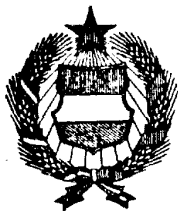


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

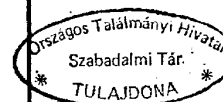
(11)

186526

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 C 49/76
C 07 C 49/788
C 07 C 49/80



A bejelentés napja: (22) 82.06.14. (21) (1915/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) JP:
(32) 81.06.15.
(31) (90978/81)

A közzététel napja: (41) (42) 1984.02.28.

Megjelent: (45) 1989. 01. 16.

Feltaláló(k): (72)

Tsuchihashi Gen-Ichi, vegyész, Tokió, Mitamura Shuichi,
vegyész, Kitajima Koji, vegyész, Kanagawa, JP

Szabadalmas: (73)

Syntex Pharmaceuticals International Limited, Hamilton, BM
és Maidenhead, GB

(54)

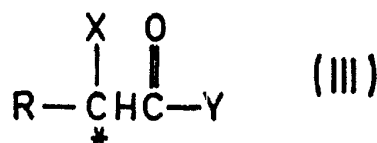
Eljárás optikailag aktív, 1-es helyzetben aromás csoporttal
helyettesített 1-alkanon-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, optikailag aktív, 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékok előállítására. A képletben Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vannak helyettesítve, R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-szulfoniloxi- vagy aril-szulfoniloxi-csoport, a * pedig aszimmetriás szénatomot jelöl.

A találmány értelmében egy (II) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet, ahol Y jelentése halogénatom, X, R és * jelentése a fenti, Lewis-sav jelenlétében egy (IV) általános képletű aromás vegyülettel, ahol Ar jelentése a fenti, reagáltatnak.

Az új (I) általános képletű vegyületek fontos köz-benső termékek különféle optikailag aktív, gyógyhatású vegyületek szintézisének.



A találmány tárgya eljárás optikailag aktív, 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékok előállítására. E vegyületek felhasználhatók optikailag aktív alfa-aril-alkánsavak, észterek és gyógyászati alkalmas sók előállításához, amelyek a gyógyászatban és a mezőgazdaságban alkalmazható vegyületek.

Számos alfa-aril-alkánsavat, azaz 2-aril-alkánsavat leírtak már, amelyek használhatóknak bizonyultak a gyógyászatban és a mezőgazdaságban. Ilyen vegyületeket például a 3.385.386, 3.600.437, 3.624.142, 3.755.427, 3.904.482 és a 3.912.748. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetnek. Az e vegyülettípusok előállítására szolgáló eljárást a 4.135.051, 3.975.431, 3.658.863, 3.663.584, 3.658.858, 3.694.476 és a 3.959.364. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások tárgyalják. Ujabban különféle eljárásokat ismertettek a 2.042.543. számú nagy-britanniai publikált szabadalmi leírásban, amely 1980. szeptember 24-én lett publikálva, és az 1980. február 20-án benyújtott, 8.005.752. számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésnek felel meg, a 0034871. sz. európai szabadalmi leírásban, amely 1981. szeptember 2-án lett publikálva, s az 1981. február 23-án benyújtott, 81200210.3. számú európai szabadalmi bejelentésnek felel meg, valamint a Tetrahedron Letters, 22, (43), 4305-4308 (1981) szakcikkekben.

A találmány szerint az (I) általános képletű, optikailag aktív, 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékokat állítjuk elő oly módon, hogy valamely (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet egy (IV) általános képletű aromás vegyülettel reagáltatunk Lewis-sav jelenlétében. A képletekben

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal vannak helyettesítve,

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-oxi- vagy fenil- vagy naftil-szulfoniloxi-csoport,

Y jelentése halogénatom, például klóratom vagy brómatom, a $\star$ pedig aszimmetriás szénatomot jelöl.

Az optikailag aktív, az 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékok értékes közbenső termékek alfa-aril-alkánsavak, továbbá ezek észterek és gyógyászati alkalmas sói előállításánál. Ez utóbbi vegyületek gyógyszerek, például gyulladásgátló és fájdalomcsillapító gyógyszerkészítmények és rovarirtószerek hatóanyagaiként alkalmazhatók.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó lánccal lehet, például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, tercier-butil-, n-pentil-, izoamul- vagy az n-hexil-csoport.

Előnyös alkilcsoport a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy a pentil-csoport.

X jelentése halogénatom (azaz bróm-, klór- vagy jódatom) vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-szulfoniloxi-csoport.

Előnyös alkil-szulfoniloxi-csoport például a metán-szulfoniloxi-, etán-szulfoniloxi- és bután-szulfoniloxi-csoport.

Az (I) általános képletű, optikailag aktív, 1-es

helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékok új vegyületek, amelyek előállítása korábban nem volt ismert.

Az (I) általános képletű vegyületek a (II) általános képletű, optikailag aktív vegyületekké alakíthatók, ahol Ar és R jelentése a fenti, R² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport. Ezek némelyike, például a (+)-alfa-(6-metoxi-2-naftil)-propionsav, nyersanyagként alkalmazva mezőgazdasági vegyszerek vagy gyógyszerek előállításához, lényegesen hatékonyabb a megfelelő racém vegyületeknél.

Jóllehet az (I) általános képletű, optikailag aktív, az 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékok fontos közbenső termékek különféle optikailag aktív vegyületek szintézisének, a gyártásukra alkalmas módszerek nem ismertek. A találmány szerinti eljárással azonban kedvező eredménnyel állíthatjuk elő az (I) általános képletű, optikailag aktív vegyületeket, s nyersanyagként olcsó és könnyen hozzáférhető, optikailag aktív vegyületeket alkalmazhatunk.

A találmány értelmében valamely (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet, ahol R és X jelentése a fenti, Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom, egy (IV) általános képletű aromás vegyülettel, ahol Ar jelentése a fenti, reagáltatunk úgynevezett Friedel-Crafts reakcióval Lewis-sav jelenlétében, és így módon az (I) általános képletű, optikailag aktív vegyületet kapjuk.

A szakirodalomból ismert, hogy a 2-es helyzetben aszimmetriás szénatomot tartalmazó alkánsavak optikailag aktív halogenidjei és aromás vegyületek közötti Friedel-Crafts reakciónál, amikor a 2-es helyzetű szénatom szekunder szénatom, mint például a fenil-para-tolil-acetil-klorid esetén, a képződő, 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített alkanon-származékok elvesztik az optikai aktivitásukat, és a reakció racém terméket eredményez. (Lásd H. Hart, Friedel Crafts and related reactions, szerkesztő G. A. Olah, 1, 1009-1010, Interscience Publishers, New York and London, 1963, W. Bleazard E. Rothstein, J. Chem. soc., 1958, 3789.)

Ezért meglepő, hogy a találmány szerinti eljárásnál, amikor egy (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet reagáltatunk Friedel-Crafts reakcióban egy (IV) általános képletű aromás vegyülettel, optikailag közel tiszta alakban kapjuk az (I) általános képletű, optikailag aktív, az 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származékokat.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagát képező, (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet olcsó és könnyen hozzáférhető, optikailag aktív tejsavból – az R helyén metilcsoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyület – vagy optikailag aktív alfa-aminosavból – (V) általános képletű vegyület – állíthatjuk elő, például az A reakcióvázlaton bemutatott módon. Valamennyi vázolt reakció lépés kivitelezhető az optikai tisztaság csökkenése nélkül. Az A reakcióvázlaton felsorolt képletekben R, R¹, X és Y jelentése a fenti, R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerint a (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet közelítőleg ekvimoláris mennyiségben vett (IV) általános képletű aromás vegyülettel reagáltatjuk Lewis-sav jelenlétében. Lewis-savként például az alábbi vegyületeket használhatjuk:

alumínium, réz, magnézium, kalcium, cink, kadmium, bárium, higany, ón antimon, bizmut, mangán, vas, kobalt, nikkel vagy palládium szerves sója, mint acetátja, propionátja, benzoátja, trifluor-metán-szulfonátja, metán-szulfonátja stb. vagy szervetlen sója, mint kloridja, bromidja, jodidja, szulfátja, oxidja stb. vagy bór-trifluorid stb.

Különösen előnyösek a fémhalogenidek, például az alumínium-klorid, cink-klorid, kobalt-klorid, cink-bromid, ón(II)-klorid, vas(II)-klorid, vas(III)-klorid, nikkel-bromid, kadmium-klorid, magnézium-klorid, higany(I)-klorid, higany(II)-klorid, antimon-klorid, bárium-klorid, kalcium-klorid, réz(I)-klorid, réz(II)-klorid, mangán-klorid, ón(IV)-klorid, bizmut-klorid vagy a palládium-triklorid.

Célszerűen a következő Lewis-savakat használjuk: alumínium-klorid, alumínium-bromid, ón(IV)-klorid, vas(II)-klorid, cink-klorid és bór-trifluorid.

Abban az esetben, ha kiindulási anyagként az X helyén szulfoniloxi-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, viszonylag gyenge, azaz kevésbé savas Lewis-sav használata előnyös, mint amilyen a vas(II)-klorid, vas(III)-szulfát, magnézium-bromid vagy a cink-klorid. Különösen előnyös erre a célra a vas(III)-szulfát és a vas(II)-klorid.

Rendszerint elegendő, ha a Lewis-savat ekvimoláris mennyiségben vesszük a (III) általános képletű kiindulási vegyülettel. Ha viszont a (IV) általános képletű aromás vegyület rendelkezik olyan funkcióval, amely könnyen megköti a Lewis-savat – ilyen vegyület például az acetanilid –, akkor kedvező eredményeket csak abban az esetben kapunk, ha a Lewis-savat feleslegben vesszük.

A találmány szerinti eljárásnál a reagáltatást célszerűen oldószer jelenlétében végezzük. Oldószerként a Friedel-Crafts reakcióknál erre a célra szokásosan alkalmazott sokféle vegyületet használhatjuk, például szén-diszulfidot, 1,2-diklór-etánt, petrolétert, hexánt, nitro-metánt vagy nitro-benzolt. Abban az esetben azonban, ha kiindulási anyagként az X helyén szulfoniloxi-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, előnyös olyan oldószer használata, amely viszonylag eléggé poláros, mint amilyen a nitro-metán vagy a nitro-benzol.

A reakció általában -10 és 100°C közötti hőmérsékleten végbemegy, célszerűen azonban 0 – 50°C közötti reakcióhőmérsékletet alkalmazunk, hogy a célvegyület gyorsan megképződjön. A reakció lejárta után vizet adhatunk a reakcióelegyhez, majd a terméket a Friedel-Crafts reakcióknál szokásos módon különíthetjük el, például szerves oldószerrel végzett extrakcióval. Így jó eredménnyel juthatunk az (I) általános képletű vegyülethez, amelyet többé-kevésbé optikailag tiszta alakban kapjuk.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületekből képezhető (II) általános képletű vegyületek közé számos olyan vegyület is

tartozik, amely gyógyszerként vagy mezőgazdasági vegyszerként használható fel. Jellemző példák ezekre az értékes vegyületekre a következők:

alfa-(4-izobutil-fenil)-propionsav (ibuprofen),
(+)-2-(6-metoxi-naft-2-il)-propionsav (naproxen) és
alfa-[4-(1-oxo-2-izindolinil)-fenil]-propionsav (indoprofen, gyulladásgátló hatású anyag).

Jellemző további példák a következők:

alfa-(2-tienil)-propionsav,
alfa-(4-acetil-amino-fenil)-propionsav-metil-észter,
alfa-[4-(tercier-butil)-fenil]-izovaleriánsav,
alfa-(4-alkoxi-fenil)-izovaleriánsav-metil-észter,
alfa-(4-bifenilil)-propionsav,
alfa-[4-(difluor-metoxi)-fenil]-izovaleriánsav-metil-észter és
alfa-(4-alkoxi-fenil)-propionsav-metil-észter.

Ez utóbbi vegyületek fontos közbelső termékek gyulladásgátló gyógyszerkészítmények és inszekticid szerek hatóanyagainak szintézisének.

1. példa

(A reakciót a B. reakcióvázlat mutatja be)

24,11 g (0,2041 mól) L-(+)-tejsav-etil-észter és 50 ml vízmentes piridin elegyét jeges fürdőben keverjük. 20 perc alatt hozzácsepegtetünk 17,0 ml (25,2 g, 0,220 mól) metil-szulfonil-kloridot, majd a reakcióelegyet 1 óráig át keverjük ezen a hőmérsékleten, a további 1 óráig át szobahőmérsékleten. Ezután 200 ml vizet adunk hozzá, és 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, háromszor. Az extraktumot 50 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. A vörös színű olajos maradékot vákuumban frakcionáljuk.

32,20 g (–)-2-metil-szulfonil-oxi-propionsav-etil-észtert kapunk szintelen folyadék alakjában, fp. 97 – $102^\circ\text{C}/2$ torr. Termelés: 82,0%.
[α] $^2_D = -50,55^\circ$ (c = 1,00, kloroform)
MMR spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 1,30 (3H, triplett, J = 7 Hz), 1,59 (3H, dublett, J = 7 Hz), 3,11 (3H, szingulett), 4,23 (2H, kvartett J = 7 Hz), 5,07 (1H, kvartett, J = 7 Hz).

Analízis a $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ S képlet alapján:
számított: C: 36,72, H: 6,17, S: 16,34%,
talált: C: 36,54, H: 5,99, S: 19,59%.

2. példa

(A reakciót a C. reakcióvázlat szemlélteti)

5,02 g (0,0895 mól) kálium-hidroxidot 50 ml vízben oldunk, és az oldatot 10 – 20°C -on keverjük, majd hozzáadunk 14,46 g (0,0737 mól) (–)-2-metil-szulfonil-oxi-propionsav-etil-észtert, amelyet az 1. példa szerint állítottunk elő. A reakcióelegyet 5 óráig át keverjük a fenti hőmérsékleten, majd tömény só-sav-oldattal 1-nél kisebb pH-értéket állítunk be, és 30 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves oldathoz először vízmentes nátrium-szulfátot, majd vízmentes magnézium-szulfátot adunk szárítás céljából, majd vákuumban bepároljuk.

11,83 g (–)-2-metil-szulfonil-oxi-propionsavat kapunk kristályos anyag alakjában, op.: 65 – 72°C . Termelés: 95,4%.

[α] $^2_D = -49,81^\circ$ (c = 1,00, kloroform).
Infravörös spektrum (kálium-bromid pasztilla):
3025, 1748, 1360, 1178, 952, 840, 832, 528 cm^{-1} .

MMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 1,67 (3H, dublett, $J = 7\text{ Hz}$), 3,19 (3H, szingulett), 5,17 (1H, kvartett, $J = 7\text{ Hz}$), 9,78 (1H, szingulett).

Analízis a $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 28,57, H: 4,78, S: 19,07%,
talált: C: 28,58, H: 4,79, S: 18,91%.

3. példa

(A reakciót a D. reakcióvázlat szemlélteti)

3,36 g (0,02 mól) (–)-2-metil-szulfonil-oxi-propionsavat, amelyet a 2. példa szerint állítottunk elő, és 2,9 ml (4,8 g, 0,04 mól) tionil-kloridot elegyítünk szobahőmérsékleten. 3 csepp vízmentes piridint adunk hozzá, és a reakcióelegyet 3 órán át tartjuk 80–90 °C-on. A tionil-klorid feleslegét vákuumban (2198 Pa) lepároljuk 80 °C fürdőhőmérsékleten, majd a maradékot vákuumban frakcionáljuk.

3,16 g (–)-2-metil-szulfonil-oxi-propionsav-kloridot kapunk szintelen olaj alakjában, fp.: 70–74 °C / 220 Pa. Termelés: 84,6%.

$[\alpha]_D^{25} = -55,30^\circ$ ($c = 1$, tiszta olaj).

MMR spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 1,67 (3H, dublett, $J = 7\text{ Hz}$), 3,14 (3H, szingulett), 5,17 (1H, kvartett, $J = 7\text{ Hz}$).

Analízis a $\text{C}_4\text{H}_7\text{ClO}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 25,74, H: 3,78, S: 17,18%,
talált: C: 25,77, H: 3,89, S: 17,43%.

4. példa

(A (IX) képletű vegyület előállítás)

2,54 g (0,02 mól) R-(+)-2-klór-propionsav-klorid (S.-C.J. Fu, S.M. Birnbaum és J.P. Greenstein, J. Am. Chem. Soc., 76, 6054 /1954/) és 7 ml benzol elegyét jeges fürdőben keverjük. Az elegyhez 3,00 g (0,0225 mól) vízmentes alumínium-kloridot adunk kis részletekben, körülbelül 15 perc alatt úgy, hogy a reakcióhőmérséklet ne lépje túl a 10 °C értéket. A reakcióelegyet 20 percig keverjük ugyanezen a hőmérsékleten, majd 1 órán át szobahőmérsékleten. Ezután 30 ml vizet adunk hozzá jeges hűtés közben, ügyelve arra, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne lépje túl a 25 °C értéket. 5 ml tömény sósav-oldatot adunk hozzá, 50 ml éterrel extraháljuk kétszer, majd az extraktumot 30 ml vízzel mossuk kétszer. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban betöményítjük, és az olajos maradékot vákuumban frakcionáljuk.

2,91 g (–)-2-klór-1-fenil-1-propanont kapunk szintelen folyadék alakjában, fp. 110 °C / 1465 Pa. Termelés: 86,3%.

$[\alpha]_D^{25} = -15,26^\circ$ ($c = 1,00$, kloroform).

MMR spektrum (szén-tetraklorid) δ -értékek: 1,68 (3H, dublett, $J = 6\text{ Hz}$), 5,07 (1H, kvartett, $J = 6\text{ Hz}$), 7,3–7,6 (3H, multiplett), 7,9–8,1 (2H, multiplett).

Az MMR_3 spektrum alapján a vegyületet optikailag tisztának találtuk, amikor vonatkozási anyagként optikailag aktív vegyületet, trisz[3-(trifluorometil-hidroxi-metilén)-d-kamforato]-europiumot (Eu/TFC) alkalmaztunk szén-tetrakloridban.

Analízis a $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}$ képlet alapján:

számított: C: 64,10, H: 5,38, S: 21,03%,
talált: C: 64,00, H: 5,48, S: 20,96%.

5. példa

(A reakciót az E. reakcióvázlat mutatja be)

0,206 g (0,00162 mól) R-(+)-2-klór-propionsav-kloridot és 0,025 g (0,00192 mól) izobutil-benzolt 1 ml szén-diszulfidban oldunk, és az oldatot –20 és –25 °C közötti hőmérsékleten keverjük. Az oldathoz hozzáadunk 10 perc alatt 0,213 g (0,0016 mól) vízmentes alumínium-kloridot, és a reakcióelegyet 10 percig keverjük ugyanezen a hőmérsékleten, majd 30 percig –10 °C-on. Ezután hűtés közben hozzáadunk 10 ml vizet, ezt követően pedig 2 ml tömény sósav-oldatot. Az extrakciót 20 ml éterrel végeztük kétszer, az extraktumot 10 ml vízzel mossuk kétszer, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél töltet, diklór-metán eluálószer). 0,310 g (–)-2-klór-1-(4-izobutil-fenil)-1-propanont kapunk szintelen kristályok alakjában, op.: 79 °C. Termelés 86,2%.

$[\alpha]_D^{25} = -29,08^\circ$ ($c = 1,00$, kloroform).

Infravörös spektrum (kálium-bromid pasztilla): 2950, 1685, 1605, 1265, 1188, 957, 645 cm^{-1} .

6. példa

(A reakciót az F. reakcióvázlat mutatja be)

1,196 g (0,006408 mól) (–)-2-metil-szulfonil-oxi-propionsav-kloridot és 1,290 g (0,009612 mól) izobutil-benzolt 3 ml vízmentes nitro-benzolban oldunk, és az oldatot jeges hűtés közben keverjük. Kis mennyiségekben, 10 perc alatt hozzáadunk 1,416 g (0,008729 mól) vízmentes vas(III)-kloridot, majd a reakcióelegyet 9 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 20 ml vizet adunk hozzá, 20 ml vízzel háromszor extraháljuk, az extraktumot 20 ml vízzel háromszor mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluációt diklór-metánnal végezve.

1,231 g nyers terméket kapunk, amely a gázkromatográfiás vizsgálat alapján körülbelül 95% célvegyületet tartalmaz. Hexánból átkristályosítva 1,005 g (–)-2-metil-szulfonil-oxi-(4-izobutil-fenil)-1-propanont kapunk szintelen tűszerű kristályok alakjában, op.: 81–82 °C. Termelés: 55,1%.

$[\alpha]_D^{25} = -52,48^\circ$ ($c = 1,00$, kloroform).

Infravörös spektrum (kálium-bromid pasztilla):

2960, 1697, 1609, 1367, 1240, 1180, 1023, 930, 821, 745, 525 cm^{-1} .

MMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 0,93 (6H, dublett, $J = 7\text{ Hz}$), 1,5–2,1 (1H, multiplett), 1,65 (3H, dublett, $J = 7\text{ Hz}$), 2,54 (2H, dublett, $J = 7\text{ Hz}$), 3,12 (3H, szingulett), 6,03 (1H, kvartett, $J = 7\text{ Hz}$), 7,27 (2H, dublett, $J = 9\text{ Hz}$), 7,87 (2H, dublett, $J = 9\text{ Hz}$).

7. példa

(A reakciót a G. reakcióvázlat szemlélteti)

0,80 g (0,0063 mól) R-(+)-2-klór-propionil-kloridot és 0,81 g (0,0075 mól) anizolt 4 ml szén-diszulfidban oldunk, az oldatot –20 és –25 °C közötti hőmérsékleten keverjük, és hozzáadunk 1,00 g (0,0075 mól) vízmentes ammónium-kloridot. A reakcióelegyet

10 percig keverjük ezen a hőmérsékleten, majd 1 órán át -10 és -5 °C között. Az elegyet körülbelül 2 ml jeges vízbe öntjük, és 15 ml éterrel kétszer extraháljuk. Vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (töltet: szilikagél, eluálószer: etil-acetát és hexán).

Szintelen, olajos anyag alakjában kapunk (–)-2-klór-1-metoxi-fenil-1-propanont.

$[\alpha]_D^{20} = -50,2$ °C ($c = 0,84$, kloroform)

Infravörös spektrum (a tiszta anyag vizsgálata): 1690, 1605, 1515, 1260, 1173, 1032, 958, 847 cm^{-1} .

MMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 1,70 (3H, dublett, $J = 6\text{Hz}$), 3,82 (3H, szingulett), 5,15 (1H, kvartett, $J = 6\text{Hz}$), 6,90 (2H, dublett, $J = 9\text{Hz}$), 7,84 (2H, dublett, $J = 9\text{Hz}$).

8. példa

(A reakciót a H. reakcióvázlat mutatja be)

0,791 g (0,005 mól) béta-metoxi-naftalint és 0,933 g (0,005 mól) (S)-2-(metil-szulfonil-oxi)-propionil-kloridot 5 ml vízmentes o-diklór-benzolban oldunk, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. Az oldathoz hozzáadunk 296 mg vízmentes vas(III)-szulfátot, amelyet úgy állítunk elő, hogy vas(III)-szulfát-heptahidrátot 3 órán át szárítunk vákuumban 150 °C-on, és a reakcióelegyet 18 órán át keverjük 70 °C-on argon gázáramban. 30 ml víz hozzáadása után az elegyet 2×30 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot 2×10 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metánt használva. Az ilyen módon tisztított anyag (S)-1-(6-metoxi-2-naftil)-2-(metil-szulfonil-oxi)-1-propanon, szintelen, üvegszerű.

$[\alpha]_D^{20} = -35,6$ °C ($c = 0,982$, kloroform).

Metanolból kristályosítjuk, majd ugyanebből az oldószerből átkristályosítjuk. A szintelen tűkristályok olvadáspontja $156-157$ °C.

$[\alpha]_D^{20} = -36,0$ °C ($c = 0,806$, kloroform).

Infravörös spektrum (káliumbromid pasztilla): 1697, 1629, 1490, 1370, 1280, 1196, 1175, 1020, 938, 900, 823, 527 cm^{-1} .

MMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 1,70 (3H, dublett, $J = 7\text{Hz}$), 3,13 (3H, szingulett), 3,92 (3H, szingulett), 6,16 (1H, kvartett, $J = 7\text{Hz}$), 7,1–7,3 (2H, multipllett), 8,37 (1H, széles szingulett).

Analízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 58,42 H: 5,23, S: 10,40%,
talált: C: 58,44, H: 5,12, S: 10,67%.

9. példa

(A reakciót az I. reakcióvázlat mutatja be)

A 8. példában ismertetett módon járunk el, béta-metoxi-naftalinból és (S)-2-(fenil-szulfonil-oxi)-propionil-kloridból kiindulva. Ilyen módon (S)-1-(6-metoxi-2-naftil)-2-(fenil-szulfonil-oxi)-1-propanont kapunk szintelen kristályok alakjában, op.: $74-75$ °C.

$[\alpha]_D^{20} = +35,1$ °C ($c = 1,30$, kloroform)

Infravörös spektrum (kálium-bromid pasztilla): 1702,

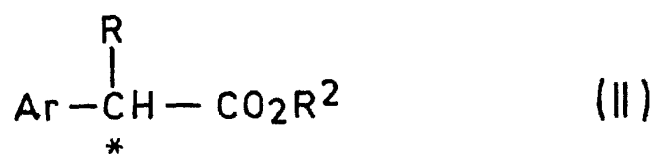
1628, 1350, 1275, 1197, 1180, 1020, 934, 910, 899, 759, 623 cm^{-1} .

MMR-spektrum (deutero-kloroform) δ -értékek: 1,65 (3H, dublett, $J = 7\text{Hz}$), 3,93 (3H, szingulett), 5,94 (1H, kvartett, $J = 7\text{Hz}$), 7,1–8,0 (10H, multipllett), 8,33 (1H, széles szingulett).

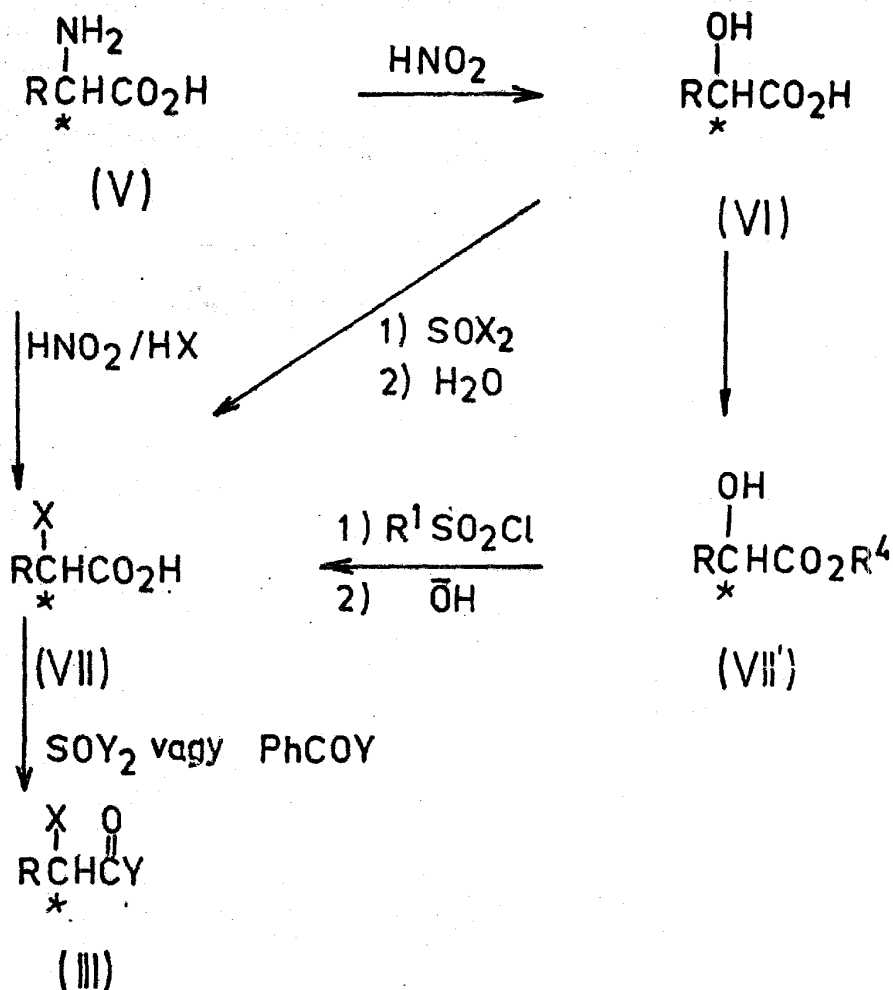
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű, optikailag aktív, 1-es helyzetben aromás csoporttal helyettesített 1-alkanon-származék, ahol Ar jelentése fenil-, vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vannak helyettesítve, R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-oxi- vagy fenil- vagy naftil-szulfonil-oxi-csoport, a $\star$ pedig aszimmetriás szénatomot jelöl, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenidet, ahol Y jelentése halogénatom, X, R és $\star$ jelentése a fenti, Lewis-sav jelenlétében egy (IV) általános képletű aromás vegyülettel, ahol Ar jelentése a fenti, reagáltatunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a (III) általános képletű, optikailag aktív alkánsav-halogenid és a (IV) általános képletű aromás vegyület reagáltatását -10 és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a reagáltatást 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten végezzük.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy optikailag aktív alkánsav-halogenidként az X helyén alkil-szulfonil-oxi-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol Y, R és $\star$ jelentése az 1. igénypontban megadott, s Lewis-savként viszonylag gyenge Lewis-savat használunk.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy Lewis-savként vas(III)-szulfátot, vas(III)-kloridot, vagy alumínium-kloridot alkalmazunk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy optikailag aktív alkánsav-halogenidként az X helyén fenil-szulfonil-oxi-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol Y, R és $\star$ jelentése az 1. igénypontban megadott.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az R helyén metilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet, ahol X, Y és $\star$ jelentése az 1. igénypontban megadott, az Ar helyén 6-metoxi-2-naftil-csoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

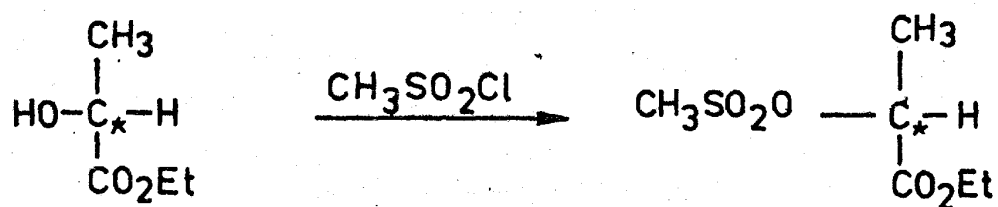
186.526
 Nemzetközi osztályozás: C 07 C 49/76,
 C 07 C 49/788, C 07 C 49/80



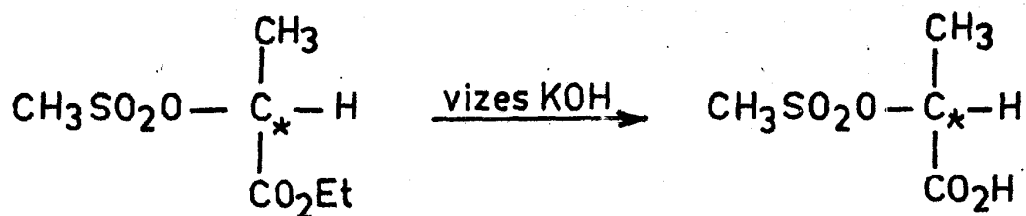
A. reakcióvázlat



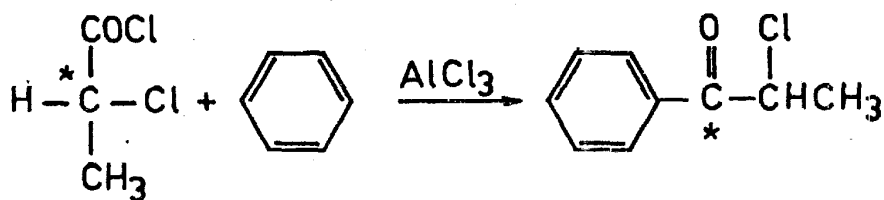
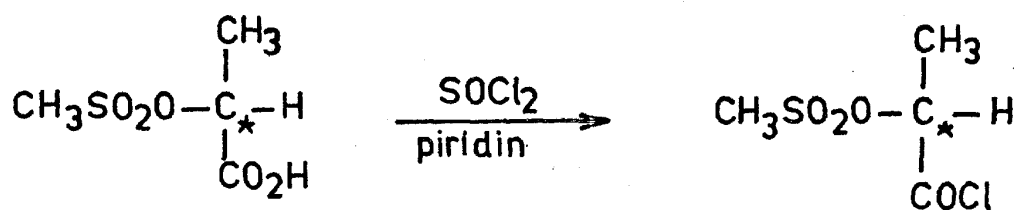
B. reakcióvázlat



C. reakcióvázlat

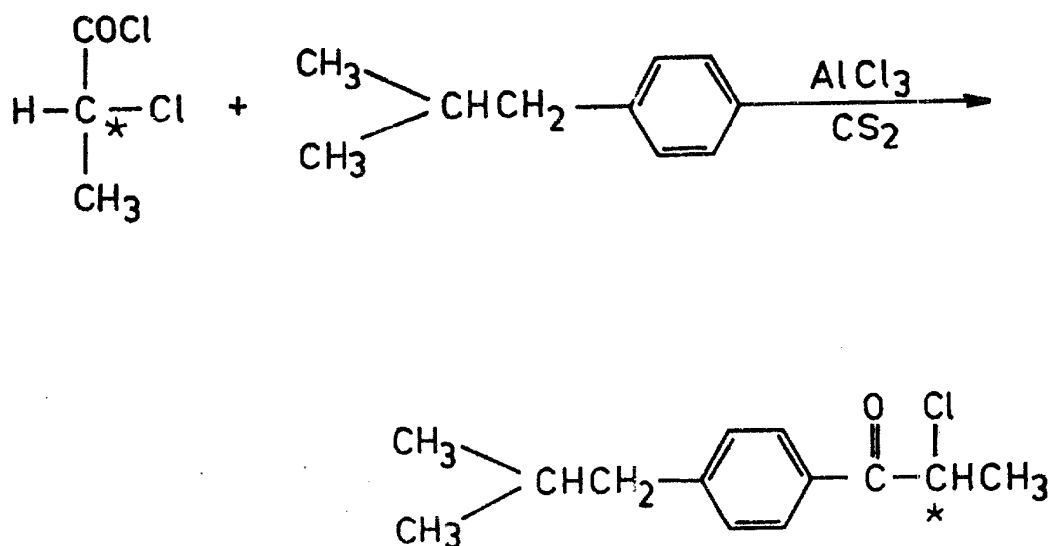


D. reakcióvázlat

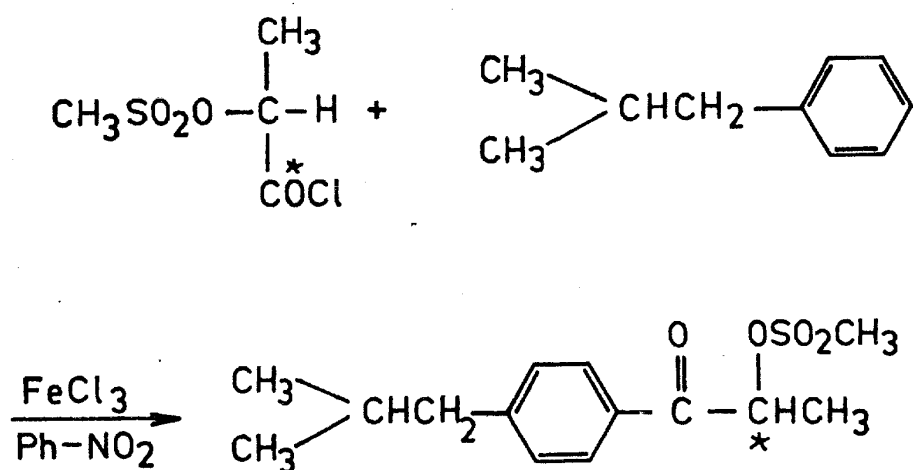


(IX)

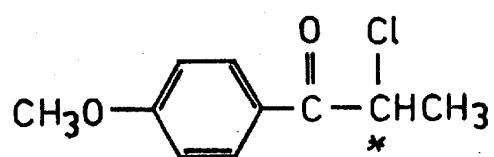
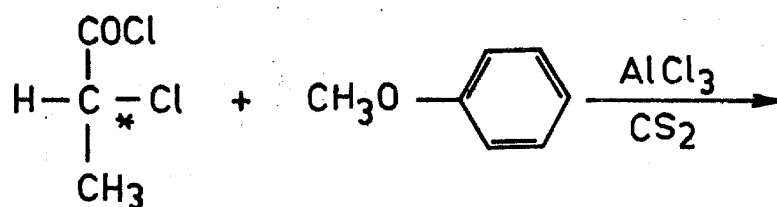
E. reakcióvázlat



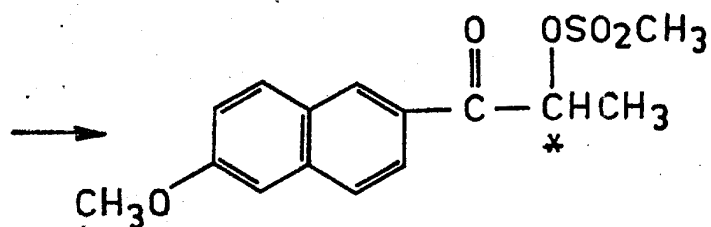
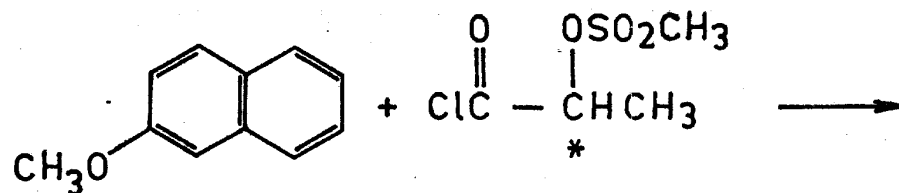
F. reakcióvázlat



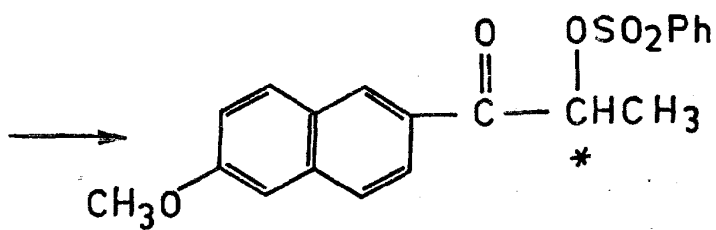
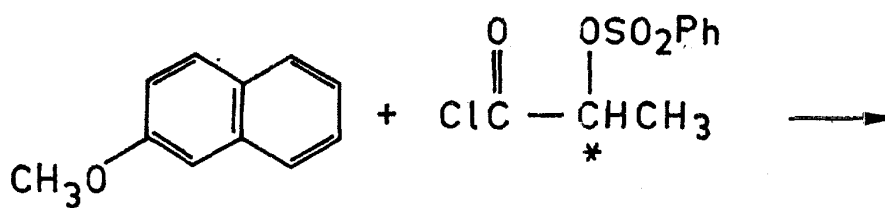
G. reakcióvázlat



H. reakcióvázlat



I. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX