

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 901487 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **901487**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 43/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.12.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.03.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.03.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.12.1981 US 329672

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex Pharmaceuticals International, Global House Church Street, Hamilton, Bermuda, BERMUDA, (BM)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schloemer, George C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

x-aryylialkaanihappojen valmistus

Framställning av x-arylalkansyror

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **824203**

α -aryylialkaanihappojen valmistus

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 824203

- 5 Tämä keksintö koskee menetelmää farmaseuttisesti käyttökelpoisten α -aryylialkaanihappojen valmistamiseksi. Erityisesti se koskee stereoselektiivistä menetelmää optisesti aktiivisten α -aryylialkaanihappojen, jotka ovat optisesti kutakuinkin puhtaita, valmistamiseksi.
- 10 Lukuisia α -aryylialkaanihappoja (s.o. 2-aryylialkaanihappoja) on kuvailtu, kehitetty ja todettu käyttökelpoisiksi lääkeaineina, joilla on tulehduksia ehkäisevä, analgeettinen ja kuumetta alentava vaikutus. Esimerkiksi US-patenttijulkaisu nro 3 385 386 kuvaa joitakin
- 15 2-fenyylipropionihappoja, jotka ovat käyttökelpoisia tulehduksia ehkäisevän vaikutuksensa vuoksi. Erityisen merkittävä siinä kuvatuista yhdisteistä on 2-(4-isobutyryyli-fenyyli)propionihappo, joka on yleisesti tunnettu ibuprofeeninä. US-patenttijulkaisu 3 600 437 kuvaa 2-(3-fenoksyfenyyli)- ja 2-(3-fenyyliitiofenyyli)alkaanihappoja
- 20 muiden samankaltaisten yhdisteiden ohella. Erityisen merkittävä siinä on yhdiste 2-(3-fenoksyfenyyli)propionihappo, joka on yleisesti tunnettu fenoprofeeninä. US-patenttijulkaisu nro 3 624 142 kuvaa fluorisubstituoituja
- 25 bifenyylialkaanihappoja, mm. 2-(4'-fluori-4-bifenyyli)propionihappoa. US-patenttijulkaisussa nro 3 755 427 kerrotaan vielä muista fluorisubstituoituista bifenyylipropionihapoista, mm. 2-(2-fluori-4-bifenyyli)propionihaposta, joka tunnetaan flurbiprofeeninä. US-patenttijulkaisu nro 3 904 682 kuvaa yhdistettä 2-(6-metoksi-
- 30 2-naftyyli)propionihappo, jonka D-isomeeri tunnetaan yleisesti naprokseeninä, joka on voimakas tulehduksia ehkäisevä yhdiste. Samankaltaisia yhdisteitä kuvataan BE-patenttijulkaisussa nro 747 812. US-patenttijulkaisu nro
- 35 3 912 748 kuvaa 5- ja 6-bentsoksatsoyylialkaanihappoja, joilla on tulehduksia ehkäisevä, kuumetta alentava ja

analgeettinen vaikutus. Niistä yhdisteistä merkittävä on 2-(4-kloorifenyyli-5-bentsoksatsoyyli)proionihappo, joka on yleisesti tunnettu benoksaprofeeni. Tästä voidaan havaita, että käyttökelpoisia α -aryylialkaanihappoja tunnetaan valtava määrä.

Muita tunnettuja käyttökelpoisia α -aryylialkaanihappoja ovat esimerkiksi 6-kloori- α -metyyli-9H-karbatso-
 10 li-2-etikkahappo (karprofeeni), α -metyyli-9H-fluoreeni-
 2-etikkahappo (sikloprofeeni), 3-kloori- α -metyyli-4-(2-
 tienyylikarbonyyli)bentseenietikkahappo (kliprofeeni),
 α -metyyli-3-fenyyli-7-bentsofuraanietikkahappo (fura-
 profeeni), 4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)bents-
 eenietikkahappo (indoprofeeni), 3-bentsooyli- α -metyyli-
 15 bentseenietikkahappo (ketoprofeeni), 3-kloori-4-(2,5-di-
 hydro-1H-pyrrol-1-yyli)bentseenietikkahappo (pirprofeeni),
 α -metyyli-4-(2-tienyylikarbonyyli)bentseenietikkahappo
 (suprofeeni) sekä niitä läheisesti muistuttavat yhdisteet.
 Lisäksi joissakin pyretroidihyönteismyrkkyvalmisteissa
 käytetään hyväksi optisesti aktiivisia α -aryylialkaani-
 20 happoja, esimerkiksi α -(4-kloorifenyyli)isovaleriaana-
 happoa, α -(4-difluorimetoksifenyyli)isovaleriaanahappoa
 ja vastaavia.

Lukuisia menetelmiä mainittujen α -aryylialkaani-
 happojen valmistamiseksi on myös kuvattu. Kyseisiä mene-
 25 telmiä on kuvattu edellä mainituissa patenttijulkaisuissa,
 muissa patenttijulkaisuissa samoin kuin ei-patenttikir-
 jallisuudessa. Esimerkiksi US-patenttijulkaisu nro
 4 135 051 kuvaa menetelmää monien käyttökelpoisten
 aryylialkaanihappojen esteriesimuotojen valmistamiseksi,
 30 jossa menetelmässä käytetään reagoivina aineina tallium-
 (III)suoloja. Kyseisellä menetelmällä on se haitta, että
 käytetyt talliumsuolat ovat myrkyllisiä kemikaaleja, jot-
 ka täytyy poistaa lopputuotteesta. US-patenttijulkaisu
 nro 3 975 431 kuvaa α -aryylialkaanihappojen valmistusta
 35 glysidinitriileistä enoliasylaattien kautta. US-patentti-

- julkaisut nro 3 658 863, 3 663 584, 3 658 858, 3 694 476 ja 3 959 364 kuvaavat erilaisia liittämismenetelmiä aryylialkaanihappojen valmistamiseksi. Uudempi GB-patenttijulkaisu nro 2 042 543, julkaistu 24. syyskuuta 1980
- 5 (vastaa hakemusjulkaisua nro 8 005 752, jätetty 20. helmikuuta 1980), kuvaa menetelmää aryylialkaanihappojen esteriesimuodon valmistamiseksi α -halogeenialkyyliaryyliketoneista katalyyttisesti aikaansaadulla toisiintumisreaktiolla happamassa alkoholipitoisessa väliaineessa,
- 10 jossa reaktiossa käytetyt metallikatalysaattorit ovat orgaanisten ja/tai epäorgaanisten anionien muodostamia hopea(I)suoloja. Metallikatalyyttien, erityisesti hopean, käyttöön suurimittaisessa prosessissa liittyvät korkeat kustannukset ovat kyseisen menetelmän luonnollinen haitta.
- 15 EP-hakemusjulkaisu nro 81200210.3, jätetty 23. helmikuuta 1981 (EP-julkaisu 0034871, julkaistu 2. syyskuuta 1981), kuvaa menetelmää α -aryylialkaanihappojen esterien valmistamiseksi toisiintumisreaktiolla α -halogeeniketaaaleista Lewis-hapon (kuten esimerkiksi kupari- ja sinkkisuolojen
- 20 ja vastaavien) ollessa läsnä. Lisäksi hiljattain ilmestynyt artikkeli julkaisussa Tetrahedron Letters 22 (1981), nro 43, 4305-4308, kuvaa menetelmää α -aryylialkaanihappojen valmistamiseksi aryyliiryhmän 1,2-toisiintumisella α -sulfonyylioksisasetaalien hydrolyysin kautta.
- 25 Vaikka edellä mainitut menetelmät ovat käyttökelpoisia monessa suhteessa, silti on olemassa tarve löytää yksinkertainen taloudellinen menetelmä kuvatun kaltaisten α -aryylialkaanihappojen valmistamiseksi. Lisäksi, ottaen huomioon monien α -aryylialkaanihappojen optisesti
- 30 aktiivinen luonne, on edullista löytää stereoselektiivinen menetelmä α -aryylialkaanihappojen sen halutun optisesti aktiivisen isomeerin valmistamiseksi, joka saa aikaan koko farmaseuttisen vaikutuksen tai pääosan siitä. Esimerkiksi 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapon D-isomeeri
- 35 on farmaseuttisesti aktiivisempi kuin vastaava L-isomeeri, ja niinpä on toivottavaa löytää stereoselektiivinen mene-

huom
ei main-
nintaa 585:12

telmä D-isomeerin valmistamiseksi suoraan. Sellainen menetelmä poistaa tarpeen myöhemmin erottaa D- ja L-isomeeri toisistaan. Resoluutiovaiheiden poistaminen johtaa merkittäviin taloudellisiin säästöihin sekä aikustannuksissa että työvoimassa ja laitteiden käytössä. Nämä säästöt ovat erityisen merkittäviä sellaisten yhdisteiden ollessa kyseessä, jotka soveltuvat farmaseuttiseen käyttöön suurin piirtein puhtaana, optisesti aktiivisena isomeerina [esim. D-2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappo].

Tämä keksintö koskee menetelmää optisesti aktiivisen α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää organometallisen yhdisteen, esimerkiksi aryyli-magnesium-Grignard-reagenssin reaktion asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin kanssa, jotka asyylihalogenidi, -amidi ja happoanhydridi on substituoitu irtoavalla ryhmällä tai ryhmällä, joka voidaan muuttaa irtoavaksi ryhmäksi. Ensinnäkin tämä keksintö käsittää organometallisen aryylihalogenidin reaktion optisesti aktiivisen α -substituoidun asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin kanssa, jolloin muodostuu vastaava optisesti aktiivinen aryylialkyyliketoni, jossa α -substituenttina on irtoava ryhmä. Ketoryhmä muutetaan sitten ketaaliksi, ja muodostuneelle substraatille tehdään toisiintumisreaktio ja se hydrolysoidaan halutuksi optisesti aktiiviseksi α -aryylialkaanihapoksi. Menetelmän toisiintumisvaiheen aikana irtoava ryhmä dissosioituu substraatista, ja aryyli-ryhmä siirtyy α -asemaan, jolloin saadaan toisiintunut, optisesti aktiivinen α -aryylialkaanihappo. Keksinnön tästä osasta on esimerkkinä aryylimagnesium-Grignard-reagenssin reaktio optisesti aktiivisen α -sulfonyloksiasyylihalogenidin kanssa, jolloin muodostuu vastaava aryyli-(α -sulfonyloksialkyyli)ketoni.

Edellä mainitulla tavalla valmistetut optisesti aktiiviset ketonit ja ketaalit muodostavat tämän keksin-

nön toisen puolen. Kyseiset ketonit voidaan muuttaa vaihtoehtoisin menetelmin halutuiksi, edellä mainituiksi, optisesti aktiivisiksi α -aryylialkaanihapoiksi.

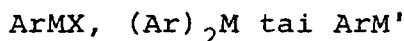
- Keksinnön eräässä toteutusmuodossa valmistetut
- 5 optisesti aktiiviset ketonit muutetaan ketaaleiksi sellaisissa olosuhteissa, jotka mahdollistavat halutun stereokemiallisen rakenteen säilymisen ketonin asymmetrisessä hiiliatomissa. Esimerkiksi ketonin muuttaminen ketaaliksi ortoesterillä happokatalyysoolosuhteissa johtaa
- 10 haluttuun optisesti aktiiviseen ketaaliin, jossa haluttu rakenne asymmetrisessä hiiliatomissa säilyy. Sitä seuraava ketaalin solvolyyttinen toisiintuminen johtaa haluttuun α -aryylialkaanihappoon tai sen esteriin, ortoesteriin tai amidiin. Valitsemalla sopivasti substituoidun asyylihalogenidin tai asyyliamidin tai happoanhydridin optinen rakenne, ottaen huomioon toisiintumis-
- 15 vaiheessa tapahtuva yksi ainoa siirtyminen, on mahdollista valmistaa haluttu optisesti aktiivinen α -asyylialkaanihappo.
- 20 Edellä kuvattu optisesti aktiivinen ketoni voidaan muuttaa ketaaliksi myös siten, että ketonin asymmetrisen hiiliatomin rakenne muuttuu. Esimerkiksi käsittelemällä ketonia alkalimetallialkoksidoilla tai -aryloksidoilla saadaan tyypillisesti ketaali, jossa asymmetrisen hiili-
- 25 atomin absoluuttinen rakenne on muuttunut. Sitä seuraava solvolyyttinen toisiintuminen johtaa lisämuutoksiin asymmetrisessä hiiliatomissa, jolloin syntyy halutun α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin toinen optisesti aktiivinen isomeeri olettaen, että lähtö-
- 30 aineena käytetty ketoni on molemmissa tapauksissa sama. Valitsemalla sopivasti lähtöaineena käytetyn asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin absoluuttinen rakenne on kuitenkin mahdollista saada aikaan reaktiosarja, joka johtaa kummassakin tapauksessa haluttuun
- 35 α -aryylialkaanihappoon.

Toisessa toteutusmuodossa edellä kuvattu optisesti aktiivinen ketoni pelkistetään vastaavaksi aryyli-alkanoliksi, ja sitten se muutetaan solvolyyttisellä toisiintumisreaktiolla aldehydiksi, jossa substituentin paikka on muuttunut. Aldehydi voidaan sitten muuttaa halutuksi optisesti aktiiviseksi α -aryylialkaanihapoksi tavantomaisiin hapetusmenetelmin.

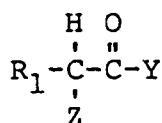
Ensinnäkin tämä keksintö koskee menetelmää kaavan



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittelee kaavan



15 mukaisen organometallisen yhdisteen reaktion kaavan

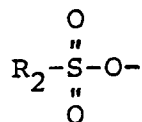


20 mukaisen asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin kanssa, joissa kaavoissa Ar on aryyli, M on kadmium, kupari(II), mangaani, magnesium tai sinkki, M' on kupari(I) tai litium, R₁ alkyyli tai sykloalkyyli, X on halogeeni, Y on halogeeni tai kaavan



30 jossa R' ja R'' ovat alkyyli- tai aryyli- tai muodostavat yhdessä N-atomin kanssa heterosyklisen osan, jonka rengas voi mahdollisesti sisältää muitakin heteroatomeja, tai ovat asylokseja ja Z on irtoava ryhmä tai sellaiseksi muutettavissa oleva ryhmä. Mitä keksinnön tähän puoleen tulee, tämän keksinnön edulliselle toteutusmuodolle on tunnusomaista kaavan ArMX mukaisen organometallisen yhdisteen, edullisesti magnesium-Grignard-reaktenssin, ja asyylihalogenidin käyttäminen, jossa asyyli-

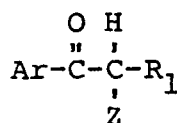
halogenidissa Z on halogeeni tai kaavan



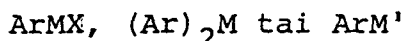
- 5 jossa R₂ on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai aryylialkyyli, mukainen ryhmä. Ar:n ollessa 6-metoksi-2-naftyyli optisesti aktiivisen substituoidun asyylihalogenidin käyttö on toivottavaa.

Toisaalta tämä keksintö koskee menetelmää kaavan

10

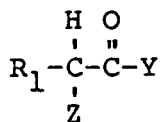


- mukaisen yhdisteen yksittäisen stereoisomeerin valmistami-
seksi niin, että yhdisteen mitään muita stereoisomeereja
15 ei juuri esiinny, joka menetelmä käsittää kaavan



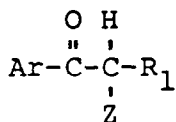
mukaisen organometallisen yhdisteen reaktion kaavan

20



- mukaisen optisesti aktiivisen asyylihalogenidin, asyyli-
amiinin tai happoanhydridin kanssa, joissa kaavoissa Ar,
25 M, M', R₁, X, Y ja Z ovat edellä määritellyjä.

Lisäksi tämä keksintö koskee vielä menetelmää kaa-
van

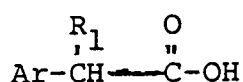


30

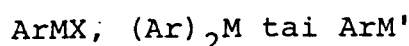
- mukaisesta yhdisteestä muodostetun ketaalin yksittäisen
stereoisomeerin valmistamiseksi niin, että ketaalin kaik-
ki muut stereoisomeerit kutakuinkin puuttuvat, ja niin,
että kyseisellä yksittäisellä stereoisomeerilla on ennalta
35 määrätty absoluuttinen rakenne, joka menetelmä käsittää

yhdisteen stereoisomeerin, jolla on ennalta määrätty absoluuttinen rakenne ja joka ei sisällä olennaisia määriä yhdisteen muita stereoisomeereja, reaktion ke-
 5 taalin muodostavan reagenssin, joka jättää ennalta mää-
 rätyn absoluuttisen rakenteen muuttumattomaksi, kanssa;
 kaavassa Ar, R₁ ja Z ovat edellä määriteltäviä. Keksinnön
 tälle puolelle on erityisesti tunnusomaista ketalisaation
 suorittaminen trialkyyliortoesterillä, kuten esimerkiksi
 trimetyyliortoformaatilla, tai moniarvoisella alkoholilla,
 10 kuten etyleeniglykolilla, happokatalyytin ollessa läsnä.

Lisäksi tämä keksintö koskee menetelmää kaavan



mukaisen α-aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoeste-
 15 rin tai amidin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää
 kaavan



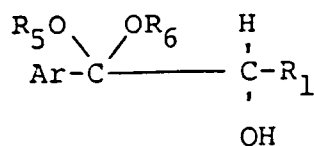
mukaisen yhdisteen reaktion kaavan



mukaisen asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhyd-
 ridin kanssa, jolloin muodostuu kaavan



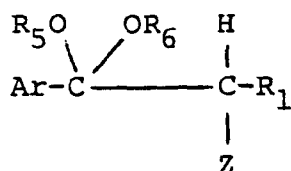
mukainen ketoni, joissa kaavoissa Ar, M, M', R₁, X, Y ja
 Z ovat edellä määriteltäviä; ketonin käsittelymisen ketaa-
 30 lin muodostavalla reagenssilla, joka saa aikaan kaavan,



35 jossa R₅ ja R₆ ovat alkyylejä, aryylejä tai aralkyylejä,

mahdollisesti keskenään samoja tai eri ryhmiä, tai yhdistettynä C₂₋₈-alkyleeni, mukaisen ensimmäisen ketaalin muodostumisen; irtoavan ryhmän palauttamisen ensimmäisen ketaalin α-asemaan, jolloin muodostuu kaavan

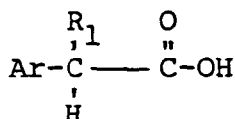
5



10 mukainen toinen ketaali; toisen ketaalin muuttamisen toisiintumisreaktiolla α-aryylialkaanihapoksi tai sen esteriksi, ortoesteriksi tai amidiksi; ja mahdollisesti muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoinnin vastaavaksi α-aryylialkaanihapoksi.

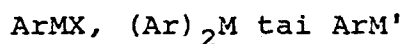
15

Lisäksi keksintö koskee vielä menetelmää kaavan

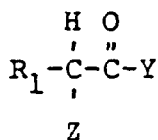


20 mukaisen α-aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin stereoisomeerin valmistamiseksi niin, että kyseisen α-aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin muita mahdollisia stereoisomeereja ei esiinny olennaisia määriä, joka menetelmä käsittää kaavan

25



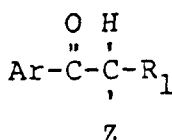
mukaisen yhdisteen reaktion kaavan



30

mukaisen optisesti aktiivisen asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin kanssa, jolloin muodostuu kaavan

35



mukaisen aryylialkyyliketonin yksittäinen stereoisomeeri, josta kyseisen aryylialkyyliketonin muut mahdolliset stereoisomeerit puuttuvat jokseenkin kokoneen, joissa kaavoissa Ar, M, M', R₁, X, Y ja Z ovat edellä määriteltäviä;

5 ketaalin muodostamisen kyseisestä aryylialkyyliketonin yksittäisestä stereoisomeerista, jolloin muodostuu sen aryylialkyyliketaalin yksittäinen stereoisomeeri, josta kyseisen aryylialkyyliketaalin muut mahdolliset stereoisomeerit puuttuvat jokseenkin täydellisesti; aryylialkyyliketaalin ky-

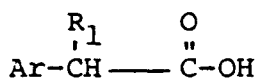
10 seisen yksittäisen stereoisomeerin toisiintumisreaktion, jolloin muodostuu α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin yksittäinen stereoisomeeri, joka ei sisällä olennaisia määriä mitään muuta kyseisen α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin stereoisomeeria; ja mahdollisesti muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoinnin vastaavaksi α -aryylialkaanihapoksi.

Tässä keksinnössä edullisia, Z:lla merkittyjä irtoavia ryhmiä ovat esimerkiksi halogeeni ja kaavan



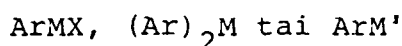
jossa R₂ on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai aryylialkyyli, mukainen ryhmä.

25 Lisäksi keksintö koskee vielä menetelmää kaavan



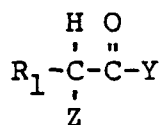
mukaisen α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin stereoisomeerin valmistamiseksi niin, että

30 se ei sisällä olennaisia määriä muuta mahdollista α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin stereoisomeeria, joka menetelmä käsittää kaavan

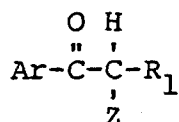


35

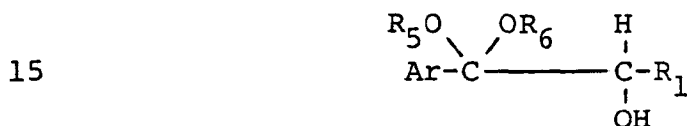
mukaisen yhdisteen reaktion kaavan



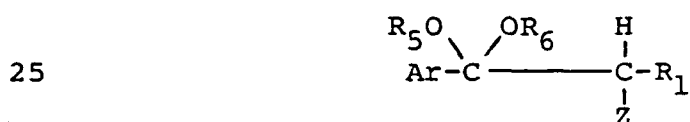
- 5 mukaisen optisesti aktiivisen asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin kanssa, jolloin muodostuu kaavan



- 10 mukainen optisesti aktiivinen ketoni, joissa kaavoissa Ar, M, M', R₁, X, Y ja Z ovat edellä määritellyjä; ketonin käsittelyn ketaalin muodostavalla reagenssilla, joka saa aikaan kaavan

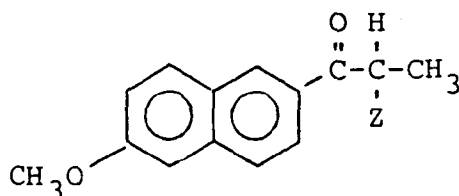


- 15 jossa R₅ ja R₆ ovat alkyylejä, aryylejä tai aralkyylejä, mahdollisesti keskenään samoja tai eri ryhmiä, tai yhdistettynä C₂₋₈-alkyleeni, mukaisen optisesti aktiivisen ensimmäisen ketaalin muodostumisen; irtoavan ryhmän palauttamisen ensimmäisen ketaalin α-asemaan, jolloin muodostuu kaavan

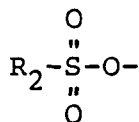


- 25 mukainen optisesti aktiivinen toinen ketaali; optisesti aktiivisen toisen ketaalin toisiintumisreaktion α-aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin stereoisomeeriksi; ja mahdollisesti muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoinnin vastaavaksi α-aryylialkaanihapoksi.

- 30 Lisäksi tämä keksintö koskee vielä optisesti aktiivisia ketoneja, joilla on kaavan



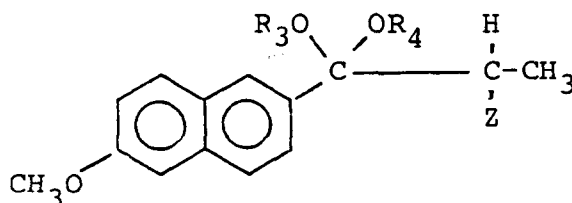
jossa Z on halogeeni, hydroksi, asetoksi, bentsoyloksi, dihydropyranilyoksi, trialkyyilisiloksi tai kaavan



5

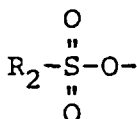
mukainen ryhmä, jossa R_2 on alkyyli, sykloalkyyli, alkeenyyli, alkynyyli, aryyli tai aralkyyli, mukainen absoluuttinen (S)-konfiguraatio.

Lisäksi keksintö koskee vielä optisesti aktiivisia
10 ketaaleja, joilla on kaavan



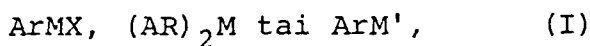
15

jossa R_3 ja R_4 ovat alkyylejä, mahdollisesti keskenään samoja tai eri ryhmiä, tai yhdistettynä C_{2-8} -alkyleeni ja Z on halogeeni, hydroksi, asetoksi, bentsoyloksi, dihydropyranyloksi, trialkyyilisiloksi tai kaavan



25 mukainen ryhmä, jossa R_2 on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai aralkyyli sillä edellytyksellä, että R_3 :n ja R_4 :n ollessa metyyliä R_2 ei ole D-10-kamferyyli, mukainen absoluuttinen (S)-konfiguraatio.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään
30 lähtöaineina kaavan

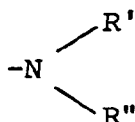


joissa Ar on aryylliryhmä, M on kadmium, kupari(II), man-
35 gaani, magnesium tai sinkki, M' on kupari(I) tai litium

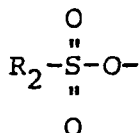
ja X on halogeeniatomi, mukaisia organometallisia yhdisteitä. Muita tässä keksinnössä käytettäviä lähtöaineita ovat substituoidut asyylihalogenidit, asyyliamiinit tai happoanhydridit, jotka voivat olla raseemisia tai optisesti aktiivisia yhdisteitä ja joilla on yleiskaava



jossa R_1 on alkyyli tai sykloalkyyli, Y on halogeeni, kaavan



jossa R' ja R'' ovat alkyylejä tai aryylejä tai muodostavat yhdessä typpiätomien kanssa heterosyklisen osan, joka voi sisältää renkaassaan mahdollisesti muitakin heteroatomeja, mukainen ryhmä tai asyloksi ja Z on irtoava ryhmä tai ryhmä, joka voidaan muuttaa irtoavaksi ryhmäksi. Tässä keksinnössä edullisia irtoavia ryhmiä Z on halogeeni tai kaavan



jossa R_2 on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai aralkyyli, mukainen ryhmä.

Tässä keksinnössä alkyyli käsittää suoraketjuiset tai haaroittuneet alifaattiset ryhmät, joissa on 1-18 hiiliatomeja ja joista ovat esimerkkeinä metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyli, s-butyli, t-butyli, amyli, heksyyli, heptyli, oktyli, dekyli, dodekyli ja okta-dekyli. Alkyyliiryhmät, joissa on 1-8 hiiliatomeja, ja erityisesti 1-4 hiiliatomeja sisältävät alkyyliiryhmät ovat tässä keksinnössä edullisia. Alkenyyliiryhmät ovat 2-8 hiiliatomeja sisältäviä, joko suoraketjuisia tai haaroittuneita alkenyyliiryhmiä, joista ovat esimerkkeinä vinyli, allyli,

metallyyli, butenyyli, pentenyyli, heksenyyli, heptenyyli, oktenyyli sekä niiden isomeeriset muodot. Alkynyyli-ryhmät ovat 2-8 hiiliatomia sisältäviä, joko suoraketjuisia tai haaroittuneita alkynyyli-ryhmiä, joista esimerkkeinä ovat

5 etynyyli, propynyyli, butynyyli, pentynyyli, heksynyyli, heptynyyli, oktyynyyli sekä niiden isomeeriset muodot. Sykloalkyyli-ryhmät ovat 3-15 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyli-ryhmiä, joista esimerkkeinä voidaan mainita syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, 1-

10 sykloheksenyyli, metyyli-sykloheksenyyli, sykloheptyyli, syklo-oktyyli, syklo-dekyyli, syklo-undekyyli, syklo-dodekyyli ja syklo-pentadekyyli. 3-8 hiiliatomia sisältävät sykloalkyyli-ryhmät ovat tässä keksinnössä edullisia. Aryyli- ja aralkyyli-ryhmillä tarkoitetaan aromaattisia ryhmiä

15 yleensä; esimerkkeinä niistä voidaan mainita tolyyli, ksylyyli, bentsyyli, fenetyyli, fenyyli-propyyli, bentshydryyli ja vastaavat samoin kuin kondensoituneet ja silloittuneet rengasrakenteet, kuten esimerkiksi D-10-kamferyyli, indanyyli, indenyyli, naftyyli, naftyyli-metyyli, asenatyyli,

20 li, fenantryyli, syklopentanoli-polyfenantryyli, adamantyyli, bisyklo[3.1.1]heptyyli, bisyklo[2.2.2]oktyyli ja vastaavat. Kaikki edellä mainitut voivat olla joko substituoimattomia tai substituoitu yhdellä tai useammalla ei-häiritsevällä substituentilla, kuten hydroksilla tai hydroksijohdannaisilla, alkoksilla, kuten esimerkiksi metoksilla, etoksilla,

25 propoksilla, butoksilla ja vastaavilla, asyloksilla, kuten esimerkiksi asetoksilla, propionoksilla, butyrokoksilla ja vastaavilla, nitro-ryhmillä, alkyli-aminoryhmillä, kuten esimerkiksi dimetyyliamiinilla ja vastaavilla, halogeeneilla,

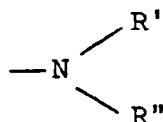
30 la, kuten fluorilla, kloorilla, jodilla tai bromilla, karbonyyli-johdannaisilla, kuten enolieettereillä ja ketaaleilla ja vastaavilla.

Asyloksiryhmät ovat tyydytetyistä ja tyydyttämättömistä karboksyylihapoista, karbosyklisistä karboksyylihapoista tai heterosyklisistä karboksyylihapoista johdettuja asyloksiryhmiä. Niihin kuuluvat esimerkiksi suoraketjuiset

35

tai haaroittuneet alifaattiset ryhmät, kuten akryloksi, propioloyloksi, krotonyloksi, oleyloksi ja vastaavat. Esimerkkejä karbosyklisistä karboksyylihapoista johdetuista ryhmistä ovat bentsoyloksi, 2-naftoyloksi, tolyl-
 5 oksi, sinnamyloksi ja vastaavat. Esimerkkejä heterosyklisistä karboksyylihapoista johdetuista ryhmistä ovat 2-fyroyloksi, 2-tenoyloksi, nikotinyloksi, isonikotinyloksi ja vastaavat. Asyloksiryhmät voivat mahdollisesti olla substituoituja ei-häiritsevillä substituentteilla,
 10 joina voivat tulla kysymykseen tässä hakemuksessa mainittut, Z:lla merkityt substituentit.

Ryhmän



15 muodostamat heterosykliset osat, silloin kun R' ja R" käsitetään myös N:n sisältäväksi kokonaisuudeksi, ovat 5-6 atomisia rengasrakenteita typpiä atomin kuullessa renkaaseen. Kyseisistä ryhmistä voidaan mainita esimerkkeinä 1-pyrrolyyli, 1-imidatsolyyli, 1-pyratsolyyli, 1-piperidilyyli
 20 ja vastaavat tai yhdisteet, jotka sisältävät toisiinsa kondensoituneita renkaita. kuten esimerkiksi 1-indolyyli, 1-H-indatsol-1-yyli, 1-H-indol-1-yyli ja vastaavat. Heterosykliset osat voivat mahdollisesti sisältää muitakin heteroatomeja, kuten esimerkiksi happea ja rikkiä. Sel-
 25 laisia ovat morfoliini- ja tiatsolyyliryhmät.

Ar:llä tarkoitettuja aryyli-ryhmiä ovat edellä kuvatut aryyli- ja aralkyyli-ryhmät yleensä. Kyseisiin aryyli-ryhmiin kuuluvat karbosykliset radikaalit, joissa on 6-20 hiiliatomia. Karbosykliset radikaalit voivat olla yksi-
 30 renkaisia, kuten esimerkiksi fenyyli- ja fenyyliradikaali, tai ne voivat sisältää toisiinsa kondensoituneina vähintään kaksi rengasta, joilla on vähintään kaksi yhteistä hiiliatomia. Esimerkkejä kondensoituneista aryyli- ja fenyyliradikaaleista ovat naftyyli-, indenyyli-, antryyli-, asetnaftyyli-, indanvyli-
 35 ja bifenyyliradikaalit ja vastaavat. Karbosyklisissä ra-

5 1-3 halogeeniatomia, tarkemmin sanoen 1-3 fluori-, kloori- tai bromiatomia, ja/tai aroyyliradikaali, joka sisältää korkeintaan 12 hiiliatomia, ja/tai nitror ryhmä.

15 karbosykliset radikaalit voivat olla liittyneinä yhteen
tai useampaan (jopa neljään) renkaaseen yksinkertaisin
sidoksin, jolloin muodostuu rengasyhdistelmä IUPAC:n
säännön A-51 mukaisesti. Kyseinen rengasyhdistelmä voi
sisältää 5-26 hiiliatomia substituenttien hiiliatomit

30 mainitut. Niissä kuvataan substituoituja tai substituoi-
tomia fenyyli-, fenoksifenyyli-, naftyyli- tai bifenylyyli-
ryhmiä, kuten 3-fenoksifenyyliä, 2-fluori-1,1'-bifeny-
lyyliä, 4-isobutyylifenyyliä, 4'-fluori-4-bifenylyyliä,
6-metoksi-2-naftyyliä, 5-bromi-6-metoksi-2-naftyyliä ja
35 4-kloorifenyyli-5-bentsoksatsyyliä.

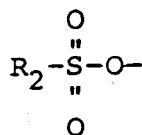
amara
maina
perus arch₃

Tässä yhteydessä kysymykseen tulevia haloqeeneja ovat bromi, kloori, fluori ja jodi bromin ja kloorin ollessa edullisia tässä keksinnössä.

Z voi olla itse irtoava ryhmä tai ryhmä, joka on 5 muutettavissa irtoavaksi ryhmäksi. Irtoavia ryhmiä ovat mm epäorgaanisten ja orgaanisten happojen anionit.

Kyseiset ryhmät ovat kyllin labiileja dissosioituakseen substraatista, kun sitä käsitellään Lewis-hapolla, aineella, jolla on affiniteettia happeen, tai proottisella 10 tai dipolaarisella aproottisella liuottimella aryyli(α -substituoitu alkyyli)ketaalin toisiintuessa α -aryylialkaanihakoksi tai sen esteriksi, ortoesteriksi tai amidiksi. Tyypillisiä irtoavia ryhmiä ovat haloqeenit, kuten esimerkiksi bromi, kloori ja jodi. Vaihtoehtoisesti Z on orgaanisen hapon anioninen tähde. Erityisen soveltuvia orgaanisia 15 happoja ovat sellaiset, joissa on substituentteja, joilla on elektronivajasta, kuten esimerkiksi aryyli-, aralkyyli-, sykloalkyyli-, alkyyli-, alkenyyli- ja alkynyyli-sulfonihapot ja substituoitut bentsoe- ja fosfonihapot.

20 Tässä keksinnössä edullisia irtoavia ryhmiä Z ovat kaavan



25

jossa R_2 on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai aralkyyli, mukaiset ryhmät. Mainituista irtoavista ryhmistä ovat erityisen edullisia ne, joissa R_2 on alkyyli, aryyli tai aralkyyli, kuten esimerkiksi metaanisulfonyloksi, bentseenisulfonyloksi ja p-tolueenisulfonyloksi. 30

Z:lla merkittyjä ryhmiä, jotka voidaan muuttaa irtoaviksi ryhmiksi, ovat esimerkiksi hydroksi- ja substituoitut hydroksiryhmät, kuten asetoksi, bentsoyloksi, tri- 35 alkyylisiloksi (esim. trimetyylisiloksi ja trietyylisiloksi)

- ja dihydropyranyloksi. Joissakin tapauksissa ryhmä Z voi olla irtoava ryhmä, joka voidaan muuttaa toiseksi irtoavaksi ryhmäksi prosessin seuraavassa vaiheessa. Laajimmassa merkityksessään Z käsittää kaikki mainitut
- 5 muunnelmat.

Kaavan I mukaiset organometalliset reagenssit valmistetaan tavanomaisin Grignard-reagenssien valmistuksessa käytetyin menetelmin. Soveltuva kaavan

Ar-X

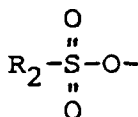
- 10 mukainen aryylihalogenidi liuotetaan vedettömään aproot-tiseen väliaineeseen, kuten eetteriin, esimerkiksi tetrahydrofuraaniin, dietyylieetteriin ja vastaaviin, tai sellaista seoksiin, ja liuos lisätään magnesiummetalliin. Vastaavia valmistusmenetelmiä kuin US-patenttijulkaisus-
- 15 sa nro 3 959 364 kuvatut menetelmät voidaan käyttää hyväksi. Esimerkiksi 2-bromi-6-metoksinaftaleeni liuotetaan eetteriin, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraaniin, ja saatu liuos lisätään hitaasti magnesiumiin, jolloin muodostuu 2-bromi-6-metoksinaftaleenin magnesium-Grignard-yhdiste.
- 20 Muiden kaksiarvoisten metallien, so. kadmiumin, kupari(II):n, mangaanin ja sinkin, johdannaiset valmistetaan aryylihalogenidin Ar-X magnesium-Grignard-yhdisteestä tavanomaisin vaihtomenetelmin, esimerkiksi US-patenttijulkaisuissa nro 3 658 858 ja 3 975 432 kuvattuja menetelmiä käyttäen.
- 25 Tavallisesti aryylihalogenidin magnesium-Grignard-yhdisteen annetaan reagoida vaihdettavan metallin halogenidin kanssa soveltuvassa liuottimessa, kuten esimerkiksi hiilivetyliuottimessa, korotetuissa lämpötiloissa. Se, muodostuuko kaavan $ArMX$ vai kaavan $(Ar)_2M$ mukainen yhdiste, riippuu reaktiossa käytetyn metallihalogenidin määrästä. Pääasiassa kaavan $ArMX$ mukaista yhdistettä muodostuu käytettäessä metallihalogenidia ekvivalenttinen moolimäärä, ja
- 30 pääasiassa kaavan $(Ar)_2M$ mukaista yhdistettä muodostuu käytettäessä puolet ekvivalenttisesta moolimäärästä metallihalogenidia. Annettaessa esimerkiksi yhden mooliekvivalentin
- 35

2-bromi-6-metoksinaftaleenia reagoida puolen mooliekvi-
valentin kanssa sinkkikloridia bentseenissä saadaan di-
(6-metoksi-2-naftyyli)sinkkiliuos. Käytettäessä yhtä moo-
liekvivalenttia sinkkikloridia saadaan (6-metoksi-2-naftyy-
5 li)sinkkikloridiliuos. Orgaaniset litiumyhdisteet valmis-
tetaan suoraan aryylihalogenidista antamalla aryylihalo-
genidin reagoida litiummetallin kanssa samalla tavalla
kuin magnesium-Grignard-reagenssia valmistettaessa. Kupa-
ri(I)yhdiste valmistetaan suoraan litiumjohdannaisesta
10 reaktiolla kupari(I)bromidin kanssa eetteriliuotuksessa
(US-patenttijulkaisu nro 3 658 863).

Kaavan II mukaiset substituoidut asyylihalogenidit
valmistetaan vastaavista hapoista alkaanihapon α -haloge-
noinnilla lisäämällä halogenidi katalyyttisen määrän fos-
15 foritrikloridia ollessa läsnä (Hell-Volhard-Zelinsky-reak-
tio), jolloin saadaan α -halogeenialkaanihappoa. Z:n ol-
lessa halogeeni α -halogeenialkaanihappo muutetaan suo-
raan halutuksi asyylihalogenidiksi antamalla sen reagoida
tionyylikloridin, fosgeenin, fosforipentakloridin tai vas-
20 taavan kanssa. Vaikka muitakin asyylihalogenideja, esi-
merkiksi -bromideja ja -jodideja, voidaan käyttää, asyy-
likloridit ovat yleensä toivottavia myöhemmän organometal-
liseen reagenssiin lisäämisen kannalta.

Kun Z on irtoava esteriryhmä, esimerkiksi kaavan

25



mukainen ryhmä, tai jokin muu orgaanisen hapon anioninen
tähde, α -halogeeni-alkaanihappo hydrolysoidaan α -hydr-
30 oksialkaanihapoksi, esteröidään, jolloin muodostuu α -
hydroksialkanaatti, ja käsitellään soveltuvalla orgaa-
nisella happohalogenidilla diesterin muodostamiseksi.
Sen jälkeen suoritettava hydrolyysi johtaa α -substituoi-
tuun alkaanihappoon. Tässä vaiheessa α -substituentti ei
35 hydrolysoidu, koska terminaalinen esteriryhmä hydrolysoi-

tuu paljon nopeammin kuin α -substituentti. Sen jälkeen
 α -substituoitua alkaanihappoa käsitellään halogenidilla,
 esimerkiksi tionyylikloridilla, bentseenisulfonyyliklo-
 ridilla, fosgeenilla, fosforitrikloridilla tai -pentaklo-
 5 ridilla tai vastaavalla, jolloin saadaan α -substituoitu
 asyylihalogenidi, joka on tavallisesti α -substituoitu
 asyylikloridi. Kyseistä reaktiosarjaa valaistaan lisää-
 mällä bromia propionihappoon fosforitrikloridin läsnäol-
 lessa, jolloin syntyy α -bromipropionihappoa. α -bromi-
 10 propionihappo hydrolysoidaan emäksellä, esimerkiksi ka-
 liumhydroksidilla, α -hydroksipropionihapoksi, joka este-
 röidään alkoholilla, esimerkiksi etanolilla, happamissa
 olosuhteissa, jolloin saadaan etyyli(2-hydroksipropio-
 naattia) [so. etyyli(α -hydroksipropionaattia)]. Antamalla
 15 etyyli(2-hydroksipropionaatin) reagoida metaanisulfonyyli-
 kloridin kanssa saadaan etyyli(2-metaanisulfonyloksipropio-
 naattia), joka hydrolysoidaan kaliumhydroksidilla, jolloin
 syntyy 2-metaanisulfonyloksipropionihappoa. Kyseisen ai-
 neen reagoidessa edelleen tionyylikloridin kanssa saadaan
 20 2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia, joka käytetään
 edelleen hyödyksi.

Optisesti aktiiviset α -substituoidut asyylihalo-
 genidit valmistetaan suorittamalla raseemisten α -hydroksi-
 alkaanihappojen tai -estereiden resoluutio tavanomaisin
 25 menetelmin käyttäen optisesti aktiivisia amiiniemäksiä
 tai käytettävissä olevista aminohapoista, esimerkiksi me-
 netelmin, joita kuvataan julkaisussa Journal of the Ameri-
 can Chemical Society 76 (1954) 6054.

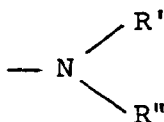
Kun α -aryylipropionihappoja on tarkoitus valmis-
 30 taa tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, erityisen
 edullinen lähtöaine on maitohappo (so. 2-hydroksipropioni-
 happo). Luonnossa esiintyvä maitohappo, L-(+)-maitohappo
 on optisesti aktiivinen ja sellaisena edullinen lähtöaine
 tässä kuvattuihin stereokemiallisiin menetelmiin. Vaihto-
 35 ehtoisesti myös L-(+)-maitohapon etyyliesteriä on kaupal-

- lisesti saatavana (Pettibone World Trade, Chicago, Illinois ja C.V. Chemie Combinatie, Amsterdam C.A.A., Hollanti), ja se on sopiva lähtöaine tämän keksinnön mukaisessa stereokemiallisessa menetelmässä käytettävien
- 5 optisesti aktiivisten α -substituoitujen propionyylihalogenidien valmistukseen. Riippuen muutosten lukumäärästä propionihapporyhmän asymmetrisessä hiiliatomissa menetelmän myöhempien vaiheiden aikana, kuten jäljempänä täydellisemmin kuvataan, joko (+)-maitohappo tai (-)-maitohappo on edullinen lähtöaine. (-)-maitohappoa voidaan
- 10 saada raseemisesta maitohaposta tavanomaisin resoluutiomenetelmin, tai sitä voidaan valmistaa suoraan glukoosista menetelmällä, jota kuvataan julkaisussa Biochemical Prepn. 3 (1953) 61.
- 15 Optisesti aktiiviset substituoidut propionyylihalogenidit valmistetaan optisesti aktiivisesta, soveltuvan maitohappoenantiomeerin esteristä käsittelemällä kyseistä enantiomeeria orgaanisella happohalogenidilla, kuten esimerkiksi kaavan
- 20
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2 - \text{S} - \text{X} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
- jossa R_2 ja X ovat edellä määriteltäviä, mukaisilla sulfonihappohalogenideilla, jolloin muodostuu α -substituoitu propionaatti. Esterin emäshydrolyysi hapoksi, esimerkiksi kaliumhydroksidilla metanoli-vesi-seoksessa, ja sitä seuraava käsittely halogenointireagenssilla, kuten esimerkiksi tionyylikloridilla, johtaa optisesti aktiiviseen α -substituoituun propionyylihalogenidiin. Tyypiesimerkkinä, (S)-
- 25 etyyli(2-hydroksipropionaattia), joka vastaa L-(+)-maitohapon etyyliesteriä, käsitellään metaanisulfonyylikloridilla orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, ollessa läsnä inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa, jolloin syntyy (S)-etyyli(2-metaanisulfonyloksipropionaattia). Kyseisen
- 30 aineen emäshydrolyysi kaliumhydroksidilla metanoli-vesi-
- 35

seoksessa johtaa (S)-2-metaanisulfonyloksipropionihappoon, jonka annetaan sitten reagoida tionyylikloridin kanssa, jolloin saadaan (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia.

- 5 Substituoidun propionyylikloridin (R)-isomeerin valmistamiseksi aloitetaan (R)-etyyli(2-hydroksipropionaatista) ja noudatetaan edellä kuvattua valmistussarjaa, jolloin saadaan (R)-(2-substituoitu)-propionyylihalogenidi, kuten esimerkiksi (R)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi.

Kun Y on kaavan



- 15 mukainen ryhmä, jossa R' ja R'' ovat alkyylejä tai aryyylejä tai muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa heterosyklisen osan, joka voi mahdollisesti sisältää muitakin heteroatomeja, kaavan II mukaiset asyyliamiinit valmistetaan asyylihalogenideista ja N,N-disubstituoidusta amiinista tai tyypeä sisältävästä heterosyklisestä lähtöaineesta. Esimerkiksi, 2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridin annetaan reagoida dimetyyliamiinin kanssa, jolloin syntyy N,N-dimetyyli-2-metaanisulfonyloksipropionamidia. Myös muita disubstituoituja amiineja voidaan käyttää. Luonteeltaan selvästi happamista heterosyklisistä amiineista, kuten esimerkiksi imidatsoleista, pyrroleista, indoleista ja karbatsoleista, valmistettuja asyyliamiineja pidetään myös käyttökelpoisina.

- Asyylihalogenidit voidaan muuttaa symmetrisiksi happoanhydrideiksi tai seosanhydrideiksi, jotka vastaavat kaavan II mukaisia yhdisteitä Y:n ollessa asyloksi, antamalla asyylihalogenidin reagoida sopivan hapon kanssa. Esimerkiksi, 2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridin annetaan reagoida etikkahapon kanssa, jolloin syntyy seosanhydridi etikkahappo(2-metaanisulfonyloksipropionihappo)-

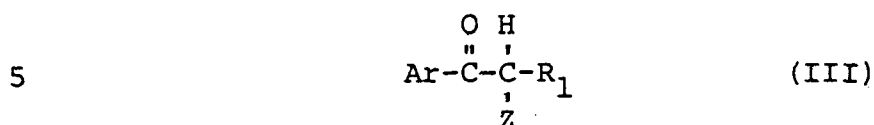
anhydridi. Lisäksi esimerkiksi 2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridin annetaan reagoida 2-metaanisulfonyloksipropionihapon kanssa, jolloin saadaan bis(2-metaanisulfonyloksipropionihappo)anhydridiä, symmetristä anhydridiä.

- 5 Vaihtoehtoisesti kaavan II mukaisten asyylihalogenidien happoesimuotoja voidaan käsitellä soveltuvalla asyylihalogenidilla, jolloin syntyy symmetrisiä happoanhydridejä tai seosanhydridejä. Esimerkiksi, 2-metaanisulfonyloksipropionihapon annetaan reagoida asetyylikloridin
 10 kanssa, jolloin syntyy seosanhydridi etikkahappo(2-metaanisulfonyloksipropionihappo)anhydridi.

Optisesti aktiiviset asyyliamiinit ja happoanhydridit on tarkoituksenmukaista valmistaa optisesti aktiivisista asyylihalogenideista edellä kuvatulla tavalla, jol-
 15 loin saadaan aineita, jotka ovat erityisen käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisessa stereokemiallisessa menetelmässä.

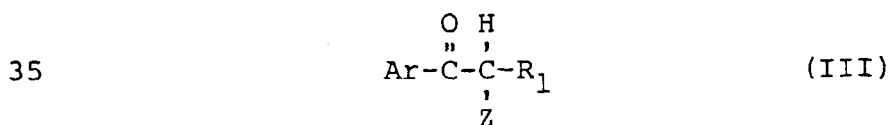
- Kaavan II mukaiset yhdisteet käsittävät myös yhdisteet, joissa Z on ryhmä, joka voidaan muuttaa soveltuvaksi irtoavaksi ryhmäksi menetelmän seuraavissa vai-
 20 heissa, so. jossakin vaiheessa senjälkeen, kun kaavan I mukaisen yhdisteen on annettu reagoida kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa. Mainitun kaltaisia ryhmiä ovat esimerkiksi hydroksiryhmät ja suojatut hydroksiryhmät, kuten
 25 asetoksi, bentsoyloksi, dihydropyranyloksi, trialkyyli-
 siloksi ja vastaavat. Tavallisesti α -hydroksialkaanihapon tai sen esterin α -hydroksisubstituentti suojataan siksi aikaa, kun kaavan II mukainen yhdiste lisätään kaavan I mukaiseen yhdisteeseen. Sen jälkeen suojausryhmä
 30 poistetaan ja muodostetaan soveltuva irtoava ryhmä. Tyyppillisenä esimerkkinä, (S)-2-hydroksipropionihappoa käsitellään asetyylikloridilla rikkihapon läsnäollessa, jolloin saadaan (S)-2-asetoksipropionihappoa. Sitä seuraava käsittely tionyylikloridilla johtaa (S)-2-asetoksipropio-
 35 nyylikloridiin, kaavan II mukaiseen yhdisteeseen.

Kaavan I mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan



jossa Ar, R₁ ja Z ovat edellä määriteltystä, mukainen yhdiste. Käyttämällä kaavan II mukaista optisesti aktiivista asyylihalogenidia, asyyliamiinia tai happoanhydridiä saadaan vastaava optisesti aktiivinen aryyli- (α-substituoitu alkyyl-)ketoni. Kyseinen reaktiovaihe tapahtuu siten, että optinen aktiivisuus säilyy lähes 100 % :isesti. Esimerkiksi, 2-bromi-6-metoksinaftaleenin magnesium-Grignard-yhdisteen annetaan reagoida (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridin kanssa inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onia. Käytettäessä asyylihalogenidin (R)-muotoa syntyy ketonin (R)-muoto, esimerkiksi (R)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-oni. Reaktio-olosuhteita menetelmän tässä vaiheessa ei katsota ratkaiseviksi. Yleensä reaktio suoritetaan huoneen lämpötilaa alemmissa lämpötiloissa. Esimerkiksi lämpötila-alue -70-0°C on sovelias, ja tässä keksinnössä edullinen alue on -60°C:sta -20°C:een. Inertit liuottimet, kuten eetterit (esim. tetrahydrofuraani), ovat reaktion suorittamisen kannalta tarkoituksenmukaisia väliaineita. Liuottimia voidaan käyttää yksinään tai seoksina. Asyylihalogenidia, asyyliamiinia tai happoanhydridiä käytetään tavallisesti 1,0-1,5 ekvivalenttia yhtä ekvivalenttia kohti organometallista yhdistettä, vaikka suurempiakin ylimääriä voidaan käyttää.

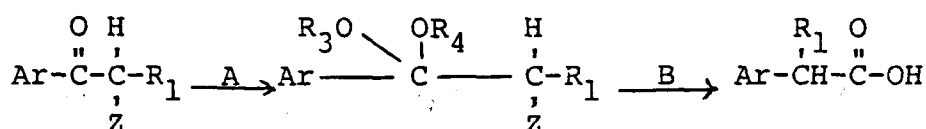
Raseemisia tai optisesti aktiivisia kaavan



mukaisia ketoneja voidaan käyttää hyväksi vaihtoehtoisissa menetelmissä haluttujen α -aryylialkaanihappojen valmistamiseksi. Tyypillisiä reaktiokaavioita esitetään jäljempänä.

5

Reaktiokaavio I



tai sen esterin, ortoesterin tai amidin.

10

Kaaviossa I Ar, R₁ ja Z ovat edellä määritellyjä. R₃ ja R₄ ovat C₁₋₈-alkyyli- tai -aryyli-, mahdollisesti keskenään samoja tai eri ryhmiä, tai yhdistettynä C₂₋₈-alkyleeni.

- Reaktiokaaviossa I ketalisaatiovaihe (vaihe A) suoritetaan sellaisissa olosuhteissa, että asymmetrisen hiiliatomin konfiguraatio säilyy ennallaan. Tavallisesti ketaali muodostetaan antamalla ketonin reagoida ortoesterin kanssa happokatalyytin ollessa läsnä alkoholipitoisessa liuotuksessa. Mainitun kaltaisessa menetelmässä käytetään trialkyyliortoformaatteja, esimerkiksi trimetyyli- tai trietyyliortoformaattia, happokatalyytin, kuten esimerkiksi rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon, rauta(III)kloridin, ammoniumnitraatin, ammoniumkloridin tai happamien ioninvaihtohartsien, kuten Amberlyst-15:n, Nafion H:n (perfluorattu sulfonaattipolymeeri) ja happaman montmorillonitiittisaven (esim. Girdler® catalyst K-10, Girdler Chemicals Inc., Louisville, Kentucky), ollessa läsnä. Tyypillisenä esimerkkinä, (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onin annetaan reagoida tri-metyyliortoformaatin kanssa rikkihapon läsnäollessa, jolloin saadaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-pro-2-yyli-metaanisulfonaattia.

- Syklisiä ketaaleja muodostuu käytettäessä glykoleja ja muita moniarvoisia alkoholeja, kuten esimerkiksi etyleeniglykolia, trimetyleeniglykolia, 1,3-butaanidolia,

35

1,4-butaanidiolia, 1,4-pentaanidiolia, 1,5-pentaanidiolia, 2,2-dimetyyli-1,3-propaanidiolia (neopentyyli-glykolia), 1,5-heksaanidiolia, 1,6-heksaanidiolia, 2,5-heksaanidiolia, 1,8-oktaanidiolia ja vastaavia, happo-

5 katalyytin ollessa läsnä. Muodostuva vesi poistetaan atseotrooppisella tislauksella. Muita käyttökelpoisia ketaaleja muodostavia reagensseja ovat trimetyylisilyli (trifluorimetaanisulfonaatti) alkoksisilaanin kanssa [Tetrahedron Letters 21 (1980) 1357-8], 2,2-dimetoksi-

10 propaani ja dimetyylisulfiitti. Ketalisaatioreagenssia voidaan käyttää noin 1-50 mooliekvivalenttia yhtä mooliekvivalenttia kohti ketonia. Ortoformaatteja käytettäessä 2,0-5,0 ekvivalenttia on riittävä. Happokatalyyttiä käytetään tavallisesti noin 0,5-20 mooliprosenttia. Liuot-

15 timina käytetään alkoholien, bentseenin, tolueenin ja vastaavien kaltaisia inerttejä liuottimia. Muodostettaessa syklisiä ketaaleja moniarvoisista alkoholeista käytetään liuottimena tavallisesti esimerkiksi tolueenia tai bentseeniä, jotta muodostunut vesi voidaan tislata

20 atseotrooppisesti. Vaikkakaan lämpötilat eivät ole ratkaisevia, lämpötilat 0°C:sta 150°C:een ovat tyypillisiä liuottimesta ja ketaalista riippuen.

Käytettäessä trimetyyliortoformaattia ketaalin muodostavana reagenssina inertin rinnakkaisliuottimen, kuten

25 tolueenin tai metyleenikloridin, lisääminen näyttää edistävän ketonin liukenemista ja johtaa siten pienemmän trimetyyliortoformaattimäärän käyttöön. Lämpötila-alue 35-80°C on tässä yhteydessä edullinen, ja käytettäessä noin 30 mooli-% savuavaa rikkihappoa saadaan erityisen tyydyttäviä

30 tuloksia. Reaktioajat tunneista vuorokausiin ovat tyypillisiä liuottimen luonteesta, lämpötilasta ja käytetyn ketaalin muodostusreagenssin määrästä riippuen.

Toisiintumisvaihe (vaihe B) voidaan suorittaa monenlaisin menetelmin riippuen jossakin määrin irtoavan ryhmän

35 Z luonteesta.

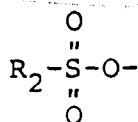
- Kun Z on halogeeni, toisiintumisreaktio on tar-
koituksenmukaista tehdä inertissä liuottimessa katalyy-
tin, kuten esimerkiksi Lewis-hapon läsnäollessa (ks.
esimerkiksi EP-hakemusjulkaisu 81200210.3, jätetty 23.
5 helmikuuta 1981, vastaava patenttijulkaisu 0034871,
julkaistu 2. syyskuuta 1981). Tyypillisiä katalyyttejä
ovat kuparin, magnesiumin, kalsiumin, sinkin, kadmiumin,
bariumin, elohopean, tinan, antimonin, vismutin, mangaanin,
raudan, koboltin, nikkelin ja palladiumin orgaaniset
10 suolat, kuten asetaatti, propionaatti, bentsoaatti,
trifluorimetaanisulfonaatti, metaanisulfonaatti ja vas-
taavat, sekä orgaaniset suolat, kuten kloridi, bromidi,
jodidi, sulfaatti ja vastaavat. Metallihalogenideja, ku-
ten sinkkikloridia, kobolttikloridia, sinkkibromidia,
15 tina(II)kloridia, rauta(II)kloridia, rauta(III)kloridia
nikkelibromidia, kadmiumkloridia, magnesiumkloridia,
elohopea(I)kloridia, elohopea(II)kloridia, antimoniklori-
dia, bariumkloridia, kalsiumkloridia, kupari(I)kloridia,
kupari(II)kloridia, mangaanikloridia, tina(IV)kloridia,
20 vismuttikloridia ja palladiumtrikloridia pidetään eri-
tyisen käyttökelpoisina. Toisiintuminen suoritetaan sovel-
tuvassa liuottimessa, kuten esimerkiksi alifaattisissa
halogenoiduissa hiilivedyissä, syklisissä alifaattisissa
hiilivedyissä, pienimoleyyllisissä alkoholeissa, alifaatti-
25 sissa hapoissa ja niiden estereissä, aromaattisissa hiili-
vedyissä ja aromaattisissa halogeenihiilivedyissä. Tyypillisiä
esimerkkejä ovat dikloorimetaani, trikloori-
metaani, klooribentseeni, tolueeni, metanoli, trimetyyli-
ortoformaatti ja niiden seokset. Toisiintumisreaktio suo-
30 ritetaan 0°C :n ja liuottimen refluksoitumislämpötilan vä-
lillä olevassa lämpötilassa ottaen huomioon luonnollises-
ti ketaalin sekä syntyvän hapon tai sen esterin lämpötila-
stabiilisuus. Reaktioajat eivät ole ratkaisevia, ja ne
vaihtelevat ketaalin luonteen, katalyytin ja reaktioläm-
35 pötilan mukaan. Reaktioajat noin puolesta tunnista 160
tuntiin ovat tyypillisiä. Muita toisiintumisprosessin eri-

tyispiirteitä voidaan todeta edellä mainitusta EP-hakemusjulkaisusta, -patenttijulkaisusta 0034871, joka sisällytetään tähän viitteenä.

- Vaihtoehtoista toisiintumismenetelmää, kun Z on
- 5 halogeeni, on kuvattu GB-hakemusjulkaisussa 8 005 752, jätetty 20, helmikuuta 1980, vastaava patenttijulkaisu 2 042 543, julkaistu 24. syyskuuta 1980, joka sisällytetään tähän viitteenä. Kyseisessä menetelmässä käytetään orgaanisten tai epäorgaanisten anionien muodostamia hopea(I)suoloja toisiintumisvaiheen katalyytteinä happamassa, alkoholipitoisessa väliaineessa. Happo on tyypillisesti jokin Lewia-hapoista booritrifluori, fluoriboorihappo, metaanisulfonihappo, rikkihappo, $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ -kompleksi, $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (fluorihappoeteraatti) -kompleksi, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$
- 15 (booritrifluoridieteraatti)-kompleksi ja $\text{RF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ -kompleksi. Hopeasuolat ovat orgaanisten ja/tai epäorgaanisten anionien muodostamia hopea(I)suoloja, niiden seoksia ja hopeaoksidia. Tyypillisiä hopeasuoloja ovat hopea-asettaatti, AgSbF_6 (hopeaheksafluoriantimonaatti), AgClO_4
- 20 (hopeaperkloraatti), AgCF_3SO_3 [hopea(trifluorimetaanisulfonaatti)], AgBF_4 (hopeatetrafluoriboraatti), hopea-nitraatti, hopeakarbonaatti, hopeasulfaatti ja hopeaoksididi. Toisiintumisreaktio tehdään proottisessa tai dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, jollaisia ovat
- 25 esimerkiksi alkoholia sisältävät väliaineet, muun muassa alkanolit (esim. metanoli, etanoli) ja sykloalkanolit, sekä ortoformaatit, asetonidimetyyliasettaali tai $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ -kompleksi.

Kun Z on kaavan

30



- mukainen irtoava esteriryhmä tai jokin muu orgaanisen hapon anioninen tähde, vaiheessa A muodostunut ketaali solvolysoidaan vaiheen B mukaisesti toisiintuneeksi α -aryyli-
- 35

- alkaanihapoksi tai sen esteriksi, ortoesteriksi tai amidiksi, solvolyyssiolosuhteista riippuen. Solvolyyssi suoritetaan joko emäksisissä, neutraaleissa tai happamissa olosuhteissa. Reaktioajat, lämpötilat ja aihesuhteet eivät ole solfolyyssivaiheen aikana ratkaisevia. Tavallisesti 0-200°C:n lämpötilat ja 1-100 tunnin reaktioajat ovat tyydyttäviä. Yli 50°C:n lämpötilat näyttävät kiihdyttävän toisiintumisreaktiota. Tyypillisesti solvolyyssi saadaan aikaan pitämällä ketaali kosketuksissa proottisen tai dipolaarisen aproottisen liuottimen kanssa riittävän kauan, jotta muodostuu α -aryylialkaanihappoa tai sen esterinä, ortoesterinä tai amidina. Proottisilla liuottimilla tarkoitetaan mm vettä, alkoholeja, ammoniakkaa, amideja, N-alkyyliamideja, karboksyylihappoja ja niiden seoksia.
- 15 Tyypillisiä alkoholeja ovat primaariset, sekundaariset ja tertiaariset alkoholit sekä moniarvoiset alkoholit. Niihin kuuluvat alkanolit, alkenolit, sykliset alkanolit, aromaattiset alkoholit, glykolit ja vastaavat. Esimerkkejä kysymykseen tulevista alkanoleista ovat
- 20 metanoli, etanoli, butanoli, pentanoli, heksanoli, heptanoli, oktanoli ja niiden haaraketjuiset isomeerit. Esimerkkejä alkenoleista ovat allyylialkoholi, 2-buten-1-oli ja vastaavat. Syklisistä alkanoleista voidaan mainita esimerkkeinä syklopropanoli, syklobutanoli, sykloheksanoli
- 25 ja vastaavat. Esimerkkejä aromaattisista alkoholeista ovat fenoli, α -naftoli, β -naftoli, p-kresoli ja vastaavat. Tyypillisiä amideja ovat formamidi, asetamidi, propionamidi, bentsamidi ja vastaavat. Tyypillisiä N-alkyyliamideja ovat N-metyyliformamidi ja N-etyyliformamidi. Karb-
- 30 oksyylihapot ovat alkaanihappoja, joista esimerkkeinä voidaan mainita muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, n-butaanihappo ja niiden haaraketjuiset isomeerit; alkeenihappoja, joista esimerkkeinä voidaan mainita akryylihappo, maleiinihappo, fumaarihappo ja vastaavat; aromaatti-
- 35 sia happoja, joista ovat esimerkkeinä bentsoehappo ja vas-

taavat; ja dikarboksyylihappoja, joista voidaan mainita
esimerkkeinä ftaalihappo, isoftaalihappo, malonihappo,
meripihkahappo, glutaarihappo ja vastaavat.

Dipolaarisista aproottisista liuottimista tyypil-
5 lisiä esimerkkejä ovat dimetyylisulfidi, asetoni, dioksaani,
1,2-dimetoksietaani, rikkihiili, dialkyyliamidit, kuten
dimetyyliasetamidi ja dimetyyliformamidi, nitroben-
tseeni, nitrometaani, asetonitriili ja vastaavat sekä niiden
seokset.

10 Toisiintumisreaktion nopeus näyttää kasvavan orgaanisten
tai epäorgaanisten anionien muodostamien suolojen
ollessa läsnä. Esimerkiksi natriumasetaatin tai natriumbi-
karbonaatin lisääminen reaktioseokseen edistää reaktiota.
Joskus on lisäksi toivottavaa puskuroida liuotin, jotta
15 estetään ketaalin hydrolysoituminen ennen toisiintumisen
tapahtumista. Tyypillisiä puskurointisuoloja ovat kalsiu-
min, natriumin, kaliumin ja litiumin karbonaatti-, bi-
karbonaatti- ja fosfaattisuolat sekä suolat orgaanisten
happojen anionien kanssa.

20 Proottisen tai dipolaarisen aproottisen liuottimen
luonteesta johtuen α -aryylialkaanihappoa ei ehkä
muodostukaan suoraan. Sen sijaan saattaa muodostua α -aryy-
lialkaanihapon esteriiä, ortoesteriiä tai amidia. Jos liuo-
tin esimerkiksi sisältää vettä muodostuu tavallisesti
25 α -aryylialkaanihapon esteriiä, jonka esteriryhmä on peräi-
sin ketaalin funktionaalisesta osasta tai liuottimesta.
Seosestereitä voi muodostua. Vedettömissä alkoholipitois-
sa olosuhteissa voi muodostua α -aryylialkaanihapon orto-
estereitä, joiden esteriryhmät voivat olla peräisin ketaa-
lin funktionaalisista osista tai liuottimesta tai molem-
30 mista. Vastaavasti liuottimen sisältäessä amiinia voidaan
odottaa muodostuvan α -aryylialkaanihapon amidia. Mainit-
tuja yhdisteitä ei tavallisesti eristetä vaan ne hydroly-
soidaan suoraan halutuksi α -aryylialkaanihapoksi.

35 Reaktio-olosuhteista riippuen muodostuneen esterin,
ortoesterin tai amidin hydrolyysi voidaan suorittaa saman-

aikaisesti tai seuraavana vaiheena tavanomaisin menetelmin. Esimerkiksi, kun proottinen liuotin sisältää etikkahappoa ja natriumasetaattia ja esterisubstraattina on 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-
 5 metaanisulfonaatti, syntyy yhdiste metyyli $\frac{1}{2}$ -(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatti $\frac{1}{2}$. Metyyliesteri hydrolysoidaan sitten vastaavaksi hapoksi käsittelemällä sitä emäksellä. Vaihtoehtoisesti α -aryylialkaanihappo voidaan valmistaa samanaikaisesti suoritettavalla hydrolyysillä pitämällä
 10 esterisubstraatti kosketuksissa natriumbikarbonaattia sisältävän metanoli-vesi-liuoksen kanssa. Tyypillisenä esimerkkinä pidettäessä 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-pro-2-yyli metaanisulfonaattia kosketuksissa natriumbikarbonaattia sisältävän metanoli-vesi-liuoksen kanssa
 15 syntyy 2-(6-metoksi-6-naftyyli)propionihappoa.

Käytettäessä tässä kuvattua stereokemiallista menetelmää optisesti aktiivisten α -aryylialkaanihappoesterien valmistukseen on todettu, että jos solvolyyttisessä toisiintumisvaiheessa on läsnä ylimäärin emästä, se voi
 20 rasemisoida valmistetun optisesti aktiivisen esterin. Niinpä tässä yhteydessä on toivottavaa minimoida optisesti aktiivisen esterin kanssa kosketuksissa oleva emäsmäärä. Se voidaan saada aikaan suorittamalla solvolyyysi puskuroiduissa happamissa olosuhteissa tai liukenemattoman
 25 emäksen, so emäksen, joka ei liukene optisesti aktiivisen esterin sisältävään liuotinfasiin, ollessa läsnä tai heikosti emäksisessä väliaineessa. Esimerkiksi suoritettaessa solvolyyysi metanolissa kalsiumkarbonaatin tai emäksisten hartsien käyttö liukenemattomana emäksenä antaa tyydyttäviä tuloksia. Pidettäessä esimerkiksi (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli metaanisulfo-
 30 naattia kosketuksissa metanolin vesiliuoksen kanssa, jossa kalsiumkarbonaattia sekoitetaan liukenemattomana emäksenä, saadaan (S)-metyyli $\frac{1}{2}$ -(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti $\frac{1}{2}$, jonka optinen puhtaus on yli 95 %:ista. Metyyliesteri muutetaan sitten (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propio-

nihapoksi happokatalyyysilla tai saippuoimalla, jolloin saippuointi suoritetaan aproottisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi asetonissa.

Isomeraatio-ongelma, kun emästä on läsnä ylimäärin, näyttää olevan seurausta toisiintumisvaiheen suhteellisen hitaasta tapahtumisesta. Solvolyyysin aikana kunakin hetkenä syntyy vain pieni määrä sulfonihappoa, esimerkiksi metaanisulfonihappoa. Jos käytetään liukenematonta, lähes liukenematonta tai heikkoa emästä, hydroksyyli-ionipitoisuus on hyvin alhainen. Alhainen pitoisuus riittää muodostuneen hapon neutraloimiseen, mutta on riittämätön muodostuneen optisesti aktiivisen esterin isomeroimiseen.

Vaihtoehtoisesti toisiintumisvaihe (vaihe B) voidaan toteuttaa antamalla vaiheessa A muodostuneen ketaalin reagoida sellaisen aineen kanssa, jolla on affiniteettia happeen. Sellaisissa olosuhteissa syntyy α -aryylialkaanihapon esterinä.

Aineet, joilla on affiniteettia happeen, ovat sellaisia yhdisteitä, joilla on kyky koordinoitua vastaanottamaan happiatomin vapaa elektronipari. Tyypillisiä esimerkkejä ovat joditrialkyyilisilaanit, kuten joditrimetyyllisilaani, joditrietyyllisilaani ja vastaavat, trialkyyilisilyyli(perfluorialkyyilisulfonaatit), kuten trimetyyllisilyyli(trifluorimetaanisulfonaatti), trimetyyllisilyyli(pentafluorimetaanisulfonaatti) ja vastaavat, sekä Lewis-hapot, kuten alumiinikloridi, tina(II)kloridi, tina(IV)kloridi, titaanikloridi, boorifluoridi, rauta(II)kloridi, rauta(III)kloridi ja muut aikaisemmin kuvatut Lewis-hapot. Aineita, joilla on affiniteettia happeen, voidaan käyttää yksinään tai seoksina.

Aineen, jolla on affiniteettia happeen, käytettävä määrä riippuu jossakin määrin sen ketaalin laadusta, jossa toisiintuminen tapahtuu, ja/tai kyseisen aineen laadusta. Yleensä sitä käytetään noin 0,1-5,0 moolia yhtä moolia kohti vaiheessa A muodostunutta ketaalia. Määrä 1,0-2,0 moolia on tässä yhteydessä edullinen.

Vaiheessa A muodostuneen ketaalin käsittely aineella, jolla on affiniteettia happeen, voidaan suorittaa ilman liuotinta. Reaktio on kuitenkin tarkoituksenmukaista suorittaa liuottimessa, erityisesti aproottisessa

5 liuottimessa. Esimerkiksi Lewis-happoa tai joditrialkyyli-

silaania käytettäessä halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi ja 1,2-dikloorietaani, ovat edullisia. Käytettäessä trialkyylisilyyli(perfluoriaalkaanisulfonaatteja) halogenoidut hiilivedyt, asetonitriili

10 ja ortoformaatit ovat edullisia liuottimina.

Reaktio-olosuhteet voivat vaihdella laajasti, joskin lämpötila-alue noin -40°C :sta noin 150°C :seen on tyydyttävä. Alue noin -20°C :sta noin 100°C :een ja erityisesti noin -10°C :sta noin 90°C :een on tässä yhteydessä edullinen.

15

Kun aineena, jolla on affiniteettia happeen, on Lewis-happo, vaiheessa B syntynyt tuote saattaa joskus muodostaa kompleksin mainitun aineen kanssa. Tässä tapauksessa tuote voidaan eristää lisäämällä reaktioseokseen

20 vettä kompleksin hajoittamiseksi. Haluttu tuote eristetään sitten tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi uutamalla, kromatografisesti, tislaamalla ja kiteyttämällä.

Z:n ollessa ryhmä, joka voidaan muuttaa soveltuvaksi irtoavaksi ryhmäksi, kyseinen muuttaminen voi tapahtua joko ennen vaihetta A tai sen jälkeen, mutta ennen vaihetta B. Esimerkiksi annettaessa 2-bromi-6-metoksinaf-taleenin magnesium-Grignard-yhdisteen reagoida (S)-2-trimetyylisiloksi-propionyylikloridin kanssa saadaan (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-trimetyylisiloksi-propan-1-onia.

25

30 Hydroksyyli-ryhmän palauttaminen hydrolysoimalla johtaa (S)-2-hydroksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oniin. Jatkoreaktiossa metaanisulfonyylikloridin kanssa saadaan sitten (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksi-propan-1-onia, jota käsitellään vaiheen A mukaisesti. Väh-

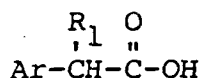
35 tohtoisesti ketoni voidaan muuttaa ensin ketaaliksi vai-

heen A mukaisesti, ja hydroksyyli-ryhmän palauttaminen ja sulfonaattiesterin muodostaminen voi tapahtua sen jälkeen mutta ennen vaihetta B.

Haluttaessa soveltaa käytäntöön tässä kuvattua stereoselektiivistä menetelmää valmistetaan kaavan



mukaisen aineen määrätty stereoisomeeri, jotta voidaan valmistaa kaavan



jossa Ar, R₁ ja Z ovat edellä määriteltäviä, mukaisen yhdisteen tai sen esterin, ortoesterin tai amidin haluttu optisesti aktiivinen stereoisomeeri. Reaktiokaaviossa I ketalisaatiovaihe A tapahtuu olosuhteissa, joissa konfiguraatio säilyy muuttumattomana, ja toisiintumisvaihe B olosuhteissa, joissa konfiguraatio asymmetrisessä hiili-atomeissa muuttuu. Niinpä esimerkiksi haluttaessa valmistaa (S)-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa käytetään etyyliilaktaatin (S)-muotoa (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridin valmistamiseksi edellä kuvatulla tavalla. Kyseisen reagenssin (S)-muodon reaktio 6-metoksi-2-brominaftaleenin magnesium-Grignard-yhdisteen kanssa johtaa (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-oniin. Ketaalin muodostaminen pitäen konfiguraatio ennallaan trimetyyliortoformaattia käyttäen katalyyttisen määrän rikkihappoa ollessa läsnä antaa tuotteeksi (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia. Natriumasetaatilla ja etikkahapolla etanolissa suoritettussa kyseisen aineen toisiintumisreaktiossa konfiguraatio asymmetrisessä hiiliatomissa muuttuu, ja saadaan (S)-etyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia. Se hydrolysoidaan sitten vastaavaksi (S)-hapoksi.

Koska "sekvenssisääntö" "R"- tai "S"-konfiguraatiota määrättäessä riippuu asymmetriseen hiiliatomiin liitty-

- neiden ryhmien luonteesta, toisiintumisvaiheessa lähtö-
 aineen ja lopputuotteen absoluuttinen konfiguraatio on
 aina "S" annetuissa esimerkeissä, vaikka konfiguraatio
 asymmetrisessä hiiliatomissa muuttuukin. 6-metoksi-2-
 5 naftyyli-ryhmän siirtyminen asymmetriseen hiiliatomiin
 konfiguraation muuttuessa samalla kyseisessä hiiliato-
 missa määrää merkitsemistavan.

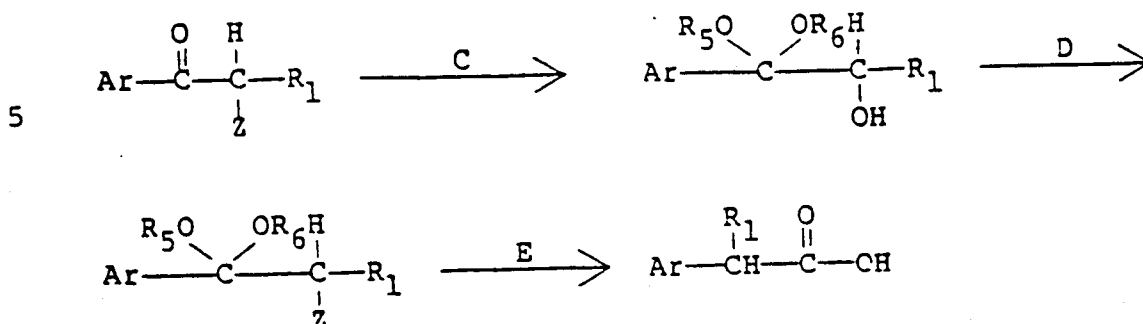
Kun Z on kaavan



- jossa R_2 on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli,
 aryyli tai aralkyyli, mukainen ryhmä tai jokin muu orgaa-
 nisen hapon anioninen tähde. Vaihe A ja vaihe B voidaan
 15 helposti yhdistää suorittamalla ketaalin muodostus (vaihe
 A) korotetuissa lämpötiloissa, jotta saadaan tapahtumaan
 toisiintuminen (vaihe B) α -aryylialkaanihapon esteriksi.
 Kyseinen yhdistetty ketalisaatio-toisiintumisreaktio teh-
 dään tavallisesti korotetuissa lämpötiloissa, yli 80°C :ssa
 20 ja aina liuottimen kiehumispisteeseen asti, soveltuviissa
 paineissa, jotta kyseiset korotetut lämpötilat voidaan saa-
 vuttaa käytetyillä liuottimilla. Tyypillisenä esimerkkinä,
 (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-
 1-onin annetaan reagoida trimetyyliortoformaatin kanssa
 25 metanolissa 98 %:isen rikkihapon ollessa läsnä ja kuumen-
 taen reaktioseosta samalla 3,4 atm:n paineessa yli 80°C :
 seen, jolloin saadaan (S)-metyyli-2-(metoksi-2-naftyyli)-
 propionaattia⁷. Reaktioajat, tunneista vuorokausiin, voi-
 vat vaihdella käytetystä ortoformaattimäärästä ja reaktio-
 30 lämpötilasta riippuen. Korkeammat lämpötilat saattavat
 vaatia vastaavasti suurempia työskentelypaineita käyte-
 tyistä liuottimista riippuen.

- Vaihtoehtoinen kaavio α -aryylialkaanihappojen ja
 niiden esterien valmistamiseksi sisältää kaksi inversiota
 35 asymmetrisessä hiiliatomissa, ja sitä edustaa seuraava
 reaktiosarja:

Reaktiokaavio II



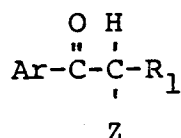
10 tai sen esterin, ortoesterin tai amidin.

Kaaviossa II Ar, R₁ ja Z ovat edellä määritellyjä siten ymmärtäen, että Z ennen vaihetta C voi olla sama tai eri kuin Z vaiheen D jälkeen. R₅ ja R₆ ovat alkyylejä, aryyylejä tai aralkyylejä, mahdollisesti keskenään samoja tai eri ryhmiä, tai yhdistettynä C₂₋₈-alkyleeni. Kaavio II eroaa kaaviosta I siinä, että ketalisaatiovaihe C tapahtuu olosuhteissa, joissa tuloksena on α-hydroksiketaalin muodostuminen asymmetrisen hiiliatomin konfiguraation muuttuessa samalla. Ketaalin muodostus alkalimetalli-alkoksidoilla, -aralkyloksidoilla tai -aryloksidoilla alkoholipitoisessa väliaineessa johtaa α-hydroksiketaaleihin, joissa on tapahtunut inversio asymmetrisessä hiiliatomissa. Tyypillisiä alkalimetalleja ovat natrium, kalium ja litium. Alkoksidit sisältävät 1-8 hiiliatomia, ja niistä voidaan mainita esimerkkeinä metoksidi, etoksidi ja vastaavat. Esimerkkejä aralkyloksidoista ja aryl-oksidoista ovat bentsyloksidi, fenoksidi ja vastaavat. Vaihtoehtoisesti voidaan muodostaa syklisiä ketaaleja molarvoisia alkoholeja käyttäen, kuten edellä kaavion I yhteydessä kuvattiin, katalyyttisen määrän alkalimetallialkoksidia ollessa läsnä, jolloin saadaan syklisiä α-hydroksiketaaleja, joissa on tapahtunut inversio asymmetrisessä hiiliatomissa.

35 Irtoavan ryhmän Z palauttaminen saadaan tavallisesti aikaan käsittelemällä α-hydroksiketaalia orgaanis-

sella happohalogenidilla, kuten alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- tai aralkyyylisulfonylihalogenidilla. Siinä vaiheessa konfiguraatio säilyy muuttumattomana. Esterin toisiintuminen vaiheessa E tapahtuu konfiguraation samalla muuttuessa käyttäen menetelmiä, joita kuvattiin edellä kaavion I yhteydessä.

Koskaa kaavioon II sisältyy kaksi inversiota asymmetrisessä hiiliatomissa (so yksi inversio ketalisaatiovaiheen aikana ja yksi inversio toisiintumisvaiheen aikana),
10 kaavan

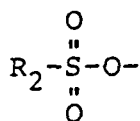


jossa Ar, R₁ ja Z ovat edellä määritellyjä, mukaisen yhdisteen stereoisomeerin täytyy olla sopiva, jotta saadaan syntymään valmistetun α-aryylialkaanihapon haluttu optisesti aktiivinen stereoisomeeri. Esimerkiksi (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi kaavion II mukaisella menetelmällä
15 on välttämätöntä aloittaa (R)-etyylilaktaatista. Se muutetaan (R)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridiksi tässä keksinnössä kuvatulla tavalla, ja sen annetaan reagoida 2-bromi-6-metoksinaftaleenin magnesium-Grignard-yhdisteen kanssa, jolloin saadaan (R)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-
25 metaanisulfonyloksipropan-1-onia. Ketaalin muodostus vaiheessa C natriummetoksidilla metanolissa johtaa sitten, konfiguraation samalla muuttuessa, (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oliin. Esterin muodostaminen vaiheessa D tapahtuu käsittelemällä edellä mainittua
30 (S)-ketaalia metaanisulfonyylikloridilla, jolloin saadaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli metaanisulfonaattia, jossa saadaan tapahtumaan toisiintuminen, ja sen mukana inversio, käsittelemällä sitä natriumasetaatilla ja etikkahapolla, jolloin syntyy (S)-metyyli-2-(6-
35 metoksi-2-naftyyli)propionaattia. Edellä esitetty esimerk-

ki havainnollistaa jälleen nimeämisen "sekvenssisään-
nön" kummallisuuksia, joka sääntö, kun sitä käytetään
asymmetristen hiiliatomien absoluuttisten konfiguraa-
tioiden määrittämiseen, voi johtaa siihen, että (S)-yhdis-
5 te muuttuu toiseksi (S)-yhdisteeksi, vaikka asymmetri-
sessä hiiliatomissa onkin tapahtunut inversio. Kyseinen
näennäinen epäjohdonmukaisuus ei todellisuudessa ole
ollenkaan epäjohdonmukaisuutta, koska "R"- ja "S"-konfi-
guraation määrittäminen riippuu asymmetriseen hiiliatomiin
10 liittyneiden ryhmien luonteesta.

Edellä kerrottu esimerkki on tyypillinen tilan-
teissa, jolloin irtoava ryhmä Z ennen vaihetta C on sama
kuin irtoava ryhmä Z ennen vaihetta E. Irtoavan ryhmän
ei tarvitse olla sama kummassakin tapauksessa. Z ennen
15 vaihetta C voi olla esimerkiksi halogeeni, esimerkiksi
bromi tai kloori, joka irtoaa α -hydroksiketaalin muo-
dostuessa. Sen jälkeen α -hydroksiketaalin voidaan antaa
reagoida metaanisulfonyylikloridin kanssa, jolloin saa-
daan ketaali, jossa irtoavana ryhmänä Z on metaanisulfonyl-
20 oksi.

Kaavan III mukaiset ketonit, joissa Z on halogee-
ni, voidaan myös valmistaa yhdisteistä, jotka on valmistet-
tu (R)-, (S)- tai (RS)-maitohaposta tai niiden estereistä.
Keksinnön tässä ilmenemismuodossa kaavan III mukaisten yh-
25 disteiden, joissa Z on kaavan,

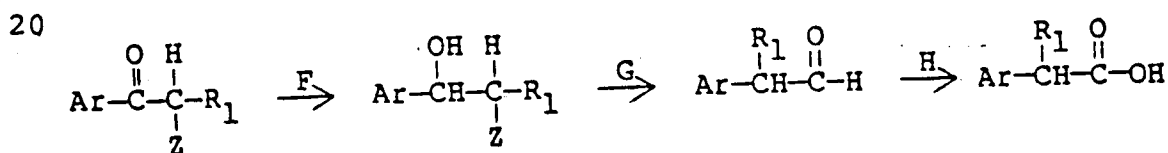


jossa R_2 on edellä määritelty, mukainen ryhmä, annetaan
30 reagoida alkalimetallihalogenidin kanssa, jolloin saadaan
optisesti aktiivinen tai raseeminen kaavan III mukainen
yhdiste, jossa Z on halogeeni. Tavallisesti käytetään
litiumbromidia tai -kloridia, tai käytetään kaliumbromidin
kanssa faasinsiirtokatalyyttiä poolittomassa orgaanisessa
35 liuotteissa, kuten tolueenissa. Joissakin liuotteissa
reaktio tapahtuu siten, että asymmetrisessä hiiliatomissa

tapahtuu rasemisoituminen, ja siksi se ei sovellu yleisesti optisesti aktiivisten α -halogeeniketoniin valmistukseen. Esimerkiksi annettaessa (R)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onin reagoida litiumbromidin kanssa dimetyyliformamidissa syntyy lähes yksinomaan (RS)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia. Kyseinen aine soveltuu käytettäväksi reaktiokaavion I mukaisesti raseemisen 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapon valmistamiseen. Samalla tavalla (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onin annetaan reagoida litiumbromidin kanssa, jolloin saadaan (RS)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia, joka soveltuu käytettäväksi reaktiokaavion II mukaisesti raseemisen 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapon valmistukseen.

Vielä eräässä vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan käsitellä seuraavan kaavion III mukaisesti:

Reaktiokaavio III



Kaaviossa III Ar, R₁ ja Z ovat edellä määritellyjä. Vaiheessa F aryylialkyyliketoni pelkistetään vastaavaksi alkoholiksi katalyyttisesti hydrogenoimalla tai metallihydrideillä. Katalyyttinen hydrogenointi tehdään helposti vedyllä katalyytin, kuten esimerkiksi platinan, palladiumin, Raney-nikkelin, kuparikromiitin ja vastaavien, ollessa läsnä. Sopivista metallihydrideistä ovat esimerkkejä boorihydridit, kuten natriumboorihydridi, ja alumiinihydridit, kuten litiumalumiinihydridi. Reaktioajat ja -lämpötilat vaihtelevat käytetyn pelkistimen mukaan ja ovat tavallomaisia. Tyypillisesti hydrogenointi voidaan suorittaa noin 15-200°C:n lämpötilassa paineen ollessa 1 atm tai

suurempi. Metallihydridipelkistykset tehdään tavallisesti eettereissä, laimeissa vettä ja/tai alkoholia sisältävissä hapoissa, vedessä, alkoholiliuottimissa sekä niiden seoksissa. Natriumboorihydridi on erityisen sopiva pelkistin, koska se pelkistää nopeasti ketoniryhmän mutta on suhteellisen inertti substraatissa olevien muiden substituenttien suhteen.

Vaiheessa F muodostunut alkoholi muutetaan toisiintumisreaktiolla vaiheessa G vastaavaksi aldehydiksi käyttäen edellä kaavioiden I ja II yhteydessä kuvattuja toisiintumismenetelmiä. Aldehydi hapetetaan tavanomaisin menetelmin vastaavaksi hapoksi vaiheessa H. Tyypillinen hapetus on US-patenttijulkaisussa 3 637 767 kuvattu kromihappohapetus. Muitakin hapettimia, kuten esimerkiksi natriumkloriittia, voidaan käyttää.

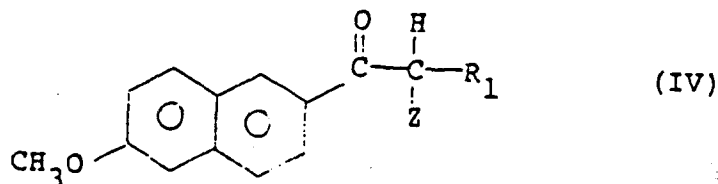
Tyypillinen kaavion III mukainen reaktio on 1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onin reaktio natriumboorihydridin kanssa metanolissa, jolloin saadaan 1-hydroksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia. Käsiteltäessä sitä natriumasetaatilla etikkahapossa syntyy 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propaanaalia, joka hapetetaan natriumkloriitilla 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapoksi. Käyttämällä optisesti aktiivista (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onia saadaan samoja peräkkäisiä vaiheita noudattaen (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Koska nimeämisen "sekvenssisäännön" soveltaminen (R)- tai (S)-konfiguraatiota määrättäessä riippuu asymmetriseen hiiliatomiin liittyneiden ryhmien luonteesta, ei ole mahdollista sanoa yleisesti, saadaanko optisesti aktiivisesta substituoidusta asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin (S)-isomeerista (S)- vai (R)-tuote. Edellä esitetystä voidaan havaita, että asymmetrisessä hiiliatomissa tapahtuvien inversioiden lukumäärästä riippuen voi olla tarpeen aloittaa substituoidun asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin (S)- tai (R)-muodosta,

kun tätä keksintöä sovelletaan käytäntöön. Tämä tieto huomioon ottaen tähän keksintöön liittyvän alan asiantuntijoiden katsotaan kuitenkin pystyvän valitsemaan soveltuva optisesti aktiivinen lähtöaine haluttuun optisesti aktiiviseen tuotteeseen pääsemiseksi.

Tämä keksintö koskee myös kaavan

10



jossa R_1 on alkyyli tai sykloalkyyli ja Z on irtoava ryhmä, mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista stereoisomeeria, joka ei sisällä olennaisia määriä mitään muuta kyseisen yhdisteen stereoisomeeria. Tämän keksinnön yhteydessä edellä esitettyjen kaavan IV mukaisten yhdisteiden yksittäinen stereoisomeeri voi olla optisesti 100 %:n
 20 puhdas. Kemiallisten reaktioiden luonteesta johtuen jonkin verran yhdisteen jotakin toista stereoisomeeria voi kuitenkin olla läsnä stereoselektiivisen valmistuksen päättyessä, mikä on seurausta vähäisestä isomeroitumisesta ei-toivotuksi stereoisomeeriksi. Niinpä tämän
 25 keksinnön yhteydessä haluttu optisesti aktiivinen stereoisomeeri katsotaan jokseenkin vapaaksi yhdisteen muista stereoisomeereista, jos aineen, joka sisältää haluttua optisesti aktiivista stereoisomeeria, optinen puhtaus on 90 % tai enemmän tai jos kyseistä haluttua stereoisomeeria on läsnä yli 80 %:inen enantiomeerinen ylimäärä. Opti-
 30 nen puhtaus voidaan määrittää tavanomaisin menetelmin vertaamalla haluttua stereoisomeeria sisältävän aineen optista kääntökykyä halutusta stereoisomeerista otetun puhdistetun näytteen optiseen kääntökykyyn. Enantiomeerinen yli-
 35 määrä voidaan määrittää tavanomaisin menetelmin käyttäen

NMR-siirtymän aiheuttavia reagensseja, kuten tris/3-heptafluoripropylihydroksimetyleeni)-D-kamferato/europium-(III)-johdannaista ja tris/3-trifluorimetyylihydroksimetyleeni)-D-kamferato/europium-(III)-johdannaista

- 5 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Yhdysvallat). Enantiomeerinen ylimäärä on halutun stereoisomeerin (enantiomeerin) prosentuaalisen osuuden ja ei-toivotun stereoisomeerin tai useamman ei-toivotun stereoisomeerin (enantiomeerin) prosentuaalisen osuuden erotus aineessa. Esimerkiksi aineessa, joka sisältää 92 % haluttua stereoisomeeria ja 8 % ei-toivottua stereoisomeeria, halutun stereoisomeerin enantiomeerinen ylimäärä olisi 84 %.

- Useimmissa tapauksissa kaavan IV mukaisissa yhdisteissä on vain yksi ainoa asymmetriakeskus, ja vain kah-
15 ta stereoisomeeria, so enantiomeeria, esiintyy. Niissä tapauksissa optisesti aktiivinen kaavan IV mukaisen yhdisteen enantiomeeri esiintyy kutakuinkin vapaana toisesta enantiomeerista. Toisaalta kaavan IV mukaisissa yhdisteissä voi olla useampia kuin yksi asymmetriakeskus.
- 20 Siinä tapauksessa optisesti aktiivinen diastereomeeri esiintyy jokseenkin vapaana kaikista muista kaavan IV mukaisen yhdisteen diastereomeereista.

- Esimerkiksi, kun Z on metaanisulfonyloksi ja R_1 on metyyli, kaavan IV mukainen yhdiste käsittää kaksi optisesti aktiivista enantiomeeria, so. (R)-1-(6-metoksi-
25 2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropaan-1-onin ja (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropaan-1-onin.

- Tämän esimerkin ollessa kysymyksessä tämä keksintö koskee toisaalta (sovellettavissa edellä kaaviossa I
30 esitettyyn menetelmään) ainetta, joka sisältää (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropaan-1-onia mutta ei sisällä merkittäviä määriä (R)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropaan-1-onia.

- Toisaalta tämä keksintö koskee (sovellettavissa
35 edellä esitettyyn kaavioon II mukaiseen menetelmään) ainet-

ta, joka sisältää (R)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onia mutta ei sisällä merkittäviä määriä (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onia.

- 5 Z:n ollessa D-10-kamferisulfonyloksi ja R_1 :n ollessa metyyli kaavan IV mukainen yhdiste käsittää kuitenkin kaksi diastereomeeria, jotka eivät ole toistensa peilikuvia (eivät siis ole enantiomeereja). Kyseisissä tapauksissa keksinnön mukainen koostumus sisältää yhtä
- 10 diastereomeeria toisen puuttuessa lähes kokonaan.

Vaikka keksinnön mukaista stereoselektiivistä menetelmää käytetäänkin pääasiassa optisesti aktiivisen tuotteen, joka koostuu yhdestä ainoasta stereoisomeerista eikä sisällä merkittäviä määriä mitään muuta tuotteen

15 stereoisomeeria, valmistamiseen, niin että myöhemmät resoluutiovaiheet vältetään, sellaisen tuotteen valmistaminen, joka sisältää runsaasti tai suurimmaksi osaksi yhtä stereoisomeeria verrattuna tuotteen muiden stereoisomeerien määriin, on myös edullista, koska tarvittava

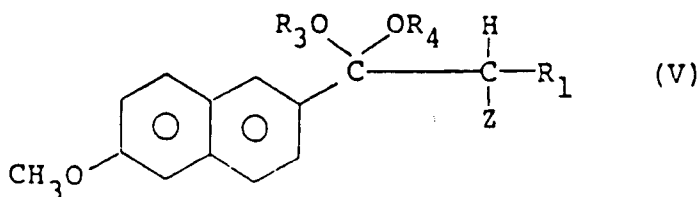
20 resoluutio on taloudellisesti kannattavampaa kuin raseemisen seoksen resoluution ollessa kysymyksessä.

Kuten edellä on kerrottu, kaavan IV mukaiset yhdisteet valmistetaan antamalla optisesti aktiivisen substituidun asyylihalogenidin, asyyliamiinin tai happoanhydridin reagoida 2-bromi-6-metoksinaftaleenin Grignard-yhdisteen kanssa eetteriliuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, etyylietterissä ja vastaavissa sekä niiden seoksissa. Optisesti aktiivisten asyylihalogenidien, asyyliamiinien ja happoanhydridien valmistusta on kuvattu ai-

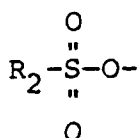
30 kaisemmin tässä hakemuksessa.

Tämä keksintö koskee myös kaavan

35



jossa R_1 on C_{1-8} -alkyyli, R_3 ja R_4 ovat C_{1-8} -alkyylejä, mahdollisesti keskenään samoja tai eri ryhmiä, tai yhdistettynä C_{2-8} -alkyleeni ja Z on halogeeni, hydroksi, asetoksi, bentsoyloksi, dihydropyranyloksi, trialkyyilisiloksi tai kaavan



jossa R_2 on alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai aralkyyli mutta ei D-10-kamferyyli R_3 :n ja R_4 :n ollessa metyylejä, mukainen ryhmä, mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista stereoisomeeria, joka ei sisällä merkittäviä määriä mitään muuta kyseisen yhdisteen stereoisomeeria. Kun kaavan V mukaisessa yhdisteessä on vain yksi asymmetriakeskus, koostumus käsittää yhden kyseisen yhdisteen enantiomeerin toisen enantiomeerin puuttuessa siitä lähes kokonaan. Tämän keksinnön yhteydessä halutun optisesti aktiivisen stereoisomeerin katsotaan olevan jokseenkin vapaa yhdisteen muista mahdollisista stereoisomeereista, jos halutun optisesti aktiivisen stereoisomeerin optinen puhtaus on 90 % tai enemmän.

Mitä tahansa yksittäistä enantiomeeria tai diastereomeeria voidaan käyttää tässä esitetyssä stereoselektiivisessä menetelmässä riippuen siitä, tapahtuuko halutun 2-(6-metoksi-2-naftyyli)alkaanihapon valmistamiseen tähtäävän reaktiosarjan aikana vain yksi tai useita inver-

sioita.

Keksintöä valaistaan edelleen seuraavissa havainnollisissa ja keksintöä rajoittamattomissa esimerkeissä kuvatuin toteutusmuodoin.

Esimerkki 1

120 g (S)-etyylilaktaattia ja 120 g trietyyliaminiä liuotetaan 500 ml:aan tolueenia samalla sekoittaen, ja liuos jäähdytetään noin 10-15°C:seen. Sitten lisätään hitaasti 1-1/2 tunnin aikana 120 g metaanisulfonyyliklori-

dia ja lämpötila pidetään samalla 10-15°C:ssa. Trietyyliamiinihydrokloridin havaitaan muodostuvan saostumana. Liuoksen annetaan sitten lämmetä noin 20°C:seen, ja se kaadetaan veteen. Vesikerros ja orgaaninen kerros erotetaan toisistaan, ja orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä jäännöstislataan noin 110°C:ssa 2 mmHg:n paineessa, jolloin saadaan 161 g (S)-etyyli-(2-metaanisulfonyloksipropionaattia), jolla on optinen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = -44^\circ$. Yhdisteen karakteristinen NMR-spektri on seuraava: $\delta = 1,28$ (tripletti, $J = 2,2$), 1,57 (dupletti, $J = 2,3$), 3,12, 4,23 (kvartetti, $J = 2,2$), 5,12 (kvartetti, $J = 2,3$).

Esimerkki 2

Liuos, jossa on 75 g (S)-etyyli-(2-metaanisulfonyloksipropionaattia) 250 ml:ssa metanolia ja 100 ml:ssa vettä, jäähdytetään noin 15°C:seen. Em. liuokseen lisätään hitaasti 40 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta pH:n pitämiseksi noin 10,5:ssä. Reaktion kuluessa pH laskee nopeasti, ja natriumhydroksidiliuosta lisätään jatkuvasti siihen asti, kunnes pH laskee hyvin hitaasti tai pysyy kutakuinkin vakiona. Senjälkeen lisätään väkevää suolahappoa, kunnes saavutetaan pH-arvo 1,9. Metanoli poistetaan alipaineessa, ja jäljelle jäävää vesikerrosta uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen uuteliuos haihdutetaan, jolloin saadaan öljynä 49 g (S)-2-metaanisulfonyloksipropionihappoa, jolla on optinen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = -53,3^\circ$.

Esimerkki 3

84,85 g (S)-etyyli-(2-metaanisulfonyloksipropionaattia) liuotetaan liuokseen, jossa on 180 ml metanolia ja 80 ml vettä, ja saatu liuos jäähdytetään alle -15°C:seen. Sitten lisätään hitaasti 35 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta pH:n pitämiseksi 10,5:ssä tai sen alapuolella, ja lisäämistä jatketaan siihen asti, kunnes pH pysyy kutakuinkin vakiona. Lisätään väkevää suolahappoa

liuoksen tekemiseksi happamaksi (noin pH-arvoon 1,8), ja metanoli haihdutetaan alipaineessa. Vesikerrosta uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla, ja orgaaniset uuteliuokset kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihdutettaessa orgaaninen uuteliuos kuiviin saadaan 51 g (S)-2-metaanisulfonyloksipropionihappoa, jolla on metyleenikloridissa optinen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = -54^\circ$. Saatuu yhdiste kiteytetään tolueenista, sen sp. on $72-75^\circ\text{C}$, ja sen karakteristinen NMR-spektri on seuraava: $\delta = 1,62$ (dupletti, $J = 2,3$), 3,09, 5,11 (kvartetti, $J = 2,3$), 10.

Esimerkki 4

Seos, joka sisältää 40 g (S)-2-metaanisulfonyloksipropionihappoa, 32 g tionyylikloridia ja yhden pisaran dimetyyliformamidia, kuumennetaan noin 50°C :seen, jossa lämpötilassa havaitaan kaasun kehitystä. Seos kuumennetaan hitaasti noin 70°C :seen ja pidetään siinä lämpötilassa noin tunnin ajan. Tislattaessa 110°C :ssa 1,5 mmHg:n paineessa saadaan 31,2 g (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia, jolla on metyleenikloridissa optinen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = -36,9^\circ$. Yhdisteen karakteristinen NMR-spektri on seuraava: $\delta = 1,68$ (dupletti, $J = 2,3$), 3,15, 5,25 (kvartetti, $J = 2,3$).

Esimerkki 5

Korvaamalla esimerkissä 4 käytetty tionyylikloridi ekvivalenttisella määrällä tionyylibromidia ja noudattamalla muuten kyseisen esimerkin mukaista menettelytapaa saadaan (S)-2-metaanisulfonyloksiproionyylibromidia.

Esimerkki 6

Korvaamalla esimerkissä 1 käytetty metaanisulfonyylikloridi ekvivalenttisella määrällä p-tolueenisulfonyylikloridia ja noudattamalla kyseisen esimerkin mukaista menettelytapaa sekä kuumentaen reaktioseosta 60°C :n lämpötilassa 8 tuntia ja toimimalla sen jälkeen esimerkeissä 3 ja 4 kuvatulla tavalla saadaan (S)-2-p-tolueenisulfonyloksipropionyylikloridia. Saadulla yhdisteellä on $[\alpha]_{25}^D = -32^\circ$ kloroformissa, ja sen karakteristinen NMR-spektri

on seuraava: $\delta = 1,18$ (tripletti, $J = 2,2$), $1,48$ (dupletti, $J = 2$), $2,45$, $4,13$ (kvartetti, $J = 2,2$) (kvartetti, $J = 2$), $7,28-8,03$ (multipletti).

Esimerkki 7

- 5 Korvaamalla esimerkissä 1 käytetty metaanisulfonyylikloridi ekvivalenttisella määrällä bentseenisulfonyylikloridia ja toimimalla kyseisen esimerkin mukaisesti sekä kuumentaen reaktioseosta $30-40^{\circ}\text{C}$:ssa 5-6 tuntia ja
10 sen jälkeen noudattamalla esimerkkien 3 ja 4 mukaista menettelytapaa saadaan (S)-2-bentseenisulfonyloksipropionyylikloridia.

Esimerkki 8

- Korvaamalla esimerkin 1 mukaisessa menetelmässä käytetty (S)-etyylilaktaatti ekvivalenttisella määrällä
15 (R)-etyylilaktaattia ja noudattamalla muuten kyseistä menettelytapaa samoin kuin esimerkissä 2 ja 4 kuvattuja menettelytapoja saadaan (R)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia.

Esimerkki 9

- 20 10 g 2-bromi-6-metoksinaftaleenia, 40 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettuna, lisätään hitaasti 3,6 g:aan magnesiummetallia tetrahydrofuraanin refluksoitumislämpötilassa (noin $60-62^{\circ}\text{C}$:ssa). Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitetaan refluksoitumislämpötilassa noin tunnin ajan, ja
25 ylimäärä magnesiumia poistetaan suodattamalla, jolloin saadaan Grignard-liuos [(6-metoksi-2-naftyyli)magnesiumbromidia tetrahydrofuraanissa].

Esimerkki 10

- Esimerkissä 9 valmistettu (6-metoksi-2-naftyyli)-
30 magnesiumbromidiliuos lisätään hitaasti 8 g:aan (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia, joka on liuotettu 40 ml:aan tetrahydrofuraania ja jäähdytetty -40°C :seen, pitäen reaktioseoksen lämpötila lisäyksen aikana noin -40°C :na. Seosta sekoitetaan vielä tunnin ajan mainituksa
35 lämpötilassa, ja sitten se kaadetaan 200 ml:aan 5 %:ista

suolahapon vesiliuosta. Reaktioseokseen lisätään 100 ml etyylietteriä. Saostuma otetaan talteen suodattamalla ja pestään 30 ml:lla jääkylmää etyylietteriä, jolloin saadaan 6,46 g (S)-2-metaanisulfonyloksi-1-(6-metoksi-
 5 2-naftyyli)propan-1-onia, joka sulaa 149-151°C:ssa ja jolla on kloroformissa optinen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = -33^\circ$. Yhdisteen karakteristinen NMR-spektri deuterokloroformissa on seuraava: $\delta = 1,65$ (dupletti, $J = 2,1$), 3,10, 3,9, 6,17 (kvartetti, $J = 2,1$), 8,55-7,1 (multipletti).

10 Esimerkki 11

Korvaamalla esimerkin 10 mukaisessa menetelmässä käytetty (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi ekvivalenttisella määrällä (S)-2-p-tolueenisulfonyloksipropionyylikloridia ja suorittamalla liittäminen -78°C:ssa
 15 saadaan (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-p-tolueenisulfonyloksipropan-1-onia. Sen sp. on noin 117-119°C, $[\alpha]_{25}^D = +24,2^\circ$ kloroformissa, ja sen karakteristinen NMR-spektri on seuraava: $\delta = 1,67$ (dupletti, $J = 2,2$), 2,37, 3,98, 5,92 (kvartetti, $J = 2,2$), 7,14-8,44 (multipletti).

20 Esimerkki 12

Korvaamalla esimerkin 10 mukaisessa menetelmässä käytetty (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi ekvivalenttisella määrällä (S)-2-bentseenisulfonyloksipropionyylikloridia saadaan (S)-2-bentseenisulfonyloksi-1-
 25 (6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia.

Esimerkki 13

Korvaamalla esimerkin 10 mukaisessa menetelmässä käytetty (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi ekvivalenttisella määrällä (R)-2-metaanisulfonyloksi-
 30 propionyylikloridia saadaan (R)-2-metaanisulfonyloksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia.

Esimerkki 14

Korvaamalla esimerkin 10 mukaisessa menetelmässä käytetty (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi ekvi-
 35 valenttisella määrällä (R)-2-p-tolueenisulfonyloksipropio-

nyylikloridia saadaan (R)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-p-tolueenisulfonyloksipropan-1-onia.

Esimerkki 15

Korvaamalla esimerkin 10 mukaisessa menetelmässä
5 käytetty (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi ek-
vivalenttisella määrällä (R)-2-bentseenisulfonyloksipro-
pionyylikloridia saadaan (R)-2-bentseenisulfonyloksi-1-
(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia.

Esimerkki 16

10 Suspensiota, jossa on 4,6 g (S)-2-metaanisulfonyl-
oksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia 50 ml:ssa me-
tanolia, käsitellään 50 g:lla trimetyyliortoformaattia
ja 2 g:lla väkevää rikkihappoa. Seos kuumennetaan noin
55°C:seen ja pidetään siinä lämpötilassa noin 15 tuntia.
15 Senjälkeen seos jäähdytetään ja kaadetaan natriumbikarbo-
naatin vesiliuokseen ja uutetaan 120 ml:lla etyyliette-
riä. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan magnesium-
sulfaatilla ja suodatetaan. Haihduttamalla eetteri ali-
paineessa saadaan 4,8 g (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-
20 naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaattia, jonka sp. on
noin 112-115°C ja optinen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = -23,9^\circ$ (c=1,
kloroformi). Yhdisteen karakteristinen NMR-spektri deuterio-
kloroformissa on seuraava: $\tau = 9,0$ (dupletti, J = 2), 6,85,
6,70, 6,61, 6,07, 4,89 (kvartetti, J = 2), 1,99-2,88 (mul-
25 tipletteri).

Esimerkki 17

Liuokseen, jossa on 7 g natriumasettaattia 50 ml:ssa
etikkahappoa, lisätään 3 g (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-
2-naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaattia. Seosta pide-
30 tään noin 110°C:ssa noin 1,5 h, ja kaadetaan se sitten
300 ml:aan vettä. Sakka kerätään suodattamalla ja pestään
metanolilla, jolloin saadaan (S)-metyyli-2-(6-metoksi-2-
naftyyli)propionaatti, jonka sp. on noin 85-87°C ja opti-
nen kääntökyky $[\alpha]_{25}^D = +65,4^\circ$ (c=1, kloroformi). Aineen
35 optinen puhtaus on noin 92 %.

Esimerkki 18

Esimerkin 16 mukaisesti, mutta käyttämällä ekvi-
valenttista määrää (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-p-to-
lueenisulfonyloksipropan-1-onia saadaan (S)-1,1-dimetok-
5 si-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-prop-2-yyli-p-tolueenisulfo-
naattia. Käsittelemällä tämä aine samalla tavalla, kuin
on kuvattu esimerkissä 17, saadaan (S)-metyyli/2-(6-met-
oksi-2-naftyyli)propionaatti/.

Esimerkki 19

10 Esimerkin 16 mukaisesti, mutta käyttämällä ekvi-
valenttista määrää (S)-2-bentseenisulfonyloksi-1-(6-met-
oksi-2-naftyyli)-propan-1-onia saadaan (S)-1,1-dimetok-
si-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-prop-2--ylibentseenisulfo-
naattia. Käsittelemällä tämä aine esimerkissä 17 kuvatul-
15 la tavalla saadaan (S)-metyyli/2-(6-metoksi-2-naftyyli)-
propionaatti/.

Esimerkki 20

Esimerkin 13 mukaisesti valmistettu (R)-2-metaa-
nisulfonyloksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni kä-
20 sitellään 1,5-kertaisella mooliylimäärällä natriummetok-
sidia metanoliliuoksessa. Seosta sekoitetaan noin 1 h
huoneen lämpötilassa, ja metanolia poistetaan seoksesta
noin 50°C:ssa pyöröhaihduttimella, kunnes noin 80 % me-
tanolista on poistunut. Tuloksena oleva reaktioseos kaa-
25 detaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaani-
nen kerros erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan (S)-1,1-dimet-
oksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia. Tämä aine liu-
otetaan trietyyliamiinia sisältään metyleenikloridiin,
30 reaktioseos jäädytetään noin 5°C:een ja lisätään ekvi-
valenttimäärä metaanisulfonyylikloridia hitaasti, pitäen
lämpötila 5-10°C:ssa. Sen jälkeen kun metaanisulfonyyli-
kloridin lisäys on saatettu loppuun, reaktioseosta se-
koitetaan vielä 1/2 h. Liuos suodatetaan trietyyliamiini-
35 hydrokloridikiteiden poistamiseksi, ja suodos kaadetaan

- veteen. Orgaaninen kerros erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Haihduttamalla orgaaninen kerros alipaineessa saadaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-prop-2-yylimetaanisulfonaattia. Tämä aine käsitellään esimerkiksi 17 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan (S)-metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti].

Esimerkki 21

- Esimerkin 10 mukaisesti, mutta korvaamalla (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridi ekvivalenttisella määrällä kutakin seuraavista aineista: (S)-2-klooripropionyylikloridi, (S)-2-bromipropionyylikloridi, (R)-2-klooripropionyylikloridi ja (R)-2-bromipropionyylikloridi, jotka valmistettiin Fu, et al:n menetelmällä [JACS 76 (1954) 6054], saadaan vastaavasti:

- 15 (S)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni

Kanta-halissa mainittu

21.2.89

Sp. 95-98°C

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_D^{25}$: +118,0° (C=1, CHCl₃)

IR: 1680 cm⁻¹ karbonyylivenytys

¹H NMR: (CDCl₃) 1,80 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,93 (s 3H), 5,38

- 20 (q, 1H, J = 7 Hz), 7,1-8,6 (m, 6H)

SAVUT VA LISO 43

(S)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni

Kanta-halissa mainittu

21.2.89

Sp. 108-110°C

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_D^{25}$: +203,2° (C=1, CHCl₃)

IR: 1680 cm⁻¹ karbonyylivenytys

- 25 ¹H NMR: (CDCl₃) 1,95 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,97 (s, 3H), 5,45

(q, 1H, J = 7 Hz), 7,1-8,6 (m, 6H)

SAVUT VA LISO 43

(S)-2-bromi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni

21.2.89

Sp. 162-165°C

- 30 Ominaiskiertokyky $[\alpha]_D^{25}$: +158,3° (C=1, CHCl₃)

IR: 1680 cm⁻¹ karbonyylivenytys

¹H NMR: (CDCl₃) 1,97 (d, 3H, J = 7 Hz), 4,08 (s, 3H), 5,45

(q, 1H, J = 7 Hz), 7,2-8,6 (m, 5H)

SAVUT POISTE KHO

(R)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni ja Kanta-halissa

- 35 (R)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni.

Esimerkki 22

Seuraavat yhdisteet valmistetaan esimerkin 21 yhdisteistä tavalla, jota on kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 81200210.3, jätetty 23. helmikuuta 1981 [EP-julkaisu 0034871, julkaistu 2. syyskuuta 1981]]:

a) (S)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onista:

1) (S)-2-kloori-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-propaani; Sp. 110-113°C

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_D^{25}$: +21,3° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

¹H NMR: (CDCl₃) 1,36 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,27 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,47 (q, 1H, J = 7 Hz), 7,1-8,0 (m, 6H)

2) (S)-2-kloori-1,1-dietoksi-(6-metoksi-2-naftyyli)propaani,

3) (S)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onietyleeniasetaali; Sp. 84-86°C

ominaisikiertokyky $[\alpha]_D^{25}$: +2,3° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

¹H NMR: (CDCl₃) 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,7-4,3 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,37 (q, 1H, J = 7 Hz), 7,0-8,0 (m, 6H)

4) (S)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onipropyleeniasetaali; Sp. 74-77°C

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_D^{25}$: +5,6° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

¹H NMR: (CDCl₃) 1,1-1,6 (m, 1H), 1,44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,9-2,5 (m, 1H), 3,5-4,4 (m, 5H), 3,97 (s, 3H), 7,1-8,0 (m, 6H)

5) (S)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni-1,2-dimetyylietyleeniasetaali; Sp. 65-70°C

ominaiskyky $[\alpha]_D^{25}$: +3,9° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

¹H NMR: (CDCl₃) 0,8-1,6 (m, 9H), 3,8-4,5 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,0-8,0 (m, 6H)

b) (S)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onista:

1) (S)-2-bromi-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propani; Sp. 101-103°C

21.2.89

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_{25}^D$: +39,9° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

5 ^1H NMR: (CDCl₃) 1,58 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,27 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,55 (q, 1H, J = 7 Hz), 7,1-8,0 (m, 6H)

2) (S)-2-bromi-1,1-dietoksi-(6-metoksi-2-naftyyli)propaani,

10 3) (S)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onietyleeniasetaali; Sp. 91-93°C

21.2.89

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_{25}^D$: +6,4° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

15 ^1H NMR: (CDCl₃) 1,64 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,2 (m, 4H), 4,47 (q, 1H, J = 7 Hz), 7,1-8,0 (m, 6H)

4) (S)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onipropyleeniasetaali;

21.2.89

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_{25}^D$: +15,0° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

20 ^1H NMR: (CDCl₃) 1,0-1,4 (m, 1H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,9-2,5 (m, 1H), 3,5-4,4 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 7,1-8,0 (m, 6H)

5) (S)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni-1,2-dimetyylietyleeniasetaali; Sp. 66-72°C

25

21.2.89

Ominaiskiertokyky $[\alpha]_{25}^D$: +9,5° (C=1, CHCl₃)

IR: ei karbonyylivenytystä

^1H NMR: (CDCl₃) 0,8-1,7 (m, 9H), 3,7-4,7 (m, 3H), 5,90 (s, 3H), 7,0-8,0 (m, 6H),

c) (S)-2-bromi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onista:

(S)-2-bromi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni-1,2-dimetyylietyleeniasetaali; Sp. 107-110°C.

Esimerkki 23

35 Esimerkin 22 aineille tehdään kullekin toisiintumisreaktio tavalla, jota on kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 81200210.3, jätetty 23. helmikuuta 1981 [EP-julkaisu 0034871, julkaistu 2. syyskuuta 1981], seuraavien Lewis-happojen avulla: bariumkloridi, vismuttikloridi, kalsiumkloridi, kadmiumkloridi, kobolttikloridi, kupari(I)klori-

lisäily

31.8.90

30

E1
SALL
POISTET
KHO:58

ent.
KHO:58

- di, rauta(II)kloridi, rauta(III)kloridi, elohpoea(I)kloridi, magnesiumkloridi, mangaanibromi, mangaanikloridi, nikkelibromidi, palladiumkloridi, antimonikloridi, tina(II)-kloridi, tina(IV)kloridi, sinkkibromidi, sinkkikloridi ja
- 5 sinkkidiasetaatti, jolloin saadaan hydrolysoimalla mikä tahansa muodostunut esteri (S)-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Esimerkki 24

- Esimerkin 21 mukaisesti valmistettujen (R)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onin ja (R)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-propan-1-onin annetaan kummankin reagoida vähintään ekvivalenttisen moolimäärän kanssa natriummetoksidia vähintään ekvivalenttisessa moolimäärässä metanolia, jolloin saadaan kummassakin tapauksessa (S)-
- 15 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia.

Esimerkki 25

(S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli käsitellään molaarisella ylimäärällä trietyyliamiinia (yhtä suuri tai suurempi ylimäärä kuin metaanisulfonyylikloridia) metyleenikloridissa, jolloin saadaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-yyli-metaanisulfonaattia. Tämä muutetaan (S)-metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatiksi] esimerkissä 17 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 26

- (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli käsitellään molaarisella ylimäärällä p-tolueenisulfonyylikloridia molaarisen ylimäärän trietyyliamiinia läsnäollessa esimerkissä 25 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-yyli-p-tolueenisulfonaattia. Tämä muutetaan (S)-metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatiksi] esimerkin 17 mukaisesti.
- 25
- 30

Esimerkki 27

- Esimerkin 26 mukaisesti, mutta käyttämällä bentseenisulfonyylikloridia p-tolueenisulfonyylikloridin sijasta,
- 35

nyt !!
5B

ei
ilmoitella
määrää

tokef
on
kaub
hall: 58

saadaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylibentseenisulfonaattia. Tämä muutetaan (S)-metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatiksi] esimerkin 17 mukaisesti.

5 Esimerkki 28

Liuos, joka sisältää 6 ml vedetöntä metyleenikloridia ja 1,0 mmol (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-p-tolueenisulfonaattia, lisätään pisaroit-
 10 tain samalla sekoittaen seokseen, jossa on 0,20 ml joditrimetyylisilaania ja 1 pisara syklohekseniä 2 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, huoneen lämpötilassa argon-
 suojusta. Seosta sekoitetaan noin 1 h huoneen lämpötilassa, ja siihen lisätään 10 ml kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Orgaaninen ja vesikerros erote-
 15 taan, ja orgaaninen kerros pestään peräkkäin 5 ml:lla 10-%sta natriumtiosulfaatin vesiliuosta, 5 ml:lla vettä, 5 ml:lla natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja 5 ml:lla vettä. Sitten orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatilla, jolloin saadaan haihduttamalla liuotin (S)-metyyli[2-(6-
 20 metoksi-2-naftyyli)-propionaatti].

Esimerkki 29

Esimerkin 28 mukaisella tavalla muutetaan (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-p-tolueenisulfonaatti (S)-metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatiksi].
 25

Esimerkki 30

(S)-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylibentseenisulfonaatti muutetaan esimerkin 28 mukaisesti (S)-metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatiksi].

30 Esimerkki 31

Esimerkin 22 mukaisesti valmistetuille aineille tehdään kullekin toisiintumisreaktio GB-hakemusjulkaisun 8 005 752, jätetty 20. helmikuuta 1980 [GB-patenttijulkaisu 2 042 543, julkaistu 24. syyskuuta 1980] mukaisesti seuraavien hopeasuolojen avulla:

outo
 keksin
 nön 35
 keksin

- 1) hopeatetrafluoriboraatti ja $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$
- 2) hopeakarbonaatti ja $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$
- 3) hopea-asetaatti ja $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$
- 4) hopeaoksidi ja $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$
- 5) hopeatetrafluoriboraatti metanolissa, jolloin saadaan hydrolysoimalla mikä tahansa muodostunut esteriksi (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Esimerkki 32

- Suspensio, joka sisältää 2 g (S)-2-metaanisulfonyloksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia 35 ml:ssa metanolia, jäädytetään 10°C :seen, ja lisätään 0,21 g natriumboorihydridiä neljänä annoksena pitäen lämpötila noin 10°C :ssa. Tätä seosta sekoitetaan 1,5 h, se kaadetaan etikkahapon 10 % vesiliuokseen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen ja Vesifaasi erotetaan, ja orgaaninen faasi pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella sekä kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saadaan (S)-1-hydroksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia kiinteänä aineena. Tämä yhdisteen karakteristinen NMR-spektri deuterokloroformissa on seuraava: $\delta = 1,2$ (dupletti, $J = 2$), 2,91, 3,44 (dupletti, $J = 2,2$), 3,87, 4,80 (multipletti, $J = 2,2, 2$), 7,7-7,1 (multipletti).

Esimerkki 33

- Seosta, joka on valmistettu 1,2 g:sta (S)-1-hydroksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia, joka on valmistettu esimerkin 32 mukaisesti, 20 ml:sta etikkahappoa ja 1,6 g:sta natriumasetaatia, pidetään noin 45°C :n lämpötilassa noin 6,5 h. Seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyylietterillä. Eetterikerros pestään useaan kertaan vedellä, kerran natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla etyylietteri saadaan öljymäinen (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propanaali. Aine kiteytyy seistessään, ja sen sp. on noin $71-72^\circ\text{C}$ ja $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$.

Esimerkki 34

Ekvivalenttiset määrät (S)-2-bentseenisulfonyloksi-
 1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia ja 1-(6-metoksi-2-
 naftyyli)-2-p-tolueenisulfonyylipropan-1-onia käsitellään
 5 kumpikin esimerkkien 32 ja 33 mukaisesti, jolloin saadaan
 kummassakin tapauksessa (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)pro-
 panaalia.

Esimerkki 35

Seosta, joka sisältää 90 g etyleeniglykolia, 30 g
 10 (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-
 1-onia, 6 g p-tolueenisulfonylihappoa ja 400 ml tolueenia,
 refluksoidaan. Tolueenin, veden ja etyleeniglykolin muo-
 dostama atseotrooppi poistetaan, ja vesi ja etyleeniglyko-
 li erottuvat jäähtyessään ja poistetaan vedenkeräyshaaran
 15 kautta. Reaktioseosta kuivataan atseotrooppisesti 5 h ja
 sitten se jäähdytetään. Jäähdytetty seos kaadetaan ylimää-
 rään natriumbikarbonaatin vesiliuosta, ja tolueenikerros
 erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Tolueeni poistetaan haihduttamalla, ja kiinteä
 20 jäännös sekoitetaan metanoliin, jolloin saadaan suodatuk-
 sen jälkeen (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfo-
 nyloksipropan-1-oni-etyleeniasetaalia, jonka optinen kään-
 tökyky on $[\alpha]_D^{25} = +6,1^\circ$ ($c = 1$, kloroformi). Yhdisteellä
 on deuterokloroformissa seuraava karakteristinen NMR-
 25 spektri: $\delta = 1,35$ (dupletti, $J = 2$), 2,78, 3,83, 3,98-3,68
 (multiplletti), 4,28-4,0 (multiplletti), 4,98 (kvartetti,
 $J = 2$), 8,7 (multiplletti).

Esimerkki 36

Soveltuvaan painereaktoriin laitetaan 6,4 g (S)-1-
 30 (6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-oni-
 etyleeniasetaalia, 60 ml 1,2-dietoksietaania, 50 ml vettä
 ja 3 g kalsiumkarbonaattia. Seosta pidetään 120°C :ssa sa-
 malla sekoittaen paineen ollessa 2,9 atm. Sitten seos
 jäähdytetään ja kalsiumsuolat poistetaan suodattamalla.
 35 Lisätään väkevöityä suolahappoa ja seosta pidetään

- 95°C:ssa 3 h. Sitten poistetaan 1,2-dietoksietaani tislamalla, jolloin saadaan kiinteä aine, joka uutetaan etyylietterillä. Orgaaninen kerros uutetaan takaisin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja orgaaninen ja vesikerros erotetaan. Vesikerros tehdään happamaksi suolahapolla, jolloin saadaan suodatuksen jälkeen (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa, jonka sp. on 147-150°C ja optinen kääntökyky $[\alpha]_D^{25} = +62,2^\circ$ kloroformissa.

Esimerkki 37

- 10 Toistetaan esimerkin 36 mukainen menettely, mutta
 vnt. 36 ?
 käytetään dimetyyliformamidia 1,2-dimetoksietaanin sijasta. Reaktioseosta pidetään 110°C:ssa ympäristön paineessa 24 h. Käsittelyn jälkeen saadaan preparatiiviselta TLC-levyltä eristettynä (S)-2-hydroksietyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti]. Sen optinen kääntökyky on $[\alpha]_D^{25}$
 15 = +72,2°. Aineella on deuterokloroformissa seuraava karakteristinen NMR-spektri: $\delta = 1,49$ (dupletti, $J = 2,3$), 3,67 (multipletti), 3,85, 3,89 (kvartetti, $J = 2,3$), 4,17 (multipletti), 7,77-7,07 (multipletti).

- 20 Esimerkki 38

- Valmistetaan liuos, joka sisältää 20,98 mmol (S)-2-metaanisulfonyloksipropionihappoa ja 48 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, kuivassa astiassa typpi suojakaasuna ja se jäähdytetään -30°C:seen. Liuosta sekoitetaan noin 5 min
 25 -30°C:ssa, ja lisätään sitten 231,23 mmol trimetyyliasetyylikloridia. Muodostuu valkea sakka. Seoksen annetaan lämmitä -20°C:seen, ja sitä sekoitetaan tässä lämpötilassa 30 min. Syntyvä valkea liete jäähdytetään noin -70°C:seen ja lisätään 20,98 mmol Grignard-reagenssia, joka on valmistettu 2-bromi-6-metoksinaftaleenista tetrahydrofuraanissa, Yhden tunnin aikana. Seosta sekoitetaan 4 h
 -70°C:ssa, ja sen annetaan sitten lämmitä -20°C:seen. Sitten se kaadetaan 150 ml:aan laimeaa suolahappoa ja uute-
 35 taan metyleenikloridilla. Orgaaniset uuteliuokset haihdu-
 tetaan kuiviin ja jäännös uutetaan etterillä. Syntyvä

suspensio suodatetaan, jolloin saadaan (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onia, jonka sp. on noin 150-154°C.

Esimerkki 39

- 5 Seosta, joka sisältää 47,2 mmol litiumkloridia ja 21,3 mmol mangaanikloridia 50 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, sekoitetaan 25°C:ssa, kunnes muodostuu keltainen liuos. Sitten lisätään Grignard-reagenssi, joka on valmistettu 19,8 mmol:sta 6-metoksi-2-brominaftaleenia tetrahydrofuraanissa, -30°C:ssa. Tätä seosta sekoitetaan -30°C:ssa 10 1,5 h ja sitten 25°C:ssa 20 min. (6-metoksi-2-naftyyli)-mangaanikloridin liuos lisätään 22,3 mmol:iin (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia tetrahydrofuraanipitoisessa aineessa (30 ml) -20°C:ssa. Seosta sekoitetaan 1 h 15 -20°C:ssa, annetaan sitten lämmetä 25°C:een ja sekoitetaan tässä lämpötilassa vielä 1 h. Sitten seos kaadetaan 150 ml:aan laimeaa suolahappoa ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridi poistetaan haihduttamalla alipaineessa ja lisätään etyylietteriä. Eetterisuspensio suodatetaan, jolloin saadaan (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropan-1-onia, sp. noin 148-150°C.

Esimerkki 40

- Kuivaan pulloon laitetaan 80,6 mmol imidatsolia ja 50 ml vedetöntä tetrahydrofuraania. Sitten lisätään liuos, 25 jossa on 40,3 mmol (S)-2-metaanisulfonyloksipropionyylikloridia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, pisaroittain huoneen lämpötilassa. Valkeaa sakkaa alkaa muodostua lisäyksen aikana. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2,5 h, ja syntyvä valkea liete suodatetaan imidatsolihydrokloridisuolan poistamiseksi. Suodos, joka sisältää 1-(2-metaanisulfonyloksipropionyyli)imidatsolia, jäädytetään -10°C:een typen alla, ja lisätään 40,0 mmol magnesium-Grignard-reagenssia, joka on valmistettu 2-bromi-6-metoksinaftaleenista tetrahydrofuraanissa, pisaroittain -70 - 35 -60°C:ssa. Seosta sekoitetaan 40 min, annetaan lämmetä

- 10°C:een ja kaadetaan 150 ml:aan laimeaa suolahappoa. Tämä seos uutetaan metyleenikloridilla ja orgaaniset uuteliuokset haihdutetaan kuiviin. Kiinteä aine pestään etyylietterillä ja kuivataan, jolloin saadaan (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropaan-1-onia, jonka $[\alpha]_D^{25}$ = -29,2° metyleenikloridissa.

Esimerkki 41

- Sopivan kokoiseen kuivaan astiaan laitetaan 20 g magnesiumlastuja ja 15 ml vedetöntä tetrahydrofuraania.
- 10 Seos lämmitetään 50-60°C:seen samalla sekoittaen ja käsitellään liuoksella, jossa on 16,6 g 2-bromi-6-metoksinaf-taleenia 35 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Sen jäl-keen seosta sekoitetaan tunnin ajan 50-60°C:ssa. Grignard-liuos siirretään toiseen kuivaan astiaan ja jäähdytetään
- 15 25°C:een. Grignard-liuokseen lisätään samalla sekoittaen 4,8 g jauhettua sinkkikloridia, ja seoksen lämpötilan an-netaan kohota 45-50°C:seen, jolloin saadaan di(6-metoksi-2-naftyyli)sinkkiä sisältävä liuos.

Esimerkki 42

- 20 Liuos, jossa on 15,7 g (S)-2-metaanisulfonyloksi-propionyylikloridia 94 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraa-nia, jäähdytetään samalla sekoittaen -60°C:seen. Sen jäl-keen lisätään neljän tunnin aikana esimerkissä 41 valmis-tettu di(6-metoksi-2-naftyyli)sinkkiliuos. Lisäyksen pää-tyttyä reaktioseoksen annetaan lämmitä 25°C:seen 15 tunnin
- 25 aikana. Saatu seos lisätään, samalla sekoittaen, seokseen, joka sisältää 30 ml väkevää suolahappoa ja 200 ml vettä. Lisätään 50 ml dietyylieetteriä, ja syntynyt liete suoda-tetaan ja kuivataan alipaineessa 40°C:ssa, jolloin saadaan
- 30 (S)-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-2-metaanisulfonyloksipropaan-1-onia.

Esimerkki 43

- Seos, jossa on 3,07 g (S)-1,1-dimetoksi-1-(6-met-oksi-2-naftyyli)-prop-2-yylimetaanisulfonaattia, 1,0 g
- 35 kalsiumkarbonaattia, 100 ml dimetyyliformamidia ja 25 ml

vettä, kuumennetaan 110°C:seen ja pidetään kyseisessä lämpötilassa 5 tuntia. Sen jälkeen seos jäähdytetään ja liukenemattomat aineet poistetaan suodattamalla. Suodos kaadetaan ylimäärään vettä, ja muodostuva kiinteä aine kerätään suodattamalla.

Kromatografisen erottamisen tuloksena saadaan metyyli[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia], jolla on kloroformissa $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$ ja jonka optinen puhtaus on yli 99 %.

10 Esimerkki 44

Seosta, joka oli valmistettu lisäämällä 23 g esimerkissä 23 valmistettua D-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa 4 g:aan natriumhydroksidia 500 ml:ssa vesi-metanoli-seosta, sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten seos haihdutettiin, jolloin saatiin natrium[2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia]. Tuote sekoitettiin tolueniin ja eristettiin sitten sentrifugoimalla ja pestiin heksaanilla ennen kuivaamista. Tuote sulaa noin 255°C:ssa hajoten samalla, ja sen infrapunaspektrissä esiintyy absorptiopiikkejä kohdissa 1260, 1600, 1625 ja 1725 cm^{-1} . Saanto oli 95 % D-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoon pohjautuen.

Esimerkki 45

1-(-)- α -hydroksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-
oni

a) 1-(-)- α -asetoksi-1-propionihappo

1-(-)-natriumlaktaattia (50 ml, 50 %:inen) laimennetaan 40 ml:lla vettä ja seos jäähdytetään lämpötilaan 20-22°C. Asetanhydridiä (40 g) lisätään tipoittain kolmen tunnin ajan ja näin saatua seosta sekoitetaan 20°C:ssa vielä tunnin ajan. Saatu vesipitoinen liuos uutetaan kolme kertaa 150 ml:lla metyleenikloridia. Uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan; tuote tislataan (90-110°C/2 mm). Saadaan 26,5 g tuotetta (saanto 90 %).

25
25.86
eo Ceehaan
18 hlsainan
vähäisellä
30

b) 1-(-)- α -asetoksiopropionyylikloridi

2,5,86
1-(-)- α -asetoksiopropionihappoa (24,5 g) käsitellään tionyylikloridilla (25 g) ja neljällä tipalla DMF:ää. Seos kuumennetaan lämpötilaan 35°C ja lopuksi lämpötilaan 50°C, kunnes kaasun kehittyminen lakkaa. Tuote tislataan (110°C/25 mm), jolloin saadaan 22 g väritöntä nestettä, joka tunnistetaan NMR-analyysin avulla otsikon tuotteeksi.

c) 1-(-)- α -asetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni

10
1-(-)- α -asetoksiopropionyylikloridi (14,8 g) liuotetaan 90 ml:aan THF:ää ja jäähdytetään lämpötilaan -30°C. Saatuun liuokseen lisätään neljän tunnin kuluessa 70 ml 1,28 molaarista Grignardin liuosta THF:ssä, joka 15
liuos on valmistettu 2-bromi-6-metoksinaftaleenistä. Tämän lisäyksen päätyttyä seokseen lisätään 100 ml vettä ja 70 ml etyylietteriä. Kerrokset erotetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan puolikiinteä tuote. Metanolistä uudelleenkiteyttämällä saadaan puhdasta tuotetta 20
(saanto 70 %, sp. 114-115°C). Eu(III)NMR-siirtymätutkimusten perusteella todetaan optisen puhtauden säilyneen täysin.

d) 1-(-)- α -hydroksi-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oni

25
Edellä saatu asetaatti (18,2 g) liuotetaan 70 ml:aan THF:ää ja 30 ml:aan vettä. Seokseen lisätään hitaasti natriumhydroksidia (4,1 g) huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan 25°C:ssa viisi tuntia, minkä jälkeen faasit erotetaan. Liuotin haihdutetaan, jolloin 30
saadaan öljy (saanto 95 %), joka tunnistetaan NMR-spektroskopian avulla 1-(-)- α -hydroksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-oniksi.

Koko sim
pistekin
KHO:ssa

Esimerkki 46

(S)-1,1-dimetoksi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)-2-bromipropaani

2,00 g (S)-2-(bromi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onin ja 19 ml metanolin ja 16 ml tolueenin muodostamaan suspensioon lisätään 19 g trimetyyli-ortoformiaattia ja 1,4 g konsentroitua rikkihappoa. Seosta sekoitetaan ja kuumennetaan 55°C:seen noin 25 tunniksi. Seoksen jäähdyttyä se kaadetaan 40 ml:aan 5 % natriumbi-

5

10

15

20

karbonaattivesiliuosta ja uutetaan metyleenikloridilla (2 x 40 ml). Orgaaninen uute pestään vedellä (40 ml) ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodatettu liuos haihdutetaan alennetussa paineessa ja öljymäinen jäännös liuotetaan kuumaan metanoliin (25 ml) ja metyleenikloridiin (5 ml). Liuoksen annetaan seistä, jolloin liuoksesta kiteytyy aine, joka suodatetaan ja pestään metanolilla, jolloin saadaan 1,47 g (S)-1,1-dimetoksi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)-2-bromipropaania, sp. 103-106°C; optinen kiertokyky +51,7° (C=1, CHCl₃); NMR: (CDCl₃) 1,57 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,55 (q, 1H, J = 7 Hz), 7,0-8,5 (m, 5H).

Esimerkki 487

(S)-metyyli-2-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti

1,0 g (S)-1,1-dimetoksi-1-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)-2-bromipropaanin ja 2,4 ml metyleenikloridin liuosta käsiteltiin 0,16 g:lla sinkkikloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 16 tuntia. Sitten se laimennetaan 80 ml:lla metyleenikloridia ja pestään 2 N suolahapolla (80 ml) ja vedellä (80 ml). Orgaaninen liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 0,76 g (S)-metyyli-2-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia. NMR: (CDCl₃) 1,53 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,89 (q, 1H, J = 7 Hz), 4,02 (s, 3H), 7,2-8,4 (m, 5H).

25

30

35

Esimerkki 48(S)-2-(5-bromi-6-metoksi-2-naftvyli)propionihappo

0,70 g (S)-metyyli-2-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propionaatin ja 12 ml 80:20 etikkahappo:vesiseoksen ja
 5 2,4 ml 6 N suolahapon suspensiota kuumennetaan vesihau-
 teessa 80°C:ssa noin 24 tuntia. Sitten seos jäädytetään
 ja laimennetaan vedellä (90 ml). Seos uutetaan metyleeni-
 kloridilla (90 ml + 45 ml) ja saatu metyleenikloridiliuos
 uutetaan 0,1 M natriumkarbonaatilla (2 x 30 ml). Tämä
 10 emäksinen liuos tehdään happameksi lisäämällä liuokseen 2
 N suolahappoa. Valkoinen sakka uutetaan metyleeniklori-
 dilla (100 ml + 50 ml) ja orgaaninen uute pestään vedellä
 (40 ml). Uute kuivataan magnesiumsulfaattilla ja suodate-
 taan, liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 0,59 g (S)-
 15 2-(5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa, sp. 156-
 158°C; optinen kiertokyky +40,6° (C=0,5, CHCl₃). Tämä
 vastaa 88,9 %:n enantiomeerista ylimäärää GC:llä mitat-
 tuna. NMR: (CDCl₃) 1,58 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,89 (q, 1H,
 J = 7 Hz), 4,01 (s, 3H), 7,1-8,3 (m, 5H).

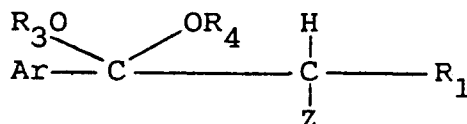
20 Vaikkakin tätä keksintöä on kuvattu tarkkaan mää-
 rättyjä ilmenemismuotoja käsitellen, alan asiantuntijoi-
 den tulee ymmärtää, että monenlaisia muutoksia voidaan
 tehdä ja monia seikkoja voidaan korvata täysin vastaavil-
 la poikkeamatta keksinnön todellisesta hengestä ja laa-
 25 juudesta. Kaikkien sellaisten muunnelmien on tarkoitus
 sisältyä tähän liitettyjen patenttivaatimusten piiriin.

Alkuperä-
osa
90%
KHO-5

Patenttivaatimukset

1. Aine, t u n n e t t u siitä, että se on kaavan

5



10 mukaisen yhdisteen yksittäinen stereoisomeeri, joka
oleellisesti ei sisällä mitään muuta mainitun yhdisteen
stereoisomeeria, jossa kaavassa Ar on 6-metoksi-2-naftyy-
li tai 5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli, R_1 on metyyli, R_3 ja
15 R_4 ovat samanlaisia tai erilaisia alempia alkyylejä, tai
-OR₃ ja -OR₄ muodostavat yhdessä 1-asemassa olevan hii-
liatomin kanssa syklisen ketaalin, jossa -O-R₃-R₄-O- si-
sältää 2 - 8 hiiliatomia, ja Z on poistuva ryhmä tai
poistuvaksi ryhmäksi muutettavissa oleva ryhmä, joka on
halogeeni, asetoksi, bentsoyylioksi, dihydropyranyylioksi
tai trialkyylisilyylioksi.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen aine, t u n -
n e t t u siitä, että R_3 ja R_4 ovat molemmat metyyliä
tai etyyliä tai ne muodostavat yhdessä etyleeni-, trime-
tyleenin- tai 1,2-dimetyylietyleeniryhmän.

25

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen aine,
t u n n e t t u siitä, että Z on kloori tai bromi.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen ai-
ne, t u n n e t t u siitä, että Ar on 6-metoksi-2-naf-
tyyli.

30

5. Patenttivaatimuksen 3 tai 4 mukainen aine,
t u n n e t t u siitä, että mainittu yksittäinen ste-
reoisomeeri on

(R)- tai (S)-2-kloori-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naf-
tyyli)propaani,

35

(R)- tai (S)-2-bromi-1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyy-
li)propaani,

(R)- tai (S)-2-kloori-1,1-dietoksi-1-(6-metoksi-2-naftyy-
li)propaani,

(R)- tai (S)-2-bromi-1,1-dietoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propani,

(R)- tai (S)-2-kloori-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onietyleeniasetaali tai

5 (R)- tai (S)-2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onietyleeniasetaali.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen aine, t u n n e t t u siitä, että mainitulla stereoisomeerilla on (S)-konfiguraatio.

10 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 ja 6 mukainen aine, t u n n e t t u siitä, että Z on bromi.

8. Menetelmä optisesti aktiivisen α -aryylialkaanihapon valmistamiseksi, jolla on kaava



20 jossa Ar on 6-metoksi-2-naftyyli tai 5-bromi-6-metoksi-2-naftyyli ja R_1 on metyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen aine saatetaan toisiintu-

25 maan.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Ar on 6-metoksi-2-naftyyli.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

30

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (S)-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa tai sen natriumsuolaa.