



ÚNAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200168
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 07 06 73
(21) (PV 4937-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 06 72
(260518) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 F 9/52
C 07 C 177/00

(72)

Autor vynálezu

SCHAAF THOMAS KEN, OLD LYME (Sp. st. a.),
CZUBA LEONARD JOSEPH, CANTERBURY (Velká Británie) a
HESS HANS-JÜRGEN ERNST, OLD LYME (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

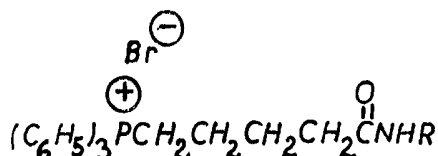
PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby substituovaného karboxamidtrifenylfosfoniumbromidu

1

Tento vynález se týká způsobu výroby substituovaných karboxamidtrifenylfosfoniumbromidů, které jsou výhodné jako výchozí látky pro přípravu nových analogů prostaglandinů vyskytujících se v přírodě. Vynález se zvláště týká výroby výchozích látek pro výrobu nových N-substituovaných karboxamidů prostaglandinu.

Způsob výroby substituovaného karboxamidtrifenylfosfoniumbromidu obecného vzorce II



(II)

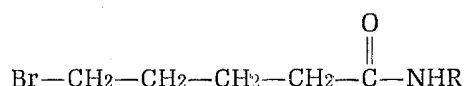
(II)

kde

R znamená alkanoyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkanoyl se 4 až 8 atomy uhlíku, aroyl nebo substituovaný aroyl se 7 až 11 atomy uhlíku, ve kterém substituentem je methyl, halogen nebo methoxyskupina, alkylsulfonyl s 1 až 7 atomy uhlíku, thiofen-

2

sulfonyl, benzensulfonyl nebo toluensulfonyl, se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce X



(X),

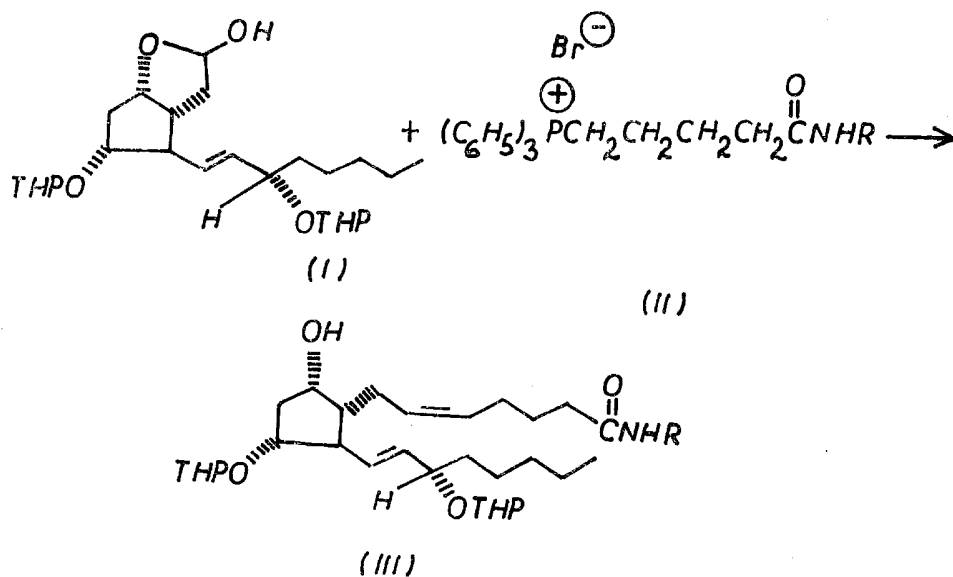
kde

R má výše uvedený význam nechá reagovat s trifenylfosfinem.

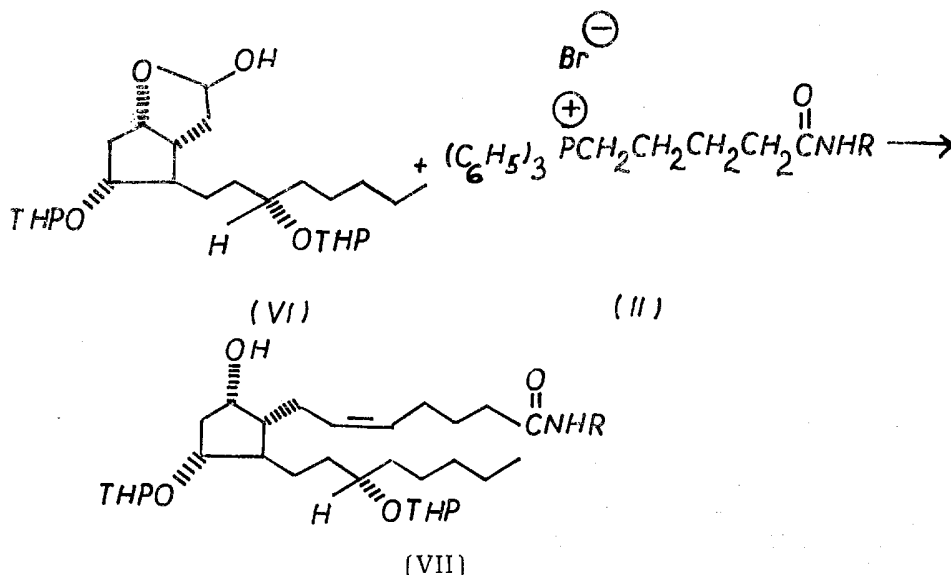
Je třeba rozumět, že výraz „alkyl“ jak se zde používá, zahrnuje alkylové skupiny s rozvětveným řetězcem, stejně jako alkylové skupiny s přímým řetězcem.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se používají při syntéze prostaglandinových derivátů, znázorněné v dále uvedených reakčních schématech A a B, kde THP znamená 2-tetrahydropyranil a R má shora uvedený význam.

Reakční schéma A



Reakční schéma B



Použití sloučeniny obecného vzorce II je uvedeno v reakčním schématu A, ve kterém se hemiacetal obecného vzorce I nechává reagovat s novým reakčním činidlem obecného vzorce II na produkt obecného vzorce III, kterým je N-substituované karboxamidové analogum bis-THP-etheru $PGF_{2\alpha}$.

Další použití sloučenin obecného vzorce II je uvedeno v reakčním schématu B, ve kterém se hemiacetal obecného vzorce VI nechává reagovat s novým reakčním činidlem obecného vzorce II na produkt obecného vzorce VII, kterým je N-substituované karboxamidové analogum bis-THP-etheru 13,14-dihydro- $PGF_{2\alpha}$.

Následující příklady pouze ilustrují a žádným způsobem neomezují rozsah připojeného předmětu vynálezu. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia a teploty tání a teploty varu jsou nekorigované.

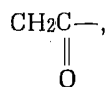
Příklad 1

Míchaný roztok 100 g (0,55 molů) 5-bromvaleramidu, 62,4 g (0,61 molů) acetanhydridu a 5,4 g (0,055 molu) koncentrované kyseliny sírové se zahřívá na parní lázni pod dusíkem 1,5 hodiny (vnitřní teplota činí 93 stupňů Celsia). Směs se potom ochladí na teplotu místnosti a zředí 250 ml vody. Výsledná granulovaná sraženina se odfiltruje a zředí 600 ml methylenchloridu. Roztok se promyje 100 ml nasyceného roztoku kyselého uhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku solanky, suší bezvodým síranem hořečnatým, zpracuje s Darco a zfiltruje. Přidá se hexan, aby se způsobila krystalizace a získá se 64,8 g (53,0% výtěžek) N-acetyl-5-bromvaleramidu o teplotě tání 88 až 90 °C.

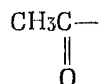
IR spektrum ($CDCl_3$) produktu vykazuje absorpční pásy při 5,72 μm (zeslabený silný), 5,8 μm (silný) připisované karbonylovým skupinám.

NMR spektrum ($CDCl_3$) vykazuje

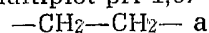
tripletové centrum při 3,46 δ ($J=6$ cps) pro BrCH_2 ,
tripletové centrum při 2,63 δ ($J=6$ cps) pro



singlet při 2,36 δ pro



multiplet při 1,67 až 2,17 δ pro



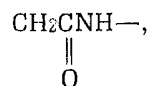
široký singlet při 9,00 až 9,58 δ pro $-\text{N}-\text{H}$.

Roztok 50,5 g (0,227 molu) N-acetyl-5-bromvaleramidu a 64,6 g (0,274 molu) trifenyfosfinu ve 250 ml xylenu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 4 hodiny a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Xylen se dekantuje od výsledného oleje, který se rekrystaluje z methylenchloridu a etylacetátu. Dostanou se bezbarvé jehličky [4-(acetylaminokarbonyl)butyl]trifenyfosfoniumbromidu o hmotnosti 50,2 g (45,7% výtěžek) o teplotě tání 164 až 165 °C.

IR spektrum (CHCl_3) produktu vykazuje absorpční pásy při 5,72 μm (zeslabený silný) a 5,80 μm (silný) připisované karbonylovým skupinám.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

multiplet při 3,42 až 3,98 δ pro $\text{P}-\text{CH}_2-$,
multiplet při 2,44 až 2,96 δ pro



singlet při 2,23 δ pro



multiplet při 1,48 až 2,13 δ pro CH_2CH_2 a
multiplet při 7,60 až 8,14 pro aromatické protony.

Příklad 2

Směs 10,0 g (55,6 mmolů) 5-bromvaleramidu kyseliny propionové a 5 kapek koncentrované kyseliny sírové se zahřívá na olejové lázni na 110 °C po 5 hodin. Směs se potom ochladí a zředí 50 ml vody. Vodná vrstva se třikrát promyje methylenchloridem a spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří, čímž se dostane polopevná látka. Surová polopevná látka se čistí chromatografií na silikagelu za použití benzenu a potom chloro-

formu, jako eluátů. Požadovaný N-propionyl-5-bromvaleramid se získá jako bílá pevná látka o hmotnosti 7,71 g (59,0% výtěžek). Produkt rekrystaluje z methylenchloridu a hexanu jako bílé mikrokristaly o teplotě tání 94 až 97 °C.

IR spektrum (CHCl_3) produktu vykazuje karbonylové absorpce při 1695 cm^{-1} (silný) a 1730 cm^{-1} (zeslabení).

NMR spektrum (CDCl_3) produktu vykazuje

triplet při 3,44 δ ($J=6$ cps) pro CH_2Br ,
multiplet při 2,90 až 2,41 δ pro



multiplet při 2,10 až 1,68 δ pro CH_2-CH_2 a
triplet při 1,19 δ ($J=7$ cps) pro CH_3 .

Roztok 7,40 g (31,8 mmolů) N-propionyl-5-bromvaleramidu, připraveného shora a 12,5 g (47,8 mmolů) trifenyfosfinu v 74 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem přes noc. Reakční směs se ochladí a odpaří na rotační odparce. Výsledná bílá pěna se šestkrát trituruje benzenem a potom se dále čistí chromatografií na silikagelu za použití chloroformu a potom 10% methanolu v chloroformu, jako eluentů. Požadovaný (4-propionylaminokarbonylbutyl)-trifenyfosfoniumbromid se dostane jako bílá hyroskopická pevná látka o hmotnosti 9,24 g (58,4% výtěžek).

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

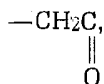
singlet při 10,3 δ pro NH ,
multiplet při 8,14 až 7,27 δ pro aromatické protony,
multiplet při 3,97 až 3,33 δ pro CH_2P ,
multiplet při 2,92 až 2,30 δ pro
 $\text{CH}_2\text{CONHCOCH}_2$,
multiplet při 2,21 až 1,40 δ pro CH_2-CH_2 a
triplet při 1,03 δ ($J=8$ cps) pro CH_3 .

Příklad 3

Roztok 7,96 g chloridu kyseliny 5-bromvalerové, 3,40 g cyklopropankarboxamidu, 3,16 g pyridinu a 20 ml 1,2-dimethoxyethanu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 1,5 hodiny, potom se odpaří na rotační odparce. Výsledná polopevná látka se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Spojené methylenchloridové vrstvy se promyjí nasycenou solankou, suší bezvodým síranem hořečnatým, zpracují s aktivním uhlím a zfiltrují se. Filtrát se odpařuje na parní lázni za přídavku hexanu až do začátku krystalizace. Získá se tak 3,98 g (40% výtěžek) bílého krystalického N-cyklopropankarbonyl-5-bromvaleramidu, který má teplotu tání 114 až 115 °C.

NMR spektrum (CDCl_3) krystalického produktu vykazuje
singlet při 9,60 δ pro NH ,

multiplet při 3,73 až 3,26 δ pro $-\text{CH}_2\text{Br}$,
multiplet při 2,95 až 2,51 δ pro



multiplet při 2,27 až 1,60 δ pro CH_2CH_2 a



a multiplet při 1,20 až 0,68 δ pro zbývající
cyklopropylové protony.

Směs 4,96 g (20 mmolů) N-cyklopropankarbonyl-5-bromvaleramidu, připraveného shora, 7,86 g (30 mmolů) trifenylofosfinu a 50 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku dusíkem 112 hodin. Směs se potom odpaří a výsledná bílá pěna se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 5% methanolu v methylenchloridu jako eluentu. Po odstranění výchozích materiálů a méně polárních nečistot se získá požadovaný [4-(cyklopropankarbonylaminokarbonyl)butyl]trifenylofosfoniumbromid, jako bílá hygroskopická pěna o hmotnosti 2,42 g (23,8% výtěžek).

Roztok 7,40 g (31,8 mmolů) N-propionyl-5-bromvaleramidu připraveného shora a 12,5 gramu (47,8 mmolů) trifenylofosfinu v 74 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem přes noc. Reakční směs se ochladí a odpaří na rotační odparce. Výsledná bílá pěna se trituruje šestkrát s benzenem a potom čistí chromatografií na silikagelu za použití chloroformu a potom 10 % methanolu v chloroformu, jako eluentů. Jako bílá hygroskopická pevná látka se dostane požadovaný (4-propionylaminokarbonylbutyl)-trifenylofosfoniumbromid o hmotnosti 9,24 g (58,4% výtěžek).

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

singlet při 10,3 δ pro NH,
multiplet při 8,14 až 7,27 δ pro aromatické
protony,

multiplet při 3,97 až 3,33 δ pro CH_2P ,
multiplet při 2,92 až 2,30 δ pro

$\text{CH}_2\text{CONHCOCH}_2$,
multiplet 2,21 až 1,40 δ pro CH_2-CH_2 a
triplet při 1,03 δ ($J=8$ cps) pro CH_3 .

Shora uvedený produkt se může nechat reagovat se známým γ -hemiacetalem 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β /3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-trans-1-cis-5-oktadien-1-yl]cyklopent-1 α -yl]-acetaldehydu [E. J. Corey a kol: J. Am. Chem. Soc., 93, 1490 (1971)], aby se připravil N-acetyl- α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-cis-17-prostatrienamid, který se může přeměnit známými reakcemi [E. J. Correy, tamtéž] na karboxamid

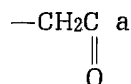
N-cyklopropankarbonylprostaglandinu $\text{F}_{3\alpha}$
nebo karboxamid N-cyklopropankarbonyl-
prostaglandinu E_3 .

Příklad 4

Směs 3,6 g (20 mmolů) 5-bromvaleramidu a 12,0 g (0,10 molu) trimethylacetylchloridu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 4,5 hodiny. Přebytek chloridu kyseliny se odstraní za sníženého tlaku a zbývající olej se rekrystaluje z hexanu, jako bílé jehličky o hmotnosti 1,83 g (28,8% výtěžek), které mají teplotu tání 53 až 57 $^\circ\text{C}$.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

singlet při 1,16 δ pro $\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
multiplet při 1,56 až 2,08 δ pro $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
multiplet při 2,47 až 3,03 δ pro



multiplet při 3,15 až 3,65 δ pro $-\text{CH}_2\text{Br}$.

Roztok 1,82 g (6,80 mmolů) N-trimethylacetyl-5-bromvaleramidu připraveného shora a 2,67 g (10,2 mmolů) trifenylofosfinu v 18 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 96 hodin. Roztok se odpaří a výsledná pevná látka se čtyřikrát trituruje s benzenem. Triturovaná pevná látka se čistí na silikagelu sloupcovou chromatografií za použití nejprve ethylacetátu k odstranění nečistot s vysokým R_f a potom směsí methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 9:1. Z methylenchloridu a ethylacetátu se ve formě krystalu získá sůl, (4-trimethylaminokarbonylbutyl)trifenylofosfoniumbromid o hmotnosti 0,750 g a teplotě tání 133,5 až 138 $^\circ\text{C}$.

IR spektrum (CDCl_3) produktu vykazuje silnou absorpci při 1734 cm^{-1} přisuzovanou karbonylovým skupinám.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

singlet při 1,25 δ pro $\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
multiplet při 1,57 až 2,10 δ pro $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
multiplet při 2,63 až 3,10 δ pro $-\text{CH}_2\text{C}-$,
široký multiplet při 3,37 až 3,97 δ pro
 $-\text{CH}_2\text{P}$,
multiplet při 7,50 až 7,98 δ pro O_3P a
singlet při 9,52 δ pro $\text{N}-\text{H}$.

Příklad 5

Směs 23,5 g (0,25 molu) methansulfonamidu a 49,8 g (0,25 molu) chloridu kyseliny 5-bromvalerové se zahřívá na 85 $^\circ\text{C}$ na olejové lázni 45 minut. Hnědá reakční směs se nechá ochladit a rozpustí se v ethylacetátu. Organický roztok se promyje vodou a nasycenou solankou, suší bezvodým síranem ho-

řečnatým, odpaří a ochladí, čímž se dostane bílý krystalický N-methansulfonyl-5-bromvaleramid o hmotnosti 48,2 g (74,8% výtěžek), který má teplotu tání 97 až 98 °C.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

široký singlet při 4,26 až 3,95 δ N—H, multiplet při 3,66 až 3,23 δ pro $-\text{CH}_2\text{Br}$, singlet při 3,31 δ pro SO_2-CH_3 , multiplet při 2,63 až 2,20 δ pro $-\text{CH}_2\text{CO}$ a multiplet při 2,12 až 1,52 δ CH_2-CH_2 .

IR spektrum (CHCl_3) vykazuje silnou absorpci při 1720 cm^{-1} přisuzovanou karbonylové skupině.

Roztok 48,2 g (0,187 molu) N-methansulfonyl-5-bromvaleramidu, připraveného shora, 53,8 g (0,208 molu) trifenyfosfinu a 120 mililitrů xylenu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 2 hodiny. Roztok se potom nechá ochladit na teplotu místnosti a výsledná pevná látka se oddělí filtrací. Rekrystalizací surové pevné látky z methylenchloridu a ethylenacetátu se dostane bílý krystalický [(4-methansulfonylaminokarbonyl)butyl]-trifenyfosfoniumbromid o hmotnosti 42,5 g (43,8% výtěžek), který taje při 188 až 190 stupni Celsia.

IR spektrum (KBr) produktu vykazuje silnou absorpci při 5,85 μm přisuzovanou karbonylové skupině.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

komplexní multiplet při 8,14 až 7,27 δ pro aromatické protony, multiplet při 4,00 až 3,30 δ pro $-\text{CH}_2\text{P}$, singlet při 3,12 δ pro $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, multiplet při 3,00 až 2,38 δ pro CH_2CO a multiplet při 2,23 až 1,38 δ pro CH_2CH_2 .

Titrace pevného produktu ukazuje, že $\text{pK}_{\text{a}1/2}$ je 5,25.

Příklad 6

Roztok 3,14 g (20,0 mmolů) benzensulfonamidu a 4,38 g (22,0 mmolů) chloridu kyseliny 5-bromvalerové v 10 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 1,5 hodiny. Reakční směs se potom odpaří, čímž se dostane surová hnědá pevná látka, která se rekrystalizuje z methylenchloridu a hexanu. Připravovaný N-benzensulfonyl-5-bromvaleramid se dostane jako bezbarvé jehličky o hmotnosti 5,39 g (84,5% výtěžek), které mají teplotu tání 95 až 97 °C.

IR spektrum (CHCl_3) vykazuje silnou absorpci při 1720 cm^{-1} přisuzovanou karbonylové skupině.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

široký singlet při 9,05 δ pro NH.

dva multiplety při 8,07 až 7,82 δ a

7,61 až 7,23 δ pro aromatické protony, multiplet při 3,40 až 3,08 δ pro CH_2Br , multiplet při 2,43 až 2,07 δ pro CH_2CO a multiplet při 1,85 až 1,48 δ pro CH_2-CH .

Roztok 4,81 g (15,0 mmolů) N-benzensulfonyl-5-bromvaleramidu, připraveného shora a 5,89 g (22,5 mmolů) trifenyfosfinu v 50 mililitrech acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku 140 hodin a potom se odpaří, aby se získala bílá pěna. Bílá pěna se třikrát trituruje etherem a potom se rekrystalizuje z methylenchloridu a benzenem. Požadovaný (4-benzensulfonylaminokarbonylbutyl)trifenyfosfoniumbromid se získá jako bezbarvé jehličky o hmotnosti 5,33 g (61,2% výtěžek), které mají teplotu tání 176 až 179 °C.

IR spektrum vykazuje silnou absorpci při 1720 cm^{-1} přisuzovanou karbonylové skupině.

NMR spektrum (CDCl_3) produktu vykazuje multiplet při 8,15 až 7,27 δ pro aromatické protony,

široký multiplet při 3,85 až 3,14 δ pro CH_2P ,

multiplet při 2,87 až 2,47 δ pro CH_2CO a multiplet při 2,04 až 1,38 δ pro CH_2CH_2 .

Příklad 7

Směs 2,57 g (15 mmolů) p-toluensulfonamidu a 2,99 g (15 mmolů) chloridu kyseliny 5-bromvalerové se zahřívá na parní lázni 20 minut. Výsledný pevný N-p-toluensulfonyl-5-bromvaleramid se nechá vychladnout a dvakrát se rekrystalizuje z methylenchloridu a hexanu, jako bílé jehličky o hmotnosti 4,63 g (92,0% výtěžek), které mají teplotu tání 116 až 117 °C.

NMR spektrum (CDCl_3) krystalického produktu vykazuje

singlet při 9,68 δ pro N—H, dva dublety při 7,95 a 7,35 ($J=8$ cps) pro aromatické protony,

multiplet při 3,50 až 3,18 δ pro $-\text{CH}_2\text{Br}$,

multiplet při 2,53 až 2,18 δ pro CH_2CO ,

singlet při 2,45 δ pro $-\text{CH}_3$ a

multiplet při 1,94 až 1,54 δ pro $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

IR spektrum (CHCl_3) vykazuje silnou absorpci při 1720 cm^{-1} přisuzovanou karbonylové skupině.

Roztok 3,34 g (10 mmolů) bromsulfonamidu připraveného shora a 3,93 g (15 mmolů) trifenyfosfinu v 50 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku přes noc. Roztok se potom odpaří a výsledná pevná látka se třikrát trituruje s benzenem a potom se rekrystalizuje z ethanolu a etheru, aby se dostaly bílé krystaly [4-(p-toluensulfonylaminokarbonyl)-butyl]trifenyfosfoniumbromidu (IV) o hmot-

nosti 3,87 g (64% výtěžek), které mají teplotu tání 134 až 41 °C.

NMR spektrum (CDCl_3) krystalického produktu vykazuje

široký singlet při 11,8 δ pro NH ,
multiplety při 8,10 až 7,13 δ pro aromatické protony,
multiplet při 3,96 až 3,29 δ pro $-\text{CH}_2\text{P}$,
multiplet při 2,92 až 2,56 δ pro $-\text{CH}_2\text{CO}$,
singlet při 2,38 δ pro $-\text{CH}_3$ a
multiplet při 2,16 až 1,40 δ pro $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

IR spektrum (CHCl_3) vykazuje silnou absorpci při 5,82 μm přisuzovanou karboxylové skupině.

Příklad 8

Roztok 4,26 g (20,0 mmolů) 2-thiofensulfonamidu a 4,38 g (22,0 mmolů) chloridu kyseliny 5-bromvalerové v 10 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku 7,5 hodiny. Reakční směs se potom odpaří a výsledná tmavá pevná látka se rozpustí v methylenchloridu, zpracuje s Darco a zfiltruje. K filtrátu se přidá hexan, aby se vyvolala krystalizace. Po ochlazení se dostane požadovaný N-(2-thiofensulfonyl)-5-bromvaleramid, jako bílé jehličky o hmotnosti 5,92 g (90,8% výtěžek), které mají teplotu tání 85 až 88 °C.

IR spektrum (CDCl_3) produktu vykazuje silné absorpce při 1720 cm^{-1} přisuzované karbonylovým skupinám.

NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje

tři komplexní multiplety při 7,96 až 7,75 δ ,
7,75 až 7,53 δ a 7,25 až 6,93 δ pro thiofenové protony,
multiplet při 3,60 až 3,20 δ pro CH_2Br ,
multiplet při 2,59 až 2,20 δ pro CH_2CO a
multiplet při 1,97 až 1,53 δ pro CH_2-CH_2 .

Roztok 4,88 g (15,0 mmolů) N-(2-thiofensulfonyl)-5-bromvaleramidu, připraveného shora a 5,89 g (22,5 mmolů) trifenylofosfinu v 60 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku 6 dní a potom se odpaří, čímž se získá bílá pěna. Bílá pěna se třikrát trituruje s etherem, a potom se rekrystalizuje z methanolu a etheru. Dostane se požadovaný [4-(2-thiofensulfonyl)aminokarbonylbutyl]-trifenylofosfoniumbromid, jako bezbarvé krychličky o hmotnosti 4,97 g (56,3% výtěžek), které mají teplotu tání 215 až 218 °C.

IR spektrum (KBr) vykazuje silnou absorpci při 5,85 μm přisuzovanou karbonylové skupině.

NMR spektrum ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) vykazuje

multiplety při 8,13 až 7,13 δ pro fenylové a thiofenové protony,
široký multiplet při 3,58 až 2,99 δ pro CH_2P ,
multiplet při 2,85 až 2,54 δ pro CH_2CO a
široký multiplet při 2,25 až 1,75 δ pro CH_2CH_2

Příklad 9

Směs 3,98 g (20 mmolů) chloridu kyseliny 5-bromvalerové a 2,42 g (20 mmolů) benzamidu se zahřívá na parní lázni pod dusíkem 45 minut. Směs se nechá vychladnout a výsledná pevná látka se rekrystalizuje z ethanolu, jako bezbarvé jehličky o hmotnosti 2,46 g (44,8% výtěžek), které mají teplotu tání 122 až 123 °C.

NMR spektrum (CDCl_3) produktu vykazuje

multiplety při 8,03 až 7,44 δ pro aromatické protony,
triplet při 3,47 δ ($J=6$ cps) pro CH_2Br ,
triplet při 3,08 δ ($J=7$ cps) pro CH_2CO a
multiplet při 2,10 až 1,80 δ pro CH_2CH_2 .

IR spektrum (CHCl_3) produktu vykazuje silnou absorpci při 5,90 μm pro karbonylové skupiny.

Roztok 2,84 g (10 mmolů) N-benzoyl-5-bromvaleramidu, připraveného shora a 3,93 gramu (15 mmolů) trifenylofosfinu v 50 ml acetonitrilu se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 72 hodin. Acetonitril se odstraní rotačním odpařením a výsledná pevná látka se třikrát trituruje s benzenem a potom rekrystalizuje z methylenchloridu a ethylacetátu, aby se dostal požadovaný [4-benzoylaminokarbonylbutyl]trifenylofosfoniumbromid o hmotnosti 2,38 g (43,7% výtěžek), který má teplotu tání 193 až 194 °C.

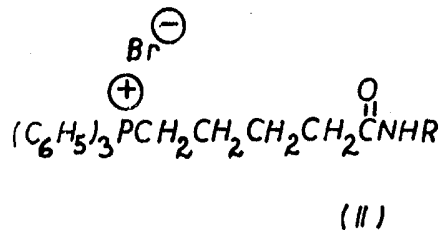
NMR spektrum (CDCl_3) produktu vykazuje

multiplety při 8,31 až 7,26 δ pro aromatické protony,
multiplet při 3,97 až 3,42 δ pro CH_2P ,
multiplet při 3,25 až 2,91 δ pro CH_2CO a
multiplety při 2,18 až 1,57 δ pro CH_2CH_2 .

IR spektrum (CHCl_3) produktu vykazuje silnou absorpci při 1725 cm^{-1} pro karbonylové skupiny.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

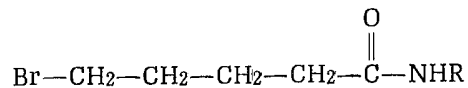
Způsob výroby substituovaného karboxamid-trifenylfosfoniumbromidu obecného vzorce II



kde

R znamená alkanoyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkanoyl se 4 až 8 atomy uhlíku, aroyl nebo substituovaný aroyl se 7 až

11 atomy uhlíku, ve kterém substituentem je methyl, halogen nebo methoxyskupina, alkylsulfonyl s 1 až 7 atomy uhlíku, thiofensulfonyl, bezensulfonyl nebo toluensulfonyl, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce X



(X),

kde

R má výše uvedený význam nechá reagovat s triphenylfosfinem.