alebo N,N-dimetylimidolidinónu pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla alebo použitej zmesi rozpúšťadiel počas 4 až 24 hodín.

Pre zlúčeniny všeobecného vzorca (IIb), v ktorom W vo význame R^2 obsahuje primárnu alkoholovú skupinu, je táto skupina chránená skupinou umožňujúcou vykonať alkylačnú reakciu, napríklad labilnou ochrannou skupinou, ako je silylová skupina, najmä skupina $-\text{SiMe}_3$. Ochranná skupina sa potom odstráni pôsobením kyseliny vo vodnom prostredí alebo použitím fluoridu (napríklad tetrabutylamóniumfluoridu) v tetrahydrofuráne pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri teplote $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získaný nitrilalkohol všeobecného vzorca (IIb) sa redukuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (II) (aminoalkohol) použiteľnú pri uvedenom všeobecnom sulfonačnom postupe. Po sulfonácii sa dospeje k zlúčenine všeobecného vzorca (I), ktorá nesie primárnu alkoholovú skupinu.

Všetky zlúčeniny všeobecného vzorca (I, Ia a Ib) nesúce primárnu alkoholovú skupinu môžu byť premenené na zlúčeniny všeobecného vzorca (I) nesúce karboxylovú skupinu:

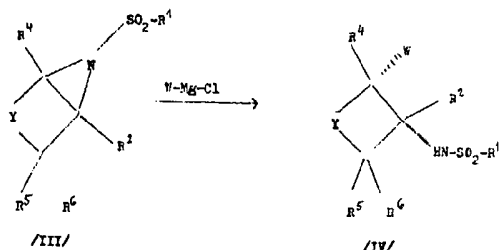


Oxidáciou alkoholovej funkcie, napríklad Jonesovou metódou ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) v rozpúšťadle, ako je acetón, pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, najmä pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, počas 1 až 96 hodín, výhodne počas 6 až 16 hodín.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (I) a najmä v zlúčeninách všeobecného vzorca (Ia), pre ktoré R^3 znamená W, sa stereochemicky čisté izoméry cis alebo trans získajú buď reakciou stereochemicky čistého amínu cis alebo trans alebo reakciou racemickej zmesi izomérov cis a trans východiskového amínu, po ktorej nasleduje rozdelenie izomérov selektívnymi rekrytalizáciami alebo chromatograficky (napríklad vysoko výkonnou preparatívnou kvapalinovou chromatografiou, stĺpcovou chromatografiou, rýchlou chromatografiou alebo preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve). Zmesi izomérov a čisté produkty sú stanovené vysoko výkonnou kvapalinovou chromatografiou a detekciou v ultrafialovom spektre.

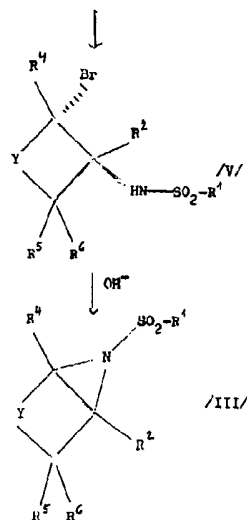
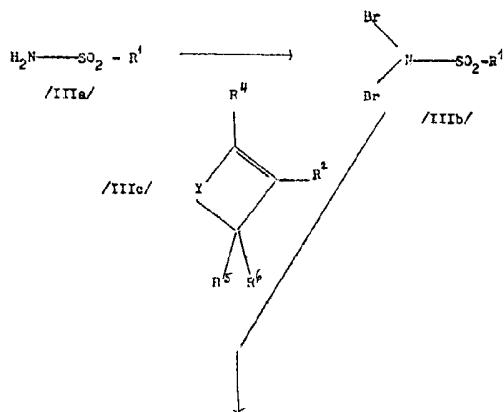
Ďalšou možnosťou získať priamo a výlučne čisté izoméry trans je stereoselektívna syntéza realizovateľná pre produkty všeobecného vzorca (I) a najmä pre produkty všeobecného vzorca (Ia), v ktorom R^3 znamená W a n sa rovná 0. Z aziridínu všeobecného vzorca (III) sa reakciou s organokovovým derivátom halogenidu všeobecného vzorca

W-Cl, ktorým je benzylchlorid, získa izomérny produkt trans všeobecného vzorca (IV), v ktorom W znamená Ar alebo $-\text{CH}-\text{Ar}$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Ar a Y majú uvedený význam.

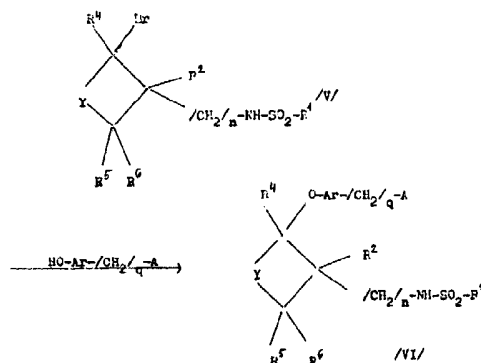


Táto reakcia sa vykonáva v rozpúšťadle, akým je dietyléter, tetrahydrofúr alebo dioxán, pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou -78°C a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla, najmä teplotou 0°C až refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla, pričom sa použije molárny pomer zlúčenina vzorca (III)/halogenid 1 : 0,25 až 1 : 5, výhodne 1 : 1 až 1 : 4. Kovom nevyhnutným na vytvorenie organokovového derivátu je výhodne horčík. Reakčný čas je všeobecne 2 až 96 hodín a najmä 16 až 48 hodín.

Aziridíny všeobecného vzorca (III), použité pri stereospecifickej syntéze izomérov trans, sa pripravujú z arylsulfónamidov alebo z heterocyklických sulfónamidov všeobecného vzorca (IIIa) postupom opísaným Y. Uenom et al. v Chem. Pharm. Bull. (1967) 15, 1193-97. Sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (IIIa) premenené na N,N-dibrómsulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (IIIb) pôsobením brómu v prítomnosti vodnej bázy, akou je vodný roztok hydroxidu sodného, spontánne reagujú s nenasýtenými zlúčeninami, akými sú alkény všeobecného vzorca (IIIc), v molárnom prebytku, v rozpúšťadle, všeobecne chloroformu, pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou -30°C a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla, najmä pri teplote 0 až 50°C , počas 5 až 72 hodín, najmä počas 16 až 24 hodín. Brómované medziprodukty všeobecného vzorca (V) sa potom cyklizujú účinkom prebytku bázy, akou je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, v rozpúšťadle, akým je metanol, etanol alebo acetón, a to buď samotný alebo v zmesi s vodou, pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou -20°C , počas 5 až 48 hodín, výhodne počas 14 až 16 hodín, za vzniku aziridínu všeobecného vzorca (III). Všeobecné substituenty R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Y majú vo všeobecných vzorcoch (IIIa, IIIb, IIIc, III a V) uvedený význam.



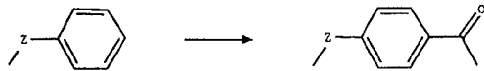
Brómované medziprodukty všeobecného vzorca (V) môžu tiež slúžiť ako východiskové látky na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca (I) a najmä všeobecného vzorca (Ia), pre ktoré R^3 znamená W a Z obsiahnuté vo W znamená atóm kyslíka. Brómované zlúčeniny všeobecného vzorca V poskytujú O-alkyláciou fenolu priamo zlúčeniny všeobecného vzorca (VI).



Vo všeobecných vzorcoch (V a VI) všeobecné substituenty R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Ar, A, n a q majú uvedený význam. Vo všeobecnom vzorci (VI), keď A znamená skupinu CO_2H , je karboxylová funkcia chránená vo forme esteru s nižším alkoxylovým radikálom. Reakcia sa vykonáva s molárnym prebytkom fenolového derivátu v klasickom rozpúšťadle pre alkylačné reakcie, akým je N,N-dimetylformamid, v prítomnosti bázy, akou je uhličitán draselný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, v molárnom pomere fenol/báza 1 : 0,5 až 1 : 10, výhodne v molárnom pomere 1 : 2. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 40 až 200°C , výhodne na teplotu 80°C , počas 30 minút až 16 hodín, výhodne počas 3 až 6 hodín.

Medziprodukty na prípravu zlúčenín všeobecných vzorcov (I, Ia a Ib) a zlúčeniny všeobecného vzorca (I, Iib alebo IV), v ktorých W vo význame pre R^2 alebo R^3 znamená radikál Ar alebo $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ a najmä keď Ar znamená fenylovú skupinu, môžu byť premenené na zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde W bude obsahovať funkciu karboxylovej kyseliny. Friedel-Craftsovou acyláciou sa získajú para-acylované deriváty, ktoré budú oxidované na estery (prípade, keď A znamená hydrolyzovateľnú skupinu na skupinu CO_2H) a potom zmydelnené za vzniku karboxylových kyselín všeobecného vzorca (I). Uvedená Friedel-Craftsova reakcia sa vykonáva tak, že sa nechajú reagovať acylhalo-

genidy, akými sú acetylchlorid alebo 3-chlórformylpropionát etylnatý alebo anhydridy ako napríklad kyseliny jantárovej, v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je chlorid ciničitý, chlorid titaničitý alebo chlorid hlinitý, v rozpúšťadle, akým je dichlórmetán alebo 1,2-dichlórétán, pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla, výhodne pri teplote $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až reflexnej teplote použitého rozpúšťadla, počas 4 až 30 hodín.

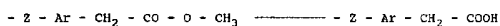


Použije sa molárny prebytok Lewisovej kyseliny 1,1 až 11 ekvivalentov a najmä 3,3 až 7 ekvivalentov rovnako ako molárny prebytok acylhalogenidu alebo anhydridu 1,1 až 4, najmä 1,2 až 2,2 ekvivalentov.

Všetky acylované zlúčeniny môžu byť premenené na estery oxidáciou pôsobením dusičnanu tálitého $[\text{Ti}(\text{NO}_3)_2]$ alebo octanu olovičitého v prítomnosti metanolu a Lewisovej kyseliny, akou je kyselina chloristá alebo eterát fluoridu boritého



v rozpúšťadle, akým je dichlórmetán, benzén, toluén alebo priamo v metanole pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla, najmä pri teplote $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až refluxnej teplote použitého rozpúšťadla, počas 5 až 40 hodín. Použije sa molárny prebytok Lewisovej kyseliny 1,1 až 11 ekvivalentov. Rovnako môže byť miesto uvedeného dusičnanu tálitého použitý komplex dusičnanu tálitého a montmorilonitu K-10, pričom použité podmienky a množstvá sú rovnaké ako v predchádzajúcom prípade s výnimkou toho, že sa reakcia vykonáva v neprítomnosti kyseliny chloristej



vo vode alebo v zmesi vody a alkoholu (metanol alebo etanol) v prítomnosti alebo neprítomnosti tetrahydrofuránu pri teplote z teplotného rozmedzia vymedzeného teplotou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a refluxnou teplotou použitého rozpúšťadla alebo použitia zmesi rozpúšťadiel, výhodne pri teplote $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až refluxnej teplote použitého rozpúšťadla alebo použitej zmesi rozpúšťadiel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) nesúce kyselinovú karboxylovú funkciu môžu byť rovnako pripravené z acylovaných derivátov premenením na tiomorfolidové deriváty (zahrievaním na teplotu spätného toku v morfolíne v prítomnosti prebytku síry metódou, ktorá sa nazýva Wilgerdova metóda) a následnou klasickou bázickou hydrolyzou.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú najmä významnú anti-trombotickú a antagonistickú účinnosť vzhľadom na ich účinok na receptory TXA_2 . Táto účinnosť sa uplatňuje u cicavcov, najmä u človeka, mačky a psa.

Tento antagonistický účinok voči receptorom TXA_2 bol preukázaný inhibíciou agregácie krvných doštičiek a vazokonstrikcie.

A) Inhibícia agregácie krvných doštičiek indukovanej produktom U46619 [stabilný analóg TXA_2 (9,11-dideoxy-11alfa,9-alfa-epoxymetanoprostaglandin $\text{F}_{2\text{alfa}}$)]

Antagonistický účinok voči receptorom TXA_2 bol preukázaný testom na agregáciu krvných doštičiek opísaný O.V.R. Bornom v Nature 1962, 194, 927-929, pri ktorom sa ako pokusné zviera používa morča. Týmto testom sa stanoví koncentrácia, ktorá z 50 % inhibuje agregáciu krvných

doštičiek indukovanú produktom U46619; táto koncentrácia testovanej zlúčeniny je označovaná skratkou CI_{50} . Tieto koncentrácie zlúčenín podľa vynálezu sú uvedené v príkladovej časti v príklade 108.

B) Inhibícia vazokonstrikcie srdcovnice potkana indukovanej produktom U46619

Samcovia potkanov s telesnou hmotnosťou asi 300 g sa usmrčia a rýchlo sa nim odoberie hrudná aorta. Asi 1 cm dlhý fragment narezaný do špirály sa umiestni do nádoby obsahujúcej 20 ml živného média (Krebs-Henseleit) udržovaného na teplote $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod plynom s obsahom kyslíka (9 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého). Kontrakcie sa zaznamenávajú pomocou tenzometru. Po 45 minútach pokoja sa spustí supramaximálna kontrakcia pridaním analógu TXA_2 (U46619: 142 nM) do živného prostredia. Plata sa zvyčajne dosiahne po 10 minútach kontaktu, pričom tento kontakt nepresiahne 25 minút. Pokoj počas 30 minút a početné prepláchnutia oddelia každú kontrakciu. Testované zlúčeniny sa pridajú 10 minút po U46619 a ponechajú 15 minút; na konci tohto časového úseku sa meria inhibícia. Inhibičná koncentrácia 50 (CI_{50}) sa stanoví pre každú testovanú zlúčeninu použitím aspoň troch hrudných aort. Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej príkladovej časti v príklade 108.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú tiež hypocholesterolemiantnú účinnosť v dôsledku ich účinku na biosyntézu cholesterolu napríklad inhibíciou HMC-CoA-reduktázy.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú tiež účinnosť proti komplikáciám spojeným s diabetickou patológiou, zahŕňajúcou neuropatie, nefropatie, retinopatie a šedý zákal očnej šošovky, spôsobený akumuláciou sorbitolu. Produkty podľa vynálezu bránia syntéze sorbitolu v dôsledku inhibície aldoza-reduktázy.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú charakterizované absenciou toxicosti. Na ilustráciu je možné uviesť, že pre zlúčeninu z príkladu 20 robí letálna dávka pre potkanov s intravenóznou aplikáciou hodnotu vyššiu ako 150 mg/kg telesnej hmotnosti.

Vynález rovnako zahŕňa kompozície, ktoré obsahujú účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v kombinácii s farmakologicky prijateľným vehikulom. Tieto cicavcom aplikovateľné farmaceutické kompozície sú podávané perorálne, intravenózne, intrarteriálne, kutánne, intestinálne alebo vo forme aerosólu. Navyše majú nové zlúčeniny podľa vynálezu bez ohľadu na spôsob podania dlhodobú účinnosť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca budú vo forme farmaceutických prípravkov zmiešané s excipientmi, aromatizujúcimi látkami a farbivami, ktoré sú adekvátne na formulovanie napríklad tabliet, mikrokapsúl alebo nanokapsúl, zapuzdrených tabliet, želatínových tobliet, roztokov, injektovateľných kvapalín, čapíkov, aerosólov a krémov. Použitými excipientmi môžu byť napríklad mikrokryštalická celulóza, laktóza, polyvidón, natriumglykolát škrobu, talk a stearát horečnatý. Excipienty môžu mať lipozomálnu, mikrokapsulovú alebo nanokapsulovú formu, pričom v tomto prípade ide napríklad o polyalkylyanoakryláty alebo fosfolipidy. Zapuzdrenie tabliet môže byť vykonané pomocou zvyčajných prísad, medzi ktoré napríklad patrí hydroxypropylmetylcelulóza, rôzne akrylové polyméry, propylén-glykol a oxid titaničitý.

Prípravky na perorálne podanie môžu obsahovať umelé aromatizujúce prísady a sladidlá, ako je napríklad cukor a aspartám. Injektovateľné prípravky budú formulované pri použití vody, ktorá bude obsahovať stabilizačné a solubilizujúce činidlá, ako je napríklad chlorid sodný, manitol a

sorbitol, a/alebo tlmivé roztoky nevyhnutné pre injektovateľné roztoky.

Prípravky aplikovateľné ako čapíky budú obsahovať excipienty, akými sú polosyntetické glyceridy.

Prípravky aplikovateľné konkrétne ako krémy budú popri ostatných prísadách obsahovať tiež neionogénne povrchovo aktívne látky.

Prípravky aplikovateľné vo forme aerosólu môžu byť formulované z mikronizovanej účinnej látky združenej s povrchovo aktívnou látkou, ako je sorbitantrioleát, v nosnom plyne, akým je CFC 11 a CFC 12.

Zlúčeniny podľa vynálezu silne inhibujú biologickú aktivitu TXA₂ tým, že majú antagonistický účinok voči receptorom TXA₂. Tieto zlúčeniny môžu byť preto použité na liečbu alebo profylaxiu ischemických ochorení (akými sú infarkt myokardu, srdcová angína, trombóza), cerebrovaskulárne ochorenia (akými sú prechodný ischemický záchvat, migréna, cerebrálna hemoragia, mozgová mŕtvica), periférnych vaskulárnych ochorení a ochorení vyvolaných porušením rovnovážnej hladiny lipidov (akými sú ateroskleróza, kapilárna konvulzia, poruchy periférneho obehu, hypertenzia, potrat, diabetická nefropatia, retinopatia, menštruačné problémy, pľúcna embólia), alergických a zápalových ochorení (akými sú astma, bronchitída, zápal pľúc, syndróm respiračnej nedostatočnosti, alergický šok, žľúdočné vredy, glomerulonefróza, zdĺhavá forma tuberkulózy kože a hydronefritída).

Zlúčenina podľa vynálezu môžu byť použité proti tvorbe trombov napríklad pri mimotelovom krvnom obehu, pri profylaxii alebo liečbe peri- a post-operačných trombotických komplikáciách, nasledujúcich po transplantáciách orgánov, po stavoch vyvolaných nefrotoxickosťou cyklosporínu, po aorto-koronárnych premosteniach, po angioplastii, po endarterektómii po trombolýze alebo pri sekundárnych účinkoch neutralizácie heparínu protaminom.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť rovnako použité v kombinácii s hocíjakými inými terapeuticky použiteľnými látkami, akými sú napríklad trombolitika (streptokináza, urokináza, aktivátory plasminogénu...), inhibitory fosfodiesteráz, stabilné analógy prostacyklínu, inhibitory cyklooxygenázy, inhibitory tromboxan-syntetázy, antikoagulačné prostriedky (antivitaminika K, heparíny, nízkomolekulárne heparíny), periférne a centrálné vazodilatátory, antagonisty receptorov S₂ serotonínu, antihistaminika, antagonisty PAF-aceteru a aktivátory draselných kanálikov.

Denné dávky účinnej látky podávanej naraz alebo v niekoľkých čiastkových dávkach budú robiť 0,01 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne 0,01 až 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený konkrétnymi príkladmi jeho rozpracovania, ktoré však majú len ilustratívny charakter a vlastný rozsah vynálezu, vymedzený formuláciou patentových nárokov v žiadnom ohľade neobmedzujú.

V uvedených nukleárných magnetickorezonančných spektrách boli použité nasledujúce skratky:

s = singlet

d = dublet

t = triplet

q = kvadruplet a

m = komplexné maximum;

chemické posuny sú vyjadrené v ppm. Analýzy vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou boli uskutočnené na stĺpci Spherisorbu 5 μm s dĺžkou 15 cm a priemerom 0,46 cm, ktorého charakter je indikovaný nasledujúcimi skratkami: Si pre silikagél a ODS-2 pre koncovo blokovanú („end-capped“) inverznú fázu C-18. Použitou mobilnou fázou na

stĺpci silikagélu je zmes hexánu a etylacetátu vo vzájomných pomeroch upresnených v každom konkrétnom prípade; na stĺpci ODS-2 sa používa zmes metanol-vodíkyselina octová v pomere 57:43:0?01, Použitý prictok je 1 ml/minútu a detekcia sa vykonáva spektrofotometricky pri 254 nm. Časy retencie (T_R) sú vyjadrené v minútach.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Kyselina trans-4-/(2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

Etyl-4-/(2-hydroxyiminocyklopentyl)metyl/benzénacetát

Suspenzia 10 g (0,004 molu) kyseliny 4-/(2-hydroxyiminocyklopentyl)metyl/benzénocetovej (pripravenej postupom opísaným A. Teradam et al., J. Med. Chem. (1984) 27, 212-5) v 70 ml absolútneho etanolu sa nasýti plynným chlorovodíkom, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava asi na 10 °C chladením v kúpeli ľadu a soľou. Po nasýtení sa získaný roztok mieša pri teplote okolia počas jednej hodiny a potom sa zahusť za vákuu do sucha. Zvyšok sa vyberie etylacetátom a postupne premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí, pričom sa ako zvyšok získa čiastočne vykryštalizovaný hnedý hutný olej, ktorý sa použije v nasledujúcom reakčnom stupni bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 11,05 g (99,5 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{N-OH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C=O}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,2 (3H,t,J=6,75Hz),

1,6-3,2(9H,m),

3,5(2H,s),

4,1(2H,q,J=6,75Hz),

7,1(4H,s),

9,0(1H,s, šir. vymen.s.

CF₃COOD).

Rovnako je možné použiť aj inú metódu: zmes 5,8 g kyseliny 4-/(2-hydroxyiminocyklopentyl)metyl/benzénocetovej, 4,1 ml etanolu (98°) a dvoch kvapiek koncentrovanej kyseliny sírovej v 20 ml toluénu sa zahrieva na teplotu varu počas 6 hodín v reaktore, ku ktorému je v hornej časti pripojený Dean-Starkov separátor. Po ochladení sa toluénová fáza premyje vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahusť. Získaný produkt má formu žltého oleja.

Stupeň b

Etyl-4-/(2-aminocyklopentyl)metyl/benzénacetát (cis + trans)

Do autoklávu sa predloží roztok 75,1 g (0,27 molu) etyl-4-/(2-hydroxyiminocyklopentyl)metyl/benzénacetátu v 800 ml absolútneho etanolu, nasýtený amoniakom a potom sa do tohto roztoku pridá asi 37,5 g Raney niklu vo vode. Získaná zmes sa potom mieša pod vodíkovou atmosférou za tlaku 8 MPa pri teplote 80 °C počas 4 hodín. Po ochladení sa hydrogennačný katalyzátor odfiltruje a premyje etanolom. Filtrát sa potom zahusť pri zníženom tlaku, pričom sa ako zvyšok získa oranžový olej, ktorý počas státia kryštalizuje a ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 69,3 g (98,3 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1715 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,2 (3H,t,J=6,75Hz),
 1,5(2H,m),
 1,6-3,25(10H,m,z toho
 2H vymen. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$),
 3,55(2H,s),
 4,1(2H,q,J=6,75Hz),
 7,1(4H,s),

Táto zlúčenina môže byť rovnako získaná hydrogenáciou za mierneho tlaku (0,3 MPa) pri teplote 25 °C.

Stupeň c

Etyl-4-//2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Zmes 2,25 g (8,6 mmolov) aminu, pripraveného v stupni b príkladu 1, 1,45 ml (10,3 mmolov) trietylaminu a 70 ml metylénchloridu sa na kúpeli ľadu a vody ochladí na teplotu 10 °C.

Do takto ochladenej zmesi sa potom počas 3 minút po kvapkách pridá roztok 1,9 g (9 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 5 ml éteru. Teplota získanej zmesi sa potom ponechá vystúpiť na teplotu okolia, táto zmes sa mieša pri tejto teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa potom naleje do 150 g zmesi ľadu a vody a okyslí sa na hodnotu pH 1 pridaním 6N kyseliny chlorovodíkovej za miešania. Metylénchlorid sa dekantuje a zvyšok sa opäť extrahuje 100 ml metylénchloridu. Zlúčené organické fázy sa premyjú vodou a potom vysušia nad síranom sodným a zahustia sa. Získaný žltý olej sa prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 5 : 1. Zo zodpovedajúcej frakcie eluátu sa získa svetložltý olej, ktorý pomaly kryštalizuje.

Výtťažok: 3,35 g (89,3 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,2 (3H,t,J=6,75Hz),
 1,15-1,9(6H,m),
 1,9-3,9(4H,m),
 3,6 (2H,s)
 4,15(2H,q,J=6,75Hz),
 5,4(1H,dd,J=8,25Hz,vymen. v
 D_2O),
 7,0(4H,m),
 7,4(2H,m),
 7,8(2H,m),

vysokotlaková kvapalinová chromatografia

(silikagél, elučná sústava: zmes hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 8 : 1):
 $t_R = 14,1$ (42 %), 16,0 (58 %).

Stupeň d

Kyselina trans-4-//2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Do roztoku 95,25 g (0,218 molu) etylesteru, pripraveného v stupni c príkladu 1, a 1200 ml etanolu ((98°) sa pridá

24,4 g (0,435 molu) hydroxidu draselného rozpusteného v 360 ml vody. Získaná zmes sa potom mieša počas 3 hodín

pri teplote 40 °C. Etanol sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vyberie vodou a premyje etylacetátom. Vodná fáza sa okyslí za chladu na pH 1 pridaním potrebného množstva 6N kyseliny chlorovodíkovej. Vylúčená zrazenina sa vyberie etylacetátom. Táto organická fáza sa premyje vodou až do neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným a zahustí za vákuu. Týmto spôsobom sa získa krémovo zafarbený pevný produkt, ktorý sa štyrikrát prekryštalizuje z etylacetátu, pričom sa po poslednom prekryštalizovaní získa izomér trans vo forme bielych zrníek. Výtťažok uvedeného krémového produktu robí 75,9 g.
 Výtťažok bielych zrníek: 11 g (12,4 %),
 Teplota topenia: 164-165 °C.

Po spracovaní materského lúhu sa získa ďalší podiel (1,2 g) produktu s rovnakou čistotou.

Celkový výtťažok: 13,9 %,

Elementárna analýza: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm.=407,912)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	58,89	5,44	8,69	3,43	7,86
nájdené	58,75	5,30	8,74	3,47	7,73

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,15-1,9(6H,m),
 1,9-2,05(1H,m),
 2,3(1H,m,JH-Hgem.=13Hz),
 2,8(1H,m,JH-Hgem.=13Hz),
 3,3(1H,m,JCH-N-7.8Hz),
 3,6(2H,s),
 6,7(1H,d,JNH-CH-7,8Hz,
 vymen.s CF_3COOD),
 7,0-7,1(2H,m),
 7,15-7,25(2H,m),
 7,55-7,65(2H,m),
 7,8-7,9(2H,m),
 10,55(1H,s,vymen.s
 CF_3COOD),

vysokotlaková kvapalinová chromatografia

(ODS-2): $t_R = 30,15$ (100 %),
 po rekryštalizácii $t_R = 27,0$ a
 30,0; obidva tieto píky s
 rovnakou intenzitou zodpove-
 dajú izomérom cis a trans.

Príklad 2

Trans-4-//2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát sodný

Do suspenzie 3,9 g (9,6 mmolov) kyseliny trans-4-//2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetovej v 50 ml destilovanej vody sa pridá 0,38 g (9,6 mmolov) hydroxidu sodného rozpusteného v 30 ml destilovanej vody. Táto zmes sa potom zahrieva na vodnom kúpeli na teplotu 50 °C až do okamihu, keď sa dosiahne úplné rozpustenie pevného podielu a potom sa zmes prefiltruje a uloží počas niekoľkých hodín do chladničky. Vylúčená biela zrazenina sa odfiltruje a premyje destilovanou vodou. Zvyšná voda sa odstráni azeotropnou destiláciou a toluénom. Získaný produkt sa prekryštalizuje z destilovanej vody. Týmto spôsobom sa získa pevný produkt.

Výtťažok: 57,0

Teplota topenia: 212 až 214 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNNaO}_4\text{S}$ (mol.hm. = 429,894)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	Na(%)	S(%)
vypočítané	55,88	4,92	8,25	3,26	5,35	7,46

nájdené 55,67 5,02 8,31 3,16 5,50 6,99

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$.

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hodnoty delta) 0,7-1,6(6H,m),

1,6-2,4(3H,m),

2,6-3,7(2H,m, z ktorých 1H

vymen. s CF_3COOD),

3,2(2H,s),

6,7-7,35(4H,m),

7,6-8,1(4H,m),

vysokotlaková kvapalinová chromatografia (ODS-2): 1 jediný pík, ktorý má t_R rovnaký ako pri produkte zo stupňa d príkladu 1

Príklad 3

Kyselina cis-4-//2-/(4-chlórfeny)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metil/benzénoctová

Z materského líhu prvej rekryštalizácie produktu zo stupňa d príkladu 1 a vysolením izoméru trans v zmesi etylacetátu a hexánu sa izoluje 1,1 g čistého izoméru cis vo forme bieleho pevného produktu.

Teplota topenia: 142 až 145 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hmotn.=407,912)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	58,89	5,44	8,69	3,43	7,86
nájdené	58,80	5,56	8,90	3,41	7,70

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3230 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$.

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,15-1,85(6H,m),

2,05-2,25(1H,m)

2,35(1H,m),

2,8(1H,m),

3,6(2H,s)

3,7(1H,m)CH-NH-8,7Hz),

6,6(1H,d)NH-CH-8,7Hz, vy-

men.s CF_3COOD),

7,0-7,1(2H,m),

7,15-7,25(2H,m),

7,6-7,7(2H,m),

7,85-7,95(2H,m),

9,5-10,4(1H,s, šir., vymen. v

CF_3COOD),

vysokotlaková kvapalinová

chromatografia (ODS-2): $t_R = 25,2$ (99,4

- izomér cis),

28,2 (0,6 %),

- izomér trans).

Príklad 4

Kyselina trans-4-//2-/(4-fluórfeny)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metil/benzénoctová

Stupeň a

Etyl-4-//2-/(4-fluórfeny)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metil/benzénoctát (cis + trans)

Tento produkt sa získava postupom podľa stupňa c príkladu 1 z 5,9 g (22,6 mmolov) etyl-4-/(2-aminocyklopentyl)metil/benzénoctátu, pripraveného v stupni b príkladu 1 a 4,6 g (23,6 mmolov) 4-fluórbenzénsulfonylchloridu v prítomnosti 3,7 ml (26,7 mmolov) trietylaminu v 190 ml

zmesi dichlórmétánu a éteru v objemovom pomere 8,5 : 1. Zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote okolia. Prečistením chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 sa získava produkt vo forme žltého oleja.

Výťažok: 5,1 g (53,7 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1715 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,3(3H,t, J=6,75Hz),

1,0-1,9(6H,m),

1,9-3,5(4H,m),

3,6(2H,d),

4,15(2H,q, J=6,75Hz),

5,2(1H,dd, J=8,25Hz, vymen. s

CF_3COOD),

6,8-7,4(4H,m),

7,5-8,0(4H,m),

vysokotlaková kvapalinová chromatografia (silikagél, elučná sústava: zmes hexánu a etylacetátu v objemovom pomere (4 : 1)

$t_R = 6,05$ (41,8 %),

6,6 (58,2 %).

Stupeň b

Kyselina trans-4-//2-/(4-fluórfeny)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metil/benzénoctová

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 1, pričom sa vychádza z 4,5 g (10,7 mmolov) etylesteru získaného v stupni a príklade 4 a 1,2 g (21,4 mmolov) hydroxidu draselného v zmesi etanolu a vody. Po niekoľkých rekryštalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získava požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 0,3 g (7,1 %),

Teplota topenia: 145 až 148 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S}$ (mol.hmotn.=391,457)

	C(%)	H(%)	F(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	61,37	5,66	4,85	3,58	8,19
nájdené	61,37	5,67	4,93	3,57	8,24

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1685 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hodnoty delta) 0,8-1,6(6H,m),

1,6-2,4(3H,m),

2,4-3,7(2H,m, z ktorých 1H

vymen. CF_3COOD)

3,5(2H,s),

6,8-7,3(4H,m),

7,4-8,1(5H,m z ktorých 1H

vymen. v CF_3COOD),

vysokotlaková kvapalinová

chromatografia (ODS-2): $t_R = 17,1$ (0,9

- izomér cis),

18,8 (99,1 %),

- izomér trans).

Príklad 5

Kyselina trans-4-//2-/(4-chlórfeny)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metil/benzénoctová

Stupeň a

N-(2-brómcyklopentyl)-4-chlórbenzénsulfónamid

Do zmesi 128 g (0,67 molu) 4-chlórbenzénsulfónamidu a 400 g (2,5 molov) brómu sa za intenzívneho miešania počas 30 minút po kvapkách pridá roztok (20%, 270 ml, 1,80 molu) hydroxidu sodného. Počas tohto prídavku sa teplota reakčnej zmesi udržiava na 5 °C chladením na kúpeli ľadu a vody. Reakčné prostredie sa potom mieša počas 30 minút pri teplote okolia a potom sa vylúčená žltoranzžová zrazenina odfiltruje. Po premytí vodou sa získa pevný žltý produkt s teplotou topenia 104 až 108 °C (teplota topenia = 102 °C podľa R. R. Baxtera a F. D. Chattawaya, J. Chem. Soc. (1915) 1814-23), ktorý sa vyberie 600 ml vlažného chloroformu. Zvyšná voda sa dekantuje. Táto chloroformová fáza sa počas 45 minút po kvapkách pridá do 235 ml (2,67 molov) cyklopenténu udržiavanému na teplote 5 °C. Získaný roztok sa potom mieša pri teplote okolia počas 22 hodín, premyje sa vodou, vysuší síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu a hexánu. Týmto spôsobom sa získa biely pevný produkt. Výťažok: 140,2 g (62 %),

Teplota topenia: 113-118 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25-2,5(6H,m),

3,7(1H,m),

4,1(1H,m),

5,3(1H,d,J=6,75Hz,vymen. v

CF_3COOD), 7,35-7,7(2H,m),

7,7-8,05(2H,m).

Stupeň b

6-(4-chlór-fenyl)sulfonyl/-6-azabicyklo[3.1.0]hexán

Suspensia 140 g (0,413 molu) produktu pripraveného v stupni a príkladu 5, v 670 ml etanolu sa zahrieva až k dosiahnutiu rozpustenia pevného podielu. Potom sa do získaného roztoku rýchlo pridá 20% vodný roztok hydroxidu sodného (80,5 ml, 0,537 molu). Reakčná zmes sa potom za miešania nechá vychladnúť na teplotu okolia a potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vyberie etylacetátom a premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí za vákuu. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučného činidla tvoreného zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 9 : 1 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 54 g (50,8 %),

Teplota topenia: 75 až 76 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{NH}) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 11,3-2,3(6H,m),

3,4(2H,s),

7,3-7,6(2H,m),

7,7-8,0(2H,m).

Stupeň c

Trans-4-chlór-N-2-/(fényl)metyl/cyklopentyl/benzénsulfónamid

Do roztoku 0,27 molu fenylnetylmagnéziumchloridu (pripraveného z 6,7 g horčíkových triesok a 31,5 ml chlór-metylbenzénu v 105 ml bezvodého éteru), udržiavaného na teplote 0 °C sa pod prúdom dusíka po kvapkách pridá 35,3 g (0,137 molu) zlučiny, pripravenej v stupni b prí-

kladu 5 a rozpustenej v 300 ml bezvodého éteru. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote 20 °C počas 20 hodín. Po ochladení na teplotu 0 °C sa prebytok horčíka rozloží pridaním 210 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Po rozpustení vytvorenej bielej anorganickej zrazeniny v nasýtenom vodnom roztoku chloridu sodného sa vykoná dvojnásobná extrakcia etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa ako zvyšok získa olej, ktorý po rozotrení v hexáne poskytne biely pevný produkt, ktorý sa použije v nasledujúcom reakčnom stupni bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 30,5 g (63,7 %),

Teplota topenia: 66 až 68 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,9-2,3(7H,m),

2,35-2,95(2H,m),

3,2(1H,m),

4,9(1H,d,J=6,75Hz,vymen. v

CF_3COOD),

6,8-7,5(7H,m),

7,6-7,9(2H,m).

Stupeň d

Trans-N-2-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl/-4-chlórbenzénsulfónamid

Do zmesi 30,5 g (87 mmolov) zlučiny pripravenej v stupni c príkladu 5 a 690 ml dichlórmetánu, udržiavanej pri teplote medzi -30 a -20 °C, sa pridá 15 g (191 mmolov) acetylchloridu a potom po častiach a počas jednej hodiny 46,4 g (348 mmolov) bezvodého chloridu hlinitého. Oranzžová reakčná zmes sa udržiava na teplote -30 °C počas 3,5 hodiny a potom sa naleje do zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Získaný zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 10 : 1 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaný produkt vo forme hnedožltého oleja.

Výťažok: 14,8 g (43,5 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{CO}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,8-2,1(7H,m),

2,1-2,95(2H,m),

2,55(3H,s),

3,2(1H,m),

5,2(1H,d,J=8,25Hz vymen. s

CF_3COOD),

6,8-8,0(8H,m).

Stupeň e

Trans-4-//2-/(4-chlór-fenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát metylnatý

Do zmesi 14,8 g (38 mmolov) zlučiny pripravenej v stupni d príkladu 5, 18 ml metanolu a 90 ml dichlórmetánu, udržiavanej na teplote 0 °C sa pod prúdom dusíka po kvapkách pridá 18,7 ml (152 mmolov) eterátu fluoridu boritého. Táto zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote okolia a po-

tom sa do nej naraz pridá suspenzia 17,5 g (39,5 mmolov) octanu olovičitého v 105 ml benzénu, udržiavaná na teplote 10 °C, pričom uvedený prídavok sa vykonáva pod atmosférou dusíka. Oranžová reakčná zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 22 hodín, naleje sa na ľad a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa získa lej, ktorý po roztrení v hexáne poskytne béžový pevný produkt, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 13,2 g (82,5 %),

Teplota topenia: 80 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3200 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,9-2,2(7H,m),

2,3-2,9(2H,m),

3,0-3,4(1H,m),

3,6(2H,s),

3,65(3H,s),

5,0(1H,d,J=8,25,vymen.v

CF_3COOD),

6,8-7,25(4H,m)

7,3-7,5(2H,m),

7,6-7,9(2H,m),

vysokotlaková kvapalinová chromatografia (silikagél, elučná sústava: zmes hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 8 : 1) $t_R=19,0$ (1 jediný pík).

Stupeň f

Kyselina trans-4-*l*-(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Zmes 3,5 g (62,5 mmolov) hydroxidu draselného vo forme kôstok v 120 ml vody a 13,3 g (31 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 5 a rozpustenej v 300 ml etanolu, sa mieša pri teplote 40 °C počas dvoch hodín. Etanol sa potom zahustí pri zníženom tlaku a zvyšná vodná fáza sa premyje éterom. Okyslením vodnej fázy sa vylúči béžová zrazenina, ktorá po odfarbení na aktívnom uhlí a rekrystalizácii z toluénu a potom z etylacetátu poskytne produkt vo forme bielych zrnok, ktoré majú všetky fyzikálne, spektrálne a chromatografické vlastnosti produktu, opísaného v stupni d príkladu 1.

Príklad 6

Kyselina trans-4-*l*-(fenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

6-(fenylsulfonyl)-6-azabicyklo[3.1.0]hexán

Roztok 93 g (0,306 molov) N-(DL-trans-2-brómcyklopentyl)benzénsulfónamidu (pripraveného postupom opísaným Y. Uenom et al., Chem. Pharm. Bull. (1967) 15, 1328-30), 610 ml acetónu a 61 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 2 minút a potom sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín. Po zahustení pri zníženom tlaku sa zvyšok vyberie vodou a extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje vodou a vysuší nad síranom sodným, potom sa zahustí za vákua, pričom sa ako zvyšok získa svetložltý olej, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia. Výťažok: 67,5 g (99 %).

Fracie tohto produktu sa chromatograficky prečistia na silikagéli pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexá-

nu a etylacetátu v objemovom pomere 2:1) a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa bezfarebný olej.

Teplota varu (0,5): 137-139 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (mol.hm.=223,29)

C(%) H(%) N(%) S(%)

vypočítané 59,17 5,87 6,27 14,36

nájdené 59,47 5,88 6,16 14,37

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,35(6H,m)

3,4(2H,s)

7,25-7,75(3H,m)

7,75-8,2(2H,m).

Stupeň b

Trans-N-*l*-(fenyl)metyl/cyklopentyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 5, pričom sa vychádza z 1,65 molu fenylmetylmagnéziumchloridu a 184,3 g (0,825 molu) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 6, v 2250 ml bezvodého éteru. Týmto spôsobom sa získa pevný biely produkt, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia. Teplota topenia: 96-98 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (mol.hm.=315,43)

C(%) H(%) N(%) S(%)

vypočítané 68,54 6,71 4,44 10,16

nájdené 68,69 6,74 4,33 10,13

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3210 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,3(7H,m),

2,3-2,8(2H,m),

3,1-3,5(1H,m),

4,9(1H,d,J=7,5 vymen.v

CF_3COOD),

6,85-7,35(5H,m),

7,4-7,65(3H,m)

7,7-8,0(2H,m).

Stupeň c

Trans-N-*l*-(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 5, pričom sa vychádza z 13,2 g (41,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 6, 6,5 ml (91,9 mmolov) acetylchloridu, 22,3 g (167 mmolov) bezvodého chloridu hlinitého v 330 ml 1,2-dichlóretánu. Zmes sa mieša 4,5 hodiny pri teplote -20 °C. Produkt sa prečistí chromatograficky na sílpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 2 : 1, potom sa z príslušnej frakcie eluátu získa svetložltý pevný produkt. Teplota topenia: 90-92 °C

Elementárna analýza: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (mol.hm.=357,468)

C(%) H(%) N(%) S(%)

vypočítané 67,20 6,49 3,92 8,97

nájdené 67,40 6,34 3,97 9,29

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,75-1,9(7H,m),

1,9-2,9(2H,m),

2,5(3H,s),
2,95-3,4(1H,m),
5,35(1H,d,J=8,25Hz, wymen.v
CF₃COOD),
6,7-7,25(2H,m),
7,35-8,1(7H,m).

Stupeň d

Metyl-trans-4-//2-/(feny)lsulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Do zmesi 12,9 g (36 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 6, 110 ml metanolu a 18 ml kyseliny chloristej (70%), sa po častiach pridá 19,2 g (43,2 mmolov) trihydrátu dusičnanu tálitého. Po 25 hodinovom miešaní pri okolitej teplote sa vylúčená zrazenina odfiltruje a premyje metanolom. Filtrát sa potom zriedi vodou a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 2 : 1 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa pevný béžový produkt.

Výťažok: 7,4 g (53,2 %),

Teplota topenia: 88-90 °C

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3205 \text{ cm}^{-1}$,
(C=O) = 1695 cm^{-1} ,
(SO₂) = 1320 cm^{-1} ,
(SO₂) = 1150 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0-2,2(7H,m),
2,2-2,9(2H,m),
3,0-3,4(1H,m),
3,5(2H,s),
3,6(3H,s),
5,05(1H,d,J=7,5Hz, wymen.v
CF₃COOD),
6,75-7,25(4H,m),
7,3-7,6(3H,m),
7,65-7,9(2H,m).

Rovnaký produkt sa získa oxidáciou zlúčeniny zo stupňa c príkladu 6 octanom olovičitým za podmienok opísaných v stupni e príkladu 5 a následným chromatografickým prečistením na stĺpci silikagélu. Po ďalšej rekryštalizácii zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa pevný biely produkt.

Teplota topenia: 91-93 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₅NO₄S (mol.hm.=387,494)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	65,09	6,50	3,61	8,27
nájdené	65,18	6,53	3,58	8,20

Stupeň e

Kyselina trans-4-//2-/(feny)lsulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni f príkladu 5, pričom sa vychádza z 4,6 g (11,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 6 a 1,3 g-(23,2 mmolov) hydroxidu draselného v zmesi etanolu a vody. Po rekryštalizácii z toluénu sa získa lámmavý biely produkt.

Výťažok: 3,4 g (77,3 %),

Teplota topenia: 118-120 °C

Elementárna analýza: C₂₀H₂₃NO₄S (mol.hm.=373,467)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	64,32	6,21	3,75	8,58
nájdené	64,67	6,18	3,74	8,69

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

(C=O) = 1680 cm^{-1} ,

(SO₂) = 1315 cm^{-1} ,

(SO₂) = 1145 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 0,75-1,7(7H,m),
1,7-2,3(2H,m),
3,1-3,35(1H,m),
3,5(2H,s),
6,65-7,4(4H,m),
7,4-8,1(6H,m z toho 1H,
wymen.v CF₃COOD),
12,2(1H,s, wymen.v
CF₃COOD),

vysokotlaková kvapalinová

chromatografia (ODS-2): t_R = 17,65 (1 jediný pik).

Príklad 7

Kyselina trans-4-//2-/(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Stupeň a

Trans-4-metyl-N-/2-

/(feny)metyl/cyklopentyl/benzénsulfonamid

Postupuje sa rovnako ako v príklade 5c, pričom sa vychádza z 0,3 molu fenylmetylmagnéziumchloridu a 35 g (0,147 molu) 6-/(4-metylfenyl)sulfonyl-6-azabicyklo/3.1.0/hexánu (pripraveného postupom opísaným L. S. Hegeđusom a J. M. McKearinom v J. Am. Chem. Soc. (1982) 104, 2444-51, avšak získaného vo forme pevného produktu s výťažkom 70,2 % a teplotou topenia 70 °C) v 500 ml bezvodého éteru. Týmto spôsobom sa získa biely pevný produkt, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia. Výťažok: 40,1 g (83,0 %),

Teplota topenia: 73 až 78 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,
(SO₂) = 1320 cm^{-1} ,
(SO₂) = 1140 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,75-2,85(9H,m),
2,4(3H,s),
3,0-3,45(1H,m),
5,1(1H,d,J=7,5Hz, wymen.v
CF₃COOD),
6,75-7,4(7H,m),
7,55-7,9(2H,m).

Stupeň b

Trans-N-/2-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl-/4-metylbenzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v príklade 5d, pričom sa vychádza z 10 g (30,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 7, 4,7 ml (66 mmolov) acetylchloridu, 16,2 g (122 mmolov) bezvodého chloridu hlinitého v 240 ml dichlórmetánu. Zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote -30 °C až -20 °C. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučného činidla tvoreného zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 sa z príslušnej frakcie eluátu získa olej, ktorý čiastočne vykryštalizuje.

Výťažok: 4,7 g (42,0 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
(C=O) = 1660 cm^{-1} ,
(SO₂) = 1320 cm^{-1} ,
(SO₂) = 1140 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,65-3,6(10H,m),
2,4(3H,s),
2,55(3H,s),
5,3(1H,d,J=7,5Hz,vymen.v
CF₃COOD),
6,9-7,4(4H,m),
7,55-8,05(4H,m).

Stupeň c

Metyl-trans-4-//2-//(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 4,7 g (12,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 7, 6 ml metanolu 6,2 g (50,4 mmolov) eterátu fluoridu boritého v 30 ml dichlórmetánu a potom 5,8 g (13,1 mmolov) octanu olovičitého v 35 ml benzénu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 sa z príslušnej frakcie eluátu získa svetložitý olej. Výťažok: 2,7 g (54,0 %).

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,9-3,4(10H,m),
2,4(3H,s),
3,6(2H,s),
3,7(3H,s),
4,8(1H,d,J=7Hz,vymen.v
CF₃COOD),
6,8-7,4(6H,m),
7,6-7,85(2H,m)..

Stupeň d

Kyselina trans-4-//2-//(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni f príkladu 5, pričom sa vychádza z 2,7 g (6,7 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 7 a 0,75 g (13,4 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného v zmesi etanolu a vody. Po prekryštalizovaní z toluénu sa získa pevný produkt.

Výťažok: 0,6 g (23,1 %).

Teplota topenia: 134-135 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₅NO₄S (mol.hm.=387,494)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	65,09	6,50	3,61	8,27
nájdené	65,53	6,55	3,61	8,17

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,0-2,25(8H,m),
2,4(3H,s),
2,75-3,4(2H,m),
3,5(2H,s),
6,8-8,0(6H,m),
8,0-8,5(3H,m z toho 1H,
vymen.v CF₃COOD),
12,3(1H,šir. s, vymen.. v
CF₃COOD),

vysokotlaková kvapalinová

chromatografia(ODS-2): t_R = 33,5 (1 jediný pík).

Príklad 8

Etyl-trans-4-//2-//(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Stupeň a

Etyl-trans-4-/(2-aminocyklopentyl)metyl/benzénacetát

Do zmesi 2,6 g (21 mmolov) naftalénu a 20 ml 1,2-dimetoxyetánu sa pod prúdom dusíka pridá 0,5 g (21 mmolov) sodíka. Po jedn hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa počas jednej hodiny pridá po kvapkách pri teplote okolia roztok 2 g (5,2 mmolov) metyl-trans-4-//2-//(fenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetátu v 20 ml 1,2-dimetoxyetánu. Po jedn hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa potom po kvapkách pridá 40 ml vody a zmes sa premyje etylacetátom. Vodná fáza sa okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a premyje etylacetátom, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa vyberie 50 ml absolútneho etanolu a získaná biela suspenzia sa nasýti pri teplote 0 °C plynným chlorovodíkom. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa reakčná zmes zahustí pri zníženom tlaku, vyberie vodou, zalkalizuje hydroxidom amónnym a extrahuje etylacetátom. Táto organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa ako zvyšok získa čiastočne vykryštalizovaný hnedý olej, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia. Výťažok: 0,5 g (39,3 %).

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3230 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,2(3H,t,J=6,75Hz),
1,4-3,2(12H,m,2H vymen. v
D₂O),
3,55(2H,s),
4,1(2H,q,J=6,75Hz),
7,1(4H,s).

Stupeň b

Etyl-trans-4-//2-//(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 0,5 g (1,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 8, 0,25 g (2,5 mmolov) trietylaminu v 20 ml dichlórmetánu a 0,4 g (1,9 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 15 ml éteru. Zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote 20 °C. Týmto spôsobom sa získa požadovaný produkt vo forme hustého oleja. Výťažok: 0,6 g (72,3 %).

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,2(3H,t,J=6,75Hz),
1,2-3,4(10J,m),
3,55(2Hs,),
4,1(2H,q,J=6,75Hz),
4,9(1H,d,J=7,5Hz, vymen.v
D₂O),
6,8-7,25(4H,m),
7,3-7,7,5(2H,m),
7,6-7,85(2H,m).

Príklad 9

Kyselina 4-//2-//(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Stupeň a

Etyl-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl-
oxy/benzénacetát

Zmes 2,5 g (15 mmolov) metyl-4-hydroxybenzénacetátu, 4 g (30 mmolov) uhličitanu draselného a 30 ml dimetylformamidu sa zahreje na teplotu 80 °C. Do takto ohriatej zmesi sa potom pridá po kvapkách roztok 5 g (14,8 mmolov) N-(2-brómcyklopentyl)-4chlórbenzénsulfónamidu, pripraveného v stupni a príkladu 5, v 50 ml dimetylformamidu. Zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote 80 °C. Po ochladení sa prítomný pevný podiel odfiltruje a premyje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok po zahustení sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy-tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1, pričom sa z príslušnej frakcie eluátu získa požadovaný produkt vo forme žltej kvapaliny. Výťažok: 6,2 g (99,5 %).

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,35(6H,m),
2,75-3,4(1H,m),
3,55(2H,s),
3,7(3H,s),
4,5-4,9(1H,m),
5,2-5,7(1H,m, wymen. v
 CF_3COOD),
6,5-7,6(6H,m),
7,6-7,95(2H,m).

Stupeň b

Kyselina 4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl-
oxy/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 1, pričom sa vychádza z 6,2 g (14,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 9, v 60 ml etanolu a 1,6 g (28,6 mmolov) hydroxidu draselného v 15 ml vody. Po rekryštalizácii z toluénu sa získa požadovaný produkt vo forme bieleho lámaného produktu. Výťažok: 1,6 g (27,1 %).

Teplota topenia: 136-139 °C

Elementárna analýza: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ (mol.hm.=409,884)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	55,68	4,92	8,65	3,42	7,82
nájdené	55,80	5,01	8,95	3,37	7,94

Infračervené spektrum:

$\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,1-2,35(6H,m),
3,2-3,8(1H,m),
3,5(2H,s),
4,3-4,65(1H,m),
6,0-6,9(3H,m z toho 1H,
wymen. v CF_3COOD),
7,0-7,25(2H,m),
7,3-7,6(2H,m),
7,7-7,9(2H,m),
10,0-10,9(1H,šir.s. wymen. v
 CF_3COOD),

vysokotlaková kvapalinová

chromatografia(ODS-2): $t_R = 24,8$ (1 jediný pík).

Príklad 10

Kyselina trans-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklo-
hexyl/benzénacetát

Stupeň a

Trans-N-/2-(4-acetylphenyl)cyklohexyl-4-chlórbenzénsul-
fonamid

Do zmesi 4,0 g (12 mmolov) trans-4-chlór-N-(2-fenylcyklohexyl)benzénsulfónamidu (pripraveného postupom opísaným P. C. Dasom et al. v Indian J. Chem. (1974), 12, 1139-40), 80 ml bezvodého dichlórmetánu a 2,4 g (31 mmolov) acetylchloridu, udržiavanej na teplote 0 °C, sa po častiach pridá 5,3 g (40 mmolov) chloridu hlinitého. Po 4 hodinách pri teplote 0 °C sa reakčná zmes rýchlo naleje do zmesi ľadu a kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou až do neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1, pričom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaný produkt vo forme bezfarebného oleja. Výťažok: 2 g (42,5 %).

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1665 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,7-2,45(8H,m),
2,6(3H,s),
2,75-3,75(2H,m),
4,8(1H,d,J=7,5Hz, wymen.v.
 CF_3COOD),
6,8-7,1(2H,m),
7,1-7,4(4H,m),
7,5-7,8(2H,m).

Stupeň b

Metyl-trans-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklohe-
xyl/benzénacetát

Do zmesi 4,7 g (12 mmolov) trans-N-/2-(4-acetylfe-
nyl)cyklohexyl-4-chlórbenzénsulfónamidu a 40 ml meta-
nolu sa po kvapkách pridá pri teplote okolia 6,1 ml (100
mmolov) kyseliny chloristej (70 %), a potom 6,4 g (14,4
mmolov) dusičnanu tálitého, ktorého prídavok sa vykonáva
po častiach. Získaná reakčná zmes sa potom mieša počas
48 hodín pri teplote okolia.

Po odfiltrovaní a premytí metanolom vytvorenej bielej
zrazeniny sa filtrát rýchlo naleje do vody a extrahuje dich-
lórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad
síranom sodným a zahustí, pričom sa ako zvyšok získa bez-
farebný olej.

Výťažok: 4 g (79,0 %).

Tento olej po roztrnutí v étere vykryštalizuje vo forme
bielych kryštálov.

Teplota topenia: 107-110 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1705 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,1-3,4(10H,m),
3,55(2H,s),
3,7(3H,s),

4,15-4,5(1H,m, vymen. v.
CF₃COOD),
6,6-7,15(4H,m),
7,2(4H,s).

Stupeň c

Kyselina trans-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklohexyl/benzénocetová

Zmes 1,8 g (4,3 mmolov) metyl-trans-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklohexyl/benzénacetátu, 18 ml etanolu, 18 ml vody a 0,5 g (8,5 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného sa za miešania zahrieva na teplotu 40 °C počas 4 hodín. Etanol sa potom odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zriedi vodou, premyje éterom a za chladu okyslí 5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Vylúčená zrazenina sa odstredí, premyje vodou a vysuší v sušiarňi cez noc pri teplote 50 °C. Získaný produkt sa prečistí dvoma rekryštalizáciami zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa iška požadovaný produkt vo forme bieleho pevného produktu.

Výtťažok: 0,8 g (47,0 %),

Teplota topenia: 147-149 °C,

Elementárna analýza: C₂₀H₂₂ClNO₄S (mol.hm.=407,91)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	58,89	5,44	8,69	3,43	7,86
nájdené	59,12	5,35	8,86	3,36	8,20

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3170 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 0,8-2,3(9H,m),
2,75-3,4(1H,m),
3,45(2H,s),
6,9(4H,s),
7,3(4H,s),
7,6(1H,d,J=8,25Hz, vymen. v
CF₃COOD),
12,15(1H,s vymen. v
CF₃COOD).

Príklad 11

Kyselina trans-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklohexyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

Etyl-4-/(2-hydroxyiminocyklohexyl)metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnakým spôsobom ako v stupni a príkladu 1, pričom sa vychádza z 16,4 g (62,7 mmolov) kyseliny 4-/(2-hydroxyiminocyklohexyl)metyl/benzénocetovej (prípravenej postupom, opísaným A. Teradou et al., J. Med. Chem. (184) 27, 212-216) v 320 ml etanolu.

Výtťažok: 90,6 %,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3220 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1715 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25(3H,t,J=7,1Hz),
1,1-3,4(12H,m, z toho 1H
vymen. v CF₃COOD),
3,6(2H,s),
4,15(2H,q,J=7,1Hz),
7,1(4H,m).

Stupeň b

Etyl-4-(2-aminocyklohexyl)metyl/benzénacetát (cis + trans)

Postupuje sa rovnakým spôsobom ako v stupni b príkladu 1, pričom sa vychádza z 15,5 g (56,7 mmolov) etyl-4-/(2-hydroxyiminocyklohexyl)metyl/benzénacetátu v etanole nasýtenom amoniakom. Po spracovaní reakčnej zmesi sa izoluje požadovaný produkt vo forme žltozeleného oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 6,1 g (39,1 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25(3H,t,J=7,1Hz),
0,75-2,1(11H,m, z toho 2H
vymen. v D₂O),
2,1-2,75(2H,m),
2,8-3,4(1H,m),
3,6(2H,s),
4,15(2H,q,J=7,1Hz),
7,1(4H,s).

Stupeň c

Etyl-4-/(2-aminocyklohexyl)metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnakým spôsobom ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 6,1 g (22 mmolov) etyl-4-/(aminocyklohexyl)metyl/benzénacetátu, 2,7 g (26,5 mmolov) trietylaminu v 150 ml dichlórmetánu a 4,6 g (22 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 50 ml éteru. Získa sa bezfarebný olej, ktorý sa použije ako taký bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: kvantitatívny,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25(3H,t,J=6,75Hz),
0,6-2,75(11H,m),
2,75-3,3(1H,m),
3,55(2H,s),
4,1(2H,q,J 6,75Hz),
4,5-5,3(1H,m, vymen.
CF₃COOD),
6,8-7,25(4H,m),
7,4(2H,m),
7,8(2H,m).

Stupeň d

Kyselina trans-4-/2-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/cyklohexyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 1, pričom sa vychádza z 9,9 g (22 mmolov) etyl-4-/(2-aminocyklohexyl)metyl/benzénacetátu, 2,5 g (44 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného v 212 ml zmesi etanolu a vody v objemovom pomere 1 : 1. Po piatich rekryštalizáciách z izopropanolu sa získa požadovaný produkt vo forme pevnej bielej látky.

Výtťažok: 0,9 g (9,7 %),

Teplota topenia: 166-168 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₄ClNO₄S (mol.hm.=421,94)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	59,78	5,73	8,40	3,32	7,60
nájdené	59,71	5,56	8,07	3,31	7,31

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 320 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{CO}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hodnoty delta) 0,65-2,2(10H,m),
 2,6-3,4(3H,m, z toho 1H
 vymen. v CF_3COOD),
 3,5(2H,s),
 6,8-7,3(4H,m),
 7,5-8,0(4H,m),
 12,0(1H,s,ir.s. vymen. v
 CF_3COOD),

vysokotlaková kvapalinová

chromatografia (ODS-2) $t_R = 15,6$ pred kryštalizáciou
 $t_R = 12,7$ a $15,6$, pričom obidva
 tieto píky rovnakej intenzity
 zodpovedajú izomérom cis a
 trans.

Príklad 12

Kyselina 4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/benzénocetová

Stupeň a

1-(4-acetylfenyl)cyklopropánkarbonitril

Do suspenzie 3,4 g (asi 78,5 mmolov) hydridu sodného (55 až 60 % v minerálnom oleji) v 60 ml dimetylsulfidu sa pod prúdom dusíka pridá pri teplote okolia po kvapkách roztok 5 g (31,4 mmolov) 4-acetylbenzénacetónitrilu (pripraveného postupom opísaným K. Rorigom v J. Am. Chem. Soc. (1953) 75, 5381-3) v 10 ml dimetylsulfidu. Po 45 minútovom miešaní pri teplote okolia sa k zmesi po kvapkách pridá 8,85 g (47,1 mmolov) 1,2-dibrómmetánu rozpusteného v 10 ml dimetylsulfidu, pričom sa udržuje teplota nižšia ako 50 °C pomocou kúpeľa ľadovej vody. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote okolia sa reakčná zmes naleje do 300 ml zmesi ľadu a vody. Vylúčená zrazenina sa odstredí, premyje vodou a vysuší za vákuu, potom sa prečistí rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu. Týmto spôsobom sa získava požadovaný produkt vo forme fialovošedej pevnej látky.

Teplota topenia: 74 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{N}) = 2210 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,3-1,65(2H,m),
 1,75-2,0(2H,m),
 2,6(3H,s),
 7,15-7,5(2H,m),
 7,75-8,1(2H,m).

Stupeň b

Metyl-4-(1-kyanocyklopropyl)benzénacetát

Do zmesi 3,7 g (20 mmolov) produktu, pripraveného v stupni a príkladu 12, 6,5 ml (160 mmolov) metanolu a 35 ml dichlórmetánu sa pod prúdom dusíka pri teplote okolia pridá po kvapkách 9,8 ml (80 mmolov) eterátu fluoridu boritého a potom 9,75 g (22 mmolov) octanu olovičitého vo forme suspenzie v 55 ml benzénu. Po 17 hodinovom miešaní reakčnej zmesi pri teplote okolia sa reakčná zmes naleje do 150 ml zmesi ľadu a vody. Extrakcia sa vykoná dichlórmetánom. Organická fáza sa potom premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a potom vodou až do neutrálnej reakcie a vysuší nad síra-

nom sodným. Po zahustení za vákuu sa získava oranžový tekutý olej, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 3,85 g (89,5 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}=\text{N}) = 2010 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,2-1,55(2H,m),
 1,55-1,9(2H,m),
 3,6(2H,s),
 3,65(3H,s),
 7,2(4H,s).

Stupeň c

Metyl-4-(1-(aminometyl)cyklopropyl)benzénacetát

Zmes 2,78 g (12,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 12, 8,4 ml kvapalného amoniaku, 80 ml metanolu a 1 g Rancy niklu premytého metanolom sa mieša pri teplote okolia pod atmosférou vodíka. Po 1,5 hodine sa spotreba vodíka zastaví. Po odfiltrovaní a premytí hydrogenného katalyzátora sa filtrát zahustí pri zníženom tlaku, pričom sa ako zvyšok získava žltozelený olej, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia. Výťažok: 2,8 g (kvantitatívny)

Infračervené spektrum (film),

$\nu(\text{NH}_2) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,5-1,4(4H,m),
 1,5(2H,s,vymen. v CF_3COOD),
 1,9(2H,s),
 3,5(2H,s),
 3,6(3H,s),
 6,9-7,55(4H,m).

Stupeň d

Metyl-4-/1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 2,9 g (13,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 12, 2,2 ml (15,8 mmolov) trietylaminu v 70 ml dichlór a 2,8 g (13,2 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylechloridu v 7,5 ml éteru. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2,5 dňa. Produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 a potom 3 : 1 a potom rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa získava béžový pevný produkt.

Výťažok: 1,6 g (30,8%),

Teplota topenia: 88-89,5 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,8(4H,s),
 3,1(2H,d,I=6Hz, transformácia
 na singlet v CF_3COOD),
 3,55(2H,s),
 3,7(3H,s),
 4,7(1H,t,J=6Hz,vymen. v
 CF_3COOD),
 7,05(4H,s),
 7,2-7,75(4H,m).

Stupeň e

Kyselina 4-*l*-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/benzénocetová

Zmes 1,6 g (4 mmoly) zlúčeniny, pripravenej v stupni d príkladu 12, 20 ml metanolu, 0,5 g (8,9 molov) kôstkového hydroxidu draselného a 6,7 ml vody a mieša sa počas dvoch hodín pri teplote 40 °C. Po zahustení do sucha pri zníženom tlaku sa zvyšok vyberie 40 ml vody, premyje etylacetátom a okyslí 5N kyselinou chlorovodíkovou za vzniku bežovej zrazeniny, ktorá sa vyberie etylacetátom. Táto organická fáza sa premyje vodou a potom extrahuje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného. Získaná vodná fáza sa okyslí 5N kyselinou chlorovodíkovou za vzniku bielej zrazeniny zrazeniny, ktorá sa odfiltruje, premyje vodou a suší cez noc pri teplote 50 °C. Po dvoch rekryštalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa izoluje biely pevný produkt.

Výťažok: 0,55 g (36,7 %),

Teplota topenia: 132-133 °C,

Elementárna analýza: C₁₈H₁₈ClNO₄S (mol.hm.=379,858)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	56,92	4,78	9,33	3,69	8,44
nájdene	56,64	4,73	9,45	3,55	8,37

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1305 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 0,6-1,0(4H,m),

3,15(2H,d,J=Hz, transformácia

na singlet v CF₃COOD),

3,6(2H,s),

6,6(1H,t,J=6Hz, wymen. v

CF₃COOD),

7,2(4H,s),

7,4-7,6(2H,m),

7,6-7,9(2H,m),

10,2-10,9(1H,šir.s. wymen. v

CF₃COOD).

Príklad 13

Kyselina 4-*l*-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/benzénocetová

Stupeň a

1-fenylcyklobutánmetánamin

13 % komerčnej suspenzie lítiumaluminiumhydridu v zmesi toluénu a tetrahydrofuránu sa pod atmosférou dusíka (0,595 molu, 175 ml) zriedi 270 ml tetrahydrofuránu a udržuje na teplote 0 °C. Do tejto suspenzie sa potom počas 20 minút po kvapkách pridá zmes 90 g (0, 5572 molov) 1-fenylcyklobutánkarbonitrilu a 800 ml tetrahydrofuránu. Po ukončení tohto prídavku sa zmes ponechá pomaly ohriať a potom sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Po ochladení na teplotu blízku 5 °C sa opatrne po kvapkách pridá 150 ml vody, 150 ml 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného a potom ešte 560 ml vody. Zmes sa potom extrahuje etylacetátom po predchádzajúcom nasýtení vodnej fázy chloridom sodným. Organická fáza sa extrahuje 1N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Táto vodná fáza sa zalkalizuje pridaním 30 % hydroxidu sodného a extrahuje dichlórmetánom. Po premytí vodou, vysušení nad síranom sodným a zahustení sa získava červená kvapalina, ktorá sa prečistí destiláciou. Týmto spôsobom sa získava bezfarebná kvapalina.

Výťažok: 68,65 g (81,3 %),

Teplota varu (6): 84-92 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3350 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,9(2H,s, wymen. v CF₃COOD),

1,65-2,5(6H,m),

2,9(2H,s), 6,8-7,7(5H,m).

Stupeň b

4-chlór-N-*l*-(fenyl)cyklobutyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 75 g (465 mmolov) 1-fenylcyklobutánmetánaminu, pripraveného v stupni a príkladu 13, 77,8 (558 mmolov) trietylaminu v 2600 ml dichlórmetánu a 98,2 g (465 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 260 ml éteru. Po 62 hodinovom miešaní a obvyklom spracovaní sa získava požadovaný produkt vo forme krémovo zafarbenej látky, ktorá sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 154,4 g (98,8 %),

Teplota topenia: 107-108 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1165 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,75-2,5(6H,m),

3,2(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF₃COOD),

4,15(1H,t,J=6,75Hz, wymen. v

CF₃COOD),

6,65-7,7(9H,m).

Stupeň c

N-*l*-(4-acetylfenyl)cyklobutyl/metyl/-4-chlórbenzénsulfónamid

Do zmesi 90 g (269 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 13, 52,6 ml (697 mmolov) acetylchloridu v 1300 ml dichlórmetánu sa pod atmosférou dusíka pridá po častiach počas 5 minút 188 g (1407 mmolov) chloridu hlinitého, pričom sa udržuje teplota nižšia ako -5 °C. Zmes sa potom mieša pri teplote 5 °C počas 4 hodín a potom ešte 2 hodiny pri teplote 20 °C. Reakčná zmes sa potom prudko naleje na 1,5 kg ľadu obsahujúceho 250 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 500 ml), ktorý sa potom premyje vodou až do neutrálnej reakcie a vysuší nad síranom sodným. Po zahustení pri zníženom tlaku sa získaný pevný zvyšok rekryštalizuje (2 x) z etylacetátu, pričom sa požadovaný produkt získava vo forme bežových ihličiek.

Výťažok: 32,3 g (31,9 %),

Teplota topenia: 142-143 °C

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3140 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1655 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,65(6H,m),

2,5(3H,s),

3,2(2H,d,J=6,75Hz, transformácia

na singlet v CF₃COOD),

4,55(1H,t,J=7,75Hz, wymen. v

CF₃COOD),

6,8-7,85(8H,m).

Stupeň d

Metyl-1-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/benzénacetát

Postupuje sa ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 5 g (13,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 13, 5 ml metanolu v 25 ml dichlórmetánu, 6,5 ml eterátu fluoridu boritého a 6,2 g octanu olovičitého v 35 ml benzénu. Po rekryštalizácii zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaný lámový biely pevný produkt.

Výtťažok: 4,05 g (75,0 %),

Teplota topenia: 88-90 °C

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,75-2,6(6H,m),

3,2(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF_3COOD),

3,6(2H,s),

3,7(3H,s),

4,2(1H,t,J=6,75Hz,vymen. v

CF_3COOD),

6,8-7,05(2H,m),

7,05-7,25(2H,m),

7,25-7,5(2H,m),

7,5-7,8(2H,m).

Stupeň e

Kyselina 4-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/benzénacetát

Postupuje sa ako v stupni e príkladu 12, pričom sa vychádza z 4 g (9,8 mmolov) esteru, pripraveného v stupni d príkladu 13, 50 ml etanolu, 1,1 g (19,6 mmolov) hydroxidu draselného a 16,5 ml vody. Po extrakcii sa produkt prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5 a potom rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a cyklohexánu. Týmto spôsobom sa získa pevný biely produkt.

Výtťažok: 1,2 g (31,1 %),

Teplota topenia: 138-139 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm.=393,88)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	57,94	5,12	9,00	3,56	8,14
nájdene	57,94	5,31	9,05	3,62	8,17

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,6-2,7(6H,m),

3,2(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF_3COOD),

3,6(2H,s),

4,3(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD),

6,8-7,1(2H,m),

7,1-7,3(2H,m),

7,3-7,5(2H,m),

7,5-7,75(2H,m),

9,3-10,15(1H,šir. s vymen. v

CF_3COOD).

Príklad 14

Kyselina 4-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/benzénacetát

Stupeň a

4-chlór-N-/(1-fenyl)cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 40,2 g (229 mmolov) 1-fenylcyklopentánmetánamidu, 38,3 ml (275 mmolov) trietylaminu v 1300 ml dichlórmetánu a 49,3 g (233 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 130 ml éteru a pracuje sa pod atmosférou dusíka. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 9 : 1 sa získa pevný krémovo zafarbený produkt vo forme ihličiek. Výtťažok: 74 g (92,3 %),

Teplota topenia: 88-91 °C

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1340 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1170 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,5-2,4(8H,m),

3,0(2H,d,J=6,4Hz, transformácia na

singlet v CF_3COOD),

4,2(1H,t,J=6,4Hz, vymen. v

CF_3COOD),

6,7-8,0(9H,m).

Stupeň b

N-/(1-(4-acetylphenyl)cyklopentyl/metyl/-4-chlórbenzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 13, pričom sa vychádza z 30 g (85,7 mmolov) zlúčeniny získanej v stupni a príkladu 14, 16,8 ml (222,8 mmolov) acetylchloridu v 500 ml dichlórmetánu a 60 g (450 mmolov) chloridu hlinitého a pracuje sa pod atmosférou dusíka. Po prečistení rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 3 : 1 až 1 : 4 sa z príslušnej frakcie eluátu získa pevný biely produkt. Výtťažok: 12,9 g (38,4 %),

Teplota topenia: 135-136,6 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3190 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1655 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,5-2,25(8H,m),

2,55(3H,s),

3,0(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF_3COOD),

4,4(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD),

6,9-8,35(8H,m).

Stupeň c

4-chlór-N-/(1-(2-(morfolín-4-yl)-2-tioxoetyl)fenyl)cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Zmes 7 g (17,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 14, 1 g (31,2 mmolov) síry a 15 ml morfolínu sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom naleje na 100 g ľadu. Po nasýtení vodnej fázy chloridom sodným sa táto fáza trikrát extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje 2N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 x 50 ml) a potom

nasýteným vodným roztokom chloridu sodného až do neutrálnej reakcie a potom sa vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Po prečistení získaného zvyšku rýchlou chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití eľučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 2 : 1 a rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a etylacetátu sa izoluje béžovo zafarbený pevný produkt.

Výtazok: 2,95 g (33,5 %),

Teplota topenia: 124-125 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1335 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,3-2,1(8H,m),

2,95(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF_3COOD),

3,3-4,5(9H,m z toho 1H vymen.

v CF_3COOD),

4,3(2H,s),

6,85-7,85(8H,m).

Stupeň d

Kyselina 4-/1-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/benzénocová

Zmes 2,9 g (5,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 14, 1,5 g (37,5 mmolov) kôstkového hydroxidu sodného a 37,5 ml vody sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 15 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes zriedí asi 65 ml ľadu a vody, okyslí 5N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1, nasýti chloridom sodným a extrahuje etylacetátom (3 x 100 ml). Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného až do dosiahnutia neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa chromatograficky prečistí na stĺpci silikagélu pri použití eľučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 97 : 3 a potom sa dočistí rekryštalizáciou z cyklohexánu v prítomnosti aktívneho uhlí, pričom sa získava biely pevný produkt.

Výtazok: 0,5 g (20,8 %),

Teplota topenia: 145-146,6 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm.=407,912)

C(%) H(%) Cl(%) N(%) S(%)

vypočítané 58,89 5,44 8,69 3,43 7,86

nájdené 58,45 5,58 8,84 3,41 8,07

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1695 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,3-2,25(8H,m),

3,05(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF_3COOD),

3,5(2H,s),

6,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD),

7,15(4H,s),

7,3-7,9(4H,m).

Príklad 15

Kyselina 4-/1-/(feryl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocová

Stupeň a

2-/((feryl)metyl/cyklopentánmetánamin

Do suspenzie 68,8 g (1,81 molu) lítiumaluminiumhydridu v 1350 ml bezvodého éteru sa pod atmosférou dusíka počas jednej hodiny po kvapkách pridá 279,9 g (1,51 molu) 1-/((feryl)metyl/cyklopentánkarbonitrilu (pripraveného postupom opísaným E. Campaignom a R. A. Foshom, J. Org. Chem. (1978) 43, 1044-50), pričom počas uvedeného prídavku sa udržuje teplota reakčnej zmesi v teplotnom rozmedzí od 10 do 20 °C. Po 18 hodinovom miešaní pri teplote okolia sa prebytok hydridu rozloží pridaním 344 ml vody. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a sfiltruje. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku a potom sa destiluje, pričom sa získava požadovaný produkt vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výtazok: 273,9 g (95,8 %),

Teplota topenia (2): 122 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}$ (mol.hm.=189,3)

C(%) H(%) N(%)

vypočítané 82,48 10,12 7,40

nájdené 82,23 9,98 7,39

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1695 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CCl_4 , hodnoty delta) 0,75(2H,šir. s vymen. v D_2O),

1,0-2,0(8H,m),

2,4(2H,s),

2,6(2H,s),

7,05(5H,s).

Stupeň b

N-/1-/(feryl)metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 17,9 g (94,5 mmolov) amínu, pripraveného v stupni a príkladu 15, 11,5 g (113 mmolov) trietylamínu a 360 ml dichlórmetánu a 16,7 g (94,5 mmolov) benzénsulfonylchloridu v 50 ml éteru. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote okolia a extrakcii sa získava zvyšok, ktorý po rozotrení v hexáne poskytne biely pevný produkt, ktorý sa použije ako taký bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtazok: 28,7 g (92,2 %),

Teplota topenia: 105-106 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),

2,6(2H,s),

2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia

na singlet v CF_3COOD),

5,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD),

6,7-7,3(5H,m),

7,3-7,7(3H,m),

7,7-8,0(2H,m).

Stupeň c

N-/1-/(4-acetylferyl)metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Roztok 28,7 g (87,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 15 a 500 ml dichlórmetánu sa udržuje na teplote v teplotnom rozmedzí od -20 do -10 °C. Do tohto roztoku sa pridá 15 g (191 mmolov) acetylchloridu a potom po častiach 46,4 g (348 mmolov) chloridu hlinitého. Po 4 hodinovom miešaní pri tejto rovnakej teplote sa reakčná

zmes prudko naleje na asi 1,5 l zmesi ľad-voda-kyselina chlorovodíková. Po extrakcii dichlórmetánom, premytí vodou do neutrálnej reakcie, vysušenie nad síranom sodným, zahustenie pri zníženom tlaku a roztrení získaného zvyšku v hexáne sa izoluje požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky, ktorá sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 28,6 g (88,3 %),

Teplota topenia: 88-89 °C

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),

2,45-2,9(7H,m),

4,55-5,2(1H,m, vymen. v

CF_3COOD),

6,75-8,0(9H,m).

Stupeň d

Metyl-4-//1-/(fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 28,6 g (76,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 15, 35 ml metanolu, 43,6 g (308 mmolov) eterátu fluoridu boritého v 175 ml dichlórmetánu a 35,8 g (80,7 mmolov) octanu olovičitého v 205 ml benzénu. Po trojnásobnej rekryštalizácii zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 6,3 g (20,4 %),

Teplota topenia: 129-130 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1340 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,8-2,1(8H,m),

2,6(2H,s),

2,7(2H,d, J=6,75Hz transformácia na singlet v CF_3COOD)

3,55(2H,s),

3,65(3H,s),

4,9(1H,t, J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD),

6,7-8,0(9H,m).

Stupeň c

Kyselina 4-//1-/(fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa ako v stupni f príkladu 5, pričom sa vychádza z 6,3 g (15,7 mmolov) esteru, pripraveného v stupni d príkladu 15, 1,8 g (31,4 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného, 63 ml etanolu a 63 ml vody. Po dvoch rekryštalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 4,2 g (65,7 %),

Teplota topenia: 154-156 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (mol.hm.=387,494)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	65,09	6,50	3,61	8,27
nájdené	64,92	6,57	3,62	8,05

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($\text{DMSO}-d_6$, hodnoty delta) 0,8-1,75(8H,m),

2,4-2,85(5H,m, z toho 1H

vymen. v CF_3COOD),

3,45(2H,s),

7,0(4H,s),

7,4-8,0(5H,m),

12,1(1H,s, vymen. v

CF_3COOD).

Príklad 16

Kyselina 4-//1-/(fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

4-fluór-N-//1-/(fenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 9,4 g (48,3 mmolov) 1-/(fenyl)metyl/cyklopentánamínu, pripraveného v stupni a príkladu 15, 8,1 ml (57,9 mmolov) tritylamínu v 200 ml dichlórmetánu a 9,4 g (48,3 mmolov) 4-fluórbenzénsulfonylchloridu v 60 ml dichlórmetánu. Po trojhodinovom miešaní pri teplote okolia a extrakcii sa získa zvyšok, ktorý sa roztrie v hexáne, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 15,2 g (90,5 %),

Teplota topenia: 115-117 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-1,85(8H,m),

2,6(2H,s),

2,7(2H,d, transformácia na

singlet v CF_3COOD),

5,6(1H,t, vymen. v CF_3COOD),

6,75-8,0(9H,m).

Stupeň b

N-//1-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/fluórbenzénsulfónamid

Do zmesi 15,2 g (43,7 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 16, 4,4 g (56,8 mmolov) acetylchloridu a 290 ml dichlórmetánu, udržiavanej na teplote 0 °C, sa po častiach pridá 19,2 g (144 mmolov) chloridu hlinitého. Po 3 hodinovom miešaní pri teplote 0 °C sa reakčná zmes naleje do zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom, ktorý sa potom premyje vodou až do neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným a zahutí pri zníženom tlaku, pričom sa ako zvyšok získa olej, ktorý sa po roztrení v hexáne poskytne lámavý biely pevný produkt, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia.

Výťažok: 9,7 g (57,0 %),

Teplota topenia: 79-82 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),

2,55(3H,s),

2,7(2H,d,J=6,7Hz,
transformácia na singlet v
CF₃COOD),
2,7(2H,s),
5,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v v
CF₃COOD),
6,85-7,4(4H,m),
7,6-8,0(4H,m).

7,25-7,55(2H,m),
10,55(1H,šir.s vymen. v
CF₃COOD).

Stupeň c

Metyl-4-//1-/(4-fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklo-
pentylmetyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 5, pričom
sa vychádza z 9,7 g (24,9 mmolov) zlučeniny pripravenej v
stupni b príkladu 16, 11,3 ml metanolu v 56 ml dichlórme-
tánu, 14,1 g (99,6 mmolov) eterátu fluoridu boritého a 13,2
g (29,8 mmolov) octanu olovičitého v 60 ml benzénu. Po
rekryštalizácii z etylacetátu sa získa požadovaná zlučenina
vo forme bieleho pevného produktu.

Výtazok: 6,1 g (58,4 %),

Teplota topenia: 138-140 °C.,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1340 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0-1,9(8H,m),

2,7(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF₃COOD),

3,55(2H,s),

4,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF₃COOD),

6,95-7,35(6H,m),

7,65-8,0(2H,m).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-/(4-fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklo-
pentylmetyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni f príkladu 5, pričom
sa vychádza z 6,1 g (14,5 mmolov) zlučeniny pripravenej v
stupni c príkladu 16, v 61 ml etanolu a 1,6 g (29 mmolov)
kôstkového hydroxidu draselného v 61 ml vody. Po dvoch
rekryštalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa
požadovaná zlučenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výtazok: 1,9 g (32,0 %),

Teplota topenia: 151-154 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₄FNO₄S (mol.hm.=405,484)

	C(%)	H(%)	F(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	62,20	5,97	4,69	3,45	7,91
nájdené	61,94	5,96	4,55	3,44	7,71

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1685 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 1,1-1,8(8H,m),

2,65(2H,s),

2,75(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF₃COOD),

3,6(2H,s),

6,3(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF₃COOD),

7,15(4H,s),

Príklad 17

N-//1-4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/-4-chlór-
benzénsulfónamid

Stupeň a

4-chlór-N-//1-/(fenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsul-
fónamid

Do roztoku 268,2 g (1,416 molu) amínu, pripraveného
v stupni a príkladu 15, 237 ml (1,700 molu) trietylaminu a
2500 ml bezvodého dichlórmetánu, udržiavaného na teplote
0 °C, sa po častiach pridá 298,8 g (1,416 molu) 4-
chlórbenzénsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa potom
mieša počas 2,5 dňa pri teplote okolia a potom sa naleje do
2,5 l vody obsahujúcej 1,5 molu kyseliny chlorovodíkovej.
Organická fáza sa dekantuje, premyje vodou, vysuší síra-
nom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Po rekryštalizá-
cii z etylacetátu sa získa požadovaný produkt vo forme
bielej pevnej látky.

Výtazok: 467,2 g (90,7 %),

Teplota topenia: 121-123 °C,

Elementárna analýza: C₁₉H₂₂ClNO₂S (mol.hm.=363,90)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	62,71	6,09	9,74	3,85	8,81
nájdené	62,54	6,08	9,72	3,85	8,94

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1170 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0-1,9(8H,m),

2,6(2H,s),

2,7(2H,d,J=6,75Hz,

transformácia na singlet v

CF₃COOD),

5,0(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF₃COOD),

6,8-7,3(2H,m),

7,6-7,9(2H,m).

Stupeň b

N-//1-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/-4-chlórben-
zén/sulfónamid

Zlučenina získaná v stupni a príkladu 17 (185,9 g, 511
mmolov) sa rozpustí v 3000 ml bezvodého 1,2-dichlór-
metánu a získaný roztok sa potom mieša pri teplote -20 °C.
Do takto chladeného roztoku sa potom po kvapkách pridá
47,2 ml (664 mmolov) acetylchloridu a potom ešte po čas-
tiach 340,7 g (2555 mmolov) chloridu hlinitého. Teplota
zmesi sa ponechá vystúpiť na -12 °C. Po 8 hodinách pri
tejto teplote sa zmes nechá v pokoji počas 16 hodín pri
teplote -25 °C. Reakčná zmes sa potom priamo naleje do
5000 ml vody a 2000 ml koncentrovanej kyseliny chloro-
vodíkovej. Po dekantácii organickej fázy a extrakcii 4 x
x 500 ml dichlórmetánu sa zlučené organické fázy premyjú
vodou (1000 ml), 1N vodným roztokom hydroxidu sodného
(2 x 1000 ml) a nakoniec vodou do neutrálnej reakcie. Po
vysušení nad síranom sodným a zahustení sa získa hnedý
olej, ktorý sa roztrie v hexáne až ku kryštalizácii. Získaný
ružový pevný podiel sa odstredí, vysuší a použije bez aké-
hokolvek ďalšieho čistenia. Výtazok: 153,9 g (74,2 %),
Teplota topenia: 97-102 °C.

Elementárna analýza: C₂₁H₂₄ClBO₃S (mol.hm.=405,94)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	62,14	5,96	8,73	3,45	7,90
nájdené	62,13	5,90	8,81	3,45	8,17

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3200 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),
 2,6(3H,s),
 2,7(2H,s),
 2,75(2H,d,J=6,75 transformácia
 na singlet v CF_3COOD),
 5,25(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v
 CF_3COOD),
 6,6-8,0(8H,m).

Príklad 18

Metyl-4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 30,8 g (75,8 mmolov) derivátu pripraveného v stupni b príkladu 17, 34 ml metanolu v 170 ml dichlórmetánu, 55,9 ml (455 mmolov) eterátu fluoridu boritého a 50,4 g (114 mmolov) octanu olovičitého v 200 ml dichlórmetánu. Produkt sa prečistí rekryštalizáciou z etylacetátu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 21,2 g (64,2 %),

Teplota topenia: 154-156 °C.

Elementárna analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm.=435,97)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	60,61	6,01	8,15	3,21	7,35
nájdené	60,79	6,24	8,21	3,42	7,37

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3230 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),
 2,6(3H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz,
 transformácia na singlet v
 CF_3COOD),
 3,55(2H,s),
 3,7(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v
 CF_3COOD),
 6,6-7,3(4H,m),
 7,3-8,0(4H,m).

Príklad 19

Kyselina-4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Zmes 16,1 g (36,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v príklade 18, 4,1 g (73,8 mmolov) kôstkového oxidu draselného, 236 ml metanolu a 236 ml vody sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas dvoch hodín. Po odstránení metanolu pri zníženom tlaku sa zvyšok vyberie vodou, premyje dietylérom a okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená zrazenina sa odstredí, premyje vodou a vysuší pri teplote 50 °C. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 14,9 g (96,1 %),

Teplota topenia: 151-154 °C.

Elementárna analýza: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm.=421,939)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	59,78	5,73	8,40	3,32	7,60
nájdené	59,85	5,95	8,72	3,21	7,96

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),
 2,65(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz,
 transformácia na singlet v
 CF_3COOD),
 3,55(2H,s),
 6,3(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v
 CF_3COOD),
 7,1(4H,s),
 7,4-7,7(2H,m),
 7,7-8,0(2H,m),
 9,2(1H,s, vymen. v CF_3COOD).

Príklad 20

4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát sodný

Zmes 0,4 g (0,95 mmolov) kyseliny pripravenej v príklade 19 a 9,35 ml 0,1N vodného roztoku hydroxidu sodného sa zahrieva počas niekoľkých minút na teplotu 50 °C. Po ochladiení na teplotu okolia sa roztok prefiltruje a filtrát sa zahusťuje do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi etanolu a éteru, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,3 g (71,3 %),

Teplota topenia: 218-222 °C.

Elementárna analýza: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClNNaO}_4\text{S}$ (mol.hm.=443,92)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	Na(%)	S(%)
vypočítané	56,82	5,22	7,99	3,16	5,18	7,22
nájdené	57,10	5,30	8,16	3,18	5,16	7,10,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3060 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1570 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1370 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hodnoty delta) 1,1-1,75(8H,m),
 2,3-2,8(5H,m z toho 1H vymen.
 v CF_3COOD),
 3,2(2H,s),
 6,75-7,25(4H,m),
 7,4-8,5(4H,m).

Príklad 21

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Stupeň a

4-chlór-N-//1-//4-2-(morfolín-4-yl)-2-tioxoetyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Zmes 12,4 g (30,5 mmolov) zlúčeniny získanej v stupni b príkladu 17, 1,6 g (48,8 mmolov) síry a 200 ml morfolínu sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 30 hodín a potom sa naleje do zmesi ľadu a vody. Vylúčená zrazenina sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 a potom 2 : 1 a nakoniec rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa

získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 1,3 g (8,4 %),

Teplota topenia: 141-144 °C.

Z materského líhu sa získa ešte 2,7 g produktu.

Celkový výťažok: 25,6 %.

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-1,75(8H,m),

2,3-2,9(6H,m),

3,0-3,4(4H,m),

3,55-3,9(4H,m),

5,1(1H,t,J=6,75,vymen. v

CF_3COOD),

6,5-7,3(4H,m),

7,35-7,9(4H,m).

Stupeň b

Kyselina 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Zmes 2,7 g (5,3 mmolov) produktu pripraveného v stupni a príkladu 21, 1,3 g (33 mmolov) kôstkového hydroxidu sodného a 33 ml vody sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 24 hodín. Po ochladiení reakčnej zmesi sa táto zmes zriedi vodou, premyje éterom, sfiltruje a filtrát sa za chladu okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená zrazenina sa premyje vodou, vysuší za vákuu pri teplote 80 °C a rekryštalizuje zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorý má rovnaké fyzikálne, spektrálne a chromatografické vlastnosti ako zlúčenina získaná v príklade 19.

Výťažok: 0,4 (17,9 %).

Príklad 22

Komplex trans-4-//2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetátu sodného a beta-cyklohextrínu (1 : 1)

Do roztoku 0,62 g (1,45 mmolov) trans-4-//2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénacetátu sodného, pripraveného v príklade 2, a 60 ml destilovanej vody sa pridá vlahná zmes 1,65 g (1,45 mmolov) beta-cyklohextrínu a 60 ml destilovanej vody. Po 20 hodinovom miešaní pri teplote 20 °C sa rozpúšťadlo odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšná voda sa odstráni azeotropnou destiláciou s toluénom za normálneho tlaku. Toluén sa zahutí pri zníženom tlaku a zvyšok sa suší šesť hodín za vákuu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lámaného bieleho pevného produktu.

Výťažok: 2 g (90,9 %),

Teplota topenia: 265 °C (od teploty 210 °C sa produkt zafarbujú)

Elementárna analýza: $\text{C}_{62}\text{H}_{91}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$
(mol.hm.=1582,881)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	Na(%)	S(%)
vypočítané	47,05	5,92	2,24	0,88	1,45	2,03
nájdené	47,05	5,97	2,10	0,83	1,65	1,86,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

($\text{C}=\text{O}$) = 1570 cm^{-1} ,

(SO_2) = 1320 cm^{-1} ,

(SO_2) = 1155 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d_6 , hodnoty delta) 0,9-2,25(9H,m),

2,6-4,05(48H,m, z toho 3H

vymen. v CF_3COOD),

4,1-4,6(7H,m,vymen. v

CF_3COOD),

4,7-5,0(7H,m),

5,65-6,3(1H,m,vymen. v

CF_3COOD),

6,7-7,1(4H,m), 7,4-7,9(4H,m).

Príklad 23

Komplex 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetátu sodného a beta-cyklohextrínu (1 : 1)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 22, pričom sa vychádza z 0,5 g (1,12 mmolov) 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetátu, pripraveného v príklade 20, v 50 ml destilovanej vody a 1,28 g (1,12 mmolov) beta-cyklohextrínu rozpusteného v 50 ml destilovanej vody.

Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lámaného bieleho produktu.

Výťažok: 1,5 g (83 %),

Teplota topenia: 240-270 °C

Elementárna analýza: $\text{C}_{63}\text{H}_{93}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ + 0,75 C_7H_8 (toluén) (mol.hm. 1648,013)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	Na(%)	S(%)
vypočítané	49,74	6,05	2,15	0,85	1,39	1,94
nájdené	49,50	6,07	2,25	1,07	1,30	2,29,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

($\text{C}=\text{O}$) = 1570 cm^{-1} ,

(SO_2) = 1320 cm^{-1} ,

(SO_2) = 1150 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d_6 , hodnoty delta) 1,0-1,6(8H,m),

2,3(2H,s),

2,5(2H,s),

2,75-4,0(44H,m),

4,2-4,6(7H,m, vymen. v

CF_3COOD),

4,7-5,0(7H,m),

5,75-6,4(14H,m,vymen. v

CF_3COOD),

6,75-7,25(5H,m, z toho 1H

vymen. v CF_3COOD), 7,4-

-7,9(4H,m).

Príklad 24

Kyselina 4-//1-/(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

4-metyl-N-//1-/(fenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 9,4 g (48,3 mmolov) amínu, pripraveného v stupni a príkladu 15, 5,9 g (57,9 mmolov) trietylaminu v 200 ml dichlórmetánu a 9,2 g (48,3 mmolov) 4-metylbenezénsulfonylchloridu v 60 ml dichlórmetánu. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote okolia sa po obvyklom spracovaní získa požadovaná zlúčenina vo forme béžového pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 16,0 g (96,4 %),

Teplota topenia: 124-125 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,

(SO_2) = 1315 cm^{-1} ,

(SO_2) = 1160 cm^{-1} ,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0-2,0(8H,m),
2,4(3H,s),
2,6(2H,s),
2,7(2H,d),
4,5(1H,m, vymen. v
CF₃COOD),
6,7-7,45(7H,m),
7,5-7,9(2H,m).

Stupeň b

N-//1-(acetylphenyl)metyl/ayklopentyl/metyl/-4-metylbenzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni b príkladu 16, pričom sa vychádza z 16,0 g (46,5 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 24, 4,3 ml (60,4 mmolov) acetylchloridu v 180 ml dichlórmetánu a 20,5 g (153,7 mmolov) chloridu hlinitého. Po prečistení chromatografiou na stĺpci silikagélou pri použití zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 2 : 1 a potom 1 : 1 sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho lánavého produktu.

Výťažok: 10,7 g (59,7 %),

Teplota topenia: 80 až 84 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3220 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,8(8H,m),
2,4(3H,s), 2,5-2,85(7H, m,
transformácia dubletu na singlet
v CF₃COOD),
4,9(1H,m,vymen. v
CF₃COOD),
6,9-8,0(8H,m).

Stupeň c

Metyl-4-//1-///(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 5, pričom sa vychádza z 10,7 g (27,7 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni b, príkladu 24, 12 ml metanolu, 13,6 ml (111 mmolov) eterátu fluoridu boritého v 60 ml dichlórmetánu a 14,7 g (33,2 mmolov) octanu olovičitého v 75 ml benzénu. Po rekryštalizácii v etylacetáte sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lánavého bieleho produktu.

Výťažok: 2,5 g (21,7 %),

Teplota topenia: 148-151 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0-1,9(8H,m),
2,4(3H,s),
2,55(2H,s),
2,7(2H,d,J=6,75Hz,
transformácia na singlet v
CF₃COOD),
3,5(2H,s),
3,65(3H,s),
4,5(1H,t,J=6,75,vymen. v
CF₃COOD),
6,85-7,4(6H,m),
7,5-7,8(2H,m).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-///(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni f príkladu 5, pričom sa vychádza z 2,5 g (6 mmolov) esteru, pripravenej v stupni c príkladu 24, (12 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného, 25 etanolu a 25 ml vody. Po dvoch rekryštalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lánavého bieleho pevného produktu.

Výťažok: 1,2 g (50,0 %),

Teplota topenia: 164-166 °C,

Elementárna analýza: C₂₂H₂₇NO₄S (mol.hm. 401,521)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	65,81	6,78	3,49	7,98
nájdene	65,97	6,88	3,46	8,25

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3350 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,0-1,75(8H,m),
2,4(3H,s),
2,4-2,8(4H,m),
3,5(2H,s),
7,05(4H,s),
7,2-8,0(5H,m, z toho 1H
vymen. v CF₃COOD),
12,2(1H,s, vymen. v
CF₃COOD).

Príklad 25

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzoová

Stupeň a

4-(chlórmetyl)benzénmetanol

Zmes 50 g (293 mmolov) kyseliny 4-chlórmetylbenzoovej a 400 ml tetrahydrofuránu sa po kvapkách pridá do roztoku komplexu hydrid bóru-dimetylsulfid (320 mmolov), udržiavaného na teplote 15 °C. Získaná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu počas 6 hodín. Po ochladení sa pridá 400 ml vody a zmes sa nasýti uhlíčitom draselným a extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou až do neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným, zahustí pri zníženom tlaku a prečistí destiláciou, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme svetložltej kvapaliny, ktorá rýchlo kryštalizuje.

Výťažok: 35,95 g (78,3 %),

Teplota topenia: 49-51 °C,

Teplota varu (0,6): 121 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3340 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 2,25(1H,s, vymen. v CF₃COOD),
4,45(2H,s),
4,6(2H,s),
7,3(4H,s).

Stupeň b

1-(chlórmetyl)-4-(trimetylsilyloxy)metyl/benzén

Do roztoku 35,95 g (230 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 25 a 370 ml bezvodého dichlórmetánu, udržiavaného na teplote 5 °C, sa po kvapkách pridá 36,9 g (230 mmolov) 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazanu, potom 23,3 g (230 mmolov) trietylaminu a nakoniec 24,6 g (230 mmolov) trimetylsilylchloridu. Reakčná zmes sa po-

tom udržuje počas 21 hodín na teplote 5 °C a potom ešte 7 hodín na teplote 20 °C. Vylúčená biela zrazenina sa odfiltruje na sklenenej frity a premyje dichlórmetánom. Filtrát sa zahustí do sucha za vákuu pri teplote 30 °C a zvyšok sa vyberie hexánom. Nová vylúčená zrazenina sa odfiltruje pri použití sklenenej frity a premyje hexánom. Filtrát sa po zahustení destiluje, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výtťažok: 42,9 g (81,5 %),

Teplota varu (0,45): 85-88 °C,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta): 0,0(9H,s),
4,4(2H,s),
7,1(4H,s).

Stupeň c

1-/-4-/(trimetylsilyloxy)metyl/fenyl/metyl/cyklopentánkarbonitril

Do zmesi 13,8 g (136 mmolov) diizopropylamínu a 157 ml tetrahydrofuránu, ochladeného na teplotu -75 °C sa počas 40 minút po kvapkách pridá 65,6 ml n-butyllítia v roztoku (1,6M) v hexáne, potom 10 g (105 mmolov) cyklopentánkarbonitrilu a konečne 26,4 g (115 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni b príkladu 25. Reakčná zmes sa potom mieša ešte počas 16 hodín pri teplote 20 °C. Potom sa pridá 100 ml vody a organická fáza sa dekantuje, vysuší nad síranom sodným a zahustí do sucha za vákuu. Produkt sa prečistí destiláciou, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme svetložltého Nutného oleja.

Výtťažok: 14,1 g (46,8 %),

Teplota varu (1,3): 170 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}=\text{N}) = 2230 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,0(9H,s),
1,3-2,25(8H,m),
2,7(2H,s),
4,5(2H,s),
7,1(4H,s).

Stupeň d

1-/-4-(hydroxymetyl)fenyl/metyl/cyklopentánkarbonitril

Do roztoku 13,2 g (45 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 25 a 50 ml tetrahydrofuránu sa pridá 53,7 ml (53 mmolov) 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Po 15 minútovom miešaní sa zmes naleje do 800 ml vody, extrahuje etylacetátom a etylacetátový extrakt sa vysuší nad síranom sodným. Získaný mobilný olej sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: kvantitatívny,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3370 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{C}=\text{N}) = 2200 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,25(8H,m),
2,4(1H,s,vymen. v D₂O),
2,8(2H,s),
4,55(2H,s),
7,2(4H,s).

Stupeň e

4-/-1-(aminometyl)cyklopentyl/metyl/benzénmetanol

Do 1,35 g (35,6 mmolov) lítiumalumíniumhydridu vo forme suspenzie v 35 ml éteru sa pri teplote okolia po kvapkách pridá zmes 6,4 g (29,7 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 25 a 12,6 ml éteru. Rýchlosť prídavku sa reguluje tak, aby bol udržiavaný spätný tok roz-

púšťadla. Po ukončení tohto prídavku sa reakčná zmes mieša počas 18 hodín pri teplote okolia a potom 5 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Prebytok hydridu sa rozloží pridaním 6,75 ml vody. Vylúčené minerálne soli sa odfiltrujú, vysušia nad síranom sodným a premyjú éterom. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku, pričom sa ako zvyšok získa žltý olej, ktorý sa použije ako taký bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 5 g (76,7 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3350 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{OH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,9-2,1(8H,m),
2,3(2H,s),
2,5(2H,s),
2,6(3H,s,šir.s vymen. v CF₃COOD),
4,5(2H,s),
6,6-7,5(4H,m).

Stupeň f

4-chlór-N-/-1-/-4-(hydroxymetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Zmes 1 g (4,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 25, 0,55 g (5,5 mmolov) trietylaminu a 8 ml dichlórmetánu (bezvodého) sa ochladí na teplotu -20 °C. Do tejto zmesi sa potom počas 15 minút pridá roztok 0,96 g (4,6 mmolov) 4chlórbenzénsulfonylchloridu v 4 ml éteru. Táto zmes sa mieša počas 2,5 hodiny pri teplote z teplotného rozmedzia od -20 °C do -10 °C, potom sa naleje do 50 ml vody, do ktorej bol pridaný 1 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom, ktorý sa potom premyje až do neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku, pričom sa získa pevný béžovo zafarbený produkt. Tento produkt sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej zmesi tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5. Z príslušnej frakcie eluátu sa potom získa biely pastovitý produkt.

Výtťažok: 0,8 g (44,6),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3460 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),
1,9(1H,šir.s. vymen. v CF₃COOD),
2,6(2H,s),
2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
4,6(2H,s),
4,85(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF₃COOD),
7,0-7,3(4H,m),
7,3-7,6(2H,m),
7,6(7,9(2H,m).

Stupeň g

Kyselina 4-/-1-/-4-(4-chlór)fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzoová

Do roztoku 0,8 g (2,0 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni f príkladu 25, v 17 ml acetónu, udržiavaného na teplote 0 °C sa pridá 12 ml Jonesovho činidla (pripraveného pridaním pri teplote 0 °C zmesi 0,65 ml koncentrovanej ky-

seliny sírovej a 0,52 ml vody k 0,41 g (4,1 mmolov) oxidu chrómového, rozpusteného v 0,65 ml vody). Po 4 hodinovom miešaní pri teplote okolia sa vylúčené soli odfiltrujú a premyjú acetónom. Filtrát sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku a potom sa vyberie vodou a extrahuje éterom. Táto organická fáza sa potom extrahuje vodným roztokom hydroxidu sodného. Po oksylení tejto vo dnev fázy zriedenou kyselinou chlorovodíkovou sa vylúči biela zrazenina, ktorá sa prečistí rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieloého pevného produktu.

Výtťažok: 0,35 g (42,3 %),

Teplota topenia: 184-189 °C

Elementárna analýza: $C_{20}H_{22}ClNO_4S$ (mol.hm. 407,912)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	58,89	5,44	8,69	3,43	7,86
nájdené:	59,02	5,34	8,75	3,43	7,77

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH) = 3240 \text{ cm}^{-1}$,

$(C=O) = 1675 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,4-1,8(8H,m),
2,8(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
2,9(2H,s),
6,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF_3COOD),
7,2-8,2(9H,m, z toho 1H, vymen. v CF_3COOD).

Príklad 26

Kyselina 4-*l*-*l*-*l*-(3,4-dichlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzoová

Stupeň a

1-(brómety)-4-/2-(trimetylsilyloxy)etyl/benzén

Do roztoku 20,9 g (97,2 mmolov) 4-(brómety)benzén-etanolu (získaného postupom, ktorý opisali S. Plaue a D. Heissler Tetrahedron Lett. (1987) 28, 1401-4) v 150 ml tetrahydrofuránu, udržiavaného na teplote 5 °C sa po kvapkách pridá 20,5 ml (97,2 mmolov) 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazánu, potom 13,55 ml (97,2 mmolov) trietylaminu a nakoniec 12,3 ml (97,2 mmolov) trimetylsilylchloridu. Reakčná zmes sa mieša pri rovnakej teplote počas jednej hodiny a potom sa vylúčená zrazenina odfiltruje a premyje sa hexánom. Filtrát sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku a prečistí destiláciou, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výtťažok: 16,8 g (60,0 %),

Teplota varu (0,35) : 98-108 °C,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3$, hodnoty delta) 0,9(9H,s),
2,7(2H,t,J=6,75Hz),
3,7(2H,t,J=6,75Hz),
4,3(2H,s),
6,8-7,5(4H,m).

Stupeň b

1-*l*-4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentánkarbonitril

Do zmesi 38,9 ml (278 mmolov) diizooropylamínu a 320 ml tetrahydrofuránu, ochladenej na teplotu -60 °C, sa postupne po kvapkách pridá 174 ml 1,6M roztoku *n*-butyllítia v hexáne, ku ktorému bolo pridaných 50 ml tetrahydrofuránu, zmes 24 g (252 mmolov) cyklopentánkarbonitrilu a 50 ml tetrahydrofuránu, 65 ml 1,3-dimetylimidazo-

lidinónu a konečne 73,95 g (257 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 26. Teplota reakčnej zmesi sa ponechá vystúpiť na 20 °C. Po 16 hodinách pri teplote 20 °C sa zmes zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 13 hodín. Po ochladení sa pridá 1000 ml vody a zmes sa mieša pri teplote okolia počas jednej hodiny a potom sa k nej pridá 35 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a získaná zmes sa potom mieša ešte jednu hodinu. Zmes sa potom extrahuje etylacetátom, ktorý sa potom premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Produkt sa prečistí destiláciou, ktorá poskytne požadovanú zlúčeninu vo forme žltého oleja.

Výtťažok: 41,1 g (71,1 %),

Teplota varu (0,3): 175-185 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(OH) = 3410 \text{ cm}^{-1}$,

$(C\equiv N) = 2240 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,25-2,25(8H,m),
2,4(1H,s, vymen. v CF_3COOD),
2,8(2H,s),
2,8(2H,t,J=6,75Hz),
3,75(2H,t,J=6,75Hz),
6,65-7,5(4H,m).

Stupeň c

4-*l*-1-(aminometyl)cyklopentyl/metyl/benzénetanol

Do 7,7 ml 13% komerčného roztoku lítiumaluminíumhydridu (1,3 g, 33,55 mmolov) v zmesi toluénu a tetrahydrofuránu, do ktorého bolo pridaných 7 ml éteru, sa pri teplote okolia po kvapkách pridá 7 g (30,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 26, vo forme roztoku v 17 ml éteru. Po 14 hodinovom miešaní sa do zmesi opatrne pridá 120 ml vody a potom 100 ml éteru. Nerozpustné minerálne soli sa odfiltrujú. Éter sa dekantuje a vodná fáza sa opäť extrahuje éterom. Organické fázy sa zlúčia, premyjú vodou, vysušia nad síranom sodným a zahustia pri zníženom tlaku, pričom sa požadovaný amín získa v kvantitatívnom výtťažku. Tento amín sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Infračervené spektrum (film):

$\nu(NH_2) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

$(OH) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,0-1,8(8H,m),
1,9(3H,s, vymen. v D_2O),
2,4(2H,s),
2,6(2H,s),
2,8(2H,t,J=6,75Hz),
3,8(2H,t,J=6,75Hz),
6,7-7,4(4H,m).

Stupeň d

3,4-dichlór-N-*l*-*l*-4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 3 g (12,8 mmolov) zlúčeniny získanej v stupni c príkladu 26, v 50 ml dichlórmétánu, 2,15 ml (15,4 mmolov) trietylaminu a 3,15 g (12,8 mmolov) 3,4-dichlórbenzénsulfonylchloridu v 10 ml dichlórmétánu. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote okolia a obvyklom spracovaní sa získaný produkt chromatograficky prečistí na sílpci silikagelu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja, ktorý kryštalizuje.

Výtťažok: 0,95 g (16,7 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3460 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(9H,m, z toho 1H vymen. v CF_3COOD),
 2,5(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
 2,75(2H,t,J=6,75),
 3,8(2H,t,J=6,75Hz),
 4,5(1H,t,J=6,75Hz), vymen v CF_3COOD ,
 6,9(4H,s),
 7,5(2H,m),
 7,8(1H,m).

Stupeň e

Kyselina 4-//1-///(3,4-dichlórefenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 0,9 g (2 mmoly) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 26, v 20 ml acetónu a 1,85 ml Jonesovho činidla (4 mmoly), po dvoch rekryštalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,3 g (32,2 %)

Teplota topenia: 134-135 °C

Elementárna analýza: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ (mol.hm. 456,384)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	55,27	5,08	15,54	3,07	7,02
nájdené:	55,40	4,86	15,26	3,05	6,92

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3210 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{SO}_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,25-1,8(8H,m),
 2,65(2H,s),
 2,75(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
 3,5(2H,s),
 6,2-6,8(2H,m, z toho 1 triplet, J=6,75Hz, vymen. v CF_3COOD),
 7,1(4H,s),
 7,75(2H,m),
 7,9(1Hh,m).

Príklad 27

Kyselina 4-//1-///(4-chlórefenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

Cyklobutánkarbonitril

Roztok 80 g (799 mmolov) kyseliny cyklobutánkarboxylovej v 250 ml dichlórmétanu sa zahreje pod spätným chladičom na teplotu varu. Do tohto roztoku sa potom pomaly po kvapkách pridá 115,5 g (819 mmolov) chlór-sulfonylizokyanátu. V zahrievaní na teplotu varu pod spätným chladičom sa po ukončení uvedeného prídavku pokračuje až do ukončenia vývoja oxidu uhličitého. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu 10 °C. Potom sa do nej počas 15 minút po kvapkách pridá 119,6 g (1638 mmolov) N,N-di-

metylformamidu a potom sa mieša počas 15 minút pri teplote okolia. Potom sa naleje do zmesi ľadu a vody a potom sa extrahuje dichlórmétanom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí za vákuu. Destiláciou zvyšku sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebnej kvapaliny. Výťažok: 43,5 g (66,5 %),

Teplota varu (15): 50 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2250 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,5-2,7(6H,m),
 2,7-3,4(1H,m).

Stupeň b

1-/(fenyl)metyl/cyklobutánkarbonitril

Do roztoku 82,3 ml (583 mmolov) N,N-diizopropylamínu v 600 ml bezvodého tetrahydrofuránu, udržiavaného na teplote -30 °C sa pod prúdom dusíka po kvapkách pridá 364,4 ml (583 mmolov) 1,6M roztoku n-butyllítia v hexáne a potom ešte 83,4 ml 1,3-dimetylimidazolidinónu. Po 15 minútovom miešaní pri teplote -50 °C sa teplota reakčnej zmesi zníži na -75 °C a potom sa do nej pridá po kvapkách zmes 43,5 g (530 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 27 a 500 ml tetrahydrofuránu (bezvodého). Reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote -75 °C a potom sa do nej po kvapkách pridá 67,1 g (530 mmolov) benzylchloridu. Zmes sa potom mieša pri teplote -75 °C počas jednej hodiny a potom sa naleje do zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa extrahuje éterom, ktorý sa potom premyje vodou až do neutrálnej reakcie a vysuší nad síranom sodným. Po odstránení rozpúšťadla pri zníženom tlaku a destilácii získaného zvyšku sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bezfarebnej kvapaliny, ktorá pri teplote -20 °C kryštalizuje.

Výťažok: 68,1 g (75,8 %),

Teplota varu (15): 140 °C, podľa Mousserona, R. Jacquiera a R.Fraisse, Compt.Rend.Acad.Sci., Paríž (1955), 241, 602-4. Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2220 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(hodnoty delta) 1,75-2,6(6H,m),
 2,9(2H,s),
 7,2(5H,s).

Stupeň c

1-/(fenyl)metyl/cyklobutyl/metánamin

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 15, pričom sa vychádza z 18,3 g (482 mmolov) lítiumaluminiumhydridu v 450 ml éteru a 68,1 g (402 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 27, v 170 ml éteru. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote okolia a obvyklom spracovaní sa požadovaná zlúčenina získa vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 68,4 g (97,1 %),

Infračervené spektrum (film):

Výťažok: 68,4 g (97,1 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25(2H,s,vymen. v CF_3COOD),
 1,8(6H,m),
 2,6(2H,s),
 2,7(2H,s),
 7,1(5H,s).

Stupeň d

4-chlór-N-//1-/(feny)metyl/cyklobutyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa ako v stupni c príkladu 1 pričom sa vychádza z 10 g (57 mmolov) aminu, pripraveného v stupni c príkladu 27, v 100 ml dichlórmetánu, 7 g (68,4 mmolov) trietylamínu a 12,4 g (59,3 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu. Získaný pevný béžovo zafarbený produkt sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 16,3 g (81,9 %),

Frakcia tohto produktu sa rekryštalizuje z etylacetátu, pričom sa získa biely pevný produkt.

Teplota topenia: 144-148 °C,

Elementárna analýza: C₁₈H₂₀ClNO₂S (mol.hm. 349,875)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,79	5,76	10,13	4,00	9,16
nájdene:	61,52	6,01	10,34	4,22	9,30

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3250 cm⁻¹,

(SO₂) = 1315 cm⁻¹,

(SO₂) = 1150 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,2(6H,m),

2,7(2H,s),

2,8(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v v CF₃COOD),

4,7(1H,t,J=6,75Hz, vymeň v CF₃COOD),

6,8-7,25(5H,m),

7,25-7,5(2H,m),

7,6-7,9(2H,m).

Stupeň e

N-//1-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklobutyl/metyl/-4-chlórbenzénsulfónamid

Postupuje sa ako v stupni b príkladu 16, pričom sa vychádza z 4 g (11,4 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 27, v 160 ml dichlórmetánu, 1,2 g (14,8 mmolov) acetylchloridu a 5 g (37,6 mmolov) chloridu hlinitého. Prečistenie sa vykoná chromatografiou na stĺpci silikagél pri použití zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme béžového pevného produktu.

Výťažok: 2,9 g (65,0 %),

Teplota topenia: 158-160 °C,

Frakcia tohto produktu sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a heptánu, pričom sa získa biely pevný produkt.

Teplota topenia: 158-160 °C,

Elementárna analýza: C₂₀H₂₂ClNO₂S + 0,6 H₂O (mol.hm. 402,722)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,65	5,81	8,803	3,48	7,96
nájdene:	59,60	5,46	8,88	3,58	8,26

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3270 cm⁻¹,

(C=O) = 1670 cm⁻¹,

(SO₂) = 1320 cm⁻¹,

(SO₂) = 1155 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,35-2,2(6H,m),

2,55(3H,s),

2,8(2H,s),

2,9(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v v CF₃COOD),

5,05(1H,t,J=6,75Hz, vymeň v CF₃COOD),

7,0-8,0(8H,m).

Stupeň f

Metyl-4-//1-//4-(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 2,1 g (5,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 27, 2,5 ml (58,3 mmolov) metanolu v 50 ml dichlórmetánu, 5,2 ml (42,4 mmolov) eterátu fluoridu boritého a 2,6 g (5,6 mmolov) octanu olovičitého v 40 ml toluénu. Po prečistení rekryštalizáciou v etylacetáte sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,9 g (42,8 %),

Teplota topenia: 135-137 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3250 cm⁻¹,

(C=O) = 1715 cm⁻¹,

(SO₂) = 1320 cm⁻¹,

(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,7-2,0(6H,m),

2,7(2H,s),

2,9(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),

3,6(2H,s),

3,7(3H,s),

4,4(1H,t,J=6,75Hz, vymeň v CF₃COOD),

6,9-7,9(8H,m).

Stupeň g

Kyselina 4-//1-//4-(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni f príkladu 5, pričom sa vychádza z 0,9 g (2,2 mmolov) esteru, pripraveného v stupni f príkladu 27, 40 ml etanolu a 0,23 g (4,2 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného rozpusteného v 10 ml vody. Po rekryštalizácii zo zmesi etylacetátu a heptánu sa izoluje požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,3 g (34,9 %),

Teplota topenia: 168-170 °C,

Elementárna analýza: C₂₀H₂₂ClNO₄S (mol.hm. 407,912)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	58,89	5,43	8,69	3,43	7,86
nájdene:	59,01	5,36	8,65	3,45	8,01

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3230 cm⁻¹,

(C=O) = 1720 cm⁻¹,

(SO₂) = 1315 cm⁻¹,

(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,3-2,1(6H,m),

2,6-2,8(4H,m),

3,45(2H,s),

7,05(4H,s),

7,5-7,95(5H,m,z toho vymeň v CF₃COOD),

11,9(1H,šir.s,vymeň v CF₃COOD).

Príklad 28

4-chlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopropyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa ako v stupni f príkladu 25, pričom sa vychádza z 2,5 g (10,7 mmolov) 4-//1-(aminometyl)cyklopropyl/metyl/benzénetanolu, pripraveného v stupni c príkladu 26, 1,3 g (12,8 mmolov) trietylamínu v 20 ml dichlórmetánu

nu a 2,1 g (9,8 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 5 ml éteru. Po obvyklom spracovaní reakčnej zmesi sa zvyšok prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu.

Výtťažok: 0,4 g (10 %)

Teplota topenia: 131-132 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₆ClNO₃S (mol.hm. 407,954)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,83	6,42	8,69	3,43	7,86
nájdene:	61,91	6,44	8,79	3,53	8,03

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3530 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,2-1,8(9H,m, z toho 1H vy-

men. v CF₃COOD),

2,6(2H,s),

2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),

2,8(2H,t,J=6,4Hz),

3,8(2H,t,J=6,4Hz),

4,4(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF₃COOD),

7,0(4H,s),

7,25-7,55(2H,m),

7,55-7,9(2H,m).

Príklad 29

Kyselina 4-/-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklohexyl/benzénocová

Stupeň a

2-/-/4-(brómmetyl)fenyl/etoxy/-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrán

Zmes 16,9 g (78,5 mmolov) 4-(brómmetyl)benzénetanolu (prípraveného postupom podľa S. Plaua a D. Heisslera v Tetrahedron Lett. (1987) 28, 1401-4), 10,6 g (125 mmolov) 3,4-dihydro-2H-pyránu a 0,16 kyseliny para-toluénsulfónovej v 160 ml dietyléteru (bezvodého) sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 21,5 g (91,5 %)

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-2,0(6H,m),

2,9(2H,t,J=6,75Hz),

3,25-4,15(4H,m),

4,45(2H,s),

4,55(1H,m),

7,2(4H,s).

Stupeň b

4-/-/(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy/etyl/benzén-acetonitril

Do roztoku 3,9 g (79 mmolov) kyanidu sodného v 50 ml dimetylsulfoxidu zahriateho na teplotu 115 °C sa pridá 21,5 g (71,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 29. Zmes sa potom udržuje na tejto teplote počas 5 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do vody a potom sa extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje vodou,

vysuší nad síranom sodným a zahustí a získaný zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1, a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebného oleja.

Výtťažok: 9,3 g (52,8 %)

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2255 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-2,0(6H,m),

2,9(2H,t,J=6,75Hz),

3,25-4,25(4H,m),

3,7(2H,s),

4,5(1H,m),

7,2(4H,s).

Stupeň c

1-/-/2-/(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy/etyl/fenyl/cyklohexánkarbonitril

Do suspenzie 3,8 g (94,7 mmolov) hydridu sodného (60 % v minerálnom oleji) v 125 ml dimetylsulfoxidu (bezvodého), udržovanej na teplote 20 °C na fadze sa pomaly pridá roztok 9,3 g (37,9 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni b príkladu 29, v 20 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Po jednoodhodinovom miešaní pri teplote okolia sa potom pridá zmes 13,1 g (56,8 mmolov) 1,5-dibrómpentánu a 20 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas jednej hodiny, a potom sa do nej pridá zmes 13,1 g (56,8 mmolov) 1,5-dibrómpentánu a 20 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 40 hodín a potom sa naleje do ľadovej vody a extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1, a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme žltooranžového oleja.

Výtťažok: 10,2 g (85,7 %)

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2250 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,75-2,5(16H,m),

2,85(2H,t,J=6,75Hz),

3,2-4,1(4H,m),

4,5(1H,m),

7,0-7,5(4H,m).

Stupeň d

4-1-(aminometyl)cyklohexyl/benzénetanol

Roztok 10,2 g (32,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 29, v 20 ml éteru (bezvodého) sa pod atmosférou dusíka pridá do suspenzie 1,9 g (48,8 mmolov) lítium alumíniumhydridu v 100 ml bezvodého éteru. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa do reakčnej zmesi opatrne pridá 9,5 ml vody a potom ešte 100 ml éteru. Reakčná zmes sa extrahuje jednonormálnou kyselinou chlorovodíkovou. Táto vodná fáza sa potom premyje éterom, zalkalizuje koncentrovaným vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje éterom. Éterová fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 5,9 g (77,8 %)

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3350 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{OH}) = 3320 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,75-2,35(13H,m,z toho 3H
 vymen v D_2O),
 2,6(2H,s),
 2,8(2H,t,J=6,75Hz),
 3,8(2H,t,J=6,75Hz),
 7,15(4H,s).

Stupeň e

4-chlór-N-1-/4-(2-hydroxyetyl)fenyl/cyklohexyl/metyl/benzénsulfónamid

dp roztoku 5,9 g (25,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 29, 3,0 g (30,2 mmolov) trietylaminu v 60 ml metylénchloridu (bezvodého), udržiavaného na teplote $-20 \text{ }^\circ\text{C}$, sa pridá 5,2 g (24,7 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonchloridu. Po troch hodinách pri teplote $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ sa reakčná zmes naleje do zriedeného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a potom sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje, vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa ako zvyšok získa olej, ktorý sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lámvého bieleho produktu.

Výťažok: 1,2 g (11,6 %)

Teplota topenia: 110-111 $^\circ\text{C}$,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3459 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{NH}) = 3080 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,75-2,25(11H,m,z toho 1H
 vymen v CF_3COOD),
 2,8(2H,t,J=6,75Hz),
 2,9(2H,d,J=6,75Hz, trans. na
 singlet v CF_3COOD),
 3,8(2H,t,J=6,75Hz),
 4,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v
 CF_3COOD),
 7,1(4H,s),
 7,3(2H,m),
 7,55(2H,m).

Stupeň f

Kyselina 4-/1-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklohexyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 1,2 g (2,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 29, v 120 ml acetónu a 2,8 ml (5,9 mmolov) Jonesovho činidla. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 24 hodín. Po dvoch rekryštalizáciách z toluénu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu. Výťažok: 0,3 g (25,0 %),

Teplota topenia: 147-151 $^\circ\text{C}$,

Elementárna analýza: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm. 421,939)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,78	5,73	8,40	3,32	7,60
nájdené:	59,52	5,70	8,34	3,22	7,57

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3290 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hodnoty delta) 1,0-2,2(10H,m),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
 3,4(1H,m,vymen. v CF_3COOD),
 3,5(2H,s),
 6,9-7,4(4H,m),
 7,4-7,8(4H,m),
 12,2(1H,šir. s vymen. v CF_3COOD).

Príklad 30

Kyselina 4-/4-//1-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/4-oxobutánová

Stupeň a

Etyl-4-/4-//1-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/4-oxobutánová

Do zmesi 25,1 g (69 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 17, 12,5 g (75,9 mmolov) etyl-3-chlórformylpropanoátu (komerčná kvalita) a 130 ml dichlórmetánu, udržiavaného na teplote $0 \text{ }^\circ\text{C}$, sa po častiach pridá 27,6 g (207 mmolov) bezvodého chloridu hlinitého. Reakčná zmes sa potom mieša počas dvoch hodín pri teplote $0 \text{ }^\circ\text{C}$ a potom ešte počas jednej hodiny pri teplote okolia a potom sa naleje do zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Po oddelení organickej fázy sa vodná fáza extrahuje metylénchloridom. Zlúčené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia nad síranom sodným a zahustia, pričom sa ako zvyšok získa požadovaná zlúčenina vo forme krémovo zafarbeného pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia. Výťažok: 30,9 g (90,9 %),

Teplota topenia: 100-104 $^\circ\text{C}$,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1355 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1170 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25(3H,t,J=6,75Hz),
 1,1-1,8(8H,m),
 2,5-2,9(6H,m, z toho jeden
 triplet, J=6Hz),
 3,25(2H,t,J=6Hz),
 4,1(2H,q,J=6,75Hz),
 4,9(1H,m,vymen. v
 CF_3COOD),
 7,0-7,25(2H,m),
 7,3-7,6(2H,m),
 7,6-7,9(4H,m).

Stupeň b

Kyselina 4-/4-//1-/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/4-oxobutánová

Do roztoku 10 g (20,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 30 a 200 ml etanolu (96 $^\circ$) sa pridá 2,2 g (39,2 mmolov) hydroxidu draselného rozpusteného v 100 ml vody. Zmes sa potom mieša počas 4 hodín pri teplote $60 \text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný pevný zvyšok sa vyberie vodou, premyje etylacetátom a potom sa po kvapkách naleje do zriedeného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vylúčená biela zrazenina sa odfiltruje, odstredí a vysuší za vákua. Získaný produkt sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 19 : 1 a potom 2 rekryštalizáciami z

toluenu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 5,2 g (55,9 %),

Teplota topenia: 139-142 °C,

Elementárna analýza: C₂₃H₂₆ClNO₅S (mol.hm. 463,975)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,54	5,65	7,64	3,02	6,91
nájdené:	59,39	5,81	7,62	2,93	7,17

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1330 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 1,25-1,7(8H,m),
 2,4-2,95(4H,m),
 2,75(2H,d,J=6,75Hz transformácia na singlet v CF₃COOD),
 3,3(2H,t,J=6Hz,vymen. v CF₃COOD),
 7,0-7,95(8H,m),
 10,25(1H,šir.s. vymen. v CF₃COOD).

Príklad 31

4-chlór-N-//1-//4-(4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyridazin-6-yl)-(fenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Do roztoku 3 g (6,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 30 a 40 ml kyseliny octovej sa pridá 1,8 g (35,9 mmolov) hydrazínhydrátu. Zmes sa potom mieša a zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 6 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes zriedi vodou a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje hydroxidom sodným a potom vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí do sucha, pričom sa získa béžovo zafarbený pevný produkt. Tento produkt sa prečistí rekryštalizáciou z chloroformu a potom zo zmesi chloroformu a heptánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 1,1 g (37,9 %),

Teplota topenia: 187-188 °C,

Elementárna analýza: C₂₃H₂₆ClN₃O₃S + 0,5 CHCl₃ (mol.hm. 465,965)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,41	5,35	8,75	9,02	6,88
nájdené:	59,49	5,59	8,49	9,30	6,92

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}\equiv\text{N}) = 1645 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1335 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆ + DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,25-1,8(8H,m),
 2,25-3,25(9H,m, z toho 1H vymen. v CF₃COOD),
 7,0-7,3(2H,m),
 7,4-7,7(4H,m),
 7,7-8,0(2H,m),
 10,3(1H,šir. s vymen. v CF₃COOD).

Príklad 32

Kyselina 4-//1-//((2-chlórfenyl)sulfonyl)amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

1-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentánkarbonitril

Do roztoku 92,6 g (0,5 molu) 1-(fenylmetyl)cyklopentánkarbonitrilu (prípraveného postupom opísaným E. Campaignom a R. A. Forschom v J. Org. Chem.(1978), 43, 1044-50) v 200 ml dichlórmetánu, udržiavaného na teplote -5 °C, sa pridá 78,5 g (1 mol) acetylchloridu a potom po častiach 200 g (1,5 molu) chloridu hlinitého. Reakčná zmes sa potom udržiava na teplote -5 °C počas dvoch hodín a potom sa nechá ohriať na okolitú teplotu a pri tejto teplote sa reakčná zmes mieša počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom naleje do zmesi ľadu, vody a kyseliny chlorovodíkovej a potom sa získaná zmes extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje do neutrálnej reakcie, vysuší nad síranom sodným a zahustí na získanie červeného oleja, v ktorom zostalo asi 60 % východiskovej látky. Do tohto oleja sa v 2000 ml dichlórmetánu pridá 78,5 g (1 mol) acetylchloridu a 200 g (1,5 molu) chloridu hlinitého a zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do zmesi ľadu, vody a kyseliny chlorovodíkovej a potom sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa ako zvyšok získa tmavočervený olej, ktorý sa prečistí destiláciou. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja, ktorý kryštalizuje.

Výťažok: 76,5 g (67,6 %),

Teplota varu (0,4): 120-160 °C.

Fracie tohto produktu sa nekryštalizujú zo zmesi etylacetátu a hexánu, pričom sa získa pevný biely produkt.

Teplota topenia: 46-48 °C,

Elementárna analýza: C₁₅H₁₇NO (mol.hm. 227,305)

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočítané:	79,26	7,54	6,16
nájdené:	79,59	7,61	6,14

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2200 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,4(8H,m),
 2,6(3H,s),
 2,9(2H,s),
 7,25-7,5(2H,m),
 7,75-8,0(2H,m).

Stupeň b

Metyl-4-/(1-kyanocyklopentyl)metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 39,9 g (175,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 32, 126 ml metanolu v 630 ml dichlórmetánu, 99,6 g (702 mmolov) eterátu fluoridu boritého a 81,6 g (184,2 mmolov) octanu olovičitého v roztoku v 200 ml dichlórmetánu. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 44,8 g (99,2 %)

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2260 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1715 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,25(8H,m),
 2,8(2H,s),
 3,6(2H,s),

3,65(3H,s),
7,15(4H,s).

Stupeň c

4-//1-aminometyl)cyklopentyl/metyl/benzénol

Do suspenzie 12,5 g (332,9 mmolov) lítiumaluminiumhydridu v 242 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 35 °C a pod atmosférou dusíka pridá 25,2 g (97,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 32, v roztoku v 121 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 6,5 hodín. Po ochladení sa opatrne pridá 68 ml vody a zmes sa zriedi éterom a vylúčená zrazenina sa odfiltruje. Filtrát sa zriedi vodou a extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Získaný olej sa vyberie zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a premyje éterom. Táto vodná fáza sa zalkalizuje uhlíčitánom sodným a extrahuje dichlórmetánom, ktorý sa potom premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja, ktorý sa použije akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 20,6 g (90,1 %).

Časť tohto oleja sa prečistí chromatograficky na silikagéli pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou chloroformu a metanolu v objemovom pomere 9 : 1 a potom destiláciou, pričom sa získa svetložltý olej.

Teplota varu (0,3): 150-153 °C,

Elementárna analýza: C₁₅H₂₃NO (mol.hm. 233,355)

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočítané:	77,21	9,94	6,00
nájdene:	77,13	9,99	6,17

Infračervené spektrum a Nukleárne magnetickorezonančné spektrum sú rovnaké ako spektrá produktu získaného v stupni c príkladu 26.

Stupeň d

2-chlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Do zmesi 3 g (12,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 32 a 1,6 g (15,8 mmolov) trietylaminu v 30 ml bezvodého dichlórmetánu, udržovanej na teplote -15 °C, sa pridá 2,6 g (12,3 mmolov) komerčného 2-chlórbenzénsulfónylchloridu rozpusteného v 30 ml dichlórmetánu. Po 3 hodinovom miešaní reakčnej zmesi pri teplote -15 °C sa táto zmes naleje do zmesi ľadu a vody a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje jednonormálnou kyselinou chlorovodíkovou, premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Týmto spôsobom získaný biely pevný produkt sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 4,7 g (90,4 %),

Teplota topenia 126-128 °C.

Časť tohto produktu sa prečistí rekryštalizáciami zo zmesi etylacetátu a heptánu, pričom sa ako konečný produkt získa biely prášok.

Teplota topenia: 127-129 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₆ClNO₃S (mol.hm. 407,954)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,83	6,42	8,69	3,43	7,86
nájdene:	61,80	6,30	9,10	3,48	7,89

Infračervené spektrum (KBr):

v(OH) = 3570 cm⁻¹,

(NH) = 3300 cm⁻¹,

(SO₂) = 1320 cm⁻¹,

(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃,hodnoty delta) 1,25-1,9(9H,m, z toho 1H vymeň v

CF₃COOD),
2,6(2H,s),
2,6(2H,d,J=6,75Hz, trans.na singlet v CF₃COOD),
2,8(2H,t,J=6,75),
3,8(2H,t,J=6,75Hz),
4,8(1H,m,vymen. v CF₃COOD),
7,1(4H,s),
7,25-7,6(3H,m),
7,8-8,2(1H,m).

Stupeň e

Kyselina 4-//1-//(2-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 4,2 g (20,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 32 a rozpustenej v 140 ml acetónu, a 9,6 ml Jonesovho činidla (20,5 mmolov). Po dvoch rekryštalizáciách zo zmesi etylacetátu a heptánu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho prášku.

Výtťažok: 0,9 g (20,9 %),

Teplota topenia: 147-149 °C

Elementárna analýza: C₂₁H₂₄ClNO₄S (mol.hm. 421,940)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	58,78	5,73	8,40	3,32	7,60
nájdene:	59,83	5,81	8,17	3,58	7,73

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3280 cm⁻¹,

(C=O) = 1690 cm⁻¹,

(SO₂) = 1320 cm⁻¹,

(SO₂) = 1155 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃,hodnoty delta) 1,1-1,8(8H,m),

2,6(2H,d,J=6,75Hz,transformácia na singlet v CF₃COOD),

2,6(2H,s),

3,6(2H,s),

5,0(1H,t,J=6,75Hz,vymen. v

CF₃COOD),

6,5(1H,šir. s vymen. v CF₃COOD),

7,1(4H,s),

7,4-7,6(3H,m),

7,85-8,1(1H,m).

Príklady 33 až 51

Nasledujúce zlúčeniny z príkladov 33 až 51:

3-chlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid,

4-bróm-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid,

N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/4-jódbenzénsulfónamid,

N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/4-trifluórbenzénsulfónamid,

N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/3-trifluórbenzénsulfónamid,

4-kyano-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid,

N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/3-nitrobenzénsulfónamid,

2,4-dichlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyletylbenzénsulfónamid,

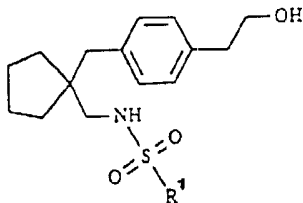
4-(1,1-dimetyletyl)-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid,

4-acetyl-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid,

N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/4-metylsulfonylbenzénsulfónamid,
 N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/4-trifluórmetoxybenzénsulfónamid,
 N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/4-metoxibenzénsulfónamid,
 N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/3-metylchinol-8-ylsulfónamid,
 N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/tién-2-ylsulfónamid,
 5-chlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/tién-2-ylsulfónamid,
 N-//1-//4-(1-//2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/imidazol-4-ylsulfónamid a
 N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/fur-2-ylsulfónamid

boli pripravené postupom, opísaným v stupni d príkladu 32.

Vlastnosti týchto zlúčenín sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách Ia až Ie:



Tabuľka Ia

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnota delta)
33		C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₃ S (407,956)	94,3-95,4	1,3-1,5(9H,m,z toboč 1H vymeň. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,35(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,2-7,9(4H,m)
34		C ₂₁ H ₂₆ BrNO ₃ S (452,407)	138-142	1,25-1,75(8H,m, z toboč 1H vymeň. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,4(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,6(4H,s)
35		C ₂₁ H ₂₆ JNO ₃ S (499,407)	146-148	1,0-1,7(8H,m), 2,6(4H,m), 2,75(2H,t,J=6,75Hz),

Tabuľka Ia pokračovanie

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnota delta)
				3,6(1H,s,vymeň. v CF ₃ COOD), 3,7(2H,t,J=6,75Hz), 6,45(1H,m,vymeň. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,4-7,65(2H,m), 7,7-7,9(2H,m)
36			102-103	1,25-1,85(8H,m), 1,5(1H,s,vymeň. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,75(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,5(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF ₃ COOD), 6,75-7,3(4H,m), 7,6-8,0(4H,m)





a) Elementárna analýza: C,H,Cl,Br,N,S ± 0,29 okrem príkladu 36, kde S = +0,6

Tabuľka Ib

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnota delta)
37			102-103	1,25-1,8(8H,m), 1,6(1H,s,vymeň. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,75(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,6(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,5-8,15(4H,m)
38		C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ S (398,521)	103-104	1,3-1,8(8H,m), 1,5(1H,s,vymeň. v CF ₃ COOD), 2,55(2H,s), 2,65(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,75(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,3(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,55-8,0(4H,m)
39			olej	1,25-1,8(8H,m), 2,0(1H,s,vymeň. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 5,0(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,45-8,65(4H,m)
40			100	



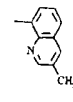

a) Elementárna analýza: C,H,N,S ± 0,11

Tabuľka Ic

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnota delta)
41			olej	1,05-1,75(8H,m), 1,2(6H,d,J=6,75Hz), 1,8(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,55(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 2,95(1H,m), 3,8(2H,t,J=6,75), 4,7(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,95(4H,s), 7,15-7,4(2H,m), 7,6-7,9(2H,m)
42			108-111 (etylac- tát/hexán)	1,25-1,75(8H,m), 1,3(9H,s), 1,6(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,4(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD) 7,0(4H,s), 7,35-7,6(2H,m), 7,6-7,9(2H,m)
43		C ₂₃ H ₂₉ NO ₄ S (413,34S)	63-69,5 (etylac- tát/hexán)	1,25-1,8(8H,m), 1,9(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,6(7H,m), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,8(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,7-8,2(4H,m)
44		C ₂₇ H ₂₉ NO ₅ S ₂ + 0,2 H ₂ O (455,297)	115,5-116,5 (etylac- tát)	1,15-1,8(8H,m), 1,75(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75), 3,1(3H,s), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,m),8,0(4H,m)

a) Elementárna analýza: C,H,N,S ± 0,30

Tabuľka Id

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnota delta)
45		C ₂₂ H ₂₆ F ₃ NO ₄ S (457,507)	71-73 (etylac- tát/hexán)	1,25-1,75(8H,m), 1,6(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,55(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,05(4H,s), 7,1-7,4(2H,m), 7,7-8,0(2H,m)
46		C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ S (403,337)	139,5-141,6 (etylac- tát)	1,25-1,75(8H,m), 1,55(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,3(2H,s), 2,6(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,75(2H,t,J=6,75Hz), 3,75(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(3H,s), 4,3(1H,m,vymen. v CF ₃ COOD), 6,75-7,1(2H,m), 7,0(4H,s), 7,55-7,8(2H,m)
47		C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃ S (438,566)	140-142 (etylac- tát/hexán)	1,25-1,75(8H,m), 1,5(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,35-3,0(8H,m), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 6,3(1H,m,vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,m), 7,3-8,4(4H,m), 8,8(1H,m)
48		C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ S ₂ (379,533)	119-121 (etylac- tát/hexán)	1,25-1,75(8H,m), 1,55(1H,s,vymen. v CF ₃ COOD), 2,6(2H,s), 2,7,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,8-7,25(5H,m), 7,4-7,65(2H,m)

a) Elementárna analýza: C,H,F,N,S ± 0,19 okrem príkladu 48, (S±0,5)

Tabuľka Ie

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnota delta)
49		C ₁₉ H ₂₄ ClNC ₃ S ₂ (413,978)	98-100 (etylacetát/hexán)	1,25-1,75(8H,m), 1,5(1H,s, vymen. v D ₂ O), 2,6(2H,s), 2,75(2H,t, J=6,75Hz), 2,8(2H,t, J=6,75Hz), 3,8(2H,t, J=6,75Hz), 4,1(1H,t, J=6,75Hz), 6,75-6,9(1H,m), 7,0(4H,m), 7,1-7,35(1H,m)
50		C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ S (363,476)	182-184 (etanol/voda)	(DMSO-d ₆) 1,1-1,75(5H,m), 2,4-2,85(6H,m), 3,25-3,75(2H,t, J=6,75Hz), 4,3-4,7(1H,m, vymen. v CF ₃ COOD), 6,9(4H,s), 7,3(1H,t, J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,55(1H,s), 7,8(1H,s), 12,5(1H,m, vymen. v CF ₃ COOD)
51		olej		1,25-1,8(5H,m, z toho 1H vymen. v D ₂ O), 2,6(2H,s), 2,65-3,0(4H,m), 3,8(2H,t, J=6,75Hz), 4,6(1H,m), 6,2-6,5(1H,m), 6,8-7,25(5H,m), 7,4-7,65(1H,m)

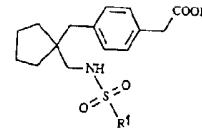
a) Elementárna analýza: C,H,Cl,N,S ± 0,26 okrem príkladu 50, kde C = -0,44

Príklady 52 až 70

Nasledujúce zlúčeniny z príkladov 52 až 70:

kyselina 4-//1-//(3-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-brómfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-jódfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-trifluórmetylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(3-trifluórmetylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-kyanofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(3-nitrofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(2,4-dichlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-(1-metyletyl)fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-(1,1-dimetyletyl)fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-acetylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-metylsulfonylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-trifluórmetoxyfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(4-metoxifenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,

kyselina 4-//1-//(3-metylchinol-8-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(tién-2-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(5-chlórtién-2-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,
kyselina 4-//1-//(imidazol-4-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová a
kyselina 4-//1-//(fur-2-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová
sa pripravujú postupom, opísaným v stupni g príkladu 25. Vlastnosti týchto zlúčenín sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách IIa až IIe.



Tabuľka IIa

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (acetón-d ₆ , hodnota delta)
52		C ₂₁ H ₂₇ ClNO ₃ S (421,933)	121,8-121,9 (etylacetát/hexán)	1,35-1,75(8H,m), 2,7(2H,s), 2,8(2H,t, J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,6(2H,s), 6,45(1H,t, J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,1(4H,s), 7,5-7,9(4H,m), 10,45(1H,s, vymen. v CF ₃ COOD)
53		C ₂₁ H ₂₇ BrNO ₃ S (466,33)	149-150 (etylacetát/heptán)	1,35-1,75(8H,m), 2,6(2H,s), 2,7(2H,t, J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,5(2H,s), 6,35(1H,t, J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,05(4H,s), 7,7(4H,s), 10,4(1H,s, vymen. v CF ₃ COOD)
54		C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₃ S (513,40)	148-151 (toluén)	(DMSO-d ₆) 1,15-1,7(8H,m), 2,3-2,7(4H,m), 3,45(2H,s), 4,05(1H,m, vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,4-7,7(3H,m, z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 7,8-8,0(2H,m)
55		C ₂₂ H ₂₇ F ₃ NO ₃ S (455,433)	138-140 (etylacetát/heptán)	1,25-1,85(8H,m), 2,7(2H,s), 2,8(2H,t, J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,55(2H,s), 6,5(1H,t, J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,1(4H,s), 7,5-8,25(5H,m, z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD)

a) Elementárna analýza: C,B,Br,Cl,F,I,N,S ± 0,35 okrem príkladov 52 a 53, kde S = +0,39, resp. S = +0,54

Tabuľka IIb

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (acetón-d ₆ , hodnota delta)
56		C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₂ S (453,491)	100-101	1,35-1,75(2H,m), 2,7(2H,s), 2,8(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,55(2H,s), 6,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,1(4H,s), 7,75-8,25(4H,s), 10,0(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)
57		C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S + 1/4 H ₂ O (417,012)	153-158	(CDCl ₃ + DMSO-d ₆) (etylace- tát/hexán) 1,1-1,75(8H,m), 2,6(2H,s), 2,6(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,5(2H,s), 6,9-7,4(5H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 7,5-8,2(4H,m), 10,65(1H,šir.s., vymen. v CF ₃ COOD)
58		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₆ S + 1/2 H ₂ O	123-128	(DMSO-d ₆) 1,1-1,7(8H,m), 2,4-2,7(5H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 3,45(2H,s), 7,0(4H,s), 7,5-8,7(8H,m,z toho 2H vymen. v CF ₃ COOD)
59		C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂ S (456,384)	138-140	(CDCl ₃) (etylace- tát) 1,0-1,75(8H,m), 2,5(2H,s), 2,9(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,5(2H,s), 4,95(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,1-7,5(2H,m), 7,65-7,95(1H,m), 8,9(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)

a) Elementárna analýza: C, H, Cl, F, N, S ± 0,27 okrem príkladu 58, kde S = -0,43

Tabuľka IIc

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (acetón-d ₆ , hodnota delta)
60		C ₂₄ H ₃₁ NO ₂ S (429,575)	141-144	(DMSO-d ₆) (toluén) 1,1(6H,d,J=6,75Hz), 1,0-1,65(8H,m), 2,3-2,7(4H,m), 2,9(1H,dq,J=6,75Hz), 3,4(2H,s), 4,2(1H,m,vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,3-7,55(2H,m), 7,6-7,9(2H,m), 12,2(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)
61		C ₂₅ H ₃₃ NO ₂ S (443,602)	141-143	(CDCl ₃) (etylace- tát/hexán) 1,3(9H,s), 1,0-1,75(8H,m), 2,35-2,8(4H,m), 3,4(2H,s), 7,0(4H,s), 7,3-7,65(2H,m), 7,6-7,9(2H,m), 12,1(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)
62		C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ S + 0,3 H ₂ O (434,94)	157,5-158	(CDCl ₃ + DMSO-d ₆) (etylace- tát/hexán) 1,0-1,7(8H,m), 2,4-2,85(7H,m)

Tabuľka IIc pokračovanie

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (acetón-d ₆ , hodnota delta)
63		C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ S (453,591)	176-177,5	(CDCl ₃ + DMSO-d ₆) (etylace- tát) 1,1-1,7(8H,m), 2,4-2,75(5H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 3,1(3H,s), 3,45(2H,s), 7,0(4H,s), 7,1(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD), 8,0(4H,s)




a) Elementárna analýza: C, H, N, S ± 0,29

Tabuľka IId

Príklad č.	R ¹	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (acetón-d ₆ , hodnota delta)
64		C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₂ S (471,49)	109-113	(CDCl ₃) (etylace- tát/pentán) 1,25-1,75(8H,m), 2,65(2H,s), 2,8(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,55(2H,s), 6,4(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,1(4H,s), 7,3-7,5(2H,m), 7,8-8,1(2H,s), 9,95(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)
65		C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ S	149-152	1,25-1,7(8H,m), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CH ₃ COOD), 3,5(2H,s), 3,8(3H,s), 6,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,8-7,2(2H,m), 7,0(4H,s), 7,5-7,9(2H,m), 9,5(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)
66		C ₂₅ H ₂₉ N ₂ O ₂ S - 1/4 H ₂ O (457,07)	219-221	(DMSO-d ₆) (dimetyl- formamid/ etanol) 1,2-1,7(8H,m), 2,4-2,8(7H,m), 3,5(2H,s), 7,0(4H,s), 7,4-8,4(5H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 8,95(1H,m), 12,2(1H,šir.s.,vymen. v CF ₃ COOD)
67		C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ S (393,516)	138-140	(DMSO-d ₆) (etylace- tát/hexán) 1,0-1,7(8H,m), 2,4-2,85(5H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 3,45(2H,s), 6,75-7,2(4H,m), 7,4-8,0(3H,m), 12,2(1H,šir.s., vymen. v CF ₃ COOD)

a) Elementárna analýza: C, H, F, N, S ± 0,32

Tabuľka IIe

Príklad č.	R ¹	Súhrny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum (acetón-d ₆ , hodnota delta)
68		C ₁₉ H ₁₇ ClNO ₄ S ₂ (427,961)	136-138 (etylacetát/hexán)	(DMSO-d ₆) 1,25-1,75(8H,m), 2,3-2,75(4H,m), 3,45(2H,s), 7,0(4H,s), 7,15(1H,d,J=4,1Hz), 7,4(1H,d,J=4,1Hz), 7,9(1H,t,J=6,75Hz), vymen. v CF ₃ COOD), 12,05(1H,šir. s, vymen. v CF ₃ COOD)
69		C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ S ₂ (377,459)	176-178 (etylacetát/hexán)	(DMSO-d ₆) 1,2-1,6(8H,m), 2,4-2,7(4H,m), 3,1-3,4(1H,m, vymen. v CF ₃ COOD), 3,45(2H,s), 7,0(4H,s), 7,45-7,9(3H,m, z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 12,2(1H,šir. s, vymen. v CF ₃ COOD)
70		C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₂ (377,455)	116 (etylacetát/hexán)	(DMSO-d ₆) 1,0-1,75(8H,m), 2,3-2,85(3H,m, z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 3,5(2H,s), 6,5-6,7(1H,m), 7,0(4H,s), 7,75-8,1(2H,m), 12,05(1H,šir. s, vymen. v CF ₃ COOD)

a) Elementárna analýza: C, H, Cl, N, S ± 0,26

Príklad 71

Kyselina 4-//1-///(4-hydroxyfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/metyl/benzénocová

Roztok 3,6 g (8,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v príklade 65, v 40 ml 1,2-dichlóretánu sa pod atmosférou dusíka po kvapkách pridá k zmesi 10,7 g (34,2 mmolov) komplexu tvoreného bromidom boritým a dimetylsulfidom a 40 ml 1,2-dichlóretánu. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 10 hodín. Do reakčnej zmesi sa pridá 10 g (32 mmolov) komplexu bromid boritý/dimetylsulfid a reakčná zmes sa opäť zahrieva na teplotu varu, teraz počas 7 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes naleje na zmes ľadu a vody a extrahuje sa dichlórometánom. Organická fáza sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného ktorý sa potom oxyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje metylénchloridom. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí. Zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlóretánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2 až 95 : 5 ako elučnej sústavy a potom rekrystalizuje zo zmesi etylacetátu a toluénu a potom z etylacetátu, pričom sa požadovaná zlúčenina získava vo forme lámavého bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,15 g (4,3 %),

Teplota topenia: 132-135 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₅NO₅S (mol.hm. = 403,492)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	62,51	6,25	3,47	7,95
nájdené:	62,47	6,20	3,48	8,05

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3280 cm⁻¹,
(C=O) = 1680 cm⁻¹,

(SO₂) = 1305 cm⁻¹,

(SO₂) = 1145 cm⁻¹,

Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,1-1,6(8H,m),
2,3-2,7(4H,m),
3,1(1H,m, vymen. v CF₃COOD),
3,45(2H,s),
4,0(1H,šir. s, vymen. v CF₃COOD),
6,7-7,2(4H,m),
7,4-7,65(4H,m),
11,0(1H,šir. s, vymen. v CF₃COOD).

Príklad 72

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/metyl/benzénocová

Stupeň a

1-(fenylmetyl)cyklopropánkarbonitril

Do zmesi 26,3 g (260 mmolov) diizopropylamínu a 300 ml tetrahydrofuránu, ochladenej na teplotu -75 °C, sa pod atmosférou dusíka po kvapkách pridá 125 ml (200 mmolov) n-butyllítia v roztoku (1,6M) v hexáne, potom 13,4 g (200 mmolov) komerčného cyklopropánkarbonitrilu a konečne 25,3 g (200 mmolov) benzylchloridu. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote -70 °C a potom počas dvoch dní pri teplote 20 °C. Pridajú sa 4 ml vody a potom sa reakčná zmes premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí, a potom sa získaná hnedá kvapalina prečistí destiláciou. Týmto spôsobom sa získava požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebnej kvapaliny. Výťažok 16,8 g (53,5 %),

Teplota varu (13): 140-148 °C.

Po ďalšej destilácii sa získava bezfarebná kvapalina s teplotou varu (0,3): 64-58 °C,

Elementárna analýza: C₁₁H₁₁N (mol.hm. = 157,215)

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočítané:	84,04	7,05	8,91
nájdené:	83,98	7,04	8,86

Infračervené spektrum:

v(C≡N) = 2230 cm⁻¹,

Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,7-1,0(2H,m),
1,1-1,4(2H,m),
2,7(2H,s),
7,2(5H,s).

Stupeň b

1-(fenylmetyl)cyklopropyl/metánamín

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príklade 15, pričom sa vychádza z 98 g (623 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príklade 72, 28,4 g (740 mmolov) lítiumaluminiumhydridu v 800 ml éteru. Po destilácii sa požadovaná zlúčenina získava vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výťažok 82,3 g (81,9 %),

Teplota varu (0,3): 75 °C (Teplota varu (0,3): 75 °C podľa Bumgardnera C.L., Org.Chem. (1964), 29, 767-768),

Elementárna analýza: C₁₁H₁₅N (mol.hmotn. = 161,246)

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočítané:	81,94	9,38	8,69
nájdené:	82,05	9,61	8,45

Infračervené spektrum:

v(NH₂) = 3360 cm⁻¹,

Nukleárne magneticko-rezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,25-0,5(4H,m),
1,0(2H,s, vmen. v D₂O),
2,4(2H,s),
2,65(2H,s),
7,2(5H,s).

Stupeň b

4-chlór-N-/(1-(fenylmetyl)cyklopropyl)metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 80,3 g (498 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 72, 60,5 g (598 mmolov) trietylaminu, 105 g (497 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 875 ml dichlórmetánu. Po rekryštalizácii zo zmesi etylacetátu a hexánu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho prášku.

Výtťažok: 145,8 g (87,2 %).

Teplota topenia: 105,7-106,4 °C,

Elementárna analýza: C₁₇H₁₈ClNO₂S (mol.hm. = 335,848)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	60,80	5,40	10,56	4,17	9,55
nájdene:	61,10	5,53	10,72	4,34	9,36

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3220 cm⁻¹,
(SO₂) = 1315 cm⁻¹,
(SO₂) = 1145 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,3-0,6(4H,m),
2,6(2H,s),
2,7(2H,d, J=6Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
4,9(1H,t, J=6Hz, vmen. v CF₃COOD),
6,9-7,3(5H,m),
7,3-7,5(2H,m),
7,6-7,9(2H,m).

Stupeň d

N-/(1-(4-acetylfenyl)metyl)cyklopropyl)metyl/-4-chlórbenzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni b príkladu 17, pričom sa vychádza z 10 g (29,7 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 72, 3,0 g acetylchloridu (38,4 mmolov) a 19,8 g (148,5 mmolov) chloridu hlinitého v 200 ml 1,2-dichlórétanu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pastovitého produktu.

Výtťažok: 3 g (23,2 %).

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3280 cm⁻¹,
(C=O) = 1870 cm⁻¹,
(SO₂) = 1155 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0-0,1(4H,m),
2,6(3H,s),
2,65-2,8(4H,m),
4,7(1H,t, J=6,75Hz, vmen. v CF₃COOD),
6,7-8,0(8H,m).

Stupeň e

Metyl-4-/(1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl)amino)metyl)cyklopropyl)metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 3 g (7,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 72, 3,6 ml metanolu, 6,7 g (47,6 mmolov)

eterátu fluoridu boritého, 5,3 g (11,9 mmolov) octanu olovičitého v 52 ml dichlórmetánu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pevného bieleho produktu.

Výtťažok: 1,5 g (43,7 %).

Teplota topenia: 97,2-99,6 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3260 cm⁻¹,
(C=O) = 1710 cm⁻¹,
(SO₂) = 1315 cm⁻¹,
(SO₂) = 1155 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,25-0,5(4H,m),
2,5(2H,s),
2,7(2H,d, J=6Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
3,55(2H,s),
3,65(3H,s),
4,65(1H,t, J=Hz, vmen. v CF₃COOD),
6,75-7,2(4H,m),
7,25-7,5(2H,m),
7,5(2H,m).

Stupeň f

Kyselina 4-/(1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl)amino)metyl)cyklopropyl)metyl/benzénacetát

Zmes 1,4 g (3,4 mmolov) esteru, pripraveného v stupni c príkladu 72, 22 ml metanolu, 0,38 g (9,5 mmolov) kôstkového hydroxidu sodného a 22 ml vody sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 1,5 hodiny. Po ochladení, zahustení do sucha a vybratí vodou sa vodná fáza premyje éterom a okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená biela zrazenina sa premyje vodou a vysuší za vákuu pri teplote 80 °C. Získaný pevný zvyšok sa prečistí rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho prášku. Výtťažok: 0,7 g (51,8 %)

Teplota topenia: 160,3-162,4 °C,

Elementárna analýza: C₁₉H₂₀ClNO₄S (mol.hm. = 393,885)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	57,94	5,12	9,00	3,56	8,14
nájdene:	58,07	4,96	8,74	3,69	7,74

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3250 cm⁻¹,
(C=O) = 1695 cm⁻¹,
(SO₂) = 1315 cm⁻¹,
(SO₂) = 1145 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 0,4-0,6(4H,m),
2,65(2H,s),
2,75(2H,d, J=6Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
3,6(2H,s),
6,55(1H,t, J=6Hz, vmen. v CF₃COOD),
6,9-7,2(4H,m),
7,4-7,9(4H,m),
10,5(1H,s, šir. s vmen. v CF₃COOD).

Príklad 73

Kyselina 4-/(1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl)amino)metyl)cyklopentyl)metyl/benzénsulfónová

Stupeň a

1-(fenylnmetyl)cykloheptánkarbonitril

Postupuje sa ako v stupni b príkladu 27, pričom sa vychádza zo 195 mmolov lítiovaného diizopropylamínu (k 25,5 g (252,9 mmolov) diizopropylamínu sa pridá 122 ml (195 mmolov) 1,6M n-butyllítia v hexáne) v 300 ml bezvodého tetrahydrofuránu, 24 g (195 mmolov) komerčného cykloheptánkarbonitrilu a 24,6 g (195 mmolov) benzylchloridu. Po destilácii sa požadovaná zlúčenina získa vo forme žltej viskózne kvapaliny.

Výtťažok: 23,2 g (55,8 %),

Teplota varu (16): 190-197 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2225 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25-2,25(12H,m),

2,75(2H,s),

7,2(SH,s).

Stupeň b

1-(4-acetylfenyl)metyl/cykloheptánkarbonitril

Postupuje sa ako v stupni a príkladu 32, pričom sa vychádza z 23 g (107,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 73, 17 g (216,5 mmolov) acetylchloridu a 43,1 g (323,2 mmolov) chloridu hlinitého v 500 ml dichlórmetánu. Po destilácii sa požadovaná zlúčenina získa vo forme veľmi hutného svetložltého oleja.

Výtťažok: 17,5 g (63,6 %)

Teplota varu (0,55): 178 °C

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2220 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{C}=\text{O}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25-2,25(12H,m),

2,5(3H,s),

2,8(2H,s),

7,15-7,5(2H,m),

7,7-8,0(2H,m).

Stupeň c

1-/(4-(2,5,5-trimetyl-1,3-dioxán-2-yl)fenyl)metyl/cykloheptánkarbonitril

Zmes 5 g (19,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 73, 3,3 g (31,7 mmolov) 2,2-dimetyl-1,3-propándiolu, 0,1 g (0,6 mmolov) kyseliny para-toluénsulfónovej a 20 ml toluénu sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom opatreným Dean-Starkovým aparátom, umožňujúcim odstraňovanie vody vytvorenej počas reakcie v dĺžke 8 hodín. Po zahustení reakčnej zmesi do suchu sa takto získaný zvyšok vyberie metylénchloridom, premyje vodou a vysuší nad síranom sodným. Po zahustení sa požadovaná zlúčenina získa vo forme svetlohnedého oleja, ktorý pomaly kryštalizuje a ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 5,6 g (83,8 %)

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2225 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,6(3H,s),

1,25(3H,s),

1,5(3H,s),

1,4-2,4(12H,m),

2,8(2H,s),

3,4(4H,s),

7,3(4H,s).

Stupeň d

1-/(4-(2,5,5-trimetyl-1,3-dioxán-2-yl)fenyl)metyl/cykloheptánmetánamín

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 15, pričom sa vychádza z 5,5 g (16,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 73, 0,73 g (19,2 mmolov) lítiumaluminiumhydridu v 70 ml bezvodého éteru. Týmto spôsobom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme oranžového oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 4,9 g (88,1 %)

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,6(3H,s),

1,3(3H,s),

1,2-1,9(17H,m, z toho 2H vymen. v

D_2O),

2,4(2H,s),

2,6(2H,s),

3,4(4H,s),

6,9-7,6(4H,m).

Stupeň e

4-chlór-N-/(1-/(4-(2,5,5-trimetyl-1,3-dioxán-2-yl)fenyl)metyl/cyklopentyl)metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1c, pričom sa vychádza z 4,8 g (13,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 73, 1,7 g (16,8 mmolov) trietylaminu, 2,9 g (13,7 mmolov) 4-chlórbenzylsulfonylchloridu v 25 ml bezvodého dichlórmetánu. Po 23 hodinovom miešaní pri teplote okolia, obvyklom spracovaní a chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 4 : 1 sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pastovitého produktu.

Výtťažok: 4,4 g (61,7 %)

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,8(3H,s),

1,2(3H,s),

1,1-1,8(15H,m),

2,5(2H,s),

2,6(2H,d, J=6,75Hz, transformácia

na singlet v CF_3COOD),

3,3(4H,s),

4,3(1H,t, J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD),

6,8-7,9(8H,m).

Stupeň f

N-/(1-/(4-(acetylfenyl)metyl/cyklopentyl)metyl/4-chlórbenzénsulfónamid

Zmes 1 g (1,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 73, 1,5 ml 10,7N kyseliny chlorovodíkovej, 0,9 ml vody a 5 ml izopropanolu sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Po ochladení a zahustení do sucha sa zvyšok vyberie vodou a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným, zahustí a prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 5 : 1 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme bielo pastovitého produktu. Výtťažok: 0,6 g (72,3 %)

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1175 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-1,6(12H,m),
 2,5(3H,s),
 2,6(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet CF_3COOD),
 4,9(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF_3COOD),
 7,0-7,25(2H,m),
 7,3-7,6(2H,m),
 7,65(4H,m).

Stupeň g

Metyl-4-//1-//4-(chlór-fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cykloheptyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa ako v stupni e príkladu 5, pričom sa vychádza z 2,2 g (5,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni f príkladu 73, 2,3 ml metanolu, 4,3 g (30 mmolov) eterátu fluoridu boritého, 3,4 g (7,7 mmolov) octanu olovičitého v 50 ml bezvodého dichlórmetánu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 2,2 g (93,6 %),

Teplota topenia: 158,1-160,9 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1705 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1345 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,2-1,6(12H,m),
 2,5(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
 3,6(2H,s),
 3,7(3H,s),
 4,45(1H,t,J=6,75, vymeň. v CF_3COOD),
 6,8-7,3(4H,m),
 7,35-7,6(2H,m),
 7,65(2H,m).

Stupeň h

Kyselina 4-//1-//4-(chlór-fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cykloheptyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni f príkladu 72, pričom sa vychádza z 2 g (4,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni g príkladu 73, 28 ml metanolu, 0,48 g (12 mmolov) kôstkového hydroxidu sodného a 28 ml vody. Po dvoch rekryštalizáciách zo zmesi etylacetátu a hexánu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho prášku.

Výťažok: 0,3 g (15,5 %),

Teplota topenia: 127,8-129,6 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm. = 449,992)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,39	6,27	7,88	3,11	7,12
nájdené:	61,70	6,27	7,94	3,16	6,98

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3210 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 , hodnoty delta) 1,25-1,6(12H,m),
 2,6(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
 3,55(2H,s),
 6,3(1H,t,J=6,75Hz, vymeň. v CF_3COOD),
 7,1(4H,s),
 7,4-7,9(4H,m),
 10,25(1H,šir.s vymeň. v CF_3COOD).

Príklad 74

4-chlór-N-//1-//4-2-(morfolín-4-yl)-2-oxoetyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Stupeň a

Chlorid kyseliny 4-//1-//4-(chlór-fenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Zmes 17,1 g (40,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v príklade 19 a 171 ml (2360 mmolov) tionylchlorid sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Po ochladení a zahustení sa získaný pevný produkt premyje heptánom a potom odstredí, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pevného žltého produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 17,0 g (95,3 %),

Teplota topenia: 90-95 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1775 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,15-1,9(8H,m),
 2,6(2H,s),
 2,6-2,9(2H,m, transformácia na singlet v CF_3COOD),
 4,1(2H,s),
 4,8(1H,m, vymeň. v CF_3COOD),
 7,1(4H,s),
 7,3-7,6(2H,m),
 7,65-8,0(2H,m).

Stupeň b

4-chlór-N-//1-//4-2-(morfolín-4-yl)-2-oxoetyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Roztok 2,7 g (6,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 74 v 27 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pridá do roztoku tvoreného 1,6 g (18,3 mmolov) morfolínu a 160 ml dichlórmetánu. Po 22 hodinovom miešaní pri okolitej teplote sa reakčná zmes naleje do zmesi vody a kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou a vysuší nad síranom sodným, a potom sa zahustí za vákua. Zvyšok sa potom rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu. Výťažok: 0,7 g (23,3 %),

Teplota topenia: 157-159 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ (mol.hm. = 491,046)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,15	6,36	7,22	5,70	6,53
nájdené:	61,35	6,50	7,25	5,79	6,90

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3160 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1630 \text{ cm}^{-1}$,

(SO₂) = 1325 cm⁻¹,
(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,15-1,75(8H,m),
2,55(2H,s),
2,65(2H,d,J=6,75Hz, transformácia
na singlet v CF₃COOD),
3,25-3,75(10H,m),
4,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen v
CF₃COOD),
7,0(4H,s),
7,25-7,5(2H,m),
7,6-7,8(2H,m).

Príklad 75

4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetamid

Zmes 3,1 g (7,1 mmolov) chloridu kyseliny, prípraveného v stupni a príkladu 74, a 70 ml 22 % vodného roztoku amoniaku (d = 0,91) sa tri dni mieša pri teplote okolia. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší pri teplote 50 °C. Po dvoch rekryštalizáciách z etylacetátu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pevného bieleho produktu.

Výt'azok: 1,0 g (33,3 %)

Teplota topenia: 151-153 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₅ClN₂O₃S (mol.hm. = 420,95)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,92	5,99	8,42	6,65	7,62
nájdené:	59,62	5,96	8,38	6,67	7,58,

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH₂) = 3440 cm⁻¹,
(NH) = 3190 cm⁻¹,
(C=O) = 1660 cm⁻¹,
(SO₂) = 1320 cm⁻¹,
(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃+ DMSO-d₆, hodnoty

delta) 1,25-1,8(8H,m),
2,5-2,8(4H,m),
3,45(2H,s),
6,4(1H,t,J=6,75Hz,vymen. v CF₃COOD),
6,5-7,0(2H,šir.s. vymen. v CF₃COOD),
7,1(4H,s),
7,35-7,55(2H,m),
7,6-7,9(2H,m).

Príklad 76

Kyselina 3-//2-//4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/-1-oxoetyl/amino/propánová

Stupeň a

Etyl-3-//2-//4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/-1-oxoetyl/amino/propanoát

Do zmesi 2,4 g (15 mmolov) komerčného etyl-3-amino-propanoáthydrochloridu, 3,3 g (33 mmolov) trietylaminu a 150 ml dichlórmétanu sa pridá 6,6 g (15 mmolov) chloridu kyseliny, prípraveného v stupni a príkladu 74, rozpusteného v 80 ml dichlórmétanu. Po 24 hodinovom miešaní pri teplote okolia sa reakčná zmes naleje do zmesi vody a kyseliny chlorovodíkovej. Organická fáza sa dekantuje, premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a potom roztokom hydrogenuhlíkatu sodného a vodou a potom sa vysuší síranom sodným. Po zahutnení sa získaný zvyšok prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélú pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 2 : 1, pričom sa zo zodpovedajúcej frakcie e-

luátu získa požadovaná zlúčenina vo forme lámavého bieleho pevného produktu.

Výt'azok: 3,0 g (38,4 %),

Teplota topenia: 128-130 °C,

Infračervené spektrum: (KBr):

v(NH) = 3375 cm⁻¹,
(NH) = 3200 cm⁻¹,
(C=O) = 1720 cm⁻¹,
(C=O) = 1650 cm⁻¹,
(SO₂) = 1320 cm⁻¹,
(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,2(3H,t,J=6,75Hz),
1,35-1,8(8H,m),
2,5(2H,t,J=6,75Hz),
2,6(2H,s),
2,75(2H,d,J=6,75Hz, transformácia
na singlet v CF₃COOD),
3,4(2H,t,J=6,75Hz),
3,5(2H,s),
4,1(2H,q,J=6,75Hz),
4,7(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v
CF₃COOD),
6,0(1H,šir. s vymen. v CF₃COOD),
7,1(4H,s),
7,35-7,6(2H,m),
7,7-7,9(2H,m).

Stupeň b

Kyselina 3-//2-//4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/-1-oxoetyl/amino/propánová

Postupuje sa rovnako ako v stupni F príkladu 5, pričom sa vychádza z 3,0 g (5,75 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 76, 0,65 g (11,5 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného, 30 ml etanolu a 30 ml vody. Po dvoch rekryštalizáciách z etylacetátu sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu.

Výt'azok: 1,7 g (60,7 %)

Teplota topenia: 148-150 °C,

Elementárna analýza: C₂₄H₂₉ClN₂O₅S (mol.hm. = 493,018)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	58,47	5,93	7,19	5,68	6,50
nájdené:	58,22	5,91	7,30	5,64	6,58,

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3400 cm⁻¹,
(NH) = 3240 cm⁻¹,
(C=O) = 1705 cm⁻¹,
(C=O) = 1610 cm⁻¹,
(SO₂) = 1325 cm⁻¹,
(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,1-1,8(8H,m),
2,25-2,9(6H,m),
3,2(2H,t,J=6,75Hz),
3,3(2H,s),
7,5-8,5(6H,m, z toho 2H
vymen. v CF₃COOD),
12,2(1H,s,vymen. v
CF₃COOD).

Príklad 77

Etyl-4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Zmes 4,4 g (10 mmolov) chloridu kyseliny, prípraveného v stupni a príkladu 74, 1,2 g (12 mmolov) trietylaminu v 50 ml absolútno etanolu sa mieša počas 16 hodín pri teplote okolia potom sa zahutí do sucha a zvyšok sa vybe-

rie vodou a extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje vodou a potom roztokom hydrogenuhličitanu sodného vysuší sa síranom sodným a zahustí. Získaný zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 a potom rekrystalizáciou zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom sa požadovaná zlúčenina získava vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,1 g (2,2 %),

Teplota topenia: 117-179 °C,

Elementárna analýza: C₂₃H₂₈ClNO₄S (mol.hm. = 449,993)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,39	6,27	7,88	3,11	7,12
nájdene:	61,30	6,27	7,90	3,27	7,16,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25(3H,t,J=6,75Hz),
 1,3-1,8(8H,m),
 2,55(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
 3,55(2H,s),
 4,15(2H,q,J=6,75Hz)
 4,7(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF₃COOD),
 6,8-7,25(4H,m),
 7,3-7,5(2H,m),
 7,6-7,85(2H,m).

Príklad 78

Etyl-4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Roztok 2,1 g (5 mmolov) kyseliny pripravenej v príklade 19, v 210 ml absolútneho etanolu sa nasýti plyným chlorovodíkom a potom sa zahrieva na teplotu varu počas 5 hodín. Po ochladení a zahustení do sucha sa biely pevný produkt vyberie éterom, premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Po dvoch rekrystalizáciách zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získava požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorého spektrálne vlastnosti sú zhodné so spektrálnymi vlastnosťami produktu získaného v príklade 77.

Výťažok: 1,4 g (62,2 %)

Teplota topenia: 117-119 °C.

Príklad 79

2-(dietylamino)etyl-4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/benzénacetát

Do suspenzie 4,4 g (10 mmolov) zlúčeniny pripravenej v príklade 20, v 200 ml izopropanolu sa pridá 1,4 g (10,3 mmolov) komerčného (2-chlóretyl)dietylamínu. Zmes sa potom zahrieva na teplotu varu počas 4 hodín. Po ochladení a filtrácii nerozpustného podielu sa reakčná zmes zahustí. Zvyšok sa vyberie éterom, premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Získaný olej sa rekrystalizuje z hexánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získava vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,4 g (7,7 %),

Teplota topenia: 80-81 °C,

Elementárna analýza: C₂₇H₃₇ClN₂O₄S (mol.hm. = 521,116)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	62,23	7,16	6,80	5,38	6,15
nájdene:	62,08	7,32	6,80	5,27	5,84,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1335 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,95(6H,t,J=7,5Hz),
 1,2-1,75(8H,m),
 2,5(2H,s),
 2,6(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
 2,6(6H,m),
 3,55(2H,t,J=6,0Hz),
 4,75(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF₃COOD),
 6,8-7,3(4H,m),
 7,35-7,55(2H,m),
 7,6-7,9(2H,m).

Príklad 80

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénmetánsulfónová

Stupeň a

4-chlór-N-//1-//4-(chlórmetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Do zmesi obsahujúcej 46,7 g (118,5 mmolov) alkoholu, pripraveného v stupni f príkladu 25, 9,1 g (115,5 mmolov) pyridínu vysušeného nad hydroxidom draselným a 467 ml bezvodého dichlórmetánu, udržiavanej pod atmosférou dusíka, sa počas 3 hodín po kvapkách pridá roztok 33 ml (452,4 mmolov) tionylchloridu a 230 ml bezvodého dichlórmetánu. Po 2 hodinovom miešaní pri teplote okolia sa reakčná zmes pomaly naleje za silného miešania do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vykoná sa extrakcia dichlórmetánom, extrakt sa premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Zvyšok sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu a potom rekrystalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získava vo forme bieleho prášku. Výťažok: 33,5 g (68,7 %)

Teplota topenia: 124-126 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,8(8H,m),
 2,6(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
 4,5(3H,m, z toho 1H vymen. v CF₃COOD),
 6,9-7,3(4H,m),
 7,3-7,55(2H,m),
 7,6-7,9(2H,m).

Stupeň b

Kyselina 4-//1-///(chlórmetyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénmetánsulfónová

Do roztoku 5 g (12 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 80, 45 ml vody a 125 ml acetónu, zahrievaného na teplotu varu pod spätným chladičom sa po kvapkách pridá roztok tvorený 1,5 g siričitanu sodného a 45 ml vody. Po ukončení uvedeného prídavku sa zmes zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 7 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes okyslí 70 ml 4N kyseliny chlo-

rovodíkovej a zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 1,25 hodiny. Po ochladiení a zriedení 100 ml vody sa pevný podiel odstráni filtráciou. Filtrát sa zahustí do sucha, zahustí a chromatograficky prečistí na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5. Získaný produkt sa potom ďalej čistí rekryštalizáciou z izopropanolu, pričom sa požadovaná zlúčenina získava vo forme bieleho prášku.

Výťažok: 1,1 g (20,0 %),

Teplota topenia: 200-230 °C,

Elementárna analýza: $C_{20}H_{24}ClNO_5S + 1,1 H_2$ (mol.hm. 477,812)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	50,27	5,53	7,42	2,93	13,42
nájdene:	50,63	5,15	7,17	2,73	12,98

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3 + DMSO-d_6$, hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),
2,3-2,8(4H,m),
3,9(2H,s),
6,8-7,6(8H,m, z toho 2H vmen. v CF_3COOD),
7,6-7,8(2H,m).

Príklad 81

4-chlór-N-1-//4-/(1H-tetrazol-5-yl)metyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Stupeň a

4-chlór-N-1-//4-(kyanometyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Zmes tvorená 8,0 g (19,4 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 80, 1,45 g (29 mmolov) kyanidu sodného a 50 ml etanolu (96°), udržiavaná pod atmosférou dusíka, sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 3,25 hodín. Po zahustení do sucha a vyberaní vodou sa vykoná extrakcia metylénchloridom. Organická fáza sa premyje vodou nasýtenou chloridom sodným, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získava vo forme lámavého bieleho pevného produktu.

Výťažok: 4,2 g (53,8 %),

Teplota topenia 128-131 °C.

Časť tohto produktu sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 3 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získava požadovaná zlúčenina vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 134,2-134,9 °C,

Elementárna analýza: $C_{21}H_{23}ClNO_2O_2S$ (mol.hm. 402,94)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	62,60	5,75	8,80	6,95	7,96
nájdene:	62,55	5,71	8,86	7,05	7,90

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,

$(C\equiv N) = 2260 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,0-1,9(8H,m),
2,6(2H,s),
2,7(2H,d,J=6,0Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD),
3,65(2H,s),
5,0(1H,t,J=6,0Hz, vmen. v CF_3COOD),
7,0(4H,s),
7,25-7,55(2H,m),
7,6-7,9(2H,m).

Stupeň b

4-chlór-N-1-//4-/(1H-tetrazol-5-yl)metyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Zmes tvorená 4,1 g (10,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 81, 2,0 g (30,8 mmolov) azidu sodného, 2,15 g (15,6 mmolov) trietylaminhydrochloridu a 100 ml 1metylpyrolidín-2-onu vysušeného na molekulárnom site a udržiavaná pod atmosférou dusíka sa zahrieva na teplotu 150 °C počas 8 hodín. Po ochladiení sa reakčná zmes zahustí do sucha, vyberie sa 2N vodným roztokom chloridu sodného, premyje sa éterom a oksylí 5N kyselinou chlorovodíkovou. Vytvorená pastovitá zrazenina sa vyberie etylacetátom premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší nad síranom sodným. Po zahustení sa získaný zvyšok chromatografuje na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98:2. Z čelnej frakcie sa získava bežový pevný produkt, ktorý po dvoch rekryštalizáciách z etanolu poskytne požadovanú zlúčeninu vo forme bieleho prášku. Výťažok: 1,0 g (22,2 %),

Teplota topenia: 183-185 °C,

Elementárna analýza: $C_{21}H_{24}ClN_3O_2S + 1/4 H_2O$ (mol.hm. = 450,47)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	55,99	5,48	7,87	15,55	7,11
nájdene:	56,03	5,67	7,91	15,52	7,26

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH) = 3305 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($DMSO-d_6$, hodnoty delta) 1,25-1,65(8H,m),
2,4-2,7(5H,m, z toho 1H vmen. v CF_3COOD),
4,2(2H,s), 7,0(4H,s),
7,3-7,95 (5H,m, z toho 1H vmen. v CF_3COOD).

Príklad 82

Amino-N-1-//4-/(1H-tetrazol-5-yl)metyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Tento produkt sa získava počas reakcie vedúcej k zlúčenine zo stupňa b príkladu 81 a izoluje sa pri chromatografickom čistení tejto zlúčeniny. Druhou chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2 a následnou rekryštalizáciou z etanolu sa získava požadovaná zlúčenina vo forme bieleho prášku.

Výťažok: 0,1 g (2,3 %),

Teplota topenia: 204-205 °C,

Elementárna analýza: $C_{21}H_{26}N_6O_2S$ (mol.hm. = 426,539)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,13	6,14	19,70	7,52
nájdene:	59,18	6,04	19,75	7,35

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH_2) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

(NH) = 3260 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1300 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1145 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆ + DMSO-d₆, hodnoty

delta) 1,3-1,6(8H,m),
 2,4-2,7(5H,m,z toho 1H vymen v CF₃COOD),
 4,2(2H,s),
 6,45-6,8(4H,m, z toho 2H vymen. v CF₃COOD),
 7,1(4H,s),
 7,25-1,65(3H, z toho 1H vymen. v CF₃COOD).

Príklad 83

Kyselina //4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/metyl/fosfónová

Stupeň a

Dietyl-//4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/metyl/fosfonát

Zmes 5 g (12,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 80 a 32 ml trietylfosfitu sa pod atmosférou dusíka zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Po ochladení sa vylúčená zrazenina odfiltruje, premyje éterom a vysuší na vzduchu, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho prášku, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 4,8 g (77,2 %),

Teplota topenia: 127-132 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3140 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1330 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1165 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25(6H,t,J=6,75Hz),
 1,3-1,75(8H,m),
 2,6(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
 3,1(2H,d,J=21,75Hz),
 4,0(4H,dq,J1-6,75Hz, J2=6,75Hz),
 5,2(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF₃COOD),
 6,8-7,3(4H,m),
 7,3-7,6(2H,m),
 7,65-7,95(2H,m).

Stupeň b

Kyselina //4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/fenyl/metyl/fosfónová

Zmes 4,8 g (9,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu, 83,9 ml 10,7 N kyseliny chlorovodíkovej a 6 ml kyseliny octovej sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas dvoch hodín. Po ochladení sa reakčná zmes zriedi 25 ml vody a extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí, pričom sa získa pastovitý zvyšok, ktorý sa prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 9 : 1. Týmto spôsobom sa získa v podstate monoesterifikovaná zlúčenina, ktorá sa opätovne spracuje za rovnakých podmienok (10,7N kyselina chlorovodíková, kyselina octová) zahrievaním na teplotu varu pod spätným chladičom počas 10 hodín. Po ochladení, zriedení vodou, extrakcii metylénchloridom, premytí organickej fázy vodou, vysušení a zahustení sa získa pevný pastovitý produkt, ktorý sa rekryštalizuje zo zmesi toluénu, heptánu a acetónu

a potom zo zmesi etylacetátu a izopropyléteru, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme lámavého bieleho prášku.

Výťažok: 1,2 g (28,2 %),

Teplota topenia: 100 °C (za rozkladu),

Elementárna analýza: C₂₀H₂₅ClNO₃PS (mol.hm. = 457,909)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	P(%)	S(%)
vypočítané:	52,46	5,50	7,74	3,06	6,76	7,00
nájdene:	52,17	5,67	7,47	3,01	6,70	7,16

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3280 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1320 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1150 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0-1,7(8H,m),
 2,25-2,6(4H,m),
 2,6-3,0(2H,m),
 5,0-5,5 (1H,m,vymen v CF₃COOD),
 6,6-8,0(10H, z toho 2H vymen v CF₃COOD).

Príklad 84

Kyselina //4-//1-///(4-metylsulfinylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/-4-metyltiobenzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 3 g (12,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 32, 1,6 g (15,8 mmolov) trietylaminu a 2,8 g (12,5 mmolov) 4-metyltiobenzénsulfonylchloridu (pripraveného postupom, opísaným H.Burtonom a P.F. Huom v J. Chem. Soc. (1948), 604-5) v 60 ml bezvodého dichlórmetánu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia. Výťažok: 4,3 g (80,1 %),

Teplota topenia: 131-134 °C.

Frakcia tohto produktu sa rekryštalizuje z etylacetátu, pričom sa získa produkt, ktorý má teplotu topenia 149,5-151,5 °C.

Infračervené spektrum (KBr):

v(OH) = 3480 cm⁻¹,
 (NH) = 3180 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1300 cm⁻¹,
 (SO₂) = 1150 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,85(9H,m,z toho 1H vymen. v D₂O),
 2,5(3H,s),
 2,55(2H,s),
 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v D₂O),
 2,8(2H,t,J=6,75Hz),
 3,8(2H,t,J=6,75Hz),
 4,4(1H,m,vymen. v D₂O),
 7,1-7,4(2H,m),
 7,5-7,8(2H,m).

Stupeň b

Kyselina 4-//1-///(4-metylsulfinylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 2,1 g (5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 84, rozpustenej v 70 ml acetónu a 4,7 ml (10,0 mmolov) Jonesovho činidla. Po chromatografickom

prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej zmesi tvorenej zmesou etylacetátu a metanolu v objemovom pomere 4 : 1 a rekryštalizácii v etylacetáte sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výtťažok: 0,1 g (4,2 %),

Teplota topenia: 135-136 °C,

Elementárna analýza: $C_{22}H_{27}NO_3S_2 + 1/4 C_4H_8O_2$ (etylacetát) (mol.hm. = 471,614)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	58,58	6,20	2,97	13,60
nájdené:	58,53	6,25	2,73	13,63

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH) = 3150 \text{ cm}^{-1}$,

$(C=O) = 1710 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1165 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3 + DMSO-d_6$) 1,25-1,6(8H,m),
2,45-2,70(5H,m,z toho 1H vymen. v CF_3COOD),
2,75(3H,s),
3,5(2H,s),
7,0(4H,s),
7,4-8,0(5H,m,z toho 1H vymen. v CF_3COOD).

Príklad 85

Kyselina 4-*1-1-1*-(4-acetamidofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

1-*1-1-1*-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy/etyl/fenyl/metyl/cyklopentánkarbonitril

Do zmesi tvorenej 46,1 g (201 mmolov) alkoholu, pripraveného v stupni b príkladu 26, 0,1 g kyseliny poratoluénsulfónovej a 205 ml bezvodého éteru, udržovanej na teplote 10 °C, sa pridá 21,2 g (246,1 mmolov) 3,4-dihydro-2H-pyránu. Táto zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom zahusťuje za vakuu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme hnedého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: kvantitatívny,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(C=N) = 2240 \text{ cm}^{-1}$.

Stupeň b

1-*1-1-1*-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy/etyl/fenyl/metyl/cyklopentánmetánamín

Do suspenzie 17,1 g (450,5 mmolov lítiumaluminiumhydridu v 300 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pod atmosférou dusíka pri teplote okolia po kvapkách pridá 64,25 g (205 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 83 a rozpustenej v 400 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 4 hodín a potom sa ochladí na teplotu 0 °C a do takto ochladenej zmesi sa pomaly pridá 85,5 ml vody a potom ešte 100 ml éteru. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, vysuší na síranom sodným a premyje éterom. Po zahusťení filtrátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 66,8 % (kvantitatívny),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(NH_2) = 3390 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,15(2H,s,vymen. v CF_3COOD),
1,3-2,25(14H,m),
2,4(2H,s),
2,6(2H,s),
2,8(2H,t,J=6,75Hz),
3,35-4,05(4H,m),
4,55(1H,m),
7,0(4H,s).

Stupeň c

4-acetamido-N-*1-1-1-1-1*-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy/etyl/fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa ako v stupni c príkladu 1, pričom sa vychádza z 10 g (31,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 85, v 190 ml dichlórmetánu, 3,75 g (37,1 mmolov) trietylaminu a 7,25 g (31,0 mmolov) 4-acetamidobenzénsulfonylchloridu v 110 ml N,N-dimetylformamidu. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote okolia a obvyklom spracovaní sa získaný produkt prečistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 19 : 1 a potom sa zo zodpovedajúcej frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme bledožlteho zafarbeného oleja, ktorý kryštalizuje.

Výtťažok: 10,7 g (66,0 %),

Teplota topenia: 100 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(NH) = 3310 \text{ cm}^{-1}$,

$(NH) = 3190 \text{ cm}^{-1}$,

$(C=O) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,2-1,8(14H,m),
2,2(3H,s),
2,6(2H,s),
2,5-2,8(4H,m),
3,3-4,0(4H,m),
4,6(1H,m),
5,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF_3COOD),
7,0(4H,s),
7,7(4H,s),
7,8(1H,s,vymen. v CF_3COOD).

Stupeň d

4-acetamido-N-*1-1-1-1-1*-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Zmes 6,3 g (12,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 85, 60 ml metanolu a 0,7 g iónomničovej živice Amberlite IR-120(plus) sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín.

Po filtrácii a zahusťení filtrátu sa získa olej, ktorý po roztrení v hexáne poskytne krémovo zafarbený pevný produkt.

Výtťažok: 3,6 g (69,2 %),

Teplota topenia: 177-180 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(OH) = 3560 \text{ cm}^{-1}$,

$(NH) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$(C=O) = 1670 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(SO_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$.

Stupeň e

Kyselina 4-//1-///(4-acetamidofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza zo zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 85, v 150 ml acetónu a 8,8 ml (17,6 mmolov) Jonesovho činidla. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 9 : 1 a rekrystalizácii zo zmesi acetónu a hexánu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho lámavého pevného produktu.

Výtťažok: 0,5 g (13,5 %)

Teplota topenia: 174-176 °C

Elementárna analýza: C₂₃H₂₈N₂O₅S (mol.hm. = 444,546)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	62,14	6,35	6,30	7,21
nájdené:	61,91	6,32	6,63	7,32

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3340 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{NH}) = 3220 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆ + DMSO-d₆,

hodnoty delta) 1,2-1,7(8H,m),
 2,1(3H,s),
 2,65(2H,s),
 2,65(2H,d,J=6Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
 3,5(2H,s),
 6,7(1H,t,J=Hz,vymen. v CF₃COOD),
 7,1(4H,s),
 7,8(4H,s),
 9,8(1H,šir.s vymen. v CF₃COOD),
 11,55(1H,šir. s vymen. v CF₃COOD).

Tento produkt sa tiež získa postupom podľa stupňa g príkladu 25, pričom sa vychádza z 10,7 g (20,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 85, v 350 ml acetónu a 26 ml (52 mmolov) Jonesovho činidla. Po prečistení chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 9 : 1 sa získa uvedená zlúčenina vo forme svetložltého pevného produktu.

Výtťažok: 3,7 g (40,2 %)

Teplota topenia: 172-173 °C.

Príklad 86

Kyselina 4-//1-///(4-aminofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Zmes 3,7 g (8,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 85, 11,2 ml (112 mmolov) 10N vodného roztoku hydroxidu sodného a 50 ml vody sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Po ochladení a zriedení 50 ml vody sa pevný podiel odfiltruje a premyje 100 ml éteru. Vodná fáza sa okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou až k dosiahnutiu hodnoty pH 6, pričom sa vylúči zrazenina, ktorá po rekrystalizácii z etanolu, zo zmesi etanolu a hexánu a potom z etanolu poskytuje béžovo zafarbený pevný produkt.

Výtťažok: 0,3 g (9,0 %)

Teplota topenia: 175-176 °C

Elementárna analýza: C₂₁H₂₆N₂O₄S (mol.hm. = 402,509)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	62,66	6,51	6,96	7,97
nájdené:	62,43	6,76	7,26	8,05

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}_2) = 3450 \text{ a } 3370 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1685 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,2-1,7(8H,m),
 2,35-2,7(4H,m),
 3,0-3,5)1H,m,vymen. v CF₃COOD),
 3,45(2H,s),
 5,8(1H,šir.s.vymen. v CF₃COOD),
 6,45-6,7(2H,m),
 6,8-7,25(6H,m, z toho 2H, vymen. v CF₃COOD),
 7,3-7,55(2H,m).

Príklad 87

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklohexyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklohexánkarbonitril

Do zmesi 5,6 g (54,9 mmolov) diizpropylamínu a 92 ml bezvodého tetrahydrofuránu, udržiavanej pod atmosférou dusíku a ochladenej na teplotu -40 °C, sa po kvapkách pridá 34,2 ml (54,7 mmolov) roztoku (1,6M) n-butyllítia v hexáne a potom 8,2 g 1,3-dimetylimidazolídín-2-onu. Zmes sa potom ochladí na teplotu -78 °C a potom sa pri tejto teplote mieša počas 15 minút a potom sa do nej pridá 5,45 g (50 mmolov) komerčného cyklohexánkarbonitrilu v roztoku v 82 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po jednodinovom miešaní pri teplote -78 °C sa do zmesi pridá 14,3 g (50 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 26. Reakčná zmes sa potom ešte udržiava na teplote -78 °C počas 3 hodín, a potom sa jej teplota ponechá vystúpiť na okolitú teplotu a pri tejto okolitej teplote sa zmes mieša počas 19 hodín. Potom sa k nej pridá voda, okyslí sa kyselinou chlorovodíkovou, mieša počas jednej hodiny, zriedi vodou a extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Získaná kvapalina sa prečistí destiláciou, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltej kvapaliny.

Výtťažok: 7,5 g (61,6 %)

Teplota varu (0,5): 130-180 °C

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3440 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{N}) = 2230 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnota delta) 0,9-2,1(10H,m),
 1,6(1H,s,vymen. v CF₃COOD),
 2,75(2H,s),
 2,8(2H,t,J=6,75Hz),
 3,8(2H,t,J=6,75Hz),
 7,1(4H,s).

Stupeň b

4-//1-(aminometyl)cyklohexyl/metyl/benzénetanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 32, pričom sa vychádza z 2,5 g (67,8 mmolov) lítiumaluminiumhydridu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 7,5 g (30,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 87 v roztoku v 60 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej činidla tvoreného metanolom sa zo zodpovedajúcej

frakcie eluátu získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého oleja.

Výťažok: 5,1 g (67,1 %),
Infračervené spektrum (film):
 $\nu(\text{NH}_2) = 3375$ a 3300 cm^{-1} ,
 $(\text{OH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(CDCl_3 , hodnota delta) 1,0-1,75(13H,m,z toho 3H vymen. v D_2O),
2,4(2H,s),
2,5(2H,s),
2,8(2H,t,J=6,75Hz),
3,8(2H,t,J=6,75Hz)m
7,0(4H,s).

Stupeň c

4-chlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklohexyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 5,1 g (20,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 87, v 71 ml bezvodého dichlórmetánu, 2,5 g (24,7 mmolov) trietylaminu a 4,2 g (19,7 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonchloridu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 6,3 g (75,9 %),
Teplota topenia: 178-182 °C.

Frakcie tohto produktu sa prečistia rekryštalizáciou zo zmesi etanolu a dimetylformamidu a potom z etanolu, pričom sa získa biely pevný produkt.

Teplota topenia: 179-182 °C

Elementárna analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{S}$ (mol.hm. = 421,983)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	62,62	6,69	8,40	3,32	7,60
nájdene:	62,71	6,59	8,39	3,22	7,40

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3515 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{NH}) = 3220 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(DMSO-d_6 , hodnoty delta) 0,75-1,6(10H,m),
2,3-2,8(6H,m),
3,3(1H,s,vymen. v CF_3COOD),
3,6(2H,t,J=6,75Hz),
4,5(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF_3COOD),
6,9(4H,s),
7,3-8,0(4H,m).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-//4-(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklohexyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 5,9 g (14,0 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 87, rozpustenej v 190 ml acetónu a 12,8 ml (28 mmolov) Jonesovho činidla. Po rekryštalizácii zo zmesi etylacetátu a etanolu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 1,5 g (24,6 %),
Teplota topenia: 191-194 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm. = 435,966)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	60,61	6,01	8,13	3,21	7,35
nájdene:	60,63	6,17	8,21	3,31	7,55

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d_6 , hodnoty delta) 0,8-1,7(10H,m),
2,3-2,75(4H,m),
3,5(2H,s),
7,0(4H,s),
7,3-8,0(5H,m, z toho 1H vymen. v CF_3COOD),
12,1(1H,s,vymen. v CF_3COOD).

Príklad 88

Kyselina 4-//4-//4-(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/tetrahydroprán-4-yl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

4-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/tetrahydroprán-4-karbonitril

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 87, pričom sa vychádza z 6,3 g (62,2 mmolov) diizopropylaminu v 104 ml tetrahydrofuránu, 38,7 ml (62,0 mmolov) n-butyllítia vo forme 1,6M roztoku v hexáne, 9,3 g 1,3-dimetylimidazolidín-2-onu, 8,8 g (56,7 mmolov) 2,3,5,6-tetrahydro-4H-pyrán-4-karbonitrilu (pripraveného postupom opísaným S. S. Gibsonom a J. D. A. Johnsonom v J. Chem. Soc. (1930), 2525-30) v 93 ml tetrahydrofuránu a 17,7 g (62 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 25. Po prečistení chromatografiou na stĺpci silikagélou pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 sa požadovaná zlúčenina získa vo forme oleja.

Výťažok: 10,5 g (75,5 %),
Infračervené spektrum (film):
 $\nu(\text{OH}) = 3400 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}\equiv\text{N}) = 2220 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,55(1H,s,vymen. v D_2O),
1,6-1,9(4H,m),
2,8(2H,s),
2,8(2H,t,J=6,75Hz),
3,4-4,2(6H,m),
7,1(4H,s).

Stupeň b

4-//4-(aminometyl)tetrahydroprán-4-yl/metyl/benzénocetanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 32, pričom sa vychádza z 3,45 g (94,3 mmolov) lítiumaluminiumhydridu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 10,5 g (42,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 88 v roztoku v 80 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 7,1 g (66,3 %),
Infračervené spektrum (film):
 $\nu(\text{NH}_2) = 3370$ a 3290 cm^{-1} ,
 $(\text{OH}) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0-2,0(4H,m),
1,65(3H,s,vymen. v D_2O),
2,5(2H,s),
2,6(2H,s),
2,8(2H,t,J=6,75Hz),

3,45-4,0(6H,m),
7,0(4H,s).

7,5-8,0(4H,m),
12,1(1H,šir.s.vymen. v
CF₃COOD).

Stupeň c

4-chlór-N-//4-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/tetrahydro-
pyrán-4-yl/metyl/benzénsulfonamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 7,1 g (28,4 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 88, v 100 ml bezvodého dichlórmetánu, 3,4 g (33,9 mmolov) trietylaminu a 5,75 g (27,2 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 5,4 g (46,8 %),

Teplota topenia: 178-180 °C.

Fracie tohto produktu sa prečistia rekryštalizáciou zmesi etylacetátu a etanolu, pričom sa získa biely pevný produkt.

Teplota topenia: 180-181 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₆ClNO₄S (mol.hm. = 423,955).

C(%) H(%) Cl(%) N(%) S(%)

vypočítané: 59,49 6,18 8,36 3,30 7,56

nájdené: 59,56 6,22 8,50 3,26 7,29

Infračervené spektrum (KBr):

v(OH) = 3540 cm⁻¹,

(NH) = 3260 cm⁻¹,

(SO₂) = 1305 cm⁻¹,

(SO₂) = 1145 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,0-1,5(4H,m),

2,3-2,85(6H,m),

3,25-3,8(6H,m),

4,0(1H,šir.s.vymen. v

CF₃COOD),

6,9(4H,s),

7,35-7,95(5H,m, z toho 1H

vymen. v CF₃COOD).

Stupeň d

Kyselina 4-//4-//4-(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/tetra-
hydropyrán-4-yl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 23, pričom sa vychádza z 4,9 g (11,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 88, rozpustenej v 150 ml acetónu a 10,5 ml (22,9 mmolov) Jonesovho činidla. Po rekryštalizácii z etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,5 g (9,9 %),

Teplota topenia: 179-180 °C,

Elementárna analýza: C₂₁H₂₄ClNO₅S (mol.hm. = 437,938).

C(%) H(%) Cl(%) N(%) S(%)

vypočítané: 57,60 5,52 8,10 3,20 7,32

nájdené: 57,88 5,41 8,24 3,40 7,06

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3250 cm⁻¹,

(C=O) = 1685 cm⁻¹,

(SO₂) = 1310 cm⁻¹,

(SO₂) = 1155 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,1-1,5(4H,m),

2,45-2,8(4H,m),

3,3(1H,vymen. v CF₃COOD),

(3,4-3,75(6H,m),

7,0(4H,s),

Príklad 89

Kyselina 4-//1-//4-(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl-3,3-
-dimetylcyklobutyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

3,3-dimetyl-1-//4-(2-

hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklobutánkarbonitril

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 72, pričom sa vychádza z 3,2 g (32 mmolov) diizooropylamínu v 34 ml bezvodého tetrahydrofuránu, 20 ml (38,4 mmolov) n-butyllítia vo forme 1,6M roztoku v hexáne, 2,9 g (26,5 mmolov) 3,3-dimetylcyklobutánkarbonitrilu (pripraveného postupom podľa K. C. Brannocka a kol., opísaným v J. Org. Chem. (1964) 29, 801-12) v 30 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 11,4 g (39,7 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 26, v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po rekryštalizácii zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného produktu.

Výťažok: 5,0 g (77,5 %),

Teplota topenia: 51-54 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

v(OH) = 3390 cm⁻¹,

(C≡N) = 2250 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,05(3H,s),

1,25(3H,s),

1,7(1H,s,vymen. v D₂O),

2,1(4H,m),

2,8(4H,m),

3,8(2H,t,J=6Hz),

6,9-7,4(4H,m).

Stupeň b

4-//1(aminometyl)-3,3-dimetylcyklobutyl/metyl/benzén-
etanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni e príkladu 25, pričom sa vychádza z 5,5 g (145 mmolov) lítiumaluminiumhydridu a 28,1 g (97 mmolov) zlúčeniny pripravenej v príklade 89a, v 300 ml bezvodého éteru. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme svetložltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 16 g (66,7 %),

Infračervené spektrum (film):

v(OH) = 3300 cm⁻¹,

(NH₂) = 3360 a 3280 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0 (3H,s),

1,05(3H,s),

1,5-1,85(7H,m,z toho 3H

vymen. v D₂O),

2,6(2H,t,J=6,0Hz),

2,6-3,0(4H,m),

3,8(2H,t,J=6,0),

6,85-7,4(4H,m).

Stupeň c

4-chlór-N-//3,3-dimetyl-1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/me-
tyl/cyklobutyl/metyl/benzénsulfonamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 8,0 g (32,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 89, 3,9 g (38,8 mmolov) trietylaminu, 6,7 g (31,6 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 150 ml bezvodého dichlórmetánu. Po chromatografickom

prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 3,8 g (27,8 %),

Teplota topenia: 90-92 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3470 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{NH}) = 3160 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1145 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,0(6H,s),

1,5-1,85(5H,m,z toho 1H

vymen. v CF_3COOD),

2,7(2H,s),

2,8(2H,t,J=6Hz),

2,85(2H,d,J=6Hz),

3,8(2H,t,J=6Hz),

4,65(1H,t,J=6Hz,vymen. v

CF_3COOD),

7,0(4H,s),

7,3-8,0(4H,m).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/-3,3-dimetylcyklobutyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 3,5 g (8,3 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 83, rozpustenej v 83 ml acetónu a 8,3 ml (16,6 mmolov) Jonesovho činidla. Po rekryštalizácii z toluénu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 1,3 g (35,9 %),

Teplota topenia: 140-142 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{S}$ (mol.hm. = 435,96).

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	60,61	6,01	8,13	3,21	7,35
nájdene:	60,71	6,21	8,20	3,18	7,30

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1695 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1325 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($\text{DMSO}-d_6$, hodnoty delta) 0,9(3H,s),

1,0(3H,s),

1,6(4H,s),

2,55-2,8(4H,m),

3,45(2H,s),

7,0(4H,s),

7,35-7,9(5H,m, z toho 1H

vymen. v CF_3COOD),

12,1 (1H,šir. s vymen. v

CF_3COOD).

Príklad 90

Kyselina 4-//1-///(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/-2,2,3,3-tetrametylcyklopropyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/-2,2,3,3-tetrametylcyklopropánkarbonitril

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 87, pričom sa vychádza z 19,7 g (195 mmolov) diizopropylamínu, 122 ml (195 mmolov) n-butyllítia vo forme 1,6M roztoku v hexáne, 45 ml 1,3-dimetylimidazolidín-2-onu, 21,8 g

2,2,3,3-tetrametylcyklopropánkarbonitrilu (pripraveného postupom opísaným vo francúzskom patente 2 479 192), 51,9 g (180,5 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 26, v 295 ml tetrahydrofuránu. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme hutného žltého oleja.

Výťažok: 20 g (44,0 %),

Teplota varu (0,8): 185-205 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3420 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}\equiv\text{N}) = 2230 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,1(6H,s),

1,3(6H,s),

2,1 (1H,s,vymen. v CF_3COOD),

2,75(2H,t,J=6,75Hz),

2,8(2H,s),

3,75(2H,t,J=5,75Hz),

7,1(4H,s).

Stupeň b

4-//1-(aminometyl)-2,2,3,3-tetrametylcyklopropyl/metyl/benzénetanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 13, pričom sa vychádza z 30 ml (101 mmolov) lítiumaluminiumhydridu vo forme komerčného 13 % roztoku v zmesi toluénu a tetrahydrofuránu, 20 g (77,7 mmolov) nitrilu, pripravenej v stupni a príkladu 90, a 130 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme veľmi hutnej oranžovej kvapaliny, ktorá kryštalizuje.

Výťažok: 13,3 g (65,0 %),

Teplota varu (0,3): 190-220 °C,

Teplota topenia: 103-106 °C (etylacetát),

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{OH}) = 3380 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{NH}_2) = 3380 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,75-1,4)12H,m),

1,7(3H,s,vymen. v CF_3COOD),

2,5-3,2(6H,m),

3,75(2H,t,J=6,75Hz),

6,75-7,3(4H,m).

Stupeň c

4-chlór-N-//1-//4-(2-hydroxyetyl)fenylmetyl/-2,2,3,3-tetrametylcyklopropyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 3,8 g (14,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 90, 2,4 ml (17,4 mmolov) trietylaminu a 3 g (14,25 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 65 ml bezvodého dichlórmetánu. Po rekryštalizácii z etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lámavého bieleho pevného produktu. Teplota topenia: 158-160 °C.

Frakcie tohto produktu sa prečistia chromatograficky na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu a potom rekryštalizáciou z rovnakej zmesi, pričom sa získa biely pevný produkt.

Teplota topenia: 162-153 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\text{S}$ (mol.hm. = 436,01).

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	63,36	6,94	8,13	3,21	7,35
nájdene:	63,49	6,88	8,28	3,19	7,16

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3440 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{OH}) = 3140 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

(SO₂) = 1145 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 0,85-1,2(12H,m),
2,55-3,0(6H,m),
3,6(1H,s, vymen. v CF₃COOD),
3,7(2H,t, J=6,75Hz),
5,95(1H,t, J=6,75Hz), vymen. v
CF₃COOD),
6,75-7,1(4H,m),
7,25-7,75(4H,m).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonylamino/metyl/-
-2,2,3,3-tetrametylcyklopropyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 23, pričom sa vychádza z 3,5 g (8 mmolov) zlučenej, pripravenej v príklade 90, 7,6 ml (16 mmolov) Jonesovho činidla v 89 ml acetónu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou toluénu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 0 až 4 : 1 a následne rekryštalizáciou z toluénu sa získa požadovaná zlučienina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 1,8 g (50,0 %).

Teplota topenia: 176-178 °C,

Elementárna analýza: C₂₃H₂₈ClNO₂S (mol.hm. = 449,993)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	61,39	6,27	7,88	3,11	7,12
nájdene:	61,68	6,00	8,02	3,28	7,05

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3290 cm⁻¹,

(CO) = 1700 cm⁻¹,

(SO₂) = 1340 cm⁻¹,

(SO₂) = 1160 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 0,9-1,25(12H,m),
2,8(2H,s),
2,9(2H,d, J=5,25Hz, transformácia na singlet v CF₃COOD),
3,55(2H,s),
6,0(1H,t, J=5,25Hz, vymen. v CF₃COOD),
6,75-7,3(4H,m), 7,3-7,9(4H,m),
10,5(1H, šir. s., vymen. v CF₃COOD).

Príklad 91

Kyselina 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonylamino/metyl-4-oxocyklohexyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

4-/(1,1-dimetyletyl)difenylsilyloxy/cyklohexánkarbonitril

Do roztoku 11 g (87,8 mmolov) 4-hydroxycyklohexánkarbonitrilu (pripraveného postupom opísaným K. Praefckom a D. Schmidom v Z-Naturforsch (1980 35b, 1451-1454) v 50 ml N,N-dimetylformamidu, udržovaného na teplote 10 °C pod atmosférou dusíka, sa po kvapkách pridá 26,6 g (96,8 mmolov) 1,1-dimetyletyldifenylsilylchloridu a potom sa po častiach 13,1 g (190 mmolov) imidazolu. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 3 dní a potom sa naleje do nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Zmes sa potom extrahuje zmesou hexánu a éteru v objemovom pomere 1 : 1. Organická fáza sa premyje 1N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a potom nasýteným roztokom chloridu sodného, a potom sa vysuší a zahustí. Získaný zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej dich-

lórmetánom, pričom sa požadovaná zlučienina získa vo forme bezfarebného hutného oleja.

Výťažok: 26,5 g (85,9 %).

Infračervené spektrum (film):

v(C≡N) = 2240 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,7(9H,s),
0,9-1,90(8H,m),
2,1(1H,m),
3,35(1H,m),
6,8-7,45(10H,m).

Stupeň b

4-/(1,1-dimetyletyl)difenylsilyloxy/-1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklohexánkarbonitril

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 87, pričom sa vychádza z 17,5 g (173 mmolov) diizopropylamínu, 88,5 ml (145 mmolov) n-butyllítia vo forme 1,6M roztoku v hexáne, 20,6 g 1,3-dimetylimidazolidín-2-onu, 42,4 g (120 mmolov) zlučenej pripravenej v stupni a príkladu 91, v 38 g (132 mmolov) halogenidu, pripraveného v stupni a príkladu 26, v 180 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 7 : 1 až 4 : 1 sa požadovaná zlučienina získa vo forme bieleho pastovitého produktu.

Výťažok: 12,7 g (22,4 %).

Infračervené spektrum (KBr):

v(OH) = 3400 cm⁻¹,

(C≡N) = 2240 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,0(9H,s),
1,5(1H,s, vymen. v CF₃COOD),
1,5-2,0(8H,m),
2,7(2H,s),
2,8(2H,t, J=6,75Hz),
3,6(1H,m),
3,8(2H,t, J=6,75Hz),
7,0(4H,s), 7,2-7,75(10H,m).

Stupeň c

4-//1-(aminometyl)-4-hydroxycyklohexyl/metyl/benzén-
etanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni c príkladu 32, pričom sa však pracuje pri teplote okolia a vychádza sa z 1 g (26,3 mmolov) lítiumalúminiumhydridu, 5 g (10,5 mmolov) zlučenej pripravenej v stupni b príkladu 91, v 60 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po spracovaní vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a obvyklom spracovaní sa získa požadovaná zlučienina vo forme hutného oleja, ktorý pomaly kryštalizuje.

Výťažok: 2,3 g (82,1 %).

Infračervené spektrum (film):

v(OH) = 3350 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMCO-d₆, hodnoty delta) 0,9-1,8(10H,m, z toho 2H vymen. v CF₃COOD),
2,25-2,9(6H,m),
3,05-3,7(3H,m, z toho 2H vymen. v CF₃COOD),
3,55(2H,t, J=6,75Hz), 7,0(4H,s).

Stupeň d

4-chlór-N-//4-hydroxy-1-//4-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklohexyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 1,8 g (6,8 mmolov) zlučenej pripravenej

nej v stupni c príkladu 91, 0,9 g (8,9 mmolov) trietylamínu, 1,3 g (6,3 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v 100 ml dichlórmetánu (bezvodého) a 20 ml éteru. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho prášku, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 1,1 g (36,7 %),

Teplota topenia: 171-174 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3500 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón- d_6 + DMSO- d_6) 1,0-1,9(8H,m),
2,6-2,9(6H,m),
3,25-3,8(8H, z toho 3H vymen.
v CF_3COOD),
7,0(4H,s),
7,4(4H,s),
7,4,8,0(4H,m).

Stupeň e

Kyselina 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/-4-oxocyclohexyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 1,1 g (2,5 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 91, 4,7 ml (5 mmolov) Jonesovho činidla v 30 ml acetónu. Po chromatografia na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5 sa získa požadovaná zlúčenina vo forme lámavého bieleho prášku.

Výťažok: 0,3 g (26,5 %),

Teplota topenia: 205-210 °C (za rozkladu),

Elementárna analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5\text{S}$ (mol.hm. = 449,949)

C(%) H(%) Cl(%) N(%) S(%)

vypočítané: 58,73 5,38 7,88 3,11 7,13

nájdene: 58,60 5,71 8,09 2,98 6,93

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1160 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO- d_6 , hodnoty delta) 1,5-1,9(4H,m),
2,1-2,45(4H,m),
2,6-2,95(4H,m),
3,3(1H,m, vymen. v
 CF_3COOD),
3,5(2H,s), 7,0(4H,s),
7,5-8,0(4H,m),
12,1(1H, šir. s. vymen. v
 CF_3COOD).

Príklad 92

Kyselina 2-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

Kyselina 2-(brómmetyl)benzénocetová

Roztok 10 g (66,6 mmolov) komerčnej kyseliny 2-metylbenzénocetovej v 100 ml tetrachlórmetánu sa zahreje pod UV lampou na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa počas 2 hodín pridá po kvapkách roztok tvorený 13,8 g (86,6 mmolov) brómu a 33 ml tetrachlórmetánu. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa zahusť do sucha. Zvyšok sa ponechá vykryštalizovať z tetrachlórmetánu a potom zo zmesi hexánu a etyla-

etátu, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 5 g (32,9 %),

Teplota topenia: 129-132 °C (129-132 °C podľa L.J.A. Leroy Chauffe a R.M. Keefer, J.Org.Chem.(1966) 31,3758-58),

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O}) = 1675 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 + DMSO- d_6 , hodnoty delta) 3,7(2H,s),
4,55(2H,s),
7,2(4H,s),
10,75(1H, šir. s, vymen. v CF_3COOD).

Stupeň b

2-(brómmetyl)benzénecetanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 25, pričom sa vychádza z 1,8 g (24 mmolov) komplexu hydridu bóru a dimetylsulfidu a 5 g (21,8 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 92, v 50 ml tetrahydrofuránu. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme svetložltého oleja, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 3,5 g (74,6 %),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3350 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,2(2H,t, J=6,75Hz),
3,4(1H,s, vymen. v D_2O),
3,85(2H,t, J=6,75Hz),
4,5(2H,s), 7,2(4H,s).

Stupeň c

1-(brómmetyl)-2-/2-(trimetylsilyloxy)etyl/benzén

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 26, pričom sa vychádza z 47,3 g (220 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 92, 35,5 g (220 mmolov) 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazánu, 22,25 g (220 mmolov) trietylamínu a 23,9 g (220 mmolov) trimetylsilylchloridu v 475 ml tetrahydrofuránu. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výťažok: 42,5 g (67,3 %),

Teplota varu (0,7): 98-102 °C,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 0,0(9H,s),
2,9(2H,t, J=6,75Hz),
3,8(2H,t, J=6,75Hz),
4,5(2H,s),
6,9-7,6(4H,m).

Stupeň d

1-//2-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentánkarbonitril

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 87, pričom sa vychádza z 7,8 g (77 mmolov) diizopropylamínu, 48,2 ml n-butyllítia vo forme 1,6M roztoku v hexáne, 6,7 g (70 mmolov) komerčného cyklopentánkarbonitrilu, 18 ml 1,3-dimetylimidazolidín-2-ónu a 20,5 g (71,4 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 92, v 120 ml tetrahydrofuránu. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme béžovo zafarbenej viskózne kvapaliny.

Výťažok: 8,8 g (55,0 %),

Teplota varu (0,4): 165 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{OH}) = 3360 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}\equiv\text{N}) = 2215 \text{ cm}^{-1}$,

Stupeň c

1-brommetyl-3-/2-(trimetylsilyloxy)etyl/benzén

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 26, pričom sa vychádza z 40 g (186 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 93, 30 g (186 mmolov) 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazánu, 18,8 g (186 mmolov) trietylamínu a 20,2 g (186 mmolov) trimetylsilylchloridu v 400 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výtťažok: 45,5 g (85,2 %).

Teplota varu (8) 98-104 °C.

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 0,0(9H,s),

2,75(2H,t,J=6,75Hz),
3,7(2H,t,J=6,75), 4,4(2H,s),
6,9-7,45(4H,m).

Stupeň d

1-/3-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentánkarbonitril

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 87, pričom sa vychádza z 7,8 g (77 mmolov) diizopronylamínu, 48,2 ml n-butyllítia vo forme 1,6M roztoku v hexáne, 6,7 g (70 mmolov) komerčného cyklopentánkarbonitrilu, 18 ml 1,3-dimetylimidazolidín-2-onu a 20,5 g (71,4 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 93, v 110 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme viskózne kvapaliny.

Výtťažok: 9,6 g (60,0 %).

Teplota varu (0,4): 160 °C.

Infračervené spektrum (film):

 $\nu(\text{OH}) = 3420 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{C}=\text{N}) = 2215 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,15(8H,m),

2,4(1H,s,vymen. v D₂O),
2,85(2H,s),
2,85(2H,t,J=6,75Hz),
3,8(2H,t,J=6,75Hz),
7,0-7,3(4H,m).

Stupeň e

3-/1-(aminometyl)cyklopentyl/metyl/benzénetanol

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 15, pričom sa vychádza z 1,9 g (50,4 mmolov) lítiumaluminiumhydridu, 9,6 g (42 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 93, v 55 ml éteru. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bezfarebnej tekutej pasty, ktorá sa použije ako bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 5,0 g (51,0 %).

Infračervené spektrum (film):

 $\nu(\text{NH}_2) = 3350 \text{ a } 3300 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),

1,85(3H,s,vymen. v D₂O),
2,45(2H,s),
2,6(2H,s),
3,1(2H,t,J=6,75Hz),
3,8(2H,t,J=6,75Hz),
6,8-7,4(4H,m).

Stupeň f

4-chlór-N-/1-/3-(2-hydroxyetyl)fenyl/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénsulfónamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 5 g (21,4 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 93, 2,7 g (26,7 mmolov) trietylamínu a 4,4 g (20,8 mmolov) 4-chlórbenzénsulfonylchloridu v

110 ml bezvodého dichlórmetánu. Po chromatografickom prečistení na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2 sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pastovitého produktu.

Výtťažok: 3,5 g (42,5 %).

Infračervené spektrum (film):

 $\nu(\text{OH}) = 3450 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{NH}) = 3290 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,1-1,9(9H,m,z toho 1H vymen.

v D₂O),
2,6(2H,s),
2,5-3,0(4H,m),
3,8(2H,t,J=6,75Hz),
5,1(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v
D₂O),
6,75-7,2(4H,m),
7,3-7,5(2H,m),
7,6-7,9(2H,m).

Stupeň g

Kyselina 3-/1-/1/(4-chlórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni g príkladu 25, pričom sa vychádza z 3,5 g (8,6 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni f príkladu 93, 8,6 ml (17,2 mmolov) Jonesovho činidla v 110 ml acetónu. Po prečistení a rekrystalizáciách zo zmesi izopropyléteru a etanolu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výtťažok: 1,4 g (52,8 %).

Teplota topenia: 139,5-140 °C.

Elementárna analýza: C₂₁H₂₄ClNO₄S (mol.hm. = 421,939)

	C(%)	H(%)	Cl(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	59,78	5,73	8,40	3,32	7,60
nájdené:	59,63	5,87	8,38	3,31	7,76

Infračervené spektrum (KBr):

 $\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{SO}_2) = 1140 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃ + DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,1-1,7(8H,m),
2,4-2,75(4H,m),
3,5(2H,s),
6,9-7,2(4H,m),
7,2-7,6(3H,m,z toho
1H vymen. v
CF₃COOD),
7,7-8,0(2H,m),
9,6(1H,šir.s,vymen.
CF₃COOD).

Príklady 94 až 102

Nasledujúce zlúčeniny z príkladov 94 až 102:

kyselina 4-/1-/1/(4-hexylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,

kyselina 4-/1-/1/(4-nitrofenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,

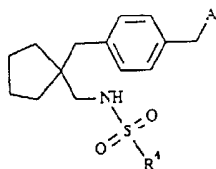
kyselina 4-/1-/1/(naftalén-1-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,

kyselina 4-/1-/1/(4-hexyloxyfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,

kyselina 4-/1-/1/(2-fluórphenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová,

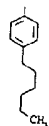
kyselina 4-//1-//((4-cyklohexylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénoctová,
 kyselina 4-//1-//((pentafluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénoctová
 kyselina 4-//1-//((1,1'-bifenyl-4-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénoctová a
 kyselina 4-//1-//((naftalén-2-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénoctová
 sa pripravujú v dvoch reakčných stupňoch z 1-//4-//2-//-(3,5,6-tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy/etyl/fenyl/metyl/cyklopentánmetánamínu, pripraveného v stupni b príkladu 85:
 a) sulfonáciou vykonanou postupom podľa stupňa c príkladu I pri použití zodpovedajúceho sulfochloridu a
 b) Jonesovou oxidáciou vykonanou postupom podľa stupňa g príkladu 25.

Vlastnosti získaných zlúčenín (A = COOH) a ich medziproduktov (A = CH₂O-THP)+ sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách IIIa až IIIe.



Tabuľka IIIa

Príklad č.	R ¹	A	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnoty delta)
94a		CH ₂ OTHP		135-137 (etyl-acetát/hexán)	0,65-2,0 (25H,m), 2,6 (2H,s), 2,7 (2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,85 (4H,t,J=6,75Hz), 3,25-4,2 (4H,m), 4,35-4,7 (2H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 6,8-7,1 (4H,m), 7,2-7,45 (2H,m), 7,65-7,9 (2H,m)
94b		COOH	C ₂₇ H ₃₇ NO ₄ S	135-137 (etyl-acetát/hexán)	{DMSO-d ₆ } 0,65-2,15 (19H,m), 2,4-3,0 (6H,m), 3,5 (2H,s), 7,1 (4H,s), 7,2-7,9 (5H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 12,25 (1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)
95a		CH ₂ OTHP	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆ S	108-111 (etyl-acetát/hexán)	1,25-2,0 (14H,m), 2,6 (2H,s), 2,7-3,0 (4H,m), 3,35-4,1 (4H,m), 4,6 (1H,m)



Tabuľka IIIa pokračovanie

Príklad č.	R ¹	A	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnoty delta)
95b		COOH	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₆ S	131-134 (etyl-acetát/hexán)	4,9 (1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 5,75-7,25 (4H,m), 7,65-8,1 (2H,m), 8,2-8,45 (2H,m), 1,3-1,75 (8H,m), 2,55 (2H,s), 2,7 (2H,d,J=6Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,6 (2H,s), 5,0 (1H,t,J=6,0Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,9-7,2 (4H,m), 7,8-8,1 (2H,m), 8,15-8,4 (2H,m), 8,9 (1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)

a) elementárna analýza: C, H, N, S ± 0,19

Tabuľka IIIb

Príklad č.	R ¹	A	Sumárny vzorec (mol.hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnoty delta)
96a		CH ₂ OTHP	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ R (507,489)	104-106 (etyl-acetát/hexán)	1,25-1,75 (14H,m), 2,55 (2H,s), 2,6 (2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,75 (2H,t,J=6,75Hz), 3,3-4,3 (4H,m), 4,45-4,9 (2H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 6,65-7,0 (4H,m), 7,2-8,7 (7H,m)
96b		COOH	C ₂₅ H ₂₉ NO ₄ S (437,554)	151-154 (etyl-acetát/hexán)	1,25-1,6 (8H,m), 2,5 (2H,s), 2,6 (2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,55 (2H,s), 4,9 (1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,7-7,1 (4H,m), 7,3-8,8 (7H,m), 9,3 (1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)
97a		CH ₂ OTHP	C ₃₂ H ₄₇ NO	83-85 (etyl-acetát/hexán)	0,75-2,1 (25H,m), 2,5-3,1 (6H,m), 3,3-4,25 (6H,m), 4,35-4,75 (2H,m,z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 6,8-7,3 (6H,m), 7,65-7,9 (2H,m)
97b		COOH	C ₂₇ H ₃₇ NO ₄ S (497,655)	137,5-138,5 (etyl-acetát/hexán)	{acetón-d ₆ } 0,75-1,9 (19H,m), 2,65 (2H,s), 2,7 (2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,6 (2H,s), 4,1 (2H,t,J=6,75Hz), 6,1 (1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,9-7,2 (2H,m), 7,15 (4H,s), 7,6-7,9 (2H,m), 10,3 (1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)

a) elementárna analýza: C, H, N, S ± 0,29

Tabuľka IIIb

Príklad č.	R ¹	A	Sumárny vzorec (mol. hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnoty delta)
100a		CH ₂ OTHP	C ₂₆ H ₃₀ F ₅ NO ₄ S (547,579)	95-96 (hexán)	1,3-1,9(14H,m), 2,6(2H,s), 2,7-3,1(4H,m), 3,3-4,0(4H,m), 4,6(1H,m), 4,9(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v D ₂ O), 7,1(4H,s)
100b		COOH	C ₂₁ H ₂₆ F ₅ NO ₄ S (477,444)	129-130 (etyl- acetát/ hexán)	(acetón-d ₆) 1,4-1,8(8H,m), 2,75(2H,s), 3,0(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,6(2H,s), 6,6(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,2(4H,s), 10,6(1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)
101a		CH ₂ OHP	C ₃₂ H ₃₆ SO ₄ S (533,727)	118-120 (etyl- acetát/ hexán)	1,0-2,0(14H,m), 2,55(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 3,3-4,0(4H,m), 4,4-4,9(2H,m, z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 6,75-7,2(4H,m), 7,25-8,0(8H,m)
101b		COOH	C ₂₇ H ₂₉ SO ₄ S + 1/2 H ₂ O (472,025)	170-172 (etyl- acetát)	(CDCl ₃ -DMSO-d ₆) 1,15-1,7(8H,m), 2,45-2,75(4H,m), 3,45(2H,s), 6,75-7,1(5H,m, z toho 1H vymen. v CF ₃ COOD), 7,25-8,1(8H,m), 9,4(1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)

^a) elementárna analýza: C, H, F, N, S ± 0,30, okrem príkladu 101b, kde S = -0,39

Tabuľka IIIc

Príklad č.	R ¹	A	Sumárny vzorec (mol. hm) ^a	Teplota (°C)	Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (CDCl ₃ , hodnoty delta)
102a		CH ₂ OHP	C ₃₀ H ₃₃ NO ₄ S (507,689)	132,5-133 (etyl- acetát)	1,25-2,0(14H,m), 2,55(2H,s), 2,75(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 2,8(2H,t,J=6,75Hz), 4,85(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 6,9(4H,s), 7,4-8,1(6H,m), 8,4(1H,m)
102b		COOH	C ₂₅ H ₂₇ NO ₄ S (437,554)	131,5- 132,5 (etyl- acetát)	1,2-1,8(8H,m), 2,6(2H,s), 2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na s v CF ₃ COOD), 3,55(2H,s), 5,2(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v CF ₃ COOD), 7,0(4H,s), 7,5-8,1(6H,m), 8,35(1H,m), 10,0(1H,šir.s, vymen. v CF ₃ COOD)

^a) elementárna analýza: C, H, N, S ± 0,29

Príklad 103

Kyselina 4-/-/(4-metyltiofenyl)sulfonylamino/metylcyklopentyl/metyl/benzóctová

Stupeň a

N-/-/(fenylmetyl)cyklopentyl/metyl/acetamid

Do zmesi 22,7 g (120 mmolov) amínu, pripraveného v stupni a príkladu 15 a 82 ml pyridínu sa po kvapkách pridá 9,85 g (126 mmolov) acetylchloridu, pričom sa udržiava teplota 30 °C. Potom sa zmes zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 3/4 hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes naleje na zmes ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a potom sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí, a potom sa prečistí destiláciou, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme Nutného žltého oleja, ktorý kryštalizuje.

Výťažok: 23,8 g (85,5 %)

Teplota varu (1): 200-210 °C,

Teplota topenia: 70-72 °C (etylacetát-pentán),

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1630 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),

1,8(3H,s),

2,6(2H,d,J=6Hz, transformácia

na singlet v CF₃COOD),

5,5(1H,m, vymen. v

CF₃COOD),

7,15(5H,s).

Stupeň b

N-/-/(4-acetylfenyl)metyl/cyklopentyl/metyl/acetamid

Do zmesi 183,2 g (0,792 molov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 103, 80,5 g (1,03 mmolov) acetylchloridu a 3 l dichlórmetánu, udržiavanej pod atmosférou dusíka na teplote -70 °C, sa po častiach pridá 316,8 g (2,376 molov) chloridu hlinitého. Teplota sa potom ponechá vystúpiť na teplotu okolia a potom sa reakčná zmes naleje do zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhlíkatu sodného a potom vodou a vysuší sa nad síranom sodným a zahustí. Zvyšok sa prečistí rekryštalizáciou z etylacetátu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pevného žltého produktu.

Výťažok: 177,9 g (82,2 %)

Teplota topenia: 136,7-138,7 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1655 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1615 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),

1,9(3H,s), 2,5(3H,s),

2,65(2H,s),

3,1(2H,d,J=6Hz, transformácia

na singlet v CF₃COOD),

7,1-7,35(2H,m),

7,7-8,0(2H,m).

Stupeň c

Metyl-4-/-/(N-acetylamino)metyl/cyklopentyl/metyl/benzóctát

Postupuje sa rovnako ako v stupni 2 príkladu 5, pričom sa vychádza z 177,9 g (0,651 molov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 103, 290 ml metanolu, 409 g (2,88 mo-

lov) eterátu fluoridu boritého, 433 g (0,976 molov) octanu olovičitého v 2,8 l dichlórmetánu. Týmto spôsobom sa získava požadovaná zlúčenina vo forme pevného bežového produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 195,6 g (99,0 %),

Teplota topenia: 99 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1610 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),

1,9(3H,s),

2,6(2H,s),

3,1(2H,d,J=6Hz, transformácia

na singlet v CF_3COOD),

3,6(2H,s),

3,7(3H,s),

5,35(1 H, m, vymen. v

CF_3COOD),

7,15(4H,s).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-(aminometyl)cyklopentyl/metyl/benzén-
octová

Zmes 2,5 g (8,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 103 a 60 ml (110 mmolov) 1,83N roztoku hydroxidu sodného sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 7 hodín. Po ochladiení sa reakčná zmes premyje éterom, a potom sa okyslí na hodnotu pH 6 10N kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a premyje chladnou vodou. Filtrát sa zahustí na objem 30 ml a ponechá v pokoji cez noc pri teplote 4 °C. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a premyje vodou. Zlúčené zrazeniny sa vysušia za vákuu pri teplote 110 °C, pričom sa získava požadovaná zlúčenina vo forme bieleho púdru, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výťažok: 1,7 g (85,0 %),

Teplota topenia: 218 °C (za rozkladu),

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CF_3COOD , hodnoty delta) 1,25-2,1(8H,m),

2,6(2H,s),

3,2(2H,s),

7,25(4H,s).

Stupeň e

Metyl-4-//1-(aminometyl)cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa ako v stupni a príkladu 1, pričom sa vychádza z 9,9 g (46 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 103, v 60 ml metanolu. Týmto spôsobom sa získava požadovaná zlúčenina vo forme hnedej hutnej kvapaliny. Výťažok: 8,7 g (82,8 %),

Teplota varu (0,5): 150-200 °C,

Infračervené spektrum (film):

$\nu(\text{NH}_2) = 3375 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25(2H,s,vymen.v CF_3COOD),

1,25-1,75(8H,m),

2,45(2H,s),

2,6(2H,s),

3,6(2H,s),

3,65(3H,s),

7,1(4H,s).

Stupeň f

Metyl-4-//1-//4-(metyltiofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 4 g (16 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 103, 1,9 g (18,8 mmolov) trietylamínu, 3,55 g (15,9 mmolov) 4-(metyltio)benzénsulfonylchloridu (pripraveného postupom opísaným H. Burtonom a P.F. Huom v J. Chem. Soc.(1948), 604-5) v 70 ml bezvodého dichlórmetánu. Po rekrystalizácii zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získava požadovaná zlúčenina vo forme svetložltého pevného produktu.

Výťažok: 4,1 g (56,9 %),

Teplota topenia: 109-114 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1705 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1320 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),

2,5(3H,s),

2,6(2H,s),

2,7(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet D_2O),

3,5(2H,s),

3,7(3H,s),

4,6(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

D_2O),

6,9-7,4(6H,m),

7,55-7,8(2H,m).

Stupeň g

Kyselina 4-//1-//4-(metyltiofenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 1, pričom sa vychádza z 4,1 g (9,2 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni f príkladu 103, 0,8 g kôstkového hydroxidu draselného, 60 ml etanolu a 60 ml vody. Po rekrystalizácii z toluénu a potom zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získava požadovaná zlúčenina vo forme lámavého bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,7 g (17,6 %),

Teplota topenia: 138-139 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ (mol.hm. = 433,59)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané:	60,94	6,28	3,23	14,79
nájdené:	60,58	6,35	3,18	15,05

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3270 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1750 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1305 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,25-1,75(8H,m),

2,5(3H,s),

2,5-2,8(4H,m),

3,6(2H,s),

5,0(1H,t,J=6,Hz, vymen. v

D_2O),

6,85-7,4(6H,m),

7,6-7,9(2H,m),

9,5(1H,šir.s,vymen. v D_2O).

Príklad 104

Kyselina 4-//1-//5-(dimetylamino)naftalén-1-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Stupeň a

Metyl-4-//1-///5-(dimetylamino)naftalén-1-yl/sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 32, pričom sa vychádza z 2,8 g (10,7 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni e príkladu 103, 1,3 g (12,8 mmolov) trietylamínu, 2,8 g (10,5 mmolov) 5-(dimetylamino)naftalénsulfonylchloridu (komerčná kvalita), v 56 ml bezvodého dichlórmetanu. Po prečistení chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy, tvorenej zmesou hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 a potom rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a etylacetátu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého pevného produktu.

Výťažok: 0,9 g (19,5 %),

Teplota topenia: 124-126 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1705 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1315 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1115 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 1,05-1,6(8H,m),

2,5(2H,s),

2,6(2H,d,J=6,75Hz, transformácia na singlet v CF_3COOD ,

2,9(6H,s),

3,5(2H,s),

3,7(3H,s),

4,65(1H,t,J=6,75Hz, vymen. v

CF_3COOD ,

6,75-7,75(7H,m),

8,1-8,7(3H,m).

Stupeň b

Kyselina 4-//1-///5-(dimetylamino)naftalén-1-yl/sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 1, pričom sa vychádza z 0,9 g (2,1 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 104, 0,18 g (3,1 mmolov) kôstkového hydroxidu draselného, 90 ml vody a 90 ml etanolu. Po rekryštalizácii z acetónu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého pevného produktu. Výťažok: 0,2 g (20,0 %),

Teplota topenia: 178-181 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (mol.hmotn.)

C(%) H(%) N(%) S(%)

vypočítané 67,47 6,71 5,83 6,67

nájdené 67,40 6,93 5,90 6,56,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1150 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

($\text{DMSO}-d_6$, hodnoty delta) 1,1-1,55(8H,m),

2,3-2,7(4H,m),

2,8(6H,s),

3,4(2H,s),

6,9(4H,s),

7,15-8,6(7H,m,z toho 1H vyme- n. v CF_3COOD),

12,1(1H,šir.s,vymen. v

CF_3COOD).

Príklad 105

Kyselina 4-//1-///(4-chlór-2-fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Stupeň a

4-chlór-2-fluórbenzénsulfonylchlorid

Do zmesi 75 ml 10N kyseliny chlorovodíkovej a 22 ml kyseliny octovej, udržiavanej na teplote -10 °C, sa pridá 32,5 g (223 mmolov) komerčného 4-chlór-2-fluóranilínu a potom 16,7 g (241 mmolov) dusitanu sodného v roztoku v 26 ml vody. Táto reakčná zmes sa potom po častiach pridá do roztoku 220 ml kyseliny octovej nasýtenom oxidom siričitým a obsahujúcim 5,5 g (56,3 mmolov) chloridu medného, pričom tento roztok sa udržiava na teplote 10 °C. Táto zmes sa potom mieša počas 30 minút pri teplote okolia a potom sa naleje do zmesi ľadu a vody a extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší nad síranom sodným a zahustí. Po destilácii sa získa požadovaná zlúčenina vo forme svetložltej kvapaliny, ktorá kryštalizuje.

Výťažok: 44,5 g (87,1 %),

Teplota varu (0,1): 81 °C,

Teplota topenia: 36-38 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{FO}_2\text{S}$ (mol.hm. 229,052)

C(%) H(%) Cl(%) F(%) S(%)

vypočítané 31,46 1,32 30,96 8,29 14,00

nájdené 31,51 1,09 31,12 8,29 13,88

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{SO}_2) = 1375 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1175 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl_3 , hodnoty delta) 7,1-7,5(2H,m),

7,7-8,1(1H,m).

Stupeň b

Kyselina 4 //1-///(4-chlór-2-fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénacetát

Zmes 3 g (10 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 103, 5,6 g (140 mmolov) kôstkového hydroxidu sodného a 72 ml vody sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Po ochladení na teplotu 40 °C sa pridá 2,3 g (10 mmolov) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 105 a potom sa získaná zmes mieša pri teplote okolia počas 16 hodín. Potom sa pridá 0,46 g (2 mmoly) zlúčeniny, pripravenej v stupni a príkladu 105 a zmes sa mieša pri teplote okolia ešte 6 hodín. Reakčná zmes sa potom premyje éterom a oksylí kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená zrazenina sa odstredí, premyje vodou a vysuší a potom sa chromatograficky prečistí na stĺpci silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej etylacetátom a rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,8 g (18,2 %),

Teplota topenia: 151-153 °C,

Elementárna analýza: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_4\text{S}$ (mol.hm. 439,929)

C(%) H(%) Cl(%) F(%) N(%) S(%)

vypočítané 57,33 5,27 8,06 4,32 3,18 7,29

nájdené 57,50 5,16 8,13 4,40 3,21 7,26

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3310 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{C}=\text{O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1335 \text{ cm}^{-1}$,

$(\text{SO}_2) = 1155 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d, hodnoty delta) 1,3-1,75(8H,m),

2,7(2H,s),

2,8(2H,d,J=6Hz, transformácia

na singlet v CF_3COOD),

3,6(2H,s),

6,6(1H,t,J=Hz,vymen. v

CF₃COOD),
7,2(4H,s),
7,3-8,0(3H,m),
10,5(1H,šir.s,vymen. v
CF₃COOD).

Príklad 106

Kyselina 4-//1-/(chinol-8-yl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni b príkladu 105, pričom sa vychádza z 3,0 g (10 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 103, 4,8 g (120 mmolov) hydroxidu sodného, 2,3 g (10 mmolov) (chinol-8-yl)sulfonylchloridu v 21 ml vody. Po troch rekryštalizáciách zo zmesi etanolu a vody sa získa požadovaná zlúčenina vo forme jemných lámaných bielych ihličiek.

Výtťažok: 1,1 g (25,0 %),

Teplota topenia: vyššia ako 320 °C (za rozkladu, ktorý začína pri teplote 200 °C),

Elementárna analýza: C₂₄H₂₆N₂O₄S (mol.hm. 438,542)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	65,73	5,98	6,39	7,31
nájdené	65,77	6,02	6,23	7,39

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3250 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1705 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1300 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{SO}_2) = 1130 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆, hodnoty delta) 1,1-1,6(8H,m),
2,4-2,7(4H,m),
3,45(2H,s),
7,0(1H,m, vymen. v
CF₃COOD),
7,5-7,9(2H,s),
8,2-8,6(3H,m),
9,05(1H,m),
11,8(1H,šir.s,vymen. v
CF₃COOD).

Príklad 107

Kyselina 4-//1-/(4-bromfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénocetová

Stupeň a

N-//1-(fenylmetyl)cyklobutyl/metyl/acetamid

Postupuje sa rovnako ako v stupni a príkladu 103, pričom sa vychádza z 55,8 g (318 mmolov) amínu, pripravenej v stupni c príkladu 27, 26,2 g (333,8 mmolov) acetylchloridu v 200 ml pyridínu. Po roztržení v hexáne sa získa požadovaná zlúčenina vo forme krémovo zafarbeného pevného produktu.

Výtťažok: 59,4 g (86,0 %),

Teplota topenia: 74-76 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,5-2,0(9H,m),
2,7(2H,s),
3,25(2H,d,J=6Hz, transformácia
na singlet v CF₃COOD),
5,4(1H,m,vymen. v
CF₃COOD),
7,2(5H,s).

Stupeň b

N-//1-(4-acetylfenyl)metyl/cyklobutyl/metyl/acetamid

Postupuje sa ako v stupni b príkladu 103, pričom sa vychádza z 59 g (271 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni a príkladu 107 a, 27,5 g (350 mmolov) acetylchloridu a 108 g (813 mmolov) chloridu hlinitého v 100 ml dichlórmetánu. Po rekryštalizácii v toluéne sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltého pevného produktu.

Výtťažok: 55,6 (79,4 %),

Teplota topenia: 106-110 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3310 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1625 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,6-2,1(6H,m),
1,95(3H,s),
2,55(3H,s),
2,75(2H,s),
3,25(2H,d,J=6Hz, transformácia
na singlet v CF₃COOD),
5,7(1H,m,vymen. v
CF₃COOD),
7,05-7,4(2H,m),
7,7-8,0(2H,m).

Stupeň c

Metyl-4-//1-(N-acetylamo)metyl/cyklobutyl/metyl/benzénacetát

Postupuje sa ako v stupni c príkladu 5, pričom sa vychádza z 55,6 g (214 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni b príkladu 107, 101 ml metanolu, 91,1 g (643 mmolov) eterátu fluoridu boritého a 113,8 g (257 mmolov) octanu olovičitého v 1090 ml dichlórmetánu. Po destiláciách sa získa požadovaná zlúčenina vo forme žltohnedej kvapaliny, ktorá kryštalizuje. Výtťažok: 18,4 g (29,7 %),

Teplota varu (0,4) = 205 °C,

Teplota topenia 62-65 °C,

Infračervené spektrum (KBr):

$\nu(\text{NH}) = 3290 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$,
 $(\text{C}=\text{O}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, hodnoty delta) 1,6-2,1(9H,m),
2,7(2H,s),
3,25(2H,d,J=6Hz, transformácia
na singlet v CF₃COOD),
3,6(2H,s),
3,7(3H,s),
5,45(1H,m,vymen. v
CF₃COOD),
7,1(4H,s).

Stupeň d

Kyselina 4-//1-(aminometyl)cyklobutyl/metyl/benzénocetová

Postupuje sa rovnako ako v stupni d príkladu 103, pričom sa vychádza z 4,9 g (16,9 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni c príkladu 107 a 4 g (100 mmolov) hydroxidu sodného v 35,5 ml vody. Týmto spôsobom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu, ktorý sa použije bez akéhokoľvek ďalšieho čistenia.

Výtťažok: 3,3 g (84,6 %),

Teplota topenia: vyššia ako 255 °C,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(DMSO-d₆ + CF₃COOD, hodnoty delta) 1,7-2,1(6H,m),
2,7-2,95(4H,m),

3,5(2H,s),
7,2(4H,s).

Tabuľka IVb

Príklad č.	Agregácia krvných doštičiek u morčáča CI ₅₀ (μM)	Vazokonstrikcia aorty u potkanov CI ₅₀ (μM)
44	> 5.0	-
45	> 5.0	-
52	> 5.0	> 1.0
53	0.15	0.01
54	1.1	0.04
55	2.9	0.1
56	5.0	1.0
57	0.63	0.10
58	6.3	1.0
59	1.4	0.08
60	> 5.0	> 1.0
61	> 5.0	> 1.0
62	3.0	0.75
63	> 5.0	> 1.0
64	2.6	0.13
65	0.25	0.27
66	> 5.0	> 1.0
67	1.5	0.28
68	4.0	0.40
69	> 5.0	> 1.0
70	> 5.0	1.0
71	3.0	0.04
72	0.64	0.04
73	0.70	0.20
74	> 5.0	> 1.0
75	> 5.0	> 1.0
76	2.9	> 1.0
77	2.4	> 1.0
79	0.10	0.17

Stupeň e

Kyselina 4-//1-///(4-brómfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklo-butyl/benzénoctová

Do zmesi 3,3 g (14 mmolov) zlúčeniny pripravenej v stupni d príkladu 107 a 3,9 g (28 mmolov) uhličitanu draselného v 400 ml vody sa pridá 3,8 g (14,9 mmolov) 4-brómbenzénsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Po ochladení, premytí éterom a oksylení zriedenou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1 sa vylúči zrazenina, ktorá sa prečistí rekrytalizáciou z etylacetátu, pričom sa požadovaná zlúčenina získa vo forme bieleho pevného produktu.

Výtazok: 3,3 g (52,4 %),

Teplota topenia: 180-182 °C,

Elementárna analýza: C₂₀H₂₂BrNO₄S (mol.hm. 452,363)

	C(%)	H(%)	Br(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	53,10	4,90	17,66	3,10	7,09
nájdene	53,09	5,01	17,61	3,11	7,19

Infračervené spektrum (KBr):

v(NH) = 3240 cm⁻¹,

(C=O) = 1710 cm⁻¹,

(SO₂) = 1315 cm⁻¹,

(SO₂) = 1155 cm⁻¹,

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(acetón-d₆, hodnoty delta) 1,55-2,15(6H,m),

2,8(2H,s),

2,9(2H,d,J=Hz, transformácia

na singlet v CF₃COOD),

3,6(2H,s),

6,45(1H,t,J=6Hz,vymen. v

CF₃COOD),

7,2(4H,s),

7,8(4H,s),

10,9(1H,šir.s,vymen. v

CF₃COOD).

Príklad 108

Biologická účinnosť

Zlúčeniny z príkladov 1 až 107 boli testované na agregáciu krvných doštičiek morčáča a na kontrakciu aorty potkanov, pričom boli použité opísané testy. Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách IVa až IVc.

Tabuľka IVa

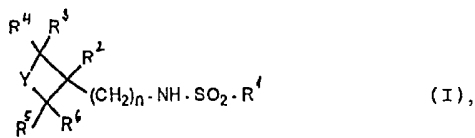
Príklad č.	Agregácia krvných doštičiek u morčáča CI ₅₀ (μM)	Vazokonstrikcia aorty u potkanov CI ₅₀ (μM)
1	0.59	-
2	0.72	0.07
3	0.60	0.06
4	23.0	0.20
6	6.0	0.16
7	3.3	0.30
9	> 50.0	1.0
10	1.0	5.0
11	0.39	0.25
12	1.8	0.07
13	0.63	0.06
14	5.5	0.07
15	1.1	0.30
16	2.4	0.20
17	> 20.0	> 1.0
18	0.66	> 1.0
19	0.24	0.10
20	0.28	0.07
22	0.71	0.15
23	0.48	0.01
24	0.37	0.33
25	1.5	0.08
26	3.1	0.45
27	0.29	0.02
28	2.6	> 1.0
29	3.3	1.0
30	0.92	1.0
31	2.5	> 1.0
32	1.8	0.40
33	> 5.0	> 1.0
43	> 5.0	> 1.0

Tabuľka IVc

Príklad č.	Agregácia krvných doštičiek u morčáča CI ₅₀ (μM)	Vazokonstrikcia aorty u potkanov CI ₅₀ (μM)
80	2.9	0.19
81	1.6	0.06
82	2.0	1.0
83	0.94	1.0
84	> 5.0	1.0
85	1.3	> 1.0
86	0.51	1.0
87	4.0	0.60
88	0.31	1.0
89	0.26	0.03
90	> 5.0	> 1.0
91	3.1	1.0
92	0.37	1.0
93	1.6	0.05
94	1.8	> 1.0
95	0.57	0.25
96	0.75	> 1.0
97	5.9	> 1.0
98	0.25	0.32
99	> 5.0	> 1.0
100	> 5.0	> 1.0
101	> 5.0	> 1.0
102	1.0	-
103	1.0	0.18
104	> 5.0	> 1.0
105	0.57	0.11
106	> 8.0	-

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaný sulfónamid a jeho fyziologicky prijateľné soli, estery a fyziologicky prijateľné amidy všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1 znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov, alkoxy-skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov, hydroxy-skupinu, alkyltio-skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, alkylsulfínylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, acetamidoskupinu, fenylovú skupinu, trifluórmetyllovú skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 uhlíkových atómov, trifluórmetoxy skupinu, alkylsulfonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, amino-skupinu a acetyllovú skupinu alebo R^1 znamená skupinu zvolenú z množiny zahrnujúcej nafilylovú skupinu, chinolylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu a imidazylovú skupinu, pričom každá z týchto skupín je prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 7 uhlíkových atómov, atómom halogénu alebo dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, R^2 a R^3 sú odlišné, pričom jeden z nich znamená W a druhý z nich znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov,

W znamená skupinu $-Z-Ar-(CH_2)_q-A$, v ktorej

A znamená skupinu $-CO_2R$, kde R znamená atóm vodíka, atóm alkalického kovu alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov alebo ďalej skupinu $-SO_3H$, skupinu $-PO_3H_2$, karboxyalkyloxy-skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, 4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyrazin-6-yllovú skupinu, morfolinyloxy-skupinu, karbamoylovú skupinu, ktorá je prípadne N-substituovaná, alkylkarboxylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 7 uhlíkových atómov, dialkylaminoalkoxykarbonylovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok a alkoxy-zvyšok obsahujú po 1 až 7 uhlíkových atómov, hydroxylovú skupinu, tetrazolylovú skupinu, tetrahydropyranoyloxy-skupinu alebo alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov,

q znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

Ar znamená fenylovú skupinu,

Z znamená atóm kyslíka, skupinu $-CH_2-$ alebo väzbu,

R^4 , R^5 a R^6 znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 uhlíkových atómov,

Y znamená skupinu $-(CH_2)_s-B-(CH_2)_t$,

s a t znamenajú 0, 1 alebo 2,

B znamená atóm kyslíka, väzbu, $>C(CH_3)_2$ alebo karbonylovú skupinu a

n znamená 0 alebo 1.

2. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu W a R^2 má význam odlišný od W.

3. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^2 znamená skupinu W a R^3 je odlišný od W.

4. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu W a Z zahrnutý v skupine W znamená atóm kyslíka.

5. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), v ktorom R^2 znamená skupinu W a Z zahrnutý v skupine W znamená väzbu.

6. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) zvolený z množiny zahrnujúcej kyselinu *trans*-4-//2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklohexyl/metyl/benzénocetovú a kyselinu *cis*-4-//2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú.

7. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je kyselina 4-//2-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/cyklopentylloxy/benzénocetová.

8. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) zvolený z množiny zahrnujúcej kyselinu 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú, kyselinu 4-//1-/(4-metylfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-//1-/(4-brómfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú, kyselinu 4-//1-/(4-chlór-2-fluórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-//1-/(4-brómfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/metyl/benzénocetovú a

kyselinu 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/-3,3-dimetylcyklobutyl/metyl/benzénocetovú.

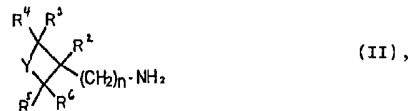
9. Substituovaný sulfónamid podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) zvolený z množiny zahrnujúcej kyselinu 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopentyl/benzénocetovú,

kyselinu 4-//1-/(chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklobutyl/benzénocetovú a

kyselinu 4-//1-/(4-chlórfenyl)sulfonyl/amino/metyl/cyklopropyl/benzénocetovú.

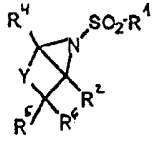
10. Farmaceutická kompozícia na liečenie chorôb, ktoré majú súvislosť s aktivitou tromboxanu A_2 , vyznačujú sa tým, že ako účinnú zložku obsahuje účinné množstvo aspoň jedného substituovaného sulfónamidu všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 9 v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

11. Spôsob prípravy substituovaného sulfónamidu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa amín všeobecného vzorca (II)



v ktorom W vo význame všeobecných substituentov R^2 alebo R^3 má význam uvedený v nároku 1 a môže tiež znamenať skupinu $-Z-Ar$ a všeobecné symboly R^2 až R^6 , Y, Z, Ar a n majú významy uvedené v nároku 1, uvedie do reakcie s arylsulfonyl- alebo heteroaryl sulfonylchloridom vzorca R^1SO_2Cl , v ktorom R^1 má význam uvedený v nároku 1.

12. Spôsob prípravy substituovaného sulfónamidu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa aziridín všeobecného vzorca (III)



(III)

uvedie do reakcie s organokovovým derivátom halogenidu R^3-X , pričom X znamená atóm halogénu, R^3 znamená skupinu W , ktorá má význam uvedený v nároku 1 a môže tiež znamenať $-Z-Ar$, Z znamená iba skupinu CH_2 alebo väzbu a R^2 , R^4 až R^6 , Y a Ar majú význam uvedený v nároku 1 a n znamená 0.

Koniec dokumentu