

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

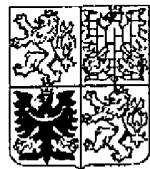
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4041-90

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 17. 08. 90

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 22.08.89, 01.11.89

(31) Číslo prioritní přihlášky: 89/215736, 89/285633

(33) Země priority: JP, JP

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14. 10. 98
(Věstník č. 10/98)

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 1/32
C 07 C 11/21
C 07 C 21/215
C 07 C 45/65
C 07 C 49/203
C 07 C 69/145
C 07 C 69/587
C 07 C 67/297
C 07 C 67/317
C 07 D 311/72

(71) Přihlášovatel:

EISAI CO., LTD., Tokyo, JP;

(72) Původce:

Hamamura Kichisaburo, Kashiwa-shi, JP;

Ohnuki Yutaka, Kounan-shi, JP;

Narabe Yukio, Kashima-gun, JP;

Hisatake Yoshihiko, Kashima-gun, JP;

Banba Takashi, Katasouma-gun, JP;

Kijima Shizumasa, Kashiwa-shi, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS Praha, Jívanská 1/1273,

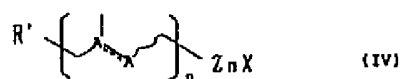
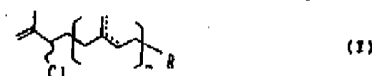
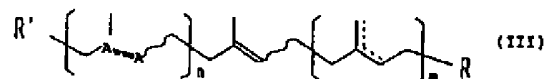
Praha 4, 14021;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby terpenů

(57) Anotace:

Terpeny mají obecný vzorec III, v němž R a R' mají významy definované v nároku 1, m je 0 až 3, n je 1 až 3 a vazba /a/ je vazba C-C nebo C=C. Při postupu se allylchlorid obecného vzorce I, v němž R a m mají shora uvedené významy, uvede v reakci s Grignarovým činidlem obecného vzorce II, v němž R, n a vazba /a/ mají shora uvedené významy, při čemž se uvedená reakce provádí v přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a sloučeniny mědi, nebo v přítomnosti organického zinečnatého halogenidu obecného vzorce IV, v němž všechny symboly mají shora uvedené významy a X značí brom nebo chlor, a sloučeniny mědi, s tou podmínkou, že když vazba /a/ je C-C, R je vodík, a když vazba /a/ je C=C, je X chlor.



CZ 4041-90 A3

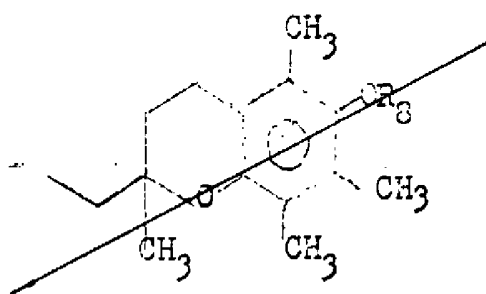
Způsob výroby terpenů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby terpenů, jež jsou průmyslově použitelné například při výrobě léčiv, vitaminů a přísad do potravin.

Dosavadní stav techniky

Byly provedeny četné studie a pokusy o ekonomickou přípravu terpenů, zejména takových, jež by byly použitelné jako meziprodukty nebo prekursory při přípravě vitaminu nebo parfému a měly vysokou čistotu. Bezpečnou přípravu vysoce čistého produktu však není možno zajistit známými postupy.



~~kde R_n představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny, n má hodnotu 0 až 3 a n znamená 1 až 3,/, jsou použitelné jako meziprodukty nebo prekurzory při přípravě vitamínu nebo parfému, je u nich vyžadována vysoká čistota. Bezpečnou přípravu vysoce čistého produktu však není možno zajistit známými postupy/~~

Například US patenty č. 4168271 a 4292459 popisují kopulační reakci allylchloridu s Grignardovým činidlem. Ačkoliv se tato reakce provádí za přítomnosti katalyzátoru vybraného ze značného počtu anorganických solí a komplexních solí mědi, železa, niklu a kobaltu, konverze allylchloridu je 60 až 70 %.

Pro doložení je možno uvést reakci 3,7-dimethyloktylmagnesiumchloridu se 3-chlormyrcen-(3-chlor-6-methylen-2-methyl-1,7-oktadienem) za přítomnosti měďného katalyzátoru, kterou se získá 3-methylen-7,11,15-trimethyl-1,6-hexadekadien (γ -adukt) ve výtěžku 68 % a produkt obsahující 7 až 8 % isomerního vedlejšího produktu (α -adukt) (viz srovnávací příklad 1 uvedený dále).

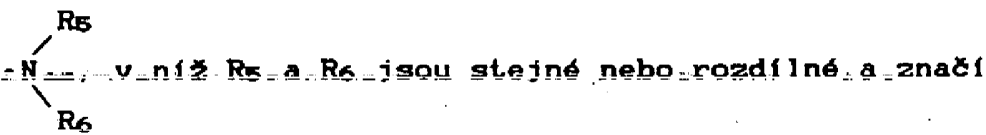
(γ = gamma)

Dále francouzský patent č. 8414426 a japonské zveřejněné patentové přihlášky č. 112069/1986 a 118332/1986 popisují křížovou kopulační reakci hořčičkové sloučeniny 1,7-dichlor-3,7-dimethyl-3-oktenu se 3-chlormyrcenem za přítomnosti měďného katalyzátoru za vzniku 15-chlor-3-methylen-7,11,15-trimethylhexadeka-1,6,10-trienu (γ -adukt) při konverzi 3-chlormyrcenu 69 % a produktu, který obsahuje 6 až 8 % α -aduktu. Jestliže se α -tokoferol (konečný produkt) připravuje za použití produktů z těchto postupů jako meziproductů, zůstává výše uvedený poměr isomerů zachován za vzniku konečného produktu, který obsahuje 6 až 8 % isomerního vedlejšího produktu, který je odvozen od α -aduktu.

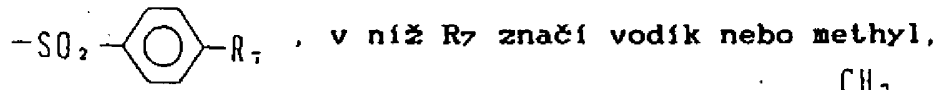
~~Jak je výše popsáno, poskytují postupy známé isomerní vedlejší produkt spolu s požadovanou sloučeninou, takže je žádoucí vyvinout způsob přípravy meziproductu nebo prekurzoru vysoké čistoty.~~

Podstata vynálezu

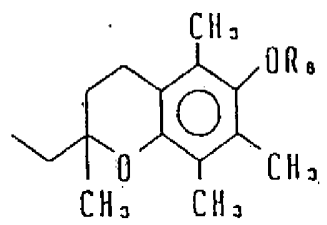
~~Pro řešení uvedeného problému zaměřili vynálezci dlouhodobá studia na nalezení průmyslového způsobu přípravy terpenů výše uvedeného obecného vzorce III, které slouží jako důležité meziproducty pro přípravu léčiv, parfémů a podobně a bylo zjištěno, že terpeny vysoké čistoty mohou být připraveny způsobem, kde se vznik isomerního vedlejšího produktu (α -produktu) inhibuje zvýšením regionální selektivity křížové kopulační reakce, čímž se získá pouze požadovaná sloučenina (γ -adukt), tj. způsobem, který zahrnuje reakci Grignardova činidla s bezvodým chloridem zinečnatým za vzniku alkylyzinečnatého halogenidu a regionálně selektivní kří-~~



jednotlivě vodík, methyl, ethyl nebo isopropyl.



nebo skupinu obecného vzorce



, v níž

R_6 značí vodík, acetyl nebo skupinu chránící hydroxylovou skupinu,

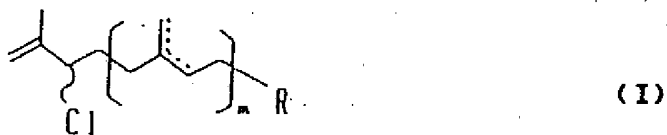
- R' je vodík nebo přímý či rozvětvený alkyl, alkoxyalkyl, aralkyl, cyklický alkyl nebo halogenovaný alkyl, přičemž všechny skupiny obsahují 5 až 10 atomů uhlíku,

- m je 0 až 3,

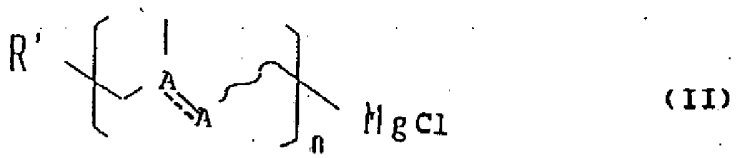
- n je 1 až 3 a

- vazba $A \text{---} A$ je vazba C-C nebo C=C.

Podstata tohoto způsobu je v tom, že se allylchlorid obecného vzorce I



v němž R a m mají shora uvedené významy, uvede v reakci s Grignardovým činidlem obecného vzorce II



v němž R' , n a vazba $A \text{---} A$ mají shora uvedené významy, při čemž se uvedená reakce provádí v přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a sloučeniny mědi, nebo v přítomnosti organického zinečnatého halogenidu obecného vzorce IV

CuI, CuBr, CuCl, CuCl₂, Cu(CH₃COCH₂COO)₂, CuI.P(C₂H₅)₃,
=CuI.P(C₆H₅)₃, CuBr.(CH₃)₂S a Li₂CuCl₄.

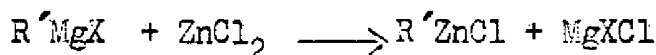
V uváděných vzorcích znamená vazba --- jednoduchou nebo dvojnou vazbu a vazba v podobě vlnovky ~ značí cis nebo trans vazbu.

Podle předloženého vynálezu je zvláště výhodné, že se při přípravě sloučenin uvedeného vzorce III reakcí allylchloridu vzorce I s Grignardovým činidlem vzorce II může toto činidlo předem připravit reakcí bezvodého chloridu zinečnatého za vzniku reaktivního alkylzinečnatého halogenidu vzorce IV, v němž X a n mají shora uvedené významy,

~~Kde X a n mají výše definovaný význam,~~

s následující reakcí aktivního alkylzinečnatého halogenidu s allylchloridem za přítomnosti sloučeniny mědi.

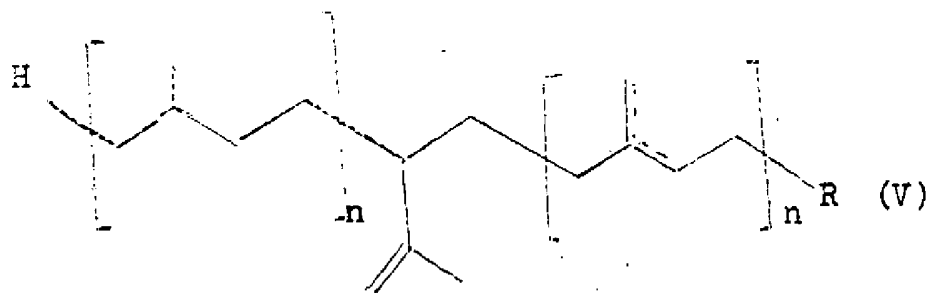
Reakce allylchloridu s Grignardovým činidlem je uvedena v US patentu č. 4168271 a 4292459 a francouzském patentu č. 8414426. Zesíťovací reakce allylchloridu s Grignardovým činidlem neočekávaně poskytuje isomerní vedlejší produkt, tj. α -adukt. V důsledku tohoto problému^{se} autoři předloženého vynálezu ~~se~~ zabývali řešením, ^{jak} získat činidlo aktivnější než je činidlo Grignardovo, a zjistili, že halogenid alkylzinečnatý je z hlediska reaktivity vynikající. Předložený vynález je založen na uvedeném zjištění za použití známé reakce



(viz Basic Organometallic Chemistry, Walter de Gruyten, str. 70, 1985).

Podle předloženého vynálezu se Grignardovo činidlo obecného vzorce II ~~se~~ nejdříve připraví reakcí s bezvodým chloridem zinečnatým v etherovém rozpouštědle za teploty od -70 do 120 °C, za vzniku aktivního halogenidu alkylzinečnatého, který ~~je~~ regioselektivně zesíťován s allylchloridem obecného vzorce I za přítomnosti sloučeniny mědi.

Jestliže se připraví sloučenina obecného vzorce III podle předloženého vynálezu, obsahuje získaný produkt pouze nejvýše 0,6 % isomerního vedlejšího produktu, tj. α -aduktu obecného vzorce V



kde R, m a n mají výše definovaný význam. Konverze allylchloridu na γ -adukt, který je sloučeninou podle předloženého vynálezu, je 95% nebo vyšší, a obsah zbylého nezreagovaného allylchloridu je 5 % nebo nižší. Výtěžek izolace je 60 % až 95 %.

Sloučeninou mědi používanou podle předloženého vynálezu může být anorganická nebo organická sůl mědi nebo komplexní sůl mědi, vybraná ze souboru, který tvoří CuI, CuBr, CuI.P(C₂H₅)₃, CuI.P(C₆H₅)₃, CuBr.(CH₃)₂S, CuCl, CuCl₂, Cu(CH₃COCH₂COO)₂ a Li₂CuCl₄. Zvláště výhodné jsou CuI.P(C₆H₅)₃ a CuBr.(CH₃)₂S.

Množství použité sloučeniny mědi je výhodně 10⁻⁵ až 10⁻¹, zvláště výhodně 0,001 až 0,05 ^{molu} gramatem na reakční ekvivalent.

Příklady allylchloridu obecného vzorce I zahrnují následující skupiny sloučenin:

1) skupinu sloučenin představovaných obecným vzorcem I, kde

m je 0 až 1 a R je

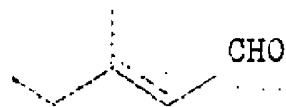


, které jsou odvozeny od

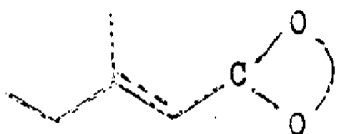
myrcenu, ocimenu, citronellenu a β -farnesenu,

2) skupinu sloučenin představovaných obecným vzorcem I, kde

m je 0 až 1 a R znamená skupinu vzorce



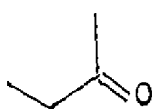
nebo



které jsou odvozeny od citralu, citronellalu, farnesalu, a jejich deriváty, mající chráněnou aldehydovou skupinu,

3) skupinu sloučenin představovaných obecným vzorcem I, kde m

je 0 až 1 a R znamená skupinu představovanou vzorcem



nebo



, které jsou odvozeny od

methylheptenonu, geranylacetonu, nerylacetonu a jejich derivátů, které mají chráněnou ketoskupinu,

4) skupinu sloučenin obecného vzorce I, kde m je 1 až 2 a R

je OH skupina nebo skupina obecného vzorce OR_1 , kde R_1 je

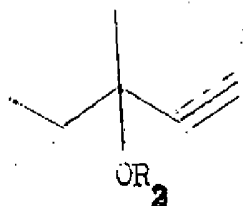
Ac skupina, COC_2H_5 skupina nebo benzylová, methoxymethyl -

vá nebo tetrahydrofurfurylová skupina, které jsou odvozeny

od geraniolu, nerolu, farnesolu a jejich acetátů a etherů,

5) skupinu sloučenin představovaných obecným vzorcem I, kde

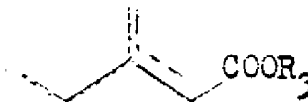
m je 0 až 1 a R představuje skupinu obecného vzorce



, kde R_2 znamená atom vodíku nebo skupinu

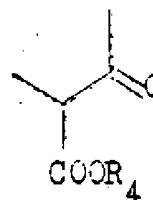
Ac, které jsou odvozeny od nerolu, dehydronerolu, nerolidolu, dehydronerolidolu a jejich acetátů,

- 6) skupinu sloučenin obecného vzorce I, kde m je 0 až 1 a R představuje skupinu obecného vzorce



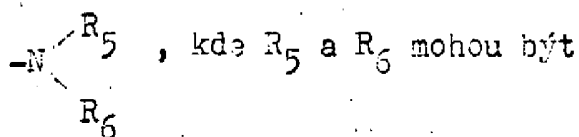
kde R_3 představuje atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu, které jsou odvozeny od geraniové kyseliny, γ -geraniové kyseliny, farnesiové kyselina a jejich esterů,

- 7) skupinu sloučenin obecného vzorce I, kde m je 0 až 1 a R představuje skupinu obecného vzorce



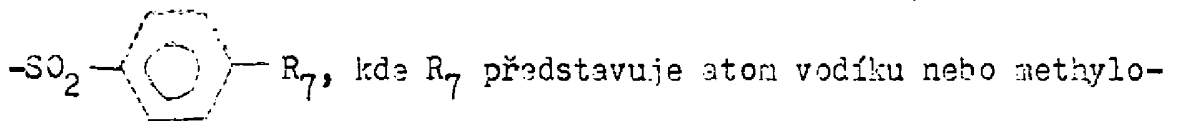
R_4 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu, které jsou odvozeny od derivátů ketokarboxylových kyselin připravených kopulací prenylchloridu, geranylchloridu nebo nerylchloridu s acetoctovým esterem,

- 8) skupinu sloučenin obecného vzorce I, kde m je 0 až 2 a R představuje skupinu



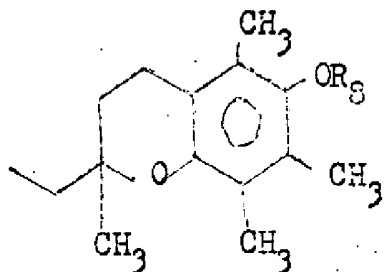
stejně nebo rozdílné a každý znamená atom vodíku nebo methylovou, ethylovou nebo isopropylovou skupinu, které jsou odvozeny od prenylaminu, geranylaminu, nerylaminu, farnesylaminu a jejich dialkylaminových derivátů,

- 9) skupinu sloučenin obecného vzorce I, kde m je 0 až 2 a R představuje skupinu obecného vzorce



vou skupinu, které jsou odvozeny od prenylsulfonových derivátů, geranylsulfonových derivátů, nerylsulfonových derivátů a farne-
sylsulfonových derivátů a

10) skupinu sloučenin představovaných obecným vzorcem I, kde
m je 0 a R představuje skupinu obecného vzorce

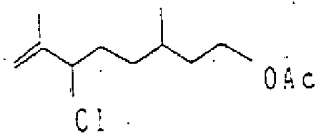
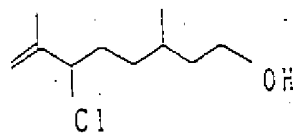
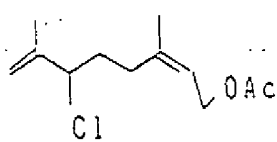
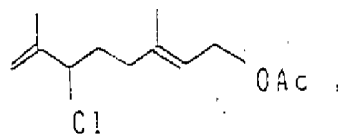
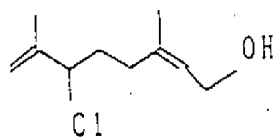
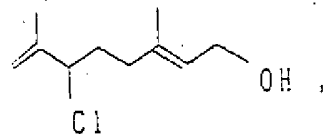
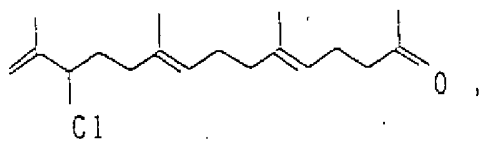
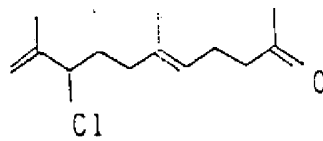
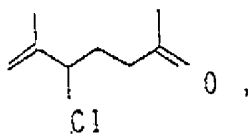
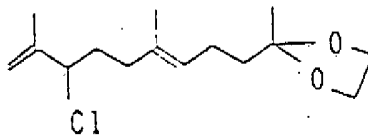
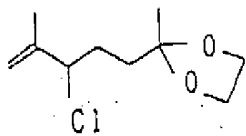
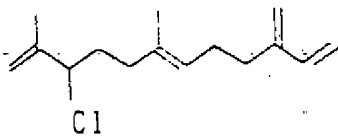
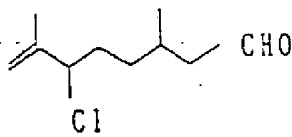
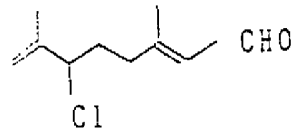
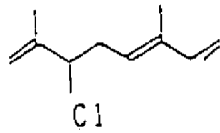
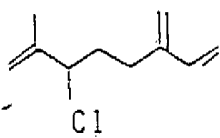


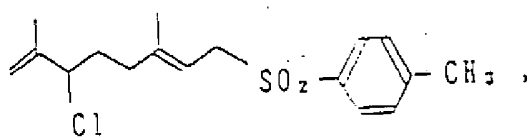
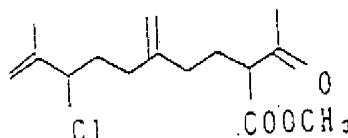
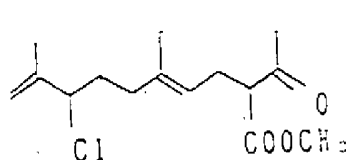
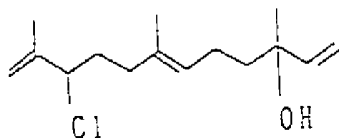
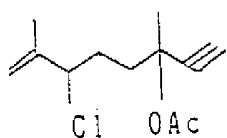
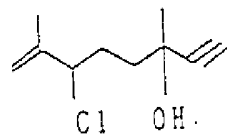
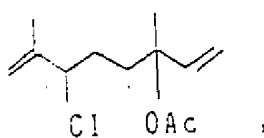
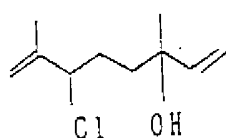
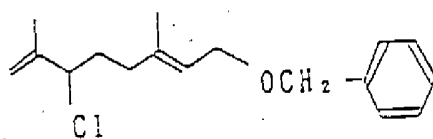
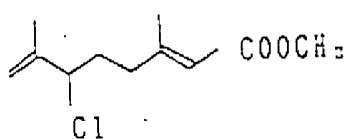
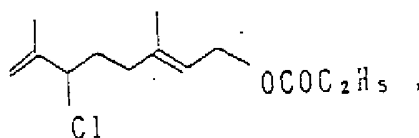
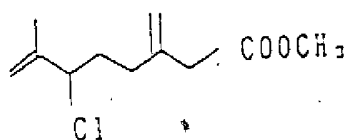
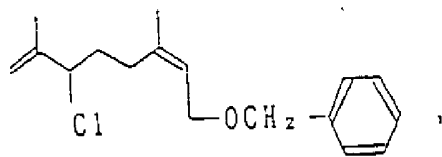
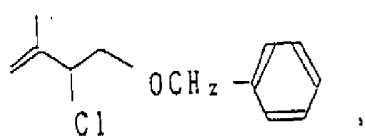
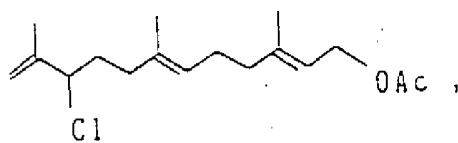
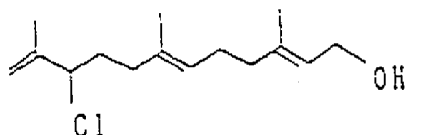
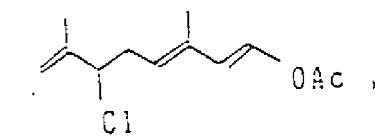
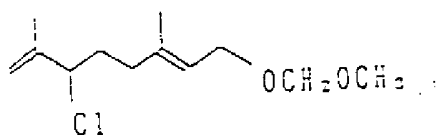
kde R_3 představuje atom vodíku nebo chránící skupinu hydro-
xylové skupiny, které jsou odvozeny od 2,5,7,8-tetramethyl-
2-(4'-methyl-3'-pentenyl)-6-chromanolu a jeho derivátů, mají-
cích chráněnou etherovou vazbu.

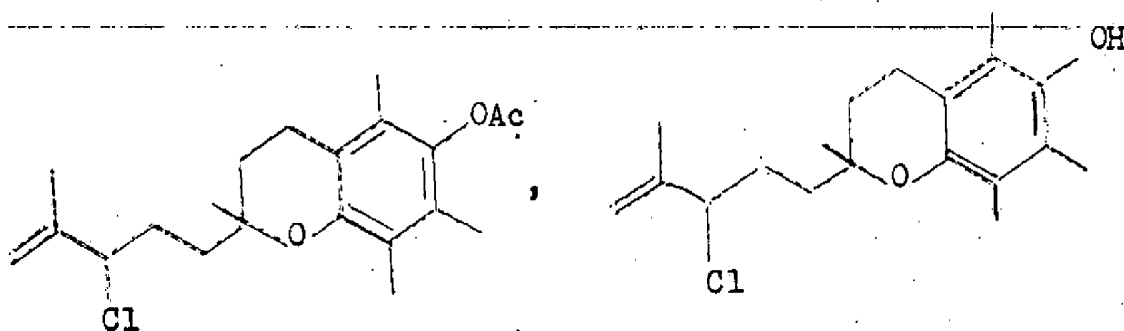
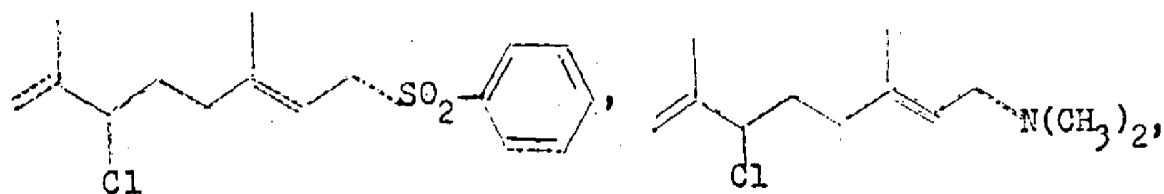
Příklady allylchloridů zahrnují následující strukturální
vzorce:

linkage.

Particular examples of the allylic chloride include those represented by the following structural formulas:







Rozpouštědlem použitým při reakci podle předloženého vynálezu může být ether, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran jako takové nebo ve směsi s nepolárním rozpouštědlem, jako je n-hexan, toluen nebo benzen.

Výše uvedené reakce sloučenin podle předloženého vynálezu budou nyní detailněji popsány.

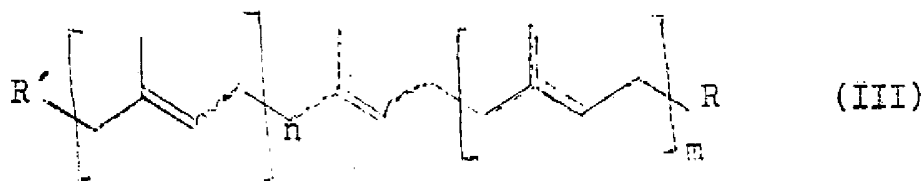
Předem připravené Grignardovo činidlo se převede do reaktoru naplněného inertním plynem, jako je dusík nebo argon. Do reaktoru se při teplotě -70 až 120 °C, výhodně -20 až 20 °C, zavede bezvodý chlorid zinečnatý za přítomnosti nebo nepřítomnosti etherového rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, ve kterém se provádí reakce. Vytvoří se tak alkylzinečnatý halogenid. Pak se postupně pro další reakci do reaktoru zavedou sloučenina mědi a roztok allylchloridu v inertním rozpouštědle. Po reakci se obsah z reaktoru vyjme a extrahuje se vhodným roze-

pouštědlem. Extrakt se čistí destilací nebo sloupcovou chromatografií pro izolaci čistého terpenu.

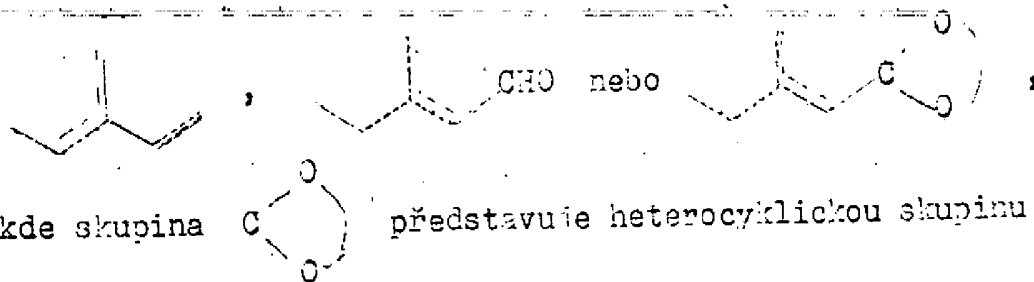
Podle předloženého vynálezu může být získán terpen vysoké čistoty v extrémně vysokém výtěžku. Dále je možné připravit různé vhodné sloučeniny ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě za použití terpenů připravených postupem podle předloženého vynálezu jako výchozí látky. Například, jestliže se vitamin E, který vykazuje různé účinky jako antioxidant a účinky zlepšení lipometabolismu, připraví za použití terpenu připraveného způsobem podle předloženého vynálezu jako výchozího materiálu, může být získán ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě. Výhodně, jak je popsáno v příkladu 24, vitaminu podobná sloučenina mající čistotu alespoň 98 % může být získána ve výtěžku alespoň 95 %. Naproti tomu Grignardův postup (popsaný v US patentu č. 4168271 a 4292459) poskytuje výtěžek 30 % a čistotu 92 %. Způsob podle předloženého vynálezu tak poskytuje konkrétní sloučeninu ve zvýšeném výtěžku při zvýšené čistotě, která je vysoce užitečná.

Provedení, kde A-A znamená C=C:

Předložený vynález poskytuje způsob přípravy nenasycených terpenů představovaných obecným vzorcem III

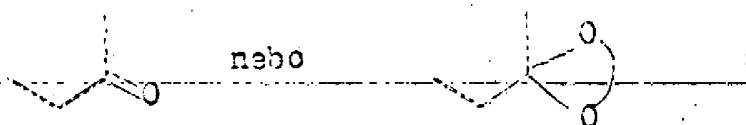


kde R představuje skupinu vzorce



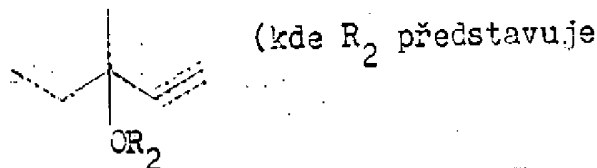
obsahující dva atomy kyslíku jako heteroatomy, skupinu

vzorci



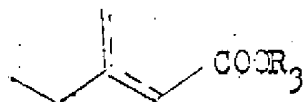
hydroxylovou skupinu, skupinu představovanou obecným vzorcem

$-OR_1$ (kde R_1 představuje acetylovou (Ac) skupinu, propionyl-
 furyl
 vou skupinu nebo benzyl, methoxymethyl nebo tetrahydrofuran),
 skupinu obecného vzorce



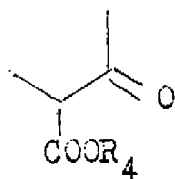
atom vodíku nebo skupinu Ac), skupinu představovanou obecným

vzorcem

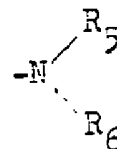


nebo methylovou nebo ethylovou skupinu), skupinu obecného vzor-

ce



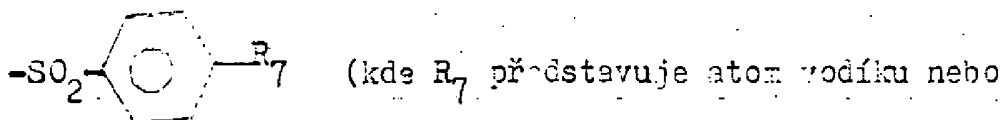
skupinu), skupinu představovanou obecným vzorcem



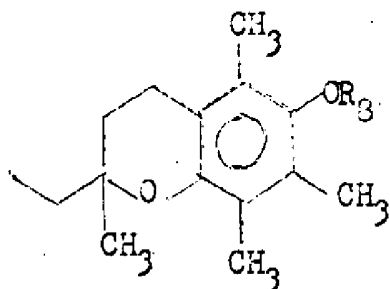
(kde R_5 a R_6 mohou být stejné nebo rozdílné a každý představuje

atom vodíku nebo methylovou, ethylovou nebo isopropylovou sku-

pinu), skupinu představovanou obecným vzorcem

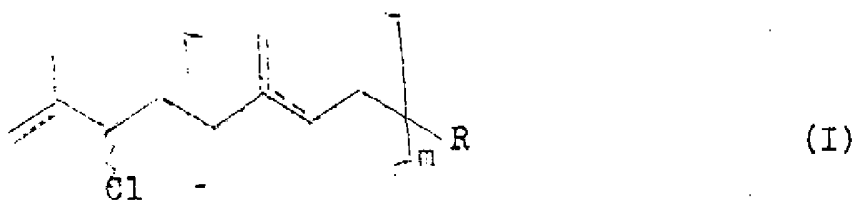


methylovou skupinou), nebo skupinu představovanou obecným vzor-
cem

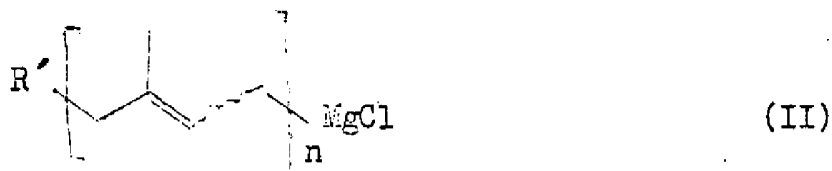


(kde R₃ představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu hydro-
xylové skupiny), R' představuje atom vodíku nebo přímou nebo
rozvětvenou alkylovou, alkoxyalkylovou, aralkylovou, cyklickou
alkylovou nebo halogenem substituovanou alkylovou skupinu
výhodně mající 5 až 10 atomů uhlíku; m představuje 0 až 3
a n 1 až 3,

který se vyznačuje reakcí allylchloridu obecného vzorce I



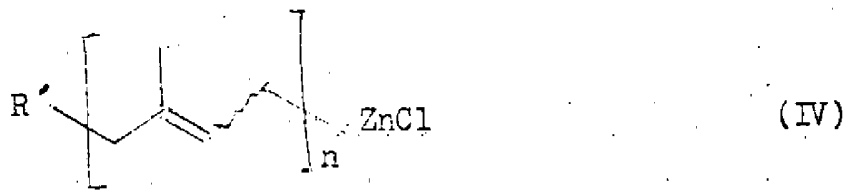
kde R a m mají výše definovaný význam,
s Grignardovým činidlem obecného vzorce II



kde R' a n mají výše uvedený význam,
uvedená reakce je charakterizována tím, že se provádí za přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a sloučeniny mědi.

V každém vzorci tohoto popisu, znamená symbol \equiv ^{duchou} jednotlivou nebo dvojnou vazbu, symbol \equiv představuje dvojnou nebo trojnou vazbu a symbol \sim představuje cis nebo trans vazbu.

Podle předloženého vynálezu je zvláště výhodné při přípravě sloučenin výše uvedeného obecného vzorce III reakcí allylchloridu obecného vzorce I s Grignardovým činidlem obecného vzorce II, že se Grignardovo činidlo představované obecným vzorcem II předem nechá reagovat s bezvodým chloridem zinečnatým za vzniku allylzinečnatého chloridu obecného vzorce IV



kde R' a n mají výše definovaný význam, s následující reakcí aktivního allylzinečnatého chloridu s allylchloridem za přítomnosti sloučeniny mědi.

Reakce allylchloridu s Grignardovým činidlem je popsána v US patentu č. 4168271 a 4292459 a francouzském patentu č. 3414426. Spojovací reakce allylchloridu s Grignardovým činidlem poskytuje nežádoucí isomerní vedlejší produkt, tj. c-
adukt. Vzhledem k tomuto problému se vynálezci předloženého vynálezu zabývali získáním činidla aktivnějšího než Grignar-

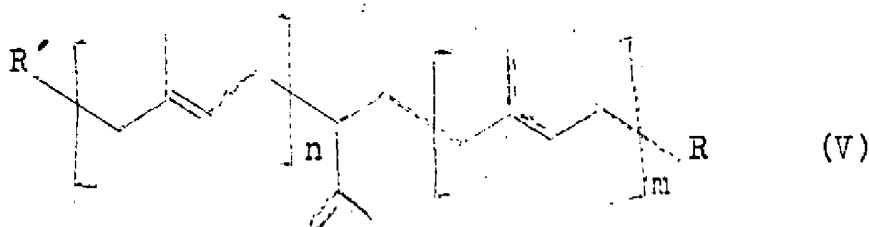
čovo činidlo a bylo zjištěno, že allylzinečnatý chlorid je vynikající pro svoji reaktivitu. Předložený vynález byl uskutečněn na základě tohoto zjištění za využití známé reakce:



(viz Basic Organometallic Chemistry, Walter de Gruyter, str.70, 1935).

Podle předloženého vynálezu, reaguje Grignardovo činidlo představované obecným vzorcem II nejdříve s bezvodým chloridem zinečnatým v etherovém rozpouštědle při teplotě -70 až 20^oC za vzniku aktivního chloridu allylzinečnatého, který je regio-selektivně spojen s allylchloridem obecného vzorce I za přítomnosti mědi.

Jestliže je sloučenina obecného vzorce III připravena podle předloženého vynálezu, získaný produkt obsahuje nejvýše jen 0,5 % isomerního vedlejšího produktu, tj. α -aduktu představovaného obecným vzorcem V



kde R, R', m a n mají výše definovaný význam.

Konverze allylchloridu na α -adukt, který je sloučeninou podle předloženého vynálezu, je 97 % nebo vyšší, a obsah zbylého nezreagovaného allylchloridu je 3 % nebo nižší. Výtěžek izolace je 70 až 95 %.

Příklady sloučenin výše uvedeného obecného vzorce II použitých v předloženém vynálezu zahrnují geranylmagnesiumchlorid, prenylmagnesiumchlorid, nerylmagnesiumchlorid, 6,7-dihydrogenmagnesiumchlorid, 7-chlor-3,7-dimethyl-okt-2(E)-enyl-1-magnesiumchlorid, farnesylmagnesiumchlorid, nerolidylmagnesiumchlorid, 6,7-dihydrofarnesylmagnesiumchlorid, 10,11-dihydrofarnesylmagnesiumchlorid a 6,7,10,11-tetrahydrofarnesylmagnesiumchlorid.

Výše uvedené serie reakcí sloučenin podle předloženého vynálezu budou nyní detailněji popsány.

Předem připravené Grignardovo činidlo se zavede do reaktoru naplněného inertním plynem jako je dusík nebo argon. Do reaktoru se zavádí bezvodý chlorid zinečnatý při teplotě -70 až 20 °C, výhodně -20 až 20 °C za nepřítomnosti nebo přítomnosti etherového rozpouštědla jako je tetrahydrofuran. Vzniká chlorid allylzinečnatý. Pak se pro další reakci zavedou do reaktoru sloučenina mědi a roztok allylchloridu v inertním rozpouštědle. Po ukončení reakce se obsah z reaktoru vyjme a extrahuje se vhodným rozpouštědlem. Extrakt se čistí destilací nebo sloupcovou chromatografií pro izolaci čistého nenasyceného terpenu.

Podle předloženého vynálezu může být získán nenasycený terpen vysoké čistoty ve výtěžku, který je výjimečně vysoký. Dále mohou být připraveny různé vhodné sloučeniny ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě, jestliže se použije nenasycený terpen připravený způsobem podle předloženého vynálezu jako výchozí materiál. Například, když se připraví vitamin E, který

vykazuje různé účinky, jako jsou antioxidační účinky a účinky zlepšující lipometabolismus, za použití nenasyceného terpenu připraveného způsobem podle předloženého vynálezu jako výchozí látky, může být získán ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě. Zejména, jak bude popsáno v příkladu 38, může být sloučenina podobná vitamínu E získána v čistotě nejméně 98 % ve výtěžku nejméně 95 %. Naopak Grignardův postup (popsaný v US patentech č. 4168271 a 4292459) poskytuje výtěžek 80 % a čistotu 92 %. Postupem podle předloženého vynálezu je tak možno připravit požadovanou sloučeninu vysoké čistoty a ve zvýšeném výtěžku, která má výhodné použití.

Použití sloučenin obecného vzorce I, katalyzátoru a rozpouštědla, uvedené v prvním provedení, je aplikováno stejně i v provedení druhém.

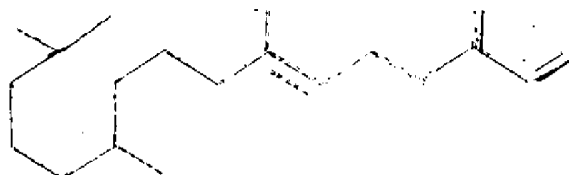
Předložený vynález bude nyní blíže popsán v následujících příkladech, které však vynález žádným způsobem nijak neomezují.

Příklady provedení:

Srovnávací příklad 1 poskytuje výsledky získané při přípravě 3-methylen-7,11,15-trimethyl-16-hexadekadienu, což je stejná sloučenina jako je připravena v příkladu 1 známým způsobem (popsaným v US patentech č. 4168271 a 4292459).

Příklad 1

Syntéza 3-methylen-7,11,15-trimethyl-1,6-hexadekadienu



33 g (0,15 mol) 3,7-dimethyloktylbromidu, 3,55 g kovového hořčíku a 400 ml tetrahydrofuranu se zavede do jednolitrové čtyřhrdlé baňky naplněné argonovým plynem, dále se přidá několik kapek ethylendibromidu jako iniciátoru reakce. Obsah se míchá pod refluxem po 2 hodiny. Přitom se rozpustí kovový hořčík za vzniku roztoku 3,7-dimethyloktylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu.

Roztok se postupně ochladí na 18 °C v proudu argonu, pak se přidá 20 g (0,15 mol) bezvodého chloridu hořečnatého. Získaná směs se intenzivně míchá jednu hodinu. Směs se postupně nechá ustát za vzniku roztoku 3,7-dimethyloktylzinečnatého chloridu.

K tomuto roztoku se přidá 1 g (0,0048 mol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ a získaná směs se míchá 30 minut. Kalný roztok postupně získává tmavě šedou barvu. K tomuto roztoku se během 30 minut přikape 200 ml roztoku 17 g (0,07 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyloktadienu-1,7, majícího čistotu 70 % v tetrahydrofuranu, pak se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Po ověření, že ~~xxxxx~~ výchozí materiál zmizel, za pomoci TLC a HPLC, se do reakční směsi přikape 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného.

Získaná reakční směs se dvakrát extrahuje vždy 500 ml n-hexanu a spojené extrakty se suší a zbaví rozpouštědla destilací za vzniku 36 g bezbarvé kapaliny.

Takto získaný surový produkt má poměr hlavní sloučeniny (7-adukt) k isomernímu vedlejším produktu (2-adukt) 99,5:0,5, stanoveno HPLC. Konverze je 97,5 %.

36 g výše uvedeného surového produktu se čistí sloupcovou chromatografií za použití 2,3 kg silikagelu (0,074 mm) a rozpouštědlového systému n-hexanu, za vzniku 14,4 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 74,4 %, čistota: 99,1 %).

Elementární analýza: $C_{20}H_{36}$ (M. hmotn. = 276,508)

vypočteno: 86,88 % C, 13,12 % H

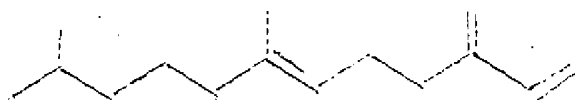
nalezeno: 86,98 % C, 13,03 % H.

NMR ($CDCl_3$, δ): 6,3 (d, d, 1H), 4,9 ~ 5,4 (m, 5H)

Hmot.: $M^+ = 276$

Příklad 2

Syntéza 3-methylen-7,11-dimethyl-1,6-dodekadienu



Opakuje se postup podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se použije 22,6 g (0,15 mol) 1-brom-3-methylbutanu, 3,55 g kovového hořčíku, 400 ml tetrahydrofuranu, několik kapek ethylendibromidu, 20 g (0,15 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 2 g (0,01 mol) $CuBr \cdot (CH_3)_2S$, 17 g (0,07 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyl-1,7-oktadienu o čistotě 70 %, 200 ml tetrahydrofuranu a 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Získá se tak 12,0 g uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek: 33,2 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (γ -adukt) k isomernímu vedlejšímu produktu (σ -adukt) 99,5:0,5 stanoveno HPLC. Konverze je 98 %.

Elementární analýza pro $C_{15}H_{26}$ (mol.hmotn. 206,376)

vypočteno: 87,39 % C, 12,70 % H

nalezeno: 87,41 % C, 12,60 % H

NMR ($CDCl_3, \delta$): 6,3 (d,d,1H), 4,9 - 5,4 (m, 5H)




Hmotn. M^+ = 206

Příklady 3 až 18

Byl opakován stejný postup jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že typ a molární poměr katalyzátoru, rozpouštědlo a reakční podmínky se měnily jak je uvedeno v tabulce 1.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

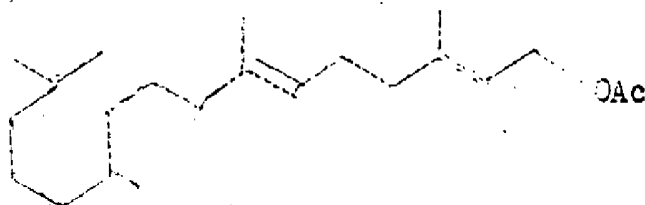
Př.č.	Zn slouč.	Allylchlorid	katalyz./ (mols)	rozpouštědlo	reakč. podmínky (°C/h)	konverze : (%)	Produkt (α/γ)
3			CuI/5	tetrahydrofuran (THF)	t.míst. /2	95	0.5/99.5
4			CuBr/5	"	t.míst. /1	95	0.6/99.4
5			CuCl/5	"	t.míst. /1	95	0.3/99.7
6			CuCl ₂ /5	"	t.míst. /1	95	0.5/99.5
7			Cu(CH ₃ CHCH ₂ COO) ₂ /5	"	t.míst. /2	95	0.6/99.4
8			CuI · (C ₆ H ₅) ₃ P/5	"	t.míst. /3	95	0.3/99.7
9			CuBr · (CH ₃) ₂ S/5	"	t.míst. /2	95	0.2/99.8
10			" /10	"	t.míst. /1	95	0.5/99.5
11			" /1	"	t.míst. /4	95	0.6/99.4
12			" /5	diethyl_ether	t.míst. /5	83	0.6/99.4
13			" /5	hexan -THF	t.míst. /1	95	0.4/99.6
14			" /5	toluen -THF	t.míst. /1	95	0.5/99.5
15			" /5	THF	0/2	95	0.2/99.8
16			Li ₂ CuCl ₄ /5	"	t.míst. /5	90	0.6/99.4
17			CuI · (C ₆ H ₅) ₃ P/5	"	t.míst. /2	95	0.3/99.7
18			CuBr · (CH ₃) ₂ S/5	"	t.míst. /1	95	0.5/99.5

* Konverze podle HPLC (95 = 95 to 100%)

1026

Příklad 19

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(E),6-dien-1-yl-acetátu



Tetrahydrofuranový roztok 3,7-dimethyloktylmagnesiumbromidu byl připraven ze 6,64 g (0,03 mol) 3,7-dimethyloktylbromidu, 0,73 g kovového hořčíku, 40 ml tetrahydrofuranu a 3 peciček ethylendibromidu jako iniciátoru reakce stejným způsobem jako v příkladu 1. K tomuto roztoku se přidá 4,08 g (0,03 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, směs se přitom udržuje na teplotě 10 °C. Získaná směs se míchá jedna hodinu, získá se kalný roztok 3,7-dimethylzinečnatého chloridu v tetrahydrofuranu.

0,2 g (0,001 mol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ se přidá k tomuto kalnému roztoku, míchá se pak dále 30 minut. K získané směsi se přidá během 30 minut při teplotě 20 °C 40 ml roztoku 4,4 g (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-2(E)-okten-1-yl-acetátu v tetrahydrofuranu, přidání se provede po kapkách. Pomocí TLC a HPLC se ověří, že výchozí látka obsahující chlor zmizela. Pro ukončení reakce se přidá 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného.

Reakční směs se nalije do 200 ml ledové vody a extrahuje se 100 ml n-hexanu. Extrakt se suší a zbaví rozpouštědla destilací, získá se 8,2 g bezbarvé kapaliny. Tato kapalina

se čistí sloupcovou chromatografií za použití 200 g silika-
gelu (0,074 mm), n-hexanu a benzenu za vzniku 4,4 g požado-
vané sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek: 65,5 %).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{40}O_2$ (^{M. hmotn.} $M_{\text{hmotn.}} = 336,54$)

vypočteno: 78,52 % C, 11,93 % H

nalezeno: 78,72 % C, 11,96 % H.

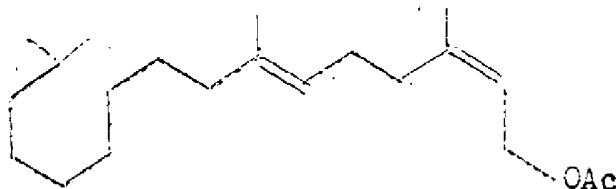
IR (cm^{-1}): 1740 (COCH_3)

NMR (CDCl_3 , δ): 5,4 (t, 1H), 5,2 (t, 1H), 4,6 (d, 2H), 2,05
(s, 3H),

hmotn.: $M^+ = 336$

Příklad 20

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(Z),6-dien-1-yl-
acetátu



Tetrahydrofuranový roztok 3,7-dimethyloktylmagneesium-
bromidu byl připraven ze 4,64 g (0,03 mol) 3,7-dimethylok-
tylbromidu, 0,73 g kovového hořčíku, 40 ml tetrahydrofuranu
a 3 pečiček ethylendibromidu stejným způsobem, jak je po-
psáno v příkladu 1. K tomuto roztoku se přidá 4,03 g (0,03
mol) bezvodého chloridu zinečnatého za vzniku roztoku 3,7-
dimethyloktylzinečnatého chloridu v tetrahydrofuranu. Dal-
ší stupeň se provádí s tímto roztokem, 0,2 g (0,001 mol)
 $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ a 4,4 g (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-
2(Z)-oktan-1-yl-acetátu stejným způsobem, jak je popsán v

příkladu 10, za vzniku 4,0 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 59,7 %).

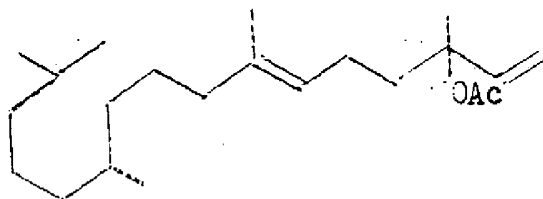
IR (cm^{-1}): 1740 (COOCH_3)

NMR (CDCl_3 , δ): 5,4 (t, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,6 (d, 2H),
2,0 (s, 3H).

Hmotn.: M^+ = 336

Příklad 21

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-1,6-dien-3-yl-acetátu



Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1, se připraví tetrahydrofuranový roztok 3,7-dimethyloktylmagnesiumbromidu ze 6,64 g (0,03 mol) 3,7-dimethyloktylbromidu, 0,73 g kovového hořčíku, 40 ml tetrahydrofuranu a 3 pecek ethylmagnesiumbromidu, a převede se na tetrahydrofuranový roztok 3,7-dimethyloktylzinečnatého chloridu přidávkou 4,08 g (0,03 mol) bezvodého chloridu zinečnatého. Následující stupeň se provádí s tímto roztokem, 0,2 g (0,001 mol) $\text{CuBr}(\text{CH}_3)_2\text{S}$ a 4,4 g (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-1-okten-3-yl-acetátu stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 20 za vzniku 4,1 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé látky (výtěžek: 61,2 %).

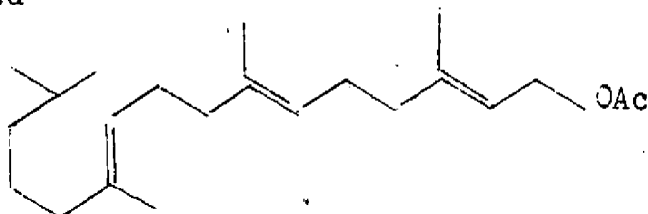
IR (cm^{-1}): 1740 (COOCH_3)

NMR (CCl₄, δ): 5,0 (d, d, 1H), 5,3 (s, 1H), 5,0 (m, 3H), 2,0 (s, 3H)

Hmotn.: M⁺ = 336

Příklad 22

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(E), 6(E),10-trien-1-yl-acetátu



Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1, se připraví tetrahydrofuranový roztok 3-methylbutylmagnesiumbromidu ze 4,53 g (0,03 mol) 1-brom-3-methylbutanu, 0,73 g kovového hořčíku, 40 ml tetrahydrofuranu a 3 pecek ethylen-dibromidu a převede se na tetrahydrofuranový roztok 3-methylbutylzinečnatého chloridu přidávkem 4,03 g (0,03 mol) bezvodého chloridu zinečnatého. Následující stupeň se provádí s tímto roztokem, 0,2 g (0,001 mol) CuBr.(CH₃)₂S a 6,0 g (0,02 mol) 10-chlor-11-methylen-3,7-dimethyl-2(E),6(E)-dodekadien-1-yl-acetátu stejným způsobem, jak je uvedeno v příkladu 20, za vzniku 3,8 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 56,3 %).

Elementární analýza pro C₂₂H₃₈O₂ (Hmotn. = 334,54)

vypočteno: 78,99 % C, 11,45 % H

nalezeno: 79,12 % C, 11,50 % H.

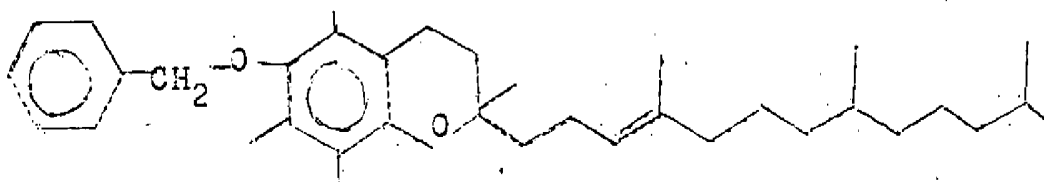
IR (cm⁻¹): 1740 (COOCH₃)

NMR (CDCl₃, δ): 5,4 (t, 1H), 5,2 (t, 2H), 4,5 (d, 2H), 2,05
(s, 3H)

Hmotn.: M⁺ = 334

Příklad 23

Syntéza 3',4'-dehydro- α -tokoferyl-benzyletheru

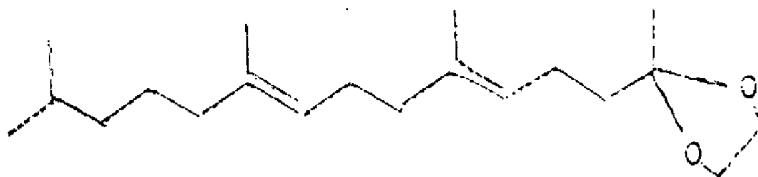


Grignardovo činidlo se připraví ze 3,63 g (0,016 mol) 3,7-dimethyloktylbromidu, 0,363 g (0,015 mol) kovového hořčíku, 40 ml tetrahydrofuranu a 3 pecek ethylendibromidu jako iniciátoru reakce. 2,09 g (0,015 mol) bezvodého chloridu zinečnatého se přidá k bezvodému roztoku 3,7-dimethyloktylmagnesiumbromidu, roztok se přitom udržuje na 20 °C. Získaná směs se při této teplotě míchá jednu hodinu za vzniku kalného tetrahydrofuranového roztoku 3,7-dimethyloktylzinečnatého chloridu. K tomuto roztoku se přidá 0,3 g (0,0007 mol) CuI.(C₆H₅)₃P a míchá se 5 minut. Do získané směsi se přikápe během 5 minut při 20 °C 20 ml roztoku 1,0 g (0,0024 mol) 2,5,7,8-tetramethyl-2-(3'-chlor-4'-methylenpentyl)-6-yl-benzyletheru o čistotě 98 % v tetrahydrofuranu. Po ukončení přikapávání se získaná směs míchá při uvedené teplotě 2 hodiny a pomocí TLC a HPLC se ověří, že vymizel chlor-obsahující výchozí materiál. Poměr α -aduktu k β -aduktu (α : β)

90:2 (konverze 95 %).

Příklad 24

Syntéza 2-(4,8,12-trimethyldodeka-3,7-dienyl)-2,4-dimethyl-1,3-dioxolanu

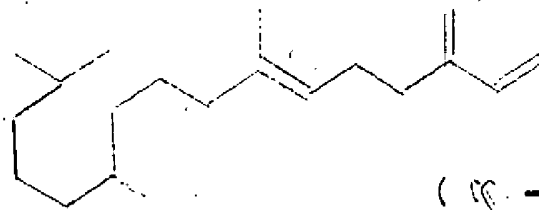


Stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, se připraví tetrahydrofuranový roztok 3-methylbutylmagnesiumbromidu ze 2,27 g (0,015 mol) 1-brom-3-methylbutanu, 0,36 g kovového hořčíku, 40 ml tetrahydrofuranu a 3 pecek ethylendibromidu a převede se na tetrahydrofuranový roztok chloridu 3-methylbutylzinečnatého přidáním 1,5 g (0,01 mol) bezvodého chloridu zinečnatého. Následující stupeň se provádí s tímto roztokem, 0,15 g (0,00075 mol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$, 1,43 g 2-(7-chlor-4,8-dimethyl-3,8-nonadienyl)-2,4-dimethyl-1,3-dioxolanu a 20 ml tetrahydrofuranu za vzniku 0,87 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 54 %).

Tato kapalina se deketalizuje běžným postupem a katalyticky se redukuje za vzniku fytonu, kde se zkouší obsah γ -sádku pomocí GLC. Obsah byl 0,5^{1%} nebo nižší.

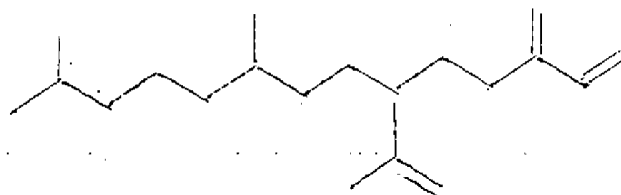
Srovnávací příklad 1

Syntéza 3-methylen-7,11,15-trimethyl-1,6-hexadekadienu



Tetrahydrofuranový roztok 3,7-dimethyloktylmagnesiumbromidu se připraví ze 6,54 g (0,03 mol) 3,7-dimethyloktylbromidu, 0,73 g kovového hořčíku, 50 ml tetrahydrofuranu a 3 pecek ethylendibromidu stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 1 a ochladí se na 5 °C, dále se přidá 0,6 g (0,003 mol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$. Získaná směs se míchá při této teplotě 30 minut. Během 30 minut se k výslednému roztoku přikape 50 ml roztoku 3,4 g (0,02 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyl-1,7-oktadienu o čistotě 70 % v tetrahydrofuranu. Po ukončení přikapávání se získaná směs při uvedené teplotě míchá po dobu jedné hodiny a pomocí TLC a HPLC se ověří zmizení výchozího materiálu obsahujícího chlor.

V tomto momentě je poměr požadované sloučeniny (β-adduktu) k isomernímu vedlejšímu produktu (α-adduktu) 91,6:8,4.

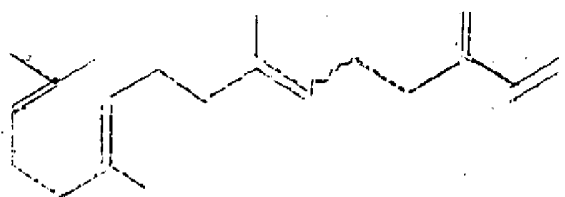


(isomerní vedlejší
produkt)
(α-addukt)

Srovnávací příklad 2 uvádí výsledky získané při přípravě 15-chlor-3-methylen-7,11,15-trimethylhexadeca²-1,6,10(E)-trienu, což je stejná sloučenina, jako sloučenina připravená v příkladu 47, známým postupem (popsaným ve francouzském patentu č. 8414426 a japonské zveřejněné patentové přihlášce č. 112069/1986 a 118332/1986).

Příklad 25

Syntéza 3-methylen-7,11,15-trimethyl-1,6,10(E),14(E)-hexadecatetraenu



2,92 g kovového hořčíku, 200 ml tetrahydrofuranu a pět pelet ethylendibromidu se umístí do jednolitrové čtyřhrdlé banky naplněné argonem. Obsah se míchá za chlazenírazilí směsí při -15°C , a do banky se během 3 hodin postupně přikape 100 ml tetrahydrofuranového roztoku obsahujícího 2985^{29 c} g (0,12 mol) geranylchloridu o čistotě 70 %. Po ukončení přikapávání se získaná směs míchá při této teplotě, až se kovový hořčík rozpustí. Získá se tak světle šedý tetrahydrofuranový roztok geranylmagnesiumchloridu.

10,9 g (0,08 mol) bezvodého chloridu zinečnatého se přidá k tomuto roztoku při -15°C v proudu argonu. Získaná směs se intenzívně 2 hodiny míchá. Směs postupně se zakaluje, až

se nakonec získá poloprůhledný homogenní tetrahydrofuranový roztok chloridu geranylzinečnatého.

K tomuto roztoku se přidá 1 g (4,3 mmol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ a získaná směs se míchá jednu hodinu. Poloprůhledný roztok postupně tmavne do tmavě šedé. K tomuto roztoku se postupně během 2 hodin přikápe 200 ml roztoku 19,5 g (0,08 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methylokta-1,7-dienu o čistotě 70 % v tetrahydrofuranu. Po skončení přikapávání se získaná směs míchá při -10 až -5 °C po dobu 5 hodin a nechá se zahřát na teplotu místnosti. Po ověření, že zmizela výchozí látka, pomocí TLC a HPLC, se k reakční směsi přikápe 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného pro ukončení reakce.

Získaná směs se dvakrát extrahuje vždy 500 ml n-hexanu a spojené extrakty se suší a rozpouštědlo se odstraní destilací. Získá se 39,3 g světležluté kapaliny. Konverze stanovená pomocí HPLC nebo GLC je 99 % nebo vyšší.

Výše získaná kapalina se zahřívá na 60 až 70 °C za sníženého tlaku (0,15 mm Hg) pro oddestilování 7,8 g nezreagované C_{10} sloučeniny.

Získaný světležlutý kapalná surový produkt (31,5 g) má poměr požadované sloučeniny (α -adukt) k isomernímu vedlejšímu produktu (β -adukt) 99,5:0,5, jak bylo stanoveno HPLC a GLC. Konverze byla 99 % nebo vyšší.

Surový produkt byl čištěn rychlou sloupcovou chromatografií za použití 1,0 kg (0,074 mm) silikagelu s jednotným rozpouštědlovým systémem, n-hexanem, získá se 20,8 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek: 95,4 %).

čistota 99,5 %).

Elementární analýza pro $C_{20}H_{32}$ (M hmotn. = 272,475)

vypočteno: 83,16 % C, 11,84 % H

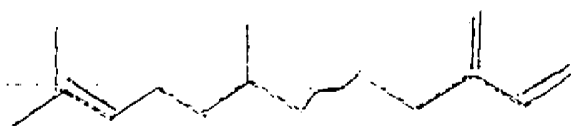
nalezeno: 83,20 % C, 11,80 % H.

NMR ($CDCl_3, \delta$): 6,38 (d, d, 1H), 5,0-5,3 (m, 7H), 2,25 (m, 4H), 2,0-2,15 (m, 8H)

Hmotn.: $M^+ = 272$

Příklad 26

Syntéza 3-methylen-7,11-dimethyl-1,6,10-dodekatrienu



Opakuje se postup popsáný v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použijí 1,46 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu, tři pelety ethylendibromidu, 7 g (0,06 mol) pranylchloridu o čistotě 90 %, 8,16 g (0,06 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuI, 14,6 g (0,06 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyl-okta-1,7-dienu o čistotě 70 %, 80 ml tetrahydrofuranu a 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného ve vodě. Získá se tak 11,2 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek: 91,4 %, čistota: 99,5 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (γ -aduktu) k isomernímu vedlejšímú produktu (α -aduktu) 99,7:0,3 podle HPLC. Konverze je 98,9 %.

Elementární analýza pro $C_{15}H_{24}$ (M hmotn. = 204,362)

vypočteno: 33,17 % C, 11,34 % H

nalezeno: 33,19 % C, 11,31 % H

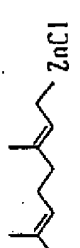
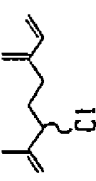

NMR (CDCl₃, δ): 6,35 (d,d, 1H), 5,0 - 5,3 (m, 6H)

Hmotn.: M⁺ = 204.

Příklady 27 až 33

Opakuje se postup popsáný v příkladech 25 nebo 26 s tím rozdílem, že se typ a molární poměr katalyzátoru, rozpouštědlo a reakční podmínky mění, jak je popsáno v tabulce 2. Výsledky jsou v tabulce 2 uvedeny.

Tabulka 2

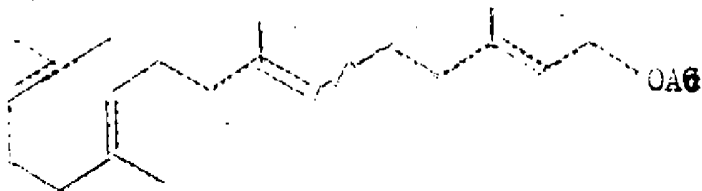
ř. č.	chlorid Zn	allylchlorid	katal. /mol	rozpuštědlo	reakč. podm.	konv. (%)	prod. (α/γ)
27			CuCl / 5	tetrahydrofuran	-15°C ~ 5 h	98	0.5/99.5
28	"	"	CuCl ₂ / 10	"	"	97	0.5/99.5
29	"	"	CuBr / 10	"	"	99	0.4/99.6
30	"	"	CuI · (C ₆ H ₅) ₃ P / 5	diethyl ether	-5°C ~ 0°C / 2 h	99.5	0.3/99.7
31	"	"	Cu(CH ₃ COCH ₂ COO) ₂ / 10	tetrahydrofuran	"	98	0.5/99.5
32		"	CuBr · (C ₆ H ₅) ₃ S / 10	diethyl ether	-15°C ~ 5 h	97	0.4/99.6
33	"	"	CuI · (C ₆ H ₅) ₃ P / 5	tetrahydrofuran	"	99	0.3/99.7

* Konverze stanovena pomocí HPLC vztaženo na allylchlorid jako výchozí materiál.

Poměr -aduktu/ -aduktu v produktu je stanoven na základě HPLC hodnot.

Příklad 34

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeky-2(E),6,10(E),14(E)-
tetraen-1-yl acetátu



Stejným postupem, jak je popsáno v příkladu 25, se použije 1,46 g kovového hořčíku, 200 ml tetrahydrofuranu, tři pecičky ethylendibromidu, 14,3 g (0,06 mol) geranylchloridu o čistotě 70 %, 5,4 g (0,04 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 1 g (4,8 mmol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$, 8,8 g (0,04 mol) 6-chlor-7-methylen-2(E)-okten-1-yl-acetátu, 30 ml tetrahydrofuranu a 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Získá se tak 10,9 g požadované sloučeniny ve formě bezoarvé kapaliny (výtěžek 82,0 %, čistota 97,9 %).

Kapalina má poměr požadované sloučeniny (γ -adukt) k isomernímu vedlejšimu produktu (δ -adukt) 99,8:0,2, jak bylo stanoveno HPLC. Konverze je 99 %.

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$ (hmotn. = 332,528)

vypočteno: 79,46 % C, 10,91 % H

nalezeno: 79,64 % C, 10,83 % H

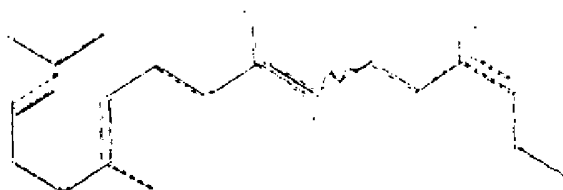
IR (cm^{-1}): 1740 (acetylová skupina)

NMR (CDCl_3 , δ): 5,4 (t, 1H), 5,2 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 2,05
(s, 3H)

Hmotn.: $M^+ = 332$.

Příklad 35

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(Z),5,10(E),14(E)-
tetraen-1-yl-acetátu



Použije se stejný způsob, jak je popsán v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu, tři pecičky ethylendibromidu, 7,4 g (0,03 mol) geranylchloridu, který má čistotu 70 %, 4,08 g (0,03 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuI, 4,4 g (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-2(Z)-okten-1-yl-acetátu, 80 ml tetrahydrofuranu a 100 ml vodného roztoku chloridu amonného. Získá se tak 6,1 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 91,7 %, čistota 98,38 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (α -adukt) k isomernímu vedlejšímu produktu (β -adukt) 99,5:0,5 stanovenou pomocí HPLC. Konverze je 98,6 %.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{35}O_2$ (M.hmotn. = 332,528)

vypočteno: 79,45 % C, 10,91 % H

nalezeno: 79,58 % C, 10,90 % H

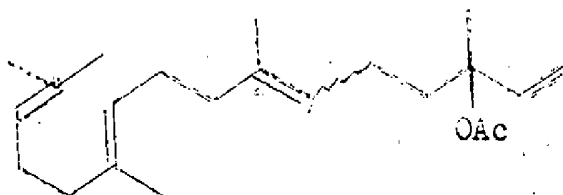
IR (cm^{-1}): 1740 (acetylová skupina)

NMR (CDCl₃, δ): 5,4 (t, 1H), 5,2 (m, 3H), 4,5 (d, 2H),
2,0 (s, 3H)

Mnota.: M⁺ = 332.

Příklad 36

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-1,6,10(E),14(E)-tetraen-
3-yl-acetátu



Opakuje se postup popsaný v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu, tři pecičky ethylendibromidu, 7,4 g (0,03 mol) geranylchloridu o čistotě 70 %, 4,98 g (0,03 mol) bezvodého chloriduzine du ~~ne~~čnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuI, 4,4 g (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-1-okten-3-yl-acetátu, 80 ml tetrahydrofuranu a 100 ml vodného roztoku chloridu amonného. Získá se tak 5,7 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 85,7 %, čistota 98,8 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (α-ádukt) k isomernímu vedlejšímu produktu (β-áduktu) 99,7:0,3 podle HPLC. Konverze je 98,0 %.

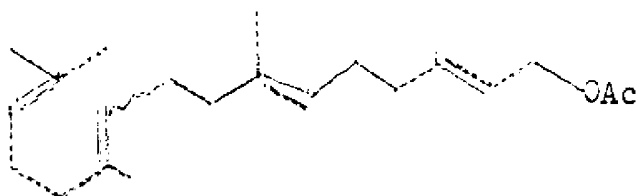
IR (cm⁻¹): 1740 (acetylová skupina)

NMR (CDCl₃, δ): 6,0 (d, d, 1H), 5,1-5,3 (m, 5H), 2,0 (s, 3H)

Mnota.: M⁺ = 332.

Příklad 37

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(E),5(E),10,14(E)-
tetraen-1-yl-acetátu



Opakuje se stejný postup jak je popsán v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu, 3,5 g (0,03 mol) prenylchloridu o čistotě 90 %, 4,08 g (0,03 mol) benzvodého chloridu zinečnatého, 0,5 g (2,4 mmol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$, 6,0 g (0,02 mol) 10-chlor-11-methylen-3,7-dimethyl-2(E),5(E)dekedien-1-yl-acetátu, 80 ml tetrahydrofuranu a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Získá se tak 4,8 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 72,2 %, čistota 98,4 %).

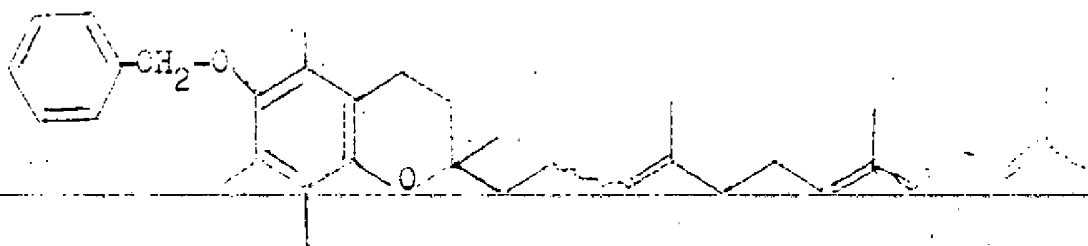
Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (γ -aduktu) k isomernímu vedlejšímu produktu (β -aduktu) 99,5:0,5 stanoveno pomocí HPLC. Konverze je 80,2 %.

IR (cm^{-1}): 1740 (acetylová skupina)

^1H R (CDCl_3 , δ): 5,4 (t, 1H), 5,2 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 2,0 (s, 3H)

Množn.: $\text{M}^+ = 332$.

Příklad 30

Syntéza α -tokotrienylbenzyletheru

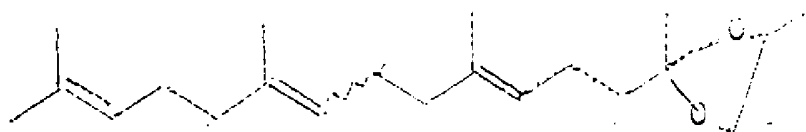
Opakuje se stejný postup jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu, tři ^{pečičky} ethylendibromidu, 7,4 g (0,03 mol) geranylchloridu o čistotě 70 %, 4,08 g (0,03 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,6 g (1,4 mmol) $\text{CuI} \cdot (\text{C}_5\text{H}_5)_3$, 2 g (0,005 mol) 2,5,7,8-tetramethyl-2-(3'-chlor-4'-methylenpentyl)-5-yl-benzyletheru a 50 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak požadovaná sloučenina v množství 2,6 g ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 95,5 %, čistota 98,5 %).

Tento olej má poměr požadované sloučeniny (α -aduktu) k isomernímu vedlejším produktu (β -aduktu) 99,6 : 0,4 podle stanovení HPLC a GLC.

IR a NMR hodnoty uvedeného oleje jsou identické s hodnotami ^e standardního vzorku připraveného zvlášť.

Příklad 39

syntéza 2-(4',8',12'-trimethyldodeka-3',7',11'-trienyl)-2,4-dimethyl-1,3-dioxolanu



Stejným způsobem, který je popsán v příkladu 25, se pracuje za použití 40 ml tetrahydrofuranu, tři ^{pelet} ethylen-
dibromidu, 1,8 g (0,015 mol) geranylchloridu o čistotě 90 %, 2,1 g (0,015 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,15 g (0,75 mmol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$, 1,43 g 2-(7'-chlor-4',8'-dimethyl-3',8'-nonadienyl)-2,4-dimethyl-1,3-dioxolanu a 30 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 0,92 g požadované sloučeniny (výtěžek 57 %).

Požadovaný produkt byl deketalizován a katalyticky redukován na phyton pro stanovení obsahu α -aduktu pomocí GLC. Obsah byl 0,3 % nebo nižší.

Příklad 40

Syntéza farnesylacetonu



Opakuje se stejný postup, jako je popsán v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 30 ml tetrahydrofuranu, tři ^{pelety} ethylen-
dibromidu, 7,4 g (0,03 mol) geranylchloridu majícího čistotu 70 %, 4,1 g (0,03 mol)

bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g CuJ, 3 g (0,02 mol) 3-chloromethylheptenonu a 30 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 4,1 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěšek 78,2 %, čistota 98,3 %).

Získaná sloučeniny byla katalyticky redukována na fyton pro stanovení obsahu α -aduktu pomocí GLC. Obsah byl 0,3 % nebo nižší.

41
Příklad 3L

Syntéza 3-methylen-7,11,15-trimethyl-1,6,10(Z),14(E)-hexadekatetraenu



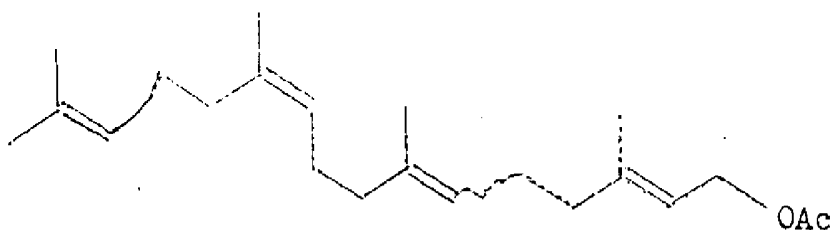
Opakuje se stejný postup, jako v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového nožičku, 30 ml tetrahydrofuranu, tři ^{části} pětety ethylendibromidu, 7,4 g (0,03 mol) narylchloridu o čistotě 70 %, 2,7 g (0,02 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuJ, 4,4 g (0,02 mol) 3-chlor-5-methylen-2-methyloktadienu-1,7 a 30 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 5,05 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěšek: 92,8 %).

Kapalina má poměr požadované sloučeniny (α -aduktu) k isomernímu vedlejšímu produktu (β -aduktu) 99,6:0,4 podle HPLC.

Konverze je 99,0 %.

Příklad 42

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(E),8,10(Z),14(E)-
tetraen-1-yl-acetátu



Opakuje se stejný postup jako v příkladu 25 s tím roz-
dílem, že se použije 1,46 g kovového hořčíku, 200 ml tetra-
hydrofuranu, pět ^{peciček} palet ethylendibromidu, 14,3 g (0,06 mol) ae-
rylchloridu o čistotě 70 %, 5,4 g (0,04 mol) bezvodého chlori-
du zinečnatého, 1 g (4,8 mmol) $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$, 8,8 g (0,04 mol)
5-chlor-7-methylen-3-methyl-2(E)-okten-1-yl-acetátu a 30 ml
tetrahydrofuranu. Získá se tak 11,1 g požadované sloučeniny
ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 83,5 %, čistota 98,6 %).

Kapalina má poměr požadované sloučeniny (λ_{D} -aduktu) k
isomernímu vedlejšímu produktu (λ_{L} -aduktu) 99,3:0,2 podle
HPLC. Konverze je 100 %.

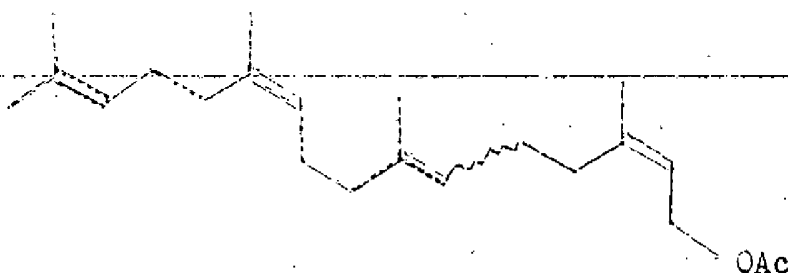
IR (cm^{-1}): 1740 (acetylová skupina)

NMR (CDCl_3 , δ): 5,4 (t, 1H), 5,0 ~ 5,3 (m, 3H), 4,6 (d, 2H),
2,05 (s, 3H).

Hmotn.: M^+ = 332

Příklad 43

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-2(Z),6,10(Z),14(E)-
tetraen-1-yl-acetátu

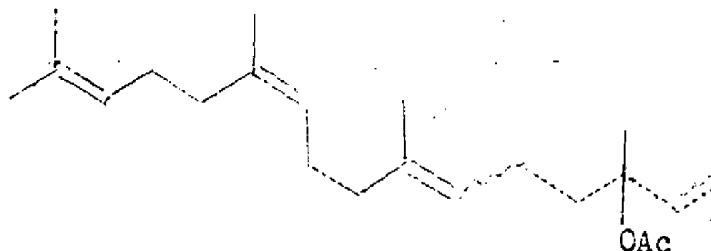


Opakuje se stejný postup jako v příkladu 25 s tím rozdí-
lem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydro-
furanu, tři ^{pacičky} ~~celky~~ ethylen dibromidu, 7,4 g (0,03 mol) neryl-
chloridu o čistotě 70 %, 2,7 g (0,02 mol) bezvod^{el}ého chloridu
zinečnatého, 0,3 g (0,7 mmol) $\text{CuI} \cdot (\text{C}_5\text{H}_5)_3\text{P}$, 4,4 g (0,02 mol)
6-chlor-7-methylen-3-methyl-2(Z)-okten-1-yl-acetátu a 80 ml
tetrahydrofuranu. Získá se tak 6,0 g požadované sloučeniny
ve formě bezbarvé sloučeniny (výtěžek 90,2 %, čistota 98,7 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (α -aduk-
tu) k isomernímu vedlejšímu produktu (β -aduktu) 99,8:
0,2 stanoveno HPLC. Konverze je 99,0 %.

Příklad 44

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadeka-1,6,10(Z),14(E)-tetra-
en-3-yl-acetátu

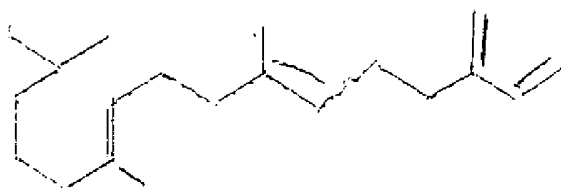


Opakuje se stejný postup, jako je popsán v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 30 ml tetrahydrofuranu, tři ^{peřičky} peřičky ethylendibromidu, 7,4 g (0,03 mol) nerylchloridu o čistotě 70 %, 2,7 g (0,02 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuI, 4,4 (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-1-okten-3-yl-acetátu a 50 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 5,9 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 33,7 %, čistota 98,4 %).

Kapalina má poměr požadované sloučeniny (Δ^2 -aduktu) k isomernímu vedlejšímu produktu (Δ^1 -aduktu) 99,8:0,2 stanovené HPLC. Konverze je 100 %.

Příklad 45

Syntéza 3-methylen-7,11,15-trimethyl-1,5,10(E)-hexadekatrienu



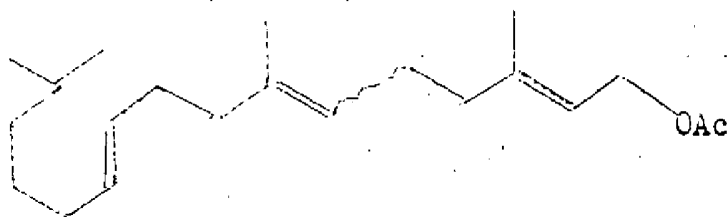
Opakuje se postup popsany v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 30 ml tetrahydrofuranu, tři ^{pelety} ethylendibromidu, 6,55 g (0,03 mol) 6,7-dihydrogeranylchloridu, 2,7 g (0,02 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuI, 4,4 g (0,02 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyl-1,8-oktadienu a 30 ml tetrahydrofuranu.

Získá se tak 5,0 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 91,1 %, čistota 99,2 %).

Kapalina má poměr požadované sloučeniny (Ψ -aduktu) k isomernímu vedlejšímu produktu (Ω -aduktu) 99,8 : 0,2 podle stanovení HPLC. Konverze je 99,5 %.

Příklad 46

Syntéza 3,7,11,15-tetramethylhexadek-2(E),6,10(E)-trien-1-yl-acetátu



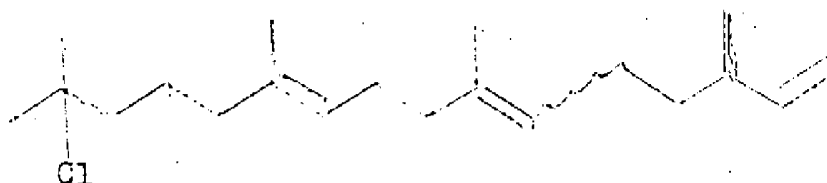
Opakuje se postup popsany v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 30 ml tetrahydrofuranu, tři ^{pelety} ethylendibromidu, 6,55 g (0,03 mol) 6,7-dihydrogeranylchloridu o čistotě 80 %, 2,7 g (0,02 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,25 g (1,2 mmol) CuBr. $(\text{CH}_3)_2\text{S}$, 4,4 g (0,02 mol) 6-chlor-7-methylen-3-methyl-2(E)-okten-1-yl-acetátu a 40 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak 5,7 g požadované slouče-

niny ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 05,2 %, čistota 99,1 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (Δ -aduktu) k isomernímu vedlejším produktu (∇ -aduktu) 99,8: 0,2 podle HPLC. Konverze je 100 %.

Příklad 47

Syntéza 15-chlor-3-methylen-7,11,15-trimethylhexadeka-1,6,10 (E)-trienů

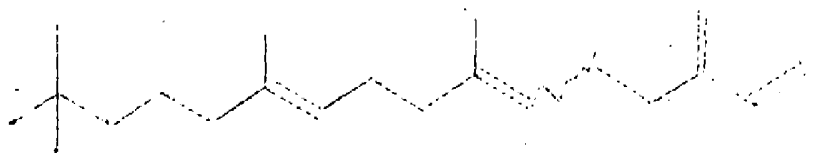


Opakuje se postup popsaný v příkladu 25 s tím rozdílem, že se použije 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu, pět ^{peřiček} peřiček ethylendibromidu, 8,37 g (0,03 mol) 1,7-dichlor-3,7-dimethylokt-2(E)-en, 2,7 g (0,02 mol) bezvodého chloridu zinečnatého, 0,2 g (1,05 mmol) CuI, 4,4 g (0,02 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyl-1,7-oktadienu a 40 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak požadovaná sloučenina (5,4 g) ve formě bezbarvé kapaliny (výtěžek 37,4 %, čistota 98,6 %).

Tato kapalina má poměr požadované sloučeniny (Δ -aduktu) k isomernímu vedlejším produktu (∇ -aduktu) 99,7:0,3 stanovenou HPLC. Konverze je 99,2 %.

Srovnávací příklad 2

Syntéza 15-chlor-3-ethylen-7,11,15-trimethylhexadeca-1,5,10(E)-trienu



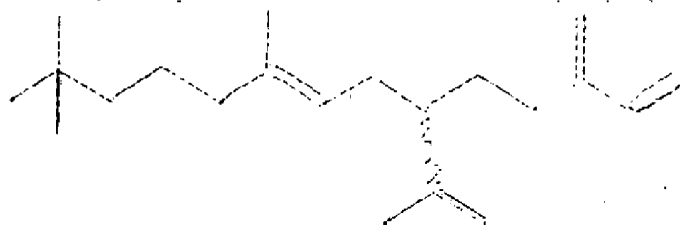
C1

(požadovaná sloučenina (A)-adukt)

Do 500ml čtyřhrdlé baňky naplněné argonem se umístí 0,73 g kovového hořčíku, 100 ml tetrahydrofuranu a pět ^{pečiček} ethylen-dibromidu. Během míchání obsahu baňky prováděného při $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ za chlazení mrazicí směsí se během 3 hodin do baňky přikape 8,37 g (0,03 mol) 1,7-dichlor-3,7-dimethylokt-2(E)-enu o čistotě 75 %. Po skončení přikapávání se výsledný roztok při této teplotě míchá 2 hodiny, aby se rozpustil kovový hořčík. Získá se tak světle šedivý roztok Grignardova činidla v 1,7-dichlor-3,7-dimethylokt-2(E)-enu.

K tomuto roztoku se přidá 0,2 g (1,05 mmol) CuI a míchá se 30 minut při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do baňky se během 30 minut přikape 40 ml tetrahydrofuranového roztoku 4,4 g (0,02 mol) 3-chlor-6-methylen-2-methyl-1,7-oktadienu o čistotě 70 %. Po ukončení přikapávání se obsah míchá při této teplotě 3 hodiny. Po ověření, že zmizel chlorid jako výchozí materiál, pomocí TLC a HPLC, byl další postup stejný jako v příkladu 25 za vzniku 4,1 g bezbarvé kapaliny (výtěžek 66,3 %).

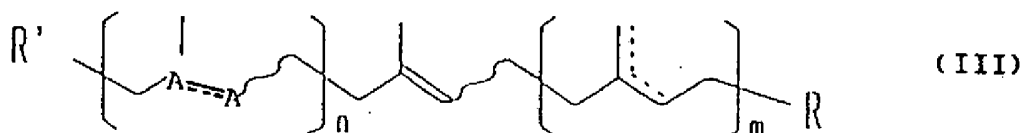
Tato kapalina má poměr požadované ^esloučeniny (A)-aduktu k isomernímu vedlejším produktu (B)-aduktu 89,5:10,5 stanovené HPLC. Konverze je 85 %.



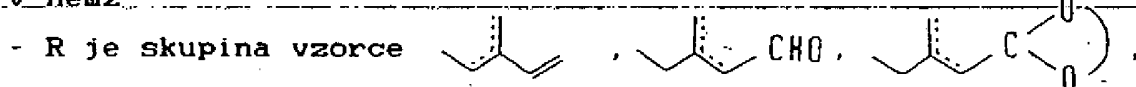
isomerní vedlejší produkt (α -adukt)

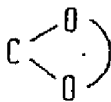
P A T E N T O V É N Á R O K Y

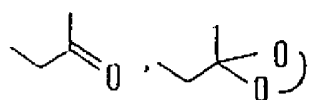
1. Způsob výroby terpenů obecného vzorce III




v němž

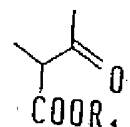


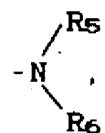
v níž  značí 5člennou heterocyklickou skupinu se dvěma atomy kyslíku jako heteroatomy,

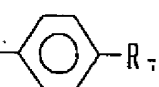
, hydroxyl, -OR₁, v níž R₁ je acetyl, propionyl, benzyl, methoxymethyl nebo tetrahydrofurfuryl,

, v níž R₂ značí vodík nebo acetyl,

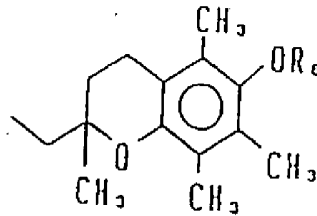
, v níž R₃ značí vodík, methyl nebo ethyl,

, v níž R₄ značí ethyl nebo methyl,

, v níž R₅ a R₆ jsou stejné nebo rozdílné a značí jednotlivě vodík, methyl, ethyl nebo isopropyl,

-SO₂-, v níž R₇ značí vodík nebo methyl,

nebo skupinu obecného vzorce



, v níž

R_o značí vodík, acetyl nebo skupinu chránící hydroxylovou skupinu,

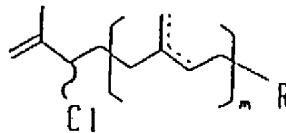
- R' je vodík nebo přímý či rozvětvený alkyl, alkoxyalkyl, aralkyl, cyklický alkyl nebo halogenovaný alkyl, přičemž všechny skupiny obsahují 5 až 10 atomů uhlíku,

- m je 0 až 3,

- n je 1 až 3 a

- vazba A---A je vazba C-C nebo C=C,

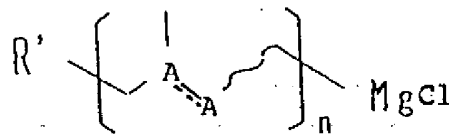
vyznačující se tím, že se allylchlorid obecného vzorce I



(I)

v němž R a m mají shora uvedené významy,

uvede v reakci s Grignardovým činidlem obecného vzorce II



(II)

v němž R', n a vazba A---A mají shora uvedené významy,

při čemž se uvedená reakce provádí v přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a sloučeniny mědi, nebo v přítomnosti organického zinečnatého halogenidu obecného vzorce IV



(IV)

v němž všechny symboly mají shora uvedené významy a X značí brom nebo chlor, a sloučeniny mědi, s tou podmínkou, že když A---A je C-C, R' je vodík, a když A---A je C=C, je X chlor.

2. Způsob podle nároku 1 výroby terpenů shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R je vodík, R' a n mají významy uvedené v nároku 1, s ^{tím} ~~touto výjimkou~~, že R_2 ve významu R značí vodík nebo skupinu chránící hydroxylovou skupinu, a vazba $A-A$ je vazba $C-C$, vyznačující se tím, že se allylchlorid shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R a m mají uvedené významy, uvede v reakci s Grignarovým činidlem shora uvedeného obecného vzorce II, v němž R' je vodík, n má shora uvedený význam a vazba $A-A$ je vazba $C-C$, přičemž se uvedená reakce provádí v přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a sloučeniny mědi.

3. Způsob podle nároku 1 výroby terpenů shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R , R' , m a n mají významy uvedené v nároku 1, s ^{tím} ~~touto výjimkou~~, že R_2 ve významu R značí vodík nebo skupinu chránící hydroxylovou skupinu, a vazba $A-A$ je vazba $C=C$, vyznačující se tím, že se allylchlorid shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R a m mají uvedené významy, uvede v reakci s Grignarovým činidlem shora uvedeného obecného vzorce II, v němž R' a n mají uvedené významy a vazba $A-A$ je vazba $C=C$, přičemž se uvedená reakce provádí v přítomnosti bezvodého chloridu zinečnatého a sloučeniny mědi.

4. Způsob podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že se provádí v přítomnosti sloučeniny mědi v množství 10^{-5} až 10^{-1} mol vztaženo na reakční ekvivalent.

5. Způsob podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že se provádí v přítomnosti sloučeniny mědi vybrané ze skupiny zahrnující anorganické soli mědi, organické soli mědi a komplexní soli mědi.

6. Způsob podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že se provádí v přítomnosti sloučeniny mědi vybrané ze skupiny zahrnující CuI , $CuBr$, $CuCl$, $CuCl_2$, $Cu(CH_3COCH_2COO)_2$, $CuI.P(C_2H_5)_3$, $CuI.P(C_6H_5)_3$, $CuBr.(CH_3)_2S$ a Li_2CuCl_4 .

Zastupuje