

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 896

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996 - 2295**

(22) Přihlášeno: **01.02.1995**

(30) Právo přednosti:

04.02.1994	GB	1994/9402213
04.02.1994	GB	1994/9402194
04.02.1994	GB	1994/9402200
15.06.1994	GB	1994/9411937
15.06.1994	GB	1994/9411936
15.06.1994	GB	1994/9411957

(40) Zveřejněno: **15.01.1997**

(Věstník č. 1/1997)

(47) Uděleno: **03.11.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/00370**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/021172**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 311/02
C 07 F 13/00
C 07 C 47/565
C 07 C 211/09
C 07 C 251/24

(73) Majitel patentu:

SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Bell David, Harlow, GB;
Finney Frances, Harlow, GB;
Attrill Robin Patrick, Harlow, GB;
Turner Gillian, Harlow, GB;
Miller David, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

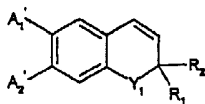
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

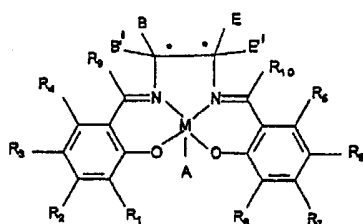
Způsob enantiomerní epoxidace a sloučeniny k tomu vhodné jako katalyzátory

(57) Anotace:

Způsob enantioselektivní epoxidace benzopyranů obecného vzorce D, nebo 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu, při kterém se benzopyran obecného vzorce D, nebo 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran nechá reagovat s oxidačním činidlem za přítomnosti salenového katalyzátoru a ligandu dodávajícího elektrony, kde salenovým katalyzátorem je sloučenina obecného vzorce III. Jako ligand dodávající elektrony se přitom účelně používá izochinolin-N-oxid.



(D)



(III)

Způsob enantiomerní epoxidace a sloučeniny k tomu vhodné jako katalyzátory

Oblast techniky

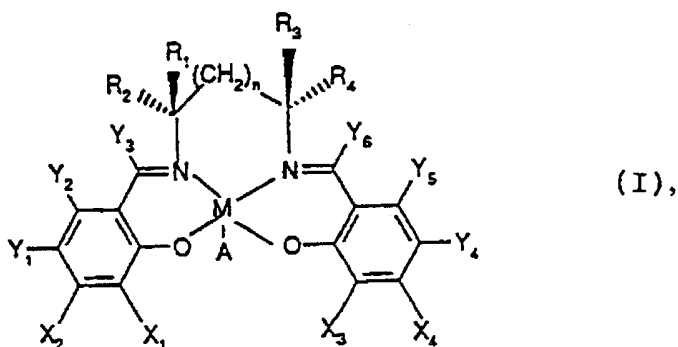
Tento vynález se týká nového způsobu enantioselektivní epoxidace dále vymezených benzopyranů nebo 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu a určitých nových katalyzátorů používaných při takovém způsobu.

Dosavadní stav techniky

V EP-A-0 376 524 jsou mimo jiné popsány sloučeniny obecného vzorce XIV, mezi které patří také benzopyrany dále uvedeného obecného vzorce D.

6-Acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran patří mezi sloučeniny, které jsou zřejmě z mezinárodní patentové přihlášky publikované pod číslem WO 92/22293, obzvláště tam uvedených zvláštních příkladů. Vzorec této sloučeniny lze odvodit přímo z obecného vzorce I obsaženého v tomto dokumentu.

Dokument WO 91/14694 popisuje určité katalyzátory obecného vzorce I



ve kterém

M představuje ion předchozího kovu,

A znamená anion a

n značí buď číslo 0, 1 nebo 2,

alespoň jeden z X_1 a X_2 je zvolen ze souboru sestávajícího ze silylových, arylových, sekundárních alkylových a terciárních alkylových skupin,

alespoň jeden z X_3 a X_4 je zvolen ze stejných skupin,

Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 a Y_6 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, atomů halogenu, alkylových, arylových, silylových skupin a alkylových skupin obsahujících heteroatomy, jako alkoxyskupina, a z halogenidů,

alespoň jeden z R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je vybrán z první skupiny sestávající z atomu vodíku, methylu, ethylu a primárních alkylových skupin, přičemž pokud R_1 je vybrán z těchto prvních skupin, potom R_2 a R_3 jsou zvoleny ze druhé skupiny, sestávající z arylových skupin, aromatických skupin obsahujících heteroatom, sekundárních alkylových skupin a terciárních alkylových

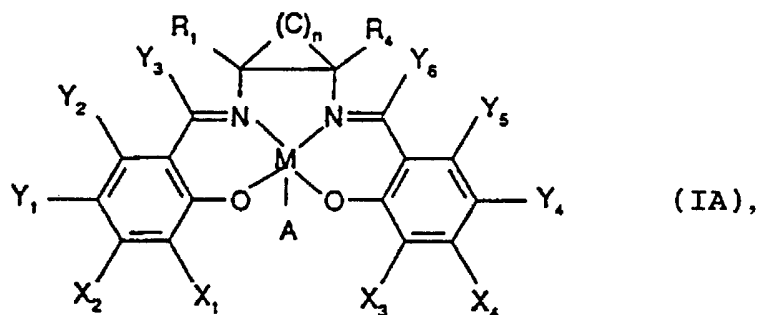
skupin a pokud R_2 je vybrán z první skupiny, potom R_1 a R_4 jsou zvoleny z těchto druhých skupin, pokud R_3 je vybrán z první skupiny, potom R_1 a R_4 jsou zvoleny z těchto druhých skupin, pokud R_4 je vybrán z první skupiny, potom R_2 a R_3 jsou zvoleny z těchto druhých skupin.

5

Přitom jsou popsány takové katalyzátory, které jsou vhodné pro enantioselektivní epoxidaci prochirálních olefinů.

10

Kromě toho WO 91/14694 popisuje určité katalyzátory dále uvedeného vzorce, který se zde označuje jako obecný vzorec IA



ve kterém

15

M je definován jako ion přechodného kovu,

A znamená anion a

n značí buď číslo 3, 4, 5, nebo 6,

20

alespoň jeden z X_1 a X_2 je zvolen ze souboru sestávajícího z arylových, sekundárních alkylových a terciárních alkylových skupin a heteroatomů,

alespoň jeden z X_3 a X_4 je zvolen ze souboru sestávajícího z arylových, primárních alkylových, sekundárních alkylových a terciárních alkylových skupin a heteroatomů,

25

alespoň jeden z Y_1 a Y_2 je zvolen ze souboru sestávajícího z arylových, primárních alkylových, sekundárních alkylových, terciárních alkylových skupin a heteroatomů,

30

alespoň jeden Y_4 a Y_5 je zvolen ze souboru sestávajícího z arylových, primárních alkylových, sekundárních alkylových, terciárních alkylových skupin a heteroatomů,

Y_3 a Y_6 jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru sestávajícího z atomu vodíku a primárních alkylových skupin,

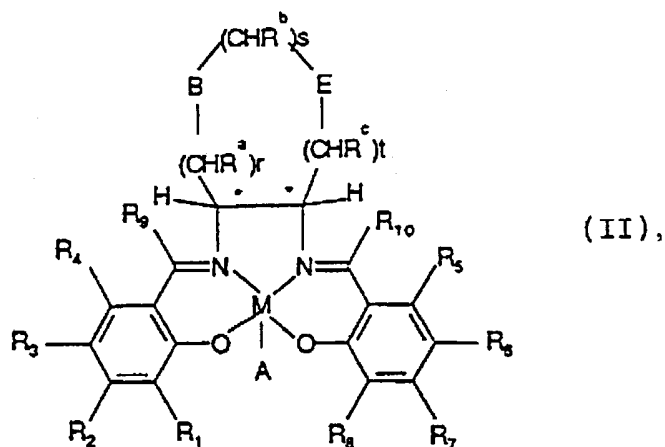
35

R_1 a R_4 jsou ve vzájemné poloze trans a alespoň jeden z R_1 a R_4 je vybrán ze souboru sestávajícího z primárních alkylových skupin a atomu vodíku, a kde uhlíky v části $(C)_n$ mají substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové a arylové skupiny a heteroatomy.

40

Takové katalyzátory jsou popsány jako vhodné pro enantioselektivní epoxidování prochirálních olefinů. Tyto katalyzátory náleží do souboru katalyzátorů, které jsou známy v oboru jako „salenové katalyzátory“.

Související mezinárodní patentová přihláška číslo PCT/GB93/01666 (nyní mezinárodní patentová přihláška publikačního čísla WO 94/03271) také uvádí řadu salenových katalyzátorů, strukturně odlišných od katalyzátorů obecného vzorce I, které odpovídají obecnému vzorci II



5

ve kterém

M představuje ion přechodného kovu,

10

A znamená protiion, pokud je vyžadován,

r, s a t znamenají nezávisle na sobě číslo 0 až 3 s podmínkou, že součet r + s + t je v rozmezí od 1 do 3,

15

R^a, R^b a R^c znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupinu vzorce CH₂OR', kde R' představuje atom vodíku nebo organickou skupinu,

20

B a E znamenají nezávisle na sobě atom kyslíku, skupinu vzorce CH₂, NR^d, kde R^d představuje alkylovou skupinu, atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu nebo SO_n, kde n představuje 0 nebo celé číslo 1 nebo 2, s podmínkou, že B a E neznámají současně skupinu vzorce CH₂ a pokud znamená atom kyslíku, skupinu vzorce NR^d nebo SO_n, potom r nemůže být 0, a pokud E znamená atom kyslíku, skupinu vzorce NR^d nebo SO_n, potom t nemůže být 0,

25

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ a R₁₀ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou také katalyzovat enantioselektivní epoxidaci určitých prochirálních olefinů.

30

V oboru se upozorňuje, že použití sloučenin, jako jsou pyridinoxid a 2-methylimidazol, v kombinaci s určitými komplexními katalyzátory na bázi chirálního (salenového) trojmocného manganu zlepšuje chemický výtěžek takových reakcí (Syn. Lett. 265–266 /duben 1991/), třebaže účinek na enantioselektivitu katalyzovaných reakcí v současné době není jasný (Tetrahedron, 50 (15), 4323–4334 /1994/). V této souvislosti se pyridinoxid a 2-methylimidazol označují jako „donorové ligandy“, ježto jsou považovány za donorové vázané ke kovovému ionu salenového katalyzátoru.

35

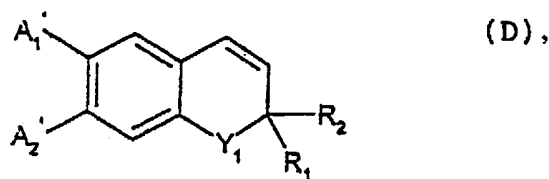
Zvláštní problém spojený s použitím takových donorových ligandů spočívá v úplném odstranění donorového ligandu z konečného epoxidovaného produktu, zvláště při reakcích prováděných ve velkém rozsahu a zejména, pokud se použijí dvoufázové reakční systémy.

- 5 Nyní bylo nalezeno, že jedna zvláštní sloučenina, izochinolin-N-oxid, dříve nezmiňovaná jako donorový ligand, je obzvláště účinná jako takový donorový ligand v tom, že účinně zvyšuje obrat katalyzátoru a kromě toho má velmi dobré charakteristiky rozpustnosti pro použití jako donorový ligand, co umožňuje, aby se používala v kovovém salenovém komplexu katalyzujícím epoxidační reakce a následně byla snadno odstraněna z epoxidových produktů získaných reakcí. Také bylo
10 nalezeno, že zvláštní soubor salenových katalyzátorů je obzvláště vhodný pro použití s donorovými ligandy v tom, že v přítomnosti donorových ligandů se zásadně dosáhne nejen zvýšení reakční rychlosti, ale také zvýšení enantioselektivní specifčnosti epoxidačních reakcí.

- Kromě toho nyní byly připraveny další řady salenových katalyzátorů, které jsou strukturně odlišné od obecného vzorce I, IA a II, a které s překvapením jsou také schopny katalyzovat enantioselektivní epoxidaci určitých prochirálních olefinů.
15

Podstata vynálezu

- 20 Předmětem tohoto vynálezu je způsob enantioselektivní epoxidace benzopyranů obecného vzorce D

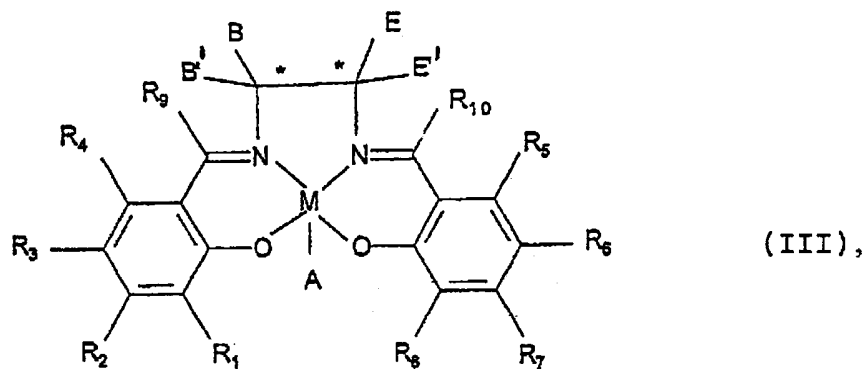


- ve kterém
25 jeden ze substituentů

- A₁' nebo A₂' představuje atom vodíku a druhý znamená skupinu vzorce CF₃-Y-,
30 kde Y znamená skupinu vzorce -CF₂-, >C=O nebo -CH(OH)-,
Y₁ představuje -O- a
R₁ nebo R₂ nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy
35 uhlíku, nebo

6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu,

- jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce D 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran nechá reagovat s oxidačním činidlem za přítomnosti salenového katalyzátoru a ligandu dodávajícího elektrony, kde salenovým katalyzátorem je sloučenina obecného vzorce III
40



ve kterém

5 M představuje ion přechodného kovu, zvolený ze souboru zahrnujícího Mn, Cr, Fe, Ni, Co, Ti, V, Ru a Os,

A znamená protiion, pokud je vyžadován, zvolený z chloridu, $\text{PF}_6(\text{aryl})_4$, BF_4 , $\text{B}(\text{aryl})_4$, halogenidu, acetátu, trifluorsulfonátu a tosylátu,

10 B, B', E a E' jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, arylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, silylové skupiny nebo arylkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, kde libovolná aryllová nebo alkylová část je popřípadě substituována, nebo B' a B nebo E' a E tvoří dohromady polymethylenovou vazbu se 2 až 6 atomů uhlíku, za předpokladu, že pouze jeden z atomů uhlíku, které jsou
15 označeny hvězdičkou, je chirální centrum, a

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 a R_{10} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu, přičemž alkylová skupina znamená alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku a aryllová skupina znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, které jsou popřípadě
20 substituovány až 5 skupinami vybranými z halogenu, alkylu, fenylu, alkoxy skupiny, halogenalkylu, alkylkarbonylu a fenyلكarbonylu,

nebo katalyzátor je vybrán z

25 chloridu (R,R)-[1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidenamino)cyclohexan]manganitého,

chloridu (3S,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydrofuranmanganitého a

chloridu (R,R)-5,6-bis[(3,5-di-terc-butylsalicylidenamino)-1,3-dioxepan]manganitého,

30 přičemž „alkyl“ kdekoli je zmíněn vrhu a také v souvislosti s vytvářením části alkoxy skupiny, halogenalkylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny a jiných skupin znamená alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl a „popřípadě substituovaný“ znamená případně substituovaný až 5 skupinami zvolenými z halogenu, alkylu, fenylu, alkoxy skupiny,
35 halogenalkylu, alkylkarbonylu a fenyلكarbonylu,

a donorovým ligandem je izochinolin-N-oxid.

Podle výhodného provedení tohoto způsobu salenový katalyzátor je vybrán z

40 chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého,

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)ethanmanganitého,

chloridu (S)-1-methyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého a

chloridu (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého.

5

Způsob ve svém výhodném provedení zahrnuje reakci 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu nebo 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-2H-1-benzopyranu s oxidačním činidlem v přítomnosti salenového katalyzátoru a izochinolin-N-oxidu.

10 Podle jiného výhodného provedení vynálezu způsobu oxidačním činidlem je chloran sodný.

Předmětem tohoto vynálezu také je sloučenina svrchu uvedeného obecného vzorce III, kde substituenty a proměnné mají význam uvedený u obecného vzorce III.

15 Výhodnou sloučeninou podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce III, kde R_2 , R_4 , R_5 a R_7 znamenají vždy nezávisle na sobě atom vodíku a R_1 , R_3 , R_6 a R_8 znamenají vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

20 §Podle jiného výhodného provedení tohoto vynálezu sloučeninou je sloučenina obecného vzorce III, kde jeden ze substituentů B a E znamená fenylovou, methylovou nebo izopropylovou skupinu a druhý znamená atom vodíku.

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu specifická sloučenina obecného vzorce III je vybrána ze souboru sestávajícího z

25

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého,

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)ethanmanganitého,

30 chloridu (S)-1-methyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého a

chloridu (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého.

35 Tento vynález dále bude popsán podrobněji. Třebaže vynález je přesně vymezen patentovými nároky a jeho podstata je uvedena výše, jako příhodné se ukazuje neomezit se na pouhý popis tohoto vynálezu, ale ukázat chráněné řešení v širších souvislostech.

40 Tento vynález skýtá způsob enantioselektivní epoxidace prochirálních olefinů spočívající v tom, že se prochirální olefiny nechají reagovat se zdrojem kyslíku v přítomnosti salenového katalyzátoru a zdroje ligandu poskytujícího elektrony. přitom donorovým ligandem je izochinolin-N-oxid nebo sloučenina projevující aktivitu donorového ligandu, která má v podstatě stejnou charakteristiku rozpustnosti jako izochinolin-N-oxid.

Vhodné jsou sloučeniny svrchu uvedeného obecného vzorce I, IA, II nebo III.

45

Dalším znakem způsobu enantioselektivní epoxidace prochirálních olefinů je redukce prochirálního olefinu zdrojem kyslíku v přítomnosti salenového katalyzátoru a zdroje ligandu poskytujícího elektrony, přičemž salenovým katalyzátorem je sloučenina obecného vzorce II.

50 Zdroje ligandu poskytujícího elektrony se účelně dosahuje sloučeninou, která je schopna vytvářet donorovou vazbu s přechodným kovem M salenového katalyzátoru tak, že při použití se zvýší rychlost epoxidační reakce a může se také zvýšit enantioselektivní specifita výsledné sloučeniny.

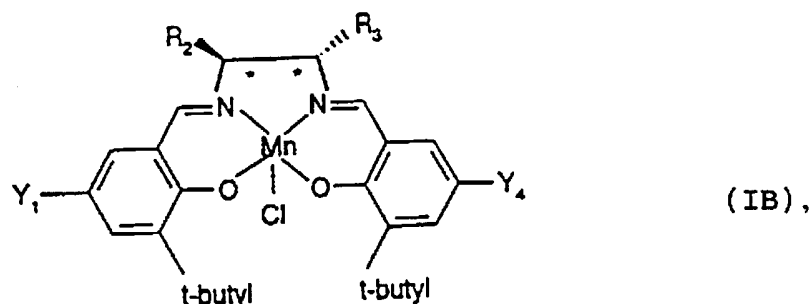
Vhodný zdroj ligandu poskytujícího elektrony se může zvolit ze seznamu, který sestává z pyridin-N-oxidu, 2-methylpyridin-N-oxidu, 4-methylpyridin-N-oxidu, 4-fenylpyridin-N-oxidu a izochinolin-N-oxidu, a obzvláště je tvořen izochinolin-N-oxidem.

- 5 Ve sloučeninách obecného vzorce I a IA:

Výhodné významy pro substituenty M, A, n, X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou definovány ve WO 91/14694.

- 10 Vhodné katalyzátory jsou katalyzátory obecného vzorce IA, jak je vymezen výše.

Výhodné podskupiny katalyzátorů jsou výše vymezené katalyzátory obecného vzorce IB



ve kterém

15

Y₁ a Y₄ jsou stejné a jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z methylové, terc-butylové skupiny a methoxyskupiny a

20

R₂ a R₃ znamenají oba fenylovou skupinu nebo dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří hexylový kruh.

Nejvýhodněji v katalyzátorech obecného vzorce IB, znamenají Y₁ a Y₄ vždy terc-butylovou skupinu a R₂ a R₃ dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří hexylový kruh.

25

Ve sloučeninách obecného vzorce II:

Účelně, zvýhodněné a výhodné významy symbolů A, B, E, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ a R₁₀, n, r, s a t jsou popsány ve WO 94/03271, pokud není uvedeno jinak.

30

Mezi vhodné organické skupiny R' se zahrnují deriváty alkylové, alkylkarbonylové, arylkarbonylové nebo arylové skupiny.

Mezi zvláštní příklady R' se zahrnují substituované alkylové skupiny.

35

Jedním příkladem substituentu R' je trifenylmethylová skupina.

40

Výhodně s a t jsou čísla nula, r představuje 1 a R^a znamená atom vodíku, B představuje atom kyslíku a E značí skupinu vzorce CH₂, nebo r, s a t znamenají vždy číslo 1, R^a, R^b a R^c znamenají atom vodíku a B a E znamenají vždy atom kyslíku, nebo s představuje číslo nula, r a t znamenají vždy číslo 1, R^a představuje atom vodíku nebo trifenylmethoxymethylenovou skupinu a R^c znamená atom vodíku, B znamená atom kyslíku a E představuje skupinu vzorce -CH₂-, nebo r a t znamenají vždy číslo 1, s znamená nulu, R^a a R^c znamenají atom vodíku, B představuje skupinu vzorce NR^d, kde R^d znamená fenyلكarbonylovou skupinu, a E znamená skupinu vzorce CH₂.

Účelně R_2 , R_4 , R_5 a R_7 znamenají vždy nezávisle na sobě atom vodíku.

Účelně R_1 , R_3 , R_6 a R_8 znamenají vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku.

Přednostně R_1 a R_8 představují rozvětvené alkylové skupiny, jako terciární alkylové skupiny.

R_3 a R_6 také výhodně představují rozvětvené alkylové skupiny.

Jedním výhodným příkladem pro každý substituent R_1 a R_8 je terc-butylová skupina.

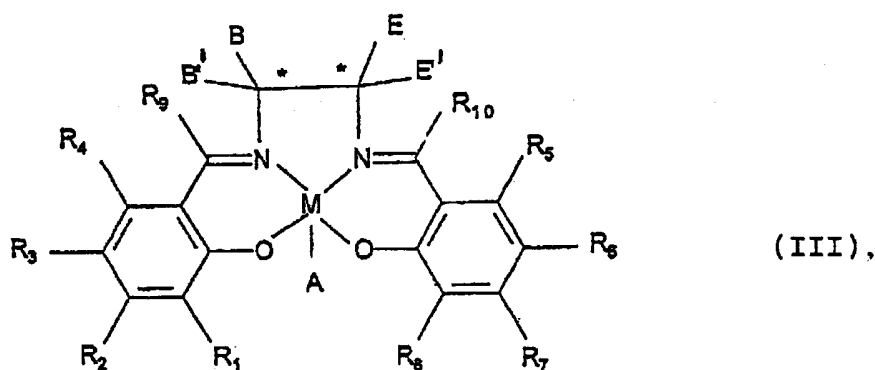
Zvláštní příklady R_3 a R_6 jsou terc-butylová a methylová skupina.

Příklady R_2 , R_4 , R_5 a R_7 jsou atom vodíku.

Příklady sloučenin obecného vzorce II zahrnují takové sloučeniny, jejichž příklady jsou uvedeny ve WO 94/03271 a zvláště zahrnují takové sloučeniny, na které se odkazuje.

Jak již bylo uvedeno výše, další znak tohoto vynálezu spočívá v nalezení nové řady salenových katalyzátorů.

Proto další znak tohoto vynálezu poskytuje sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

M představuje ion přechodného kovu,

A znamená protiion, pokud je vyžadován,

B , B' , E a E' jsou nezávisle na sobě zvoleny se souboru sestávajícího z atomu vodíku, arylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, silylové skupiny nebo aralkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, kde libovolná arylová nebo alkylová část je popřípadě substituována, nebo B' a B nebo E' a E tvoří dohromady polymethylovou vazbu se 2 až 6 atomů uhlíku, za předpokladu, že pouze jeden z atomů uhlíku, které jsou označeny hvězdičkou, je chirální centrum,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 a R_{10} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce III:

Účelně R_2 , R_4 , R_5 a R_7 znamenají vždy nezávisle na sobě atom vodíku.

5 Účelně R_1 , R_3 , R_6 a R_8 znamenají vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku.

Přednostně R_1 a R_8 představují rozvětvené alkylové skupiny, jako terciární alkylové skupiny.

10 R_3 a R_6 také výhodně představují rozvětvené alkylové skupiny.

Jedním výhodným příkladem pro každý ze substituentů R_1 a R_8 je terc-butylová skupina.

Zvláštními příklady R_3 a R_6 jsou terc-butylová a methylová skupina.

15 Příklady R_2 , R_4 , R_5 a R_7 jsou atom vodíku.

Výhodně jeden ze substituentů B a E je fenylová, methylová nebo izopropylová skupina a druhý z nich znamená atom vodíku. Nejvýhodněji jeden ze substituentů B a E znamená fenylovou skupinu a druhý znamená atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou také vhodné jako salenové katalyzátory pro použití při způsobu podle tohoto vynálezu.

25 Ve sloučeninách obecného vzorce I, IA, IB, II a III:

Vazba mezi M a A má proměnné stupně ionového charakteru v závislosti na použitém aniontu.

30 Mezi vhodné iony přechodného kovu M se zahrnují iony manganu, chromu, železa, niklu, kobaltu, titanu, vanadu, ruthenia a osmia ve vhodném oxidačním stupni.

Výhodným ionem přechodného kovu M je ion manganu v oxidačním stavu II nebo III.

35 Mělo by se vzít v úvahu, že některých případech, jako například pokud M znamená dvojmocný mangan, nevyžaduje se protiion.

Vhodné protiiony A zahrnují takové aniony, které jsou zmíněny ve WO 91/14694 a WO 94/03271.

40 Výhodně A představuje chlorid.

Při způsobu podle tohoto vynálezu:

45 Mezi vhodné prochirální olefiny se zahrnují sloučeniny, jež obsahují jako součást své struktury skupiny, které jsou odvozeny od dále uvedených sloučenin: cyklohexen, 5,6-dihydro-2H-pyran, 1,2,5,6-tetrahydropyridin, 1,2,3,4-tetrahydropyridin a 5,6-dihydro-2H-thiopyran.

50 Mezi upřednostňované prochirální olefiny se zahrnují takové sloučeniny, které obsahují jako součást své struktury formy skupiny, které jsou odvozeny od dále uvedených sloučenin: 1,2-dihydronaftalen, 2H-chromem, 1,2-dihydrochinolin, 1,2-dihydroizochinolin a 2H-thiochromem. Takové sloučeniny jsou dobře známy v oblasti aktivátorů draslíkových kanálků.

55 Mezi výhodné prochirální olefiny se zahrnují olefiny zmíněné v EP-A-0 376 524, tak, jako sloučeniny obecného vzorce XIV tam uvedené, a obzvláště 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-2H-1-benzopyran.

Mezi výhodné prochirální olefiny se zahrnuje 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran.

Mezi vhodné zdroje kyslíku se zahrnují oxidační činidla, jako je chlornan sodný.

5

Epoxidační reakce se může provádět za použití libovolného vhodného způsobu, při kterém se prochirální olefin, zdroj kyslíku, sloučenina obecného vzorce I a zdroj ligandu poskytujícího elektrony nechají reagovat, aby se dostal požadovaný epoxid.

10

Účelně se reakce provádí ve dvoufázovém systému, zejména pokud zdroj kyslíku a/nebo jedna z reakčních složek jsou rozpustné ve vodě, a zvláště když zdrojem kyslíku je chlornan sodný.

Vhodný dvoufázový systém je takový, který se obvykle používá v oboru, a přitom se bere v úvahu povaha zvláštních reakčních složek. Například jde o methylenchlorid a vodu.

15

Salenové katalyzátory, jako sloučeniny obecného vzorce I, IA, II nebo III, prochirální olefiny a zdroj ligandu poskytujícího elektrony v inertním rozpouštědle nemísitelném s vodou, jakým je dichlormethan, se mohou nechat reagovat se zdrojem kyslíku ve vodě.

20

Obecně reakce probíhá při hodnotě pH v rozmezí od 10 do 13, výhodně od 10,5 do 12 a obzvláště výhodně od 11 do 11,5, přičemž hodnota pH se pohodlně řídí přítomností pufru, jako je dihydrogenfosforečnan sodný.

25

Reakce se může provádět při libovolné vhodné teplotě poskytující vhodnou rychlost tvorby požadované sloučeniny. V důsledku zvýšení rychlosti reakce způsobené přítomností zdroje ligandu poskytujícího elektrony se reakce může provádět při nižší teplotě než bez uvedeného ligandu, jako za teploty v rozmezí od 0 do 40 °C.

30

Obecně se reakce provádí za teploty místnosti nebo při slabě zvýšené teplotě, ale výhodná je teplota místnosti.

35

Účelně molární procentuální poměr sloučeniny obecného vzorce I k prochirálnímu olefinu je v poměru 0,01 : 10, výhodně v rozmezí 0,1 : 0,5, 0,5 : 5, 1 : 5, 1 : 3 nebo 0,5 : 2, přičemž nejvýhodnější je míra 0,2 : 2.

40

Účelně molární poměr zdroje ligandu poskytujícího elektrony k prochirálnímu olefinu je v poměru 0,05 : 3, jako 0,1 : 2,0 nebo 1 : 2, výhodně v poměru 0,1 : 2. Například vhodný rozsah molárního poměru pro N-pyridinoxid je 0,5 : 2. Příkladem vhodné míry molárního poměru pro izochinolin-N-oxid je 0,1 : 0,5.

45

Tento vynález je také rozšířen na přípravu všech epoxidů, které jsou prekurzory těch sloučenin obecného vzorce I, které jsou uvedeny v EP-A-0 376 524, obzvláště jejich zvláštních příkladů.

50

Tento vynález je rovněž rozšířen na přípravu všech epoxidů, které jsou prekurzory těch sloučenin obecného vzorce I, které jsou uvedeny ve WO 92/22293, obzvláště jejich zvláštních příkladů.

55

Tento vynález je také rozšířen na následnou konverzi každého z takových epoxidů na příslušné sloučeniny obecného vzorce I z EP-A-0 376 524, obzvláště na konverzi příslušných prekurzorů epoxidu ve zvláštních příkladech z EP-A-0 376 524, a zejména na konverzi 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu na (-)-trans-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-oxopiperidin-1-yl)-6-pentafluorethyl-2H-1-benzopyran-3-ol nebo (+)-trans izomer.

60

Tento vynález je též rozšířen na následující konverzi každého z uvedených epoxidů na příslušné sloučeniny obecného vzorce I z WO 92/22293, obzvláště na konverzi příslušného prekurzoru epoxidu v příslušných zvláštních příkladech ve WO 92/22293 a zejména na konverzi (3R,4R)-6-

acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu na trans-6-acetyl-4S-(4-fluorbenzoyl-amino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol nebo jeho 3S,4R- izomer.

5 Tento vynález zahrnuje též látky vzniklé ze salenového katalyzátoru, jako sloučeniny obecného vzorce I, IA, IB, II nebo III, a ligandu poskytujícího elektrony.

10 Pokud se zde používá výrazu „chirální salenový katalyzátor“, vztahuje se k salenovým katalyzátorům, ve kterých je převaha jednoho zvláštního enantiomeru a které při použití poskytují převládající jeden zvláštní enantiomer produkovaného epoxidu z prochirálního olefinového substrátu.

15 Výraz „alkyl“, pokud se zde používá samotný nebo pokud tvoří část jiných skupin (například alkokyskupin nebo alkylkarbonylových skupin), zahrnuje alkylové skupiny obsahující od 1 do 12 atomů uhlíku, účelně od 1 do 6 atomů uhlíku, které tvoří přímý nebo rozvětvený řetězec. Mezi ně se zahrnuje methylová, ethylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, izobutylová nebo terc-butylová skupina.

20 Pokud se zde používá výrazu „aryl“, tento výraz zahrnuje fenylovou nebo naftylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány až pěti, výhodně až třemi, skupinami, zvolenými z atomů halogenu, alkylové skupiny, fenylové skupiny, alkokyskupiny, halogenalkylové, alkylkarbonylové a fenyلكarbonylové skupiny.

Výhodnou arylovou skupinou je substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina.

25 Přechodné kovy M zahrnují kovy, které mají oxidační stupeň II nebo vyšší.

Mezi vhodné substituenty pro arylovou skupinu se zahrnuje alkylová skupina, atom halogenu a alkokyskupina.

30 Případné substituenty alkylových skupin zahrnují skupiny zde uvedené pro arylové skupiny, přičemž fenylová skupina je jejím zvláštním příkladem.

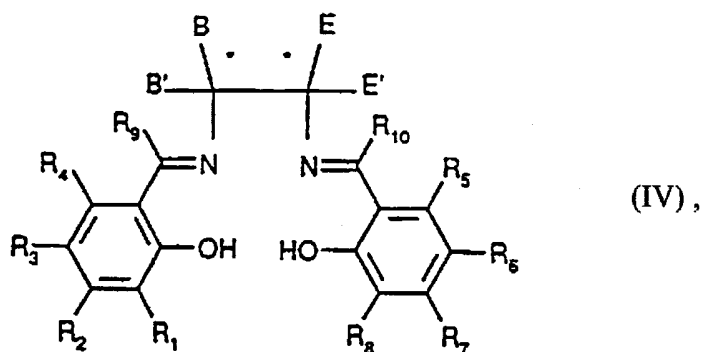
35 Mělo by se vzít v úvahu, že atomy uhlíku označené hvězdičkou jsou chirální centra a že tento vynález zahrnuje všechny jednotlivé enantiomery a jejich libovolné směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I, IA a IB se mohou připravovat způsoby, které jsou popsány ve WO 91/14694 nebo způsoby, které jsou těmto způsobům analogické.

40 Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat způsoby uvedenými v mezinárodní přihlášce publikované pod číslem WO 91/14694 nebo způsoby, které jsou těmto způsobům analogické.

Obsah WO 91/14694 a WO 94/03271 včetně zvláštního popisu a tam uvedených příkladů se zde zahrnuje do dosavadního stavu techniky.

45 Pro sloučeniny obecného vzorce III tento vynález také poskytuje způsob přípravy, který spočívá v tom, že se připraví komplex přechodného kovu a dále uvedené sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

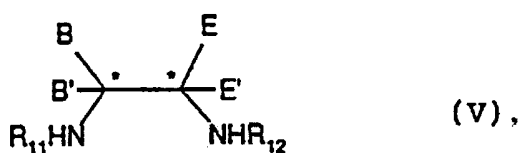
- 5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ a R_{10}, B, B', E a E' mají významy uvedené v souvislosti s obecným vzorcem III, přičemž pouze jeden z atomů uhlíku označených hvězdičkou je chirální centrum,

a potom, pokud je to zapotřebí, oddělí se libovolné enantiomery.

- 10 Vhodné komplexy ionů přechodných kovů se mohou připravit přidáním vhodné soli přechodného kovu, jako octanu manganitého nebo octanu manganitého, výhodně octanu manganitého, ke sloučenině obecného vzorce IV ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol nebo methlenchlorid, za zvýšené teploty. Případná náhrada nebo vzájemná konverze protiionu se může provést
15 přidáním vhodného zdroje požadovaného protiionu, jako soli alkalického kovu, například chloridu lithného.

- 20 Oddělení libovolných enantiomerů se může provádět běžným technickým postupem, jako krystalizací derivátů nebo chromatografií. Mělo by se však vzít v úvahu, že je výhodné, aby se dělení enantiomerů provádělo před připravením komplexu přechodného kovu.

Tento vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IV, který spočívá v kondenzaci, prováděné postupně v libovolném pořadí, sloučeniny obecného vzorce V



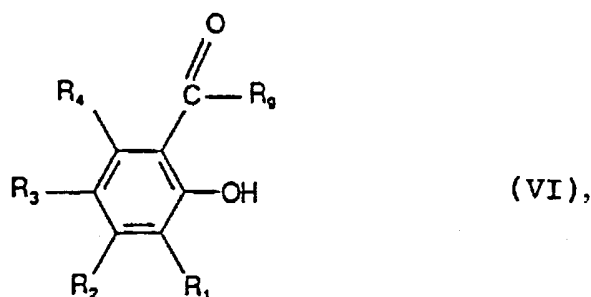
ve kterém

- 25 B, B', E a E' mají význam vymezený u obecného vzorce III a

R_{11} a R_{12} představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupinu chránící aminoskupinu, za předpokladu, že alespoň jeden ze substituentů R_{11} a R_{12} znamená atom vodíku,

30

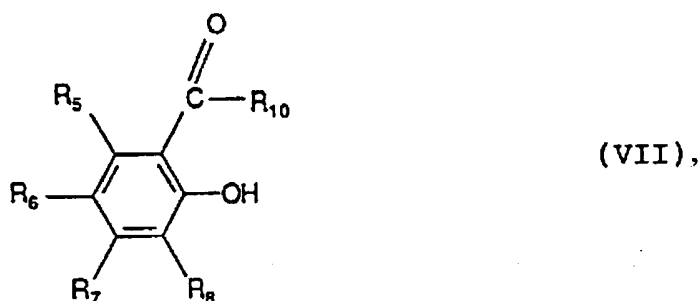
i) se sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

5 R₁, R₂, R₃, R₄ a R₉ mají význam vymezený v souvislosti s obecným vzorcem III a

ii) se sloučeninou obecného vzorce VII



ve kterém

10

R₅, R₆, R₇, R₈ a R₁₀ mají význam vymezený v souvislosti s obecným vzorcem III,

a potom, pokud je to zapotřebí, odstraní se libovolná chránicí skupina R₁₁ nebo R₁₂ a izoluje požadovaná sloučenina včetně případného oddělení libovolných enantiomerů, pokud je to

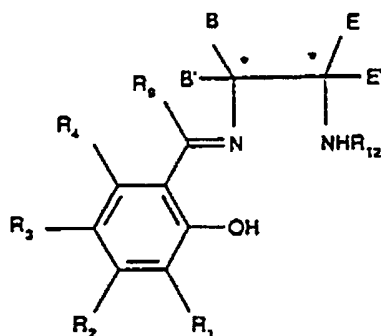
15

Je výhodné, pokud se sloučenina obecného vzorce IV připravuje z opticky čistých sloučenin obecného vzorce V, které se samy výhodně připravují z opticky čistých výchozích sloučenin. Podle jiného provedení se racemické směsi enantiomerů obecného vzorce VI nebo obecného

20

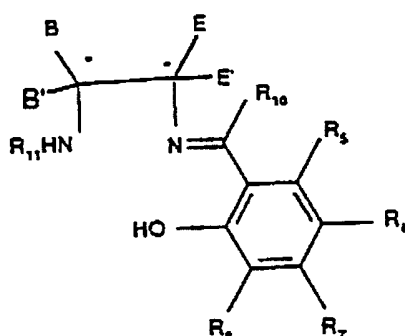
Pokud jsou požadovány sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém alespoň jeden ze substituentů R₁, R₂, R₃, R₄ a R₉ nemá stejný význam jako alespoň jeden ze substituentů R₈, R₇, R₆, R₅ a R₁₀, potom se sloučeniny obecného vzorce V mohou postupně kondenzovat se sloučeninami obecného vzorce VI a obecného vzorce VII v libovolném pořadí, při zahřívání vhodně chráněných sloučenin obecného vzorce V se sloučeninami obecného vzorce VI nebo obecného vzorce VII (v molárním poměru 1:1) v inertním rozpouštědle, jako je ethanol a pokud je

25



(VIII).

nebo obecného vzorce IX



(IX).

příčemž v těchto vzorcích

R_1 až R_{12} , E, E', B a B' mají význam uvedený v souvislosti s obecnými vzorcem V, VI nebo VII,

za použití obvyklé separační techniky, jako chromatografie, odstraní se chránicí skupiny R_{11} nebo R_{12} a potom se opakuje reakce za použití sloučeniny obecného vzorce VI nebo obecného vzorce VII, jak je to zapotřebí.

Mezi vhodné chránicí skupiny R_{11} nebo R_{12} se zahrnují běžné skupiny chránící amin, jejichž zavedení a odstranění je kompatibilní s povahou molekuly určené k ochraně, jako jsou benzylové skupiny, silylové skupiny nebo acylové skupiny, jako je například benzoylová skupina nebo výhodně silylová skupina.

Odstranění R_{11} nebo R_{12} , pokud představují chránící skupiny, se může provést za použití obvyklého technického postupu známého v oboru, v závislosti na povaze chránící skupiny.

Mělo by se vzít v úvahu, že pokud každý substituent R_1, R_2, R_3, R_4 a R_9 je stejný jako každý ze substituentů R_8, R_7, R_6, R_5 a R_{10} , sloučeniny obecného vzorce VI a obecného vzorce VII jsou stejné, a proto se výhodně používají sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R_{11} a R_{12} znamenají atom vodíku, a tak se zpracovávají dva mol sloučeniny obecného vzorce VI nebo obecného vzorce VII.

Účelně se reakce provádí v inertním rozpouštědle, jako je ethanol za zvýšené teploty, například za teploty varu zvoleného rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou buď známé sloučeniny, nebo se mohou připravit známými způsoby nebo podobnými postupy ke známým způsobům nebo analogicky ke způsobům zde popsaným.

Sloučeniny obecného vzorce VI a obecného vzorce VII jsou buď komerčně dostupné a jsou známé sloučeniny, nebo se mohou připravit podle známých způsobů nebo analogicky ke známým způsobům, například jak popisuje G. Casiraghi a kol. v J. Chem. Soc. Prekin Transactions I., str. 1862 až 1865 /1980/.

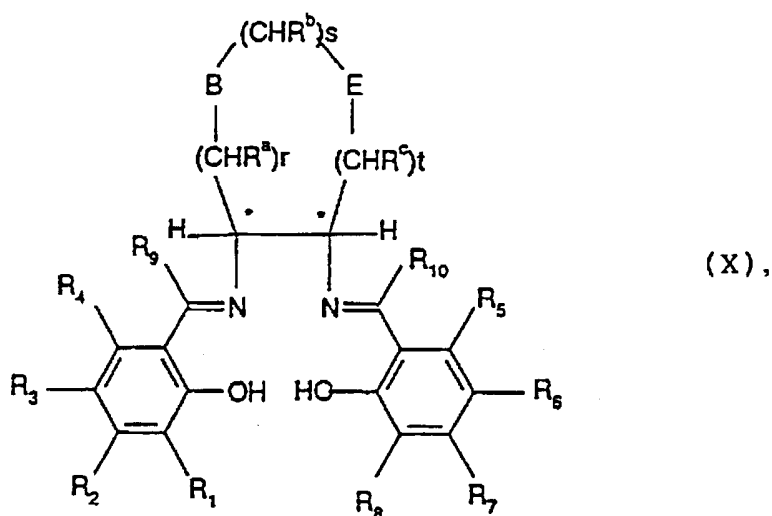
5

Nové sloučeniny obecného vzorce IV, VI, VII, VIII a IX tvoří další znak tohoto vynálezu.

Jak již bylo uvedeno výše, sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat za použití způsobů popsaných v související mezinárodní patentové přihlášce číslo PCT/GB93/01666 (nyní mezinárodní patentová přihláška publikačního čísla WO 94/03271). Aby se vyhnulo nejistotě,

10

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit vytvořením komplexu přechodného kovu a dále uvedené sloučeniny obecného vzorce X



15

ve kterém

R_1 až R_{10} , B, E, r, s, t, R^a , R^b a R^c mají význam vymezený v souvislosti s obecným vzorcem II,

20

a potom, pokud je to zapotřebí, oddělí se libovolné enantiomery.

Vhodný komplex přechodného kovu se může připravit přidáním vhodné soli přechodného kovu, jako octanu manganatého nebo octanu manganitého, výhodně octanu manganitého, ke sloučenině obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol nebo methylenchlorid, za zvýšené

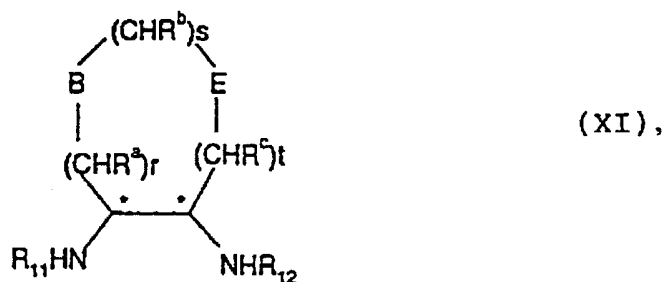
25

teploty. Případná náhrada nebo vzájemná konverze protiionu se může provést přidáním vhodného zdroje požadovaného protiionu, jako soli alkalického kovu, například chloridu lithného.

Oddělení libovolných enantiomerů se může provádět běžným technickým postupem, jako krystalizací derivátů nebo chromatografií. mělo by se však vzít v úvahu, že je výhodné, aby se dělení enantiomerů provádělo před přípravou komplexu přechodného kovu.

30

Sloučeniny obecného vzorce X se mohou také připravovat kondenzací, postupně v libovolném pořadí, sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém

5

$r, s, t, R^a, R^b, R^c, E$ a B mají význam vymezený v souvislosti s obecným vzorcem II a

R_{11} a R_{12} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupinu chránící aminoskupinu, za předpokladu, že alespoň jeden ze substituentů R_{11} a R_{12} a atom vodíku,

10

se sloučeninou výše definovaného obecného vzorce VI nebo obecného vzorce VII. Reakční podmínky jsou analogické podmínkám zmíněným výše, v souvislosti s reakcí mezi sloučeninou obecného vzorce V a sloučeninami obecného vzorce VI a obecného vzorce VII.

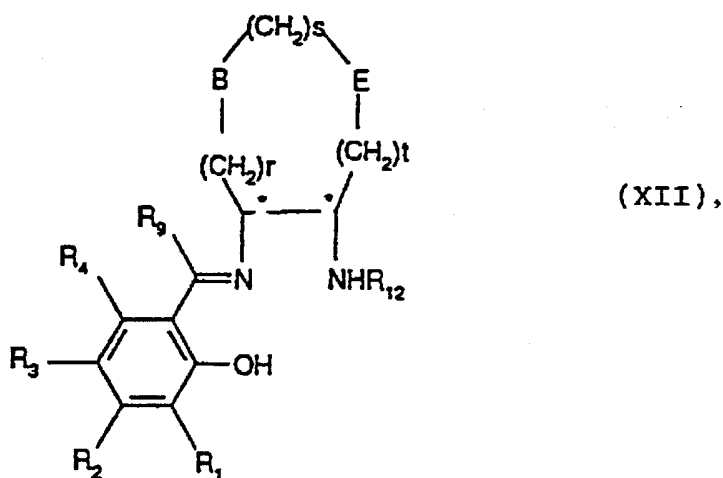
15

Je výhodné, aby se sloučenina obecného vzorce X připravila z opticky čistých sloučenin obecného vzorce XI, které se samy výhodně připravují z opticky čistých výchozích sloučenin. Podle jiného provedení se racemáty nebo směsi enantiomerů obecného vzorce X nebo obecného vzorce XI mohou jako takové rozštěpit za použití technického postupu běžného v oboru, jako krystalizací derivátů nebo chromatografií.

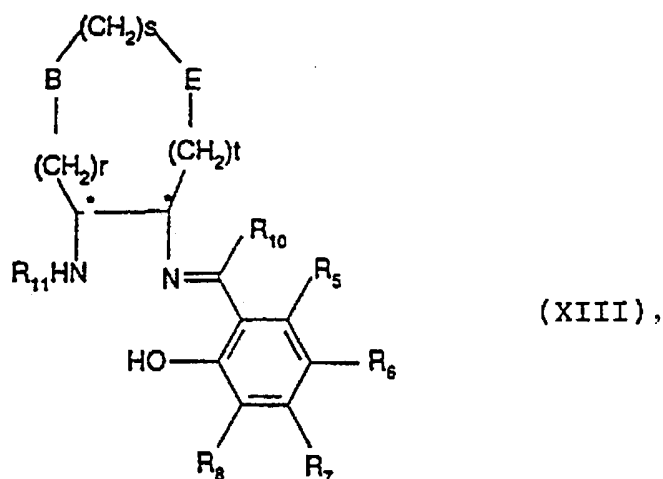
20

Pokud jsou požadovány sloučeniny obecného vzorce X, ve kterém alespoň jeden z R_1, R_2, R_3, R_4 a R_9 nemá stejný význam jako alespoň jeden ze substituentů R_8, R_7, R_6, R_5 a R_{10} , potom se sloučeniny obecného vzorce XI mohou postupně kondenzovat se sloučeninami obecného vzorce VI a obecného vzorce VII v libovolném pořadí, při zahřívání vhodně chráněných sloučenin obecného vzorce XI se sloučeninami obecného vzorce VI nebo obecného vzorce VII (v molárním poměru 1:1) v inertním rozpouštědle, jako je ethanol a pokud je zapotřebí, výsledná intermediární sloučenina obecného vzorce XII

25



nebo obecného vzorce XIII



příčemž v těchto vzorcích

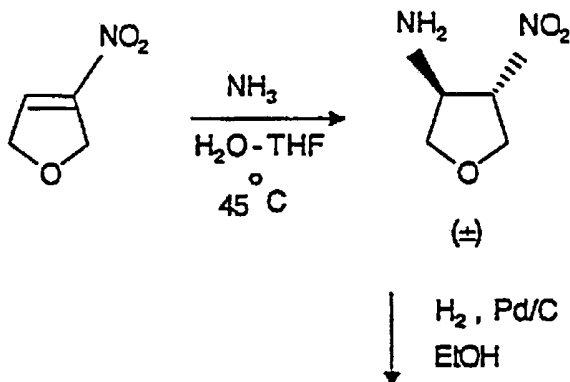
- 5 R_1 až R_{12} , r , s , t , R^a , R^b , R^c , E a B mají význam vymezený v souvislosti s obecným vzorcem XI, VI nebo VII,

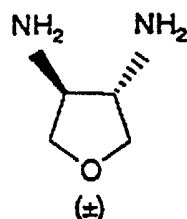
se čistí za použití obvyklé separační techniky, jako chromatografie, libovolná chránicí skupina R_{11} nebo R_{12} se odstraní a potom se opakuje reakce za použití sloučeniny obecného vzorce VI
10 nebo obecného vzorce VII, jak je to zapotřebí.

Vhodné chránicí skupiny R_{11} nebo R_{12} a způsoby pro odstranění takových skupin jsou popsány výše.

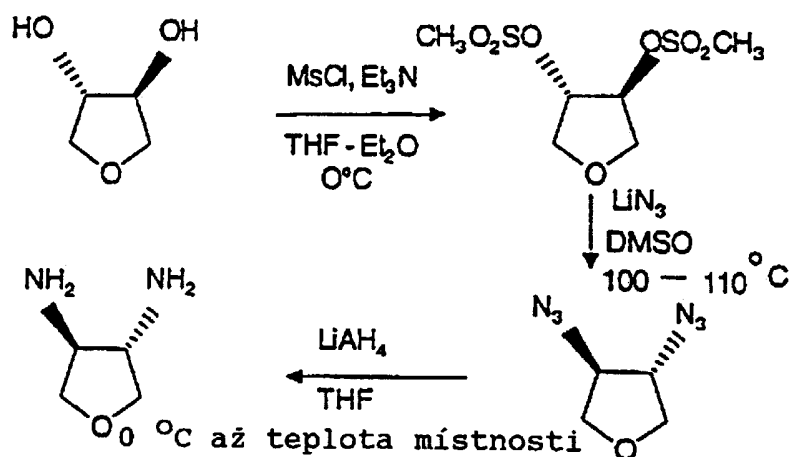
- 15 Mělo by se vzít v úvahu, že pokud každý ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 je stejný jako každý ze substituentů R_8 , R_7 , R_6 , R_5 a R_{10} , sloučeniny obecného vzorce VI a obecného vzorce VII jsou stejné, a proto se výhodně používají sloučeniny obecného vzorce XI, ve kterém R_{11} a R_{12} znamenají atom vodíku, a tak se zpracovávají dva mol sloučeniny obecného vzorce VI nebo
20 obecného vzorce VII v inertním rozpouštědle, jako je ethanol, za zvýšené teploty, například za varu pod zpětným chladičem.

- Sloučeniny obecného vzorce XI jsou buď známé sloučeniny, nebo se mohou připravit známými způsoby nebo podobnými postupy ke známým způsobům nebo analogicky, jako je zde popsáno. Například pokud sloučeninou obecného vzorce XI je 3,4-diaminotetrahydrofuran, taková
25 sloučenina se může připravit podle dále uvedeného schématu, například jak je popsáno v popisu 1 a popisu 2.





Podle jiného provedení se (S,S)-trans-3,4-diaminotetrahydrofuran může připravit podle dále uvedeného schématu, například jak je uvedeno v popisech 4 až 6.



5

5R,6R-Diamino-1,3-dioxepan se může připravit podle způsobů, jak je uvedeno v popisech 8 a 13.

10 3R,4S-Diaminotetrahydrofuran se může připravit podle způsobů, jak je uvedeno v popisech 15 až 17.

3R,4S-Diamino-(2S)-(trifenylmethoxymethyl)tetrahydropyran se může připravit podle způsobů, jak je uvedeno v popisech 21 až 24.

15 (±)-trans-1-Benzoyl-3,4-diaminopiperidin se může připravit podle způsobů, jak je uvedeno v popisech 25 až 27.

20 Katalyzátory obecného vzorce III se výhodně připravují v chirální formě za použití rozštěpené sloučeniny obecného vzorce XI, která může být rozštěpena obvyklým technickým postupem. Sloučenina obecného vzorce XI se může sama připravit z vhodných prekurzorových sloučenin, jako jsou zde uvedeny výše, které mohou být rozštěpeny za použití obvyklých technických postupů nebo se dá zakoupit v rozštěpené formě. Podle jiného provedení se kondenzovaná sloučenina obecného vzorce X může štěpit za použití obvyklého technického postupu.

25 Tento vynález také skýtá způsob přípravy sloučenin obecného vzorce A (jak jsou vymezeny ve WO 93/17026) nebo pokud je to vhodné, jejich farmaceuticky přijatelné soli, nebo jejich farmaceuticky přijatelného solvátu, přičemž tento způsob spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce I, zdroje kyslíku, sloučeniny obecného vzorce C a zdroje ligandu poskytujícího elektrony, a potom konvertování výsledné sloučeniny obecného vzorce B na sloučeninu obecného vzorce A, nebo pokud je to vhodné, na její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo na její farmaceuticky přijatelný solvát.

30

Tento vynález také zahrnuje sloučeniny vzniklé ze sloučeniny obecného vzorce I a ligandu poskytujícího elektrony, zajištěného z výše uvedeného zdroje.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce C jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit způsoby, které jsou uvedeny nebo naznačeny v EP-A-0 376 524.

Příklady provedení vynálezu

- 10 Tento vynález ilustrují dále uvedené popisy a příklady.

A. Příklady použití katalyzátoru z WO 91/14694

15 Příklad 1

Způsob přípravy (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, za použití pyridin-N-oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

- 20 Roztok 54 ml (13,7 % (hmotnost/objem) chlornanu sodného, 50 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného a 70 ml vody se upraví na hodnotu pH 11,3 přidáním 8-normálního roztoku hydroxidu sodného. Dohromady se smíchá 10 g (0,049 mol) 6-acetyl-2,2-dimethylchromenu, 320 mg (1 % molární) chloridu R,R-[1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)cyklohexan]manganitého jako katalyzátoru, 9,5 g (2 ekvivalenty) pyridin-N-oxidu a 50 ml dichlormethanu a směs se míchá po dobu 1 hodiny.

- 30 Roztok se zředí 200 ml dichlormethanu, filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite) a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se znovu extrahuje 200 ml dichlormethanu a potom se organické vrstvy spojí. Organická fáze se dvakrát promyje vždy 400 ml vody a odpaří dosucha. Dostane se 12 g hnědého oleje. Enantiomerní přebytek (ee) odpovídá 95 % (podle chirální vysoko účinné kapalinové chromatografie). Olej se krystaluje ze 2,5 objemu diizopropyletheru (IPE) a naočkuje epoxidem. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako bělavě hnědá tuhá látka o hmotnosti 6,45 g. Enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99 %. Výtěžek odpovídá 60 %.

- 35 Stejná reakce bez přidaného ligandu poskytujícího elektrony, jako bez pyridin-N-oxiu, obvykle vyžaduje 1 % molární katalyzátoru k dosažení úplné konverze za teploty místnosti v průběhu 4 hodin. Enantiomerní přebytek (ee) surového epoxidu je 92 %.

40 Příklad 2

Způsob přípravy (3R,4R)-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-6-pentafluorethyl-2H-1-benzopyranu, za použití izochinolin-N-oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

- 45 Roztok 44 ml (17 % (hmotnost/objem) chlornanu sodného, 70 ml vody a 50 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného se upraví na hodnotu pH 11,3 zředěnou kyselinou ortho-fosforečnanu. K roztoku se přidá 13,6 g (50 mmol) 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-2H-1-benzopyranu, 100 ml dichlormethanu, 0,725 g (10 % molárních) izochinolin-N-oxidu a 64 mg (0,2 % molárního) chloridu R,R-[1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)cyklohexan]manganitého a směs se rychle míchá za teploty místnosti. Po 2 hodinách analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukáže na 95% konverzi chromenu na epoxid. Reakční směs se nechá míchat za teploty místnosti během dalších 3 hodin, ale nenastane žádná další konverze chromenu na epoxid. Podle chirální vysoko účinné kapalinové chromatografie se stanoví, že enantiomerní přebytek (ee) surového (3R,4R)-epoxidu odpovídá 92,5 %. Směs se zředí 200 ml dichlormethanu, filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite) a vrstvy se oddělí. Organická fáze se třikrát

promyje vždy 100 ml vody a odpaří dosucha. Tak se dostane 15,0 g surové sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě žluté tuhé látky. Surová látka se rekrystaluje ze 3 objemů hexanu a dostane se 8,0 g čisté sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvých jehliček. Enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99 %. Výtěžek odpovídá 54 %.

5

Stejná reakce bez přidaného ligandu poskytujícího elektrony, jako bez izochinolin-N-oxidu, obvykle vyžaduje 2 % molárních katalyzátoru k dosažení úplné konverze.

10 Příklad 3

Způsob přípravy (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, za použití izochinolin-N-oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

15 Způsob z příkladu 1 se opakuje za použití 10 % molárních izochinolin-N-oxidu na místo pyridin-N-oxidu. Množství katalyzátoru se také sníží na 0,1 % molárního. Úplné konverze na požadovaný epoxid se dosáhne za méně než 15 minut. Enantiomerní přebytek (ee) činí 96 %.

20 Příklad 4

Způsob přípravy (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-8-jod-2H-1-benzopyranu, za použití izochinolin-N-oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

25 Způsob z příkladu 1 se opakuje za použití 0,2 ekvivalentu izochinolin-N-oxidu na místo pyridin-N-oxidu. Množství katalyzátoru se také sníží na 0,2 % molárního. Úplná konverze na epoxid (enantiomerní přebytek (ee) je 98 %) se pozoruje po 2 hodinách. Surová látka se rekrystaluje ze 3 objemů diizopropyletheru (IPE) a dostane se enantiomerně čistá sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která má teplotu tání 123,6 až 125,4 °C. Výtěžek odpovídá 72 %.

30

B. Příklady použití katalyzátoru z WO 94/03271

35 Příklad 5

35

Způsob přípravy (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, za použití pyridin-N-oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

40

Roztok 21,5 ml (17,3 % (hmotnost/objem) chlornanu sodného, 34 ml vody a 25 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného se upraví na hodnotu pH 13 8-molárním roztokem hydroxidu sodného. K roztoku se přidá 5,0 g (25 mmol) 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu, 5,0 g (52 mmol) pyridin-N-oxidu a 152 mg (1 % molární) S,S-Mn Salen-katalyzátoru, chloridu (3S,4R)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydrofuranmanganitého (D34), s 50 ml dichlormethanu a směs se míchá za teploty místnosti. Po 2 hodinách analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukáže na úplný průběh reakce. Reakční směs se zředí dichlormethanem a filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite). Obě fáze se oddělí a organická fáze se promyje 200 ml vody a potom odpaří dosucha za sníženého tlaku. Tak se dostane 5,0 g surové sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě hnědého oleje, který má podle vysoko účinné kapalinové chromatografie enantiomerní přebytek (ee) 94 %.

50

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dostane jako enantiomerně čistá (enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99,8 %) rekrystalizací surové látky z diizopropyletheru ve výtěžku 44 %.

Příklad 6

Způsob přípravy (3R,4S)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, bez použití ligandu poskytujícího elektrony

5 Roztok 8,0 ml (17,3 % (hmotnost/objem)) chlornanu sodného, 14 ml vody a 10 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného se upraví na hodnotu pH 13 pomocí 8-normálního roztoku hydroxidu sodného. K roztoku se přidají 2,0 g (10 mmol) 6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu a 63 mg (1 % molárního) R,R-Mn Salen-katalyzátoru,
10 chloridu (R,R)-5,6-bis[(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)-1,3-dioxepan]manganitého (D31) s 20 ml dichlormethanu a směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukazuje, že stále je přítomno přibližně 13 % chromenu.

15 Směs se zředí 50 ml dichlormethanu a filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite). Organická fáze se oddělí, potom promyje 100 ml vody a odpaří dosucha, aby se dostalo 2,1 g oleje tvořeného surovou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu. Výtěžek odpovídá 96 % hmotnostní. Analýza vzorku chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukazuje na enantiomerní přebytek (ee) 86 %.

20

Příklad 7

Způsob přípravy (3S,4S)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, za použití pyridin-N-Oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

25

Způsob z příkladu 6 se opakuje, ale za přípravku 1,9 g (20 mmol) pyridin-N-oxidu. Analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukazuje na úplnou reakci, po celonočním míchání za teploty místnosti. Surová látka se izoluje stejným způsobem a dostane se 2,3 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, která má enantiomerní přebytek (ee) 95 %. Sloučenina pojmenovaná
30 v nadpisu se dostane v enantiomerně čistém stavu (enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99,8 %) rekrystalizací surové látky z diizopropyletheru ve výtěžku 50 %.

Příklad 8

35

Způsob přípravy (3R,4R)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, za použití izochinolin-N-oxidu jako ligandu poskytujícího elektrony

40

Postup z příkladu 5 se opakuje za přidání 1,74 g (12 mmol) izochinolin-N-oxidu místo pyridin-N-oxidu. Analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukazuje na úplný průběh během 30 minut, po míchání za teploty místnosti. Surová látka se izoluje stejným způsobem a dostane se 5,1 g surové sloučeniny pojmenované v nadpisu, tvořené hnědým olejem. Tato sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dostane enantiomerně čistá (enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99,8 %) rekrystalizací surové látky z diizopropyletheru ve výtěžku 48 %.

45

Příklad 9

Způsob přípravy (3S,4S)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu

50

Roztok vzniklý z 31 ml (12,1 % (hmotnost/objem), 50 mmol) chlornanu sodného, 34 ml vody a 25 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného se upraví na hodnotu pH 13 pomocí 8-normálního roztoku hydroxidu sodného. K roztoku se přidá 5,0 g (25 mmol) 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu, 0,362 g (5 mmol, 0,2 ekvivalentu) izochinolin-N-oxidu a 0,032 g
55 (0,05 mmol, 0,2 % molárního) chloridu (3R,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydro-

furanmanganitého (D31) s 50 ml dichlormethanu a směs se míchá za teploty 15 až 20 °C. Analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií ukazuje, že po 4 hodinách reakce proběhla kvantitativně. Směs se zředí dichlormethanem a filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite). Obě fáze se oddělí a organická fáze se dvakrát promyje vždy 200 ml vody a potom odpaří dosucha za sníženého tlaku, aby se dostalo 5,3 g surové sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako světle hnědého oleje. Chirální vysoko účinná kapalinová chromatografie ukazuje, že sloučenina pojmenovaná v nadpisu má enantiomerní přebytek (ee) 92 %.

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dostane enantiomerně čistá (enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99,8 %) rekrystalizací surové látky z diizopropyletheru. Sloučenina má teplotu tání 51 °C. Výtěžek odpovídá 41 %

Příklad 10

Způsob přípravy (3S,4S)-6-kyan-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu

Postup popsany v příkladu 9 se opakuje za použití 4,63 g (25 mmol) 6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu jako chromenové látky. Ukazuje se, že vzniklý surový (3S,4S)-epoxid má enantiomerní přebytek (ee) 93 %. Získaná sloučenina se rekrystalizuje z 2-propanolu a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která má teplotu tání 144 až 145 °C. Výtěžek odpovídá 75 %. Enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99 %.

Příklad 11

Způsob přípravy (3S,4S)-6-acetyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu

Postup popsany v příkladu 9 se opakuje za použití 5,98 g (25 mmol) 6-brom-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu jako chromenové látky. Ukazuje se, že vzniklý surový (3S,4S)-epoxid má enantiomerní přebytek (ee) 95 %. Získaná sloučenina se rekrystalizuje ze směsi hexanu a ethylacetátu. Dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která má teplotu tání 101 až 102 °C. Výtěžek odpovídá 65 %. Enantiomerní přebytek (ee) je větší než 99 %.

C. Příklady použití sloučeniny obecného vzorce III jako katalyzátoru

Příklad 12

Způsob přípravy chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého (E12)

2,42 g (5,0 mmol) (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanu (D37) se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá 2,45 g (10,0 mmol) tuhého tetrahydrátu octanu manganitého. Roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, potom se přidá 0,64 g (15,0 mmol) bezvodého chloridu lithného a roztok se vaří pod zpětným chladičem během dalších 30 minut. Po ochlazení se do míchaného roztoku vnese 1 ml studené vody. Sraženina se odfiltruje, promyje 10 ml 90% vodného ethanolu a potom vysuší za sníženého tlaku oxidem fosforečným. Tak se dostane 2,73 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako hnědé tuhé látky. Výtěžek odpovídá 95 %.

Příklad 13

Způsob chirální epoxidace 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu, za použití E12, vedoucí k získání 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-1H-benzopyranu-(3S,4R)-epoxidu

5 Vodný roztok 17,5 ml (8,5 % (hmotnost/objem), 20,0 mmol) chlornanu sodného se zředí 25 ml vody a poté se k vzniklému roztoku přidá 10 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného. Hodnota pH se upraví na 11,3 a roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se k roztoku přidá 2,78 g (10,0 mmol) 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu a 0,115 g (0,20 mmol) (E12) 10 v 10 ml methylenchloridu za teploty 0 °C. Reakční směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 1 hodiny a za teploty místnosti přes noc.

15 K reakční směsi se přidá 100 ml hexanu a 50 ml vody a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalším podílem hexanu o objemu 100 ml a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako hnědý olej o hmotnosti 2,7 g. Výtěžek odpovídá 94 %.

20 Olej se čistí velmi rychlou chromatografií na 30 g silikagelu (silica gel 60, MERCK 9385, rozměr částic 0,038 až 0,067 mm), při eluování 0 až 5% diethyletherem v hexanu. Ve formě světle žluté, částečně krystalické tuhé látky se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu o hmotnosti 2,11 g, která je identická (podle ¹H NMR, TLC a HPLC) s automatickým vzorkem. Výtěžek odpovídá 72 %. Enantiomerní přebytek (ee) je 63 %, podle stanovení chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií.

25 Příklad 14

Způsob přípravy chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)ethanmanganitého (E14)

30 1,70 g (3,0 mmol) (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylideamino)ethanu se rozpustí v 30 ml ethanolu a uvede do styku s 1,47 g (6,0 mmol) tetrahydrátu octanu manganitého. Roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin a potom se do něho vnese 0,38 g (9,0 mmol) chloridu lithného. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem dalších 30 minut a potom se nechá vychladnout na teplotu místnosti. K míchanému roztoku se přidá 1 ml vody a výsledná sraženina se odfiltruje, aby se dostala požadovaná sloučenina jako hnědá tuhá látka, která se vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným. Tak se dostane 2,56 g sloučeniny 35 pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 78 %.

40 Příklad 15

Způsob chirální epoxidace 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu za použití E14, vedoucí k 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-1H-benzopyran-(3R,4R)-epoxidu

45 Vodný roztok 17,5 ml (8,5 % (hmotnost/objem), 20,0 mmol) chlornanu sodného se zředí 25 ml vody a poté se k vzniklému roztoku přidá 10 ml 0,05-molárního vodného dihydrogenfosforečnanu sodného. Hodnota pH se upraví na 11,3, roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se k roztoku přidá 2,78 g (10,0 mmol) 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu a 0,131 g (0,20 mmol) chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)ethanmanganitého (E14) 50 v 10 ml methylenchloridu za teploty 0 °C. Reakční směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 2 hodin a za teploty místnosti přes noc.

55 K reakční směsi se přidá 100 ml hexanu a 50 ml vody a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalším podílem hexanu o objemu 100 ml a spojené organické vrstvy se vysuší

síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako žlutý olej o hmotnosti 2,91 g. Výtěžek odpovídá 99 %.

Olej se čistí velmi rychlou chromatografií na 40 g silikagelu (silica gel 60, MERCK 9385, rozměr částic 0,038 až 0,067 mm) při eluování 0 až 5% diethyletherem v hexanu. Ve formě světle žluté, krystalické tuhé látky se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu o hmotnosti 1,81 g, která je identická (podle ^1H NMR, TLC a HPLC) s autentickým vzorkem. Výtěžek odpovídá 62 %. Enantiomerní přebytek (ee) je 68 %, podle stanovení chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií.

Příklad 16

Způsob přípravy chloridu (S)-1-methyl-1,2-(3-terc-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého (E16)

338 mg (0,8 mmol) (S)-1-methyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanu (D39) se rozpustí v 8 ml ethanolu a k roztoku se přidá 392 mg (1,6 mmol) tetrahydrátu octanu manganitého. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, potok se do reakční směsi přidá 102 mg (2,4 mmol) chloridu lithného a vše se vaří pod zpětným chladičem po další 1 hodinu. Směs se ochladí na teploty místnosti, přikape se k ní několik kapek vody a výsledná sraženina se odfiltruje a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným, aby se dostalo 270 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě hnědého prášku. Výtěžek odpovídá 66 %.

Příklad 17

Způsob chirální epoxidace 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu za použití E16, vedoucí k získání 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromen-(3S,4S)-epoxidu

Vodný roztok 8,9 ml (16,75 % (hmotnost/objem), 20,0 mmol) chlornanu sodného se zředí 25 ml vody a poté se k vzniklému roztoku přidá 10 ml 0,05-molárního vodného dihydrogenfosforečnanu sodného. Hodnota pH se upraví na 11,3, roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se k roztoku přidá 2,78 g (10,0 mmol) 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu a 102 mg (0,20 mmol) chloridu (S)-1-methyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého (E16) v 10 ml methylenchloridu za teploty 0 °C. Reakční směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 1 hodiny a za teploty místnosti přes noc.

K reakční směsi se přidá 100 ml hexanu a 50 ml vody a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalším podílem hexanu a objemu 100 ml a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se surová sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako hnědý olej o hmotnosti 2,78 g. Výtěžek odpovídá 95 %. Kvantitativní analýza (vysoko účinnou kapalinovou chromatografií) ukazuje, že je obsaženo 2,27 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je identická (podle TLC a HPLC) s autentickým vzorkem. Výtěžek odpovídá 77 %. Enantiomerní přebytek (ee) je 32 %, podle stanovení chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií.

Příklad 18

Způsob přípravy chloridu (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého (E18)

240 mg (0,53 mmol) (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanu (D40) se rozpustí v 10 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,14 g (0,53 mmol) dihydrátu octanu

manganitého. Směs se vaří pod zpětným chladičem během 2 hodin a potom se k reakční směsi přidá 34 mg (0,8 mmol) chloridu lithného. Směs se dále vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, potom se roztok ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na 20 g silikagelu (MERCK 9385), při eluování 0 až 6% methanolem v chloroformu. Dostane se 60 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, kterou tvoří hnědý prášek. Výtěžek odpovídá 21 %.

Příklad 19

Způsob chirální epoxidace 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromenu za použití E18, vedoucí k získání 2,2-dimethyl-6-pentafluorethylchromen-(3S,4S)-epoxidu

Vodný roztok 2 ml (15,24 % (hmotnost/objem), 4 mmol) chlornanu sodného se upraví na objem 5 ml vodou a poté se k němu přidají 2 ml 0,05-molárního vodného dihydrogenfosforečnanu sodného. Hodnota pH se upraví na 11,3, roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se k roztoku přidá 21,5 mg (0,04 mmol) chloridu (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylid-amino)ethanmanganitého (E18) v 6 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 1 hodiny a potom za teploty místnosti přes noc.

K reakční směsi se přidá 20 ml hexanu a 10 ml vody a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalšími 20 ml hexanu a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako žlutý olej o hmotnosti 0,51 g. Kvantitativní analýza (vysoko účinná kapalinová chromatografie) ukazuje, že je obsaženo 0,42 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je identická (podle TLC a HPLC) s autentickým vzorkem. Výtěžek odpovídá 71 %. Enantiomerní přebytek (ee) je 23 %, podle stanovení chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií.

Příklad 20

Způsob chirální epoxidace 6-acetyl-2,2-dimethylchromenu, za použití E14, vedoucí k získání 6-acetyl-2,2-dimethylchromen-(3R,4R)-epoxidu

Roztok 8,6 ml (17,3 % (hmotnost/objem)) chlornanu sodného, 14 ml vody a 10 ml 0,05-molárního dihydrogenfosforečnanu sodného se upraví na hodnotu pH 11,3 pomocí 8-normálního roztoku hydroxidu sodného. Ke směsi se přidají 2 g 6-acetyl-2,2-diethylchromenu a 65,6 mg (1 % molární) E14 s 20 ml dichlormethanu a směs se rychle míchá za teploty místnosti přes noc.

Reakční směs se zředí 50 ml dichlormethanu a filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite). Obě vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje 100 ml vody a odpaří dosucha. Dostane se 2,0 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 92 %. Enantiomerní přebytek (ee) je 67 %, podle stanovení chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií.

Příklad 21

Způsob chirální epoxidace 6-acetyl-2,2-dimethylchromenu za použití E14, vedoucí k získání 6-acetyl-2,2-dimethylchromen-(3R,4R)-epoxidu, s využitím pyridin-N-oxidu jako katalyzátoru poskytujícího elektrony.

Reakce z příkladu 20 se opakuje za přidání 1,9 g (2 ekvivalentů) pyridin-N-oxidu. Za použití chirální vysoko účinné kapalinové chromatografie se zjistí, že enantiomerní přebytek (ee) sloučeniny pojmenované v nadpisu je 79 %.

Popis meziproduktů pro přípravu sloučenin obecného vzorce II (jak je popsáno ve WO 94/03271)

5 Popis 1

Způsob přípravy ($\pm$)-2,5-dihydro-3-nitrofuranu (D1)

Směs 38,54 g (109,6 mmol) ($\pm$)-trans-3-chlormerkurio-4-nitro-2,5-dihydrofuranu¹ a 11,07 g
 10 (109,6 mmol) triethylaminu ve 2,2 litrech dichlormethanu se za teploty 25 °C míchá po dobu
 75 minut. Poté se k reakční směsi přidá 1,1 litru 5% vodné kyseliny citrónové a v míchání se
 pokračuje během 5 minut. Směs se filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite), rozdělí se
 a organická vrstva se promyje 220 ml 5% vodné kyseliny citrónové, vysuší síran sodným a odpaří
 15 za sníženého tlaku. Chromatografie odparku na 300 g silikagelu (MERCK 9385), při
 gradientovém eluování směsí chloroformu a hexanu v poměru 1:1 až 1:0, poskytne (D1) jako
 světle žlutý olej, který krystaluje v mrazničce. Získá se 5,45 g sloučeniny pojmenované
 v nadpisu. Výtěžek odpovídá 43,2 %.

¹NMR (CDCl₃) δ 4,95 (4H, s) a 7,10 (1H, s) ppm.

20

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

25 Popis 2

Způsob přípravy ($\pm$)-3,4-diaminotetrahydrofuranu (D2)

Roztok 4,66 g (35,3 mmol) ($\pm$)-4-amino-3-nitrotetrahydrofuranu, připraveného z (D1)
 způsobem, který popsal Bitha a Lin¹, ve 100 ml ethanolu, s obsahem 2,5 g 10% palladia na uhlí,
 30 se hydrogenuje v Parrově třepacím přístroji za teploty 20 °C při tlaku 240 kPa po dobu 65 hodin.
 Suspenze se filtruje, tuhý podíl se promyje 100 ml ethanolu a spojené filtráty se odpaří za
 sníženého tlaku. Tak se dostane 3,26 g ($\pm$)-(D2), který je ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek
 odpovídá 81,5 %.

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,40 (4H, široký singlet), 3,20 (2H, m), 3,50 (2H, dd) a 4,08 (2H, dd) ppm.

Popis 3

40 Způsob přípravy ($\pm$)-3,4-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)tetrahydrofuranu (D3)

Roztok 855 mg (8,38 mmol) racemického diaminu (D2) a 3,22 g (16,76 mmol) 3-terc-butyl-5-
 methylsalicaldehydu v 50 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 minut.
 Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na 300 g silikagelu
 45 (MERCK 9385), za použití chloroformu jako elučního činidla. Dostane se ($\pm$)-(D3) ve formě
 světle žlutých jehliček o hmotnosti 1,35 g. Výtěžek odpovídá 35,8 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,42 (18H, s), 2,25 (6H, s), 3,95–4,10 (2H, m), 4,43 (2H, q), 6,90 (2H, d),
 7,15 (2H, d), 8,30 (2H, s) a 13,10 (2H, široký singlet) ppm.

50

Popis 4

Způsob přípravy (s,S)-trans-3,4-bis(methansulfonyloxy)tetrahydrofuranu (D4)

- 5 Roztok 2,45 g (23,5 mmol) 1,4-anhydro-L-threitolu (od firmy Aldrich Chemicyl Company) se ve směsi 75 ml tetrahydrofuranu a 75 ml diethyletheru postupně zpracuje se 7,2 ml (51,7 mmol, 2,2 ekvivalentů) triethylamino a 3,82 ml (49,35 mmol, 2,1 ekvivalentů) methansulfonylchloridu. Směs se míchá podobu 4 hodin a potom uloží přes noc (na dobu asi 16 hodin) za teploty 0 °C.
- 10 Reakční směs se filtruje a tuhé látky se promyjí 20 ml tetrahydrofuranu. Spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi 60 ml 10% kyseliny citrónové a 150 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Tak se dostane (D4) jako bezbarvý olej o hmotnosti 5,82 g. Výtěžek odpovídá 95 %.
- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,12 (6H, s), 4,00 (2H, dd), 4,18 (2H, dd) a 5,25 (2H, dd) ppm.

Popis 5

- 20 Způsob přípravy (S,S)-trans-3,4-diazidotetrahydrofuranu (D5)

- Směs 5,80 g (22,3 mmol) dimesylátu (D4) a 5,46 g (111,5 mmol, 2,5 ekvivalentů) lithiumazidu v 60 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na teplotu 100 až 110 °C po dobu 40 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí 1 litrem vody a dvakrát extrahuje vždy 750 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 500 ml vody, 500 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 2,18 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě světle žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 61,5 %.
- 25

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,75 (2H, dd) a 3,90–4,05 (4H, m) ppm.
- 30

Popis 6

Způsob přípravy (S,S)-trans-3,4-diaminotetrahydrofuranu

- 35 K 2,05 g (54 mmol) lithiummaluminiiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu se za teploty 0 °C přikape 2,08 g (13,5 mmol) diazidu (D5) v 50 ml tetrahydrofuranu během 10 minut. Roztok se ponechá po dobu 15 minut, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a dále míchá po dobu 16 hodin.
- 40 Reakční směs se znovu ochladí na teplotu 0 °C, reakce se přeruší postupným promytím 2 ml vody, 2 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a dále 6 ml vody a reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti. Vše se míchá po dobu 1 hodiny, směs se potom filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite), dvakrát propláchne vždy 150 ml tetrahydrofuranu a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Tak se dostane 1,28 g (D6), jako světle žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 93 %.
- 45

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30 (4H, široký singlet), 3,20 (2H, dd), 3,50 (2H, dd) a 4,08 (2H, dd) ppm.

Popis 7

Způsob přípravy (S,S)-trans-3,4-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)tetrahydrofuranu (D7)

5

Roztok 1,26 g (12,35 mmol) (S,S)-diaminu (D6) a 4,74 g (24,70 mmol) 3-terc-butyl-5-methylsalicaldehydu v 75 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny, Roztok se ochladí a rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, aby se dostal surový (5) o hmotnosti 5,50 g, který tvoří žlutý olej. Výtěžek odpovídá 99 %.

10

Vzorek 4,55 g surové látky se chromatografuje na silikagelu (MERCK 9385, gradientové eluování chloroformem v hexanu), aby se dostal čistý (D7) o hmotnosti 4,39 g, který tvoří žlutá pěna. Výtěžek odpovídá 95,5 %.

15

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,42 (18H, s), 2,25 (6H, s), 3,95–4,10 (4H, m), 4,33 (2H, q), 6,90 (2H, d), 7,15 (2H, d), 8,30 (2H, s) a 13,15 (2H, široký singlet) ppm.

Popis 8

20

Způsob přípravy (2R,3R)-1,4-dibenzoyloxy-2,3-dimethansulfonyloxybutanu

K roztoku 25,3 g (83,7 mmol) (2R,3R)-(+)-1,4-dibenzoyloxy-2,3-butandiolu (od Aldrich Chemical Company) ve 165 ml dichlormethanu, ochlazenému na ledové lázni, se přidá 13,0 ml (167,4 mmol) methansulfonylchloridu a poté se pomalu přidává 23,3 ml (167,4 mmol) triethylaminu tak, že teplota nepřestoupí 5 °C. Jakmile je přidávání dokončeno, reakční směs se nechá míchat na ledové lázni za chlazení po dobu 3 hodin. Ke směsi se potom přidá 600 ml vody a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se znovu extrahuje 200 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se promyjí 400 ml vody, 400 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, aby se dostala světle žlutá tuhá látka. Triturací diethyletherem se dostane 28,2 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvých krystalů, které mají teplotu tání 72 až 73 °C.

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

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

40 EI-MS: m/e 459 (MH^+), 367 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$).

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}_2$:

vypočteno: 52,39 % C, 5,72 % H,
45 nalezeno: 52,36 % C, 5,59 % H.

Popis 9

50 Způsob přípravy (2R,3R)-dimethansulfonyloxybutan-1,4-diolu

27,6 g (60,3 mmol) (2R,3R)-1,4-dibenzoyloxy-2,3-dimethansulfonyloxybutanu (D8) se rozpustí v 500 ml acetonu a k roztoku se přidá suspenze 29,9 g 10% palladia na uhlí ve 300 ml acetonu. Směs se hydrogenuje za tlaku 100 kPa při teploty místnosti po dobu 2 hodin. Směs se potom třikrát filtruje přes vrstvu oxidu křemičitého a rozsivkovou zeminu (celite) a rozpouštědlo se

55

odpaří. Dostane se 14,8 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako oleje zabarveného slámově žlutě, kterým stáním tuhne. Výtěžek odpovídá 87 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,24 (s, 6H, 2 x CH₃), 3,69 (m, 4H, 2 x CH₂), 4,76 (m, 2H, 2 x CH), 5,33 (t, 2H, 2 x OH) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 38,1 (2 x CH₃), 59,7 (2 x CH₂), 80,3 (2 x CH) ppm.

EI-MS: m/e 279 (MH⁺), 261 (MH⁺ - H₂O), 183 (M⁺ - OMs), 165 (M⁺ - OMs, H₂O).

Popis 10

Způsob přípravy (6R,7R)-dimethansulfonyloxy-2,4,9,11-tetraoxadodekanu

14,7 g (52,9 mmol) (2R,3R)-dimethansulfonyloxybutan-1,4-diolu (D9) se rozpustí v 89,5 ml dimethoxymethanu a 30 ml dichlormethanu za teploty 40 °C. K roztoku se přidá 0,91 g bromidu lithného a 1,01 g (5,29 mmol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a potom vylije do 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát extrahuje vždy 200 ml ethylacetát, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, aby se dostal bezbarvý olej. Tento olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, při eluování 0 až 1% methanolem v dichlormethanu. Získá se 8,2 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek odpovídá 42 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,13 (s, 6H, 2 x CH₃), 3,39 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3,87 (m, 4H, 2 x CH₂), 4,66 (m, 4H, 2 x OCH₂O), 5,02 (m, 2H, 2 x CH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 38,8 (2 x SCH₃), 55,8 (2 x OCH₃), 66,1 (2 x CH₂), 78,4 (2 x CH), 96,8 (2 x OCH₂O) ppm.

CI-MS: m/e 384 (MNH₄⁺).

Analýza pro C₁₀H₂₂O₁₀S₂:

vypočteno: 32,78 % C, 6,05 % H,
nalezeno: 32,22 % C, 5,62 % H.

Popis 11

Způsob přípravy (5R,6R)-dimethansulfonyloxy-1,3-dioxepanu

Roztok 8,2 g (22,4 mmol) (6R,7R)-dimethansulfonyloxy-2,4,9,11-tetraoxadodekanu (D10) a 0,26 g (1,34 mmol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové ve 165 ml toluenu se vaří pod zpětným chladičem přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a hnědý odparek se trituruje diethyletherem, aby se dostalo 5,9 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky, která má teplotu tání 133 až 134 °C. Výtěžek odpovídá 91 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,13 (s, 6H, 2 x CH₃), 3,84 (m, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂), 4,77 (s, 2H, OCH₂O), 4,81 (m, 2H, 2 x CH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 38,8 (2 x CH₃), 64,1 (2 x CH₂), 78,3 (2 x CH), 94,6 (OCH₂O) ppm.

5 EI-MS: m/e (MNH^+), 195 ($M^+ - OMs$).

Analýza pro $C_7H_{14}O_8S_2$:

- 5 vypočteno: 28,96 % C, 4,86 % H,
nalezeno: 29,22 % C, 4,61 % H.

10 Popis 12

Způsob přípravy (5R,6R)-diazido-1,3-dioxepanu

- Směs 5,0 g (17,2 mmol) (5R,6R)-dimethansulfonyloxy-1,3-dioxepanu (D11) a 4,2 g (86 mmol) lithiumazidu v 60 ml dimethylsulfoxidu se míchá a zahřívá na teplotu 110 až 120 °C přes noc.
15 Reakční směs se potom ochladí, vylije 200 ml vody a dvakrát extrahuje vždy 150 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí vždy 150 ml vody a poté promyjí 150 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, aby se dostalo 2,7 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědého oleje. Výtěžek odpovídá 85 %.

- 20 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,49 (m, 2H, 2 x CH), 3,74 (m, 2H, 2 x CH_2), 3,93 (m, 2H, CH_2), 4,73 (s, 2H, OCH_2O) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 64,3 (2 x CH), 64,6 (2 x CH_2), 94,3 (OCH_2O) ppm.

- 25 EI-MS: m/e 185 (MH^+), 157 ($MH^+ - N_2$), 142 ($M^+ - N_3$).

Analýza pro $C_5H_8N_6O_2$:

- 30 vypočteno: 32,61 % C, 4,38 % H, 45,38 % N,
nalezeno: 32,33 % C, 4,67 % H, 45,38 % N.

Popis 13

- 35 Způsob přípravy (5R,6R)-diamino-1,3-dioxepanu

- K suspenzi 2,1 g (55,3 mmol) lithiualuminiumhydridu v 70 ml suchého tetrahydrofuranu se za teploty 0 °C pod argonovou atmosférou přikape roztok 2,6 g (14,1 mmol) (5R,6R)-diazido-1,3-dioxepanu (D12) v 50 ml suchého tetrahydrofuranu. Během přidávání se reakční teplota udržuje
40 pod 10 °C pomocí ledové lázně. Poté co je přidávání ukončeno, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá po dobu dalších 90 minut. Reakční směs se potom znovu ochladí a reakce se přeruší promytím 2 ml vody, 2 ml 2-molárního roztoku hydroxidu sodného a 4 ml vody a teplota se znovu udržuje pod 10 °C pomocí ledové lázně. Reakční směs se po odeznění reakce nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se další 2 hodiny, potom filtruje přes rozsivkovou
45 zeminu (celite) a filtrační vrstva se dobře promyje tetrahydrofuranem. Spojené filtráty se odpaří, aby se dostalo 1,3 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, kterou tvoří světle žlutý olej. Výtěžek odpovídá 70 %.

- 50 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,56 (široký singlet, 4H, 2 x NH_3), 2,62 (m, 2H, 2 x CH), 3,58 (m, 2H, CH_2), 3,77 (m, 2H, 2 x CH_2), 4,72 (s, 2H, OCH_2O) ppm.

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

EI-MS: m/e 133 (MH^+), 116 ($M^+ - NH_2$)⁺.

55

Analýza pro $C_5H_{12}N_2O_2$:

vypočteno: 45,44 % C, 9,15 % H, 21,20 % N,
nalezeno: 45,13 % C, 8,76 % H, 19,58 % N.

5

Popis 14

Způsob přípravy (5R,6R)-di-(3,5-di-terc-butyl)salicylidamino-1,3-dioxepanu

10

1,0 g (7,6 mmol) (5R,6R)-diamino-1,3-dioxepanu (D13) a 3,6 g (7,6 mmol, 2 ekvivalenty) 3,5-di-terc-butylsalicaldehydu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a roztok se vaří pod zpětným chladičem za míchání po dobu 3 hodin. Reakční směs se potom nechá ochladit, rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, při eluování 4% diethyl-etherem v hexanu. Ve formě jasně žluté pěny se dostane 3,5 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 82 %.

15

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

20

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 29,4 (6 x CH_3), 31,4 (6 x CH_3), 34,1 (2 x CCH_3), 35,0 (2 x CCH_3), 67,7 (2 x CH), 73,8 (2 x CH_2), 94,2 (OCH_2O), 117,6, 126,4, 127,4, 136,6, 140,3, 157,9 (Ar), 168,4 (2 x $C=N$) ppm.

25

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

Analýza pro $C_{35}H_{52}N_2O_4$:

30 vypočteno: 74,43 % C, 9,28 % H, 4,96 % N,
nalezeno: 74,56 % C, 9,15 % H, 4,92 % N.

Popis 15

35

Způsob přípravy (3R,4R)-diacetoxytetrahydropyranu (D15)

40

Roztok 11,16 g 3,4-di-O-acetyl-D-xylanu² ve 400 ml 50% vodného ethanolu, který obsahuje 400 mg oxidu platičitého, se hydrogenuje za teploty 25 °C při atmosférickém tlaku po dobu 3,5 hodiny. Suspenze se filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite), promyje 50 ml 50% vodného ethanolu a 50 ml vody a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Tak se dostane 9,6 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek odpovídá 85 %.

45

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,30–1,50 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,10–2,20 (1H, m), 3,35–3,60 (2H, m), 3,80–4,00 (2H, m) a 4,80–5,00 (2H, m) ppm.

² Dictionary of Organic Compounds, 5. vyd., Chapman & Hall. Londýn /1982/, str. 579 a tamtéž uvedené odkazy

50

Popis 16

Způsob přípravy (3R,4R)-dimethansulfonyloxytetrahydropyranu (D16)

- 5 Přibližně 50 mg sodíku se rozpustí ve 100 ml methanolu za teploty místnosti. K výslednému roztoku se přidá roztok 9,56 g (47,3 mmol) diesteru (D15) ve 100 ml ethanolu a směs se míchá po dobu 72 hodin. K reakční směsi se přidá 20 g pryskyřice Amberlite 1R 120H⁺ a směs se filtruje. Odpařením filtrátu za sníženého tlaku se dostane diol, který je tvořen bezbarvým olejem. Získaný olej se rozpustí ve směsi 220 ml tetrahydrofuranu a 220 ml diethyletheru. K roztoku se
- 10 přidá 10,86 g triethylaminu a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. K ochlazenému roztoku se přikape 11,76 g (102,7 mmol) methansulfonylchloridu za teploty 0 °C, roztok se dále míchá 1 hodinu a potom uskladní za teploty 4 °C na dobu 16 hodin. Výsledná suspenze se filtruje a tuhé látky se dvakrát promyjí vždy 95 ml tetrahydrofuranu a dvakrát vždy 180 ml diethyletheru. Spojený filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi 200 ml ethylacetátu
- 15 a 200 ml 10% vodné kyseliny citrónové. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým filtruje a odpaří za sníženého tlaku na bezbarvou pěnu. Tak se dostane 12,07 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 93 %.

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

Popis 17

- 25 Způsob přípravy (3R,4S)-diaminotetrahydropyranu (D17)

- 12,07 g (44 mmol) dimesylátu (D16) se rozpustí v 88 ml dimethylsulfoxidu a zpracuje s 10,8 g (220 mmol) lithiazidu. Směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 40 hodin, ochladí na teplotu místnosti, vylije do 1,03 litru vody a extrahuje nejprve 1,03 litry a potom dvakrát vždy
- 30 590 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 300 ml vody a 300 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Tak se dostane 3,7 g surového diazidu, jako hnědého oleje. Tento olej se rozpustí ve 45 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přikape za chlazení na teplotu 0 °C suspenze 3,34 g (88 mmol) lithialuminiumhydridu ve 220 ml tetrahydrofuranu, udržovaná při teplotě pod +10 °C. Poté co je přidávání ukončeno,
- 35 suspenze se míchá za teploty 0 °C po dobu 30 minut a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá po dobu 16 hodin.

- Směs se znovu ochladí na teplotu 0 °C a reakce se přeruší postupným promytím 3,34 ml vody v 5 ml tetrahydrofuranu, 3,34 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a dále 10 ml vody.
- 40 Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá po dobu 1 hodiny, potom filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite) a dvakrát propláchne vždy 400 ml tetrahydrofuranu. Spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku a tak se dostane diamin, jako bezbarvý olej o hmotnosti 2,62 g. Výtěžek odpovídá 51 %.

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

Popis 18

50

Způsob přípravy (3R,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydropyranu (D18)

K 2,55 g (22 mmol) diaminu (D17) ve 220 ml ethanolu se přidá 10,3 g (44 mmol) 3,5-di-terc-butylsalicaldehydu. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, potom se

ochladí na teplotu místnosti a krystalický produkt se vysuší za sníženého tlaku. Tak se dostane 4,81 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě žlutých krystalů. Výtěžek odpovídá 40,0 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,20 (18H, s), 1,40 (18H, s), 1,50–2,20 (2H, m), 3,50–3,70 (4H, m),
5 4,00–4,15 (2H, m), 7,00 (2H, široký singlet), 7,35 (2H, široký singlet), 8,33 (1H, s), 8,37 (1H, s)
a 13,20 (2H, široký singlet) ppm.

Popis 19

10

Způsob přípravy (3R,4S)–bis(3–terc–butyl–5–methylsalicylidamino)tetrahydropyranu (D19)

Roztok 0,62 g (5,35 mmol) diaminu (D17) a 2,05 g (10,7 mmol) 3–terc–butyl–5–methyl-
15 salicaldehydu ve 40 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Roztok se
ochladí a potom uloží za teploty 4 °C po dobu 70 hodin, aby se dostala žlutá sraženina. Ta se
odfiltruje, promyje 5 ml studeného 95% vodného ethanolu a vysuší za sníženého tlaku. Dostane
se 1,22 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 49 %.

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

Popis 20

25

Způsob přípravy (3S,4S)–bis(3,5–di–terc.–butylsalicylidamino)tetrahydrofuranu (D20)

Roztok 0,96 g (9,4 mmol) (S,S)–diaminu (D6) a 4,4 g (18,8 mmol) 3–terc–butyl–5–methyl-
30 salicaldehydu v 90 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Roztok se
ochladí na teplotu 0 °C, filtruje a tuhé látky se promyjí studeným ethanolem, čímž se dostanou
žluté krystaly. Tak se získá 3,07 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 61 %.

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

Popis 21

40

Způsob přípravy (3S,4R)–dihydroxy–(2R)–(hydroxymethyl)tetrahydropyranu (D21)

Roztok 16,0 g (0,11 mol) D–glukalu³ v 500 ml 50% vodného ethanolu se zpracuje s 0,75 g oxidu
platičitého a hydrogenuje za teploty místnosti při atmosférickém tlaku po dobu 5 hodin. Suspenze
se zpracuje s 50 g aktivního uhlí, filtruje přes 200 g rozsivkové zeminy (celite) a tuhé látky se
45 promyjí 300 ml 50% vodného ethanolu. Spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku a vysuší nad
oxidem fosforečným. Dostane se 16,0 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvého
oleje. Výtěžek odpovídá 99 %.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1,50–1,70 (1H, m), 1,80–2,20 (1H, m), 3,00–3,20 (2H, m), 3,30–3,70
50 (3H, m), 3,80–4,00 (2H, m) a 4,90 (3H, široký singlet) ppm.

³ Dictionary of Organic Compounds, 5. vyd., Chapman and Londýn /1982/, str. 2754 a odkazy
tam uvedené

Popis 22

Způsob přípravy (3S,4R)-dihydroxy-(2R)-(trifenyloxymethyl)tetrahydropyranu (D22)

- 5 Roztok 1,76 g (11,9 mmol) triolu (D21) ve 20 ml pyridinu se zpracuje s 3,31 g (11,9 mmol) tritylchloridu a 50 mg 4-(dimethylamino)pyridinu. K reakční směsi se přidá 1,92 g (14,8 mmol, 1,25 ekvivalentu) diizopropylethylaminu a roztok se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin.

- 10 Směs se vylíje na 200 ml vody a dvakrát extrahuje vždy 200 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml 10% kyseliny citrónové a 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku na olej. Odparek se chromatografuje na silikagelu (gradientové eluování methanolem v chloroformu). Tak se dostane 3,70 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bezbarvé pěny. Výtěžek odpovídá 79,7 %.

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,60–1,80 (1H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 2,70 (2H, široký singlet, D_2O vým.), 3,25–3,50 (5H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 3,90–4,00 (1H, m) a 7,20–7,50 (15H, m) ppm.

Popis 23

- 20 Způsob přípravy (3R,4R)-dimethansulfonyloxy-(2R)-(trifenyloxymethyl)tetrahydropyranu (D23)

- 25 K 3,10 g (7,95 mmol) diolu (D22) ve 150 ml směsi diethyletheru a tetrahydrofuranu v poměru 2:1 se přidá 1,76 g (17,5 mmol) triethylaminu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a uvede do styku s 1,91 g (16,7 mmol) methansulfonylchloridu. Po 2 hodinách se suspenze filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se potom znovu rozpustí ve 200 ml ethylacetátu. Roztok se promyje 100 ml 10% kyseliny citrónové a 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vysuší, aby se dostalo 4,26 g (12), jako bezbarvá tuhá látka. Výtěžek odpovídá 95 %.

- 30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,20–2,50 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,20–3,30 (1H, m), 3,40–3,60 (3H, m), 3,95–4,10 (1H, m), 4,70–4,80 (2H, m) a 7,20–7,50 (15H, m) ppm.

- 35 Popis 24

Způsob přípravy (3R,4S)-bis(3,5-di-terc.-butylsalicylidamino)-(2S)-(trifenyloxymethyl)-tetrahydropyranu (D24)

- 40 Směs 2,85 g (5,22 mmol) dimesylátu (D23) a 1,28 g (26,1 mmol) lithiazidu ve 20 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na teplotu 100 až 110 °C po dobu 24 hodin. Roztok se ochladí, vylíje na 200 ml vody a dvakrát extrahuje vždy 300 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 300 ml vody a 300 ml roztoku chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se dostane intermediární diazid, jako žlutá pěna o hmotnosti 1,52 g.

- 45 Podíl diazidu o hmotnosti 1,40 g v 10 ml tetrahydrofuranu se vnese do suspenze 470 mg (12,4 mmol) lithialuminiumpulohydridu ve 30 ml tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Reakční směs se míchá za teploty 0 °C 1 hodiny, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá po dobu 16 hodin. Suspenze se znovu ochladí na teplotu 0 °C a reakce se přeruší postupným promytím 0,5 ml vody, 0,5 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a dále 1,5 ml vody. Po ohřátí na teplotu místnosti a míchání po dobu 1 hodiny se směs filtruje a tuhé látky se dvakrát promyjí vždy 20 ml tetrahydrofuranu. Spojené filtráty se odpaří, čímž se dostane 1,28 g surového diaminu ve formě pěny.
- 55

Podíl diaminu o hmotnosti 1,18 g a 1,42 g (6,08 mmol) 3,5-di-terc-butylsalicaldehydu ve 30 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin a potom ochladí na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu (gradientové eluování chloroformem v hexanu). Dostane se 210 mg sloučeniny pojmenované
 5 v nadpisu ve formě žlutého prášku. Výtěžek odpovídá 8,4 %, vztaženo na celkový výtěžek z (D23).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (9H, m), 1,30–1,60 (2H, m), 1,32 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,50 (9H, s),
 10 2,40–2,55 (1H, s), 2,70–2,80 (1H, s), 3,30–3,60 (2H, m), 3,90–4,30 (3H, m), 6,85 (1H, široký singlet), 7,00–7,35 (16H, m), 7,38 (1H, široký singlet), 7,45 (1H, široký singlet), 8,30 (1H, s), 8,50 (1H, s), 13,25 (1H, s) a 13,50 (1H, s) ppm.

15 Popis 25

Způsob přípravy (±)-trans-1-benzoyl-3,4-bis(methansulfonyloxy)piperidinu (D25)

3 g (13,6 mmol) (±)-trans-1-benzoylpiperidin-3,4-diolu⁴ se suspendují v 70 ml dichlormethanu
 20 a k suspenzi se přidá 5,74 ml (43 mmol) triethylaminu. Směs se ochladí na teplotu -10 °C a během 5 minut se k ní přidá 2,6 ml (34 mmol) methansulfonylchloridu. po dalších 15 minutách se směs vylije na 50 ml ledu a vody a organická vrstva se promyje 30 ml 5% vodné kyseliny citrónové. Roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se pěna o hmotnosti 5,3 g. Výtěžek odpovídá 100 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,95 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,15 (6H, s), 4,70 (2H, m), 4,85 (2H, m)
 25 a 7,45 (5H, m) ppm.

⁴ V. Petrow a O. Stephenson, J. Pharm. Pharmacol., 14, 306–314 /1962/

30

Popis 26

Způsob přípravy (±)-trans-1-benzoyl-3,4-diazidopiperidinu (D26)

Směs 5,3 g (14 mmol) dimesylátu (D25) a 3,4 g (69 mmol) lithiumazidu v 36 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení se reakční směs rozdělí
 35 mezi 200 ml dichlormethanu a 50 ml vody. Vodná fáze se oddělí a dále extrahuje nejprve 100 ml a potom 50 ml dichlormethanu a spojené organické extrakty se třikrát promyjí vždy 50 ml vody,
 40 vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu (gradientové eluování methanolem v dichlormethanu). Dostane se 900 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvé tuhé látky. Výtěžek odpovídá 24 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60 (2H, m), 2,10 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,20 (2H, m) a 7,40 (5H, m) ppm.
 45

Popis 27

Způsob přípravy (±)-trans-1-benzoyl-3,4-diaminopiperidinu (D27)

50

Roztok 450 mg (1,7 mmol) diazidu (D26) a 30 ml ethanolu se uvede do styku s 250 mg Lindlarova katalyzátoru (5% palladium na uhlíčitane vápenatém) a vše se míchá pod vodíkovou atmosférou (za tlaku 100 kPa) po dobu 24 hodin. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za

sníženého tlaku. Dostane se 350 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě oleje. Výtěžek odpovídá 94 %.

¹H NMR (DMSO) δ 1,20 (1H, m), 1,65–1,80 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,70 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,30 (1H, m), 4,40 (1H, m) a 7,40 (5H, m) ppm.

Popis 28

10 Způsob přípravy (–)-trans-1-benzoyl-3,4-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)piperidinu (D28)

Roztok 350 mg (1,6 mmol) aminu (D27) a 960 mg (4,1 mmol) 3,5-di-terc-butylsalicyldehydu ve 40 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Směs se ochladí a filtruje, aby se dostalo 652 mg racemického bis-iminu. Výtěžek odpovídá 63 %.

15 Vzorek o hmotnosti 100 mg se separuje chirální vysoko účinnou kapalinovou chromatografií (CHIRALPAK AD, eluční činidlo 2% ethanol v hexanu). Dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako jediný enantiomer, $[\alpha]_D^{25} = -228^\circ \text{C}$ (c = 0,13, CHCl₃).

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,20 (18H, s), 1,45 (18H, s), 2,00 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,55 (1H, m), 4,35 (2H, m), 6,95 (2H, s), 7,40 (7H, m), 8,30 (2H, s) a 13,15 (2H, široký singlet) ppm.

25 Popis 29

Způsob přípravy chloridu (±)-3,4-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)tetrahydrofuranmanganitého (D29)

30 Suspenze 690 mg (1,53 mmol) racemického ligandu (D3) v 25 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem se 750 mg (3,06 mmol) tetrahydrátu octanu manganatého po dobu 18 hodin. K reakční směs se přidá 195 mg (4,49 mmol) chloridu lithného a vše se vaří pod zpětným chladičem po dobu dalších 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na 100 g silikagelu (MERCK 9385), při gradientovém eluování methanolem v chloroformu.

35 Dostane se 90 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, dohromady se 420 mg nezreagovaného (D3). Výtěžek odpovídá 61 %.

Popis 30

40 Způsob přípravy chloridu (s,S)-trans-3,4-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)tetrahydrofuranmanganitého (D30)

Metoda A (za použití octanu manganatého)

45 Roztok 0,95 g (2,11 mmol) (D7) a 1,03 g (4,22 mmol) tetrahydrátu octanu manganatého ve 40 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin. K reakční směsi se přidá 268 mg (6,33 mmol) chloridu lithného a vše se vaří pod zpětným chladičem dalších 30 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek chromatografuje na silikagelu (MERCK 9385), při gradientovém eluování methanolem v chloroformu.

50 Tak se dostane (E3), jako hnědý prášek o hmotnosti 26 mg (výtěžek odpovídá 2,3 %), dohromady s 683 mg nezreagovaného (D7) (výtěžek je 72 %).

Metoda B (za použití octanu manganitého⁵)

5 Roztok 1,53 g (3,4 mmol) (D7) ve směsi 17 ml methylenchloridu a 17 ml methanolu se zpracuje s 0,01 g (3,4 mmol) dihydrátu octanu manganitého. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, ochladí na teplotu místnosti a zpracuje s 0,21 g (5,1 mmol) chloridu lithného. Vše se míchá po dobu 16 hodin, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku na objem přibližně 8 ml a k odparku se přidá 70 ml diethyletheru. Suspenze se míchá po dobu 1 hodiny, potom filtruje a tuhé látky se třikrát promyjí vždy 20 ml diethyletheru a vysuší za sníženého tlaku. Tak se dostane (E3) jako hnědý prášek, o hmotnosti 1,57 g. Výtěžek odpovídá 86 %.

10

⁵ T. Matsushita a T. Shono, Bull. Chem. Soc. Japan, 54, 3743–3748 /1981/

Popis 31

15

Způsob přípravy chloridu (R,R)-5,6-bis[(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)-1,3-dioxepan]-manganitého (D31)

20 1,0 g (1,77 mmol) (5R,6R)-di-(3,5-di-terc-butyl)salicylidamino-1,3-dioxepanu (D14) a 2,17 g (8,87 mmol) tetrahydrátu octanu manganitého se suspenduje v 50 ml 95% ethanolu a směs se vaří pod zpětným chladičem přes noc. K reakční směs se potom přidá 0,38 g (8,96 mmol) chloridu lithného a v zahřívání se pokračuje dalších 30 minut. Reakční směs se potom ochladí, přidá se 60 ml vody a směs se filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite). Tmavá sraženina se dobře promyje vodou, potom se rozpustí v 80 ml dichlormethanu, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Tak se dostane 0,9 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako tmavo-
25 hnědé tuhé látky. Výtěžek odpovídá 78 %.

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

30

Analýza pro C₃₅H₅₀O₄MnCl:

vypočteno: 64,36 % C, 7,72 % H, 4,29 % N,
nalezeno: 64,57 % C, 7,57 % H, 4,09 % N.

35

Popis 32

Způsob přípravy chloridu (3R,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydropyran-manganitého (D32)

40

45 Roztok 4,81 g (8,8 mmol) ligandu (D18) v 88 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 1:1 se uvede do styku s 2,35 g (8,8 mmol) dihydrátu octanu manganitého a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. K reakční směsi se přidá 0,56 g (13,2 mmol) chloridu lithného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje další 1 hodinu. Reakční směs se ochladí, odpaří za sníženého tlaku a odparek se trituruje s 220 ml diethyletheru. Tuhá látka se odfiltruje, dvakrát promyje vždy 65 ml diethyletheru a vysuší, aby se dostal (5), jako hnědý prášek o hmotnosti 5,3 g. Výtěžek odpovídá 94 %.

Popis 33

Způsob přípravy chloridu (3R,4S)-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)tetrahydropyran-manganitého (D33)

5

Roztok 928 mg (2 mmol) ligandu (D19) ve 20 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 1:1 se uvede do styku s 536 mg (2 mmol) dihydrátu octanu manganitého a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se 128 mg (3 mmol) chloridu lithného a roztok se míchá po dobu 1 hodiny. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se trituruje se 40 ml diethyletheru. Tuhá látka se odfiltruje, dvakrát promyje vždy 15 ml diethyletheru a vysuší za sníženého tlaku, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako hnědý prášek o hmotnosti 1,09 g. Výtěžek odpovídá 98 %.

10

15 Popis 34

Způsob přípravy chloridu (3S,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydrofuran-manganitého (D34)

20

Roztok 1,07 g (2 mmol) ligandu (D20) a 536 mg (2 mmol) dihydrátu octanu manganitého ve 20 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 1:1 se vaří pod zpětným chladičem po dobu 6,5 hodiny. Roztok se ochladí na teplotu místnosti, přidá se 128 mg (3 mmol) chloridu lithného a směs se míchá po dobu 16 hodin. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se trituruje 50 ml diethyletheru. Tuhá látka se odfiltruje, dvakrát promyje vždy 15 ml diethyletheru a vysuší za sníženého tlaku, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako hnědý prášek o hmotnosti 1,12 g. Výtěžek odpovídá 89 %.

25

Popis 35

30

Způsob přípravy chloridu (3R,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)-(2R)-(trifenylmethoxy-methyl)tetrahydropyranmanganitého (D35)

Ke 160 mg (195 mmol) ligandu (D24) v 5 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 3:2 se přidá 0,93 ml 0,417-molárního (390 mmol) roztoku hydroxidu sodného v methanolu a 52,5 mg (195 mmol) dihydrátu octanu manganitého. Roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, přidá se k němu 12,5 mg (300 mmol) chloridu lithného a směs se míchá po dobu 15 hodin.

35

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se trituruje 10 ml diethyletheru. Tuhá látka se odfiltruje, dvakrát promyje vždy 2 ml diethyletheru a vysuší. Tak se dostane 136 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědého prášku. Výtěžek odpovídá 77 %.

40

45 Popis 36

Způsob přípravy chloridu (-)-trans-1-benzoyl-3,4-bis(3,5-di-terc.butylsalicylidamino)-piperidinmanganitého (D36)

Směs 20 mg (0,013 mmol) (-)-ligandu (D28) a 10 mg (0,037 mmol) dihydrátu octanu manganitého v 5 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 3:2 se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. K reakční směsi se přidá 1,6 mg (0,038 mmol) chloridu lithného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje další 1 hodinu.

50

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu elučním činidlem je 10% methanol v chloroformu). Tak se získá sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako hnědý prášek o hmotnosti 22 mg. Výtěžek odpovídá 97 %.

- 5 Popis meziproductů pro způsob přípravy sloučenin obecného vzorce III

Popis 37

- 10 Způsob přípravy (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanu (D37)

1,36 g (10,0 mmol) (R)-1,2-diamino-1-fenylethanu (přípraven z (R)-2-aminofenylacetaminu⁶ redukcí na diamin Brown-Heimovou⁷ metodou) se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá 3,84 g (20,0 mmol) tuhého 2-hydroxy-3-terc-butyl-5-methylbenzaldehydu (přípraven 15 2-hydroxy-3-4-methylfenolu metodou, kterou vypracoval Casiraghi a kol.⁸). Po 90 minutách za varu pod zpětným chladičem se reakční směs ochladí a přidá se k ní 1 ml vody. Vzniklá tuhá látka se filtruje, promyje 10 ml 95% vodného ethanolu a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným. Tak se dostane 3,33 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako žluté tuhé látky. Výtěžek odpovídá 69 %.

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

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

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

30 ⁸ G. Casiraghi, G. Casnati, G. Pglia, G. Sartori a G. Terenghi, J. Chem. Soc. Perkin I., str. 1862 až 1865 /1980/

Popis 38

- 35 Způsob přípravy (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butyl-salicylidamino)ethanu (D38)

0,68 g (5,0 mmol) (R)-1,2-diamino-1-fenylethanu se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá 2,34 g (10,0 mmol) 2-hydroxy-3,5-di-terc-butylbenzaldehydu (přípraven z 2,4-di-terc-butylfenolu metodou, kterou vypracoval Casiraghi a kol.⁸). Reakční směs se vaří pod zpětným 40 chladičem po dobu 2 hodin, ochladí na teplotu místnosti a k míchanému roztoku se přidá 1 ml vody. Vzniklá látka se izoluje filtrací, promyje 5 ml 95% vodného ethanolu a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným. Dostane se 2,11 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako žluté tuhé látky. Výtěžek odpovídá 74 %.

45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,24 (9H, s), 1,27 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,45 (9H, s), 3,95 (1H, dd), 4,15 (1H, dd), 4,70 (1H, dd), 7,05 (2H, široký singlet), 7,30–7,50 (7H, m), 8,34 (1H, s), 8,42 (1H, s) a 13,60 (2H, široký singlet) ppm.

50 ⁸ G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori a G. Terenghi, J. Chem. Soc. Perkin I., str. 1862 až 1865 /1980/

Popis 39

Způsob přípravy (S)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidaminoethanu (D39)

- 5 Suspenze 290 mg (2 mmol) dihydrochloridu (S)-1,2-diaminopropanu v 5 ml ethanolu se zpracuje se 4 ml (4 mmol) 1-molárního ethanolického roztoku roztok hydroxidu sodného. Ke směsi se přidá 770 mg (4 mmol) 2-hydroxy-5-terc-butyl-3-methylbenzaldehydu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 minut. Suspenze se filtruje, částečně odpaří a k odpařenému podílu se přidá malé množství vody, aby se vysrážela sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako žlutá tuhá látka. Tato sloučenina se odfiltruje, promyje 95% vodným ethanolom a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným, aby se dostalo 730 mg čisté sloučeniny, pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 86 %.

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,33 (3H, s), 1,36 (18H, d), 2,25 (6H, s), 3,62 (2H, m), 3,76 (1H, m), 6,80 (2H, s), 7,03 (2H, s), 8,20 (1H, s), 8,25 (1H, s), 13,50 (2H, široký singlet) ppm.

Popis 40

- 20 Způsob přípravy (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanu (D40)

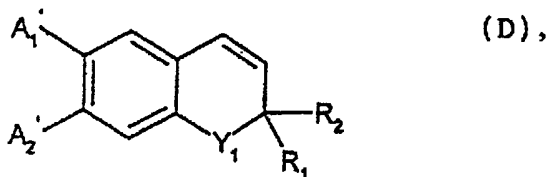
- K 1,13 g (30 mmol) natriumborhydridu ve 30 ml glymu se pod dusíkovou atmosférou přidá 1,53 g (10 mmol) hydrochloridu (S)-valinamidu, který je suspendován v 35 ml glymu. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu 10 °C a během 20 minut se k němu přikape roztok 4,9 ml (40 mmol) bortriumfluorid etherátu v 10 ml glymu. Potom se směs vaří pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 7,5 ml vody, potom 15 ml 3-molárního roztoku hydroxidu sodného a výsledný čirý roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se bílá tuhá látka, která se třikrát extrahuje vždy 10 ml chloroformu. Spojené extrakty se odpaří a získá se 0,34 g diaminu. Získaná sloučenina se rozpustí v 15 ml ethanolu a zpracuje s 1,28 g (6,6 mmol) 2-hydroxy-3-terc-butyl-5-methylbenzaldehydu. Roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, ochladí, odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu (MERCK 9385), při eluování 0 až 6% methanolem v chloroformu. Získá se 0,73 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 16 %.

- 35 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,04 (6H, m), 1,39 (18H, 2s), 2,10 (1H, m), 2,24 (6H, s), 3,3–4,0 (3H, široký multiplet), 6,85 (2H, m), 7,09 (2H, m), 8,24 (2H, s), 13,60 (2H, široký singlet) ppm.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

- 45 1. Způsob enantioselektivní epoxidace benzopyranů obecného vzorce D



ve kterém

chloridu (3S,4S)-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)tetrahydrofuranmanganitého a

chloridu (R,R)-5,6-bis[(3,5-di-terc-butylsalicylidenamino)-1,3-dioxepan]manganitého,

5

příčemž „alkyl“ kdekoliv je zmíněn svrchu a také souvislosti s vytvářením části alkoxy skupiny, halogenalkylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny a jiných skupin znamená alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl a „popřípadě substituovaný“ znamená

10

případně substituovaný až 5 skupinami zvolenými z halogenu, alkylu, fenylu, alkoxy skupiny, halogenalkylu, alkylkarbonylu a fenylkarbonylu,

a donorovým ligandem je izochinolin-N-oxid.

15

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že salenový katalyzátor je vybrán z

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého,

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)ethanmanganitého,

20

chloridu (S)-1-methyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého a

chloridu (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého.

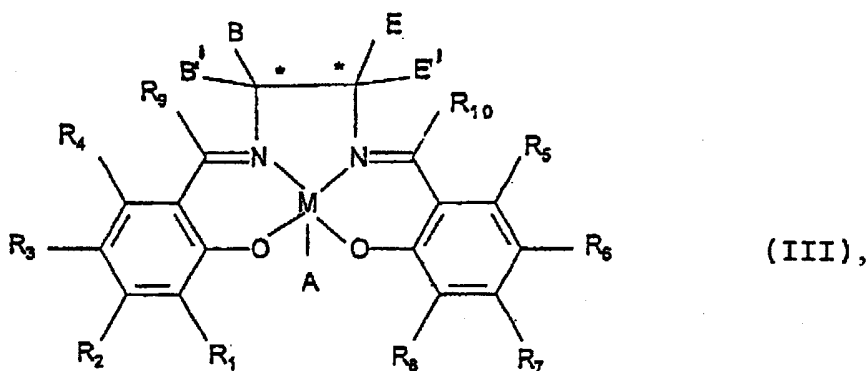
25

3. Způsob podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje reakci 6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu nebo 2,2-dimethyl-6-pentafluorethyl-2H-1-benzopyranu s oxidačním činidlem v přítomnosti salenového katalyzátoru a izochinolin-N-oxidu.

30

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že oxidačním činidlem je chlornan sodný.

5. Sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

35

M představuje ion přechodného kovu, zvolený ze souboru zahrnujícího Mn, Cr, Fe, Ni, Co, Ti, V, Ru a Os,

A znamená protiion, pokud je vyžadován, zvolený z chloridu, $\text{PF}_6(\text{ryl})_4$, BF_4 , $\text{B}(\text{aryl})_4$, halogenidu, acetátu, trifluorsulfonátu a tosylátu,

40

B, B', E a E' jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, arylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, silylové skupiny nebo aralkylové skupiny

s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, kde libovolná arylová nebo alkylová část je popřípadě substituována, nebo B' a B nebo E' a E tvoří dohromady polymethylenovou vazbu se 2 až 6 atomů uhlíku, za předpokladu, že pouze jeden z atomů uhlíku, které jsou označeny hvězdičkou, je chirální centrum, a

5

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ a R₁₀ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu, přičemž alkylová skupina znamená alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku a arylová skupina znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány až 5 skupinami vybranými z halogenu, alkylu, fenylu, alkoxy skupiny, halogenalkylu, alkylkarbonylu a fenylkarbonylu,

10

přičemž „alkyl“ kdekoliv je zmíněn svrchu a také v souvislosti s vytvářením části alkoxy skupiny, halogenalkylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny a jiných skupin znamená alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl a „popřípadě substituovaný“ znamená případně substituovaný až 5 skupinami zvolenými z halogenu, alkylu, fenylu, alkoxy skupiny, halogenalkylu, alkylkarbonylu a fenylkarbonylu.

15

6. sloučenina podle nároku 5, obecného vzorce III, kde R₂, R₄, R₅ a R₇ znamenají vždy nezávisle na sobě atom vodíku a R₁, R₃, R₆ a R₈ znamenají vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

20

7. Sloučenina podle nároků 5 nebo 6, obecného vzorce III, kde jeden ze substituentů B a E znamená fenylovou, methylovou nebo izopropylovou skupinu a druhý znamená atom vodíku.

25

8. Sloučenina podle nároku 5, která je vybrána ze souboru sestávajícího z

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého,

chloridu (R)-1-fenyl-1,2-bis(3,5-di-terc-butylsalicylidamino)ethanmanganitého,

30

chloridu (S)-1-methyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého a

chloridu (S)-1-izopropyl-1,2-bis(3-terc-butyl-5-methylsalicylidamino)ethanmanganitého.

35

Konec dokumentu

40