

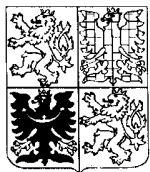
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 114

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.07.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19830599**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04593**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/02928**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 08 F 8/42

C 07 F 3/02

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESellschaft, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Boymond Laure, Versailles, FR;

Rottländer Mario, Marburg, DE;

Cahiez Gerard, Paris, FR;

Knochel Paul, Marburg, DE;

(74) Zástupce:

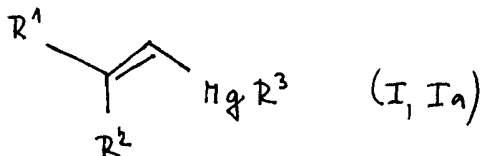
Švorčík Otakar JUDr., Háfkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Stereoselektivní příprava Grignardových
sloučenin a jejich použití**

(57) Anotace:

Popisuje se způsob stereoselektivní přípravy Grignardových sloučenin obecného vzorce I a polymerně-vázaných sloučenin obecného vzorce Ia. Způsob, který může být použit pro přípravu substancí referenční knihovny a sloučenin obecného vzorce I a Ia, může být použit při stereoselektivní chemické syntéze.



Stereoselektivní příprava Grignardových sloučenin a jejich použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu stereoselektivní přípravy Grignardových sloučenin obecného vzorce I. Tento vynález se také týká polymerně-imobilizovaných sloučenin obecného vzorce Ia. Vynález se dále týká použití způsobu výroby substance referenční knihovny a použití sloučenin obecného vzorce I a Ia při stereoselektivní chemické syntéze.

Dosavadní stav techniky

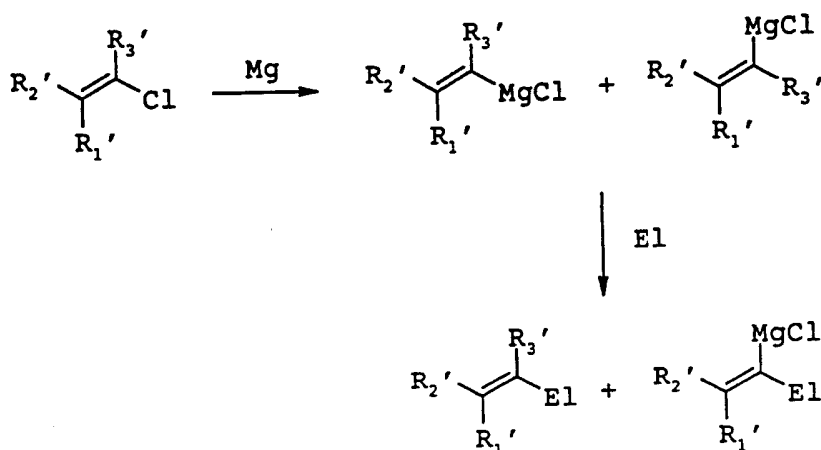
Grignardovy sloučeniny jsou cennými prostředníky (meziprodukty) při organické syntéze. Jsou jednou z nejdůležitějších tříd sloučenin v chemii organické syntézy. Jejich reakce s elektrofilními látkami dovoluje přípravu širokého spektra sloučeniny. Mnoho syntéz, při kterých se používají Grignardovy sloučeniny, je známo z literatury (viz: Handbook of Grignard Reagents, vyd. G. S. Silverman, P. E. Rakita, Marcel Dekker, Inc. (1996)). Grignardovy sloučeniny mají dobrou reaktivitu při uspokojivé chemoselektivitě (srovnej G. H. Posner, Org. React., 22, 253, (1975); Lipshutz a kol., Org. React., 41, 135, (1992); T.-Y. Luh, Chem Res., 24, 257, (1991) nebo Tamao a kol., J. Am. Chem. Soc., 94, 4374, (1972)).

Alkenylové Grignardovy sloučeniny se obvykle připravují reakcí odpovídajícího alkenylhalogenidu s kovovým hořčíkem nebo jiným zdrojem hořčíku. Další způsoby vycházejí z acetylenů, které jsou karbometalovány Grignardovými sloučeninami za přítomnosti vhodných promotorů. Způsoby pro

tento typ reakcí jsou známy osobě znalé oboru a mohou být nalezeny například v Houben-Weyl, sv. XIII/2a a literatuře zde citované a v Handbook of Grignard Reagents, vyd. G. S. Silverman, P. E. Rakita, Marcel Dekker, Inc. (1996) nebo v J. Organomet. Chem., 113, 107 (1976) nebo v J. Fluorine Chem., 20, 699 (1982).

Příprava vinylových Grignardových sloučenin těmito způsoby je však, často provázena sekundárními reakcemi (např. eliminacemi) a není aplikovatelná na všechny vinylhalogenidy. Tudíž, například, aby nakonec poskytly požadované Grignardovy sloučeniny, reagují vinylové halogenidy obvykle velice neuspokojivě. Při použitých reakčních podmínkách je často pozorována izomerace, jak je ukázána v schématu I.

Schéma I: Izomerace Grignardových sloučenin



Cis-halogenid (založený na halogenu a R_1') dává směs trans/cis izomerních Grignardových sloučenin, které pak při další reakci s elektrofilními sloučeninami (= El) dávají trans/cis směs požadovaných produktů. Radikály R_1' , R_2' a R_3' jsou v schématu I ukázány pouze schématicky.

Další nevýhodou dosud dostupných způsobů je, že nedovolují přípravu Grignardových sloučenin, které mají další funkční skupiny, například esterů, nitrilů nebo amidů, které by mohly reagovat s elektrofilní sloučeninou, jelikož takové skupiny by reagovaly při přípravě Grignardovy sloučeniny.

Podstata vynálezu

Úkolem předkládaného vynálezu je učinit dostupným způsob syntézy vinylových Grignardových sloučenin, který poskytuje stereoselektivní cestu k těmto sloučeninám se zachováním původního trans/cis geometrického uspořádání. Dalším úkolem je umožnit další stereospecifické reakce těchto sloučenin s elektrofilními sloučeninami. Dalším úkolem je poskytnout způsob, který v molekule snáší mnohé další funkční skupiny, aby se mohly připravit synteticky a farmakologicky zajímavé sloučeniny.

Původci zjistili, že tohoto úkolu je dosaženo způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce I



který zahrnuje stereoselektivní reakci sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninami obecného vzorce III



při teplotě nižší než +30 °C, aby se vytvořily sloučeniny obecného vzorce I,

kde substituenty a proměnné v obecných vzorcích I, II a III mají následující významy:

X = halogen, jako je Cl, nebo R^3 ,

R^1 = substituovaný nebo nesubstituovaný, rozvětvený nebo nerozvětvený C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, C_1 - C_4 alkylaryl, C_1 - C_4 alkylheteroaryl, aryl nebo heteroaryl,

R^2 = vodík, $-CH_2-R^4$,

R^3 = rozvětvený nebo nerozvětvený C_1 - C_{10} alkyl nebo C_3 - C_{10} cykloalkyl,

R^4 = vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný, rozvětvený nebo nerozvětvený $-OC_1$ - C_{10} alkyl, $-OC_3$ - C_{10} cykloalkyl, $-OC_1$ - C_4 alkylaryl, $-OC_1$ - C_4 alkylheteroaryl, $-OCNR^1R^5$, R^6 ,

R^5 = jako R^1 , ale nezávisle na nich,

R^6 = pevný nosič.

Ve sloučeninách obecného vzorce I a II, je R^1 substituovaný nebo nesubstituovaný, rozvětvený nebo nerozvětvený C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, C_1 - C_4 alkylaryl, C_1 - C_4 alkylheteroaryl, aryl, heteroaryl nebo R^5 .

Příklady alkylových radikálů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené, C_1 - C_{10} alkylové řetězce jako jsou methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-

-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl nebo n-decyl.

Příklady cykloalkylových radikálů v obecných vzorcích jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené C_3 - C_{10} cykloalkylové řetězce, které mají v kruhu nebo kruhovém systému od 3 do 7 uhlíkových atomů, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, 1-methylcyklopropyl, 1-ethylcyklopropyl, 1-propylcyklopropyl, 1-butylcyklopropyl, 1-pentylcyklopropyl, 1-methyl-1-butylcyklopropyl, 1,2-dimethylcyklopropyl, 1-methyl-2-ethylcyklopropyl, cyklooktyl, cyklononyl nebo cyklodecyl. Cykloalkylové radikály mohou také v kruhu obsahovat heteroatomy jako jsou S, N a O. Cykloalkylové radikály mohou obsahovat rozvětvené nebo nerozvětvené alkylové skupiny.

Příklady C_1 - C_4 alkylarylů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené C_1 - C_4 alkylfenylové nebo C_1 - C_4 alkylnaftylové radikály jako jsou methylfenyl, ethylfenyl, propylfenyl, 1-methylethylfenyl, butylfenyl, 1-methylpropylfenyl, 2-methylpropylfenyl, 1,1-dimethylethylfenyl, methylnaftyl, ethylnaftyl, propylnaftyl, 1-methylethylnaftyl, butylnaftyl, 1-methylpropylnaftyl, 2-methylpropylnaftyl nebo 1,1-dimethylethylnaftyl.

Příklady alkylheteroarylových radikálů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené C_1 - C_4

alkylheteroarylové radikály, které v kruhu nebo v kruhovém systému obsahují jeden nebo více atomů dusíku, síry a/nebo kyslíku.

Příklady arylových radikálů jsou substituované nebo nesubstituované aryly jako jsou fenyl, naftyl nebo aromatické kruhy nebo kruhové systémy, které mají v kruhovém systému od 6 do 18 uhlíkových atomů a také až do 24 dalších uhlíkových atomů, které mohou vytvářet další nearomatické kruhy nebo kruhové systémy, které mají v kruhu od 3 do 8 uhlíkových atomů. Přednost je dávana substituovanému fenylu nebo naftylu.

Příklady heteroarylových radikálů jsou jednoduché nebo kondenzované aromatické kruhové systémy, které mají jeden nebo více 3 až 7-členné heteroaromatické kruhy, které mohou obsahovat jeden nebo více heteroatomů, jako jsou N, O nebo S.

Možnými substituenty jsou na radikálech R^1 v podstatě všechny myslitelné substituenty, kromě ketonů nebo aldehydů, například jeden nebo více substituentů jako jsou halogen, například fluor, chlor nebo brom, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, hydroxyskupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina, alkoxyskupina, benzyloxyskupina, fenylová nebo benzylová skupina.

R^2 je v obecných vzorcích I a II vodík nebo $-\text{CH}_2-\text{R}^4$.

V obecném vzorci R^3MgX (III), R^3 je rozvětvený nebo nerozvětvený $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl nebo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkyl.

Příklady alkylových radikálů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylové řetězce, jako jsou methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-

-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl nebo n-decyl.

Příklady cykloalkylových radikálů v obecném vzorci III jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené C_3-C_{10} cykloalkylové řetězce, které mají v kruhu nebo systému kruhů od 3 do 7 uhlíkových atomů, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, 1-methylcyklopropyl, 1-ethylcyklopropyl, 1-propylcyklopropyl, 1-butylcyklopropyl, 1-pentylcyklopropyl, 1-methyl-1-butylcyklopropyl, 1,2-dimethylcyklopropyl, 1-methyl-2-ethylcyklopropyl, cyklooktyl, cyklononyl nebo cyklodecyl.

V podstatě, radikály uvedené pod R^3 mohou také nést substituenty, ale jelikož je komplikované tyto sloučeniny připravit a radikály R^3 nejsou v produktech syntetizovaných z Grignardových sloučenin přítomny, je citlivější z ekonomického hlediska používat nesubstituované sloučeniny, které jsou technicky dostupné a mohou být snadno syntetizovány.

R^4 je vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný, rozvětvený nebo nerozvětvený $-OC_1-C_{10}$ alkyl, $-OC_3-C_{10}$ cykloalkyl, $-OC_1-C_4$ alkylaryl, $-OC_1-C_4$ alkylheteroaryl, $OCN R^1 R^5$ nebo $R^6 = 4$ -hydroxybenzylpolystyren.

Příklady -O-alkylových radikálů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené -OC₁-C₁₀ alkylové řetězce. V těchto -O-alkylových radikálech, jsou C₁-C₁₀ alkylové řetězce, například: methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl nebo n-decyl.

Příklady -O-cykloalkylových radikálů v radikálech R⁴ jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené -OC₃-C₁₀ cykloalkylové řetězce, které mají v kruhu nebo systému kruhů od 3 do 7 uhlíkových atomů, kde C₃-C₁₀ cykloalkylové řetězce v těchto -OC₃-C₁₀ cykloalkylových řetězcích jsou například: cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, 1-methylcyklopropyl, 1-ethylcyklopropyl, 1-propylcyklopropyl, 1-butylcyklopropyl, 1-pentylcyklopropyl, 1-methyl-1-butylcyklopropyl, 1,2-dimethylcyklopropyl, 1-methyl-2-ethylcyklopropyl, cyklooktyl, cyklononyl nebo cyklodecyl. Cykloalkylové radikály mohou také v kruhu obsahovat heteroatomy jako jsou S, N a O. Cykloalkylové radikály mohou obsahovat rozvětvené nebo nerozvětvené alkylové skupiny.

Příklady -O-C₁-C₄-alkylarylů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené -O-C₁-C₄-alkylarylové radikály, ve kterých C₁-C₄ alkylarylové řetězce

jsou, například: C_1 - C_4 alkylfenylové nebo C_1 - C_4 alkylnaftylové radikály, jako jsou methylfenyl, ethylfenyl, propylfenyl, 1-methylethylfenyl, butylfenyl, 1-methylpropylfenyl, 2-methylpropylfenyl, 1,1-dimethylethylfenyl, methylnaftyl, ethylnaftyl, propylnaftyl, 1-methylethylnaftyl, butylnaftyl, 1-methylpropylnaftyl, 2-methylpropylnaftyl nebo 1,1-dimethylethylnaftyl.

Příklady -O-alkylheteroarylových radikálů jsou substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo nerozvětvené -OC₁-C₄ alkylheteroarylové radikály, které mají v kruhu nebo v systému kruhů jeden nebo více atomů dusíku, síry a/nebo kyslíku. Heteroaromatická část může obsahovat jednoduchý nebo kondensované aromatické kruhy nebo systém kruhů společně s jedním nebo více heteroaromatickými 3 až 7-člennými kruhy.

Všechny výše uvedené radikály mají substituent R^4 vázaný prostřednictvím kyslíku.

R^4 může také být polymer (= pevný nosič) R^6 (definici nosiče viz níže). Používaný polymer je výhodně 4-hydroxybenzylpolystyren.

OCNR¹R⁵ jsou karbamáty [doslovná citace], ve kterých R^1 a R^5 jsou nezávisle jeden na druhém, jak je definováno výše.

Možnými substituenty na uvedených radikálech R^4 jsou, v podstatě, všechny myslitelné substituenty kromě ketonů nebo aldehydů, například jeden nebo více substituentů jako jsou halogen, například fluor, chlor nebo brom, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, hydroxyskupina, alkylová skupina,

cykloalkylová skupina, arylová skupina, alkoxy skupina, benzyloxy skupina, fenylová nebo benzylová skupina.

Reakce ze způsobu z předkládaného vynálezu se výhodně provádí reagováním sloučenin obecného vzorce II, výhodně v inertním, aprotickém rozpouštědle, například etherech jako jsou tetrahydrofuran (=THF), diethylether, dioxan, dimethoxyethan nebo methyl-terc.butylether (=MTB), při teplotě nižší než 30 °C, výhodně od -100 °C do +30 °C, zvláště výhodně od -90 °C do +30 °C, nejvýhodněji od -80 °C do +25 °C, se sloučeninou obecného vzorce R^3MgX (III), aby se získala sloučenina obecného vzorce I. V případě sloučenin, ve kterých je radikál R^4 vázán prostřednictvím atomu kyslíku, je výhodné zvolit teplotu reakce nižší než -20 °C, výhodně od -100 °C do -20 °C, zvláště výhodně od -80 °C do -40 °C. V případě sloučenin, ve kterých je radikál R^4 vázán přes atom uhlíku, je výhodné zvolit teplotu reakce nižší než +30 °C, výhodně od -40 °C do +30 °C, zvláště výhodně od -20 °C do +30 °C, nejvýhodněji od 0 °C do +30 °C. V podstatě se pro přípravu Grignardových sloučenin mohou použít všechny sloučeniny obecného vzorce R^3MgX , známé osobě znalé oboru; přednost se dává použití diisopropylmagnesia nebo isopropylmagnesium-chloridu.

Za těchto mírných podmínek se objevuje výměna halogen-hořčík bez Grignardových sloučenin obecného vzorce I (viz výše), které se vytvářejí reakcí s dalšími funkčními skupinami přítomnými v molekule. Sloučeniny reagují s elektrofilními sloučeninami stereoselektivně, pouze žádoucím způsobem (viz příklady v tabulce I). Dosahují se poměry trans/cis větší než 85 : 15, výhodně 90 : 10, zvláště výhodně 98 : 2.

Reakční čas je od 1 hodiny do 18 hodin, v závislosti na použitém vinylhalogenidu.

Obzvláštní výhodou tohoto způsobu je, že polymerně vázané alkoholy (= $R^4 = R^6 =$ polymer, pevný nosič) také žádoucím způsobem prodělávají výměnu halogen-hořčík. Jako volné alkoholy, slouží tyto alkoholy jako výchozí sloučeniny pro syntézu sloučenin obecného vzorce II. Použití polymerně vázaných alkoholů dovoluje přípravu následujících sloučenin obecného vzorce Ia:



ve kterém, radikál R^2 je $-CH_2-R^4$, R^4 je R^6 a R^6 je pevný nosič.

Sloučeniny obecného vzorce Ia se mohou výhodně vázat na pevný nosič (= R^6), jak je známo ze syntézy peptidů v pevné fázi. Možné nosiče se mohou skládat z široké řady látek, pokud jsou slučitelné s použitým způsobem chemické syntézy. V těchto nosičích, velikost, rozložení velikostí a tvar nosičů se může lišit v širokém rozsahu, v závislosti na materiálu. Dává se přednost sférickým částicím, které mají výhodně homogenní rozložení velikostí.

Příklady upřednostňovaných pevných nosičů jsou funkcionalizované zesíťené polystyreny jako je 4-hydroxybenzylpolystyren.

Sloučenina může být k nosiči nebo polymernímu nosiči vázána pomocí reakcí známých osobě znalé oboru, které lze nalézt, například v přehledu od Balkenhohl a kol. (Agnew Chem., 108, 2436 (1996)) a v literatuře v něm citované. V

případě Wangovy pryskyřice, může být sloučenina vázána například přes ester. Po dokončení syntézy se sloučenina může od pryskyřice odštěpit za použití například kyseliny trifluoroctové.

Tento způsob umožňuje využití výhod syntézy v pevné fázi, totiž schopnost provést reakci automaticky a zpracovat reakční směs jednoduchým promytím a filtrací. Použití způsobu podle předkládaného vynálezu tak umožňuje, aby byly substance referenční knihovny snadno vyrobeny.

Tato reakce je tak velice vhodná pro výrobu substancí referenční knihovny podle zásad kombinační chemie nebo HSA (Agnew. Chem., 108, 2436 (1996)), při kterých se výměna halogen-hořčík nejprve uskuteční na výchozím materiálu vázaném k polymeru a produkt se potom nechá zreagovat s mnoha elektrofilními sloučeninami (v nádobě pro výrobu směsí).

Po promytí a zfiltrování, se potom, za podmínek vhodných pro štěpení spojovací vazby, oddělí od polymeru cílové produkty.

Nové sloučeniny obecného vzorce I nebo Ia ($= R^4 = R^6 =$ pevný nosič, přednostně polymerní nosič) se mohou výhodně použít při chemické syntéze jako výchozí materiály nebo meziprodukty, které se mohou použít v široké řadě následných reakcí. Příklady jsou syntéza karotinoidů, vitaminů nebo aktivních sloučenin, například aktivních sloučenin pro farmaceutické prostředky nebo produkty ochrany sklizně.

Následující příklady vysvětlují tento vynález, aniž by vytvářely omezení tohoto způsobu:

Příklady použití vynálezu

A. Příprava trans-4-(4-karbethoxybenzyloxy)-2-fenyl-1-jodpropenu

Roztok 700 mg (1,66 mmol) trans-4-(4-karbethoxybenzyloxy)-2-fenyl-1-jodpropenu ve 4 ml THF se zchladí na -85 °C a přidá se 3,9 ml (3,32 mmol) roztoku diisopropylhořčíku v THF (0,85 M). Po 16 hodinách při -70 °C se přidá 0,48 ml (4,65 mmol) benzaldehydu. Po 3 hodinách se reakční směs hydrolyzuje a organická fáze se odpaří. Chromatografie surového produktu používající CH₂Cl₂/ether 95 : 5 4/1 poskytuje 528 mg (79 %) alkoholu.

Tabulka I ukazuje výsledky analogických reakcí s různými elektrofilními sloučeninami.

Výchozí sloučeniny (Grignardovy sloučeniny) se připraví během 7 až 28 hodin výměnou jod-hořčík. Teplota reakčního roztoku se udržuje v rozmezí od -78 °C do +25 °C. Při těchto teplotách se může dosáhnout dobrých konverzí.

Výtěžky uvedené v tabulce I vztaženy na chemicky čisté konečné produkty.

Tabulka I: Příprava Grignardových sloučenin a reakce s elektrofilními sloučeninami

Vinylhalogen	Elektrofilní sloučenina	Produkt	Výtěžek (%)
$C_6H_{12} \text{---} \text{CH=CH-I}$	TeCN	$C_6H_{12} \text{---} \text{CH=CH-CN}$	71

	PhCHO		60
	PhCHO		95
	PhsSPh		79
	PhsSPh		64
	PhCHO		79

Produkty uvedené v tabulce I se získaly v každém případě s poměrem trans/cis nebo cis/trans větším než 98 : 2.

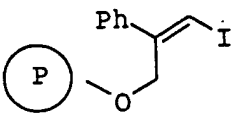
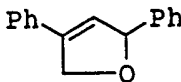
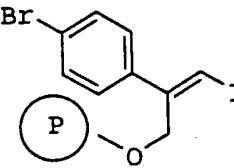
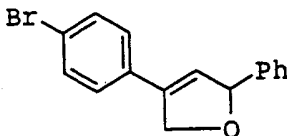
B. Příprava Grignardových sloučenin na polymerním nosiči a reakce s elektrofilními sloučeninami.

150 mg Wangovy pryskyřice funkcionalizované cis-jodallyletherem se smísí s 2 ml THF a ochladí na -40°C . Po kapkách se přikape 1,25 ml (0,9 mmol) 0,72M roztoku isopropylmagnesiumbromidu v THF a po 4 hodinách se přidá 0,2 ml (1,88 mmol) benzaldehydu. Po inkubaci po dobu jedné hodiny se směs filtruje, zbytek se promyje pomocí THF a MeOH a produkt se odštěpí od polymeru za použití 4 ml 95 % silné trifluoroctové kyseliny.

Filtrace a odpaření poskytují odpovídající produkty.

Látky uvedené v tabulce II se připraví analogicky. Výtěžek volného produktu je obecně 90 % nebo více (viz tabulka, sloupec 5).

Tabulka II: Příprava Grignardových sloučenin a reakce s elektrofilními sloučeninami na pevném nosiči

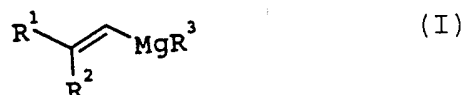
Vinylhalogenid	Elektrofilní sloučenina	Produkt*	Výtěžek (%)
	PhCHO		95
	PhCHO		97

* Po odštěpení kyselinou od polymeru se objevuje spontánní cyklizace na dihydrofuran

Zkratky pro elektrofilní sloučeniny v tabulkách I a II mají následující významy: PhCHO = benzaldehyd, TsCN = tosylkyanid a PhSPh = difenyldisulfid.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



v y z n a č u j í c í s e t í m, že stereoselektivně reagují sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninami obecného vzorce III



při teplotách nižších než +30 °C za vzniku sloučenin obecného vzorce I,

kde substituenty a proměnné v obecných vzorcích I, II a III mají následující významy:

X = halogen jako jsou Cl nebo R³,

R¹ = substituovaný nebo nesubstituovaný, rozvětvený nebo nerozvětvený C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₁-C₄ alkylaryl, C₁-C₄ alkylheteroaryl, aryl nebo heteroaryl,

R² = vodík, -CH₂-R⁴,

R³ = rozvětvený nebo nerozvětvený C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl,

R^4 = vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný, rozvětvený nebo nerozvětvený $-OC_1-C_{10}$ alkyl, $-OC_3-C_{10}$ cykloalkyl, $-OC_1-C_4$ alkylaryl, $-OC_1-C_4$ alkylheteroaryl, $-OCNR^1R^5$, R^6 ,

R^5 = jako R^1 , ale nezávisle na nich,

R^6 = pevný nosič.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se provádí v inertním aprotickém rozpouštědle.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se provádí při teplotách od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce vytvářející sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou nárokovány v nároku 1, je dokončena v průběhu 18 hodin.

5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se provádí na pevném nosiči (= R^6).

6. Sloučenina obecného vzorce Ia



ve kterém proměnné a substituenty mají význam uvedený v nároku 1 a R^2 je $-\text{CH}_2-R^4$, R^4 je R^6 a R^6 je pevný nosič.

7. Použití způsobu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 k přípravě substancí referenční knihovny.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce Ia podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro chemické syntézy.

9. Použití podle nároku 8, pro syntézy karotinoidů, vitaminů nebo aktivních sloučenin.

•
•
•

•
•
•