ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255853

(11) (B2)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 C 57/30
(C 07 C 57/30, 69/02)//
A 61 K 31/19

(22) Přihlášeno 11 09 81
(21) PV 7882-82
(32) (31)(33) Právo přednosti od 11 09 80 /125355/80/ a od 15 10 80 /143042/80/ a od 15 06 81 /90979/81/ Japonsko

(40) Zveřejněno 16 04 87

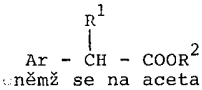
(45) Vydáno 16 01 89

(72) Autor vynálezu TSUCHIHASHI GENICHI, TOKIO, MITAMURA SHUICHI, KITAJIMA KOUJI, KANAGAWA /Japonsko/

(73) Majitel patentu SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED (Bermuda)

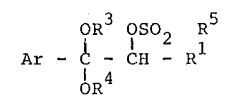
(54) Způsob výroby alkanových kyselin substituovaných v α-poloze aromatickou skupinou

Způsob výroby alkanových kyselin substituovaných v α -poloze aromatickou skupinou nebo jejich esterů obecného vzorce I



/I/,

při němž se na acetal α -sulfonyloxyketonu obecného bzorce II



/II/,

působí činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku za skupiny, sestávající z jodtrimetylsilanu, trimetylsilylperfluormethansulfonátu a Lewisových kyselin. Sloučeniny obecného vzorce I zahrnují řadu sloučenin vhodných ve farmaucetické oblasti, např. jako protizánětlivé prostředky, a v zemědělství, např. jako insekticidy.

Vynález se týká nového způsobu výroby alkanových kyselin substituovaných v alfa-poloze aromatickou skupinu. Vynález se zvláště týká způsobu výroby alkanových kyselin substituovaných v alfa-poloze aromatickou skupinou nebo jejich esterů, charakterizovaných obecným vzorcem I

$$Ar - \underset{\displaystyle R^1}{\underset{|}{CH}} - COOR^2 \qquad /I/,$$

v němž Ar znamená

a/ fenylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu, C_{1-6}-alkylovou skupinou, C_{1-6}-alkoxyskupinou, C_{1-6}-alkanoylaminoskupinou, C_{1-6}-halogenalkyskupinou, fenylovou skupinou nebo 1-oxo-2-isoindolinylovou skupinou,

b/ naftylovou skupinu, která může být substituována C_{1-6}-alkoxyskupinou nebo

c/ thienylovou skupinu,

R^1 znamená atom vodíku nebo C_{1-6}-alkylovou skupinu, nebo Ar a R^1 mohou tvořit kondenzovaný kruh s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány,

R^2 značí atom vodíku, C_{1-4}-alkylovou skupinu nebo C_{1-4}-hydroxyalkylovou skupinu.

Mnohé ze sloučenin obecného vzorce I jsou z obchodního hlediska cenné. Například kyselina alfa-/4-isobutylfenyl/propionová odpovídá sloučenině obecného vzorce I, ve kterém Ar znamená 4-isobutylfenylovou skupinu, R^1 je metylová skupina a R^2 je atom vodíku. Tato látka je známa jako "Ibuprofen", což je protizánětlivý prostředek. Kyselina alfa-/6-methoxy-2-naftyl/-propionová, odpovídající sloučenině obecného vzorce I, ve kterém Ar je 6-methoxy-2-naftylová skupina, R^1 je metylová skupina a R^2 je atom vodíku, je známa jako "Naproxen". Kyselina alfa-/4-difluormethoxyfenyl/isovalerová, odpovídající sloučenině obecného vzorce I, ve kterém Ar znamená 4-difluormethoxyfenylovou skupinu, R^1 je isopropylová skupina a R^2 je atom vodíku, je velmi účinná jako kyselinová část pyrethroidních insekticidů.

Pro výrobu alkanových kyselin substituovaných v alfa-poloze aromatickou skupinou byla dosud známa řada postupů. Tyto postupy jsou jako typické popsány dále v souvislosti s výrobou kyseliny alfa-/4-isobutylfenyl/propionové /Ibuprofenu/:

1. Způsob zahrnující reakci esteru kyseliny 4-isobutylfenyloctové, vyrobené dvoustupňovým postupem z 4-isobutylacetofenonu, s alkylkarbonátem v přítomnosti báze za vzniku odpovídajícího esteru kyseliny malonové, metylaci této sloučeniny metyljodidem, hydrolýzu produktu metylace a potom tepelný rozklad produktu, který vede k získání požadovaného derivátu kyseliny propionové /britský patent č. 971 700/;

2. Způsob spočívající v převedení 4-isobutylacetofenonu na odpovídající hydantoin působením kyanidu draselného a uhličitanu amonného, hydrolýze hydantoinu na alfa-aminokyselinu, v její alkylaci na dialkylaminosloučeninu a redukci za vzniku kyseliny alfa-/4-isobutyfenyl/propionové/ britský patent č. 1 167 192/.

3. Způsob, podle něhož se 4-isobutylacetofenon a ester kyseliny monochloroctové podrobí Darzensově reakci za vzniku odpovídajícího esteru kyseliny epoxykarboxylové, ester se hydrolýzuje, produkt hydrolýzy dekarboxyluje za vzniku alfa-/4-isobutylfenyl/propionaldehydu a aldehyd se oxiduje na požadovaný derivát kyseliny propionové /britský patent č. 1 160 725/.

4. Způsob spočívající v koncenzaci 4-isobutylbenzaldehydu s merkaptal-S-oxidem formaldehydu za vzniku merkaptal-S-oxidu ketenu, v reakci s thionylchloridem za vzniku merkaptalu-chlorketenu, zpracování s alkoholem na alfa-/4-isobutylfenyl/alkythioacetát a v tom, že se ester podrobí metylaci, hydrolýze a redukční desulfurizaci v tomto pořadí pro získání požadovaného derivátu kyseliny propionové /USA patent č. 4 242 519/.

Postupy /1/ a /4/ zahrnují řadu stupňů a nejsou průmyslově výhodné. Postup /2/ je průmyslově nevýhodný, protože má stupeň, ve kterém se používají jedovaté látky, jako je kyanid draselný.

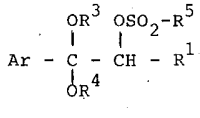
Postupy /1/ a /3/ jsou ekonomicky nevýhodné, protože ethoxykarbonylová skupina zaváděná v počátečním stupni se nakonec odstraňuje dekarboxylací v koncovém stupni.

Proto je zřejmé, že zavedení nového a průmyslově výhodného postupu výroby sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I významně přispěje k vývoji technologie v oboru.

Účelem tohoto vynálezu je umožnit unikátní a průmyslově výhodný způsob výroby sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I.

Další znaky a výhody způsobu podle vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu.

Podle vynálezu je umožněn způsob výroby alkanových kyselin substituovaných v alfa-poloze aromatickou skupinou nebo jejich esterů výše uvedeného obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se na acetal alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II



/II/,

v němž

Ar a R^1 mají výše uvedený význam,

R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají C_{1-4}-alkylovou skupinu, nebo společně značí C_{2-6}-alkylenovou skupinu,

R^5 znamená C_{1-6}-alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, která může být substituovaná atomem halogenu nebo C_{1-6}-alkylovou skupinou, nebo kamforylovou skupinu, působí činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku ze skupiny, sestávající z jodtrimetylsilanu, trimetylsilylperfluormetansulfonátu a Lewisových kyselin.

V uvedených sloučeninách obecných vzorců I a II může substituent Ar v nejširším významu zahrnovat skupiny odvozené od cyklických sloučenin, které mají aromatický charakter. Skupiny mohou být tedy zpravidla zařazeny mezi arylové skupiny, které popřípadě obsahují alespoň jeden substituent a heteroaromatické skupiny.

a/ Arylové skupiny, obsahující popřípadě alespoň jeden substituent

Ve významu substituentu Ar jsou zahrnuty například fenylové, bifenylové a naftylové skupiny.

Fenylové skupiny ve významu Ar mohou být nesubstituované, nebo mohou obsahovat jeden nebo několik substituentů na aromatickém kruhu. Jednotlivé příklady substituentů zahrnují atomy halogenu, jako je chlor, brom, fluor a jod, alkylové skupiny, jako metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a terc.butyl, alkoxyskupiny, jako methoxy-, ethoxy-, n-propoxy- a isopropoxyskupinu, halogenalkylové skupiny, jako trifluoretyl a trifluorpropyl, jako heterocyklické skupiny oxo-isoindolinylové skupiny, alkanoylaminoskupiny, jako acetylamino- a propionylaminoskupinu.

Naftylové skupiny ve významu Ar mohou být substituovány alkoxyskupinami, s výhodou methoxyskupinami.

Na aromatickém kruhu může být výhodně vázáno 1 až 5 uvedených substituentů, zvláště 1 až 3.

Jednotlivé příklady fenylových a naftylových skupin, které mají substituenty na aromatickém kruhu, zahrnují chlorfenyl, fluorfenyl, bromfenyl, jodfenyl, tolyl, etylfenyl, isopropylfenyl, isobutylfenyl, rec.butylfenyl, methoxyfenyl, ethoxyfenyl, isopropoxyfenyl, trifluorethylfenyl, oxo-isoindolinylfenyl, acetylaminofenyl, fluorbifenyl, acetylaminobifenyl a methoxynaftyl.

b/ Heteroaromatické skupiny

Ve významu substituentu Ar může být jako heteroaromatická skupina thienylová skupina.

Alkylové skupiny v uvedených sloučeninách obecných vzorců I a II mohou být skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Příklady takových skupin zahrnují přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl, n-pentyl, isoamyl a n-hexyl.

Alkoxyskupiny a alkanoylové skupiny v uvedených sloučeninách vzorců I a II nemají více než 6 atomů uhlíku, s výhodou ne více než 4 atomy uhlíku.

Alkylenové skupiny v uvedených sloučeninách obecného vzorce II jsou s výhodou etylen, propylen, butylen, trimetylen, nebo tetrametylen.

Jako kamforylovou skupinu ve významu substituentu R^5 je možno jmenovat D- nebo L-10--kamforylovou skupinu.

Způsobem podle vynálezu se na sloučeninu obecného vzorce II působí činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku ze skupiny, sestávající z jodtrimetylsilanu, trimetylsilylperfluormethansulfonátu a Lewisových kyselin. Bylo nalezeno, že následkem tohoto zpracování se sulfonyloxyskupina vzorce $-OSO_2-R^5$ v poloze 2 sloučeniny vzorce II odštěpí a aromatická skupina Ar v poloze 1 se přesmykne do polohy 2 a získá se tak sloučenina obecného vzorce I. Při této reakci také buď skupina vzorce $-OR^3$ nebo skupina vzorce $-OR^4$ sloučeniny obecného vzorce II vytvoří skupina vzorce $-OR^2$ produktu obecného vzorce I. Je proto produktem této reakce ester obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená alkylovou skupinu.

Použitý výraz "činidlo projevující afinitu ke kyslíku" označuje sloučeninu projevující schopnost koordinovat se takovým způsobem, pokud jde o přijetí volného elektronového páru atomu kyslíku.

Příklady činidla projevujícího afinitu ke kyslíku jsou tyto sloučeniny:

a/ jodtrimetylsilan,
b/ trimetylsilylperfluormethansulfonáty, jako je trimetylsilyltrifluormethansulfonát, a trimetylsilylpentafluorethansulfonát,
c/ Lewisovy kyseliny, jako je chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid zinečnatý, chlorid ciničitý, chlorid titaničitý, fluorid boritý a chlorid železitý.

Těchto činidel projevujících afinitu ke kyslíku je možno používat samotných nebo jako směsí 2 nebo více sloučenin. Zvláště výhodná činidla projevující afinitu ke kyslíku, používaná při způsobu podle vynálezu jsou jodtrimetylsilan, trimetylsilyltrifluormethansulfonát, chlorid železitý, chlorid hlinitý a chlorid ciničitý.

Použité množství činidla projevujícího afinitu ke kyslíku není přísně omezeno a může se v širokém rozmezí měnit podle typu sloučeniny obecného vzorce II a/nebo podle typu činidla. Obecně se činidla používá v množství alespoň 0,1 mol, s výhodou 0,2 až 5,0 mol, zvláště výhodně 1,0 až 2,0 mol, na 1 mol sloučeniny obecného vzorce II.

Zpracování sloučeniny obecného vzorce II s činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku se může provádět v nepřítomnosti rozpouštědla. Obvykle avšak se zpracování běžně provádí v rozpouštědle, zvláště aprotickém rozpouštědle. Například použije-li se jako uvedeného činidla Lewisovy kyseliny nebo jodtrimetylsilanu, zvláště dobrých výsledků se dosahuje s halogenovanými uhlovodíky, jako je metylenchlorid, chloroform a 1,2-dichlorethan. Při použití trimetylsilyltrifluormethansulfonátu, jako činidla projevujícího afinitu ke kyslíku jsou výhodnými rozpouštědly halogenované uhlovodíky, acetonitril a orthoformiáty.

Reakce při tomto provedení probíhá velmi hladce za mírných podmínek. Teplota při zpracování je asi -40 až 150 °C, a výhodou asi -20 až 100 °C a zvláště výhodně -10 až 90 °C.

Při zpracování sloučeniny obecného vzorce II s činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku vznikne za těchto podmínek sloučenina obecného vzorce I. Je-li činidlem Lewisova kyselina, může produkt a činidlo v některých případech tvořit komplex. V tomto případě se produkt může izolovat přidáním vody do reakční směsi, aby se komplex rozložil a látka se potom podrobila obvyklé izolační operaci.

Sloučenina obecného vzorce I vyrobená způsobem podle vynálezu se může izolovat z reakční směsi metodami, které jsou o sobě známé, jako extrakcí, chromatograficky, destilací a krystalizací.

Sloučeniny obecného vzorce II používané jako výchozí látky při způsobu podle vynálezu jsou nové sloučeniny, které dosud nebyly popsány v literatuře.

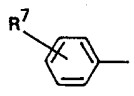
Různé skupiny sloučenin vzorce II jsou uváděny dále jako příklady.

Jako aromatické skupiny Ar jsou výhodné skupiny vzorce R^6 -Ar^1 představuje fenylenovou nebo naftylenovou skupinu a R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, C_{1-6}-alkylovou skupinu, C_{1-6}-alkoxyskupinu, C_{1-6}-halogenalkyskupinu, C_{1-6}-alkanoylaminoskupinu, oxoisoinfolinylovou skupinu nebo skupinu fenylovou. Jako další výhodný příklad aromatické skupiny Ar je možné uvést thienylovou skupinu.

Jako skupiny R^1 jsou vhodné C_{1-16}-alkylové skupiny, jako je metyl, etyl, n-propyl, isopropyl nebo butyl. Výhodným souborem významů pro substituent R^1 jsou atom vodíku a C_{1-6}-alkylové skupiny.

C_{1-6}-alkylové skupiny jsou vhodné jako alkylové skupiny představované jednotlivě R^3 a R^4. Jako alkylenová skupina tvořená R^3 a R^4 společně je vhodná C_{2-12}-alkylenová skupina, jako je etylen, propylen a trimetylen.

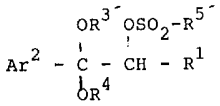
Příklady vhodných alkylkových skupin představovaných R^5 zahrnující nesubstituované C_{1-6}-alkylové skupiny, jako metyl, etyl, butyl a dále je jako skupina R^5 výhodný D- nebo L-10-kamforyl. Jako aromatické skupiny R^5 jsou výhodné substituované nebo nesubstituované fenylové skupiny obecného vzorce



kde

R^7 představuje atom vodíku, atom halogenu nebo C_{1-6}-alkylovou skupinu.

Ze sloučenin obecného vzorce II jsou výhodné ty z dále uvedených sloučenin obecného vzorce I-1

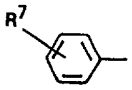


/I-1/,

v němž

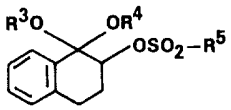
Ar^2 představuje skupinu vzorce R^6-Ar^1- nebo thienylovou skupinu,

R^1 znamená atom vodíku nebo C_{1-6}-alkylovou skupinu,
R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají C_{1-6}-alkylovou skupinu nebo společně představují C_{2-12}-alkylenovou skupinu,
R^5 představuje C_{1-6}-alkylovou skupinu, D- nebo L-10-kamforylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

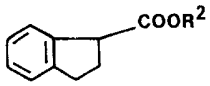


a Ar^1, R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

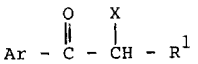
Ve sloučenině obecného vzorce II může Ar a R^1 tvořit kondenzovaný kruh společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány. Zvláštním příkladem sloučenin obecného vzorce II, ve kterém Ar a R^1 tvoří společně kondenzovaný kruh, je sloučenina obecného vzorce



Zpracováním těchto sloučenin s činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku způsobem podle vynálezu se získá dále uvedená sloučenina obecného vzorce



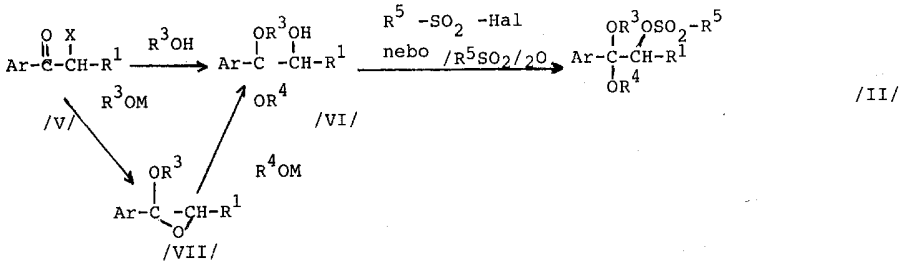
Sloučeniny obecného vzorce II se mohou vyrobit syntézou z alfa-halogenketonů obecného vzorce V



/V/,

v němž

X znamená atom halogenu a
Ar a R^1 mají výše uvedený význam, postupem znázorněným na tomto reakčním schématu:



/II/

Ve výše uvedeném reakčním schématu

M znamená alkalický kov,
Hal značí atom halogenu, zvláště atom chloru, a
Ar, R^1, R^3, R^4, R^5 a X mají výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce V je možné snadno vyrobit tím, že se sloučeniny obecného vzorce VIII

$$R^1 - \underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}} - COCl \qquad /VIII/,$$

kde

R^1 a X mají výše uvedený význam, podrobí Friedel-Craftsově reakci se sloučeninou obecného vzorce IX

$$Ar - H \qquad /IX/,$$

kde

Ar má výše uvedený význam, nebo halogenací sloučeniny obecného vzorce X

$$Ar - \overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}} - CH_2 - R^1 \qquad /X/,$$

kde

Ar a R^1 mají výše uvedený význam, která se provádí o sobě známým způsobem.

Jak je výše popsáno, sloučenina obecného vzorce II, používaná jako výchozí látka pro způsob podle vynálezu, se může vyrobit ve dvou stupních z alfa-halogenketonu obecného vzorce V. Tato sloučenina se také může vyrobit jinými metodami. K takovým metodám patří oxidace 1-acetoxy-1-alkenu substituovaného v poloze 1 aromatickou skupinou, obecného vzorce XI

$$Ar - \underset{\displaystyle OR^3}{\underset{|}{C}} = CH - R^1 \qquad /XI/,$$

kde

Ar, R^1, R^3 mají výše uvedený význam, za vzniku epoxysloučeniny obecného vzorce VII, výroba acetalu alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI z epoxysloučeniny uvedené výše a další provedení stupně VI⟶II, přičemž tento postup zahrnuje acetalizaci odpovídajícího alfa-sulfonyloxyketonu na sloučeninu obecného vzorce II, a metoda spočívající v redukci acetalu alfa-oxoketonu obecného vzorce XII

$$Ar - \underset{\displaystyle OR^4}{\overset{\displaystyle OR^3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}} - \overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}R^1 \qquad /XII/,$$

kde

Ar, R^1, R^3 a R^4 mají výše uvedený význam, za vzniku acetalu alfa-hydroxyketonu obecného vzorce VI a jeho zpracování ve stupni VI⟶II.

Výchozí látka pro způsob podle vynálezu, acetal alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, se může vyrábět různými snadnými metodami v menším počtu stupňů.

Sloučeniny obecného vzorce I, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu, zahrnují řadu sloučenin vhodných ve farmaceutické oblasti a jako zemědělské chemikálie. Typickými

příklady takových vhodných sloučenin jsou Ibuprofen, Naproxen a kyselina alfa-/4-/1-oxo-2--isoindolinyl/fenyl/propionová /protizánětlivý prostředek, Indoprofen/. Typické příklady také zahrnují kyselinu alfa-/2-thienyl/propionovou, metyl-/alfa-/4-acetylaminofenyl/propionát, kyselinu alfa-/4-/terc.butyl/fenyl/isovalerovou, metyl-alfa-/4-alkoxyfenyl/isovaleráty, kyselinu afla-/4-bifenylyl/propionovou, metyl-alfa-/4-difluormethoxyfenyl/isovalerát a metyl-alfa-/4-alkoxyfenyl/propionáty, které jsou známé jako důležité syntetické meziprodukty pro protizánětlivé prostředky a insekticidy.

Dále uváděné příklady provedení podrobně ilustrují vynález.

P ř í k l a d 1

0,31 ml /0,44 g/ jodtrimetylsilanu a 2 kapky cyklohexenu se míchají v 5 ml bezvodého metylenchloridu za teploty místnosti pod atmosférou argonu. Ke směsi se přikape 4 ml roztoku 529 mg dimetylacetalu 1-fenyl-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu v bezvodém metylenchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom se k ní přidá 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se postupně promyje 5 ml 10% vodného roztoku thiosíranu sodného, 5 ml vody, 5 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 5 ml vody a potom se suší bezvodým síranem hořečnatým.

Kvantitativní analýzou plynovou chromatografií /metoda vnitřního standardu/ se zjistilo, že produkt obsahuje 226,4 mg metyl-alfa-fenylpropionátu. Výtěžek je 91,9 %.

P ř í k l a d 2 až 6

176 mg dimetylacetalu 1-fenyl-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu a každého činidla projevujícího afinitu ke kyslíku, uvedeného v tabulce 1 v daném množství, se míchá ve 4 ml bezvodého metylenchloridu při teplotě vždy uvedené v tabulce 4. Ke směsi se přidá 5 ml vody a potom se 4 x extrahuje 5 ml metylenchloridu. Extrakty se promyjí 10 ml vody a suší bezvodým síranem hořečnatým.

Produkt se analýzuje na obsah metyl-afla-fenylpropionátu plynovou chromatografií stejným způsobem jako v příkladu 1.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1:

T a b u l k a

Příklad	Činidlo projevující afinitu ke kyslíku /molární poměr/	Reakční podmínky		Výtěžek metyl-alfa-fenyl propionátu /%/
		Teplota /°C/	Doba /h/	
2	$AlCl_3$ /0,6/	0	1	52,5
3	$AlCl_3$ /0,7/	Teplota zpětného toku	1	63,6
4	$AlCl_3$ /1,0/	Teplota zpětného toku	0,7	69,3
5	$AlCl_3$ /1,4/	0	1	68,0
6	$TiCl_4$ /3,0/	Teplota zpětného toku	10	16,8

P ř í k l a d 7

3,849 g dimetylacetalu 1-/4-chlorfenyl/-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu se míchá v 10 ml bezvodého metylenchloridu při teplotě místnosti pod armosférou argonu. Ke směsi se

přikape roztok získaný rozpuštěním 1,71 ml /2,40 g/ jodtrimetylsilanu a 2 kapek cyklohexenu ve 2 ml bezvodého metylenchloridu při teplotě místnosti a směs se míchá 30 minut. Stejným zpracováním jako v příkladě 1 se získá olejovitý surový produkt, který podle jeho NMR spektra obsahuje 1,61 g metyl-alfa-/p-chlorfenyl/propionátu. výtěžek je 81,0 %.

P ř í k l a d 8

0,20 ml /0,28 g/ jodtrimetylsilanu a jedna kapka cyklohexenu se míchá v 8 ml bezvodého metylenchloridu při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Ke směsi se potom přikape 6 ml roztoku 490 mg /1,00 mmol/ dimetylacetalu 1-/6-methoxy-2-naftyl/-2-/D-10-kamforsulfonyl-oxy/-1-oxopropanu, jehož /alfa/$^{25}_{D}$ = +32,5° /c = 1,00, chloroform/, v bezvodém metylenchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a potom se přidá 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Stejným zpracováním jako v příkladu 1 a potom čištěním sloupcovou chromatografií /silikagel, metylenchlorid/ se získá 230 mg metyl- /R/-(-)-alfa-/6-methoxy-2-naftyl/propionátu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 85 až 92 °C. Výtěžek je 94,2 %. Bylo nalezeno, že tento produkt je opticky čistý podle NMR spektroskopie za použití opticky aktivního prostředku způsobujícího posun, Eu/TFC/$_3$.

P ř í k l a d 9

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se vyrobí metyl-alfa-/4-bifenylyl/propionát z dimetylacetalu 1-/4-bifenylyl/-2-methansulfonyloxy-1-oxopropanu. Výtěžek je 68 % /počítáno na dimetylacetal 1-/4-bifenylyl/-2-hydroxy-1-oxopropanu/.

P ř í k l a d 10

Podobným způsobem jako v příkladu 2 se vyrobí metyl-alfa-fenylpropionát z dimetylacetalu 1-fenyl-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu a chloridu ciničitého. Výtěžek je 51,4 %.

P ř í k l a d 11

350 mg dimetylacetalu 1-fenyl-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu a 0,20 ml trietylsilyl-trifluormethansulfonátu se míchá v 1 ml trimetylesteru kyseliny orthomravenčí při teplotě 65 °C po dobu 9 hodin. Po obvyklém zpracování se získá v 50,5 % výtěžku metyl-alfa-fenyl-propionát podle chromatografické analýzy plyn-kapalina, prováděné stejně jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 12

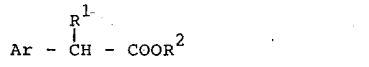
Podobným výrobním postupem jako v příkladu 2 se získá metyl-alfa-fenylpropionát z dimetylacetalu 1-fenyl-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu a chloridu železitého. Výtěžek je 80 %.

P ř í k l a d 13

K 10 ml metylenchloridu se přidalo 0,53 ml /0,75 g/ jodtrimetylsilanu pod atmosférou argonu a směs se míchala při teplotě místnosti. K roztoku se přidalo během 20 minut 1,074 g dimetylacetalu 1-/6-methoxy-2-naftyl/-2-/p-toluensulfonyloxy/-1-oxopropanu rozpuštěného v 10 ml bezvodého metylenchloridu a směs se míchala při stejné teplotě po dobu 40 minut. Potom se přidalo 20 ml 20% vodného roztoku thiosulfátu sodného a směs se míchala přes noc. Organická vrstva se promývala postupně 5 x po 20 ml stejného výše uvedeného roztoku thiosulfátu sodného, vysušila bezvodým síranem hořečnatým a zahustila se za sníženého tlaku. Zbytek se čistil sloupcovou chromatografií /silikagel, chloroform/ a získalo se 495 mg metyl-alfa-/6-methoxy-2-naftyl/propionátu ve výtěžku 81 %. NMR spektrální údaje produktu zcela souhlasí s údaji produktu získaného podle příkladu 3 patentu č. 255 851.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby alkanových kyselin substituovaných v alfa-poloze aromatickou skupinou nebo jejich esterů obecného vzorce I



/I/,

v němž Ar znamená

a/ fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, C_{1-6}-alkylovou skupinou, C_{1-6}-alkoxyskupinou, C_{1-6}-alkonylaminoskupinou, C_{1-6}-halogenalkylsupinou, fenylovou skupinou nebo 1-oxo-2-isoindolinylovou skupinou,

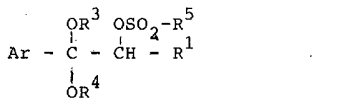
b/ naftylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná C_{1-6}-alkoxyskupinou nebo

c/ thienylovou skupinu,

R^1 znamená atom vodíku, nebo C_{1-6}-alkylovou skupinu,

nebo Ar a R^1 popřípadě tvoří kondenzovaný kruh s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány,

R^2 značí atom vodíku, C_{1-4}-alkylovou skupinu nebo C_{1-4}-hydroxyalkylovou skupinu, vyznačující se tím, že se na acetal alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II



/II/,

v němž

Ar a R^1 mají výše uvedený význam,

R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají C_{1-4}-alkylovou skupinu nebo společně značí C_{2-6}-alkylenovou skupinu,

R^5 znamená C_{1-6}-alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu nebo C_{1-6}-alkylovou skupinou, nebo kamforylovou skupinu, působí činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku ze skupiny, sestávající z jodtrimetylsilanu, trimetylsilylperfluormethansulfonátu a Lewisových kyselin.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá Lewisovy kyseliny ze skupiny, sestávající z chloridu hlinitého, chloridu ciničitého a chloridu železitého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá činidla projevujícího afinitu ke kyslíku v množství 0,1 molu, s výhodou 0,2 až 5,0 molů, vztaženo na 1 mol sloučeniny vzorce II.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku působí při teplotě -40 až 150 °C, s výhodou při -20 až 100 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 6-methoxy-2-naftylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-isobutylfenylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-C_{1-4}-alkoxyfenylovou skupinu, R^1 značí isopropylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-C_{1-4}-alkoxyfenylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-difluormethoxyfenylovou skupinu, R^1 značí isopropylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 2-thienylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

11. Způsob podle bodu, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-acetylaminofenylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

12. Způsob podle bodu, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-/1-oxo-2-isoindolinyl/fenylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-bifenylylovou skupinu, R^1 značí metylovou skupinu a R^4a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá acetalu alfa-sulfonyloxyketonu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 4-/terc.butyl/fenylovou skupinu, R^1 značí isopropylovou skupinu a R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1.