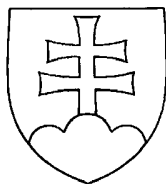


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1005-96

(22) Dátum podania: 01.02.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9402213.4, 9402194.6,
9402200.1, 9411937.7,
9411936.9, 9411957.5

(32) Dátum priority: 04.02.94, 04.02.94, 04.02.94,
15.06.94, 15.06.94, 15.06.94

(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 08.01.97

(86) Číslo PCT: PCT/EP95/00370, 01.02.95

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 493/04

C 07F 13/00

C 07C 47/565

C 07C 211/09

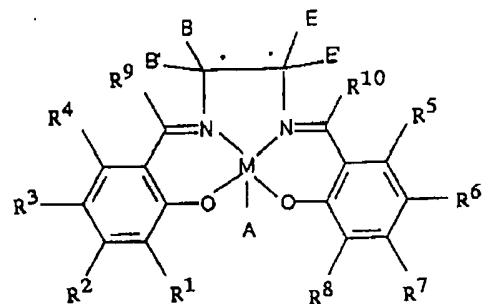
C 07C 251/24

(71) Prihlasovateľ: SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Bell David, Harlow, Essex, GB;
Finney Frances, Harlow, Essex, GB;
Attrill Robin Patrick, Harlow, Essex, GB;
Turner Gillian, Harlow, Essex, GB;
Miller David, Harlow, Essex, GB;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálnych olefinov, jeho katalyzátor a medziprodukty na jeho výrobu**

(57) Anotácia:
Spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálnych olefinov, ktorý zahŕňa reakciu prochirálného olefinu zdrojom kyslíka v prítomnosti salénového katalyzátora a zdroja elektrónodonorového ligandu, ktorým je izochinolín-N-oxid alebo látka, ktorá má aktivitu donorného ligandu a má v podstate rovnaké charakteristiky rozpustnosti ako izochinolín-N-oxid; a látky používané pri takomto spôsobe. Opísaný je tiež katalyzátor (III) a medziprodukty na jeho prípravu, v ktorých M je ión prechodného kovu; A je protiión, ak sa požaduje; B, B', E a E' sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z hydrogénovaného arylu, C₁₋₆alkylu, silylu alebo aryl-C₁₋₆alkylu, v ktorom arylová alebo alkylová skupina je voliteľne substituovaná alebo B' a B, alebo E' a E spolu tvoria C₂₋₆polymetylénový reťazec; s výhradou, že len jeden z uhlíkov označený hviezdíčkou je chirálnym centrom; R¹ až R¹⁰ sú nezávisle vodíky, alkyly alebo alkoxyly.



(III)

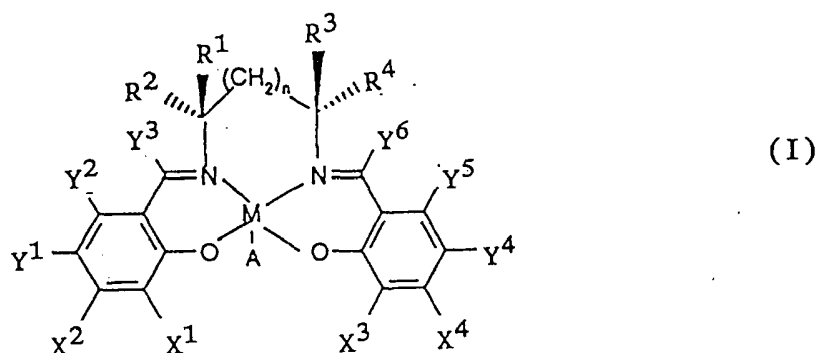
Spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálnych olefínov, jeho katalyzátor a medziprodukty na jeho výrobu

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu na prípravu epoxidov z olefínov a konkrétne chirálne obohatených epoxidov, určitých nových katalyzátorov používaných v takomto procese a látok spojených s týmto procesom.

Doterajší stav techniky

WO/91/14694 opisuje určité katalyzátory s nasledujúcim vzorcom (I):

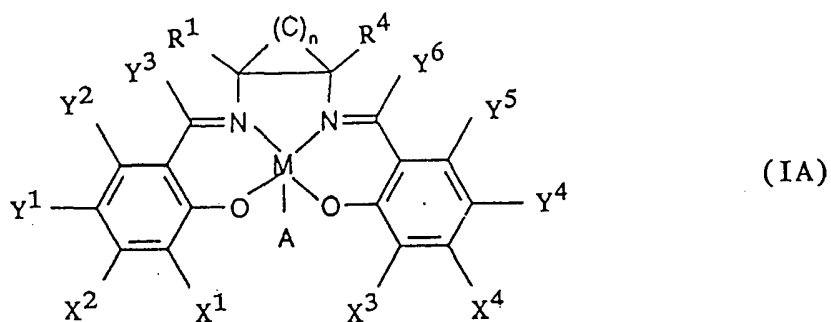


v ktorom

M je ión prechodného kovu, A je anión a, n je buď 0, 1 alebo 2. Najmenej jeden zo substituentov X^1 alebo X^2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z silylov, arylov, sekundárnych alkylov a terciárnych alkylov; a najmenej jeden zo substituentov X^3 alebo X^4 je vybraný z rovnakej skupiny. Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 a Y^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénov, alkylov, arylových skupín, silylových skupín a alkylových skupín nesúcich heteroatómy, ako napríklad alkoxy a halogenid. Tiež najmenej jeden zo substituentov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je vybraný z prvej skupiny pozostávajúcej z H, CH_3 , C_2H_5 a primárnych alkylov. Ak R^1 je ďalej vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^2 a R^3 sú vybra-

né z druhej skupiny pozostávajúcej z arylových skupín, heteroatóm nesúcich aromatických skupín, sekundárnych alkylov a terciárnych alkylov. Ak R^2 je vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^1 a R^4 sú vybrané z tejto druhej skupiny. Ak R^3 je vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^1 a R^4 sú vybrané z tejto druhej skupiny. Ak R^4 je vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^2 a R^3 sú vybrané z tejto druhej skupiny. Takéto katalyzátory sú opísané ako užitočné pri enantioselektívnom epoxidovaní prochirálnych olefínov.

Okrem toho WO 91/14694 opisuje určité katalyzátory so vzorcom uvedeným nižšie, v tomto dokumente označované ako vzorec (IA):

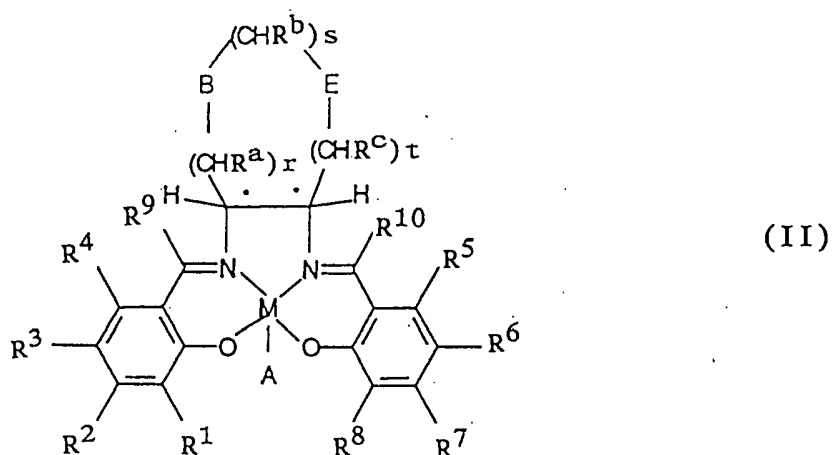


kde M je definované ako ión prechodného kovu a A je anión; kde n je buď 3, 4, 5 alebo 6; kde najmenej jeden zo substituentov X^1 alebo X^2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde najmenej jeden zo substituentov X^3 alebo X^4 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde najmenej jeden zo substituentov Y^1 alebo Y^2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde najmenej jeden zo substituentov Y^4 alebo Y^5 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde Y^3 a Y^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka a primárnych alkylo-

vých skupín; kde R^1 a R^4 sú navzájom v trans polohe a najmenej jeden z R^1 a R^4 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z primárnych alkylov a vodíka; a kde uhľíky v $(C)_n$ časti majú substituenty vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, alkylu, arylu a heteroatómov.

Takéto katalyzátory sú opísané ako užitočné pri enantioselektívnom epoxidovaní prochirálnych olefínov. Tieto katalyzátory patria k triede katalyzátorov známych v odbore ako "salénové katalyzátory".

Súčasná nerozhodnutá Medzinárodná patentová prihláška číslo PCT/GB93/01666 (teraz Medzinárodná patentová prihláška číslo WO 94/03271) tiež opisuje sériu salénových katalyzátorov, štruktúrne odlišných od katalyzátorov so vzorcom (I), a ktoré majú vzorec (II):



kde M je ión prechodného kovu;

A je protiión, ak je požadovaný;

r , s a t sú nezávisle 0 až 3, také že $r+s+t$ je v rozsahu 1 až 3;

R^a , R^b , R^c sú nezávisle vybrané z vodíka alebo CH_2OR' , kde R' je vodík alebo organická skupina;

B a E sú nezávisle kyslík, CH_2 , NR^d , v ktorom R^d je alkyl, vodík, alkylkarbonyl alebo arylkarbonyl alebo SO_n , kde n je 0 alebo celé číslo 1 alebo 2, s výhradou, že B a E nie sú súčasne CH_2 , a že keď B je kyslík, NR^d alebo SO_n , potom r nemôže byť 0, a keď E je kyslík, NR^d alebo SO_n , potom t nemôže byť 0;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} sú nezávisle vodík, alkyl alebo alkoxy.

Látky so vzorcom (II) tiež katalyzujú enantioselektívnu epoxidáciu určitých prochirálnych olefínov.

V tejto oblasti bolo navrhnuté, že použitie látok ako je napríklad pyridínoxid a 2-metylimidazol v spojení s určitými chirálnymi (salénovými) komplexnými manganitými katalyzátormi zlepšuje chemický výťažok takýchto reakcií (Synt. Lett. April 1991, 265 - 266), hoci účinok na enantioselektivitu katalyzovanej reakcie v súčasnosti nie je jasný (Tetrahedron Vol. 50, No. 15, str. 4323 až 4334, 1994). V tomto kontexte sa pyridínoxid a 2-metylimidazol označujú ako "donorové ligandy", pretože sú považované za donorne viazané na kovový ión salénového katalyzátora.

Konkrétnym problémom spojeným s použitím takýchto donorových ligandov je úplné odstránenie donorového ligandu z konečného epoxidového produktu, zvlášť v reakciách vo veľkom meradle a zvlášť, ak sa používa dvojfázový reakčný systém.

Teraz sa zistilo, že určitá látka, izochinolín-N-oxid, predtým neuvádzaná ako donorný ligand, je zvlášť účinná ako donorný ligand a tým výhodne zvyšuje účinnosť katalyzátora a okrem toho má pre použitie ako donorný ligand veľmi dobré charakteristiky rozpustnosti, čo umožňuje jeho použitie v epoxidačných reakciách katalyzovaných kov-salénovým komplexom, a že môže byť následne ľahko odstránená z epoxidového produktu reakcie. Tiež sa zistilo, že určitá skupina salénových katalyzátorov je zvlášť vhodná na použitie s donornými ligandami tým, že prítomnosť donorných ligandov zhodne spôsobuje nie len vzrast reakčnej rýchlosti, ale tiež zvýšenie enantioselektívnej špecifity epoxidačných reakcií.

Okrem toho bola teraz pripravená ďalšia séria salénových katalyzátorov, ktoré sú štrukturálne odlišné od katalyzátorov so vzorcami (I), (IA) a (II), ktoré sú prekvapivo tiež schopné katalyzovať enantioselektívnu epoxidáciu niektorých prochirálnych olefínov.

Podstata vynálezu

Podľa toho, ako prvý aspekt tento vynález poskytuje spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálného olefínu, ktorý zahŕňa reagovanie prochirálného olefínu so zdrojom kyslíka v prítomnosti salénového katalyzátora a zdroja elektróny dodávajúceho ligandu, vyznačujúci sa tým, že týmto donorným ligandom je izochinolín-N-oxid alebo látka, ktorá má aktivitu donorného ligandu a má v podstate rovnaké charakteristiky rozpustnosti ako izochinolín-N-oxid.

Vhodným salénovým katalyzátorom je látka so vzorcom (I), (IA), (II) alebo látka so vzorcom (III) (táto látka so vzorcom (III) je definovaná ďalej).

Vynález tiež poskytuje izochinolín-N-oxid alebo látku, ktorá má aktivitu donorného ligandu a má v podstate rovnaké charakteristiky rozpustnosti ako izochinolín-N-oxid, pre použitie ako donorný ligand.

V ďalšom aspekte vynález poskytuje spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálnych olefínov, ktorý zahŕňa reagovanie prochirálného olefínu so zdrojom kyslíka v prítomnosti salénového katalyzátora a zdroja elektróndonorového ligandu, vyznačujúci sa tým, že salénovým katalyzátorom je látka so vzorcom (II).

Zdroj elektróndonorového ligandu sa vhodne poskytuje látkou, ktorá je schopná tvoriť donornú väzbu s prechodným kovom M tohto salénového katalyzátora, takže pri použití rýchlosť epoxidačnej reakcie vzrastá a môže tiež vzrásť enantioselektívna špecificita výsledného produktu.

Zdroj elektróndonorového ligandu sa vhodne poskytuje látkou, ktorá je schopná tvoriť donornú väzbu s prechodným kovom M tohto salénového katalyzátora, takže pri použití vzrastá enantioselektívna špecificita látky so vzorcom (I).

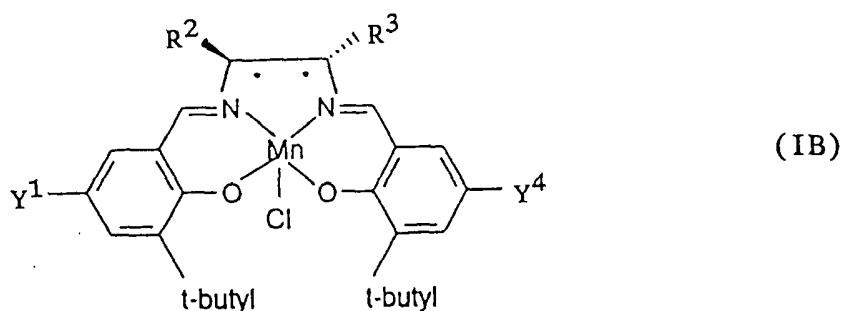
Vhodný zdroj elektróndonorového ligandu sa môže vybrať zo zoznamu pozostávajúceho z: pyridín-N-oxidu, 2-metylpyridín-N-oxidu, 4-metylpyridín-N-oxidu, 4-fenylpyridín-N-oxidu alebo izochinolín-N-oxidu, zvlášť izochinolín-N-oxidu.

V látkach so vzorcom (I) a (IA):

Výhodné hodnoty pre M, A, n, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú také, ako je definované vo WO 91/14694.

Vhodné sú katalyzátory so vzorcom (IA), ako je definované vyššie.

Výhodnou podskupinou katalyzátorov sú katalyzátory so Vzorcom (IB), ako je definované nižšie:



v ktorých Y^1 a Y^4 sú rovnaké a sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z metylu, terc.butylu alebo metoxyskupiny a R^2 a R^3 sú buď fenyl alebo spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané, tvoria hexylový kruh.

Najvýhodnejšie v katalyzátoroch so vzorcom (IB), Y^1 a Y^4 sú oba terc.butyl a R^2 a R^3 spolu s uhlíkovými atómami, na ktoré sú naviazané tvoria hexylový kruh.

V látkach so vzorcom (II):

Vhodné, výhodné a uprednostňované hodnoty premenných A, B, E, R^a , R^b , R^c , R^d , R' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , n, r, s a t sú, také ako je opísané v WO 94/03271, ak to v tomto dokumente nie je uvedené inak.

Vhodné organické skupiny R' zahrnujú alkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl alebo arylové deriváty.

Konkrétne príklady R' zahrnujú substituované alkylové skupiny.

Príkladom R' je trifenylmetyllová skupina.

Výhodne s a t sú nuly, r je 1 a R^a je vodík, B je kys-

lík a E je CH_2 ; alebo r, s, a t sú 1, R^a , R^b a R^c sú vodíky a B a E sú oba kyslíky; alebo s je nula, r a t sú oba 1, R^a je vodík alebo trifenylmetyloxymetylén a R^c je vodík, B je kyslík a E je CH_2 ; alebo r a t sú oba 1, s je nula, R^a a R^c sú vodíky, B je NR^d , kde R^d je fenyلكarbonyl a E je CH_2 .

Vhodne R^2 , R^4 , R^5 a R^7 nezávisle predstavujú vodíky.

Vhodne R^1 , R^3 , R^6 a R^8 nezávisle predstavujú C_{1-6} alkyl.

Výhodne R^1 a R^8 predstavujú rozvetvené alkylové skupiny, ako napríklad terciárne alkylové skupiny.

R^3 a R^6 tiež výhodne predstavujú rozvetvené alkylové skupiny.

Výhodným príkladom pre R^1 a R^8 je terciárny butyl.

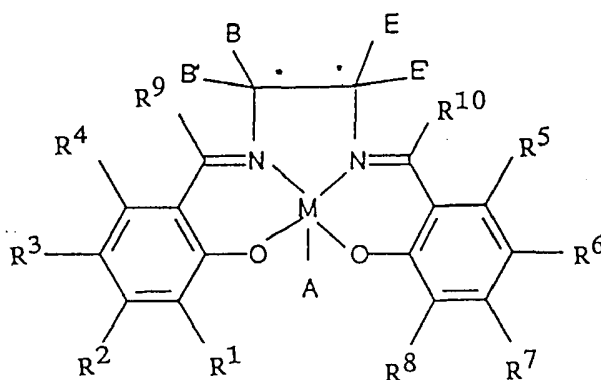
Konkrétnym príkladom R^3 a R^6 sú terciárny butyl a metyl.

Príkladmi R^2 , R^4 , R^5 a R^7 sú vodíky.

Príklady látok so vzorcom (II) zahrnujú látky uvedené v WO 94/032721 a zvlášť zahrnujú tieto látky uvádzané v tomto dokumente.

Ako je uvedené vyššie, ďalším aspektom tohto vynálezu je objav novej série salénových katalyzátorov.

Podľa toho, v ďalšom aspekte tento vynález poskytuje látky so vzorcom (III):



kde M je ión prechodného kovu;

A je protiión, ak sa požaduje;

B, B', E a E' sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, arylu, C_{1-6} alkylu, silylu alebo aryl-

C₁₋₆alkylu, v ktorom arylová alebo alkylová skupina je voliteľne substituovaná alebo B' a B alebo E' a E spolu tvoria C₂₋₆polymetylénový reťazec; s výhradou, že len jeden z uhlíkov označený hviezdíčkou je chirálnym centrom;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú nezávisle vodíky, alkyly alebo alkoxyly.

V látkach so vzorcom (III):

Vhodne R², R⁴, R⁵ a R⁷ nezávisle predstavujú vodíky.

Vhodne R¹, R³, R⁶ a R⁸ nezávisle predstavujú C₁₋₆alkyl.

R¹ a R⁸ výhodne predstavujú rozvetvené alkylové skupiny, ako napríklad terciárne alkylové skupiny.

R³ a R⁶ tiež výhodne predstavujú rozvetvené alkylové skupiny.

Výhodným príkladom pre R¹ a R⁸ je terciárny butyl.

Konkrétnym príkladom R³ a R⁶ sú terciárny butyl a metyl.

Príkladmi R², R⁴, R⁵ a R⁷ sú vodíky.

Jeden z B a E je výhodne fenyl, metyl alebo izopropyl a druhý je vodík. Najvýhodnejšie je jeden z B a E fenyl a druhý je vodík.

Látky so vzorcom (III) sú tiež vhodné salénové katalyzátory na použitie v spôsobe podľa tohto vynálezu.

V látkach so vzorcom (I), (IA), (IB), (II) a (III):

Väzba medzi M a A má rôzny stupeň iónového charakteru v závislosti od použitého aniónu.

Vhodné ióny prechodného kovu M zahŕňujú Mn, Cr, Fe, Ni, Co, Ti, V, Ru a Os v príslušnom oxidačnom stave.

Výhodne je iónom prechodného kovu M mangán v oxidačnom stave (II) alebo (III).

Treba zdôrazniť, že v niektorých prípadoch, napríklad keď M je Mn(II), sa protiión nevyžaduje.

Vhodné protiióny A zahŕňujú tie anióny, ktoré sú zmienené v WO 91/14694 a WO 94/03271.

Výhodne ja A chlorid.

V spôsobe podľa tohto vynálezu:

Vhodné prochirálné olefíny zahrnujú látky ktoré obsahujú nasledujúce skupiny ako časť svojej štruktúry, cyklohexén, 5,6-dihydro-2H-pyrán, 1,2,5,6-tetrahydropyridín, 1,2,3,4-tetrahydropyridín a 5,6-dihydro-2H-tiopyrán.

Výhodné prochirálné olefíny zahrnujú tie látky, ktoré obsahujú ako časť svojej štruktúry nasledujúce skupiny, 1,2-dihydronaftalén, 2H-chromén, 1,2-dihydrochinolín, 1,2-dihydroizochinolín a 2H-tiochromén. Takéto látky sú známe v oblasti aktivátorov draslíkového kanála.

Výhodné prochirálné olefíny zahrnujú tie, ktoré sú zmienené v EP-A 0 376 524, ako napríklad tam uvedené látky so vzorcom (XIV) a konkrétne 2,2-dimetyl-6-pentafluóretyl-2H-1-benzopyrán.

Výhodné prochirálné olefíny zahrnujú 6-acetyl-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán.

Vhodné zdroje kyslíka zahrnujú oxidačné reagenty, ako napríklad chlórnan sodný.

Epoxidačná reakcia sa môže uskutočniť pomocou akéhokoľvek vhodného postupu, kde sa prochirálny olefín, zdroj kyslíka, látka so vzorcom (I) a zdroj elektrónodonornového ligandu ponechajú reagovať tak, aby poskytli požadovaný epoxid.

Vhodne sa reakcia uskutočňuje v dvojfázovom systéme, zvlášť ak zdroj kyslíka a/alebo jedna z reakčných zložiek je rozpustná vo vode, a zvlášť ak zdrojom kyslíka je chlórnan sodný.

Vhodné dvojfázové systémy sú tie, ktoré sa používajú v odbore konvenčne s ohľadom na povahu konkrétnych reaktantov, Príkladom je dichlórmetán a voda.

Salénový katalyzátor, ako napríklad látka so vzorcom (I), IA), (II) alebo (III), prochirálny olefín a zdroj elektróny dodávajúceho ligandu v inertnom, s vodou nemiešateľnom, rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, môžu reagovať so zdrojom kyslíka vo vode.

Všeobecne reakcia prebieha pri pH v rozsahu medzi 10 a 13, výhodne medzi 10,5 a 12, najvýhodnejšie medzi 11

a 11,5, vhodne sa pH riadi prítomnosťou pufru, ako je napríklad dihydrogénfosforečnan.

Reakcia sa môže uskutočňovať pri vhodnej teplote, ktorá poskytuje vhodnú rýchlosť tvorby požadovaného produktu. V dôsledku vzrastu rýchlosti reakcie, ktorý je spôsobený prítomnosťou zdroja elektrón donorového ligandu, sa môže reakcia uskutočňovať pri nižšej teplote než bez tohto ligandu, ako napríklad v rozsahu medzi 0 °C a 40 °C.

Všeobecne sa uskutočňuje pri teplote okolia alebo mierne zvýšenej teplote, ale výhodne pri teplote okolia.

Vhodne je molový percentuálny pomer látky so vzorcom (I) ku prochirálnemu olefínu v rozsahu 0,01 až 10, výhodne v rozsahu 0,1 až 0,5, 0,5 až 5, 1 až 5, 1 až 3, 0,5 až 2, najvýhodnejšie v rozsahu 0,2 až 2.

Vhodne je molový pomer zdroja elektrón donorového ligandu ku prochirálnemu olefínu v rozsahu 0,05 až 3, napríklad 0,1 až 2 alebo 1 až 2, výhodne v rozsahu 0,1 až 2. Vhodný molový pomer pre N-pyridínoxid je napríklad 0,5 až 2. Príklad vhodného rozsahu molového pomeru pre izochinolín-N-oxid je 0,1 až 0,5.

Tento vynález sa tiež vzťahuje na prípravu všetkých epoxidov, ktoré sú prekurzormi týchto látok so vzorcom (I) v EP-A-0376524, zvlášť ich špecifických príkladov.

Tento vynález sa tiež vzťahuje na prípravu všetkých epoxidov, ktoré sú prekurzormi týchto látok so vzorcom (I) v WO 92/22293, zvlášť ich špecifických príkladov.

Tento vynález sa tiež vzťahuje na následnú konverziu všetkých týchto epoxidov na zodpovedajúce látky so vzorcom (I) z EP-A-0 376 524, zvlášť na konverziu príslušného prekurzorového epoxidu na zodpovedajúci špecifický príklad z EP-A-0 376 524, a zvlášť na konverziu 2,2-dimetyl-6-pentafluóretyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu na (-)trans-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2-oxopiperidin-1-yl)-6-pentafluóretyl-2H-1-benzopyran-3-ol alebo jeho (+)trans izomér.

Tento vynález sa tiež vzťahuje na následnú konverziu všetkých týchto epoxidov na zodpovedajúce látky so vzorcom (I) z WO 92/22293, zvlášť na konverziu príslušného prekurzo-

rového epoxidu na zodpovedajúci špecifický príklad z WO 92/22293, a zvlášť na konverziu (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu na trans-6-acetyl-4S-(4-fluórbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3R-ol alebo jeho 3S,4R izomér.

Tento vynález sa tiež vzťahuje na produkt tvorený medzi salénovým katalyzátorom, ako napríklad látkou so vzorcom (I), (IA), (IB), (II) alebo (III) a ligandom dodávajúcim elektróny.

V tomto dokumente pojem "chirálny salénový katalyzátor" znamená salénový katalyzátor, ktorý má prevládajúco jeden konkrétny enantiomér, a ktorý pri použití poskytuje prevahu jedného konkrétneho enantioméru produktového epoxidu a prochirálného olefínového substrátu.

Pojem alkyl, keď sa používa sám, alebo keď tvorí časť z inej skupiny (napríklad alkoxylovej skupiny alebo alkylkarbonylovej skupiny), zahŕňa alkylové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré obsahujú 1 až 12 uhlíkových atómov, vhodne 1 až 6 uhlíkových atómov, príklady zahŕňujú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl alebo terciárnu butylovú skupinu.

V tomto dokumente pojem "aryl" zahŕňa fenyl a naftyl voliteľne substituované skupinami, ktorých môže byť do päť, výhodne do troch, ktoré sú vybrané z halogénu, alkylu, fenylu, alkoxyly, halogénalkylu, alkylkarbonylu a fenylkarbonylu.

Výhodnou arylovou skupinou je substituovaná alebo nesubstituovaná fenylová skupina.

Prechodné kovy M zahŕňujú tieto kovy s oxidačným stavom (II) alebo vyšším.

Vhodné substituenty pre aryl zahŕňujú alkyl, halogén a alkoxyly.

Voliteľné substituenty pre alkylovú skupinu zahŕňujú substituenty uvedené v tomto dokumente pre arylové skupiny, konkrétnym príkladom je fenyl.

Treba zdôrazniť, že uhlíkové atómy označené hviezdičkou sú chirálnymi centrami a tento vynález sa vzťahuje na každý

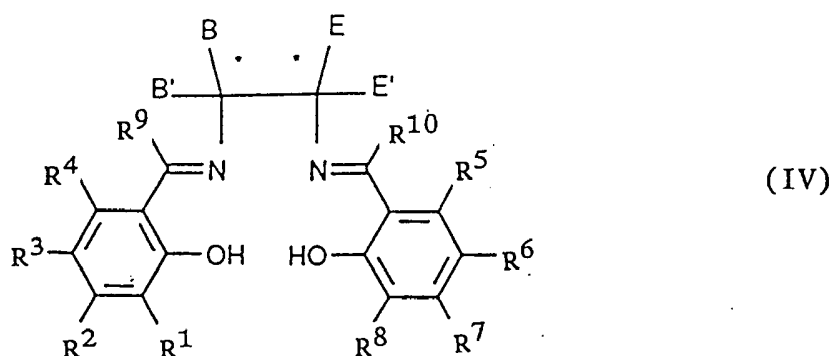
individuálny enantiomér a ich zmesi.

Látky so vzorcami (I), (IA) a (IB) sa môžu pripraviť podľa postupov opísaných v WO 91/14694 alebo podľa postupov im analogických.

Látky so vzorcom (II) sa môžu pripraviť podľa postupov opísaných v medzinárodnej prihláške, publikačné číslo WO 91/14694 alebo podľa postupov im analogických.

Obsah WO 91/14694 a WO 94/03271, vrátane špecifických opisov a príkladov v nich uvedených, sú včlenené v tomto dokumente odkazom.

Pre látky so vzorcom (III), tento vynález tiež poskytuje spôsob prípravy látok so vzorcom (III), ktorý zahŕňa tvorbu komplexu prechodného kovu nasledujúcej látky so vzorcom (IV):

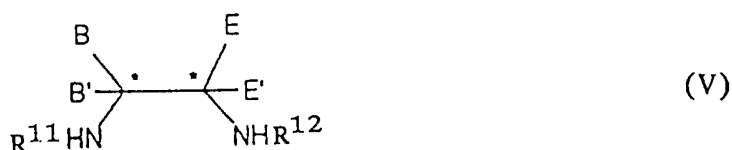


kde premenné R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} , B, B', E a E' sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III), kde len jeden z uhlíkov označených s hviezdičkou je chirálnym centrom, a potom, ak je to potrebné, separovanie enantiomérov.

Vhodne sa komplex iónu prechodného kovu môže tvoriť prídavkom vhodnej soli prechodného kovu, ako je napríklad octan manganatý alebo manganitý, výhodne octan manganitý, k látke so vzorcom (IV) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol alebo dichlórmetán, pri zvýšenej teplote. Volitelné nahradenie alebo výmena protiiónu sa môže uskutočniť pridaním vhodného zdroja požadovaného protiiónu, ako je napríklad soľ alkalického kovu, napríklad LiCl.

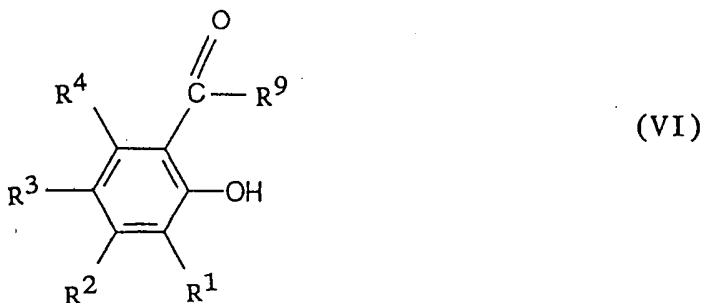
Separácia prípadných enantiomérov sa môže uskutočniť konvenčnými technikami, ako je napríklad kryštalizácia derivátov alebo chromatografia. Treba však zdôrazniť, že je výhodné, ak sa separácia enantiomérov uskutočňuje pred tvorbou komplexu prechodného kovu.

Vynález ďalej poskytuje spôsob prípravy látok so vzorcom (IV), ktorý zahŕňa kondenzáciu, postupne v ľubovoľnom poradí, látky so vzorcom (V):



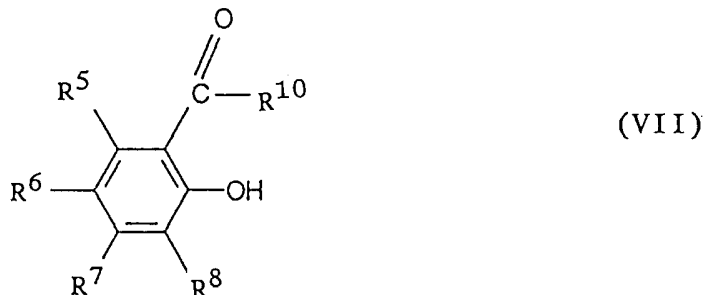
kde B, B', E a E' sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III), a R¹¹ a R¹² nezávisle predstavujú vodík alebo amínovú ochrannú skupinu, za predpokladu, že najmenej jeden a R¹¹ a R¹² je vodík, s:

(i) látkou so vzorcom (VI):



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁹ sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III); a

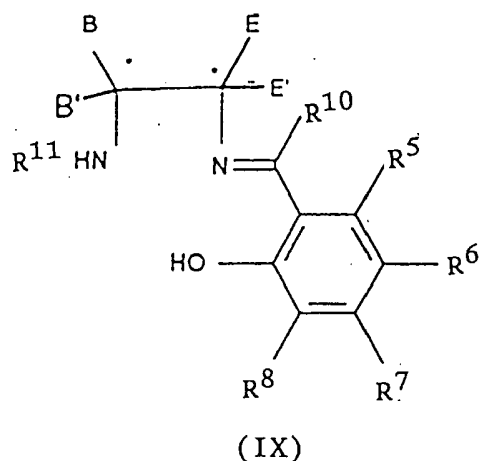
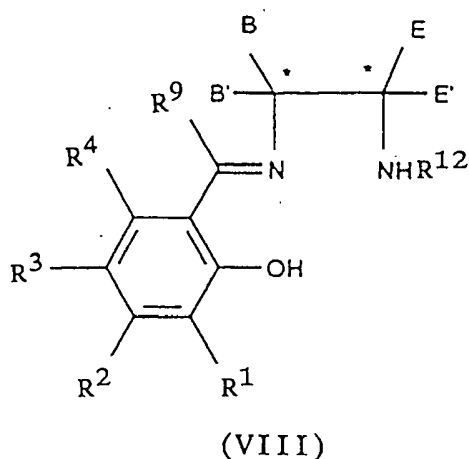
(ii) látkou so vzorcom (VII):



kde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , a R^{10} sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III); a potom podľa požiadavky odstránenie prípadných ochranných skupín R^{11} alebo R^{12} , izolovanie požadovanej látky, vrátane separácie enantiomérov, ak je potrebná.

Je výhodné, ak sa látka so vzorcom (IV) pripravuje z opticky čistých látok so vzorcom (V), ktoré sa výhodne samotné pripravujú z opticky čistých východiskových materiálov. Alternatívne sa môžu racemáty alebo zmesi enantiomérov so vzorcom (VI) alebo (VII) rozdeliť na optické antipódy pomocou konvenčných techník v tomto odbore, ako je kryštalizácia derivátov alebo chromatografia.

Keď sa požadujú látky so vzorcom (IV), v ktorých jeden alebo viaceré R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^9 nie sú rovnaké ako jeden alebo viaceré z R^8 , R^7 , R^6 , R^5 a R^{10} , potom sa látky so vzorcom (V) môžu postupne kondenzovať s látkami so vzorcom (VI) a so vzorcom (VII) v ľubovoľnom poradí, zahrievaním vhodnej chránenej látky so vzorcom (V) s látkou so vzorcom (VI) alebo (VII) (v molovom pomere 1:1) v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, ak je to potrebné čistením výsledného medziproduktu so vzorcom (VIII) alebo (IX):



kde premenné R^1 až R^{12} , E , E' , B a B' sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (V), (VI) alebo (VII), použitím konvenčných separačných techník, ako je napríklad chromatografia; odstránením prípadných ochranných skupín R^{11} alebo R^{12} a potom podľa požiadavky opakovaním reakcie s použitím

látky so vzorcom (VI) alebo (VII).

Vhodné ochranné skupiny R^{11} alebo R^{12} zahrnujú konvenčné amínové ochranné skupiny, ktorých zavedenie a odstránenie sú kompatibilné s povahou molekuly, ktorá sa chráni, ako napríklad benzylové skupiny, silylové skupiny alebo acylové skupiny, ako napríklad benzoylové skupiny, výhodne silylové skupiny.

Odstránenie skupín R^{11} alebo R^{12} , ak predstavujú ochranné skupiny, sa môže uskutočniť technikami konvenčnými v tejto oblasti v závislosti od povahy ochrannej skupiny.

Treba zdôrazniť, že ak každý substituent R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^9 je rovnaký ako R^8 , R^7 , R^6 , R^5 a R^{10} , látky so vzorcom (VI) a (VII) sú rovnaké, preto sa výhodne používajú látky so vzorcom (V), v ktorých R^{11} a R^{12} je vodík a spotrebujú sa dva moly látok so vzorcom (VI) alebo (VII).

Vhodne sa reakcia uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, pri zvýšenej teplote, napríklad pri teplote refluxu vybraného rozpúšťadla.

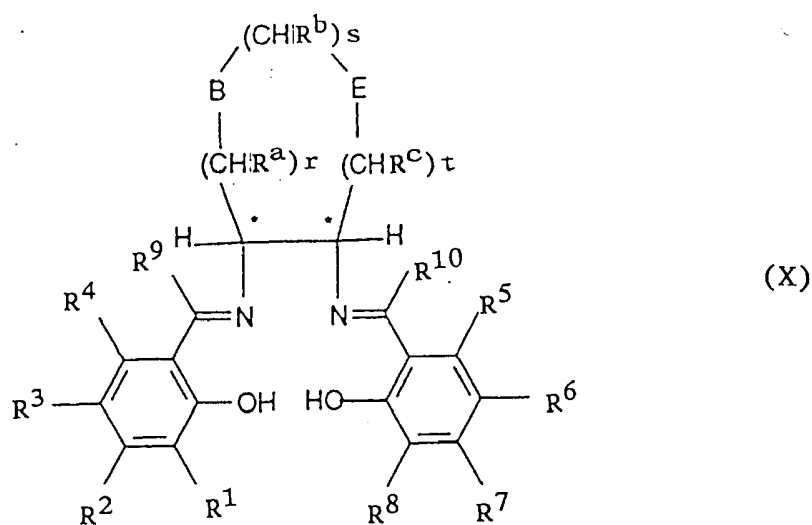
Látky so vzorcom (V) sú buď známe látky, alebo sa môžu pripraviť podľa známych metód alebo analogicky so známymi metódami alebo analogicky s metódami opísanými v tomto dokumente.

Látky so vzorcom (VI) a (VII) sú buď komerčne dostupné, známe látky alebo sa môžu pripraviť podľa známych metód alebo analogicky so známymi metódami alebo analogicky s metódami pre príklady, ako sú opísané G. Casiraghim a spol., J.Chem. Soc. Perkin Transactions I, 1980, str. 1862 - 1865.

Nové látky so vzorcom (IV), (VI), (VII), (VIII) a (IX) tvoria aspekt tohto vynálezu.

Ako je uvedené vyššie, látky so vzorcom (II) sa môžu pripraviť použitím metód opísaných v súčasnej nerozhodnutej medzinárodnej patentovej prihláške číslo PCT/GB93/01666 (teraz Medzinárodná patentová prihláška číslo WO 94/03271). Aby sa zabránilo pochybnostiam tieto metódy zahrnujú nasledujúce:

Látky so vzorcom (II) sa môžu pripraviť pomocou tvorby komplexu prechodného kovu s nasledujúcou látkou vzorca (X):

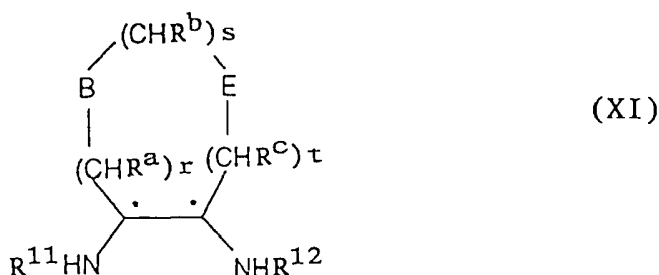


kde premenné R^1 až R^{10} , B, E, r, s, t, R^a , R^b a R^c sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (II), a potom, ak je to potrebné, separovaním enantiomérov.

Vhodne sa komplex prechodného kovu môže tvoriť pridaním vhodnej soli prechodného kovu, ako je napríklad octan manganatý alebo manganitý, výhodne octan manganitý, k látke so vzorcom (II) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol alebo dichlórmetán, pri zvýšenej teplote. Voliteľné nahradenie alebo výmena protiiónu sa môže uskutočniť pridaním vhodného zdroja požadovaného protiiónu, ako je napríklad soľ alkalického kovu, napríklad LiCl.

Separácia prípadných enantiomérov sa môže uskutočniť konvenčnými technikami, ako je napríklad kryštalizácia derivátov alebo chromatografia. Treba však zdôrazniť, že je výhodné, ak sa separácia enantiomérov uskutočňuje pred tvorbou komplexu prechodného kovu.

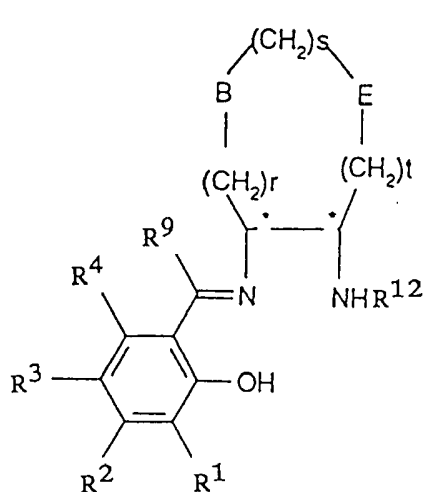
Látka so vzorcom (X) sa tiež môže pripraviť kondenzovaním postupne v ľubovoľnom poradí látky so vzorcom (XI):



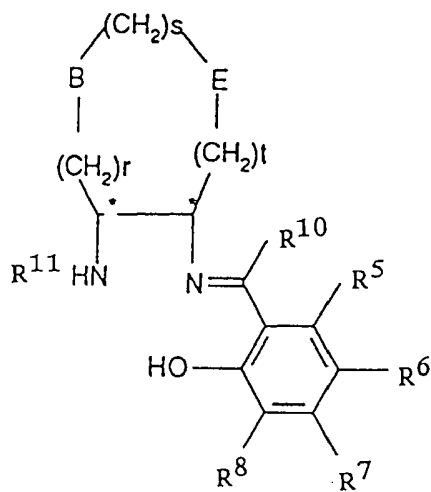
kde r , s , t , R^a , R^b a R^c sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (II) a R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú vodík alebo amínovú ochrannú skupinu, za predpokladu, že najmenej jeden z R^{11} a R^{12} je vodík, s látkou s vyššie definovanými vzorcami (VI) a (VII). Reakčné podmienky sú analogické ako podmienky zmienené vyššie vo vzťahu k reakcii látky (V) a látok so vzorcami (VI) a (VII).

Je výhodné, ak látka so vzorcom (X) sa pripravuje z opticky čistých látok so vzorcom (XI), ktoré sa výhodne samotné pripravujú z opticky čistých východiskových materiálov. Alternatívne sa môžu racemáty alebo zmesi enantiomérov so vzorcom (X) alebo (XI) rozdeliť na optické antipódy pomocou konvenčných techník v tomto odbore, ako je kryštalizácia derivátov alebo chromatografia.

Keď sa požadujú látky so vzorcom (X), v ktorých jeden alebo viaceré R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^9 nie sú rovnaké ako jeden alebo viaceré z R^8 , R^7 , R^6 , R^5 a R^{10} , potom sa látky so vzorcom (XI) môžu postupne kondenzovať s látkami so vzorcom (VI) a so vzorcom (VII) v ľubovoľnom poradí, zahrievaním vhodnej chránenej látky so vzorcom (XI) s látkou so vzorcom (VI) alebo (VII) (v molovom pomere 1:1) v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, ak je to potrebné, čistením výsledného medziproduktu so vzorcom (XII) alebo (XIII):



(XII)



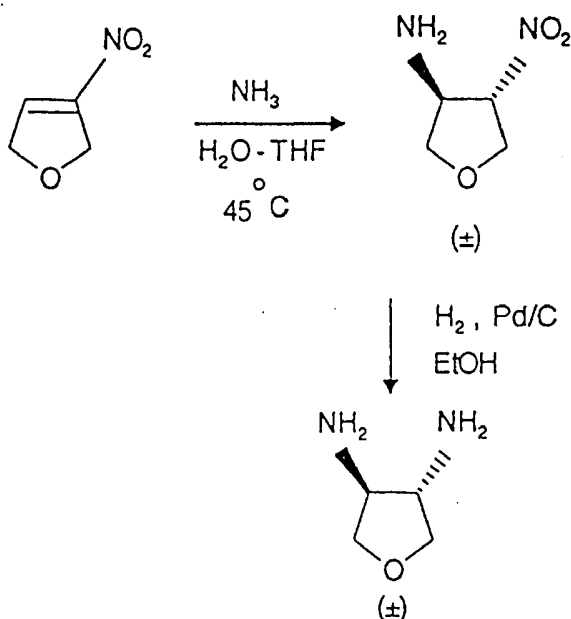
(XIII)

kde premenné R^1 až R^{12} , r , s , t , R^a , R^b , R^c , E , a B sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (XI), (VI) a (VII), použitím konvenčných techník, ako je napríklad chromatografia; odstránením prípadných ochranných skupín R^{11} alebo R^{12} a potom podľa požiadavky opakovaním reakcie s použitím látky so vzorcom (VI) alebo (VII).

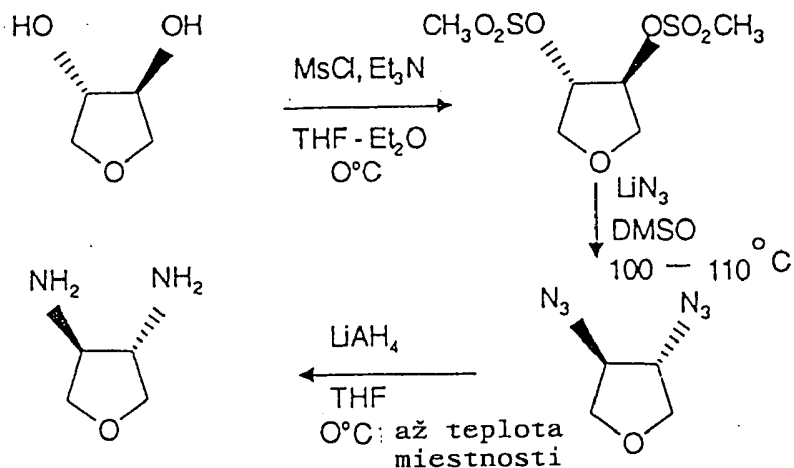
Vhodné ochranné skupiny R^{11} alebo R^{12} a metódy odstránenia takýchto skupín sú také, ako je uvedené vyššie.

Treba zdôrazniť, že ak každý substituent R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^9 je rovnaký ako R^8 , R^7 , R^6 , R^5 a R^{10} , látky so vzorcom (VI) a (VII) sú rovnaké, preto sa výhodne používajú látky so vzorcom (XI), v ktorých R^{11} a R^{12} je vodík a spotrebujú sa dva moly látok so vzorcom (VI) alebo (VII), v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, pri zvýšenej teplote, napríklad pod refluxom.

Látky so vzorcom (XI) sú buď známe alebo sa môžu pripraviť podľa známych metód alebo analogicky ku metódam opísaným v tomto dokumente, napríklad keď látka so vzorcom (XI) je 3,4-diaminotetrahydrofurán, takáto látka sa môže pripraviť podľa nasledujúcej schémy, napríklad ako je opísané v opisoch 1 a 2.



Alternatívne sa (S,S)trans-3,4-diaminotetrahydrofuran môže pripraviť podľa nasledujúcej schémy, napríklad ako je opísané v opisoch 4 až 6



5R,6R-diamino-1,3-dioxepán sa môže pripraviť podľa postupov, ako sú opísané v opisoch 8 až 13.

3R,4S-diamino-tetrahydropyrán sa môže pripraviť podľa postupov, ako sú opísané v opisoch 15 až 17.

3R,4S-diamino-(2S)(trifenylmetoxymetyl)tetrahydropyrán sa môže pripraviť podľa postupov, ako sú opísané v opisoch 21 až 24.

(±)trans-1-benzoyl-3,4-diaminopiperidín sa môže pripraviť podľa postupov, ako sú opísané v opisoch 25 až 27.

Katalyzátory so vzorcom (III) sa výhodne pripravujú v chirálnej forme použitím opticky rozlíšenej látky (XI), ktorá sa môže rozdeliť na optické antipódy pomocou konvenčných techník. Látka so vzorcom (XI) sa samotná môže pripraviť z vhodných prekurzorových látok, ako sú napríklad látky uvedené skôr v tomto dokumente, ktoré sa môžu rozdeliť na optické antipódy pomocou konvenčných techník alebo sa môžu kúpiť v rozdelenej forme. Alternatívne sa spárovaná látka (X) môže rozdeliť na optické antipódy pomocou konvenčných techník.

Tento vynález tiež poskytuje spôsob prípravy látok so vzorcom (A) (ako je definovaný v WO 93 17026), alebo ak je

to vhodné ich farmaceuticky prijateľných solí alebo ich farmaceuticky prijateľných solvátov, ktorý zahŕňa reagovanie látky so vzorcom (I), zdroja kyslíka, látky so vzorcom (C) a zdroja elektrón donorového ligandu, a potom konvertovanie výslednej látky so vzorcom (B) na látku so vzorcom (A), alebo ak je to vhodné na jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej farmaceuticky prijateľný solvát.

Tento vynález sa tiež vzťahuje na produkt tvorený medzi látkou so vzorcom (I) a elektrón donorovým ligandom, ktorý poskytuje vyššie zmienený zdroj.

Látky so vzorcom (C) sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť podľa postupov v odkazoch alebo uvedených v EP-A 0 376 524.

Nasledujúce opisy a príklady ilustrujú tento vynález.

Príklady uskutočnenia vynálezu

(A) Príklady použitia katalyzátorov z WO 91/14694

Príklad 1

Príprava (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu, s použitím pyridín-N-oxidu ako elektrón donorového ligandu

Roztok chlórnanu sodného (54 ml, 13,7 % w/v), 0,05 mol/l NaHPO₄ (50 ml) a vody (70 ml) sa upravil na pH 11,3 s 8 mol/l NaOH. Spolu sa zmiešali 6-acetyl-2,2-dimetylchromén (10 g, 0,049 mol) a katalyzátor R,R-[1,2-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)cyklohexán]-chlorid manginitý (320 mg, 1 mol%), pyridín-N-oxid (9,5 g, 2 ekvivalenty) a dichlórmetán (50 ml) a zmes sa premiešavala počas 1 hodiny.

Roztok sa zriedil s DCM (200 ml) a prefiltroval cez celit a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa reextrahovala s DCM (200 ml) a potom sa organické vrstvy spojili. Organická fáza sa premyla s vodou (2 x 400 ml) a odparením do sucha poskytla hnedý olej 12 g, e.e. 95 % (chirálna HPLC). Olej sa vykryštalizoval z IPE (2,5 objemov) naočkovaním s epoxidom,

čím poskytol látku z názvu tohto príkladu ako špinavobielu/hnedú tuhú látku (6,45 g, 60 %) e.e. >99 %.

Taká istá reakcia bez pridania elektróndonorového ligandu, ako napríklad pyridín-N-oxidu, typicky vyžaduje na dosiahnutie kompletnej konverzie pri laboratórnej teplote za 4 hodiny (surový epoxid e.e. 92 %) 1 % molové katalyzátora.

Príklad 2

Príprava (3R,4R)-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-6-pentafluóretyl-2H-1-benzopyránu, s použitím izochinolín-N-oxidu ako elektrón donorového ligandu

Roztok chlórnanu sodného (44 ml, 17 % w/v), vody (70 ml) a 0,05 mol/l NaH_2PO_4 (50 ml) sa upravil na pH 11,3 so zriedenou kyselinou ortofosforečnou. Pridali sa 2,2-dimetyl-6-pentafluóretyl-2H-1-benzopyrán (13,6 g, 50 mmol), dichlórmetán (100 ml), izochinolín-N-oxid (0,725 g 10 % mol.) a R,R-[1,2-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)cyklohexán]-chlorid manganitý (64 mg, 0,2 % mol.) a zmes sa intenzívne miešala pri laboratórnej teplote. Po 2 hodinách HPLC analýza indikovala 95 % konverziu chroménu na epoxid. Reakčná zmes sa nechala miešať pri laboratórnej teplote počas ďalších 3 hodín, ale nepozorovala sa ďalšia konverzia chroménu na epoxid. Pomocou chirálnej HPLC bolo namerané e.e. surového (3R,4R)-epoxidu 92,5 %. Roztok sa zriedil s dichlórmetánom (200 ml) a prefiltroval cez Celite a vrstvy sa oddelili. Organická fáza sa premyla s vodou (3 x 100 ml) a odparením do sucha poskytla surovú látku z názvu tohto príkladu (15,0 g), ako žltú tuhú látku. Surový produkt sa rekryštalizoval z hexánu (3 objemy) a poskytol čistú látku z názvu tohto príkladu (8,0 g, 54 %) ako bezfarebné ihličky (e.e. >99 %).

Taká istá reakcia bez prítomnosti elektróndonorovej látky, ako je izochinolín-N-oxid, typicky vyžaduje na dokončenie konverzie pridanie 2 % molových katalyzátora.

Príklad 3

Príprava (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzo-

pyránu, s použitím izochinolín-N-oxidu ako elektróndonorového ligandu

Opakoval sa postup z Príkladu 1, ale namiesto pyridín-N-oxidu sa použilo 10 % molových izochinolín-N-oxidu. Tiež množstvo katalyzátora sa znížilo na 0,1 % molové. Úplná konverzia na požadovaný epoxid (e.e. 96 %) sa dosiahla za necelých 15 minút.

Príklad 4

Príprava (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-8-jód-2H-1-benzopyránu, s použitím izochinolín-N-oxidu ako elektróndonorového ligandu

Opakoval sa postup z Príkladu 1, ale namiesto pyridín-N-oxidu sa použili 0,2 ekvivalenty izochinolín-N-oxidu. Množstvo katalyzátora sa znížilo na 0,2 % molového. Úplná konverzia na požadovaný epoxid (e.e. 98 %) sa pozorovala po 2 hodinách. Surový produkt sa rekryštalizoval z IPE (3 objemy) a poskytol enantiomérne čistú látku z názvu príkladu, t.t. 123,6 až 125,4 °C, vo výťažku 72 %.

B) Príklady použitia katalyzátorov z WO 94/03271

Príklad 5

Príprava (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu, s použitím pyridín-N-oxidu ako elektróndonorového ligandu

Roztok chlórnanu sodného (21,5 ml, 17,3 % w/v), vody (34 ml) a 0,05 mol/l Na_2HPO_4 (25 ml) sa upravil na pH 13 s 8 mol/l NaOH. Pridali sa 6-acetyl-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyran (5,0 g, 25 mmol), pyridín-N-oxid (5,0 g, 52 mmol) a S,S-Mn Salénový katalyzátor (3S,4S)-bis(3,5-di-terc.butylysalicylidamino)tetrahydrofurán-chlorid manganity (D34, 152 mg, 1 % molové) s dichlórmetánom (50 ml) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote. Podľa HPLC analýzy bola reak-

cia ukončená po dvoch hodinách. Zmes sa rozpustila v dichlórmetáne a prefiltrovala sa cez Celite. Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla vodou (200 ml), potom sa odparila do sucha pri zníženom tlaku a poskytla surovú látku z názvu príkladu ako hnedý olej (5,0 g). Ako ukázala chirálna HPLC e.e. bol 94 %.

Enantiomérne čistá (e.e. > 99,8 %) látka z názvu príkladu sa získala rekryštalizáciou surového produktu z diizopropyléteru s výťažkom 44 %.

Príklad 6

Príprava (3S,4S)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyrónu bez použitia elektrón donorového ligandu

Roztok chlórnanu sodného (8,0 ml, 17,3 % w/v), vody (14 ml) a 0,05 mol/l Na_2HPO_4 (25 ml) sa upravil na pH 13 s 8 mol/l NaOH. Pridali sa 6-acetyl-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrón (2,0 g, 10 mmol), a R,R-Mn Salénový katalyzátor (R,R)-5,6-bis-(3,5-di-terc.-butylsalicylidamino)-1,3-dioxepán-chlorid manganitý (D31, 63 mg, 1 % molové) s dichlórmetánom (20 ml) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas noci. HPLC analýza ukázala, že 13 % chroménu zostáva nereagované.

Zmes sa zriedila dichlórmetánom (50 ml) a prefiltrovala sa cez Celite. Organická vrstva sa oddelila, potom sa premyla vodou (100 ml) a odparením do sucha poskytla surovú látku z názvu tohto príkladu ako olej (2,1 g, výťažok 96 % hmotnostných). Chirálna HPLC analýza tejto vzorky ukázala e.e. 86 %.

Príklad 7

Príprava (3S,4S)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyrónu, s použitím pyridín-N-oxidu ako elektrón donorového ligandu

Opakoval sa postup z Príkladu 6, ale pridal sa pyridín-N-oxid (1,9 g, 20 mmol). Podľa HPLC analýzy bola reakcia

ukončená po miešaní počas noci pri laboratórnej teplote. Surový produkt sa izoloval tým istým spôsobom a poskytol 2,3 g látky z názvu tohto príkladu e.e. 95 %. Enantiomérne čistá (e.e. > 99,8 %) látka z názvu príkladu sa získala rekryštalizáciou surového produktu z diizopropyléteru s výťažkom 50 %.

Príklad 8

Príprava (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyrónu, s použitím izochinolín-N-oxidu ako elektrón donorového ligandu

Opakoval sa postup z Príkladu 6, ale pridal sa izochinolín-N-oxid (1,74 g, 12 mmol) namiesto pyridín-N-oxidu. Podľa HPLC analýzy reakcia bola ukončená po 30 minútach, po miešaní pri laboratórnej teplote. Surový produkt sa izoloval tým istým spôsobom a poskytol látku z názvu tohto príkladu ako hnedý olej (5,1 g). Chirálna HPLC analýza ukázala e.e. 94 %. Enantiomérne čistá (e.e. > 99,8 %) látka z názvu príkladu sa získala rekryštalizáciou surového produktu z diizopropyléteru s výťažkom 48 %.

Príklad 9

Príprava (3S,4S)-6-acetyl-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyrónu

Chlórnan sodný (31 ml, 12,1 % w/v, 50 mmol), voda (34 ml) a 0,05 mol/l Na_2HPO_4 (25 ml) sa upravili na pH 13 s 8 mol/l NaOH. Pridali sa 6-acetyl-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrón (5,0 g, 25 mmol), izochinolín-N-oxid (0,362 g, 5 mmol, 0,2 ekvivalenty) a (3R,4S)-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-tetrahydropyrón-chlorid manganitý (0,032 g, 0,05 mmol, 0,2 % molového) s dichlórmetánom (50 ml) a zmes sa premiešavala pri teplote 15 až 20 °C. HPLC analýza ukázala, že reakcia bola dokončená po 4 hodinách. Zmes sa rozpustila v dichlórmetáne a prefiltrovala sa cez Celite. Ooddělili sa dve fázy a organická vrstva sa premyla s vodou (2 x 200 ml) a odpare-

ním do sucha pri zníženom tlaku poskytla surovú látku z názvu tohto príkladu ako bledohnedý olej (5,3 g). Chirálna HPLC analýza ukázala e.e. 92 %.

Látka z názvu príkladu sa získala enantioméne čistá (e.e. > 99,8 %), t.t. 51 °C, rekryštalizáciou surového produktu z diizopropyléteru s výťažkom 41 %.

Príklad 10

Príprava (3S,4S)-6-kyano-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu

Opakoval sa postup z Príkladu 9 s použitím 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránu (4,63 g, 25 mmol) ako náhrady chroménu. Surový (3S,4S)-epoxid, ktorý vznikol, mal e.e. 93 %. Tento sa rekryštalizoval z 2-propanolu a poskytol látku z názvu tohto príkladu (e.e. > 99 %). T.t. 144 až 145 °C, výťažok 75 %.

Príklad 11

Príprava (3S,4S)-6-bróm-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu

Opakoval sa postup z Príkladu 9 s použitím 6-bróm-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránu (5,98 g, 25 mmol) ako náhrady chroménu. Surový (3S,4S)-epoxid, ktorý vznikol, mal e.e. 95 %. Tento sa rekryštalizoval zo zmesi hexán/etylacetát a poskytol látku z názvu tohto príkladu (e.e. > 99 %). T.t. 101 až 102 °C, výťažok 65 %.

(C) Príklady použitia látky so vzorcom (III) ako katalyzátora

Príklad 12

(R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etánchlorid manganitý (E12)

(R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)

etán (D37, 2,42 g, 5,0 mmol) sa rozpustil v etanole (50 ml) a pridal sa tuhý tetrahydrát octanu manganatého (2,45 g, 10,0 mmol). Roztok sa refluxoval počas 2 hodín, potom sa pridal chlorid lítny (bezvodý, 0,64 g, 15,0 mmol) a roztok sa refluxoval počas ďalších 30 minút. Potom ochladienie sa do premiešavaného roztoku pridala voda (1 ml). Zrazenina s odstránila filtráciou, premyla 90 % vodným etanolom (10 ml), potom sa sušila za vákua nad P_2O_5 , čím poskytla látku z názvu tohto príkladu ako hnedú tuhú látku, 2,73 g, 95 % výťažok.

Príklad 13

Chirálna epoxidácia 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu pomocou E12, čím sa poskytne 2,2-dimetyl-6-pentafluóretyl-1H-benzopyrán-(3R,4R)-epoxid

Vodný roztok chlórnanu sodného (8,5 % w/v, 17,5 ml, 20,0 mmol) sa zriedil na 25 ml vodou, nasledovalo pridanie 0,05 mol/l NaH_2PO_4 (aq.) (10 ml). pH sa upravilo na 11,3 a roztok sa ochladil na 0 °C, potom sa pridal k roztoku 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu (2,78 g, 10,0 mmol) a (E12) (0,115 g, 0,20 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) pri 0 °C. Reakčná zmes sa premiešavala počas 1 hodiny pri 0 °C, potom pri laboratórnej teplote počas noci.

Pridali sa hexán (100 ml) a voda (50 ml) a organická vrstva sa oddelila. Vodná vrstva sa extrahovala ďalším podielom hexánu (100 ml) a spojené spojené organické fázy sa sušili na $MgSO_4$ a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím poskytlo látku z názvu tohto príkladu ako hnedý olej, 2,7 g, (94 % výťažok).

Olej sa čistil bleskovou chromatografiou (silikagél 60, Merck 9385, 230 - 400 mesh) (30 g) eluovaním s 0 až 5 % hmotnostných dietyléterom v hexáne, čím sa získala látka z názvu tohto príkladu ako bledožltá čiastočne kryštalická látka, 2,11 g, 72 % výťažok, identická (1H NMR, TLC, HPLC) so spoľahlivou vzorkou, e.e. = 63 % zistené pomocou HPLC.

Príklad 14

(R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)etánchlorid manganitý (E14)

(R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc.-butylsalicylidamino)-etán (D38, 1,70 g, 3,0 mmol) sa rozpustil v etanole (30 ml) a pridal sa tuhý tetrahydrát octanu manganatého (1,47 g, 6,0 mmol). Roztok sa refluxoval počas 16 hodín, potom sa pridal chlorid lítny (0,38 g, 9,0 mmol), reakčná zmes sa refluxovala počas ďalších 30 minút, potom sa ponechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Do premiešavaného roztoku sa pridala voda (1 ml) a výsledná zrazenina sa odstránila filtráciou, čím poskytla produkt ako hnedú tuhú látku, ktorá sa sušila za vákuu nad P_2O_5 , čím poskytla 2,56 g látky z názvu tohto príkladu ako hnedú tuhú látku, 78 % výtťažok.

Príklad 15

Chirálna epoxidácia 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu pomocou E14, čím sa poskytne 2,2-dimetyl-6-pentafluóretyl-1H-benzopyrán-(3R,4R)-epoxid

Vodný roztok chlórnanu sodného (8,5 % w/v, 17,5 ml, 20,0 mmol) sa zriedil na 25 ml vodou, nasledovalo pridanie 0,05 mol/l NaH_2PO_4 (aq.) (10 ml). pH sa upravilo na 11,3 a roztok sa ochladil na 0 °C, potom sa pridal k roztoku 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu (2,78 g, 10,0 mmol) a (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc.-butylsalicylidamino)etánchlorid manganitý (E14) (0,131 g, 0,20 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) pri 0 °C. Reakčná zmes sa premiešavala počas 2 hodiny pri 0 °C, potom pri laboratórnej teplote počas noci.

Pridali sa hexán (100 ml) a voda (50 ml) a organická vrstva sa oddelila. Vodná vrstva sa extrahovala ďalším podielom hexánu (100 ml) a spojené organické fázy sa sušili na $MgSO_4$ a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákuu, čím poskytlo látku z názvu tohto príkladu ako žltý olej, 2,91 g, (99 % výtťažok).

Olej sa čistil bleskovou chromatografiou (silikagél 60, Merck 9385, 230 - 400 mesh) (40 g) eluovaním s 0 až 5 %

hmotnostných dietyléteru v hexáne, čím sa získala látka z názvu tohto príkladu ako bledožltá kryštalická látka, 1,81 g, 62 % výťažok, identická (^1H NMR, TLC, HPLC) so spolahlivou vzorkou, e.e. = 68 % zistené pomocou HPLC.

Príklad 16

(S)-1-metyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etánchlorid manganitý (E16)

(S)-1-metyl-1,2-bis(3-di-terc.-butyl-5-metylsalicylidamino)etán (D39, 338 mg, 0,8 mmol) sa rozpustil v etanole (8 ml) a pridal sa tetrahydrát octanu manganatého (392 mg, 1,6 mmol). Zmes sa refluxovala počas 2 hodín, potom sa pridal chlorid lítny (102 mg, 2,4 mmol) a po ďalšej 1 hodine pod refluxom sa reakčná zmes ochladila na teplotu okolia. Pridalo sa niekoľko kvapiek vody a výsledná zrazenina sa odfiltrovala a sušila za vákua nad P_2O_5 , čím poskytla látku z názvu tohto príkladu ako hnedý prášok 270 mg (66 % výťažok).

Príklad 17

Chirálna epoxidácia 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu pomocou E16, čím sa poskytne 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchromén-(3S,4S)-epoxid

Vodný roztok chlórnanu sodného (16,75 % w/v, 8,9 ml, 20,0 mmol) sa zriedil na 25 ml vodou, nasledovalo pridanie 0,05 mol/l NaH_2PO_4 (aq.) (10 ml). pH sa upravilo na 11,3 a roztok sa ochladil na 0 °C, potom sa pridal k roztoku 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu (2,78 g, 10,0 mmol) a (S)-1-metyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etánchlorid manganitý (E16) (0,102 g, 0,20 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) pri 0 °C. Reakčná zmes sa premiešavala počas 1 hodiny pri 0 °C, potom pri laboratórnej teplote počas noci.

Pridali sa hexán (100 ml) a voda (50 ml) a organická vrstva sa oddelila. Vodná vrstva sa extrahovala ďalším podielom hexánu (100 ml) a spojené spojené organické fázy sa su-

šili na MgSO_4 a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím poskytlo surovú látku z názvu tohto príkladu ako hnedý olej, 2,78 g, (95 % výťažok). Kvantitatívna analýza (HPLC) ukázala, že táto látka obsahuje 2,27 g (77 % výťažok) látky z názvu tohto príkladu, identická (TLC, HPLC) so spoľahlivou vzorkou, e.e. = 32 % zistené pomocou chirálnej HPLC.

Príklad 18

(S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etán-chlorid manganitý (E18)

(S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-di-terc.-butyl-5-metylsalicylidamino)etán (D40, 240 mg, 0,53 mmol) sa rozpustil v etanole (10 ml) a pridal sa dihydrát octanu manganitého (0,14 g, 0,53 mmol). Zmes sa refluxovala počas 2 hodín, potom sa pridal chlorid lítny (34 mg, 0,8 mmol). Po ďalšej 1 hodine pod refluxom sa roztok ochladil, rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (Merck 9385, 20 g, elúcia s 0 až 6 % hmotnostných metanolu v chloroforme), čím poskytol látku z názvu tohto príkladu ako hnedý prášok, 60 mg (21 % výťažok).

Príklad 19

Chirálna epoxidácia 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu pomocou E18, čím sa poskytne 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchromén-(3S,4S)-epoxid

Vodný roztok chlórnanu sodného (15,24 % w/v, 2 ml, 4 mmol) sa doplnil na 5 ml vodou. Pridal sa 0,05 mol/l NaH_2PO_4 (aq) (2 ml) a pH sa upravilo na 11,3. Roztok sa ochladil na 0 °C, potom sa pridal k roztoku 2,2-dimetyl-6-pentafluóretylchroménu (0,56 g, 2 mmol) a (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etán-chlorid manganitý (E18, 21,5 mg, 0,04 mmol) v dichlórmetáne (6 ml). Zmes sa premiešavala počas 1 hodiny pri 0 °C, potom pri laboratórnej teplote počas noci.

Pridali sa hexán (20 ml) a voda (10 ml) a organická vrstva sa oddelila. Vodná vrstva sa extrahovala ďalším podi-

elom hexánu (20 ml) a spojené spojené organické fázy sa sušili (MgSO_4) a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím poskytlo látku z názvu tohto príkladu ako žltý olej (0,51 g). Kvantitatívna analýza (HPLC) ukázala, že táto látka obsahuje 0,42 g (71 % výťažok) látky z názvu tohto príkladu, identická (TLC, HPLC) so spoľahlivou vzorkou, e.e. = 23 % zistené pomocou chirálnej HPLC.

Príklad 20

Chirálna epoxidácia 6-acetyl-2,2-dimetyl-chroménu pomocou E14, čím sa poskytne 6-acetyl-2,2-dimetyl-chromén-(3R,4R)-epoxid

Roztok chlórnanu sodného (8,6 ml, 17,3 % w/v), voda (14 ml) a Na_2HPO_4 (0,05 mol/l, 10 ml) sa upravili na pH 11,3 pomocou 8 mol/l NaOH. Pridali sa 6-acetyl-2,2-dimetyl-chromén (2 g) a E14 (65,6 mg, 1 mol%) a dichlórmetán (20 ml) a zmes sa rýchlo premiešavala pri laboratórnej teplote počas noci.

Zmes sa zriedila dichlórmetánom (50 ml) a prefiltrovala sa cez celit. Oddelili sa dve vrstvy a organická fáza sa premyla s vodou (100 ml) a odparením do sucha poskytla surovú látku z názvu tohto príkladu (2,0 g, 92 %), e.e. = 67 % zistené pomocou chirálnej HPLC.

Príklad 21

Chirálna epoxidácia 6-acetyl-2,2-dimetyl-chroménu pomocou E14, čím sa poskytne 6-acetyl-2,2-dimetyl-chromén-(3R,4R)-epoxid, za použitia pyridín-N-oxidu ako elektrón donorového katalyzátora

Opakovala sa reakcia z Príkladu 20 s prídavkom pyridín-N-oxidu (1,9 g, 2 ekvivalenty). Hodnota e.e. látky z názvu tohto príkladu sa zistila pomocou chirálnej HPLC ako 79 %.

Opisy medziproduktov pre prípravu látok so vzorcom (II) (ako je opísané v WO 94/03271)

Opis 1

(±)2,5-dihydro-3-nitrofurán (D1)

Zmes (±)trans-3-chlórhydrargyra-4-nitro-2,5-dihydrofuranu¹ (38,54 g, 109,6 mmol) a Et₃N (11,07 g, 109,6 mmol) v CH₂Cl₂ (2,2 l) pri 25 °C sa premiešavala počas 1,25 hodiny. Pridal sa vodný roztok 5 % hmotnostných kyseliny citrónovej (1,1 l) a premiešavanie pokračovalo počas 5 minút. Zmes sa prefiltrovala cez Celite, separovala a organická fáza sa premyla s roztokom 5 % hmotnostných kyseliny citrónovej (220 ml), sušila nad Na₂SO₄ a skoncentrovala za vákua. Chromatografia zvyšku na silikagéli (Merck 9385, 300 g) eluovanie so zmesou CHCl₃-hexán (1:1 -> 1:0) poskytlo (D1) ako bledožltý olej, ktorý kryštalizoval v mrazničke, 5,45 g (43,2 %).

δ (CDCl₃) 4,95 (4H, s) a 7,10 (1H, s)

1. P. Bitha a Y.-I. Lin, J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1035 - 1036).

Opis 2

(±)3,4-diaminotetrahydrofurán (D2)

Roztok (±)4-amino-3-nitrotetrahydrofuranu pripraveného z (D1) pomocou metódy Bitha a Lina¹, (4,66 g, 35,3 mmol) v EtOH (100 ml) obsahujúci 10 % paládia na uhlíku (2,5 g) sa hydrogenoval v Parrovom pretrepávacom prístroji pri 241,5 kPa počas 65 hodín pri 20 °C. Suspenzia sa prefiltrovala, tuhá látka sa premyla s EtOH (100 ml) a spojené filtráty sa odparili za vákua, čím poskytli (±)(D2) ako bezfarebný olej, 3,26 g (81,5 %).

δ (CDCl₃) 1,40 (4H, široký s), 3,20 (2H, m), 3,50 (2H, dd) a 4,08 (2H, dd).

Opis 3

(±)3,4-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)tetrahydrofurán (D3)

Roztok racemického diamínu (D2) (855 mg, 8,38 mmol) a (3-terc.butyl-5-metylsalicylaldehydu (3,22 g, 16,76 mmol) v EtOH (50 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 1,5 hodiny.

Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (Merck 9385, 300 g) pomocou CHCl_3 ako eluenta, čím poskytol (\pm) (D3) ako bledožlté ihlice (1,35 g, (35,8 %)).

δ (CDCl_3) 1,42 (18H, s), 2,25 (6H, s), 3,95 - 4,10 (2H, m), 4,43 (2H, q), 6,90 (2H, d), 7,15 (2H, d), 8,30 (2H, s) a 13,10 (2H, široký s).

Opis 4

(S,S)trans-3,4-bis(metánsulfonyloxy)tetrahydrofurán (D4)

Roztok 1,4-anhydro-L-treitolu (2,45 g, 23,5 mmol ex Aldrich Chemical Company) v zmesi THF (75 ml) a Et_2O (75 ml) pri 0 °C sa opracovala postupne trietylaminom (7,2 ml, 51,7 mmol), 2,2 ekvivalentu) a metánsulfonylchloridom (3,82 ml, 49,35 mmol, 2,1 ekvivalentu). Zmes sa premiešavala počas 4 hodín, potom sa uložila pri 0 °C počas noci (cca 16 hodín).

Reakčná zmes sa prefiltrovala a tuhá látka sa premyla s THF (20 ml). Spojené filtráty sa odparili za vákua a rozdelili medzi vodnú 10 % hmotnostných kyselinu citrónovú (60 ml) a EtOAc (150 ml). Organická fáza sa sušila (MgSO_4 a odparila, čím poskytla (D4) ako bezfarebný olej, 5,82 g (95 %).

δ (CDCl_3) 3,12 (6H, s), 4,00 (2H, dd), 4,18 (2H, dd) a 5,25 (2H, dd).

Opis 5

(S,S)trans-3,4-diazidotetrahydrofurán (D5)

Zmes dimetánsulfonylátu (D4) (5,80 g, 22,3 mmol) a azidu lítneho (5,46 g, 111,5 mmol), 2,5 ekvivalentu) v DMSO (60 ml) sa zahrievala pri 100 až 110 °C počas 40 hodín. Po ochladení na okolitú teplotu sa reakčná zmes zriedila vodou (1 l) a extrahovala sa s EtOAc (1 l, 2 x 0,75 l). Spojené organické fázy sa premyli s vodou (0,5 l) a soľankou (0,5 l), sušili nad MgSO_4 a odparili za vákua na bledožltý olej látky z názvu tohto príkladu, 2,18 g (61,5 %).

δ (CDCl_3) 3,75 (2H, dd) a 3,90 až 4,05 (4H, m).

Opis 6

(S,S)trans-3,4-diaminotetrahydrofurán (D6)

K hydridu hlinitolítneho (2,05 g, 54 mmol) v suchom THF (150 ml) sa pri 0 °C pridal diazid (D5) (2,08 g, 13,5 mmol) v THF (50 ml) po kvapkách počas 10 minút. Po 15 minútach sa roztok ponechal zahriať na teplotu okolia, potom sa premiešaval počas 16 hodín.

Reakčná zmes sa znovu ochladila na 0 °C a reakcia sa zastavila postupne s H₂O (2 ml), vodným roztokom 15 % hmotnostných NaOH (2 ml) a ďalšou H₂O (6 ml) a zahriala sa na teplotu okolia. Po premiešavaní počas 1 hodiny sa zmes prefiltrovala cez Celite, opláchla sa s THF (2 x 150 ml) a spojené filtráty sa odparili za vákua, čím poskytl (D6) ako bledožltý olej, 1,28 g (93 %).

δ (CDCl₃) 1,30 (4H, široký s), 3,20 (2H, dd), 3,50 (2H, dd) a 4,08 (2H, dd).

Opis 7

(S,S)trans-3,4-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)tetrahydrofurán (D7)

Roztok (S,S)-diamínu (D6) (1,26 g, 12,35 mmol) a 3-terc.butyl-5-metylsalicylaldehydu (4,74 g, 24,70 mmol) v EtOH (75 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 3,5 hodiny. Roztok sa ochladil a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím poskytlo surový (D7) ako žltý olej, 5,50 g (99 %).

Vzorka surového materiálu (4,55 g) sa chromatografovala na silikagéli (Merck 9385, gradient CHCl₃ v hexáne), čím poskytla čistý (D7) ako žltú penu, 4,39 g (95,5 % výťažok).

δ (CDCl₃) 1,42 (18H, s), 2,25 (6H, s), 3,95 - 4,10 (4H, m), 4,33 (2H, q), 6,90 (2H, d), 7,15 (2H, d), 8,30 (2H, s) a 13,10 (2H, široký s).

Opis 8

(2R,3R)-1,4-dibenzyloxy-2,3-dimetánsulfonyloxybután

K roztoku (2R,3R)-(+)-1,4-dibenzyloxy-2,3-butándiolu (25,3 g, 83,7 mmol) ex Aldrich Chemical Company) v dichlórmetáne (165 ml), chladenému v ľadovom kúpeli, sa pridal me-

tánsulfonylchlorid (13,0 ml, 167,4 mmol), nasledovalo pomalé pridanie trietylamínu (23,3 ml, 167,4 mmol) tak, že sa teplota nezdvihla nad 5 °C. Keď bolo pridávanie ukončené, reakčná zmes sa ponechala premiešavať s chladením v ľadovom kúpeli počas 3 hodín. Potom sa pridala voda (600 ml) a oddelila sa organická fáza. Vodná fáza sa reextrahovala dichlórmetánom (200 ml) a spojené organické fázy sa premyli s vodou (400 ml) a soľankou (400 ml), sušili nad $MgSO_4$ a rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získala bledožltá tuhá látka. Rozotretie s dietyléterom poskytlo látky z názvu tohto príkladu (28,2 g, 74 %) ako bezfarebné kryštaly, t.t. 72 až 73 °C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 3,03 (s, 6H, 2 x CH_3), 3,76 (m, 4H, 2 x CH_2O), 4,48 (d, 2H, CH_2Ph), 4,57 (d, 2H, CH_2Ph), 5,00 (m, 2H, 2 x CH), 7,27 - 7,39 (m, 10H, 2 x Ph).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 38,8 (2 x CH_3), 68,7 (2 x CH_2), 73,7 (2 x CH_2), 78,7 (2 x CH), 128,1, 128,2, 128,6, 137,0 (2 x Ph).

EI-MS: m/e 459 (MH^+), 367 (M^+-CH_2Ph).

$C_{20}H_{26}O_8S_2$ vyžaduje : C:52,39, H: 5,72 %

nájdene : C:52,36, H: 5,59 %

Opis 9

(2R,3R)-dimetánsulfonyloxybután-1,4-diol

(2R,3R)-1,4-dibenzyloxy-2,3-dimetánsulfonyloxybután (27,6 g, 60,3 mmol) (D8) sa rozpustil v acetóne (500 ml), pridala sa suspenzia 10 % Pd/C (29,9 g) v acetóne (300 ml) a zmes sa hydrogenovala pri tlaku 0,1 MPa počas 2 hodín pri teplote okolia. Zmes sa prefiltrovala trikrát cez vrstvu silikagélu a Celite a rozpúšťadlo sa odparilo, čím poskytlo látky z názvu tohto príkladu ako slamovo zafarbený olej (14,7 g, 87 %), ktorý tuhol pri státi.

1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 3,24 (s, 6H, 2 x CH_3), 3,69 (m, 4H, 2 x CH_2), 4,76 (m, 2H, 2 x CH), 5,33 (t, 2H, 2 x OH).

^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): δ 38,1 (2 x CH_3), 59,7 (2 x CH_2), 80,3 (2 x CH).

EI-MS: m/e 279 (MH^+), 261 (MH^+-H_2O), 183 (M^+-OMs), 165 ($M^+-OMs.H_2O$).

EI-MS: m/e 291 (MNH⁺), 195 (M⁺-OMs).
C₇H₁₄O₈S₂ vyžaduje : C:28,96, H: 4,86 %
nájdené : C:29,22, H: 4,61 %.

Opis 12

(5R,6R)-diazido-1,3-dioxepán

Zmes (5R,6R)-dimetánsulfonyloxy-1,3-dioxepánu (5,0 g, 17,2 mmol) (D11) a azidu lítneho (4,2 g, 86 mmol) v dime-tylsulfoxide (60 ml) sa premiešavala a zahrievala na 110 až 120 °C počas noci. Reakčná zmes sa potom ochladila, vyliala do vody (200 ml) a extrahovala sa etylacetátom (2 x 150 ml). Spojené organické fázy sa premyli s vodou (2 x 150 ml), soľankou (150 ml), sušili (MgSO₄) a odparili, čím poskytli látku z názvu tohto príkladu ako hnedý olej (2,7 g, 85 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,49 (m, 2H, 2 x CH), 3,74 (m, 2H, 2 x CH₂), 3,93 (m, 2H, CH₂), 4,73 (s, 2H, OCH₂O).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 64,3 (2 x CH), 64,6 (2 x CH₂), 94,3 (2 x OCH₂O).

EI-MS: m/e 185 (MH⁺), 157 (MH⁺-N₂), 142 (MH⁺-N₃).
C₅H₈O₆S₂ vyžaduje : C:32,61, H: 4,38, N: 45,63 %
nájdené : C:32,33, H: 4,67, N: 45,38 %.

Opis 13

(5R,6R)-diamino-1,3-dioxepán

Ku kaši hydridu hlinitolítneho (2,1 g, 55,3 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (70 ml) pri 0 °C pod argónovou atmosférou sa po kvapkách pridal roztok (5R,6R)-diazido-1,3-dioxepánu (2,6 g, 14,1 mmol) (D12) v suchom tetrahydrofuráne (50 ml). počas pridávania sa reakčná teplota udržiavala pod 10 °C pomocou kúpeľa ľad-soľ. Po skončení sa reakčná zmes ponechala zahriať na teplotu okolia a premiešavala sa ďalších 1,5 hodiny. Znovu sa ochladila a reakcia sa zastavila prídavkom vody (2 ml), 2 mol/l NaOH (2 ml) a vody (4 ml), teplota sa znova udržiavala pod 10 °C pomocou kúpeľa ľad-soľ. Reakčná zmes po zastavení reakcie sa nechala zohriať na teplotu okolia, premiešavala sa ďalšie 2 hodiny, potom sa prefiltrovala cez Celite a filtračná vrstva a dobre premyla

tetrahydrofuranom. Spojené filtráty sa odparili, čím poskytli látku z názvu tohto opisu ako bledožltý olej (1,3 g, 70 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,56 (široký s, 4H, 2 x NH_3), 2,62 (m, 2H, 2 x CH), 3,58 (m, 2H, 2 x CH_2), 3,77 (m, 2H, CH_2), 4,72 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 57,9 (2 x CH), 67,5 (2 x CH_2), 93,8 (2 x OCH_2O).

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ vyžaduje : C:45,44, H: 9,15, N: 21,20 %

nájdené : C:45,13, H: 8,76, N: 19,58 %.

EI-MS: m/e 133 (MH^+), 116 ($\text{MH}^+ - \text{NH}_2$).

Opis 14

Príprava (5R,6R)-di-(3,5-di-terc.butyl)salicylidamino-1,3-dioxepánu

(5R,6R)-diamino-1,3-dioxepán (1,0 g, 7,6 mmol) (D13) a 3,5-di-terc.butylsalicylaldehyd (3,6 g, 15,4 mmol, 2 ekvivalenty) sa rozpustili v etanole (100 ml) a roztok sa premiešaval pod refluxom počas 3 hodín. Reakčná zmes sa potom ponechala ochladiť, rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli, eluovaním so 4 % hmotnostných dietyléteru v hexáne. To poskytlo látku z názvu tohto opisu ako ostrožltú penu (3,5 g, 82 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,23 (s, 18H, 6 x CH_3), 1,41 (s, 18H, 6 x CH_3), 3,85 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2), 4,87 (s, 2H, OCH_2O), 6,99 (d, 2H, Ar), 7,33 (d, 2H, Ar), 8,33 (s, 2H, 2 x $\text{CH}=\text{N}$), 13,20 (široký s, 2H, 2 x OH).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29,4 (6 x CH_3), 31,4 (6 x CH_3), 34,1 (2 x CCH_3), 35,0 (2 x CCH_3), 67,2 (2 x CH), 73,8 (2 x CH_2), 94,2 (2 x OCH_2O), 117,6, 126,4, 127,4, 136,6, 140,3, 157,9 (Ar), 168,4 (2 x $\text{C}=\text{N}$).

$\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$ vyžaduje : C:74,43, H: 9,28, N: 4,96 %

nájdené : C:74,56, H: 9,15, N: 4,92 %.

CI-MS: m/e 565 (MH^+).

Opis 15

(3R,4R)-diacetyxytetrahydropyrán (D15)

Roztok 3,4-di-O-acetyl-D-Xylalu² (11,16 g) vo vodnom roztoku 50 % hmotnostných etanolu (400 ml) obsahujúcom PtO₂ (400 mg) sa hydrogenoval pri atmosferickom tlaku počas 3,5 hodiny pri 25 °C. Suspenzia sa prefiltrovala cez Celite, premyla s vodným roztokom 50 % hmotnostných etanolu (50 ml) a vodou (50 ml) a spojené filtráty sa odparili za vákua, čím poskytli látku z názvu tohto opisu ako bezfarebný olej (9,6 g (85 %)).

δ (CDCl₃) 1,30 - 1,50 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,10 - 2,20 (1H, m), 3,35 - 3,60 (2H, m), 3,80 - 4,00 (2H, m) a 4,80 - 5,00 (2H, m).

2. Dictionary of Organic Compounds, 5. vydanie, 1982, Chapman & Hall, Londýn, 579 a uvedené odkazy.

Opis 16

(3R,4R)-dimetánsulfonyloxytetrahydropyrán (D16)

50 mg sodíka sa rozpustilo v metanole (100 ml) pri teplote okolia. K výslednému roztoku sa pridal roztok di-estere (D15) (9,56 g, 47,3 mmol) v metanole (100 ml) a zmes sa premiešavala počas 72 hodín. Pridal sa vymieňač iónov Amberlite IR 120H⁺ (20 g) a zmes sa prefiltrovala. Skoncentrovanie filtrátu za vákua poskytlo diol ako bezfarebný olej. Tento olej sa rozpustil v zmesi tetrahydrofuránu (220 ml) a dietyléteru (220 ml). Pridal sa trietylamin (10,86 g, 107,5 mmol) a roztok sa ochladil na 0 °C. Po kvapkách sa pridal metánsulfonylchlorid (11,76 g, 102,7 mmol pri 0 °C, roztok sa premiešaval počas ďalšej hodiny a potom sa uložil pri 4 °C počas 16 hodín. Výsledná suspenzia sa prefiltrovala a tuhá látka sa premyla tetrahydrofuránom (2 x 95 ml) a dietyléterom (2 x 180 ml). Spojené filtráty sa odparili za vákua a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (200 ml) a roztok 10 % hmotnostných kyseliny citrónovej (200 ml). Organická fáza sa sušila (MgSO₄), prefiltrovala a skoncentrovaná na bezfarebnú penu poskytla látku z názvu tohto opisu, 12,07 g (93 %).

δ (CDCl₃) 3,10 (6H, s), 2,00 - 2,40 (2H, m), 3,40 - 4,20 (4H, m), 4,55 - 4,65 (1H, m) a 4,70 - 4,85 (1H, m).

Opis 17

(3R,4S)-diaminotetrahydropyrán (D17)

Dimetánsulfonylátu (D16) (12,07 g, 44 mmol) sa rozpustil v dimetylsulfoxide (88 ml) a opracoval sa azidom lítnym (10,8 g, 220 mmol). Zmes sa zahrievala pri 100 °C počas 40 hodín, potom sa ochladila na okolitú teplotu a vyliala sa do vody (1,03 l a extrahovala sa etylacetátom (1,03 l, 2 x 0,59 l). Spojené organické fázy sa premyli s vodou (300 ml) a soľankou (300 ml), sušili nad MgSO₄ a skoncentrovali za vákua, čím poskytli surový diazid ako hnedý olej, 3,7 g. Tento olej sa rozpustil v tetrahydrofuráne (45 ml) a po kvapkách sa pridal do studenej (0 °C) suspenzie hydridu hlinito-lítneho (3,34 g, 88 mmol) v tetrahydrofuráne (220 ml), za udržiavania teploty pod +10 °C. Po dokončení pridávania sa suspenzia premiešavala pri 0 °C počas 0,5 hodiny, potom sa zahriala na teplotu okolia a premiešavala sa 16 hodín.

Zmes sa znovu ochladila na 0 °C a reakcia sa zastavila postupne s vodou (3,34 ml) v tetrahydrofuráne (5 ml), vodným roztokom 15 % hmotnostných hydroxidu sodného (3,34 ml) a ďalšou vodou (10 ml). Zmes sa nechala zahriať na teplotu okolia, premiešavala sa jednu hodinu, potom sa prefiltrovala cez Celite, opláchla sa s tetrahydrofuránom (2 x 400 ml). Spojené filtráty sa skoncentrovali za vákua, čím poskytli diamín z názvu tohto opisu ako bezfarebný olej, 2,62 g (51 %).

δ (CDCl₃) 1,20 - 1,90 (6H, m), 2,40 - 2,50 (2H, m), 2,90 - 3,40 (2H, m) a 3,80 až 4,00 (2H, m).

Opis 18

(3R,4S)-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)tetrahydropyrán (D18)

K diamínu (D17) (2,55 g, 22 mmol) v etanole (220 ml) sa pridal 3,5-di-terc.butylsalicylaldehyd (10,3 g, 44 mmol). Zmes sa zahrievala pod refluxom počas 2 hodín, ochladila na teplotu okolia a kryštalický produkt sa sušil za vákua, čím poskytol látku z názvu tohto opisu ako žlté kryštaly, 4,81 g, (40 %).

δ (CDCl₃) 1,20 (18H, s), 1,40 (18H, s), 1,50 - 2,20 (2H, m), 3,50 - 3,70 (4H, m), 4,00 - 4,15 (2H, m), 7,00 (2H, široký s), 7,35 (2H, široký s), 8,33 (1H, s), 8,37 (1H, s) a 13,20 (2H, široký s).

Opis 19

(3R,4S)-bis-(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)tetrahydropyrán (D19)

Roztok diamínu (D17) (0,62 g, 5,35 mmol) a 3-terc.butyl-5-metylsalicylaldehydu (2,05 g, 10,7 mmol) v etanole (40 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 2 hodín. Roztok sa ochladil a potom sa uložil pri 4 °C počas 70 hodín, čím poskytol žltú zrazeninu. Táto zrazenina sa odfiltrovala, premyla so studeným vodným roztokom 95 % hmotnostných etanolu (5 ml) a sušila za vákua, čím poskytla látku z názvu tohto opisu, 1,22 g, (49 %).

δ (CDCl₃) 1,40 (18H, s), 1,80 - 2,20 (2H, m), 2,20 (6H, s), 3,40 - 3,70 (4H, m), 4,00 - 4,20 (2H, m), 6,80 (2H, široký s), 7,05 (2H, široký s), 8,27 (1H, s), 8,30 (1H, s) a 13,30 (2H, široký s).

Opis 20

(3S,4S)-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)tetrahydropyrán (D20)

Roztok (S,S)-diamínu (D6) (0,96 g, 9,4 mmol) a 3,5-di-terc.butylsalicylaldehyd (4,4 g, 18,8 mmol) v etanole (90 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 2 hodín. Zmes sa ochladila na 0 °C, odfiltrovala a tuhá látka sa premyla studeným etanolom a sušila sa, čím poskytla látku z názvu tohto opisu ako žlté kryštaly, 3,07 g, (61 %).

δ (CDCl₃) 1,27 (18H, s), 1,45 (18H, s), 3,95 - 4,10 (4H, m), 4,30 - 4,40 (2H, m), 7,05 (2H, d), 7,40 (2H, d), 8,35 (2H, s), a 13,20 (2H, s).

Opis 21

(3S,4R)-dihydroxy-(2R)-(hydroxymetyl)tetrahydropyrán (D21)

Roztok D-glukalu³ (16,0 g, 0,11 mol) v vodnom roztoku 50 % hmotnostných etanolu (500 ml) sa opracoval s oxidom platičitým (0,75 g) a hydrogenoval sa pri teplote okolia a atmosferickom tlaku počas 5 hodín. Suspenzia sa opracovala s aktívnym uhlím (50 g) prefiltrovala cez Celite (200 g) a tuhá látka sa premyla s vodným roztokom 50 % hmotnostných etanolu (300 ml). Spojené filtráty sa odparili za vákua a sušili nad P₂O₅, čím poskytli látku z názvu tohto opisu ako bezfarebný olej, 16,0 g (99 %).

δ (CD₃OD) 1,50 - 1,70 (1H, m), 1,80 - 2,20 (1H, m), 3,00 - 3,20 (2H, m), 3,30 - 3,70 (3H, m), 3,80 - 4,00 (2H, m) a 4,90 (3H, široký s).

3. Dictionary of Organic Compounds, 5. vydanie, 1982, Chapman and Hall, London, 2754 a odkazy v nej.

Opis 22

(3S,4R)-dihydroxy-(2R)-(trifenylmetoxymetyl)tetrahydropyrán (D22)

Roztok triolu (D21) (1,76 g, 11,9 mmol) v pyridíne (20 ml) sa opracoval s tritylchloridom (3,31 g, 11,9 mmol) a (4-(dimetylamino)pyridínom (50 mg). Pridal sa diizopropyletylamín (1,92 g, 14,8 mmol, 1,25 ekvivalentu) a roztok sa premiešaval počas 4 hodín pri laboratórnej teplote.

Zmes sa vyliala do vody (200 ml) a extrahovala sa dietyléterom (2 x 200 ml). Spojené organické fázy sa premyli 10 % hmotnostných vodným roztokom kyseliny citrónovej (100 ml) a soľankou (100 ml), sušili nad MgSO₄ a skoncentrovali sa za vákua na olej. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (eluent: gradient metanolu v chloroforme) a poskytol látku z názvu tohto opisu ako bezfarebnú penu, 3,70 g (79,7 %).

δ (CDCl₃) 1,60 - 1,80 (1H, m), 1,90 - 2,00 (1H, m), 2,70 (2H, široký s, D₂O exch.), 3,25 - 3,50 (5H, m), 3,60 - 3,70 (1H, m), 3,90 - 4,00 (1H, m) a 7,20 - 7,50 (15H, m).

Opis 23

(3R,4R)-dimetánsulfonyloxy-(2R)-(trifenylmetoxymetyl)tetrahydropyrán (D23)

K diolu (D22) (3,10 g, 7,95 mmol) v zmesi dietyléteru a tetrahydrofuránu (2:1, 150 ml) sa pridal trietylamin (1,76 g, 17,5 mmol). Zmes sa ochladila na 0 °C a pridal sa metánsulfonylchlorid (1,91 g, 16,7 mmol). Po dvoch hodinách sa suspenzia prefiltrovala a filtrát sa skoncentroval za vákua a potom sa znova rozpustil v etylacetáte (200 ml). Roztok sa premyl s 10 % hmotnostných vodným roztokom kyseliny citrónovej (100 ml) a soľankou (50 ml), potom sa sušil nad MgSO₄. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sušením poskytol látku z názvu tohto opisu ako bezfarebnú tuhú látku, 4,26 g, (95 %).

δ (CDCl₃) 2,20 - 2,50 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,20 - 3,30 (1H, m), 3,40 - 3,60 (3H, m), 3,95 - 4,10 (1H, m), 4,70 - 4,80 (2H, m) a 7,20 - 7,50 (15H, m).

Opis 24

(3R,4S)-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-(2S)-(trifenylmetoxymetyl)tetrahydropyrán (D24)

Zmes dimetánsulfonylátu (D23) (2,85 g, 5,22 mmol) a azid lítia (1,28 g, 26,1 mmol) v dimetylsulfoxide (20 ml) sa zohrieval pri 110 °C počas 24 hodín. Roztok sa ochladil, vylial do vody (200 ml) a extrahoval s etylacetátom (2 x 300 ml). Spojené organické fázy sa premyli vodou (2 x 300 ml) a soľankou (300 ml) a vysušili nad MgSO₄. Odstránenie rozpúšťadla poskytlo medziprodukt diazid ako žltú penu (1,52 g).

Časť (1,40 g) diazidu v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridala k suspenzii hydridu hlinitolítneho (470 mg, 12,4 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) pri teplote 0 °C. Po 1 hodinovom miešaní pri teplote 0 °C sa zmes nechala zohriať na laboratórnu teplotu a miešala sa počas 16 hodín. Suspenzia sa znova ochladila na 0 °C a reakcia sa postupne zastavila s vodou (0,5 ml), 15 % hmotnostných vodným roztokom hydroxidu sodného (0,5 ml) a ďalšou vodou (1,5 ml). Po zohriatí na laboratórnu teplotu a miešaní počas 1 hodiny sa suspenzia prefiltrovala, tuhá fáza sa premyla s tetrahydrofuránom (2 x 20 ml) a spojené filtráty odparením poskytlí surový diamín

ako penu (1,28 g).

Časť diamínu (1,18 g) a 3,5-di-terc.butylsalicylaldehydu (1,42 g, 6,08 mmol) v etanole (30 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 4 hodín a potom ochladila na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odparilo za vákuu a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (eluent: gradient chloroformu v hexáne) a poskytol látku z názvu tohto opisu ako žltý prášok, 210 mg, v 8,4 % celkovom výťažku z (D23).

δ (CDCl₃) 1,25 (9H, m), 1,30 - 1,60 (2H, m), 1,32 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,50 (9H, s), 2,40 - 2,55 (1H, s), 2,70 - 2,80 (1H, s) a 3,30 - 3,60 (2H, m), 3,90 - 4,30 (3H, m), 6,85 (1H, široký s), 7,00 - 7,35 (16H, m), 7,38 (1H, široký s), 7,45 (1H, široký s), 8,30 (1H, s), 8,50 (1H, s), 13,25 (1H, s) a 13,50 (1H, s).

Opis 25

(±) *trans*-1-benzoyl-3,4-bis(matánsulfonyloxy)piperidín (D25)

(±) *trans*-1-benzoylpiperidín-3,4-diol⁴ (3 g, 13,6 mmol) sa suspendoval v dichlórmetáne (70 ml) a pridal sa trietylamín (5,74 ml, 43 mmol). Zmes sa ochladila na -10 °C a počas 5 minút sa pridal metánsulfonylchlorid (2,6 ml, 34 mmol). Po ďalších 15 minútach sa zmes vyliala do ľadovej vody (50 ml) a organická vrstva sa premyla 5 % hmotnostných vodným roztokom kyseliny citrónovej (30 ml). Roztok sa sušil nad MgSO₄ a skoncentrovaním za vákuu poskytol penu 5,3 g (100 %).

δ_{H} (CDCl₃) 1,95 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,15 (6H, s), 4,70 (2H, m), 4,85 (2H, m) a 7,45 (5H, m).

4. V. Petrov and O. Stephenson, J. Pharm. Pharmacol., 1962, 14, 306-314.

Opis 26

(±) *trans*-1-benzoyl-3,4-diazidopiperidín (D26)

Zmes dimetánsulfonylátu (D25) (5,3 g, 14 mmol) a azidu lítia (3,4 g, 69 mmol) v dimetylsulfoxide (36 ml) sa zahrievala počas 18 hodín pri teplote 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes rozdelila medzi dichlórmetán (200 ml) a vodu (50

ml). Vodná fáza sa oddelila a ďalej sa extrahovala s dichlórmetánom (100 ml, 50 ml) a spojené organické extrakty sa premyli s vodou (3 x 50 ml), sušili (Na_2SO_4) a skoncentrovali za vákuua. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (eluent: gradient metanol v dichlórmetáne) a poskytol látku z názvu tohto opisu ako bezfarebnú tuhú látku, 900 mg (24 %).

δ_{H} (CDCl_3) 1,60 (2H, m), 2,10 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,20 (2H, m) a 7,40 (5H, m).

Opis 27

(±) *trans*-1-benzoyl-3,4-diaminopiperidín (D27)

Roztok diazidu (D26) (450 mg, 1,7 mmol) v etanole (30 ml) sa opracoval s Lindlarovým katalyzátorom (5 % Pd/ CaCO_3 , 250 mg) a miešal sa v atmosfére dusíka (0,1 MPa) počas 24 hodín. Zmes sa prefiltrovala a odparením rozpúšťadla za vákuua poskytla látku z názvu tohto opisu ako olej, 350 mg (94 %).

δ_{H} (DMSO) 1,20 (1H, m), 1,65 - 1,80 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,70 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,30 (1H, m), 4,40 (1H, m) a 7,40 (5H, m).

Opis 28

(-) *trans*-1-benzoyl-3,4-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-piperidín (D 28)

Roztok amínu (D 27) (350 mg, 1,6 mmol) a 3,5-diterc.butylsalicaldehydu (960 mg, 4,1 mmol) v etanole (40 ml) sa zohrieval pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila a prefiltrovaním poskytla racemický bis-imín, 652 mg (63 %).

100 mg vzorky sa separovalo chirálnou HPLC (CHIRALPAK AD, eluent 2 % etanol v hexáne) a poskytlo látku z názvu tohto opisu ako jeden enantiomér, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -228^\circ$ ($c=0,13$, CHCl_3).

δ_{H} (CDCl_3) 1,20 (18H, s), 1,45 (18H, s), 2,00 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,55 (1H, m), 4,35 (2H, m), 6,95 (2H, s), 7,40 (7H, m), 8,30 (2H, s) a 13,15 (2H, široký s).

Opis 29

(±)3,4-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)tetrahydrofuran-chlorid manganitý (D29)

Suspenzia racemického ligandu (D3) (690 mg, 1,53 mmol) v EtOH (25 ml) sa zohrievala s $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (750 mg, 3,06 mmol) pod refluxom počas 18 hodín. Pridal sa LiCl (195 mg, 4,49 mmol) a refluxovanie pokračovalo ďalšej 0,5 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a chromatografovanie zvyšku na silikagéli (Merck 9385, 100 g), eluovanie s gradientom MeOH v CHCl_3 poskytlo látku z názvu tohto opisu ako hnedý prášok (90 mg, 11 %) spolu s nezreagovaným (D3), 420 mg (61 % výťažku).

Opis 30

(S,S) *trans*-3,4-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)tetrahydrofuran-chlorid manganitý (D30)

Metóda A (s použitím octanu manganatého)

Roztok (D7) (0,95 g, 2,11 mmol) a $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,03 g, 4,22 mmol) v EtOH (40 ml) sa zohrieval pod refluxom počas 17 hodín. Pridal sa chlorid lítny (268 mg, 6,33 mmol) a pokračovalo sa s refluxovaním počas ďalšej 0,5 hodiny. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa rozpúšťadlo odstránilo za vákua a chromatografovanie zvyšku na silikagéli (Merck 9385, gradient MeOH v CHCl_3), poskytlo (D30) ako hnedý prášok 26 mg, 2,3 %) spolu s nezreagovaným (D7), 683 mg (72 %).

Metóda B (s použitím octanu manganitého)⁵.

Roztok (D7) (1,53 g, 3,4 mmol) v zmesi CH_2Cl_2 (17 ml) a MeOH (17 ml) sa opracoval s $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,01 g, 3,4 mmol). Zmes sa zahrievala pod refluxom počas 3 hodín, ochladila sa na laboratórnu teplotu a opracovala sa s chloridom lítnym (0,21 g, 5,1 mmol). Po 16 hodinovom miešaní sa obsah rozpúšťadla znížil za vákua na cca 8 ml, pridal sa Et_2O (70 ml) a suspenzia sa miešala počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltrovala a tuhá fáza sa premyla s Et_2O (3 x 20 ml) a vysušením za vákua poskytla (D30) ako hnedý prášok, 1,57 g (86 %).

5. T. Matsuhita and T. Shono, Bull. Chem. Soc. Japan, 1981, 54, 3743-3748.

Opis 31

Príprava (R,R)-5,6-bis[(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-1,3-dioxepán]chloridu manganitého (D31)

(5R,6R)-di-(3,5-di-terc.butyl)salicylidamino)-1,3-dioxepán (1,0 g, 1,77 mmol) (D14) a tetrahydrát octanu manganitého (2,17 g, 8,87 mmol) sa suspendovali v 95 % etanole (50 ml) a zmes sa miešala počas noci pod refluxom. Potom sa pridal chlorid lítny (0,38 g, 8,96 mmol) a zahrievanie pokračovalo počas ďalších 30 minút. Potom sa reakčná zmes ochladila, pridala sa voda (60 ml) a prefiltrovala sa cez Celite. Tmavá zrazenina sa dobre premyla vodou, potom sa rozpustila v dichlórmetáne (80 ml), sušila ($MgSO_4$) a rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získala látka z názvu tohto opisu ako tmavohnedá tuhá látka (0,9 g, 78 %).

$C_{35}H_{50}N_2O_4MnCl$ vyžaduje : C:64,36, H: 7,72, N: 4,29 %

nájdené : C:64,57, H: 7,57, N: 4,09 %.

CI-MS: m/e 565 (MH^+-Mn,Cl)⁺, 235 (3,5-di-terc.butylsalicylaldehydH)⁺.

Opis 32

(3R,4S)-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)tetrahydropyrán-chlorid manganitý (D32)

Roztok ligandu (D18) (4,81 g, 8,8 mmol) v zmesi dichlórmetán-metanol (1:1, 88 ml) sa opracoval s dihydrátom octanu manganitého (2,35 g, 8,8 mmol) a zmes sa zahrievala pod refluxom počas 4 hodín. Pridal sa chlorid lítny (0,56 g, 13,2 mmol) a zahrievanie pod refluxom pokračovalo počas ďalšej 1 hodiny. Zmes sa ochladila, skoncentrovala za vákuua a zvyšok sa rozotrel s dietyléterom (220 ml). Tuhý produkt sa odfiltroval, premyl s dietyléterom (2 x 65 ml) a sušil, čím poskytol látka z názvu tohto opisu ako hnedý prášok, 5,3 g (94 %).

Opis 33

(3R,4S)-bis-(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)tetrahydro-pyrán-chlorid manganitý (D33)

Roztok ligandu (D19) (928 mg, 2 mmol) v zmesi dichlórmetán-metanol (1:1, 88 ml) sa opracoval s dihydrátom octanu manganitého (536 mg, 2 mmol) a zahrieval sa pod refluxom počas 3 hodín. Zmes sa ochladila na teplotu okolia, pridal sa chlorid lítny (128 mg, 3 mmol) a roztok sa premiešaval počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa skoncentrovala za vákua a zvyšok sa rozotrel s dietyléterom (40 ml). Tuhý produkt sa odfiltroval, premyl s dietyléterom (2 x 15 ml) a sušil za vákua, čím poskytol látku z názvu tohto opisu ako hnedý prášok, 1,09 g (98 %).

Opis 34

(3S,4S)-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)tetrahydrofu-rán-chlorid manganitý (D34)

Roztok ligandu (D20) (1,07 g, 2 mmol) a dihydrát octanu manganitého (536 mg, 2 mmol) v zmesi dichlórmetán-metanol (1:1, 20 ml) sa zahrieval sa pod refluxom počas 6,5 hodiny. Roztok sa ochladil na teplotu okolia, pridal sa chlorid lítny (128 mg, 3 mmol) a zmes sa premiešavala počas 16 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala za vákua a zvyšok sa rozotrel s dietyléterom (50 ml). Tuhý produkt sa odfiltroval, premyl s dietyléterom (2 x 15 ml) a sušil za vákua, čím poskytol látku z názvu tohto opisu ako hnedý prášok, 1,12 g (89 %).

Opis 35

(3R,4S)-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-(2R)-(trifenylnmetoxymetyl)tetrahydropyrán-chlorid manganitý (D35)

K ligandu (D24) (160 mg, 195 mmol) v zmesi dichlórmetán-metanol (3:2, 5 ml) sa pridal NaOH (0,93 ml, 0,417 mol/l v metanole, 390 mmol) a dihydrát octanu manganitého (52,5 mg, 195 mmol). Roztok sa zahrieval pod refluxom počas 3 hodín, pridal sa chlorid lítny (12,5 mg, 300 mmol) a zmes sa premiešavala 15 hodín.

Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa rozotrel

s dietyléterom (10 ml). Tuhý produkt sa odfiltroval, premyl s dietyléterom (2 x 2 ml) a sušil za vákuu, čím poskytol látku z názvu tohto opisu ako hnedý prášok, 136 mg (77 %).

Opis 36

(-)-trans-1-benzoyl-3,4-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)piperidín-chlorid manganitý (D36)

Zmes (-)ligandu (D28) (20 mg, 0,013 mmol) a dihydrátu octanu manganitého (10 mg, 0,037 mmol) v zmesi dichlórmetán-metanol (3:2, 5 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 4 hodín. Pridal sa chlorid lítny (1,6 mg, 0,038 mmol) a reflux pokračoval počas ďalšej 1 hodiny.

Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákuu a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (eluent: 10 % hmotnostných metanolu v dichlórmetáne), čím poskytol látku z názvu tohto opisu ako hnedý prášok, 22 mg (97 %).

Opisy medziproduktov pre prípravu látok so vzorcom (III)

Opis 37

(R)-1-fenyl-1,2-bis-(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)-etán (D37)

(R)-1,2-diamino-1-fenyletán (pripravený z (R)-2-aminofenylacetamidu⁶ pomocou redukcie na diamín podľa metódy Browna a Heima⁷ (1,36 g, 10,0 mmol) sa rozpustil v etanole (50 ml) a pridala sa 2-hydroxy-3-terc.butyl-5-metylbenzaldehyd (pripravený z 2-terc.butyl-4-metylfenolu metódou Casiraghiho a spol.,⁸ (3,84 g, 20,0 mmol). Po 90 minútach pod refluxom sa reakčná zmes ochladila a pridala sa voda (1 ml). Vytvorená žltá tuhá látka sa odstránila filtráciou, premyla 95 % vodným etanolom (10 ml) a sušila za vákuu nad P₂O₅, čím poskytla látku z názvu tohto opisu ako žltú tuhú látku, 3,33 g, 69 % výtťažok.

δ (CDCl₃) 1,41 (9H, s), 1,43 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,93 (1H, dd), 4,12 (1H, dd), 4,68 (1H, dd), 6,84 (2H, d), 7,09 (2H, s), 7,30 - 7,50 (5H, m), 8,25 (1H, s), 8,37 (1H, s) a 13,50 (2H, široký s).

6. C.G. Nielson a D.F. Ewing, J. Chem. Soc. (C), 1966, str. 393 - 397.

7. H.C. Brown a P. Heim, J. Org. Chem., 1973, 38, str. 912 - 916.

Opis 38

(R)-1-fenyl-1,2-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)etán
(D38)

(R)-1,2-diamino-1-fenyletán (0,68 g, 5,0 mmol) sa rozpustil v etanole (50 ml) a pridal sa 2-hydroxy-3,5-di-terc.-butylbenzaldehyd (pripravený z 2,4-di-terc.butylfenolu metódou Casiraghiho a spol.,⁸ (2,34 g, 10,0 mmol). Reakčná zmes sa refluxovala počas 2 hodín, ochladila na laboratórnu teplotu a do premiešavaného roztoku sa pridala voda (1 ml). Produkt sa izoloval filtráciou, premyl 95 % vodným etanolom (5 ml) a sušil sa za vákuu nad P₂O₅, čím poskytol látku z názvu tohto opisu ako žltú tuhú látku, 2,11 g, 74 % výťažok.

δ (CDCl₃) 1,24 (9H, s), 1,27 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,49 (9H, s), 3,95 (1H, dd), 4,15 (1H, dd), 4,70 (1H, dd), 7,05 (2H, široký s), 7,30 - 7,50 (7H, m), 8,34 (1H, s), 8,42 (1H, s) a 13,60 (2H, široký s).

8. G. Casaraghi, G. Casanati, G. Puglia, G. Sartori a G. Terrenghi, J. Chem. Soc. Perkin I. 1980, str. 1862 - 1865.

Opis 39

(S)-1-metyl-1,2-bis-(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)-
etán (D39)

Suspenszia (S)-1,2-diaminopropándihydrochloridu (290 mg, 2 mmol) v EtOH (5 ml) sa opracoval s 1 mol/l etanolovým NaOH (4 ml, 4 mmol). Pridal sa 2-hydroxy-3-terc.butyl-5-metylbenzaldehyd (770 mg, 4 mmol) a zmes sa zahrievala pod refluxom počas 1,5 hodiny. Suspenszia sa prefiltrovala, čiastočne odparila a pridalo sa malé množstvo vody, čím sa vyzrážala látka z názvu tohto opisu ako žltá tuhá látka. Táto sa prefiltrovala, premyla s 95 % vodným EtOH a sušila sa za vákuu

nad P_2O_5 , čím poskytla látku z názvu tohto opisu (730 mg (86 % výtťažok).

δ ($CDCl_3$) 1,33 (3H, s), 1,36 (18H, d), 2,25 (6H, s), 3,62 (2H, m), 3,76 (1H, m), 6,80 (2H, s), 7,03 (2H, s), 8,20 (1H, s), 8,25 (1H, s) a 13,50 (2H, široký s).

Opis 40

(S)-1-izopropyl-1,2-bis-(3-terc.butyl-5-metylsalicylidami-no)etán (D40)

Ku hydridoboritanu sodnému (1,13 g, 30 mmol) v glyme (30 ml) pod dusíkom sa pridala (S)-valínamidhydrochlorid (1,53 g, 10 mmol) suspendovaný v glyme (35 ml) za premiešania. Roztok sa ochladil na 10 °C a po kvapkách sa pridala trifluórbór-éterát (4,9 ml, 40 mmol) v glyme (10 ml) počas 20 minút, potom sa zmes zahrievala pod refluxom počas 16 hodín. Po ochladení na teplotu okolia sa pridala voda (7,5 ml), nasledoval 3 mol/l NaOH (15 ml) a výsledný číry roztok sa refluxoval počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytla biela tuhá látka, ktorá sa extrahovala chloroformom (3 x 10 ml), Spojené extrakty sa odparili, čím poskytli diamín (0,34 g). tento sa rozpustil v etanole (15 ml) a opracoval s 2-hydroxy-3-terc.butyl-5-metylbenzaldehydom (1,28 g, 6,6 mmol). Roztok sa zahrieval pod refluxom počas 2 hodín, ochladil, skoncentroval za vákua a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (Merck 9385, eluovanie s 0 až 6 % hmotnostných MeOH v chloroforme), čím poskytol látku z názvu tohto opisu, 0,73 g, (16 % výtťažok).

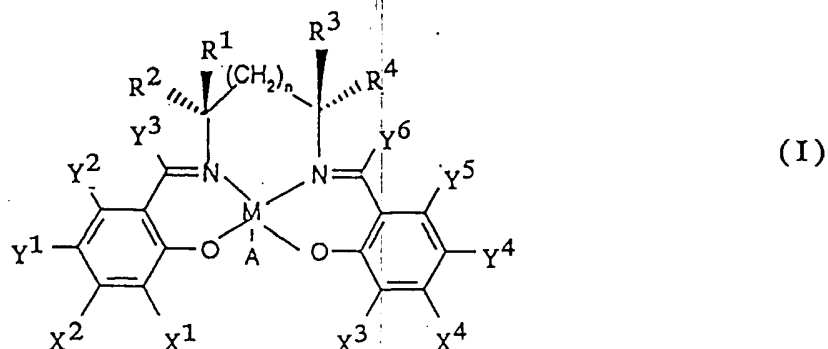
δ ($CDCl_3$) 1,04 (6H, m), 1,39 (18H, s), 2,10 (1H, m), 2,24 (6H, s), 3,3 - 4,0 (3H, široký m), 6,85 (2H, m), 7,09 (2H, m), 8,24 (2H, s), 13,60 (2H, široký s).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálnych olefínov, ktorý zahrnuje reagovanie prochirálného olefínu so zdrojom kyslíka v prítomnosti salénového katalyzátora a zdroja elektróndonorového ligandu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že týmto donorným ligandom je izochinolín-N-oxid alebo látka, ktorá má aktivitu donorného ligandu a má v podstate rovnaké charakteristiky rozpustnosti ako izochinolín-N-oxid.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že salénový katalyzátor je:

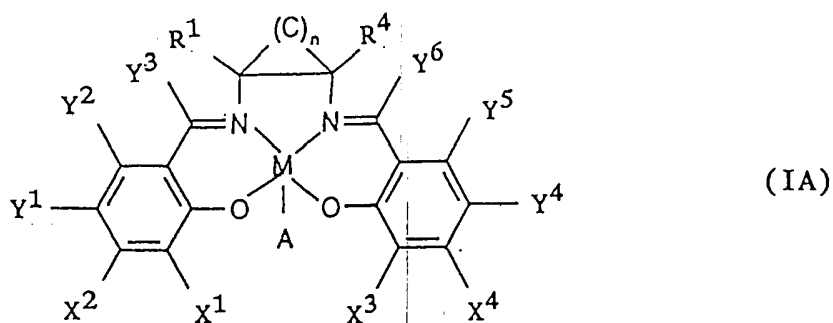
(i) Látka vzorca (I):



v ktorom M je ión prechodného kovu, A je anión a n je buď 0, 1 alebo 2; najmenej jeden zo substituentov X^1 alebo X^2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z silylov, arylov, sekundárnych alkylov a terciárnych alkylov; a najmenej jeden zo substituentov X^3 alebo X^4 je vybraný z rovnakej skupiny; Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 a Y^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénov, alkylov, arylových skupín, silylových skupín a alkylových skupín nesúcich heteroatómy, ako napríklad alkoxy a halogenid; tiež najmenej jeden zo substituentov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je vybraný z prvej skupiny pozostávajúcej z H, CH_3 , C_2H_5 a primárnych alkylov; ak R^1 je

ďalej vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^2 a R^3 sú vybrané z druhej skupiny pozostávajúcej z arylových skupín, heteroatóm nesúcich aromatických skupín, sekundárnych alkylov a terciárnych alkylov; ak R^2 je vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^1 a R^4 sú vybrané z tejto druhej skupiny; ak R^3 je vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^1 a R^4 sú vybrané z tejto druhej skupiny; ak R^4 je vybraný z tejto prvej skupiny, potom R^2 a R^3 sú vybrané z tejto druhej skupiny;

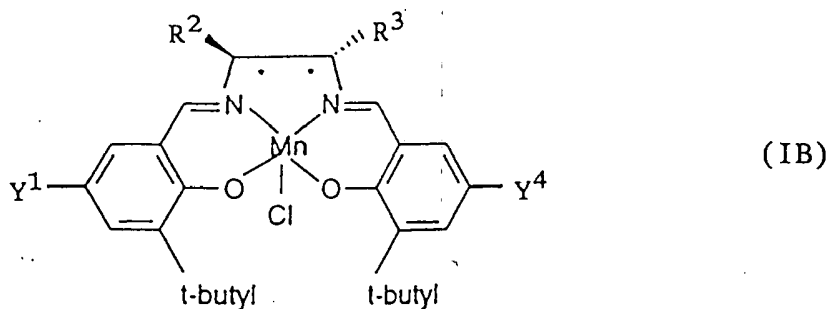
(ii) látka so vzorcom (IA):



kde M je definované ako ión prechodného kovu a A je anión; kde n je buď 3, 4, 5 alebo 6; kde najmenej jeden zo substituentov X^1 alebo X^2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde najmenej jeden zo substituentov X^3 alebo X^4 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde najmenej jeden zo substituentov Y^1 alebo Y^2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde najmenej jeden zo substituentov Y^4 alebo Y^5 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z arylov, primárnych alkylov, sekundárnych alkylov, terciárnych alkylov a heteroatómov; kde Y^3 a Y^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka a primárnych alkylových skupín; kde R^1 a R^4 sú navzájom v trans polohe a najme-

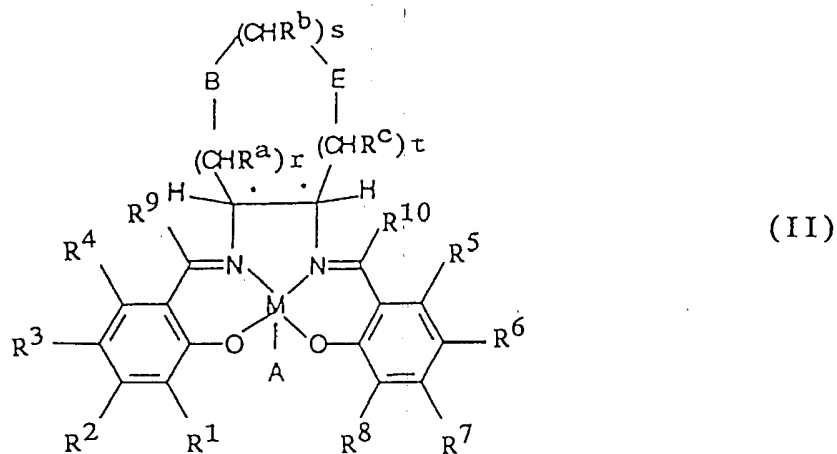
nej jeden z R^1 a R^4 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z primárnych alkylov a vodíka; a kde uhľiky v $(C)_n$ časti majú substituenty vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, alkyly, arylu a heteroatómov;

(iii) látka so vzorcom (IB):



v ktorom Y^1 a Y^4 sú rovnaké a sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z metylu, terc.butylu alebo metoxyskupiny a R^2 a R^3 sú buď fenyl alebo spolu s uhľikovými atómami, na ktoré sú naviazané, tvoria hexylový kruh;

(iv) látka so vzorcom (II):



kde M je ión prechodného kovu;

A je protiión, ak je požadovaný;

r, s a t sú nezávisle 0 až 3, také že $r+s+t$ je v rozsahu 1

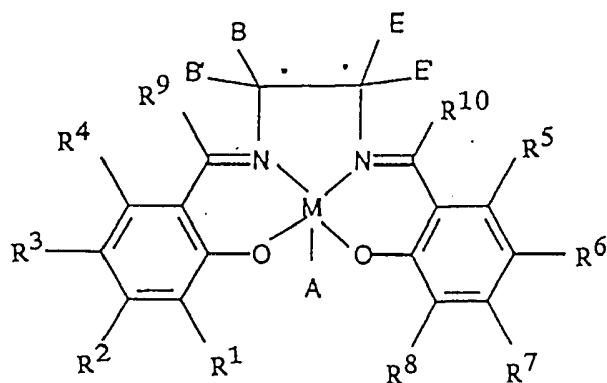
až 3;

R^a , R^b , R^c sú nezávisle vybrané z vodíka alebo CH_2OR' , kde R' je vodík alebo organická skupina;

B a E sú nezávisle kyslík, CH_2 , NR^d , v ktorom R^d je alkyl, vodík, alkylkarbonyl alebo arylkarbonyl alebo SO_n , kde n je 0 alebo celé číslo 1 alebo 2, s výhradou, že B a E nie sú súčasne CH_2 , a že keď B je kyslík, NR^d alebo SO_n , potom r nemôže byť 0, a keď E je kyslík, NR^d alebo SO_n , potom t nemôže byť 0;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} sú nezávisle vodík, alkyl alebo alkoxy; alebo

(v) látka so vzorcom (III):



(III)

kde M je ión prechodného kovu;

A je protiión, ak sa požaduje;

B, B', E a E' sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, arylu, C_{1-6} alkylu, silylu alebo aryl- C_{1-6} alkylu, v ktorom arylová alebo alkylová skupina je voliteľne substituovaná alebo B' a B alebo E' a E spolu tvoria C_{2-6} polymetylénový reťazec; s výhradou, že len jeden z uhlíkov označený hviezdíčkou je chirálnym centrom;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} sú nezávisle vodíky, alkyly alebo alkoxyly.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že salénový katalyzátor je vybraný zo zoznamu pozostávajúceho z:

R,R-[1,2-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)cyklo-hexán]-chloridu manganitého;
(3S,4S)-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)tetrahydrofurán-chloridu manganitého;
(R,R)-5,6-bis-(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-1,3-dioxepánchloridu manganitého;
(R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etánchloridu manganitého;
(R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)etánchloridu manganitého;
(S)-1-metyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etánchloridu manganitého;
(S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)-etán-chloridu manganitého.

4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že prochirálnym olefínom je látka, ktorá obsahuje nasledujúce skupiny ako časť svojej štruktúry: cyklohexén, 5,6-dihydro-2H-pyrán, 1,2,5,6-tetrahydropyridín, 1,2,3,4-tetrahydropyridín a 5,6-dihydro-2H-tiopyrán.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že prochirálnym olefínom je látka, ktorá obsahuje nasledujúce skupiny ako časť svojej štruktúry: 1,2-dihydronaftalén, 2H-chromén, 1,2-dihydrochinolín, 1,2-dihydroizochinolín a 2H-tiochromén.

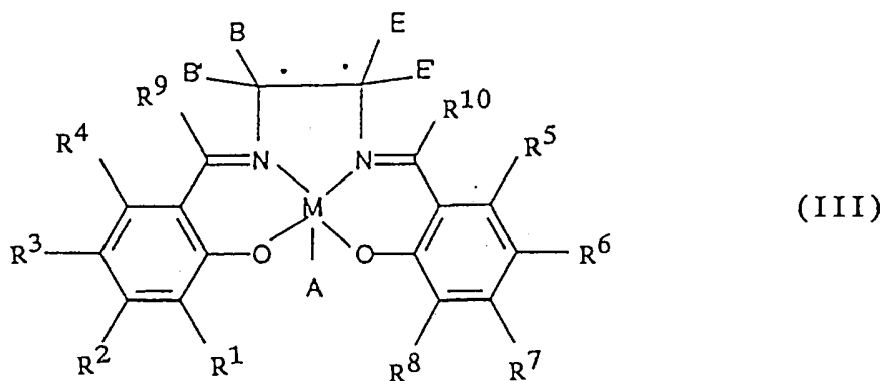
6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že prochirálnym olefínom je 2,2-dimetyl-6-pentafluóretyl-2H-1-benzopyrán a 6-acetyl-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že zdrojom kyslíka je chlórnan sodný.

8. Spôsob enantioselektívnej epoxidácie prochirálnych olefínov, ktorý zahrnuje reagovanie prochirálného olefínu so zdrojom kyslíka v prítomnosti salénového katalyzátora a zdroja elektrón donorového ligandu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že salénovým katalyzátorom je látka so vzorcom (II).

9. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zdrojom elektrón donorového ligandu je izochinolín-N-oxid.

10. Látka so vzorcom (III):



kde M je ión prechodného kovu;

A je protiión, ak sa požaduje;

B, B', E a E' sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, arylu, C₁₋₆alkylu, silylu alebo aryl-C₁₋₆alkylu, v ktorom arylová alebo alkylová skupina je voliteľne substituovaná alebo B' a B alebo E' a E spolu tvoria C₂₋₆polymetylénový reťazec; s výhradou, že len jeden z uhlíkov označený hviezdikou je chirálnym centrom; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú nezávisle vodíky, alkyly alebo alkoxyly.

11. Látka podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R², R⁴, R⁵ a R⁷ nezávisle predstavujú vodíky a R¹, R³, R⁶ a R⁸ nezávisle predstavujú C₁₋₆alkyl.

12. Látka podľa nároku 10 alebo 11, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že jeden z B a E je fenyl, metyl alebo
izopropyl a druhý je vodík.

13. Látka podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c a s a
t ý m, že je vybraná zo zoznamu pozostávajúceho z:

(R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etán-
chloridu manganitého;

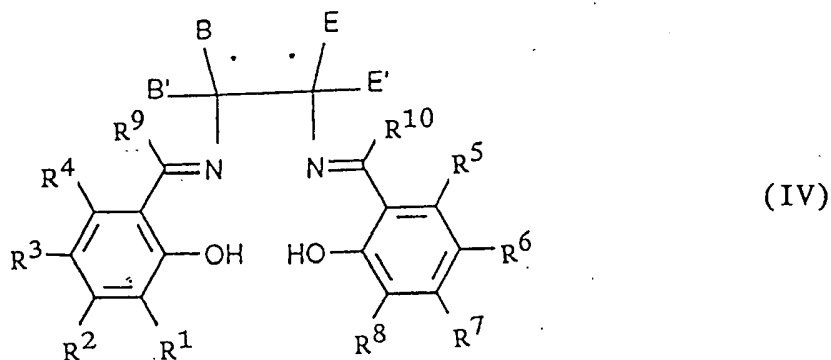
(R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)etán-
chloridu manganitého;

(S)-1-metyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)etán-
chloridu manganitého;

(S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc.butyl-5-metylsalicylidamino)-
etán-chloridu manganitého.

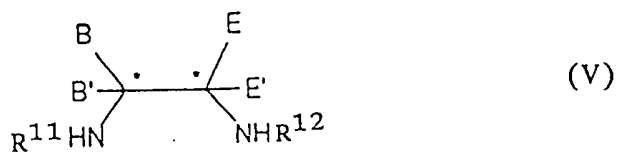
14. Spôsob prípravy látok so vzorcom (III), v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že:

(a) tvorbu komplexu prechodného kovu nasledujúcej látky so
vzorcom (IV):



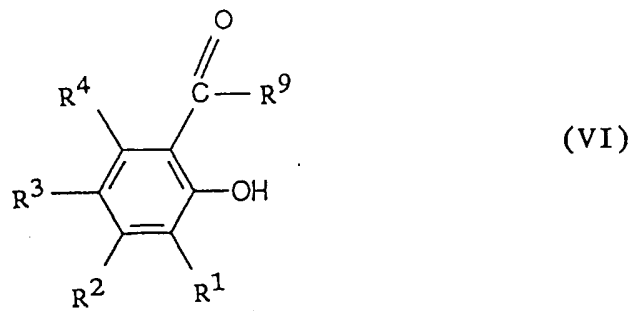
kde premenné R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} , B,
B', E a E' sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu
(III), a potom ak je to potrebné separovanie enantiomérov;

(b) najprv tvorbu látky so vzorcom (IV) kondenzovaním pos-
tupne v ľubovoľnom poradí látky so vzorcom (V):



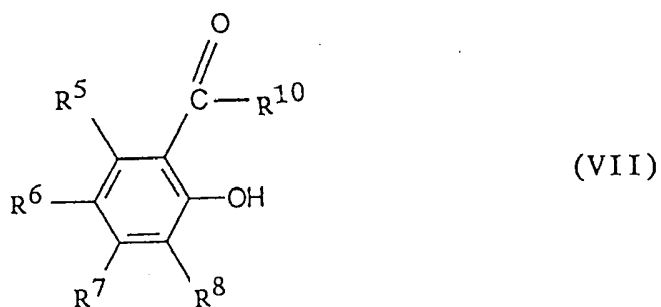
kde B, B', E a E' sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III), a R¹¹ a R¹² nezávisle predstavujú vodík alebo aminosú ochrannú skupinu, za predpokladu, že najmenej jeden a R¹¹ a R¹² je vodík, s:

(i) látkou so vzorcom (VI):



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁹ sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III); a

(ii) látkou so vzorcom (VII):



kde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ a R¹⁰ sú také, ako je definované vo vzťahu ku vzorcu (III); a potom podľa požiadavky odstránenie prípadných ochranných skupín R¹¹ alebo R¹², izolovanie pož-

dovanej látky, vrátane separácie enantiomérov, ak je potrebná; a potom tvorbu komplexu prechodného kovu, ako je opísané pre reakciu (a) vyššie.

15. Medziprodukt so vzorcom (IV), (VI), (VII), (VIII) alebo (IX).