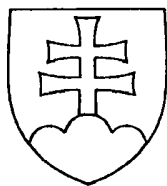


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(22) 17.02.94
(31) 91/10398
(32) 19.08.91
(33) FR
(43) 07.09.94
(86) PCT/FR92/00795, 14.08.92

(21)

190-94

(13) **A3**

(51)

**C 07 C 269/06,
231/12, 233/83,
271/22, C 07 D
305/14**

(71) RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

(72) DENIS Jean-Noël, Uriage, FR;
GREENE Andrew, Uriage, FR;
KANAZAWA Alice, Grenoble, FR;

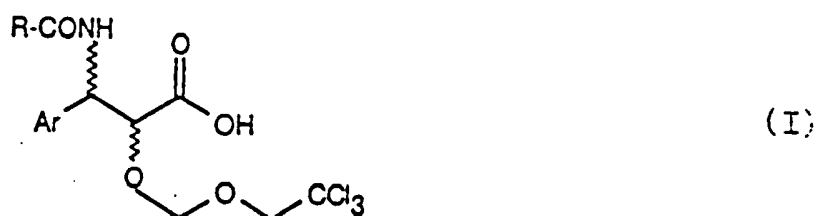
(54) **Spôsob prípravy derivátov beta-fenylizoserínu a ich
použitie**

(57) Opisuje sa spôsob prípravy nových derivátov beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca I a ich použitie na prípravu biologicky aktívnych derivátov taxánu.

Spôsob prípravy derivátov beta-fenylizoserínu a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy nových derivátov beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca I

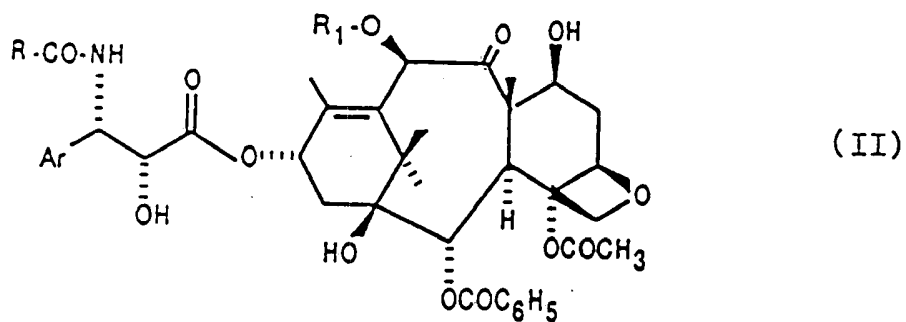


v ktorom

R predstavuje terc.butoxyskupinu alebo fenylovú skupinu a Ar predstavuje arylovú skupinu zvolenú zo súboru zahrňujúceho fenylovú skupinu, alfa-naftylovú skupinu a beta-naftylovú skupinu, pričom tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo niekoľkými atómami alebo skupinami, ktoré sú rovnaké alebo rozdielne a sú zvolené zo súboru zahrňujúceho atómy halogénu a alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkyloxyskupiny, alkyltioskupiny, hydroxylové skupiny, merkaptoskupiny, amínoskupiny, monoalkylamínoskupiny, dialkylamínoskupiny, acylamínoskupiny, alkoxykarbonylamínoskupiny, karboxylové skupiny, karbamoylové skupiny, N,N-dialkylkarbamoylové skupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny a trifluórmetylové skupiny,

vo forme racemickej alebo enantiomérne čistej alebo vo forme ich zmesí, prípadne vo forme soli alebo esteru.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú vhodné najmä na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca II



v ktorom

R a Ar majú vyššie uvedený význam a

R₁ predstavuje atóm vodíka alebo acetylovú skupinu,

ktoré majú vysokú antileukemickú a protinádorovú účinnosť.

Doterajší stav techniky

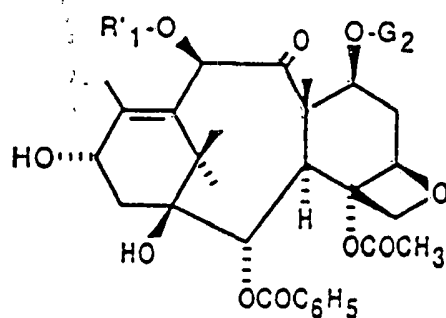
Podľa amerických patentov US 4 924 011 a US 4 924 012 je známe pripravovať deriváty taxánu všeobecného vzorca II, v ktorom Ar predstavuje fenylovú skupinu, kondenzáciou derivátu beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca III



v ktorom

R má vyššie uvedený význam a

G, predstavuje skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu, ktorou je najmä 1-etoxyetylová skupina, na derivát bakkatínu III alebo 10-desacetyl bakkatínu III všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom

R₁ predstavuje acetylovú skupinu alebo skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu a

G_2 predstavuje skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu,

nasledovanou náhradou chrániacich skupín, ktoré sú s výhodou zvolené zo skupín 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovej a trialkylsilylovej, z ktorej každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, atómy vodíka.

Avšak zlúčenina všeobecného vzorca III, najmä keď G, predstavuje 1-etoxyetylovú skupinu, nie je príliš stabilná, takže pri jej syntéze a skladovaní treba postupovať veľmi opatrne.

Je treba vziať do úvahy, že použitie zlúčeniny

všeobecného vzorca III, ktorá nie je celkom chránená, môže mať za následok, že pri jej kondenzácii s derivátom 10-desacetylbaikatínu III všeobecného vzorca IV príde ku značnému zníženiu výťažku.

Okrem toho použitím 1-etoxyetyllovej skupiny ako chrániacej skupiny sa zavádza jednak metylová skupina, ktorá môže mať stérický vplyv na esterifikáciu, a jednak asymetrický atóm uhlíka, ktorý nie je rozštiepený, čo má za následok prítomnosť dvoch stereoizomérov, ktoré sťažujú postupy čistenia.

Podstata vynálezu

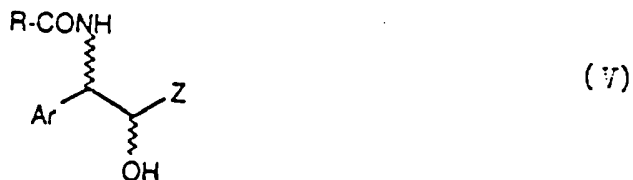
Teraz bolo nájdené, že chrániaca skupina 2,2,2-trichlóretoxymetyllovej zlúčeniny všeobecného vzorca I má nasledujúce výhody:

- je veľmi stabilná pri zvyčajných podmienkach alkality a acidity,
- neobsahuje asymetrický atóm uhlíka, s ktorým by boli spojené problémy stereoizomérie, ani skupinu privádzajúcu stérické účinky,
- ľahko sa zavádza pri miernych a neepimerizujúcich podmienkach,
- ľahko sa eliminuje pri podmienkach umožňujúcich náhradu 2,2,2-trichlór-etoxykarbonylových chrániacich skupín taxánového kruhu atómami vodíka.

Predmetom vynálezu je teda príprava novej zlúčeniny všeobecného vzorca I, prípadne vo forme soli alebo esteru, a jej použitie na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca II.

Podľa vynálezu sa zlúčenina všeobecného vzorca I môže získať pôsobením 2,2,2-trichlóretoxymetylhalogenidu, s výhodou

bromidu, na zlúčeninu všeobecného vzorca V, ktorá môže byť vo forme racemickej alebo enantiomérne čistej alebo vo forme ich zmesí,



kde Z predstavuje esterovú skupinu ($-\text{COOR}_2$) alebo dvojnú vinylovú väzbu, po ktorom nasleduje podľa prípadu zmydelnenie alebo oxidácia získaného produktu.

Zvyčajne sa pôsobenie 2,2,2-trichlóretoxymetylhalogenidu na zlúčeninu všeobecného vzorca V uskutočňuje tak, že sa pracuje v bezvodom organickom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile, pri teplote v rozmedzí 0 až 50 °C a s výhodou pri teplote blízkej 20 °C. Veľmi výhodné je pracovať v prítomnosti akceptora protónov ako napríklad 1,8-bis-(dimetylamino)-naftalénu (alebo "protónovej huby"), 2-metyl-2-buténu a dehydratačného činidla napríklad molekulárneho síta $3 \cdot 10^{-10}\text{m}$ alebo $4 \cdot 10^{-10}\text{m}$.

Ak Z predstavuje esterovú skupinu $-\text{COOR}_2$, pričom R_2 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, získaná zlúčenina sa zmydelní na kyselinu všeobecného vzorca I.

Zmydelnenie sa zvyčajne uskutočňuje pomocou minerálnej zásady pri podmienkach, ktoré nepostihujú zvyšok molekuly. Zmydelnenie sa môže uskutočniť pomocou alkalického uhličitanu, ako uhličitanu draselného v prostredí vodno alkoholickom, napríklad v zmesi vody s metanolom.

Ak Z predstavuje vinylovú väzbu $-\text{CH}=\text{CH}_2$, získaný produkt sa oxiduje na kyselinu všeobecného vzorca I.

Zvyčajne sa oxidácia uskutočňuje pomocou jodistanu, ako napríklad jodistanu sodného, za prítomnosti katalytického množstva soli ruténia, ako chloridu rutenitého RuCl_3 . Reakcia sa uskutočňuje v prostredí vodno organickom, homogénnom alebo heterogénnom. Ako rozpúšťadlo sa môže použiť acetonitril a chlorid uhličitý. Reakcia sa môže uskutočňovať v alkalickom prostredí napríklad v prítomnosti hydrogénuhličitanu sodného.

Oxidácia sa môže tiež uskutočňovať pomocou manganistanu draselného, napríklad za prítomnosti adogénu v zmesi pentánu s vodou alebo za prítomnosti alikvátu alebo 18-dicyklohexyl-6-crownu v dichlórmetáne alebo v zmesi pyridínu s vodou.

Tiež môže byť použitý trietylbenzylamóniummanganistan za prítomnosti pyridínu v dichlórmetáne.

Zlúčenina všeobecného vzorca V, v ktorom Z predstavuje esterovú skupinu ($-\text{COOR}_2$) sa môže pripraviť známymi spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca V, v ktorom Z predstavuje dvojnú vinylovú väzbu ($-\text{CH}=\text{C}_2$.) sa môže pripraviť: -pôsobením akroleínu na derivát benzylamínu všeobecného vzorca VI



v ktorom R a Ar majú vyššie uvedený význam, po dvojitej anionizácii.

Dvojitá anionizácia zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa zvyčajne uskutočňuje použitím 2 ekvivalentov organolitného derivátu, napríklad sek.butyllítia, pričom sa pracuje v bezvodom organickom rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofuráne, pri teplote nižšej ako -50°C .

Reakcia akroleínu s dianiónom zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa uskutočňuje zvyčajne tak, že sa pridá akroleín, s výhodou čerstvo destilovaný, k roztoku dianiónu vopred ochladenému na teplotu v rozmedzí -50 až -100 °C. Po hydrolýze sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V vo forme zmesi diastereoizomérov syn a anti, z ktorej sa prípadne oddeli forma syn chromatograficky,
 - pôsobením vinylmagnéziumhalogenidu na aldehyd získaný oxidáciou alkoholu všeobecného vzorca VII



v ktorom R a Ar majú vyššie uvedený význam, ktorý sa sám získa pôsobením redukčného činidla a reakčného činidla umožňujúceho zavedenie terc. butoxykarbonylovej skupiny alebo benzoylovej skupiny na aminokyselinu všeobecného vzorca VIII



v ktorom Ar má vyššie uvedený význam.

Alkohol všeobecného vzorca V sa zvyčajne získa prídavkom aldehydu k roztoku vinylmagnéziumhalogenidu, s výhodou vinylmagnéziumbromidu, v inertnom organickom rozpúšťadle, ako napríklad v tetrahydrofuráne, prípadne v zmesi s metylénchloridom.

Oxidácia alkoholu všeobecného vzorca VII sa zvyčajne uskutočňuje pomocou zmesi oxalylchloridu a dimetylsulfoxidu pri teplote nižšej ako 0 °C v organickom rozpúšťadle ako napríklad metylénchloride alebo tetrahydrofuráne za

prítomnosti organickej zásady ako napríklad trietylaminu alebo diizopropyletylamínu.

Na reakciu s vinylmagnéziumhalogenidom nie je aldehyd potrebné izolovať.

Alkohol všeobecného vzorca VII sa môže získať:

- buď pôsobením činidla umožňujúceho zavedenie terc. butoxykarbonylovej alebo benzoylovej skupiny na aminoalkohol získaný redukciou aminosyseliny všeobecného vzorca VIII,

- alebo pôsobením redukčného činidla na kyselinu získanú pôsobením činidla umožňujúceho zavedenie terc. butoxykarbonylovej skupiny alebo benzoylovej skupiny na aminoselinu všeobecného vzorca VIII.

Ako redukčné činidlo sa použije s výhodou podvojný hydrid litno-hlinitý alebo bóran (BH_3), s výhodou vo forme komplexu s dimetylsulfidom za prítomnosti eterátu fluoridu bóritého. Zvyčajne sa reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle ako napríklad v étere ako je tetrahydrofurán alebo dimetoxetán. Zvyčajne sa redukcia uskutočňuje pri teplote v rozmedzí 50 až 100 °C.

Ako činidlo umožňujúce zavedenie terc.butoxykarbonylovej alebo benzoylovej skupiny sa s výhodou používa podľa prípadu di-terc.butylhydrogénuhličitan alebo benzoylchlorid. Zvyčajne sa pracuje v organickom rozpúšťadle ako napríklad v metylénchloride alebo éteri ako je tetrahydrofurán alebo dimetoxetán za prítomnosti minerálnej bázy ako je lúh sodný, hydrogénuhličitan sodný alebo uhličitan sodný alebo organická báza ako je trietylamin alebo 4-dimetylaminopyridín. Zvyčajne sa reakcia uskutočňuje v rozmedzí medzi 0 °C a teplotou varu reakčnej zmesi pod spätným chladičom.

Kyselina všeobecného vzorca I, prípadne vo forme soli alebo esteru, získaná spôsobom podľa vynálezu, sa môže vyčistiť fyzikálnymi metódami ako kryštalizáciou alebo chromatografiou. Zlúčenina všeobecného vzorca I (forma syn alebo syn-anti, racemická zmes) sa môže tiež rozdeliť na svoje enantioméry syn napríklad vytvorením soli s opticky aktívnou zásadou ako s efedrínom alebo pseudoefedrínom a potom hydrolýzou získanej soli.

Kyselina všeobecného vzorca I je najmä vhodná na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca II.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa získavajú esterifikáciou alkoholu všeobecného vzorca IV, nasledované náhradou skupín chrániacich hydroxylové skupiny atómy vodíka a prípadne rozdelením enantiomérov 2R,3S.

Esterifikácia sa zvyčajne uskutočňuje v aromatickom uhľovodíku (benzénu, toluénu, xylénu) pri teplote v rozmedzí 20 až 80 °C za prítomnosti kondenzačného činidla ako dicyklohexylkarbodiimidu alebo 2-dipyridyluhličitanu a aktivačného činidla ako 4-dimetylamínopyridínu. Zvyčajne sa používa prebytok kyseliny všeobecného vzorca I vzhľadom k alkoholu všeobecného vzorca IV.

Náhrada chrániacich skupín R₁, G₁ a G₂, keď predstavujú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2,2,2-trichlóretoxymetylovú skupinu, atómy vodíka sa vykonáva zvyčajne pomocou zinku alebo dvojice zinok-meď za prítomnosti kyseliny octovej a prípadne alkoholu obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka pri teplote približne 60 °C. V prípade, že G₂ je trialkylsilylová skupina, ktorej každá časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, sa náhrada tejto skupiny atómom vodíka uskutočňuje ďalším pôsobením kyselinou, napríklad kyselinou chlorovodíkovou vo vodno alkoholickom roztoku.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález.

Príklad 1

Do banky s obsahom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa pod atmosférou argónu vnesie 100 mg (0,339 mmol) (2R,3S)-metyl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu a 1,2 ml bezvodého acetonitrilu. Potom sa postupne pridá 214,3 mg (1 mmol) "protónovej huby", 718 μ l (475,5 mg; 0,678 mmol) 2-metyl-2-buténu a 5 zrn molekularného sita $4 \cdot 10^{-10}$ m. Mieša sa 10 minút pri teplote blízkej 20 °C, na čo sa pridá 164,3 mg (0,678 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetyl bromidu. Zmes sa nechá reagovať 24 hodín pri teplote približne 20 °C. Počas postupu reakcie sa zmes stane heterogénnou. Pridá sa postupne ešte 214,3 mg (1 mmol) "protónovej huby" a 164,3 mg (0,678 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetyl bromidu. Zmes sa nechá reagovať 24 hodín pri teplote približne 20 °C. Potom sa k nej pridajú 3 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Po 10 minútach miešania sa potom pridá 40 ml metylénchloridu a 5 ml vody. Po dekantácii sa vodná fáza premyje dvakrát 10 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 5 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, štyrikrát 5 ml vody a dvakrát 5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 290 mg produktu, ktorý sa vyčistí chromatografiou na oxide kremičitom s použitím zmesi hexánu s éterom v objemovom pomere 8:2 ako elučného činidla. Získa sa tak v 86 % výťažku 133 mg (0,291 mmol) (2R,3S)-metyl-3-terc. butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propionátu, ktorý má nasledujúce vlastnosti:

- teplota topenia: 90 až 91 °C (cyklohexán)
- otáčavosť: $[\alpha]_D^{25} = +41,8^\circ$ (c=1,33; chloroform)

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3450, 3000, 2925, 1760, 1720, 1500, 1460, 1440, 1370, 1175, 1130, 1090, 1020, 950 a 810 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 200 MHz): 1,41 (s, 9H); 3,42 (AB_a , $J_{\text{AB}} = 11,5$ Hz, $\delta_a - \delta_b = 91,3$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,54 (deformovaný s, 1H); 4,79 (AB_a , $J_{\text{AB}} = 7,3$ Hz, $\delta_a - \delta_b = 26$ Hz, 2H); 5,36 (široký s, 1H); 5,46 (široký s, 1H); 7,23 - 7,41 (m, 5H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ^{13}C (deuterochloroform, 75,47 MHz): 28,25 (CH_3); 52,47 (OCH_3); 55,89 (CH); 77,44 (CH); 79,40 (CH_2); 80,02 (C); 94,75 (CH_2); 96,21 (C); 126,43 (CH); 127,82 (CH); 128,63 (CH); 139,01 (C); 155,04 (C); 169,98 (C)

- hmotové spektrum (chem. ionizácia; NH_3 + izobután); m/z (% rel. int.): $\text{M}^+ 456,5$ (100); $[\text{M} + 2]^+ 458,5$ (97,5); $[\text{M} + 4]^+ 460,5$ (31,7) a $[\text{M} + 6]^+ 462,5$ (3,4)

- chemická analýza:

pre $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{NCl}_3$	vypočítané C %	47,33	H %	5,30	N %	3,07
	nájdene	47,45	5,15	3,19		

Príklad 2

Do banky s obsahom 100 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie 196 mg (0,43 mmol) esteru získaného v príklade 1 a 24 ml metanolu. K získanému roztoku sa potom pridá 12 ml destilovanej vody a 178 mg (1,29 mmol) uhličitanu draselného. Mieša sa 24 hodín pri teplote približne 20 °C, na čo sa za zníženého tlaku odparí metanol a voda. Získaný odparok sa za mierneho zahrievania rozpustí v minimálnom množstve vody (12 ml). Vodná alkalická fáza sa premyje trikrát 10 ml éteru. Vodná fáza sa ochladí na 0 °C, na čo sa okyslí 4 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej pri intenzívnom miešaní za

prítomnosti 30 ml metylénchloridu. Po dekantácii sa potom extrahuje osemkrát 20 až 25 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa premyjú štyrikrát 10 ml vody a potom 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom horečnatým, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa vo výťažku 89 % 170 mg (0,384 mmol) kyseliny (2R,3S)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej vo forme bielej pevnej látky nasledujúcich vlastností:

- otáčavosť : $[\alpha]_D^{20} = +62,2$ (c=1, chloroform)

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3500 - 2300, 3000, 2940, 1760, 1730, 1500, 1460, 1400, 1375, 1260, 1180, 1135, 1090, 1020 a 810 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 200 MHz): 1,43 (s, 9H); 2,73 (široký singlet), 1H + H_2O); 3,44 (AB_q , $J_{\text{AB}} = 11,7$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 91$ Hz, 2H); 4,60 (s, 1H); 4,83 (AB_q , $J_{\text{AB}} = 7,3$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 30$ Hz, 2H); 5,43 (deformovaný d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 5.59 (deformovaný d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,29 - 7,38 (m, 5H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ^{13}C (deuterochloroform, 75,47 MHz) : 28,25 (CH_3) ; 55,78 (CH) ; 57,88 (CH) ; 79,43 (CH_2) ; 80,84 (C) ; 94,81 (CH_2) ; 96,22 (C) ; 126,39 (CH) ; 127,89 (CH) ; 128,66 (CH) ; 138,92 (C) ; 155,69 (C) a 171,91 (C)

- hmotové spektrum (chem. ionizácie. NH_3 + izobután); m/z (% rel. int.): M^+ 442,5 (100) ; $[\text{M} + 2]^+$ 444,5 (97,5); $[\text{M} + 4]^+$ 446,5 (31,7); $[\text{M} + 6]^+$ 448,5 (3,4)

- chemická analýza

pre $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NCl}_3$, $1\text{H}_2\text{O}$	vypočítané	C % 44,32	H % 5,25	N % 3,04
	nájdene	44,49	5,26	3,06

Príklad 3

Do banky s obsahom 15 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosféru argónu 263 mg (1 mmol) syn-(±)-1-fenyl-1-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-buténu a 3,6 ml bezvodého acetonitrilu. Potom sa k výslednému roztoku pridá postupne 2,12 ml (1,4 g; 20 mmol) 2-metyl-2-buténu, 10 zrn molekulárneho sita $4 \cdot 10^3$ m a 643 mg (3 mmol) "protónovej huby". Mieša sa 5 minút pri teplote približne 20 °C, na čo sa pridá 485 mg (2 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Mieša sa 24 hodín pri teplote približne 20 °C, na čo sa pridá 643 mg (3 mmol) "protónovej huby" a 485 mg (2 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Po 24 hodinách reakcie sa pridá znova 242,4 mg (1 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu a potom sa mieša ešte 24 hodín pri teplote približne 20 °C. Potom sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Mieša sa 10 minút. Potom sa pridá 100 ml metylénchloridu a 5 ml vody. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje dvakrát 20 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 10 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, štyrikrát 10 ml vody, dvakrát 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, potom sa vysuší nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 868 mg produktu, ktorý sa vyčistí chromatografiou na oxide kremičitom, pričom sa eluuje zmesou hexánu s éterom v objemovom pomere 9:1. Získa sa tak vo výťažku 70 % 298 mg (0,70 mmol) syn-(±)-1-fenyl-1-terc.butoxykarbonylamino-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)-3-buténu, ktorý má nasledujúce vlastnosti:

- teplota topenia: 75 °C (hexán)

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3460, 3380, 3080, 3050, 3020, 3000, 2950, 2910, 1720, 1500, 1400, 1370, 1290, 1255, 1170, 1130, 1080, 1020, 940 a 810 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 200 MHz): 1,43 (s, 9H); 3,42 (AB₄, J_{AB} = 11,8 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 74 Hz, 2H); 4,37 (deformovaný dd, J = 2,5 Hz a 7 Hz, 1H); 4,74 (AB₄, J_{AB} = 7 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 17,7 Hz, 2H); 4,86 (široký singlet, 1H); 5,35 (d, J = 11 Hz, 1H); 5,36 (d, J = 11 Hz, 1H); 5,36 (d, J = 17 Hz, 1H); 5,32 - 5,41 (m, 1H); 5,83 (ddd, J = 7 Hz, 11 Hz a 17 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ¹³C (deuterochloroform; 75,47 MHz): 28,34 (CH₃); 57,64 (CH); 79,16 (CH₂); 79,68 (C); 79,98 (CH); 92,76 (CH₂); 96,60 (C); 119,67 (CH₂); 126,65 (CH); 127,43 (CH); 128,40 (CH); 134,25 (CH); 140,31 (C) a 155,48 (C)

- hmotové spektrum (chem. ionizácie; NH₃ + izobután); m/z (% rel. int.): M⁺ 424,5 (100); [M + 2]⁺ 426,5 (97,5); [M + 4]⁺ 428,5 (31,7); [M + 6]⁺ 430,5 (3,4)

- chemická analýza

pre C ₁₈ H ₂₄ O ₄ NCls	vypočítané	C % 50,90	H % 5,69	N % 3,30
	nájdené	50,81	5,80	3,29

syn-(±)-1-fenyl-1-terc.butylkarbonylamino-2-hydroxy-3-buten sa získa v čistej forme z terc.butylbenzylkarbamátu spôsobom opísaným vo francúzskom patente č. 2 662 440.

Do banky s obsahom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 245 mg (0,577 mmol) produktu, získaného znora, rozpusteného v 1,2 ml acetonitrilu. Postupne sa pridá 1,2 ml chloridu uhličitého, 1,8 ml destilovanej vody a pri súčasnom intenzívnom miešaní 315 mg (3,75 mmol) pevného hydrogénuhličitanu sodného. Heterogénna reakčná zmes sa nechá reagovať tak dlho, až ustane vývoj plynu, na čo sa pridá 24,5 mg RuCl₃. Pri intenzívnom miešaní sa reakčná zmes nechá reagovať 29 hodín pri teplote približne 20 °C, potom sa zriedi vodou až po dosiahnutie celkového objemu

20 ml. Alkalická vodná fáza sa premyje trikrát 10 ml éteru a potom sa ochladí na 0 °C. V prítomnosti 40 ml metylénchloridu sa za súčasného intenzívneho miešania pridajú 2 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej. Vodná fáza sa extrahuje osemkrát 40 ml metylénchloridu. Organické fázy sa spoja a premyjú sa trikrát 10 ml vody, potom 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a nakoniec sa vysušia nad zmesou síranu sodného a bezvodého síranu horečnatého. Po filtrácii pri zníženom tlaku cez celit a odparení do sucha sa získa 80 % výťažku 204 mg (0,461 mmol) kyseliny (±)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej.

Príklad 4

Do banky s obsahom 10 ml sa vnesie 215 mg (0,48 mmol) kyseliny syn-(±)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, získanej pri podmienkach príkladu 3, a 1,2 ml acetónu. Získaný roztok sa zahrieva mierne až k dosiahnutiu dokonale homogénneho roztoku, na čo sa pridá roztok 85 mg (0,51 mmol) (+)-efedrínu v 1,2 ml acetónu. Reakčná zmes sa mieša až k docieleniu homogénneho roztoku, potom sa nechá vykryštalizovať ochladením na teplotu približne 20 °C. Získané biele kryštály sa odfiltrujú a premyjú dvakrát éterom. Získa sa tak 130 mg efedrínovej soli kyseliny (2R,3S)-3-terc. butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej.

Takto získané kryštály sa rozpustia za horúca v 2 ml metanolu. Pridá sa 0,5 ml etylacetátu, potom sa ochladia na teplotu približne 20 °C. Vytvorené biele kryštály sa odfiltrujú, potom sa na ne pôsobí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou v dichlórmétáne pri teplote približne 20 °C. Po extrakcii zvyčajnými metódami sa získa 30,1 % výťažku 64 mg (0,1446 mol) kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terx.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, pri ktorej

je enantiomérny prebytok vyšší ako 99 % (stanovenie z Mosherových esterov zodpovedajúcich alkoholestero- racemického a opticky čistého) a ktorej infračervené spektrum a spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie sú rovnaké ako tieto spektrá produktu z príkladu 2.

Materské lúhy získané pri prvej kryštalizácii sa odparia do sucha. Odparok sa rozpustí za horúca v 2,5 ml metanolu. Pridá sa 0,5 ml etylacetátu. Po ochladení na 20 °C sa získa po oddelení filtráciou 78 mg bielych kryštálov, ktoré sa zmiešajú s odparkom získaným odparrením do sucha materských lúhov z kryštalizácie kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej. Po prekryštalizovaní zmesi so zmesou metanolu s etylacetátom sa získa 33,5 mg bielych kryštálov, na ktoré sa pôsobí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou v dichlórmétáne pri 20 °C. Po extrakcii za zvyčajných podmienok sa získa 24,5 mg (0,055 mmol) kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, v ktorej je enantiomérny prebytok vyšší ako 99 %.

Spolu sa získa 88,5 mg kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, ktorej otáčavosť je:
 $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (c=0,92; chloroform).

Výťažok rezolúcie na enantioméry je 83 %.

Príklad 5

Do banky s obsahom 15 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 202 mg (0,77 mmol) (±)1-terx.-butoxykarbonylamino-1-fenyl-2-hydroxy-3-buténu, pri ktorom pomer syn/anti sa rovná 6/1, a 2,8 ml bezvodého acetonitrilu. K získanému roztoku sa pridá postupne 1,63 ml

(1,08 g: 15,4 mmol) 2-metyl-2-buténu, 8 zrn molekulárneho sita 4.10^{-10} m a 494 mg (2,3 mmol) "protónovej huby". Mieša sa 5 minút pri teplote približne 20 °C, potom sa pridá 381 mg (1,57 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetyl bromidu. Mieša sa 24 hodín pri teplote približne 20 °C, potom sa pridá 494 mg (2,3 mmol) "protónovej huby" a 381 mg (1,57 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetyl bromidu. Po 24 hodinách miešania sa pridá znova 190 mg (0,785 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetyl bromidu, na čo sa mieša 24 hodín pri 20 °C a potom 20 hodín pri 25 až 30 °C.

Na reakčnú zmes sa pôsobí 10 minút nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, na čo sa k výslednému roztoku pridá 80 ml dichlórmétánu a 4 ml vody. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje dvakrát 15 ml dichlórmétánu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 8 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, štyrikrát 8 ml vody a dvakrát 8 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení do sucha sa získa 674 mg žltého oleja, ktorý sa vyčistí chromatografiou na stĺpci silikagelu, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes hexánu s éterom v objemovom pomere 9:1.

Získa sa tak v 62 % výťažku 202 mg (0,476 mmol) (+)-1-terc. butoxykarbonylamino-1-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)-3-buténu, v ktorom pomer syn/anti je rovný 6/1.

(±)-1-terc. butoxykarbonylamino-1-fenyl-2-hydroxy-3-butén vo forme zmesi diastereoizomérov syn a anti v pomere 6/1 sa môže pripraviť nasledovným spôsobom:

Do banky s obsahom 250 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie postupne 4,2 g (20,3 mmol) terc.butylbenzylkarbamátu, 40 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 6,5 ml (5,01 g, 43,1 mmol) tetrametyletyléndiamínu (TMEDA). Získaný roztok sa ochladí na -70 °C, potom sa k nemu pridá po kvapkách 60 ml (60 mmol) 1M roztoku sekundárneho butyllítia v hexáne. Nechá

sa reagovať 3 hodiny pri tejto teplote, na čo sa ochladí na $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pridajú 3 ml (2,5 g, 44,9 mmol) čerstvo destilovaného akroleínu, nechá sa reagovať 3 až 4 minúty pri tejto teplote, potom 3 hodiny pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výsledná reakčná zmes sa hydrolyzuje pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocou 20 ml vody, potom sa extrahuje dvakrát 30 ml éteru. Organické fázy sa spoja, potom sa premyjú dvakrát 20 ml vody a raz 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Potom sa vysušia nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii sa rozpúšťadlá oddestilujú pri zníženom tlaku. Získaný odparok (11,6 g) sa vyčistí na stĺpci silikagelu, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes metylénchloridu a éteru v objemovom pomere 95:5. Získa sa v 49 % výťažku 2,606 g (9,91 mmol) 1-terc.butoxykarbonylamino-1-fenyl-2-hydroxy-3-buténu vo forme zmesi diastereoizomérov syn a anti v pomere 6:1.

Príklad 6

Do banky s objemom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie 102 mg (0,24 mmol) ($\pm$)-1-terc.butoxykarbonylamino-1-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)-3-buténu vo forme zmesi diastereoizomérov syn a anti v pomere 6:1 v roztoku 0,5 ml acetonitrilu. Potom sa pridá postupne 0,5 ml chloridu uhličitého, 0,75 ml destilovanej vody a pri silnom miešaní 132 mg (1,57 mmol) hydrogénuhličitanu sodného. Potom sa pridá v malých dávkach 282 mg (1,32 mmol) pevného jodistanu sodného. Nechá sa reagovať 5 minút, až ustane vývoj plynu, potom sa pridá naraz 10,2 mg RuCl_3 . Reakčná zmes, ktorá zčerná, sa mieša 50 hodín pri teplote blízkej $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Znova sa pridá 5 mg RuCl_3 , potom sa pokračuje v miešaní 40 hodín pri teplote blízkej $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po ukončení reakcie sa pridá 6 ml vody. Alkilická vodná fáza sa oddelí dekantáciou, potom sa premyje trikrát 4 ml éteru. Vodná fáza sa ochladí na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, na čo sa pri súčasnem intenzívnom miešaní pridá 17 ml dichlórmétanu a 0,8 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej. Kyslá vodná fáza sa oddelí

dekantáciou, na čo sa extrahuje osemkrát 17 ml dichlórmétánu. Organické fázy sa spoja a potom premyjú štyrikrát 4 ml vody a dvakrát 4 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 75 mg (0,17 mmol) kyseliny ($\pm$)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej vo forme zmesi diastereoizomérov syn a anti v pomere 6:1.

Výťažok je 71 %.

Príklad 7

Do banky s obsahom 25 ml sa vnesie 701 mg (1,584 mmol) produktu získaného v príklade 6, rozpusteného v 4 ml acetónu. Zahrieva sa mierne, až sa získa homogénny roztok. Potom sa pridá roztok 277 mg (1,69 mmol) (+)-efedrínu v 4 ml acetónu. Mieša sa až sa dosiahne homogénny roztok. Po ochladení na teplotu blízku 20 °C sa získavané kryštály odfiltrujú a premyjú dvakrát éterom. Po vysušení sa získa 385 mg efedrínovej soli. Takto získané kryštály sa rozpustia za horúca vo zmesi 6 ml metanolu a 2 ml etylacetátu. Po odparení 10 % rozpúšťadla a ochladení na teplotu blízku 20 °C sa získané kryštály odfiltrujú. Získa sa tak 190 mg efedrínovej soli vo forme bielych kryštálov, na ktoré sa pôsobí 1N kyselinou chlorovodíkovou za prítomnosti dichlórmétánu pri teplote blízkej 20 °C. Po extrakcii zvyčajnými metódami sa získa 138 mg (0,313 mmol) kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej, v ktorej je enantiomérny prebytok vyšší ako 95 %.

Výťažok je 19,8 %.

Materské lúhy z prekryštalizovania efedrínovej soli zo zmesi metanolu s etylacetátom sa odparia do sucha. Získaný

odparok sa rozpustí za horúca vo zmesi 3 ml metanolu a 1 ml etylacetátu. Po odparení 10 % rozpúšťadla a chladení na teplotu blízku 20 °C počas 24 hodín sa získa po filtrácii 92 mg bielych kryštálov, na ktoré sa pôsobí 1N kyselinou chlorovodíkovou za prítomnosti dichlórmétanu. Po extrakcii zvyčajnými metódami sa získa 65 mg kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc. butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, v ktorej enantiomérny prebytok je vyšší ako 99 %.

Výťažok je 9,3 %.

Spracovanie materských lúhov z druhej kryštalizácie efedrínovej soli za vyššie opísaných podmienok (odparenie do sucha, prekryštalizovanie zo zmesi metanolu a etylacetátu, kyslá hydrolýza) umožňuje získať 31,4 mg kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc. butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, v ktorej enantiomérny prebytok je vyšší ako 99 %.

Výťažok je 4,5 %.

Celkový výťažok kyseliny (2R,3S)-(+)-3-terc. butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej je 33 %. Výťažok rezolúcie je asi 76 %.

Príklad 8

Do banky s obsahom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 119,5 mg (0,27 mmol) kyseliny získanej v príklade 2, rozpustenej v 2,25 ml bezvodého toluénu. Potom sa pridá 55,7 mg (0,27 mmol) N, N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa nechá stáť 5 minút, na čo sa pridá zmes 11 mg (0,09 mmol) 4-N,N-dimetylamínopyridínu

a 81 mg (0,09 mmol) 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,13 α -dihydroxy-9-oxo-bis(2,2,2-trichlóretoxy)-7 β ,10 β -karbonyloxy-11-taxénu. Nechá sa reagovať 3 až 4 minúty pri teplote blízkej 20 °C, potom sa zahrieva 24 hodín pri teplote 72 až 75 °C. Heterogénna reakčná zmes sa vyjme 60 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje 5 ml vody, dvakrát 5 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, štyrikrát 5 ml vody a dvakrát 5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Nakoniec sa vysuší nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získaný odparok (270 mg) vyčistí chromatografiou na tenkej vrstve oxidu kremičitého, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes metylénchloridu s éterom v objemovom pomere 95:5 (2 pasáže).

Získa sa tak v 94 % výťažku 112 mg (0,085 mmol) (2R,3S)-3-terc. butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propionátu 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis(2,2,2-trichlóretoxy)-7 β ,10 β -karbonyloxy-11-taxén-13 α -ylu, ktorého vlastností sú nasledujúce:

- infračervené spektrum (film): charakteristické absorbčné pásy pri 3450, 3000, 2950, 2910, 1760, 1720, 1500, 1455, 1440, 1380, 1250, 1175, 1090, 1070, 1020, 980, 910, 820, 780 a 720 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform ; 300 MHz): 1,21 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,34 (s, 9H); 1,79 - 1,84 (m, 1H); 1,86 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,0 - 2,08 (m, 1H); 2,14 - 2,46 (m, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,55 - 2,71 (m, 1H); 3,53 (AB_a, J_{AB} = 11,7 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 109 Hz, 2H); 3,95 (d, J = 7 Hz, 1H); 4,27 (AB_a, J_{AB} = 8,6 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 45 Hz, 2H); 4,65 (široký singlet, 1H); 4,75 (AB_a, J_{AB} = 12 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 90 Hz, 2H); 4,77 (pseudotriplet, J = 5 Hz, 2H); 4,95 (d, J = 55,6 Hz, 2H); 4,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 5,44 (široký singlet, 1H); 5,58 (dd, J = 7 Hz a 10,6 Hz, 1H); 5,72 (d, J = 7 Hz a 1H); 6,26 (s, 1H); 6,31 (deformovaný triplet, J = 8,3

Hz a 9,2 Hz, 1H); 7,31 - 7,64 (m, 8H); 8,05 - 8,13 (m, 2H)

Do banky s obsahom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 80 mg (0,0606 mmol) vyššie získaného produktu, rozpusteného v 3,2 ml metanolu. Postupne sa pridá 3,2 ml ľadovej kyseliny octovej a 320 mg dvojice zinok - meď (pripravenej z 20 g práškoveho zinku a 3 g hydratovaného síranu meďnatého). Zahrieva sa 30 minút pri 60 °C. Po ochladení sa pridá 50 ml etylacetátu. Zmes sa prefiltruje cez celit pri zníženom tlaku. Pevný produkt sa premyje päťkrát 10 ml etylacetátu. Spojené organické fázy sa premyjú trikrát 5 ml vody a dvakrát 5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a nakoniec sa vysušia nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získaný odparok (50 mg) vyčistí preparatívnou chromatografiou na tentkej vrstve oxidu kremičitého, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes metylénchloridu a metanolu v objemovom pomere 94:6 (2 pasáže).

Získa sa tak v 78 % výťažku 38 mg (0,0471 mmol) (2R,3S)-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13 α -ylu, ktorého vlastnosti, ktoré sú identické s vlastnosťami uvedenými v literatúre sú nasledovné:

- infračervené spektrum (film): 3450, 3100, 3050, 2950, 2920, 2890, 2850, 1730, 1710, 1600, 1580, 1490, 1450, 1390, 1370, 1315, 1270, 1245, 1160, 1105, 1095, 1070, 1020, 980, 910, 730 a 710 cm⁻¹

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 300 MHz): 1,13 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,34 (s, 9H); 1,76 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 1,74 - 1,85 (m, 1H); 2,26 - 2,29 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,54 - 2,66 (m, 1H); 3,32 (ps s, 1H); 3,92 (d, J = 7Hz, 1H); 4,18 - 4,30 (m, 1H); 4,24 (AB_a, J_{AB} = 8,25 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 36,5 Hz, 2H); 4,62 (ps s, 1H); 4,94 (d,

$J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,25 (ps d, 1H); 5,42 (ps d, 1H); 5,68 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H); 6,21 (t, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,31 - 7,40 (m, 5H); 7,43 - 7,52 (m, 2H); 7,59 - 7,64 (m, 1H); 8,09 - 8,12 (m, 2H)

Príklad 9

Do banky s obsahom 15 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 200 mg (0,67 mmol) (2R,3S)-metyl-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu a 2,4 ml acetonitrilu. K výslednej suspenzii sa potom pridá 431 mg (2,01 mmol) "protónovej huby", 1,42 ml (940 mg, 13,4 mmol) 2-metyl-2-buténu a 7 zrn molekulárneho síta $3 \cdot 10^{-10} \text{ m}$. Výsledná reakčná zmes sa mieša 5 minút pri teplote približne 20°C , na čo sa pridá 325 mg (1,34 mmol), 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Nechá sa reagovať 30 hodín pri teplote približne 20°C . Reakčná zmes je značne heterogénna. Pridá sa postupne ešte 431 mg (2,01 mmol) "protónovej huby" a 585 mg (2,41 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Po 24 hodinách reakcie pri teplote blízkej 20°C , keď ešte reakcia nie je skončená, sa ešte pridá postupne 215,4 mg (1,05 mmol) "protónovej huby" a 162,4 mg (0,67 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Zmes sa nechá reagovať ešte 42 hodín pri teplote blízkej 20°C . Celkom po 96 hodinách reakcie, aj keď reakcia nie je doteraz skončená, sa zastaví. Reakčná zmes sa potom nechá reagovať 10 minút s nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, na čo sa pridá 100 ml metylénchloridu a 10 ml vody. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje dvakrát 15 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 5 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, štyrikrát 10 ml vody a dvakrát 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 950 mg surového produktu, ktorý sa vyčistí chromatografiou na oxide kremičitom, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes hexánu s

éterom v objemovom pomere 85:15. Získa sa tak 72 % výťažku 222 mg (0,482 mmol) (2R,2S)-metyl-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propionátu, ktorého vlastnosti sú nasledovné:

- teplota topenia: 70 až 71 °C

- otáčavosť: $[\alpha]_D^{25} = +7,2^\circ$ (c = 1,16; chloroform)

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorbné pásy pri 3450, 3340, 3070, 3040, 2950, 2920, 1750, 1660, 1602, 1580, 1518, 1485, 1435, 1355, 1315, 1290, 1270, 1210, 1170, 1125, 1080, 1018, 805 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 300 MHz): 3,49 (AB_q , $J_{AB} = 11,3$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 126,5$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 4,86 (AB_q , $J_{AB} = 7,1$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 32,2$ Hz, 2H); 5,81 (dd, $J = 1,8$ Hz a 9 Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,26 - 7,56 (m, 8H); 7,80 - 7,83 (m, 2H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ^{13}C (75,47 Hz; deuterochloroform): 52,49 (CH_3); 54,76 (CH); 77,19 (CH); 79,39 (CH_2); 94,68 (CH_2); 96,09 (C); 126,43 (CH); 127,02 (CH); 127,89 (CH); 128,38 (CH); 128,58 (CH); 131,70 (CH); 134,00 (C); 138,34 (C); 166,75 (C); 169,88 (C)

- hmotové spektrum (chem. ion.; NH_3 + izobután); m/z (% rel. int.): M^+ 460,5 (100); $[\text{M}+2]^+$ 462,5 (97,5); $[\text{M}+4]^+$ 464,5 (31,7); $[\text{M}+6]^+$ 466,5 (3,4)

- chemická analýza:

pre $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{NCl}_3$	vypočítané	C % 52,14	H % 4,38	N % 3,04
	nájdene	52,11	4,49	3,04

Príklad 10

Do banky s obsahom 50 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie 107 mg (0,232 mmol) esteru získaného v príklade 9 a 14 ml metanolu. Potom sa k získanému roztoku pridá 7 ml destilovanej vody a 98 mg (0,71 mmol) uhličitanu draselného. Mieša sa 20 hodín pri teplote približne 20 °C, na čo sa metanol a voda odparia pri zníženom tlaku. Získaný odparok sa rozpustí v 10 ml vody. Výsledná alkalická vodná fáza sa premyje trikrát 10 ml éteru. Vodná fáza sa ochladí na 0 °C, potom sa okyslí 2 ml 2M vodnej kyseliny chlorovodíkovej pri intenzívnom miešaní v prítomnosti 20 ml metylénchloridu. Po dekantácii sa extrahuje osemkrát 20 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa premyjú trikrát 10 ml vody, potom raz 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom horečnatým, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa v 88 % výťažku 91 mg (0,204 mmol) kyseliny (2R,3S)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej, ktorej vlastnosti sú nasledovné:

- otáčavosť: $[\alpha]_D^{25} = +22,8^\circ$ (C = 1,02; chloroform)

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorbné pásy pri 3440, 3700 - 2300, 3070, 3040, 2975, 2925, 1745, 1640, 1602, 1580, 1520, 1485, 1295, 1265, 1205, 1175, 1135, 1080, 1020, 810 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 300 MHz): 2,80 (široký singlet, 1H + H₂O); 3,50 (AB_q, J_{AB} = 12 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 121,4 Hz, 2H); 4,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 4,88 (AB_q, J_{AB} = 7,3 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 34,7 Hz, 2H); 5,93 (dd, J = 1,7 Hz a 9 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,25 - 7,54 (m, 3H); 7,79 - 7,82 (m, 2H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ¹³C (75,47 Hz;

deuterochloroform): 54,87 (CH); 76,84 (CH); 79,53 (CH₂); 94,86 (CH₂); 96,18 (C); 126,52 (CH); 127,33 (CH); 128,14 (CH); 128,73 (CH); 128,82 (CH); 132,12 (CH); 133,58 (C); 138,18 (C); 168,06 (C); 170,91 (C)

- hmotové spektrum (chemická ionizácia; NH₃ + izobután); m/z (% rel.int.): M⁺ 446,5 (100); [M + 2]⁺ 448,5 (97,5); [M + 4]⁺ 450,5 (31,7); [M + 6]⁺ 452,5 (3,4)

- chemická analýza

pre C₁₉H₁₈O₃NCI₃, 1H₂O

vypočítané	C % 49,11	H % 4,34	N % 3,01
nájdene	49,05	4,33	3,09

Príklad 11

Do jednohrdelnej banky s obsahom 50 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie 267 mg (1 mmol) syn-(+)-1-fenyl-2-hydroxy-3-buténu a 3,5 ml bezvodého acetonitrilu. K získanej suspenzii sa pridá postupne 2,12 ml (1,4 g, 20 mmol) 2-metyl-2-buténu, 14 zŕn molekulárneho sita 3.10⁻¹⁰m a 614 mg (2,86 mmol) "protónovej huby". Reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote blízkej 20 °C, potom sa pridá 481 mg (1,98 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Nechá sa reagovať 23 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa pridá ešte 643 mg (3 mmol) "protónovej huby" a 485 mg (2 mmol) 2,2,2-trichlóretoxy-metylbromidu, na čo sa mieša 24 hodín. Pridá sa ešte 242 mg (1 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu a nechá sa reagovať 20 hodín. Po ukončení reakcie sa pridá 10 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a mieša sa 15 minút. Pridá sa 100 ml dichlórmétanu. Oddelená vodná fáza sa extrahuje dvakrát 10 ml dichlórmétanu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 10 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom štyrikrát 15 ml vody a dvakrát 15 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom

sodným, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získaný žltý odparok vyčistí chromatografiou na stĺpci silikagelu, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes dichlórmétanu a éteru v objemovom pomere 98:2. Získa sa tak 63 % výťažku 270 mg syn-(+)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)-3-buténu, ktorého fyzikálne vlastnosti sú nasledovné:

- teplota topenia: 91 - 92 °C

- otáčavosť: $[\alpha]^{25}_D = +31^\circ$ (c = 0,8, chloroform)

Infračervené spektrum a spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie získaného produktu sú identické so spektrami produktu opísaného v príklade 14.

Príklad 12

Do jednohrdelnej banky s obsahom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 202 mg (0,47 mmol) syn-(+)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)-3-buténu a 1,2 ml bezvodého acetonitrilu. K získanej zmesi sa postupne pridá 1,2 ml chloridu uhličitého, 1,8 ml vody a pri intenzívnom miešaní 317 mg (3,77 mmol) pevného hydrogénuhličitanu sodného. Potom sa pridá po malých dávkach 663 mg (3,19 mmol) jodistanu sodného. Silne heterogénna reakčná zmes sa potom mieša 5 minút (vývoj plynu), na čo sa pridá naraz 24,8 mg RuCl_3 . Reakčná zmes, ktorá zčernala, sa nechá reagovať 40 hodín pri teplote blízkej 15 °C. Po ukončení reakcie sa pridá 15 ml vody. Alkalická vodná fáza sa premyje trikrát 20 ml éteru. Vodná fáza sa ochladí na 0 °C, na čo sa k nej pri intenzívnom miešaní pridá v prítomnosti 50 ml dichlórmétanu 2,5 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Takto získaná kyslá vodná fáza sa extrahuje sedemkrát 70 ml dichlórmétanu. Spojené organické

fázy sa premyjú štyrikrát 10 ml vody a raz 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení organickej fázy nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa v 76 % výťažku 160 mg kyseliny (2R,3S)-(+)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)propiónovej vo forme bielych kryštálov, ktorých fyzikálne a spektroskopické vlastnosti sú identické s vlastnosťami rovnakej kyseliny, získanej v príklade 10.

Príklad 13

Do jednohrdelnej banky s obsahom 250 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 5,4 ml (32 mmol) tetrametylpiperidínu a 6,5 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Získaný roztok sa ochladí na -60°C , potom sa pridá po kvapkách 20 ml, 1,6M roztoku n-butyllítia v hexáne. Teplota heterogénneho roztoku sa nechá vystúpiť počas jednej hodiny na -10°C . Roztok lítium-tetrametylpiperidín sa ochladí na -60°C , na čo sa počas 20 minút pridá roztok 2,16 g (10,25 mmol) N-benzylbenzamidú a 3,4 ml (22,5 mmol) N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamínu v 8,5 ml tetrahydrofuránu. Po jednej hodine miešania pri -60°C sa pridá naraz 2,4 ml (36 mmol) čerstvo destilovaného akroleínu. Nechá sa reagovať 15 minút pri -60°C , potom sa hydrolyzuje prídavkom 20 ml vody. Reakčná zmes sa extrahuje trikrát 30 ml dichlórmétánu. Spojené organické fázy sa premyjú 10 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, dvakrát 20 ml vody, potom raz 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, na čo sa vysuší nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 4,3 g odparku, ktorý sa vyčistí chromatografiou na silikageli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes dichlórmétánu a etylacetátu v objemovom pomere 9:1. Získa sa tak v 23 % výťažku 630 mg syn-(+)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroxy-3-buténu a v 15 % výťažku 409 mg anti-(+)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroxy-3-buténu.

Vlastnosti syn-(+)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroxy-3-buténu sú nasledovné:

- teplota topenia: 137 - 139 °C (dichlórmetán-cyklohexán)
- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3300, 1620, 1525, 1510, 1335, 1295, 1120, 1080, 995, 920 a 700 cm^{-1}
- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuterochloroform; 200 MHz): 2,40 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 4,55 (dd, $J = 3,5$ Hz, 3,5 Hz a 5 Hz, 1H); 5,23 (dt, $J = 1,5$ Hz a 10,5 Hz, 1H); 5,26 (dd, $J = 3,5$ Hz a 7,6 Hz, 1H); 5,40 (dt, $J = 1,5$ Hz a 17,1 Hz, 1H); 5,94 (ddd, $J = 5$ Hz, 10,5 Hz a 17,1 Hz, 1H); 6,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,24 - 7,54 (m, 8H); 7,80 - 7,83 (m, 2H)
- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ^{13}C (deuterochloroform; 75,47 MHz): 57,71 (CH); 75,31 (CH); 116,58 (CH_2); 126,89 (CH); 127,04 (CH); 127,68 (CH); 128,56 (CH); 128,72 (CH); 131,60 (CH); 134,31 (C); 137,41 (CH); 139,60 (C); 167,54 (C)

Vlastnosti anti-(+)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroxy-3-buténu sú nasledovné:

- infračervené spektrum (nujol): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3300, 1620, 1600, 1580, 1520, 1300, 1115, 1080, 1060, 1035, 985, 920, 870, 820, 800, 750, 700 cm^{-1}
- protónová jadrová magnetická rezonancia (deuterochloroform; 200 MHz): 2,43 (široký singlet, H); 4,60 (m, 1H); 5,23 (dt, $J = 1,5$ Hz a 10,4 Hz, 1H); 5,33 (dd, $J = 4$ Hz a 8 Hz, 1H); 5,34 (dt, $J = 1,5$ Hz a 17 Hz, 1H); 5,79 (ddd, $J = 5$ Hz, 10,4 Hz a 17 Hz, 1H); 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,3 - 7,54 (m, 8H); 7,78 - 7,82 (m, 2H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ^{13}C (deuterochloroform; 75,47 MHz): 58,23 (CH); 75,23 (CH); 117,29 (CH_2); 126,94 (CH); 127,52 (CH); 127,80 (CH); 128,53 (CH); 128,58 (CH); 131,64 (CH); 134,14 (C); 136,30 (CH); 137,56 (C); 167,23 (C)

Príklad 14

Do jednohrdelnej banky s obsahom 25 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 100 mg (0,37 mmol) syn-(±)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroxy-3-buténu a 1,3 ml bezvodého acetonitrilu. K získanej suspenzii sa pridá postupne 0,8 ml (530 mg; 7,55 mmol) 2-metyl-2-buténu, 4 zrná molekulárneho sita $3 \cdot 10^{-10}\text{m}$ a 230 mg (1,07 mmol) "protónovej huby". Reakčná zmes sa mieša 5 minút pri teplote blízkej 20 °C, potom sa pridá 180 mg (0,74 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu. Nechá sa reagovať 21 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa pridá 115 mg (0,54 mmol) "protónovej huby" a 90 mg (0,37 mmol) 2,2,2-trichlóretoxymetylbromidu, na čo sa mieša 19 hodín. Pridá sa 10 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a mieša sa 15 minút.

Pridá sa 40 ml dichlórmetánu. Oddelená vodná fáza sa extrahuje dvakrát 10 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa premyjú dvakrát 5 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom štyrikrát 5 ml vody a nakoniec dvakrát 5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení pri zníženom tlaku sa získaný odparok (306 mg) vyčistí chromatografiou na stĺpci silikagelu, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes dichlórmetánu s etylacetátom v objemovom pomere 98:2. Získa sa tak 144 mg pevného produktu, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi éteru s hexánom. Získa sa tak v 79 % výťažku 125 mg syn-(±)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)-3-buténu, ktorého vlastnosti sú nasledujúce:

- teplota topenia: 94 - 95 °C (éter - hexán)

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3425, 3300, 3050, 3020, 2900, 1630, 1600, 1570, 1510, 1480, 1290, 1160, 1110, 1070, 1010, 930, 800 a 710 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuteriochloroform; 200 MHz): 3,43 (AB_a , $J_{AB} = 11,8 \text{ Hz}$; $\delta_A - \delta_B = 80,1 \text{ Hz}$, 2H); 4,56 (dd, $J = 2,5 \text{ Hz}$ a 8 Hz , 1H); 4,79 (AB_a , $J_{AB} = 7,0 \text{ Hz}$; $\delta_A - \delta_B = 17,2 \text{ Hz}$, 2H); 5,41 (dd, $J = 2,5 \text{ Hz}$ a $8,8 \text{ Hz}$, 1H); 5,42 (d, $J = 17,2 \text{ Hz}$, 1H); 5,43 (d, $J = 10,2 \text{ Hz}$, 1H); 5,88 (ddd, $J = 6,8 \text{ Hz}$, $10,2 \text{ Hz}$ a $17,2 \text{ Hz}$, 1H); 6,99 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H); 7,26 - 7,54 (m, 8H); 7,82 - 7,87 (m, 2H)

- spektrum magnetickej rezonancie ^{13}C (deuteriochloroform; 50,3 MHz): 56,24 (CH); 79,19 (CH_2); 79,71 (CH); 92,86 (CH_2); 96,89 (C); 119,76 (CH_2); 126,66 (CH); 127,00 (CH); 127,65 (CH); 128,57 (CH); 128,65 (CH); 131,67 (CH); 134,15 (CH); 134,23 (C); 139,66 (C); 166,87 (C)

- hmotové spektrum (chem. ionizácia; NH_3 + izobután); m/z (% rel.int.): M^+ 428,5 (100); $[\text{M} + 2]^+$ 430,5 (97,5); $[\text{M} + 4]^+$ 432,5 (31,7); $[\text{M} + 6]^+$ 434,5 (3,4)

- chemická analýza:

pre $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl}_3$	vypočítané	C % 56,03	H % 4,70	N % 3,27
	nájdene	55,86	4,72	3,24

Príklad 15

Do jednohrdelnej banky s obsahom 5 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 52 mg (0,12 mmol) syn-(±)-1-fenyl-1-benzoylamino-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxy)buténu, získaného v príklade 12, rozpusteného v

0,25 ml acetonitrilu. Potom sa postupne pridá 0,25 ml chloridu uhličitého, 0,37 ml destilovanej vody a pri súčasnom miešaní 65,5 mg (0,78 mmol) pevného hydrogénuhličitanu sodného. Potom sa pridá v pomalých dávkach 141 mg jodistanu sodného (0,66 mmol). Mieša sa 5 minút, na čo sa pridá naraz 5,2 mg RuCl_3 . Reakčná zmes, ktorá zčernala, sa nechá reagovať 72 hodín pri teplote 16 až 17 °C. Znova sa pridajú 3 mg katalyzátora, na čo sa mieša 44 hodín pri 25 až 30 °C. Potom sa pridajú 3 ml vody. Alkalická vodná fáza sa premyje trikrát 4 ml éteru. Vodná fáza sa ochladí na 0 °C, na čo sa na ňu za silného miešania nechá pôsobiť v prítomnosti 10 ml dichlórmétanu 0,5 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Takto získaná kyslá vodná fáza sa extrahuje osemkrát 10 ml dichlórmétanu. Spojené organické fázy sa premyjú štyrikrát 2 ml vody a raz 2 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po vysušení organickej fázy nad bezvodým síranom sodným, filtrácii a odparení do sucha sa získa 43 mg pevného bieleho produktu, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi éteru s hexánom. Získa sa tak v 71 % výťažku 38 mg kyseliny syn-(*)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-((2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej, ktorej vlastnosti sú nasledovné:

- teplota topenia: 132 až 133 °C (éter-hexán)

- infračervené spektrum (film): charakteristické absorbčné pásy pri 3700 - 2300, 3440, 3300, 3070, 3040, 2975, 2925, 1745, 1640, 1602, 1580, 1520, 1485, 1295, 1265, 1205, 1175, 1135, 1080, 1020, 810, 720 a 700 cm^{-1}

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (deuteriochloroform; 300 MHz): 2,80 [široký singlet, H (+H₂O)]; 3,50 (AB_q , $J_{\text{AB}} = 12 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 121,4 \text{ Hz}$, 2H); 4,73 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H); 4,88 (AB_q , $J_{\text{AB}} = 7,3 \text{ Hz}$, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 34,7 \text{ Hz}$, 2H); 5,93 (dd, $J = 1,7 \text{ Hz}$ a 9 Hz , 1H); 7,19 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H); 7,25 - 7,54 (m, 8H); 7,79 - 7,82 (m, 2H)

- spektrum jadrovej magnetickej rezonancie ^{13}C (deuterochloroform; 75,47 MHz): 54,87 (CH); 76,84 (CH); 79,58 (CH_2); 94,86 (CH_2); 96,18 (C); 126,52 (CH); 127,33 (CH); 128,14 (CH); 128,73 (CH); 128,82 (CH); 132,12 (CH); 133,58 (C); 138,18 (C); 168,06 (C); 170,91 (C)

- hmotové spektrum (chem.ionizácie; NH_3 + izobután); m/z (% rel.int.): M^+ 446,5 (100); $[\text{M} + 2]^+$ 448,5 (97,5); $[\text{M} + 4]^+$ 450,5 (31,7); $[\text{M} + 6]^+$ 452,5 (3,4)

- chemická analýza:

pre $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_3$, $1\text{H}_2\text{O}$

vypočítané	C %	49,11	H %	4,34	N %	3,01
		49,05		4,33		3,09

Príklad 16

Do jednohrdelnej banky s obsahom 10 ml sa vnesie 115 mg (0,26 mmol) kyseliny syn-(±)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej, rozpustenej v 0,5 ml acetónu. Potom sa pridá 43 mg (0,26 mmol) (-)-pseudoefedrínu, na čo sa reakčná zmes mieša až do získania homogénneho roztoku. Roztok sa chladí 19 hodín na -10°C . Získané biele kryštály sa izolujú a vysušia. Získa sa tak 80 mg efedrínovej soli, ktorá sa znova rozpustí v 0,5 ml acetónu. Chladí sa 15 hodín na -10°C . Získa sa tak po odfiltrovaní 30 mg soli vo forme bielych kryštálov. Po hydrolýze v kyslom prostredí (1N vodná kyselina chlorovodíková, dichlórmétán; 20°C ; zvyčajná extrakcia) sa získa v 19 % výťažku 22 mg kyseliny (2R,3S)-(+)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej, v ktorej je enantiomérny pomer (stanovený spektrom protónovej jadrovej magnetickej rezonancie a ^{19}F Mosherových esterov zodpovedajúcich alkohol-metylesteru racemického a opticky aktívneho) je 93-7.

Materské lúhy z druhej kryštalizácie dajú po odparení 50 mg odparku. Odparok sa rozpustí v 0,5 ml acetónu, potom sa chladí 24 hodín pri -10°C . Po filtrácii sa takto získa 13 mg soli vo forme bielych kryštálov, ktorá sa hydrolyzuje za vyššie opísaných podmienok. Získa sa tak v 7 % výťažku 8 mg kyseliny (2R,3S)-(+)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej, identické s vyššie získanou kyselinou.

Výťažok rezolúcie je 52 %.

Príklad 17

Do jednohrdelnej banky s obsahom 5 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 62 mg (0,139 mmol) kyseliny (2R,3S)-(+)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóretoxymetoxi)propiónovej, rozpustenej v 1,16 ml bezvodého toluénu. Potom sa pridá 30 mg (0,139 mmol) 2-dipyridyluhličitanu a nechá sa reagovať 5 minút pri teplote blízkej 20°C . Potom sa pridá naraz zmes 16,1 mg (0,023 mmol) 7-trietylsilylbakkatínu III a 5,6 mg (0,046 mmol) 4-N,N-dimetylamínopyridínu. Zmes sa nechá reagovať 3 až 4 minúty pri teplote blízkej 20°C , na čo sa zahrieva 48 hodín pri 70 až 72°C . Po skončení reakcie sa výsledná reakčná zmes zriedi 60 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje 3 ml vody, dvakrát 3 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, štyrikrát 3 ml vody a dvakrát 3 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, na čo sa vysuší nad bezvodým síranom sodným. Po odfiltrovaní a odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku sa získaný odparok (75 mg) vyčistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve oxidu kremičitého, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes éteru s dichlórmétánom v objemovom pomere 8:92 (3 pasáže).

Získa sa tak v 94 % výťažku 24,4 mg 4,10-diacetoxi-2 α -

-benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-[(+)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-(2,2,2-trichlóreto xymetoxy)propionátu], obsahujúceho podľa spektra protónovej jadrovej magnetickej rezonancie pri 300 Mz 10 % epiméru C2', ktorý má nasledovné vlastnosti:

- teplota topenia: 137 až 145 °C

- infračervené spektrum (film): hlavné charakteristické absorpčné pásy pri 3400, 2960, 2870, 1740, 1650, 1600, 1580, 1508, 1480, 1445, 1365, 1265, 1235, 1140, 1105, 1095, 1080, 1015, 985, 945, 818 a 710 cm⁻¹

- spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie (300 MHz; deuterochloroform): 0,54 - 0,62 (m, 6H); 0,93 (t, J = 8 Hz, 9H); 1,19 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); 1,85 - 1,99 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 2,10 - 2,20 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,33 - 2,60 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 3,60 (AB_q, J_{AB} = 11,7 Hz; $\delta_A - \delta_B$ = 101,4 Hz, 2H); 3,82 (d, J = 7 Hz, 1H); 4,26 (AB_q, J_{AB} = 8,3 Hz; $\delta_A - \delta_B$ = 35,5 Hz, 2H); 4,48 (dd, J = 6,7 Hz a 10,3 Hz, 1H); 4,81 (d, J = 2 Hz, 1H); 4,90 (AB_q, J_{AB} = 7,5 Hz; $\delta_A - \delta_B$ = 17 Hz, 2H); 4,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 5,70 (d, J = 7 Hz, 1H); 5,89 (dd, J = 2 Hz a 9 Hz, 1H); 6,28 (t, J = 9 Hz, 1H); 6,44 (s, 1H); 7,01 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,34 - 7,63 (m, 11H); 7,75 - 7,78 (m, 2H); 8,12 - 8,16 (m, 2H)

Do jednohrdelnej banky s obsahom 10 ml, vybavenej magnetickým miešadlom, sa vnesie pod atmosférou argónu 24,8 mg vyššie získaného esteru, rozpusteného v 0,9 ml metanolu, na čo sa postupne pridá 0,9 ml ľadovej kyseliny octovej a 60 mg dvojice zinok - meď (pripravenej z 20 g zinku v prášku a 3 g CuSO₄ · H₂O). Výsledná reakčná zmes sa zahrieva 1,5 hodiny na 55 až 56 °C. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes ochladí na teplotu blízku 20 °C, na čo sa sfiltruje. Pevný produkt sa premyje trikrát 0,6 ml 96 % etanolu. K výslednému číremu roztoku sa pridá 70 mg 33 % kyseliny chlorovodíkovej, na čo sa

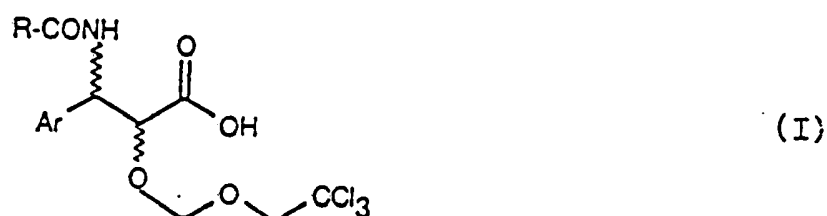
nechá reagovať 8 hodín pri teplote blízkej 20 °C. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes zriedi 60 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje dvakrát 5 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, potom štyrikrát 5 ml vody a raz 5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa potom vysuší nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii a odparení do sucha pri zníženom tlaku sa získaný odparok (23 mg) vyčistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve oxidu kremičitého, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes metanolu s dichlórmetánom v objemovom pomere 5:95 (2 pasáže).

Získa sa tak v 73 % výťažku 13,8 mg taxolu znečisteného 10 % svojho epiméru C2'.

Infračervené spektrum a spektrum protónovej jadrovej magnetickej rezonancie, ako aj spektrum ^{13}C získaného taxolu je identické so spektrami prírodného taxolu, ktoré sú opísané v literatúre.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

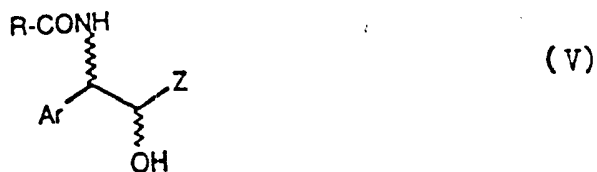
1. Spôsob prípravy nových derivátov beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca I



v ktorom

R predstavuje ter.butoxyskupinu alebo fenylovú skupinu a Ar predstavuje arylovú skupinu zvolenú zo súboru zahrňujúceho fenylovú skupinu, alfa-naftylovú skupinu a beta-naftylovú skupinu, pričom tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo niekoľkými atómami alebo skupinami, ktoré sú rovnaké alebo rozdielne a sú zvolené zo súboru zahrňujúceho atómy halogénu a alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkyloxyskupiny, alkyltioskupiny, hydroxylové skupiny, merkaptoskupiny, aminoskupiny, monoalkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, acylaminoskupiny, alkoxykarbonylamínoskupiny, karboxylové skupiny, karbamoylové skupiny, N,N-dialkylkarbamoylové skupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny a trifluórmetylové skupiny, prípadne vo forme soli alebo esteru,

v y z n a č e n ý t ý m, že sa nechá reagovať 2,2,2-tri-chlóretoxymetylhalogenid so zlúčeninou všeobecného vzorca V



v ktorom Z predstavuje funkčnú esterovú skupinu ($-\text{COOR}_2$) alebo dvojnú vinylovú väzbu ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), potom sa eventuálne podľa prípadu takto získaný produkt zmydelní, alebo zoxидуje a izoluje sa derivát beta-fenylizoserínu, ktorý sa prípadne rozdelí na svoje enantioméry.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m, že reakcia 2,2,2-trichlóretoxymetylhalogenidu sa uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile, za prítomnosti akceptora protónov pri teplote v rozmedzí 0 až 50 °C.

3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č e n ý t ý m, že akceptorom protónov je 1,8-bis(dimetylamino)naftalén.

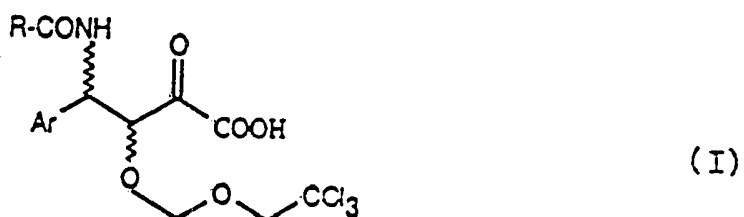
4. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č e n ý t ý m, že sa pracuje ďalej v prítomnosti 2-metyl-2-buténu.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m, že keď Z predstavuje funkčnú esterovú skupinu ($-\text{COOR}_2$), uskutočňuje sa zmydelnenie pomocou minerálnej zásady vo vodno alkoholickom prostredí.

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m, že keď Z predstavuje dvojnú vinylovú väzbu ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), uskutočňuje sa oxidácia pomocou jodistanu sodného v prítomnosti katalytického množstva derivátu ruténia alebo pomocou manganistanu draselného.

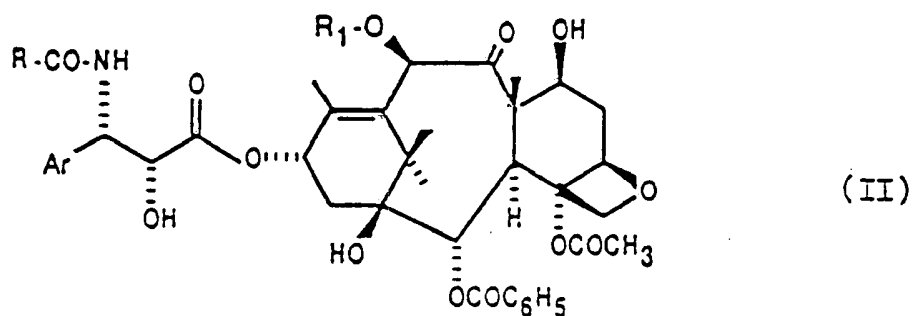
7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m, že derivát beta-fenylizoserínu sa rozštiepi na svoje enantioméry vytvorením soli s opticky aktívnou zásadou, nasledovaným hydrolyzou takto získanej soli.

8. Nové deriváty beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca (I)



v ktorom R a Ar majú význam definovaný v nároku 1, vo forme racemickej alebo enantiomérne čistej alebo vo forme ich zmesí ako aj ich soli a ich estery.

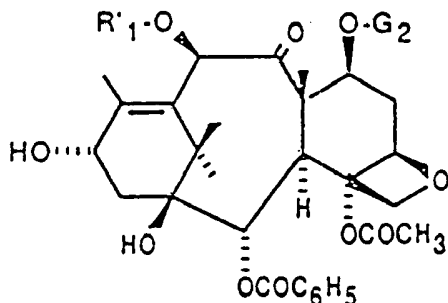
9. Použitie produktu získaného spôsobom podľa nároku 1 na prípravu biologicky aktívnych derivátov taxánu všeobecného vzorca II



v ktorom

R a Ar majú význam definovaný v nároku 1 a

R_1 predstavuje atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, v y z n a č e n ý t ý m, že sa esterifikuje derivát taxánu všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom

R_1 predstavuje acetylovú skupinu alebo skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu a

G_2 predstavuje skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu, ako skupinu 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú alebo skupinu trialkylsilylovú, v ktorých každá alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

pomocou produktu získaného spôsobom podľa nároku 1, na čo sa nahradia chrániace skupiny, ktoré predstavujú R_1 a G_2 , a skupina 2,2,2-trichlóretoxymetylová atómom vodíka a prípadne sa rozštiepi získaný produkt, aby sa izoloval enantiomér 2R,3S.

10. Použitie podľa nároku 9, v y z n a č e n é t ý m, že sa esterifikácia uskutoční za prítomnosti kondenzačného činidla, ako N,N-dicyklohexylkarbodiimidu alebo 2-dipyridylkarbonátu, a aktivačného činidla, ako 4-N,N-dimetylaminopyridínu, pri teplote v rozmedzí 20 až 80 °C.

11. Použitie podľa nároku 9, v y z n a č e n é t ý m, že náhrada chrániacich skupín sa uskutoční pomocou zinku alebo dvojice zinok-meď v kyseline octovej, prípadne za prítomnosti alkoholu obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka alebo v prípade

trialkylsilylovej ochrانيةj skupiny pomocou vodno
alkoholického HCl.