



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255854

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 09 81
(21) PV 8708-82
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 09 80
(125355/80) a od 10 11 80
(157049/80) Japonsko

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 16 01 89

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 49/84
(C 07 C 49/84, 143/68)
// C 07 C 57/30,
// (C 07 C 57/30, 69/02)

(72) Autor vynálezu

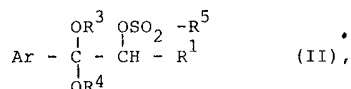
TSUCHIHASHI GENICHI, TOKIO, MITAMURA SHUICHI,
KITAJIMA KOUJI, KANAGAWA (Japonsko)

(73) Majitel patentu

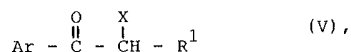
SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED (Bermuda)

(54) Způsob výroby acetalů α -sulfonyloxyketonů

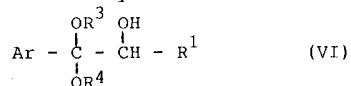
Způsob výroby acetalů α -sulfonyl-
oxyketonů obecného vzorce II



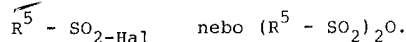
a popřípadě jejich diastereomerů, při němž
se sloučeniny obecného vzorce V



převádějí na sloučeniny obecného vzorce VI



které se potom uvedou v reakci se sloučeninou obecného vzorce



Sloučeniny obecného vzorce II představují nové meziprodukty pro výrobu alkanových kyselin substituovaných v α -poloze aromatickou skupinou, které jsou použitelné ve farmaceutické oblasti a v zemědělství.

Vynález se týká způsobu výroby nových sloučenin, acetalů alfa-sulfonyloxyketonů obecného vzorce II



v němž Ar znamená

a) fenylovou skupinu, která může být substituovaná atomem halogenu, C₁₋₆-alkylovou skupinou, C₁₋₆-alkoxyskupinou, C₁₋₆-alkanoylaminoskupinou, C₁₋₆-halogenalkylskupinou, fenylovou skupinou nebo 1-oxo-2-isoindolinylovou skupinou,

b) naftylovou skupinu, která může být substituovaná C₁₋₆-alkoxyskupinou nebo

c) thienylovou skupinu, R¹ znamená atom vodíku nebo C₁₋₆-alkylovou skupinu nebo Ar a R¹ mohou tvořit kondenzovaný kruh s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány, R³ a R⁴ nezávisle na sobě značí C₁₋₄-alkylovou skupinu nebo společně znamenají C₂₋₆-alkylenovou skupinu, R⁵ značí C₁₋₆-alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu nebo C₁₋₆-alkylovou skupinou, nebo kamforylovou skupinu, a popřípadě jejich diastereomerů.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové sloučeniny, které dosud nebyly popsány v literatuře. Představují nové meziprodukty, které se mohou používat jako výchozí látky při způsobu výroby alkanových kyselin substituovaných v alfa-poloze aromatickou skupinou podle patentů č. 255 851 a č. 255 853. Uvedené alkanové kyseliny jsou použitelné ve farmaceutické oblasti (např. jako protizánětlivé prostředky) a v zemědělství (např. jako insekticidy).

Způsob výroby nových sloučenin výše uvedeného obecného vzorce II se podle vynálezu provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



v němž X představuje atom halogenu a Ar a R¹ mají výše uvedený význam, s alkoxidem alkalického kovu obecného vzorce



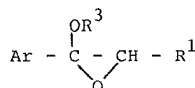
kde M znamená alkalický kov a R³ má výše uvedený význam, přičemž pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R³ a R⁴ mají stejný význam, Ar, R¹ a R⁵ mají výše uvedený význam, se reakce výše uvedené sloučeniny vzorce V provádí v přítomnosti alkoholu obecného vzorce



kde R³ má výše uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



kde R³ a R⁴ mají stejný význam a značí C₁₋₄-alkylovou skupinu, Ar a R¹ mají výše uvedený význam, a pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R³ a R⁴ jsou odlišné a znamenají C₁₋₄-alkylovou skupinu, Ar, R¹ a R⁵ mají výše uvedený význam, se pro reakci výše uvedené sloučeniny vzorce V s uvedeným alkoxidem alkalického kovu vzniklá epoxysloučenina obecného vzorce VII



(VII),

kde Ar, R¹ a R³ mají výše uvedený význam, nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce



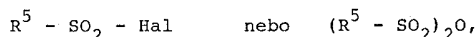
kde R⁴ má výše uvedený význam, v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu obecného vzorce



kde R⁴ má výše uvedený význam a M znamená alkalický kov, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI, kde R³ a R⁴ jsou odlišné a znamenají C₁₋₄-alkylovou skupinu, Ar a R¹ mají výše uvedený význam, a popřípadě pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R³ a R⁴ společně značí C₂₋₆-alkylenovou skupinu, Ar, R¹ a R⁵ mají výše uvedený význam, se nechá reagovat sloučenina výše uvedeného vzorce V s alkylenglykolem obecného vzorce



kde R značí C₂₋₆-alkylenovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI, kde R³ a R⁴ společně značí C₂₋₆-alkylenovou skupinu, Ar a R¹ mají výše uvedený význam, a výsledné sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Ar a R¹ mají výše uvedený význam, R³ a R⁴ nezávisle na sobě značí C₁₋₄-alkylovou skupinu nebo společně znamenají C₂₋₆-alkylenovou skupinu, se uvedou v reakci se sloučeninou obecného vzorce



kde R⁵ má výše uvedený význam a Hal znamená atom halogenu.

Ve sloučeninách výše uvedených obecných vzorců II a V může substituent Ar v nejširším významu zahrnovat skupiny odvozené od cyklických sloučenin, které mají aromatický charakter. Skupiny mohou být tedy zpravidla zařazeny mezi arylové skupiny, které popřípadě obsahují alespoň jeden substituent a heteroaromatické skupiny.

a) Arylové skupiny, obsahující popřípadě alespoň jeden substituent

Ve významu substituentu Ar jsou zahrnuty například fenylové, bifenylové a naftylové skupiny.

Fenylové skupiny ve významu Ar mohou být nesubstituované, nebo mohou obsahovat jeden nebo několik substituentů na aromatickém kruhu. Jednotlivé příklady substituentů zahrnují atomy halogenu, jako je chlor, brom, fluor a jod, alkylové skupiny, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a terc.butyl, alkoxy skupiny, jako methoxy-, ethoxy-, n-propoxy- isopropoxy skupinu, halogenalkylové skupiny, jako trifluorethyl a trifluorpropyl, jako heterocyklické skupiny oxo-isoindolinylové skupiny, alkanoylaminoskupiny, jako acetyl-amino- a propionylaminoskupinu.

Naftylové skupiny ve významu Ar mohou být substituovány alkoxy skupinami, s výhodou methoxy skupinami.

Na aromatickém kruhu může být výhodně vázáno 1 až 5 uvedených substituentů, zvláště 1 až 3.

Jednotlivé příklady fenylových a naftylových skupin, které mají substituenty na aromatickém kruhu, zahrnují chlorfenyl, fluorfenyl, bromfenyl, jodfenyl, tolyl, ethylfenyl, isopropylfenyl,

isobutylfenyl, terc.butylfenyl, methoxyfenyl, ethoxyfenyl, isopropoxyfenyl, trifluorethylfenyl, oxo-isoindolinylnfenyl, acetylaminofenyl, fluorbifenyl, acetylaminobifenyl a methoxy-naftyl.

b) Heteroaromatické skupiny

Ve významu substituentu Ar může být jako heteroaromatická skupina thienylová skupina.

Alkylové skupiny v uvedených sloučeninách obecných vzorců II, V, VI a VII mohou být skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady takových skupin zahrnují přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl, n-pentyl, isoamyl a n-hexyl.

Alkokyskupiny a alkanoylové skupiny v uvedených sloučeninách vzorců II, V, VI a VII nemají více než 6 atomů uhlíku, s výhodou ne více než 4 atomy uhlíku.

Alkylenové skupiny v uvedených sloučeninách vzorců II a VI jsou s výhodou ethylen, propylen, butylen, trimethylen nebo tetramethylen.

Jako kamforylovou skupinu ve významu substituentu R^5 je možno jmenovat D- nebo L-10-kanforylovou skupinu.

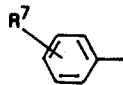
Různé skupiny sloučenin výše uvedeného obecného vzorce II se uvádějí dále jako příklady.

Jako aromatické skupiny Ar jsou výhodné skupiny vzorce $R^6 - Ar^1$, v němž Ar^1 představuje fenylenovou nebo naftylenovou skupinu a R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, C_{1-6} -alkylovou skupinu, C_{1-6} -alkoxyskupinu, C_{1-6} -halogenalkylskupinu, C_{1-6} -alkanoylaminoskupinu, oxoindolinylovou skupinu, nebo skupinu fenylovou. Jako další výhodný příklad aromatické skupiny Ar je možné uvést thienylovou skupinu.

Jako skupiny R^1 jsou vhodné C_{1-6} -alkylové skupiny, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl nebo butyl. Výhodným souborem významů pro substituent R^1 jsou atom vodíku a C_{1-6} -alkylové skupiny.

C_{1-6} -alkylové skupiny jsou vhodné jako alkylové skupiny představované jednotlivě R^3 a R^4 . Jako alkylenová skupina tvořená R^3 a R^4 společně je vhodná C_{2-12} -alkylenová skupina, jako je ethylen, propylen a trimethylen.

Příklady vhodných alkylových skupin představovaných R^5 zahrnují nesubstituované C_{1-6} -alkylové skupiny, jako methyl, ethyl, butyl a dále je jako skupina R^5 výhodný D- nebo L-10-kanforyl. Jako aromatické skupiny R^5 jsou výhodné substituované nebo nesubstituované fenylové skupiny obecného vzorce



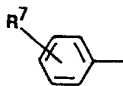
kde R^7 představuje atom vodíku, atom halogenu nebo C_{1-6} -alkylovou skupinu.

Ze sloučenin obecného vzorce II, připravovaných způsobem podle vynálezu, jsou výhodné ty z dále uvedených sloučenin obecného vzorce I-1



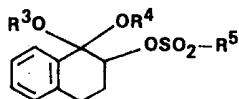
v němž Ar^2 představuje skupinu vzorce $R^6 - Ar^1$ - nebo thienylovou skupinu, R^1 znamená atom vodíku nebo C_{1-6} -alkylovou skupinu, R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají C_{1-6} -alkylovou skupinu

nebo společně představují C_{2-12} -alkylenovou skupinu, R^5 znamená C_{1-6} -alkylovou skupinu, D- nebo L-10-kamforylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



a Ar^1 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

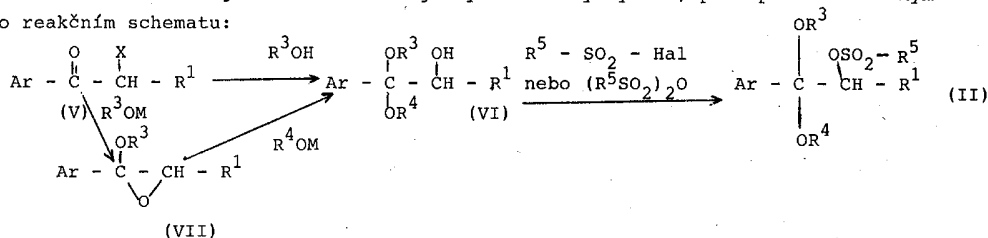
Ve sloučenině obecného vzorce II může Ar a R^1 tvořit kondenzovaný kruh společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány. Zvláštním příkladem sloučenin obecného vzorce II, ve kterém Ar a R^1 tvoří společně kondenzovaný kruh, je sloučenina obecného vzorce



Sloučeniny obecného vzorce II se podle vynálezu mohou vyrobit syntézou z alfa-halogenketonů obecného vzorce V



v němž X znamená atom halogenu a Ar a R^1 mají výše uvedený význam, postupem znázorněným na tomto reakčním schématu:



Ve výše uvedeném reakčním schématu M znamená alkalický kov, Hal značí atom halogenu, zvláště atom chloru, a Ar , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a X mají výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce V je možné snadno vyrobit tak, že se sloučenina obecného vzorce VIII



kde R^1 a X mají výše uvedený význam, podrobí Friedel-Craftsově reakci se sloučeninou obecného vzorce IX



kde Ar má výše uvedený význam, nebo halogenací sloučeniny obecného vzorce X



kde Ar a R^1 mají výše uvedený význam, která se provádí o sobě známým způsobem.

Postup z výše uvedeného reakčního schématu je dále popsán v podrobnostech.

Stupeň V $\rightarrow$ VI

Tento stupeň představuje účinek alkoxidu alkalických kovů obecného vzorce R^3OM na sloučeninu obecného vzorce V v přítomnosti odpovídajícího alkoholu obecného vzorce R^3OH za

vzniku acetalu alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI. Ve sloučenině obecného vzorce VI vyrobené v tomto stupni má R^4 stejný význam jako R^3 . Jako alkoxidů alkalického kovu je možno účelně používat alkoxidů lithných, sodných a draselných. Použití alkoxidů sodných je výhodné pro jejich nízkou cenu. Množství alkoxidu alkalického kovu je obecně alespoň 1 mol na 1 mol sloučeniny obecného vzorce V. Reakce se může rychle ukončit, použije-li se této látky v množství 1,5 až 3 molů na 1 mol sloučeniny obecného vzorce V. Množství alkoholu, který musí být také přítomen, může být alespoň 1 mol na 1 mol sloučeniny obecného vzorce V. Alkohol se s výhodou používá v přebytku, aby sloužil také jako rozpouštědlo. Je také možno přidat aprotické rozpouštědlo, které se neúčastní reakce, jako je diethylether, tetrahydrofuran, DMF nebo 1,2-dimethoxyethan. Reakce probíhá hladce při teplotě v rozmezí -20 až 100 °C. Pro zjednodušení postupu se reakce s výhodou provádí při teplotě místnosti až 60 °C.

Alternativně se tento stupeň může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce V s alkoxidem alkalického kovu obecného vzorce R^3OM v aprotickém rozpouštědle, jako v diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo 1,2-dimethoxyethanu, za vzniku epoxysloučeniny obecného vzorce VII, která potom reaguje s alkoholem obecného vzorce R^4OH v přítomnosti katalytického množství alkoxidu alkalického kovu obecného vzorce R^4OM , přičemž se získá acetal alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI (viz příklady 8 a 9). Podle tohoto postupu se může vyrobit sloučenina obecného vzorce VI, v němž se R^3 liší od R^4 .

Reakce sloučeniny obecného vzorce V s alkoxidem alkalického kovu obecného vzorce R^3OM se může obvykle provádět při teplotě v rozmezí asi 0 až 60 °C za použití 1 až 3 mol alkoxidu alkalického kovu na 1 mol sloučeniny obecného vzorce V. Reakce sloučeniny obecného vzorce VII s alkoholem obecného vzorce R^4OH se může obvykle provádět při teplotě v rozmezí asi 0 až 100 °C za použití alespoň 1 molu alkoholu na 1 mol sloučeniny obecného vzorce VII. Alkohol se s výhodou používá v přebytku, aby sloužil také jako rozpouštědlo.

Podle ještě další alternativy tohoto stupně se nechá reagovat alfa-halogenketon obecného vzorce V v přítomnosti dvojmocného alkoholu, jako ethylenglykolu, propylenglykolu nebo 1,3-propandiolu, s monosolí tohoto alkoholu a alkalického kovu za vzniku acetalu alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI. Tento postup poskytne produkt odpovídající obecnému vzorci VI, ve kterém R^3 a R^4 společně tvoří alkylenovou skupinu C_{2-12} , jako ethylen, propylen nebo trimethylen (viz příklad 55).

Reakce se obvykle může provádět při teplotě 0 až 100 °C za použití alespoň 1 molu, s výhodou 1,5 až 3 molu, monosoli dvojmocného alkoholu s alkalickým kovem v přítomnosti alespoň 0,5 molu, s výhodou 2 až 10 molů, dvojmocného alkoholu. Do reakčního prostředí se může přidávat aprotické rozpouštědlo neúčastnící se reakce, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan.

Ve shora uvedeném stupni získané sloučeniny obecného vzorce VI, kde Ar má jiný význam než je fenylová nebo 4-chlorfenylová skupina a také sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde R^1 má jiný význam než atom vodíku, jsou nové látky, dosud nepopsané v literatuře.

Typické příklady takových sloučenin obecného vzorce VI jsou uvedeny dále dodatkem ke sloučeninám popsaným v příkladech: např. sloučenina obecného vzorce VI, ve kterém Ar je 2-fluor-4-bifenylyl, R^1 je methyl, Ar je 2-acetylamino-4-bifenylyl, R^1 je methyl, Ar je 4-chlorfenyl, R^1 je isopropyl.

Stupeň VI $\rightarrow$ II

Tento stupeň zahrnuje účinek O-sulfonylačního činidla obecného vzorce $R^5 - SO_2 - Hal$ nebo obecného vzorce $(R^5SO_2)_2O$ na acetal alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI, získaný ve shora uvedeném stupni, za vzniku sloučeniny obecného vzorce II.

Příklady O-sulfonylačního činidla jsou sulfonylhalogenidy substituované aromatickou

skupinou, jako je benzensulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid, p-brombensulfonylchlorid, p-nitrobensulfonylchlorid a naftalensulfonylchlorid, dále alkansulfonylhalogdnidy nebo anhydridy alkansulfonových kyselin, jako je methansulfonylchlorid, butasulfonylchlorid, anhydrid methansulfonové kyseliny, anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny, trifluormethansulfonylchlorid a L- a D-10-kamforsulfonylchlorid.

Reakce se účelně provádí za neutrálních až bazických podmínek a z tohoto hlediska se reakce s výhodou provádí v přítomnosti alespoň 1 molu terciárního aminu, jako triethylaminu, pyridinu nebo 4-dimethylaminopyridinu, na 1 mol sloučeniny obecného vzorce VI. Tímto způsobem se reakce může provádět při relativně nízké teplotě v rozmezí asi 0 °C až do teploty místnosti. Přitom je také možno přidávat aprotické rozpouštědlo neúčastnící se reakce, jako je methylenchlorid nebo diethylether.

Jak je výše popsáno, sloučenina obecného vzorce II připravovaná způsobem podle vynálezu, se může vyrobit ve 2 stupních z alfa-halogenketonu obecného vzorce V. Tato sloučenina se také může vyrobit jinými metodami. K takovým metodám patří oxidace 1-acetoxy-1-alkenu substituovaného v poloze 1 aromatickou skupinou, obecného vzorce XI



kde Ar, R¹, R³ mají výše uvedený význam, za vzniku epoxysloučeniny obecného vzorce VII, výroba acetalu alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI z epoxysloučeniny uvedené výše a další provedení stupně VI→II, přičemž tento postup zahrnuje acetalizaci odpovídajícího alfa-sulfonyloxyketonu na sloučeninu obecného vzorce II, a metoda spočívající v redukci acetalu alfa-oxoketonu obecného vzorce XII



kde Ar, R¹, R³ a R⁴ mají výše uvedený význam, za vzniku acetalu alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI a jeho zpracování ve stupni VI→II.

Acetal alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II se může vyrábět také různými snadnými metodami v menším počtu stupňů.

Dále uvedené příklady provedení podrobně ilustrují vynález.

P ř í k l a d 1

19,0 g p-isobutylpropiofenonu se rozpustí ve směsi 15 ml bezvodého diethyletheru a 5 ml bezvodého dioxanu a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přikape během 25 min 17,6 g bromu a směs se míchá 2,5 hodiny. Potom se přidá 50 ml vody a směs se 3 x extrahuje 20 ml diethyletheru. Extrakt se promyje 4 x 50 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 30 ml horkého methanolu a ochladí na teplotu -40 °C. Sraženina se odfiltruje a promyje studeným methanolem. Získá se 21,88 g alfa-brom-p-isobutylpropiofenonu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 81 %.

Teplota tání: 63 až 66 °C.

IČ (KBr): 2 950, 1 680, 1 608, 1 419, 1 260, 1 250, 1 167, 955, 862 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): delta 0,91 (6H, d, J = 7 Hz), 1,87 (3H, d, J = 7 Hz), 1,8 až 2,2 (1H, m), 2,52 (2H, d, J = 7 Hz), 5,25 (1H, q, J = 7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz).

Analýza pro C₁₃H₁₇OBr

vypočteno: 58,00 % C, 6,37 % H, 29,69 % Br,
nalezeno: 57,80 % C, 6,27 % H, 29,42 % Br.

P ř í k l a d 2

Ve 20 ml bezvodého methanolu se rozpustí 1,134 g methoxidu sodného a roztok se míchá při teplotě místnosti v atmosféře argonu. K roztoku se přikape během 30 minut při teplotě místnosti 20 ml roztoku 2,692 g alfa-brom-p-isobutylpropiofenonu v bezvodém methanolu. Potom se do reakční směsi přidá 50 ml vody a směs se 3 x extrahuje 20 ml diethyletheru. Extrakt se promyje 20 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a uhličitanem draselným a odpaří se za sníženého tlaku v přítomnosti malého množství uhličitanu draselného. Získá se 2,370 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-isobutylpropiofenonu ve formě bezbarvé olejovité látky. Výtěžek je 94 %. Pro elementární analýzu se produkt čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid).

IČ (čisté): 3 500, 2 950, 1 460, 1 100, 1 050, 980, 850, 800, 740 cm^{-1} ,

NMR (CDCl_3): delta 0,91 (6H, d, J = 7 Hz), 0,96 (3H, d, J = 7 Hz), 1,6 až 2,1 (1H, m), 2,43 (2H, d, J = 7 Hz), 2,57 (1H, široký s), 3,20 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,06 (1H, q, J = 7 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz).

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$:

vypočteno: 71,39 % C, 9,59 % H,
nalezeno: 71,39 % C, 9,48 % H.

P ř í k l a d 3

V 10 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 9,81 g p-toluensulfonylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se během 10 minut přikape 10 ml roztoku 6,65 g dimethylacetalu alfa-hydroxypropiofenonu v bezvodém pyridinu a směs se míchá 48 hodin. Reakční směs se vylije na 200 ml vody s ledem a míchá se 2 hodiny. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a suší se za sníženého tlaku hydroxidem draselným. Získá se 10,91 g dimethylacetalu alfa-(p-toluensulfonyloxy)propiofenonu jako bezbarvé krystaly. Výtěžek je 92 %.

Teplota tání: 62 až 63 $^{\circ}\text{C}$ (z ligroinu).

IČ (KBr): 1 360, 1 190, 1 175, 1 090, 1 060, 1 040, 910, 710 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,07 (3H, d, J = 6 Hz), 2,73 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,95 (1H, q, J = 6 Hz), 7,33 (7H, m), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz).

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno: 61,70 % C, 6,33 % H, 9,15 % S,
nalezeno: 61,72 % C, 6,26 % H, 9,19 % S.

P ř í k l a d 4

Za chlazení ledem se míchá 26,84 g isobutylbenzenu a 29,34 g chloridu hlinitého ve 20 ml sirouhlíku. Ke směsi se během 30 minut přikape 40,63 g alfa-chlorpropionylchloridu a směs se míchá za chlazení ledem 1,5 hodiny a potom dalších 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije na 200 ml vody s ledem a přidá se 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se 4 x extrahuje 100 ml diethyletheru. Extrakt se promyje 100 ml vody a potom 4 x 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlitanu sodného, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí ve 40 ml methanolu

za zvýšené teploty, zpracuje se s aktivním uhlím a ochladí se na teplotu -40°C . Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí studeným methanolem, čímž se získá 17,83 g alfa-chlor-p-isobutylpropiofenonu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 51 až 53°C . Výtěžek je 40 %.

IR (KBr): 2 950, 1 690, 1 608, 1 419, 1 357, 1 266, 1 180, 956, 861 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,91 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,71 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,5 až 2,2 (1H, m), 2,52 (2H, d, $J = 7$ Hz), 5,20 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 9$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{OCl}$:

vypočteno: 69,47 % C, 7,63 % H, 15,78 % Cl,
nalezeno: 69,56 % C, 7,44 % H, 15,76 % Cl.

P ř í k l a d 5

V 10 ml bezvodého methanolu se rozpustí 0,979 g methoxidu sodného a roztok se míchá při teplotě místnosti v atmosféře argonu. Během 20 minut se k roztoku přikape 10 ml roztoku 2,036 g alfa-chlor-isobutylpropiofenonu v bezvodém methanolu a směs se dále míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Po obvyklém zpracování popsaném v příkladě 4 se získá 2,158 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-isobutylpropiofenonu ve formě světle žlutého oleje. Výtěžek je 95 %.

P ř í k l a d 6

Podobným postupem jako v příkladě 3 se vyrobí z dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-isobutylpropiofenonu dimethylacetal-alfa-(p-toluensulfonyloxy)-p-isobutylpropiofenonu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 89 %.

Teplota tání: 64 až 65°C (z hexanu).

IR (KBr): 2 960, 1 360, 1 185, 1 090, 1 050, 930, 915, 780 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,88 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,09 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,5 až 2,1 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,42 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,07 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,93 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,9 až 7,4 (6H, m), 7,72 (2H, d, $J = 9$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno: 64,99 % C, 7,44 % H, 7,89 % S,
nalezeno: 64,78 % C, 7,26 % H, 7,93 % S.

P ř í k l a d 7

V 5 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 2,94 g methansulfonylchloridu a roztok se míchá za chlazení ledem. Během 15 minut se k roztoku přikape 10 ml roztoku 3,23 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-isobutylpropiofenonu v bezvodém pyridinu. Směs se míchá za chlazení ledem 1 hodinu a potom při teplotě místnosti 30 minut. Ke směsi se přidá 30 ml vody a míchá se 1 hodinu. Směs se 3 x extrahuje 10 ml methylenchloridu, extrakt se 3 x promyje 10 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se v přítomnosti malého množství bezvodého uhlíčitanu draselného. Olejovitý odparek se čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid): Jako bezbarvý olej se získá 3,347 g dimethylacetatu alfa-(methansulfonyloxy)-p-isobutylpropiofenonu. Výtěžek je 79 %.

IČ (čistý): 2 960, 1 350, 1 175, 1 095, 1 065, 1 040, 915 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,88 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,16 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,6 až 2,1 (1H, m), 2,44 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,06 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,26 (3H, s), 4,95 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno: 58,16 % C, 7,93 % H, 9,69 % S,

nalezeno: 58,06 % C, 7,80 % H, 9,60 % S.

P ř í k l a d 8

V 10 ml bezvodého diethyletheru se suspenduje 9,20 g methoxidu sodného a v atmosféře argonu se roztok míchá za chlazení ledem. Během 40 minut se k roztoku přikape 80 ml roztoku 15,0 g alfa-brom-p-methoxypropiofenonu v bezvodém diethyletheru. Po ukončení přidávání se nerozpustná látka odfiltruje v proudu argonu. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a jako světle červený olej se získá 7,88 g 1-(4-methoxyfenyl)-1-methoxy-1,2-epoxypropanu. Výtěžek je 68 %.

NMR (CDCl_3): delta 1,00 (3H, d, $J = 6$ Hz), 3,23 (3H, s), 3,52 (1H, q, $J = 6$ Hz), 3,82 (3H, s), 6,92 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 7$ Hz).

P ř í k l a d 9

Ve 30 ml bezvodého methanolu se při teplotě místnosti 15 hodin míchá 7,88 g 1-(4-methoxyfenyl)-1-methoxy-1,2-epoxypropanu a 200 mg methoxidu sodného. K reakčnímu roztoku se přidá 50 ml vody a směs se 3 x extrahuje 20 ml diethyletheru. Extrakt se suší bezvodým síranem hořečnatým a bezvodým uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku v přítomnosti malého množství bezvodého uhličitanu draselného. Jako bezbarvý olej se získá 8,26 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-methoxypropiofenonu. Pro elementární analýzu se tento produkt čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid). Výtěžek je 61 %.

IČ (čistý): 3 520, 1 050 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,94 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,35 (1H, d, $J = 4$ Hz), 3,20 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,05 (1H, dq, $J = 7$ Hz), 6,18 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 9$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$:

vypočteno: 63,70 % C, 8,02 % H,

nalezeno: 63,98 % C, 8,08 % H.

P ř í k l a d 10

V 5 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 2,67 g p-toluensulfonylchloridu a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se během 10 minut přikape 5 ml roztoku 1,58 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-methoxypropiofenonu v bezvodém pyridinu a směs se míchá 72 hodin. Ke směsi se přidá asi 20 g vody s ledem a 3 x se extrahuje 20 ml diethyletheru. Extrakty se promyjí 20 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku v přítomnosti malého množství bezvodého uhličitanu draselného. Jako světle žlutý olej se získá 12,12 g dimethylacetalu alfa-(p-toluensulfonyloxy)-p-methoxypropiofenonu. Výtěžek je 80 %.

IČ (čistý): 1 600, 1 510, 1 350, 1 245, 1 170, 1 090, 1 055, 1 035, 905 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,07 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,92 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,7 až 7,0 (2H, m), 7,1 až 7,4 (4H, m), 7,73 (2H, d, $J = 8$ Hz).

P ř í k l a d 11

Podobným postupem jako v příkladě 1 se z p-(terc.butyl)isovalerofenonu vyrobí alfa-brom-p-(terc.butyl)isovalerofenon jako bezbarvá kapalina. Výtěžek je 72 %.

Teplota varu: 128 až 140 $^{\circ}\text{C}/133$ Pa.

IČ (čistý): 2 960, 1 680, 1 600 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,00 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,35 (9H, s), 2,2 až 2,7 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 10$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 10$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}$:

vypočteno: 60,61 % C, 7,12 % H, 26,89 % Br,

nalezeno: 60,71 % C, 7,11 % H, 26,58 % Br.

P ř í k l a d 12

Ve 20 ml bezvodého methanolu se rozpustí 1,62 g methoxidu sodného a roztok se míchá při teplotě místnosti v atmosféře argonu. K výslednému roztoku se přidá 20 ml roztoku 2,64 g alfa-brom-p-(terc.butyl)isovalerofenonu v bezvodém methanolu během 15 minut a směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin.

Obvyklým zpracováním, jak je popsáno v příkladě 2 se získá 2,44 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-(terc.butyl)isovalerofenonu ve formě světle žlutého oleje. Výtěžek je 98 %.

IČ (čistý): 2 950, 1 110, 1 040 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,70 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,32 (9H, s), 1,0 až 1,6 (1H, m), 2,45 (1H, široký s), 3,22 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,67 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,33 (4H, s).

P ř í k l a d 13

V 5 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 1,90 g methansulfonylchloridu a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se během 10 minut přikape 5 ml roztoku 2,34 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-(terc.butyl)isovalerofenonu v bezvodém pyridinu a směs se míchá při této teplotě dalších 24 hodin. Obvyklým zpracováním a oddělením produktu, jak je popsáno v příkladě 7, se získá 1,63 g dimethylacetalu alfa-(methansulfonyloxy)-p-(terc.butyl)isovalerofenonu, který tvoří bezbarvý olej (stáním při teplotě místnosti tato sloučenina krystalizuje). Výtěžek je 55 %.

Teplota tání: 80 až 86 $^{\circ}\text{C}$.

IČ (čistý): 2 960, 1 357, 1 176, 1 060, 955 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,70 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,32 (9H, s), 1,4 až 1,9 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,26 (3H, s), 4,76 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,37 (4H, s).

Analýza pro $C_{18}H_{30}O_5S$:

vypočteno: 60,30 % C, 8,44 % H, 8,95 % S,
nalezeno: 60,07 % C, 8,33 % H, 9,07 % S.

P ř í k l a d 14

Ke směsi 7,12 g alfa-acetoxycetofenonu, 7,44 g ethylenglykolu a 0,200 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové se přidá 100 ml benzenu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem k varu. Vznikající voda se odstraňuje Dean-Starkovým nástavcem připevněným k reakční nádobě. Po 21 hodinách varu pod zpětným chladičem se přidají 4,00 g ethylenglykolu. Směs se dále vaří pod zpětným chladičem 6 hodin. Vznikající voda se oddestiluje. Po ochlazení se ke směsi postupně přidá 30 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml vody a směs se 2 x extrahuje 30 ml diethyletheru. Extrakty se promyjí 10 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 7,874 g odparku, který podle NMR a chromatografie plyn-kapalina sestává ze směsi ethylenacetátu alfa-hydroxyacetofenonu a ethylenacetalu alfa-acetoxycetofenonu. Směs se rozpustí ve 20 ml methanolu a přidá se 0,300 g uhlíčitanu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny, přidá se 200 ml vody a bezbarvá krystalická sraženina se filtruje a suší přes noc za sníženého tlaku hydroxidem draselným. Získá se 4,79 g ethylenacetalu alfa-hydroxyacetofenonu. Výtěžek je 67 %.

NMR ($CDCl_3$): delta 2,10 (1H, široký s), 3,70 (2H, široký s), 3,7 až 4,0 (2H, m), 4,0 až 4,2 (2H, m), 7,2 až 7,6 (5H, m).

P ř í k l a d 15

K 0,900 g ethylenacetalu alfa-hydroxyacetofenonu se přidá 5 ml pyridinu a směs se míchá za chlazení ledem. Ke směsi se přidá 1,08 g p-toluensulfonylchloridu, míchá se 2 hodiny za chlazení ledem a potom 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí ledem, přidá se 10 ml vody a směs se míchá dále 1 hodinu a 3 x extrahuje 20 ml diethyletheru. Extrakty se 2 x promyjí 10 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 1,584 g krystalického odparku, který se promyje malým množstvím hexanu, čímž se získá 1,330 g ethylenacetalu alfa-(p-toluensulfonyloxy)acetofenonu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 80 %.

NMR ($CDCl_3$): delta 2,40 (3H, s), 3,7 až 3,9 (2H, m), 3,9 až 4,1 (2H, m), 4,11 (2H, s), 7,1 až 7,5 (5H, m), 7,55 (2H, d, $J = 8$ Hz).

P ř í k l a d 16

Podobným pracovním postupem jako v příkladě 15 se z ethylenacetalu alfa-hydroxyacetofenonu získá ethylenacetal alfa-(p-brombensulfonyloxy)acetofenonu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 86 %.

NMR ($CDCl_3$): delta 3,7 až 3,9 (2H, m), 3,9 až 4,1 (2H, m), 4,16 (2H, s), 7,2 až 7,5 (5H, m), 7,63 (4H, s).

P ř í k l a d 17

V 10 ml bezvodého methanolu se rozpustí 0,46 g kovového sodíku a roztok se míchá při teplotě místnosti. Během 10 minut se k roztoku přikape 10 ml roztoku 2,19 g 1-(2-thienyl)-2-brom-1-oxopropanu v bezvodém methanolu a směs se míchá dále 3,5 hodiny při teplotě místnosti. Obvyklým zpracováním jako v příkladu 2 se získá 1,900 g dimethylacetalu 1-(2-thienyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 94 %.

IČ (čistý): 3 450, 1 110, 1 055, 980, 855, 710 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,05 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,54 (1H, široký s), 3,26 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,16 (1H, široký q, $J = 7$ Hz), 6,9 až 7,2 (2H, m), 7,2 až 7,4 (1H, m).

P ř í k l a d 18

V 5 ml pyridinu se rozpustí 0,606 g dimethylacetalu 1-(2-thienyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu a roztok se míchá za chlazení ledem. K roztoku se přidá během 1 minuty 0,30 ml methansulfonylchloridu a směs se míchá 5 minut za chlazení ledem a potom 5 hodin při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 30 ml vody a míchá se 30 minut při teplotě místnosti. Potom se 3 x extrahuje diethyletherem. Extrakty se 2 x promyjí 10 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a bezvodým uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid). Získá se 0,788 g dimethylacetalu 1-(2-thienyl)-2-(methansulfonyloxy)-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 94 %.

IČ (čistý): 1 360, 1 180, 1 120, 1 055, 990, 975, 930, 905, 855, 810, 715, 540, 525 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz), 3,09 (3H, s), 3,27 (6H, s), 5,02 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,9 až 7,1 (2H, m), 7,2 až 7,4 (1H, m).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$:

vypočteno: 42,84 % C, 5,75 % H, 22,87 % S,

nalezeno: 42,64 % C, 5,64 % H, 22,90 % S.

P ř í k l a d 19

V 10 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 2,01 g benzensulfonylchloridu a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se během 15 minut přikape 10 ml roztoku 1,93 g dimethylacetalu alfa-hydroxy-p-isobutylpropiofenonu v bezvodém pyridinu a směs se míchá 72 hodin. Podobným zpracováním jako v příkladě 3 se ve formě bezbarvých krystalů získá 2,62 g dimethylacetalu alfa-(bensulfonyloxy)-p-isobutylpropiofenonu. Výtěžek je 88 %.

Teplota tání: 79 až 82 °C.

IČ (KBr): 2 950, 1 362, 1 195, 1 097, 1 043, 990, 921, 813, 594 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,86 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,08 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,6 až 2,1 (1H, m), 2,41 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,02 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,94 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,36 až 7,70 (3H, m), 7,84 až 8,02 (2H, m).

P ř í k l a d 20

V 10 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 1,91 g p-toluensulfonylchloridu a roztok se míchá při teplotě místnosti. Během 10 minut se k roztoku přikape 10 ml roztoku 1,13 g diethylacetalu alfa-hydroxypropiofenonu v bezvodém pyridinu a směs se míchá 72 hodin. Obvyklým zpracováním a čištěním sloupcovou chromatografií se získá 1,16 g diethylacetalu alfa-(p-toluensulfonyloxy)-propiofenonu jako bezbarvého oleje. Výtěžek je 85 %.

IČ (čistý): 2 980, 1 360, 1 192, 1 178, 1 087, 1 055, 1 042, 920 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,8 až 1,3 (9H, m), 2,38 (3H, s), 3,1 až 3,6 (4H, m), 4,89 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,1 až 7,5 (7H, m), 7,80 (2H, d, $J = 9$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno: 63,46 % C, 6,93 % H, 8,47 % S,
nalezeno: 63,54 % C, 6,90 % H, 8,35 % S.

P ř í k l a d 21

Podobným postupem jako v příkladu 17 se z 1-(4-methoxyfenyl)-2-brom-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-methoxyfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě světle žlutého oleje. Bez dalšího čištění se surového produktu použije při reakci v příkladě 22.

P ř í k l a d 22

Podobným postupem jako v příkladu 7 se z dimethylacetalu 1-(4-methoxyfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu (získaného v příkladě 21) vyrobí dimethylacetal 1-(4-methoxyfenyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě světle žlutého oleje. Výtěžek je 80,1 % (počítáno na 1-(4-methoxyfenyl)-2-brom-1-oxopropan).

IČ (čistý): 2 935, 1 615, 1 517, 1 358, 1 257, 1 176, 1 100, 1 065, 145, 915 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,18 (3H, d, $J = 6$ Hz), 3,09 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,97 (1H, q, $J = 6$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 23

Podobným způsobem jako v příkladě 20 se z dimethylacetalu 1-(2-thienyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(2-thienyl)-2-(p-toluensulfonyloxy)-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 64 %.

IČ (čistý): 1 360, 1 190, 1 180, 1 060, 985, 925, 905, 820, 790, 710, 665, 565 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,98 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 3$ Hz), 7,2 až 7,4 (3H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8$ Hz).

P ř í k l a d 24

Podobným způsobem jako v příkladě 20 se z dimethylacetalu 1-(2-thienyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu a benzensulfonylchloridu vyrobí dimethylacetal 1-(2-thienyl)-2-benzensulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 83 %.

IČ (čistý): 1 360, 1 190, 1 060, 980, 925, 900, 590, 555 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,20 (3H, d, $J = 7$ Hz), 3,08 (3H, s), 3,14 (3H, s), 5,01 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,8 až 7,1 (2H, m), 7,2 až 7,4 (1H, m), 7,4 až 7,7 (3H, m), 7,9 až 8,1 (2H, m).

P ř í k l a d 25

V 30 ml bezvodého ethanolu se rozpustí 1,30 g (56,5 mmol) kovového sodíku a směs se míchá při teplotě místnosti. Během 15 minut se k roztoku přikape 20 ml roztoku 5,33 g (0,025 mol) alfa-brompropiofenonu v bezvodém ethanolu a směs se míchá dále 40 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá 100 ml vody a směs se 2 x extrahuje 60 ml diethyletheru. Extrakty se promyjí vodou, suší bezvodým síranem hořečnatým a bezvodým uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 30 ml bezvodého ethanolu obsahujícího katalytické množství kovového sodíku v něm rozpuštěného a roztok se míchá 2 dny při teplotě místnosti. Obvyklým zpracováním jako v příkladě 2 se získá 4,497 g diethylacetalu 1-fenyl-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 80,2 %.

IR (čistý): 2 960, 1 452, 1 120, 1 092, 1 057, 1 040, 772, 709 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,94 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,05 až 1,40 (6H, m), 2,61 (1H, široký s), 3,22 až 3,83 (4H, m), 4,05 (1H, q, $J = 6$ Hz), 7,1 až 7,7 (5H, m).

P ř í k l a d 26

Ve 20 ml sirouhlíku se při teplotě místnosti míchá 3,33 g acetanilidu a 4,0 ml (5,2 g) alfa-chlorpropionylchloridu. Potom se k roztoku přidá v průběhu 2 minut 7,0 g chloridu hlinitého ve formě jemného prášku. Směs se míchá při teplotě místnosti 25 minut a vaří pod zpětným chladičem za míchání 50 minut. Po ochlazení se reakční směs rozdělí do 2 vrstev. Horní vrstva se odstraní dekantací a spodní vrstva černě zbarvená a dehtovitá se vylije na směs vody s ledem. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Rekrystalizací z ethanolu se získá 1,860 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlor-1-oxopropanu ve formě bezbarvých krystalů. Horní vrstva reakční směsi, filtrát vzniklý při shromažďování krystalů a matečné louhy z rekrystalizace se spojí a 3x extrahuje 50 ml methylenchloridu. Extrakty se promyjí 50 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Rekrystalizací odparku z ethanolu se získá 1,434 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlor-1-oxopropanu. Matečné louhy se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methylenchlorid a ether). Rekrystalizací z methanolu se dále získá 0,868 g produktu uvedeného výše. Celkové množství produktu je tedy 4,162 g a celkový výtěžek je 75 %. Látka tvoří bezbarvé krystaly.

Teplota tání: 123 až 125 $^{\circ}\text{C}$ (z ethanolu).

IR (KBr): 1 690, 1 675, 1 595, 1 540, 1 415, 1 320, 1 360, 1 180, 965, 860, 665 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,70 (3H, d, $J = 7$ Hz) 2,18 (3H, s), 5,18 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,8 až 8,1 (1H, široký s).

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$:

vypočteno: 58,54 % C, 5,36 % H, 15,71 % Cl, 6,21 % N,
nalezeno: 58,59 % C, 5,40 % H, 15,63 % Cl, 6,23 % N.

P ř í k l a d 27

Podobným postupem jako v příkladě 17 se z 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlor-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-acetylaminofenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu jako látka sklovitého vzhledu. Surového produktu se použije bez čištění při reakci v příkladu 28.

NMR (CDCl_3): delta 0,95 (3H, d, $J = 7$ Hz) 2,14 (3H, s), 2,94 (1H, široký s), 3,21 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,93 (1H, široký s).

P ř í k l a d 28

Veškerý dimethylacetal 1-(4-acetylaminofenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu získaný v příkladě 27 se rozpustí v 5 ml pyridinu a přidá se 0,60 ml (0,89 g) methansulfonylchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin, reakční směs se ochladí ledem a přidá se 30 ml vody. Teplota se nechá vyrovnat opět na teplotu místnosti, směs se míchá 10 minut a potom se 4 x extrahuje 20 ml ethylacetátu. Extrakty se suší postupným přidáváním bezvodého síranu sodného a bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid a diethylether) a získá se 1,537 g dimethylacetalu 1-(4-acetylaminofenyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvé sklovité substance. Výtěžek je 93 % (počítáno na 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlor-1-oxopropanu).

IČ (KBr): 1 675, 1 610, 1 540, 1 350, 1 175, 915, 525 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,14 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,52 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,94 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,52 (1H, široký s).

P ř í k l a d 29

Stejným způsobem jako v příkladě 17 se z 1-(4-fluorfenyl)-2-brom-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-fluorfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu, který tvoří světle žlutý olej. Bez čištění se tohoto produktu použije k reakcím z příkladů 25 a 31.

IČ (čistý): 2 975, 2 937, 1 610, 1 512, 1 230, 1 159, 1 105, 1 053, 982, 839 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,93 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,53 (1H, široký s), 3,23 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,08 (1H, široký q, $J = 6$ Hz), 6,83 až 7,18 (2H, m), 7,32 až 7,60 (2H, m).

P ř í k l a d 30

Stejným způsobem jako v příkladě 7 se z dimethylacetalu 1-(4-fluorfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu (získaného v příkladě 29) vyrobí dimethylacetal 1-(4-fluorfenyl)-2-methan-sulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 82,3 % (počítáno na 1-(4-fluorfenyl)-2-brom-1-oxopropanu).

IČ (čistý): 2 940, 1 610, 1 512, 1 359, 1 228, 1 180, 1 160, 1 098, 1 067, 1 045, 972, 918 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,15 (3H, d, $J = 6$ Hz), 3,06 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,96 (1H, q, $J = 6$ Hz), 6,88 až 7,16 (2H, m), 7,32 až 7,58 (2H, m).

P ř í k l a d 31

Stejným způsobem jako v příkladě 20 se z dimethylacetalu 1-(4-fluorfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu (získaného v příkladě 29) vyrobí dimethylacetal 1-(4-fluorfenyl)-2-(p-toluen-sulfonyloxy)-1-oxopropanu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 96 až 99 °C. Výtěžek je 76,2 % (počítáno na 1-(4-fluorfenyl)-2-brom-1-oxopropanu).

Teplota tání: 101 °C (z methanolu).

IČ (KBr): 2 948, 1 605, 1 510, 1 360, 1 346, 1 192, 1 181, 1 090, 1 053, 932, 918, 820, 786, 670, 561 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,05 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,93 (1H, q, $J = 6$ Hz), 6,82 až 7,08 (2H, m), 7,16 až 7,46 (4H, m), 7,73 (2H, d, $J = 8$ Hz).

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_3\text{S}$:

vypočteno: 58,68 % C, 5,75 % H,

nalezeno: 58,98 % C, 5,96 % H.

P ř í k l a d 32

V 60 ml bezvodého dioxanu se rozpustí 8,57 g 1-(6-methoxy-2-naftyl)-1-oxopropanu (USA patent č. 2 683 738) a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přidá 13,57 g perbromidu pyridiniumhydrobromidu a potom se míchá další hodinu. Ke směsi se přidá 200 ml

3% vodného roztoku hydrogensířičitanu sodného a po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se vysrážené krystaly odfiltrují, promyjí vodou a suší za sníženého tlaku hydroxidem draselným. Získá se 11,66 g 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-brom-1-oxopropanu ve formě světle žlutých krystalů a teplotou tání 73 až 75 °C. Výtěžek je 99 %.

Teplota tání: 68 až 69 °C (z benzenu).

NMR (CDCl_3): delta 1,90 (3H, d, $J = 7$ Hz), 3,85 (3H, s), 5,36 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,9 až 7,3 (2H, m), 7,5 až 8,1 (3H, m), 8,38 (1H, široký s).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$:

vypočteno: 57,35 % C, 4,47 % H, 27,26 % Br,

nalezeno: 57,27 % C, 4,66 % H, 27,23 % Br.

P ř í k l a d 33

Podobným postupem jako v příkladě 2 se z 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-brom-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 100 %. Produkt krystaluje po vyčištění sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid) a po stání při teplotě místnosti. Látka tvoří bezbarvé krystaly.

Teplota tání: 56 až 59 °C.

IČ (KBr): 3 500, 1 637, 1 610, 1 488, 1 276, 1 215, 1 175, 1 118, 1 106, 1 040, 859 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,97 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,48 (1H, široký s), 3,20 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,14 (1H, q, $J = 7$ Hz) 7,00 až 7,24 (2H, m), 7,40 až 7,98 (4H, m).

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$:

vypočteno: 69,54 % C, 7,30 % H,

nalezeno: 69,25 % C, 7,28 % H.

P ř í k l a d 34

Podobným postupem jako v příkladu 7 se z dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 84 %.

IČ (čistý): 1 640, 1 615, 1 492, 1 360, 1 280, 1 182, 901, 820 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz), 3,09 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,05 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,04 až 7,24 (2H, m), 7,42 až 7,94 (4H, m).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno: 57,61 % C, 6,26 % H, 9,05 % S,

nalezeno: 57,21 % C, 6,02 % H, 8,85 % S.

P ř í k l a d 35

Ve 40 ml bezvodého methanolu se rozpustí 350 mg kovového sodíku a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přidá 2,93 g 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-brom-1-oxopropanu a potom se míchá 24 hodin. Směs se smíchá s 50 ml vody a potom se 4 x extrahuje vždy 15 ml methylenchloridu. Extrakt se suší bezvodým síranem hořečnatým a bezvodým uhličitanem draselným

a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 2,845 g surového produktu - dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu; 1,11 g surového produktu se rozpustí ve 3 ml bezvodého pyridinu a potom se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přidá 993 mg D-10-kamforsulfonylchloridu a směs se míchá po dobu 40 minut. Ke směsi se přidá 20 ml vody a potom se 3 x extrahuje 10 ml methylenchloridu. Extrakt se suší postupným přidáváním bezvodého síranu hořečnatého a bezvodého uhličitanu draselného a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbývající olej se čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid) a získá se 1,467 g dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-(D-10-kamforsulfonyloxy)-1-oxopropanu ve formě sklu podobné bezbarvé substance. Výtěžek je 76,8 % (počítáno na 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-brom-1-oxopropan). Produkt tvoří směs dvou diastereomerů v poměru 1:1, jak bylo zjištěno vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií a podle NMR spektra.

Ve 4 ml methanolu se rozpustí 1,067 g takto získaného produktu a roztok se nechá stát 2 dny při teplotě 2 až 4 °C. Získá se 355 mg bezbarvých krystalů s teplotou tání 90 až 95 °C. Krystaly se dále rekrystalizují z methanolu a získá se 220 mg jednoho z diastereomerů ve formě čistého produktu.

Teplota tání: 102 až 105 °C.

$(\alpha)_D^{25} = +32,5^\circ$ (c = 1, chloroform).

IČ (KBr): 2 950, 1 753, 1 634, 1 611, 1 487, 1 354, 1 273, 1 219, 1 180, 1 166, 1 068, 1 042, 990, 919, 899, 862, 840 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,87 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 6 Hz), 1,3 až 2,7 (7H, m), 3,04 (1H, d, J = 15 Hz), 3,24 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 15 Hz), 5,15 (1H, q, J = 6 Hz), 7,04 až 7,26 (2H, m), 7,46 až 7,98 (4H, m).

Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{S}$:

vypočteno: 63,78 % C, 6,79 % H, 6,55 % S,

nalezeno: 63,66 % C, 7,06 % H, 6,57 % S.

Druhý diastereomer se oddělí ze směsi jako bezbarvý olej vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií (sloupec: Microporasil, velikost sloupce: 7,8 mm x 30 cm, vyvíjecí rozpouštědlo: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1).

$(\alpha)_D^{25} = +4,2^\circ$ (c = 0,143, chloroform).

IČ (KBr): 2 950, 1 750, 1 631, 1 608, 1 485, 1 352, 1 271, 1 216, 1 172, 1 062, 1 040, 985, 914, 895, 855, 810 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,91 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz), 1,3 až 2,7 (7H, m), 3,29 (1H, d, J = 15 Hz), 3,30 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 15 Hz), 3,96 (3H, s), 5,20 (1H, q, J = 6 Hz), 7,10 až 7,30 (2H, m), 7,50 až 8,02 (4H, m).

P ř í k l a d 36

Podobným způsobem jako v příkladě 17 se z 1-(4-chlorfenyl)-2-brom-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-chlorfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Bez dalšího čištění se tento produkt použije při reakci podle příkladu 37.

IČ (čistý): 3 450, 2 975, 2 930, 1 600, 1 492, 1 398, 1 108, 1 095, 1 052, 1 016, 980, 829, 743 cm^{-1} .

P ř í k l a d 37

Stejným způsobem jako v příkladu 20 se z dimethylacetalu 1-(4-chlorfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu získaného v příkladě 36 vyrobí dimethylacetal 1-(4-chlorfenyl)-2-(p-toluen-sulfonyloxy)-1-oxopropanu ve formě bílých krystalů s teplotou tání 76 až 77 °C. Výtěžek je 86 % (počítáno na 1-(4-chlorfenyl)-2-brom-1-oxopropan).

Teplota tání: 78 až 79 °C (z methanolu).

IČ (KBr): 2 945, 1 601, 1 493, 1 364, 1 347, 1 195, 1 188, 1 094, 1 057, 1 110, 936, 919, 822, 789, 669, 565 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,05 (3H, d, J = 6 Hz), 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,93 (1H, q, J = 6 Hz), 7,25 (4H, s), 7,27 (2H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz).

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{SO}_3\text{Cl}$:

vypočteno: 56,17 % C, 5,50 % H, 9,21 % Cl, 8,33 % S,

nalezeno: 56,22 % C, 5,48 % H, 9,13 % Cl, 8,32 % S.

P ř í k l a d 38

Stejným způsobem jako v příkladě 26 se z 2-fenyl-1-isoindolinu a alfa-chlorpropionylchloridu vyrobí 1-(4-)-1-oxo-2-isoindolinyl(fenyl)-2-chlor-1-oxopropan ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 89 %.

P ř í k l a d 39

Stejným způsobem jako v příkladě 17 se z 1-(4-)-2-oxo-2-isoindolinyl(fenyl)-2-chlor-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-)-1-oxo-2-isoindolinyl(fenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 130 až 135 °C. Výtěžek je 83 %.

IČ (KBr): 3 530, 1 680, 1 515, 1 385, 1 310, 1 120, 1 045, 740 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,96 (3H, d, J = 7 Hz), 2,36 (1H, široký s), 3,20 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, široký q, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 7,4 až 7,6 (5H, m), 7,8 až 8,0 (3H, m).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$:

vypočteno: 69,70 % C, 6,47 % H, 4,28 % N,

nalezeno: 69,63 % C, 6,49 % H, 4,21 % N.

P ř í k l a d 40

Stejným způsobem jako v příkladě 28 se z dimethylacetalu 1-(4-)-1-oxo-2-isoindolinyl(fenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu a methansulfonylchloridu vyrobí dimethylacetal 1-(4-)-1-oxo-2-isoindolinyl(fenyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 95 %.

IČ (KBr): 1 695, 1 520, 1 390, 1 350, 1 340, 1 175, 975, 910, 740 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,20 (3H, d, J = 7 Hz), 3,11 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,81 (2H, s), 5,00 (1H, q, J = 7 Hz), 7,4 až 7,6 (5H, m), 7,8 až 8,0 (3H, m).

P ř í k l a d 41

Stejným způsobem jako v příkladě 17 se z 1-(4-bifenylyl)-2-brom-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-bifenylyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 78,5 až 80 °C. Výtěžek je 95 %.

Teplota tání: 78,5 až 80 °C (z etheru a n-hexanu).

NMR (CDCl₃): delta 1,00 (3H, d, J = 7 Hz), 2,44 (1H, d, J = 3,1 Hz), 3,23 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,12 (1H, q, d, J = 7 Hz, 3,1 Hz), 7,2 až 7,7 a 7,55 (m a s, 9H).

IČ (KBr): 1 118, 1 102, 1 045, 1 007, 979, 838, 770, 735, 695 cm⁻¹.

Analýza pro C₁₇H₂₀O₃:

vypočteno: 74,97 % C, 7,40 % H,

nalezeno: 74,88 % C, 7,27 % H.

P ř í k l a d 42

Stejným způsobem jako v příkladě 7 se z dimethylacetalu 1-(4-bifenylyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-bifenylyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje.

IČ (čistý): 1 490, 1 357, 1 335, 1 177, 1 123, 1 100, 1 065, 1 045, 971, 916, 847, 811, 773, 753, 740, 702, 538, 527 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): delta 1,21 (3H, d, J = 7 Hz), 3,03 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,31 (3H, s), 5,01 (1H, q, J = 7 Hz) 7,1 až 7,7 (m), až 7,56 (s) celé 9H.

P ř í k l a d 43

Podobným postupem popsaným v příkladě 17 se z 2-brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu vyrobí 1,1-dimethoxy-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen. Bez čištění se tohoto produktu použije k reakci uvedené v příkladě 44.

IČ (čistý): 1 138, 1 080, 1 058, 767 cm⁻¹.

P ř í k l a d 44

Podobným způsobem jako v příkladě 7 se z 1,1-dimethoxy-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu získaného v příkladě 43 vyrobí 1,1-dimethoxy-2-methansulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen jako bezbarvé krystaly s teplotou tání 113 až 114,5 °C. Výtěžek je 46,5 % (počítáno na 2-brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen).

Teplota tání: 113 až 114,5 °C (z methylenchloridu, diethyletheru a n-hexanu).

IČ (KBr): 1 361, 1 340, 1 206, 1 175, 1 141, 1 033, 1 060, 1 050, 981, 959, 949, 917, 847, 781, 768, 625, 546, 530, 510 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): delta 2,37 (2H, m), 2,9 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,43 (3H, s), 5,27 (1H, t, J = 3 Hz), 7,17 (3H, m), 7,63 (1H, m).

Analýza pro C₁₃H₁₈O₅S:

vypočteno: 54,53 % C, 6,34 % H, 11,20 % S,

nalezeno: 54,73 % C, 6,36 % H, 11,10 % S.

P ř í k l a d 45

Podobným způsobem jako v příkladě 32 se z 1-(4-difluormethoxyfenyl)-1-oxopropanu vyrobí 2-brom-1-(4-difluormethoxyfenyl)-1-oxopropan jako bezbarvý olej.

NMR (CDCl_3): delta 1,92 (3H, d, $J = 7$ Hz), 5,23 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,58 (1H, t, $J = 72$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 46

Podobným způsobem jako v příkladě 17 se z 2-brom-1-(4-difluormethoxyfenyl)-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-difluormethoxyfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu jako bezbarvý olej.

IČ (čistý): 3 600 až 3 200, 1 515, 1 385, 1 230, 1 130, 1 050, 840 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,95 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,37 (1H, d, $J = 3$ Hz), 3,23 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, dq, $J = 3$ a 7 Hz), 6,52 (1H, t, $J = 74$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 47

Podobným způsobem jako v příkladě 7 se z dimethylacetalu 1-(4-difluormethoxyfenyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu získaného v příkladu 46 vyrobí dimethylacetal 1-(4-difluormethoxyfenyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu jako bezbarvý olej. Výtěžek je 55 % (počítáno na 1-(4-difluormethoxyfenyl)-1-oxopropan).

IČ (čistý): 1 515, 1 360, 1 235, 1 180, 1 130, 1 100, 1 070, 1 045, 975, 920, 540, 530 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,18 (3H, d, $J = 7$ Hz), 3,09 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,18 (3H, s), 4,98 (1H, q, $J = 7$ Hz), 6,53 (1H, t, $J = 74$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 48

Podobným způsobem jako v příkladu 32 se z 1-(4-difluormethoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu vyrobí 2-brom-1-(4-difluormethoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutan jako bezbarvý olej.

IČ (čistý): 1 690, 1 605, 1 230, 1 120, 1 055 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,02 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,21 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,1 až 2,8 (1H, m), 4,85 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6,60 (1H, t, $J = 74$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 49

Podobným způsobem jako v příkladě 17 se z 2-brom-1-(4-difluormethoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-difluormethoxyfenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-oxobutanu ve formě bezbarvého oleje.

IČ (čistý): 3 600 až 3 300, 1 515, 1 390, 1 230, 1 130, 1 050 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,69 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,2 až 1,7 (1H, m), 2,50 (1H, d, $J = 3$ Hz), 3,22 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,70 (1H, dq, $J = 3$ a 6 Hz), 6,50 (1H, t, $J = 74$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 50

Podobným způsobem jako v příkladě 13 se z dimethylacetalu 1-(4-difluormethoxyfenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-oxobutanu vyrobí dimethylacetal 1-(4-difluormethoxyfenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-oxobutanu jako bezbarvý olej. Výtěžek je 76 % (počítáno na 1-(4-difluormethoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutan). Stáním při nízkých teplotách tento produkt krystaluje. Teplota tání je 60 až 61 °C.

IČ (KBr): 1 515, 1 350, 1 230, 1 180, 1 145, 1 080, 1 055, 1 035, 975 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,67 (3H, d, J = 6 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6 Hz), 1,4 až 1,9 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,75 (1H, d, J = 4 Hz), 6,50 (1H, t, J = 74 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz).

P ř í k l a d 51

Ve 3 ml bezvodého methanolu se rozpustí 230 mg kovového sodíku a přidají se 2 ml roztoku 1,43 g 2-brom-1-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu v bezvodém methanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny a potom při 50 °C 45 minut. Obvyklým zpracováním se získá 1,344 g surového produktu, tj. dimethylacetalu 1-(4-ethoxyfenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-oxobutanu, který bez dalšího čištění tvoří bezbarvou olejovitou substancí. Surový produkt se podrobí reakci popsané v příkladě 52.

IČ (čistý): 3 600 až 3 300, 1 610, 1 515, 1 485, 1 400, 1 250, 1 175, 1 115, 1 050, 990, 925, 840, 810 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,68 (3H, t, J = 6 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2 až 1,7 (1H, m), 2,50 (1H, d, J = 3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 3 a 5 Hz), 4,01 (2H, q, J = 7 Hz), 6,82 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9 Hz).

P ř í k l a d 52

Podobným postupem jako v příkladě 13 se z dimethylacetalu 1-(4-ethoxyfenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-oxobutanu získaného v příkladě 51 vyrobí dimethylacetal 1-(4-ethoxyfenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-oxobutanu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 62 % počítáno na 2-brom-1-(4-ethoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutan).

Teplota tání: 83 až 87 °C.

IČ (KBr): 1 610, 1 335, 1 260, 1 245, 1 175, 955, 850, 840 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,71 (3H, d, J = 6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,5 až 1,9 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,02 (2H, q, J = 7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 3 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9 Hz).

P ř í k l a d 53

Stejným způsobem jako v příkladě 51 se z 2,71 g 2-brom-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu vyrobí 2,58 g surového produktu-dimethylacetalu 1-(4-methoxyfenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-oxobutanu ve formě bezbarvého oleje a podrobí se bez čištění reakci popsané v příkladě 54.

IČ (čistý): 3 600 až 3 300, 1 615, 1 515, 1 255, 1 175, 1 115, 1 045, 840 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,70 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0,87 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,2 až 1,7 (1H, m), 2,53 (1H, široký s), 3,33 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,69 (1H, d, $J = 5$ Hz), 3,78 (3H, s), 6,83 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 54

V 5 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 2,58 g dimethylacetalu 1-(4-methoxyfenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-oxobutanu získaného v příkladu 53 a roztok se míchá za chlazení ledem. K roztoku se přidají 2,00 g anhydridu kyseliny methansulfonové a směs se míchá 4 hodiny za chlazení ledem a potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 20 ml vody a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se 3 x extrahuje 20 ml diethyletheru. Extrakty se 2 x promyjí 5 ml vody, suší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se čistí sloupcovou chromatografií (Florisil, methylenchlorid) a získá se 3,10 g dimethylacetalu 1-(4-methoxyfenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-oxobutanu ve formě bezbarvého oleje. Stáním při teplotě místnosti tato sloučenina krystaluje. Výtěžek je 93 % (počítáno na 2-brom-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutan).

Teplota tání: 71,5 až 73 °C.

IČ (KBr): 1 620, 1 525, 1 355, 1 260, 1 180, 1 105, 1 055, 980, 970, 960, 945, 865, 850 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,69 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,5 až 1,9 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,72 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 55

K míchané suspenzi 0,65 g natriumhydridu (55 % v minerálním oleji) v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za chlazení ledem přidá 2,7 ml ethylenglykolu. Po 40 minutách míchání při teplotě místnosti se do reakční směsi přidá 2,71 g 2-brom-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu a směs se míchá 12 hodin při teplotě 60 °C. K reakční směsi se přidá 50 ml vody a potom se 3 x extrahuje 30 ml methylenchloridu. Extrakty se promyjí 10 ml vody, suší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se podrobí sloupcové chromatografii (Florisil, methylenchlorid) a získá se 719 mg ethylenacetalu 2-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 29 %.

IČ (čistý): 3 600 až 3 400, 1 620, 1 520, 1 255, 1 175, 1 040, 845 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,88 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,2 až 1,7 (1H, m), 2,55 (1H, široký d, $J = 5$ Hz), 3,5 až 4,2 (5H, m), 3,77 (3H, s), 6,83 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 56

Podobným postupem jako v příkladě 13 se z ethylenacetalu 2-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-oxobutanu vyrobí ethylenacetal 1-(4-methoxyfenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-oxobutanu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek je 78 %.

Teplota tání: 82 až 83 °C.

IČ (KBr): 1 610, 1 510, 1 335, 1 250, 1 170, 1 050, 970, 940, 930, 815 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 0,91 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,5 až 1,9 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,6 až 4,2 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,67 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 9$ Hz).

P ř í k l a d 57

Stejným způsobem jako v příkladě 35 se z L-10-kamforsulfonylchloridu a dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu vyrobí dimethylacetal 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-(L-10-kamforsulfonyloxy)-1-oxopropanu jako směs 2 diastereomerů. Směs se rekrystalizuje 2 x z methanolu a získá se jeden z diastereomerů [teplota tání 93 až 96 °C, $(\alpha)_D^{23} = -32,2^\circ$ ($c = 0,801$, chloroform)] ve formě bezbarvých destičkovitých krystalů. Tento produkt zcela souhlasí v IČ a NMR spektrálních údajích s jedním z diastereomerů dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-(D-10-kamforsulfonyloxy)-1-oxopropanu, který byl připraven v příkladu 35.

Výchozí L-10-kamforsulfonylchlorid byl připraven z komerčního L-10-kamforsulfonátu amonného [$(\alpha)_D^{22} = -18,4^\circ$ ($c = 5,3$, voda)] a thionylchloridu postupem, který popsali H. Sutherland a R. L. Shriner v J. Am. Chem. Soc., 58, 62 (1936). $(\alpha)_D^{26} = -32,3^\circ$ ($c = 1,36$, chloroform), teplota tání: 58 až 64 °C.

P ř í k l a d 58

Ve 3 ml bezvodého pyridinu se rozpustí 799 mg dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu a roztok se míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přidá 833 mg p-toluensulfonylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 dnů. Potom se přidá 30 ml vody a směs se extrahuje postupně 3 x po 10 ml methylenchloridu. Extrakty se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methylenchlorid) a získá se 1,019 g dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-p-toluensulfonyloxy-1-oxopropanu jako bezbarvého oleje. Výtěžek je 81,9 %.

IČ (čistý): 1 612, 1 489, 1 360, 1 278, 1 192, 1 178, 899, 560 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): delta 1,13 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,21 (3H, s) 3,88 (3H, s), 5,04 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,0 až 7,9 (10H, m).

P ř í k l a d 59

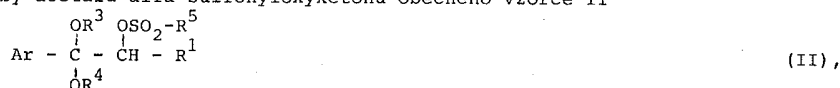
K roztoku 132 mg kovového sodíku v 5 ml bezvodého methanolu se přidá 879 mg 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-brom-1-oxopropanu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 7 hodin. Potom se přidá 20 ml vody a směs se postupně extrahuje 3 x po 10 ml methylenchloridu. K extraktům se přidají 2 kapky pyridinu, směs se suší bezvodým síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku, přičemž se získá surový dimethylacetal 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu. Surový produkt se bez čištění rozpustí ve 2 ml bezvodého pyridinu a roztok se míchá při teplotě místnosti. Potom se k roztoku přidá 0,60 ml benzensulfonylchloridu a směs se míchá po dobu 20 hodin. Přidá se 10 ml vody a směs se postupně extrahuje 3 x po 10 ml methylenchloridu. Extrakty se promyjí 10 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methylenchlorid) a získá se 1,024 g dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-benzensulfonyloxy-1-oxopropanu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek produktu je 82,0 % (počítáno na 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-brom-1-oxopropanu).

IČ (čistý): 1 637, 1 612, 1 488, 1 456, 1 365, 1 278, 1 190, 925, 900, 761, 598 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): delta 1,15 (3H, d, $J = 7$ Hz), 3,10 (3H, s), 3,18 (3H, s), 5,08 (1H, q, $J = 7$ Hz), 7,0 až 8,1 (11H, m).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby acetalů alfa-sulfonyloxyketonů obecného vzorce II



v němž Ar znamená

a) fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, C₁₋₆-alkylovou skupinou, C₁₋₆-alkoxyskupinou, C₁₋₆-alkanoylaminoskupinou, C₁₋₆-halogenalkylskupinou, fenylovou skupinou nebo 1-oxo-2-isoindolinylovou skupinou,

b) naftylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná C₁₋₆-alkoxyskupinou nebo

c) thienylovou skupinu,

R¹ znamená atom vodíku nebo C₁₋₆-alkylovou skupinu, nebo Ar a R¹ popřípadě tvoří kondenzovaný kruh s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány, R³ a R⁴ nezávisle na sobě značí C₁₋₄-alkylovou skupinu nebo společně znamenají C₂₋₆-alkylenovou skupinu, R⁵ značí C₁₋₆-alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu nebo C₁₋₆-alkylovou skupinou, nebo kamforylovou skupinu, a popřípadě jejich diastereomérů, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



v němž

X představuje atom halogenu a Ar a R¹ mají výše uvedený význam, s alkoxidem alkalického kovu obecného vzorce



kde M znamená alkalický kov a R³ má výše uvedený význam, přičemž pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R³ a R⁴ mají stejný význam a Ar, R¹ a R⁵ mají výše uvedený význam, se reakce výše uvedené sloučeniny vzorce V provádí v přítomnosti alkoholu obecného vzorce



kde R³ má výše uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



kde R³ a R⁴ mají stejný význam a značí C₁₋₄-alkylovou skupinu, Ar a R¹ mají výše uvedený význam, a pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R³ a R⁴ jsou odlišné a znamenají C₁₋₄-alkylovou skupinu, Ar, R¹ a R⁵ mají výše uvedený význam, se po reakci výše uvedené sloučeniny vzorce V s uvedeným alkoxidem alkalického kovu vzniklá epoxysloučenina obecného vzorce VII



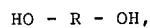
kde Ar, R¹ a R³ mají výše uvedený význam, nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce



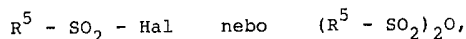
kde R^4 má výše uvedený význam, v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu obecného vzorce



kde R^4 má výše uvedený význam a M znamená alkalický kov, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI, kde R^3 a R^4 jsou odlišné a znamenají C_{1-4} -alkylovou skupinu, Ar a R^1 mají výše uvedený význam, a popřípadě pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R^3 a R^4 společně značí C_{2-6} -alkylenovou skupinu, Ar, R^1 a R^5 mají výše uvedený význam, se nechá reagovat sloučenina výše uvedeného vzorce V s alkylenglykolem obecného vzorce



kde R značí C_{2-6} -alkylenovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI, kde R^3 a R^4 společně značí C_{2-6} -alkylenovou skupinu, Ar a R^1 mají výše uvedený význam, a výsledné sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Ar a R^1 mají výše uvedený význam, R^3 a R^4 nezávisle na sobě značí C_{1-4} -alkylovou skupinu nebo společně znamenají C_{2-6} -alkylenovou skupinu, se uvedou v reakci se sloučeninou obecného vzorce



kde R^5 má výše uvedený význam a Hal znamená atom halogenu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá sloučenin výše uvedených obecných vzorců V, VII a VI, v nichž Ar znamená 6-methoxy-2-naftylovou skupinu, 4-isobutylfenylovou skupinu, 4- C_{1-6} -alkoxyfenylovou skupinu, 4-fluormethoxyfenylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 4-(1-oxo-2-isindoliny)-fenylovou skupinu, 4-bifenylylovou skupinu a 4-(terc.butyl)fenylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sloučenin obecného vzorce VI používá dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-hydroxy-1-oxopropanu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá sloučenin obecného vzorce VI s odpovídajícími výše uvedenými významy pro jednotlivé substituenty za vzniku dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá sloučenin obecného vzorce VI s odpovídajícími výše uvedenými významy pro jednotlivé substituenty za vzniku dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-(D-10-kamforsulfonyloxy)-1-oxopropanu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá sloučenin obecného vzorce VI s odpovídajícími výše uvedenými významy pro jednotlivé substituenty za vzniku diastereomeru dimethylacetalu 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-(D-10-kamforsulfonyloxy)-1-oxopropanu.