



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200463

(11)

(B2)

/22/ Přihlášeno 12 11 73
/21/ /PV 7749-73/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 17 11 72 /P. 22 56 537.3/
Německá spolková republika

(51) Int. Cl.³
C 07 D 149/26
A 61 K 31/095

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 11 82

(72) Autor vynálezu

KRÄMER JOSEF dr., RADUNZ HANS dr., ORTH DIETER dr.,
BAUMGARTH MANFRED dr. a HARTING JÜRGEN dr., DARMSTADT /NSR/

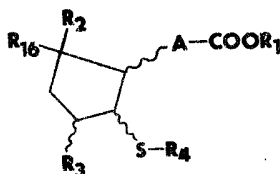
(73) Majitel patentu

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, DARMSTADT /NSR/

(54) Způsob přípravy sulfidů

1

Vynález se týká způsobu přípravy sulfidů obecného vzorce I



(I),

kde

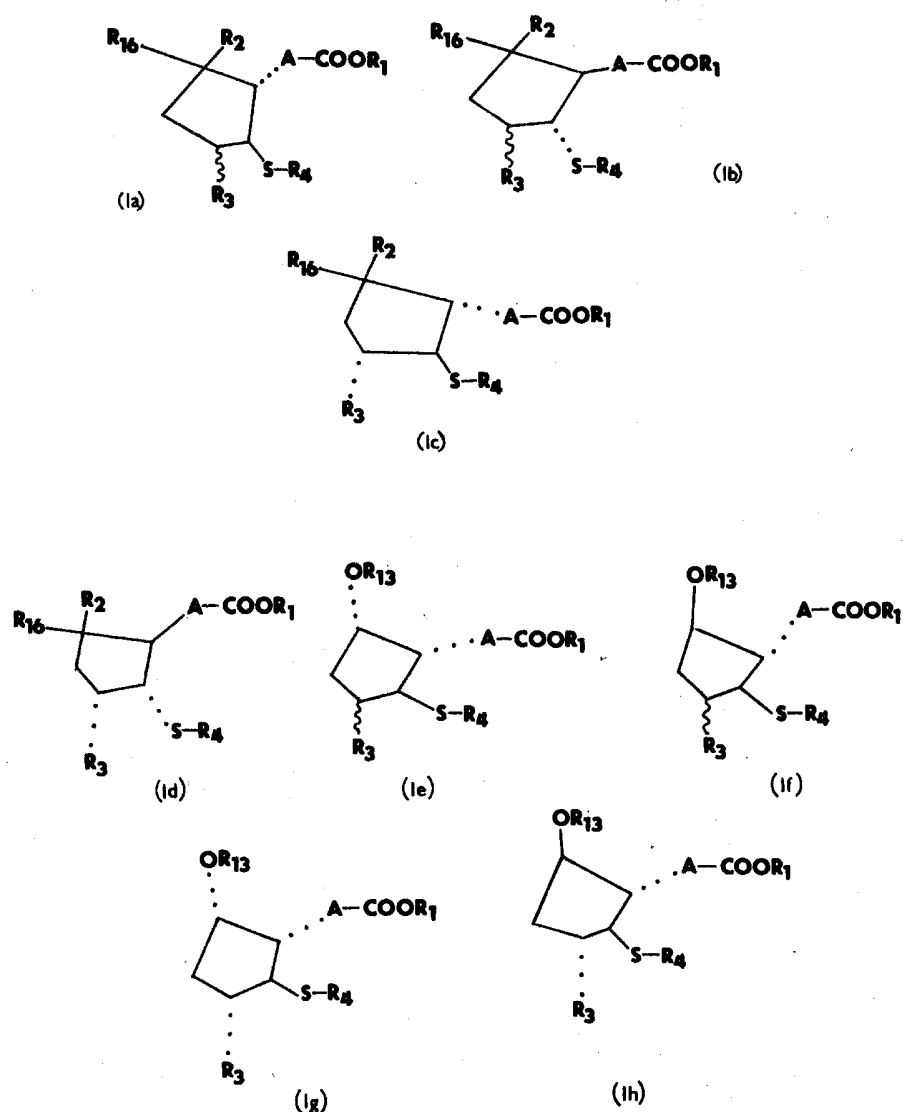
- R_1 znamená vodík nebo alkyl až s 12 atomy uhlíku,
 R_3 znamená vodík, hydroxylovou skupinu nebo acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku,
 R_4 znamená alkyl až s 12 atomy uhlíku, případně substituovaný fluorem, hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou až se 4 atomy uhlíku, fenylem nebo p-tolylem,
A znamená alkylen až s 8 atomy uhlíku, případně alespoň jednou substituovaný fluorem,
jeden ze zbytků R_2 a R_{16} buď znamená vodík a druhý znamená hydroxylovou nebo acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku nebo zbytky R_2 a R_{16} dohromady znamenají skupinu = O
a vazba označená ~ má α — nebo β —konfiguraci, a jejich fyziologicky nezávadných solí.

Bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I mají při dobré smášenlivosti vedle účinku snižujícího krevní tlak také účinky druhu prostaglandinu. Mají vasodilatační, antiflogistické, diuretické, bronchospasmolytické, žaludeční sekreci, shlukování trombocytů, odbourávání lipidů a uvolňování noreadrenalinu brzdící vlastnosti a účinky ovlivňující splasknutí nosní sliznice. Kromě toho ovlivňují funkci žlutého tělíska, transport vajíčka vejcovody, nidaci a fertilitu muže. Sloučeniny vzorce I se mohou proto použít jako léčiva a také jako meziprodukty k přípravě dalších léků.

Sloučeniny vzorce I obsahují v pětičlenném kruhu alespoň 2 asymetrické atomy uhlíku. Jestliže je jeden ze zbytků R_2 a R_{16} vodík, druhý hydroxylová nebo acyloxyskupina až se 4 atomy uhlíku, nebo R_3 neznámá vodík, je třetí atom uhlíku v kruhu asymetrický; jestliže je jeden ze zbytků R_2 a R_{16} vodík, druhý hydroxylová nebo acyloxyskupina až se 4 atomy uhlíku a R_3 neznámá vodík, jsou v kruhu čtyři asymetrická centra. Jestliže se jedná u A nebo R_4 o substituovaný alkylen nebo alkyl, mohou se vyskytovat v obou postranních řetězcích další asymetrická centra.

Sloučeniny vzorce I se mohou proto vyskytovat v různých stereoisomerních formách a zpravidla jako směsi racemátů.

Produkty podle vynálezu zahrnují také opticky aktivní sloučeniny vzorce I a jejich racemáty. Obzvláště výhodné jsou opticky aktivní stereoisomery vzorce Ia až Ih, jejich optické antipody a racemáty:



kde R_{13} znamená vodík nebo acyl až se 4 atomy uhlíku.

(II).

D znamená $-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{A}-\text{COOR}_1$ nebo $-\text{CHX}-\overset{\text{I}}{\text{CH}}-\text{A}-\text{COOR}_1$ a

R_1, R_2, R_3, R_{16} a A mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

W-S-R₄

(III).

W znamená vodík nebo ekvivalent alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a

nebo/a se získaná sloučenina vzorce I převede reakcí s esterifikačními nebo solvolyzačními činidly na jinou sloučeninu vzorce I,

nebo/a se sloučenina vztorce I převede působením báze na fyziologicky nezávadnou sůl, nebo se uvolní působením kyseliny ze soli.

V uvedených vzorcích znamená R, kromě vodíku s výhodou alkylový zbytek až s 12 atomy uhlíku. Především se jedná o přímý alkyl obzvláště až se 6 atomy uhlíku, například o metylový, etylový, n-propylový, n-butylový, n-pentylový, n-hexylový zbytek; ale také o isopropylový, isobutylový, sek. butylový, terc. butylový, isopentylový, 2-pentylový, 3-pentylový, terc. pentylový, neopentylový, 2-hexylový, 3-hexylový nebo isohexylový zbytek nebo například také o n-heptylový, n-oktylový, n-nonylový, n-decylový, n-undecylový nebo n-dodecylový zbytek.

Zbytek R_2 a R_{16} znamenají dohromady = 0 nebo jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý znamená hydroxylovou skupinu nebo acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku, přičemž hydroxylová nebo acyloxyskupina může být v poloze α nebo β .

Jestliže je jeden ze zbytků R_2 a R_{16} acyloxyskupina, odvozuji se zbytky kyseliny s výhodou od karboxylových kyselin, obzvláště alifatických karboxylových kyselin. S výhodou se jedná o formyloxy-, acetoxy-, propionyloxy- nebo butyryloxyskupinu. Zbytky kyselin se však také mohou odvozovat například od sulfonových kyselin nebo anorganických kyselin. U acyloxyskupiny se jedná v tomto případě například o metylsulfonyloxy-, etylsulfonyloxy-, 2-hydroxyetylulfonyloxy, $\text{HOSO}_2\text{O}-$ nebo $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-$ skupinu.

R_3 znamená kromě vodíku nebo hydroxylové skupiny také acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku. Hydroxylová nebo acyloxyskupina může být v poloze α nebo β . Jako acyloxyskupiny přicházejí v úvahu obzvláště skupiny uvedené u R_2 a R_{16} . Když jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý znamená acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku a R_3 znamená acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku, jsou acyloxyskupiny s výhodou stejné.

R₄ znamená přímý nebo rozvětvený alkyl až s 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný F, OH, acyloxy skupinou až se 4 atomy uhlíku, fenylem nebo p-tolylem. Jako alkylový zbytek přichází s výhodou v úvahu metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl nebo decyl; 2,2-dimethylpropyl, 3,3-dimethylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, 5,5-dimethylhexyl, 6,6-dimethylheptyl, 7,7-dimethyloktyl, 8,8-dimethylnonyl, 9,9-dimethyldecyl; ale také isopropyl, isobutyl,

isopentyl, isohexyl, isoheptyl, isooktyl, 2-butyl, 2-pentyl, 2-hexyl, 2-heptyl, nebo 2-oktyl. Obzvláště výhodný je 3,3-dimethylpentyl, 3,3-dimethylhexyl, 3,3-dimethylheptyl, 3,3-dimetyloktyl nebo 3,3-dimetylnonyl.

Obzvláště výhodné jsou také alkylové skupiny, které jsou ve 2-poloze substituovány OH nebo acyloxyskupinou až se 4 atomy uhlíku, jako 2-hydroxypropyl, 2-hydroxybutyl, 2-hydroxypentyl, 2-hydroxyhexyl, 2-hydroxyheptyl, 2-hydroxyoktyl, 2-hydroxy-6,6-dimethylheptyl, 2-hydroxy-2-methylheptyl, 2-hydroxy-7,7-dimetyloktyl, 2-formyloxypropyl, 2-formyloxyheptyl, 2-acetoxyheptyl, 2-acetoxy-6,6-dimethylheptyl, 2-acetoxy-7,7-dimetyloktyl, 2-hydroxynonyl, 2-hydroxy-2-metylnonyl, 2-hydroxy-3,3-dimetylnonyl, 2-hydroxy-8,8-dimetylnonyl a výše vyjmenované alkylové skupiny substituované OH ve 2-poloze.

R_4 může být také alkyl až s 12 atomy uhlíku substituovaný F, s výhodou koncový trifluoralkyl, jako 5,5,5-trifluorpentyl, 6,6,6-trifluorhexyl, 7,7,7-trifluorheptyl nebo 8,8,8-trifluoroktyl. Když je R_4 alkylový zbytek substituovaný fenylem, jedná se především o ω -fenylalkylové skupiny, jako 3-fenylpropylovou, 4-fenylbutylovou, 5-fenylpentylovou, 6-fenylhexylovou, 7-fenylheptylovou nebo 8-fenyl-oktylovou skupinu. R_4 může být také alkylový zbytek substituovaný p-tolylem, s výhodou ω -p-tolylalkylový zbytek, jako 2-p-tolyletyl, 3-p-tolylpropyl nebo 4-p-tolylbutyl.

Samozřejmě může také být R_4 alkylový zbytek až s 12 atomy uhlíku, který má více různých substituentů. Výhodné příklady takových zbytků R_4 jsou:

2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptylová, 2-hydroxy-8,8,8-trifluoroktylová, 2-acetoxy-7,7,7-trifluorheptylová, 2-acetoxy-8,8,8-trifluoroktylová skupina; 2-hydroxy-9,9,9-trifluornonyl, 2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluornonyl, 2-hydroxy-3,3-dimethyl-9,9,9-trifluornonyl.

A je s výhodou nesubstituovaný alkylen až s 8 atomy uhlíku, jako metylenový, etylenový, trimetylenový, tetrametylenový, pentametylenový, hexametylenový, heptametylenový nebo oktametylenový zbytek. Jestliže je A substituovaný alkylen až s 8 atomy uhlíku, jedná se o fluoralkylenové skupiny jako $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CF}_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_4\text{CHFCH}_2-$.

D znamená buď přímý ω -hydroxykarbonyl-2-alkenylen-(1,2)- nebo ω -alkoxykarbonyl-2-alkenylen-(1,2)- zbytek případně alespoň jednou substituovaný F; nebo přímý ω -hydroxykarbonyl-1-halogenalkylen-(1,2)-, ω -alkoxykarbonyl-1-halogenalkylen-(1,2)- zbytek případně alespoň jednou substituovaný F a odpovídající 1-alkylsulfonyloxy- nebo 1-arylsulfonyloxy-skupiny. Přicházejí v úvahu například následující zbytky:

7-hydroxykarbonyl-1-heptenylen-(1,2)-,
8-hydroxykarbonyl-1-oktenylen-(1,2)-,
9-hydroxykarbonyl-1-nonylen-(1,2)-,
7-etoxykarbonyl-1-heptenylen-(1,2)-,
8-etoxykarbonyl-1-oktenylen-(1,2)-,
9-etoxykarbonyl-1-nonylen-(1,2)-,
1-chlor-8-hydroxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-brom-8-hydroxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-jod-8-hydroxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-chlor-8-metoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-brom-8-metoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-jod-8-metoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-metylsulfonyloxy-8-etoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-etylsulfonyloxy-8-etoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-p-tolylsulfonyloxy-8-etoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-(4-bromfenyl)-sulfonyloxy-8-etoxykarbonyl-oktylen-(1,2)-,
1-d-naftylsulfonyloxy-8-etoxykarbonyl-oktylen-(1,2)- zbytek.

X znamená kromě Cl, Br nebo J také ještě alkylsulfonyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku, s výhodou metylsulfonyloxy- nebo etylsulfonyloxy-, ale také 2-hydroxyethylsulfonyloxy- nebo butylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxy- až s 10 atomy uhlíku, jako p-tolylsulfonyloxy-, p-bromfenylsulfonyloxy-, 1-naftylsulfonyloxy- nebo 2-naftylsulfonyloxyskupinu.

W znamená kromě H ekvivalent alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, s výhodou Na, K nebo 0,5 Ca.

U sloučenin vzorce II se jedná proto o substituované cyklopentanony, 2-cyklopentenony, cyklopentanoly nebo 2-cyklopentanoly; s výhodou o 3-halocyklopentanony, 3-alkylsulfonyloxy-cyklopentanony nebo 3-arylsulfonyloxycyklopentanony, obzvláště o 3-chlor-2- ω -karboxyalkyl-, 3-brom-2- ω -karboxyalkyl-, 3-jod-2- ω -karboxyalkyl-, 3-methylsulfonyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 3-p-tolylsulfonyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 3-brom-4 α -hydroxy-2- ω -karboxyalkyl-, 3-brom-4 β -hydroxy-2- ω -karboxyalkylcyklopentanony; o 2-karboxyalkyl- nebo 2-karbalkoxyalkyl-2-cyklopentanony, obzvláště 2- ω -karboxyalkyl-, 2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 α -hydroxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 α -hydroxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 α -acyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 α -acyloxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 β -hydroxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 β -hydroxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 β -acyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 β -acyloxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-2-cyklopentenony; o 3-halocyklopentanoly, 3-alkylsulfonyloxycyklopentanoly nebo 3-arylsulfonyloxycyklopentanoly, obzvláště o 3-chlor-2- ω -karboxyalkyl-, 3-brom-2- ω -karboxyalkyl-, 3-jod-2- ω -karboxyalkyl-, 3-methylsulfonyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 3-p-tolylsulfonyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 3-brom-4-hydroxy-2- ω -karboxyalkyl-, 3-jod-4-hydroxy-2- ω -karboxyalkylcyklopentanoly; o 2-karboxyalkyl- nebo 2-karbalkoxyalkyl-2-cyklopentenoly, obzvláště o 2- ω -karboxyalkyl-, 2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 α -hydroxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 α -hydroxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 α -acyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 α -acyloxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 β -hydroxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 β -hydroxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-, 4 β -acyloxy-2- ω -karboxyalkyl-, 4 β -acyloxy-2- ω -karbalkoxyalkyl-2-pentenoly.

U sloučenin vzorce III se jedná o popřípadě substituované tioly nebo tioláty alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, s výhodou o n-alkyl- nebo 2-hydroxy-n-alkyltioly nebo jejich alkalické soli, obzvláště o případně substituované n-propyl-, n-hexyl-, n-heptyl-, n-oktyl-, 2-hydroxy-n-hexyl-, 2-hydroxy-n-heptyl-, 2-hydroxy-n-oktyltioly nebo o odpovídající tioláty sodné.

Sloučeniny vzorce II jsou známe nebo se mohou připravit ze známých sloučenin známými způsoby.

Například se může připravit známým způsobem z 2-brom-2-cyklopentenonu reakcí s etanolem dietylacetal, který se nechá po reakci s lithiem v éteru reagovat s $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_3\text{P}/_2\text{CuJ}$ a získaná organická sloučenina mědi se nechá reagovat s ω -terc.butoxykarbonylalkyljodidy. Tato reakce se provádí při teplotě v rozmezí -50 až +5 °C, obzvláště -30 až -10 °C a pod atmosférou inertního plynu, například pod argonem. Je však také možné nechat například reagovat etylester cyklopentanon-2-karbové kyseliny známým způsobem s ω -alkoxykarbonyl- nebo ω -kyanoalkylbromidy nebo -jodidy za přítomnosti alkoholátů alkalického kovu, například NaOC_2H_5 , reakční produkt nechat bromovat v inertním rozpouštědle, s výhodou chlorovaném uhlovodíku jako CCl_4 , Br_2 a potom nechat reagovat s H_2SO_4 . Přitom se vytvoří podle dosud ještě nevysvětleného reakčního mechanismu sloučeniny vzorce II.

Sloučeniny vzorce III jsou známe nebo se mohou připravit podle známých způsobů, jak například popsali Houben-Weyl v Methoden der organischen Chemie, sv. IX, str. 3 a násled. Stuttgart, 1955. S výhodou se vychází ze sloučenin, které jinak odpovídají vzorci III, ve kterých však skupina W znamená X a obzvláště znamená Br, a nechají se reagovat s kyselým sirníkem alkalického kovu, s výhodou KHS nebo NaHS. Reakce se většinou provádí za použití rozpouštědla, s výhodou alkoholu jako metanolu, etanolu nebo isopropanolu, popřípadě také za přítomnosti vody nebo aprotického dipolárního rozpouštědla jako acetonu, dimetylformamidu, dimetylsulfoxidu, tetrametylmočoviny, triamidu, kyseliny hexametylfosforečné, tetrahydrotiofen-S,S-dioxidu, etylenkarbonátu nebo propylenkarbonátu nebo směsi těchto rozpouš-

tědel. Jestliže se reakční směs zpracuje za kyselých podmínek, získají se obvykle tioly vzorce III, které se mohou převést reakcí se zásadami, s výhodou hydroxidy alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, obzvláště NaOH nebo KOH, na thioláty vzorce III.

Jestliže se jedná u sloučenin vzorce III o 2-hydroxy-alkanthioly, mohou se tyto s výhodou připravit z odpovídajících 1,2-epoxyalkanů a H_2S za přítomnosti zásaditého katalyzátoru.

Reakce sloučeniny vzorce II ($D = -CH=C(A-COOR_1)$) se sloučeninou vzorce III se zpravidla provádí za přítomnosti zásaditého katalyzátoru a za použití vhodného rozpouštědla, s výhodou alkoholu jako metanolu nebo etanolu; může se však také použít například uhlovodík jako benzen nebo toluen; také je vhodná voda nebo kapalný amoniak. Rovněž je možné pracovat bez rozpouštědla.

Vhodné zásadité katalyzátory jsou s výhodou hydroxidy kovů, obzvláště hydroxidy alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin jako NaOH, KOH nebo $Ca(OH)_2$; alkoholáty alkalického kovu, jako $NaOCH_3$, $NaOC_2H_5$ nebo terc.butylát draselný; zásadité soli, s výhodou uhličitany nebo acetáty, jako K_2CO_3 nebo $NaOCOCH_3$; amoniak; aminy jako trimethylamin, triethylamin, isopropylamin, terc.butylamin nebo etylendiamin; alicyklické aminy, jako cyklohexylamin, dicyklohexylamin nebo dimetylanilin; nebo heterocyklické aminy jako piperidin, pyrrolidin, pyridin, chinolin, diazabicyklo-(2,2,2)-oktan nebo diazabicyklo-(3,4,0)-nonen; nebo kvarterní amoniumhydroxidy, jako tetrametylamoniumhydroxid nebo benzyltrimetylamoniumhydroxid.

Přítomnost zásaditého katalyzátoru je obzvláště příznivá, když se použije sloučenina vzorce III, kde $W=H$. Když se použije sloučenina vzorce III, kde W = ekvivalent alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, reaguje zpravidla reakční směs zásaditě a přídavek zásaditého katalyzátoru není nutný. Může se také použít samozřejmě vhodný zásaditý katalyzátor jako rozpouštědlo (obzvláště kapalný amoniak). Pracuje se v rozmezí -40 až 120 °C, s výhodou v rozmezí teploty místnosti a bodu varu reakční směsi; reakční doba leží, vždy podle reakčních podmínek, v rozmezí 3 hodin a 7 dnů.

Reakce sloučeniny vzorce II ($D = -CHX-CH(A-COOR_1)$) se sloučeninou vzorce III (W = ekvivalent alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin) se provádí známým a v literatuře popsaným způsobem. S výhodou se pracuje v inertním rozpouštědle, obzvláště v jednom z výše uvedených rozpouštědel. Reakční teplota leží v rozmezí 0 až 120 °C, obzvláště v rozmezí teploty místnosti a bodu varu reakční směsi; reakční doba leží, vždy podle reakčních podmínek, v rozmezí 3 hodin a 7 dnů.

Z jiných sloučenin vzorce I se mohou připravit estery vzorce I (R_1 = alkyl až s 12 atomy uhlíku) podle způsobů popsaných v literatuře. Například se může nechat reagovat kyselina vzorce I ($R_1 = H$) s příslušným alkoholem za přítomnosti anorganické nebo organické kyseliny, jako HCl, HBr, HJ, H_2SO_4 , H_3PO_4 , trifluoroctové kyseliny, sulfonové kyseliny jako benzensulfonové kyseliny nebo p-toluensulfonové kyseliny, nebo kyselého iontoměniče případně za přítomnosti inertního rozpouštědla, jako například benzenu, toluenu nebo xylenu, při teplotě v rozmezí mezi 0 °C a teploty varu. Alkohol se s výhodou použije v přebytku. Výhodné alkoholy mají vzorec



kde

R_7 znamená alkyl až s 12 atomy uhlíku.

Obzvláště se jedná o nerozvětvené primární alkoholy až s 12 atomy uhlíku, jako metanol, etanol, propanol, butanol, hexanol, oktanol, dekanol nebo dodekanol; může se však také jednat například o isopropylalkohol, sek. butylalkohol nebo terc. butylalkohol.

Dále se může pracovat za přítomnosti činidel vázajících vodu, například bezvodých síranů těžkých kovů nebo molekulárních sít.

Reakční voda se také může odstraňovat azeotropicky, přičemž se s výhodou použijí uhlovodíky (např. benzen nebo toluen) nebo chlorované uhlovodíky (například chloroform nebo 1,2-dichloreten).

Esterifikace probíhá za mírných podmínek, když se reakční voda váže chemicky přísadkou karbodiimidů (například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu), přičemž se použijí inertní rozpouštědla jako éter, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, benzen, CH_2Cl_2 nebo CHCl_3 a mohou se přidat zásady jako pyridin. Metylestery nebo etylestery se mohou také připravit reakcí volných kyselin s diazometanem nebo diazoetanem v inertním rozpouštědle, jako éteru, benzenu nebo metanolu.

Estery vzorce I (R_1 neznámá H) se získají také adicí kyselin karboxylových (I, $R_1 = \text{H}$) na olefiny (například isobutylem, cyklohexan), s výhodou za přítomnosti katalyzátorů (například ZnCl_2 , BF_3 , H_2SO_4 , arylsulfonových kyselin, pyrofosforečné kyseliny, borité kyseliny, štavelové kyseliny), při teplotě v rozmezí 0 až 200 °C, při tlaku v rozmezí 0,1 až 30,0 MPa a v inertním rozpouštědle jako éteru, tetrahydrofuranu, dioxanu, metylenchloridu, benzenu, toluenu nebo xylenu.

Dále se mohou estery vzorce I (R_1 neznámá H) připravit reakcí kovových solí karboxylových kyselin vzorce I ($R_1 = \text{H}$), s výhodou solí alkalického kovu, olovnatých solí nebo stříbrných solí, s alkylhalogenidy, například vzorce R_7Cl , případně v inertním rozpouštědle, například éteru, benzenu, dimethylformamidu nebo petroléteru, nebo s alkylchlorsulfitu, například vzorce $\text{R}_7\text{-OSOCl}$ a následující termolýzou získaného aduktu.

Dále je možné připravit estery vzorce I (R_1 neznámá H) reesterifikací jiných esterů, které odpovídají vzorci I, přebytkem příslušného alkoholu nebo reakcí karboxylových kyselin vzorce I ($R_1 = \text{H}$) s libovolnými jinými estery příslušného alkoholu, které se s výhodou použijí v přebytku. Analogicky se získají estery vzorce I reesterifikací alkoholů vzorce I (jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý znamená hydroxylovou skupinu a R_3 znamená vodík nebo jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý hydroxylovou skupinu a $\text{R}_3 = \text{OH}$) přebytkem nízkého alkylesteru nebo reesterifikací jiných esterů, které jinak odpovídají vzorci I, ve kterých však R_2 , R_3 a R_{16} má následující význam:

Jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý znamená esterifikovanou hydroxylovou skupinu a $\text{R}_3 = \text{vodík}$; jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý znamená hydroxylovou skupinu a R_3 je esterifikovaná hydroxylová skupina, přebytkem esterifikovaných karboxylových kyselin. Pracuje se podle reesterifikačních způsobů popsaných v literatuře, obzvláště za přítomnosti zásaditých nebo kyselých katalyzátorů, např. etylátu sodného nebo kyseliny sírové, při teplotě v rozmezí 0 °C a teploty varu. S výhodou se pracuje tak, že po ustavení rovnováhy se jedna reakční složka odstraní destilací.

Alkoholy vzorce I (jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý hydroxylovou skupinu a $\text{R}_3 = \text{vodík}$ nebo jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý hydroxylovou skupinu a $\text{R}_3 = \text{OH}$) se mohou nechat reagovat s halogenidy nebo anhydridy esterifikovaných kyselin nebo jejich alkoholáty alkalického kovu bez nebo za přísadkou činidel vázajících kyselinu, jako např. hydroxidu sodného nebo draselného, uhličitanu sodného nebo draselného nebo pyridinu. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu inertní organická rozpouštědla jako éter, tetrahydrofuran nebo benzen. Také se může použít jako rozpouštědlo přbytek halogenidu nebo anhydridu. Při vhodném způsobu provedení se dá alkohol vzorce I (jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý hydroxylovou skupinu a $\text{R}_3 = \text{vodík}$ nebo jeden ze zbytků R_2 a R_{16} je vodík, druhý hydroxylová skupina a R_3 se rovná hydroxylové skupině) společně s halogenidem nebo anhydridem esterifikované kyseliny do pyridinového roztoku.

Dále je možné esterifikovat alkoholy vzorce I keteny. S výhodou se pracuje v inertním rozpouštědle, jako éteru, benzenu nebo toluenu a za přísadkou kyselých katalyzátorů, jako např. kyseliny sírové nebo p-toluensulfonové.

Dále se mohou estery vzorce I hydrolyzovat na kyseliny vzorce I, kde $R_1 = H$, s výhodou za přítomnosti kyselého katalyzátoru, obzvláště kyseliny sírové nebo solné. Reakce probíhá v rozmezí -10 až 100 °C. S výhodou se nechá reakční směs nejprve stát až 6 dní při teplotě místnosti a potom se zpravidla vaří až 6 hodin.

Použije-li se zásaditý katalyzátor, přichází s výhodou v úvahu hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako hydroxid sodný, draselný nebo barnatý nebo také zásaditá sůl, jako uhlíčitán draselný nebo sodný. Pracuje se ve vodě nebo směsi voda/alkohol při zvýšené teplotě, s výhodou při bodu varu reakční směsi, popřípadě také v autoklávu při zvýšeném tlaku.

Kyseliny vzorce I se získají také suchým zahříváním obzvláště terciárních alkylesterů vzorce I ($R_1 = COO\text{-terc.alkyl}$) na teplotu v rozmezí 50 až 350 °C. Termolýza se může také provádět v inertním rozpouštědle, jako benzenu, vodě, dimethylformamidu, etylenglykolu, glycerinu, dimethylsulfoxidu, cyklohexanolu, s výhodou za přídavku katalytického množství kyseliny, jako p-toluensulfonové.

Sloučeniny vzorce I mají, jak již bylo vysvětleno, více asymetrických center, avšak vždy alespoň dvě. Proto většinou vznikají jako směsi různých stereoizomerních forem, tj. jako racemáty nebo zpravidla jako směsi racemátů. Protože různé racemáty jsou diastereomerní, mohou se na základě svých rozdílných fyzikálních vlastností izolovat ze směsi a získat čisté, například překrystalováním z vhodných rozpouštědel (přičemž se mohou obzvláště použít místo samotných sloučenin dobře krystalující deriváty), destilačním dělením, obzvláště však pomocí chromatografických metod, přičemž přicházejí v úvahu jak metody adsorpční chromatografie nebo rozdělovací chromatografie, tak také smíšené formy.

Racemáty se mohou štěpit podle různých známých způsobů uvedených v literatuře ve své optické antipódy. Výhodné jsou způsoby chemického štěpení. Potom se tvoří z racemické směsi reakcí s opticky pomocnou látkou diastereomery. Může se případně nechat reagovat opticky aktivní báze s karboxylovou skupinou sloučeniny vzorce I ($R_1 = H$). Například se mohou získat diastereomerní soli sloučenin vzorce I s opticky aktivními aminy, jako chininem, chinchonidinem, brucinem, cinchoninem, hydroxyhydrindaminem, morfinem, 1-fenyletylaminem, 1-naftyletylaminem, fenylloxynaftylmetylaminem, chinidinem, strychninem, bázičnými aminokyselinami, jako lysinem, argininem nebo estery aminokyselin. Podobným způsobem se mohou připravit ester-diastereomery esterifikací sloučenin vzorce I ($R_1 = H$) opticky aktivními alkoholy, jako borneolem, mentolem, 2-oktanolem. Rozdíl v rozpustnosti vznikajících diastereomerních solí nebo esterů umožňuje selektivní krystalizaci jedné z forem s regenerací opticky aktivních sloučenin ze směsi.

Hydroxykyseliny a hydroxyestery vzorce I (jeden ze zbytků R_2 a R_{16} znamená vodík, druhý hydroxylovou skupinu a $R_3 = \text{vodík}$; jeden ze zbytků R_2 a R_{16} je vodík, druhý hydroxylová skupina, $R_3 = OH$) se mohou dále přeměnit esterifikací s opticky aktivní kyselinou jako (+)- a (-)-vinnou kyselinou, dibenzoyl-(+)- a (-)-vinnou kyselinou, diacetyl-(+)- a (-)-vinnou kyselinou, kádrovou kyselinou, β -kafersulfonovou kyselinou, (+)- a (-)-mandlovou kyselinou, (+)- a (-)-jablěčnou kyselinou, (+)- a (-)-2-fenylmásečnou kyselinou, (+)-dinitrodifenovou kyselinou nebo (+)- a (-)-mléčnou kyselinou na vhodné diastereomerní estery, které se mohou štěpit na základě svých rozdílných rozpustností. Opticky aktivní sloučeniny vzorce I se potom získají zmydlením čistých diastereomerů. Mohou se však také nejprve připravit reakcí s anhydridem kyseliny ftalové nebo jantarové kyselé estery kyseliny ftalové nebo jantarové a takto získané sloučeniny se převedou s jednou z výše uvedených opticky aktivních bází na diastereomerní soli a z těchto se získají čisté enantiomery. Z ketokyselin a ketoesterů vzorce I (zbytky R_2 a R_{16} dohromady = 0) se mohou připravit reakcí s opticky aktivními ketonovými činidly, jako například mentylhydrazinem nebo mentylsemikarbazidem, odpovídající diastereomerní hydrazony nebo semikarbazony, ze kterých se mohou získat rovněž čisté enantiomery. Obzvláště výhodné je štěpení racemátů nebo směsi racemátů pomocí chromatografických metod. Buďto se mohou použít ke štěpení na čisté enantiomery opticky aktivní nosiče, jako

například kyselina vinná, škrob, třtinový cukr, celulóza nebo acetylovaná celulóza a opticky inaktivní nebo/a opticky aktivní rozpouštědlo nebo opticky inaktivní nosič, jako například silikagel nebo kysličník hlinitý v kombinaci s opticky aktivním rozpouštědlem.

Optické antipódy se mohou také štěpit biochemicky za použití selektivních, enzymatických reakcí. Racemické kyseliny vzorce I ($R_1 = H$) se mohou podrobit působení oxidázy nebo popřípadě dekarboxylázy, která oxidací nebo dekarboxylací rozruší jednu formu, zatímco druhá forma zůstane nezměněna. Dále se také může použít u funkčního derivátu kyseliny racemické směsi k výhodnému vytvoření opticky aktivní formy hydrolázy. Estery nebo amidy kyselin vzorce I ($R_1 = H$) se mohou tak vystavit působení hydrolázy, která jeden enantiomer selektivně zmýdelní a druhý nechá nezměněný.

Dále je přirozeně možné získat opticky aktivní sloučeniny podle popsaných způsobů tak, že se použijí výchozí látky, které jsou již opticky aktivní. Jestliže se připraví sloučeniny reakcí sloučeniny vzorce II ($D = -CH=C-A-COOR_1$) se sloučeninou vzorce III ($W = H$), jsou zbytky $-A-COOR_1$ a $-S-R_4$ zpravidla v trans-poloze, tj. když je alkyltiocypentanon v β -poloze, je ω -karboxy- nebo karbalkoxyalkylová skupina v α -poloze a naopak.

Jestliže se sloučenina vzorce I nebo prekursor s určitým sterickým poměrem jednoho nebo více atomů uhlíku přemění na sloučeninu vzorce I nebo jinou sloučeninu vzorce I za vytvoření nového asymetrického centra, může se vhodným řízením reakce dosáhnout toho, že tento atom uhlíku má určitou, s výhodou žádanou konfiguraci.

Například při adici sloučeniny vzorce III ($W = H$) na sloučeninu vzorce II ($D = -CH=C-A-COOR_1$, $R_3 = \alpha$ -acyloxyskupina až se 4 atomy uhlíku) vstupuje s výhodou alkyltiocypentanon do β -polohy. Odpovídající 4 β -hydroxy-2-(ω -karboxyalkyl)-3 α -alkyltiocypentanon se získá například z 4 α -brom-2-(ω -karboxyalkyl)-2-cypentenu adicí sloučeniny vzorce III ($W = H$) a následující hydrolýzou při zvratu konfigurace do 4-polohy.

Sloučeniny vzorce I ($R_1 = H$) se mohou převést reakcí s bázi na fyziologicky nezávadné kovové nebo amonné soli. Jako soli přicházejí obzvláště v úvahu sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a amonné soli, dále substituované amonné soli, jako například dimetyl- a dietylamonné soli, monoetanol-, dietanol- a trietanolamonné soli, cyklohexylamonné soli, dicyklohexylamonné a dibenzyletylendiamonné soli.

Naopak se mohou sloučeniny vzorce I uvolnit z kovových a amonných solí reakcí s kyselinami, především minerálními kyselinami, jako kyselinou solnou nebo sírovou.

Nové sloučeniny se mohou použít ve směsi s pevnými, kapalnými nebo/a polokapalnými nosiči jako léčiva v humánní nebo veterinární medicíně. Jako nosiče přicházejí v úvahu takové organické nebo anorganické látky, které jsou vhodné pro parenterální, enterální nebo lokální aplikaci a nevstupují do reakce s novými sloučeninami, jako například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyetylglykoly, želatina, laktosa, škrob, stearan hořečnatý, talek, vazelína, cholesterolin.

K parenterální aplikaci slouží obzvláště roztoky s výhodou olejovité nebo vodné roztoky, a suspenze, emulze nebo implantáty. Pro enterální aplikaci jsou vhodné tablety, dražé, sirupy, šťávy nebo čípky, pro lokální použití masti, krémy nebo prášky. Uvedené přípravky se mohou případně sterilovat nebo se mohou přidat pomocné látky, jako kluzné látky, konzervační, stabilizační prostředky nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové nebo/a aromatické látky nebo/a jiné účinné látky, např. vitamíny.

Látky se mohou s výhodou podávat v dávce 0,1 až 2 000 mg na dávkovací jednotku.

V následujícím textu uvedená infračervená spektra byla zaznamenána pomocí přístroje Perkin Elmer 6 jako film a magnetická rezonanční spektra byla měřena pomocí Varian HA LOO

nebo A 60 v CDCl_3 vzhledem k tetrametylsilanu jako vnitřnímu standardu.

P ř í k l a d 1

Směs 6 g 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentenonu, 10 ml propyltiolu a 7,2 ml piperidinu se nechá stát 5 dní při teplotě místnosti, zředí 150 ml éteru, éterová fáze se nejprve promyje směsí 60 ml ledové vody a 6 ml koncentrované kyseliny solné a potom nasyceným vodným roztokem NaCl , vysuší Na_2SO_4 , rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CHCl}_3 = 1:9$) se získá 2-(6-karboxyhexyl)-3-propyltiocyklopentanon jako olej, $R_f = 0,3$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 62,9 % C, 9,15 % H, 11,19 % S;
nalezeno: 61,5 % C, 9,4 % H, 10,95 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 695, 1 730, 2 860 a 2 940 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 cm^{-1} a 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,86 ppm, 3,0 ppm a 9,75 ppm. Analogicky se získá z heptantiolu, 2-hydroxyheptantiolu, 2-hydroxy-2-metylheptantiolu, reakcí s 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentenonem: 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltio-cyklopentanon, $R_f = 0,3$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 66,62 % C, 10,01 % H, 9,36 % S;
nalezeno: 65,6 % C, 9,71 % H, 9,8 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700, 1 730, 2 860 a 2 940 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 cm^{-1} a 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,86 ppm, 3,0 ppm a 9,75 ppm. 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxyheptyltio)cyklopentanon, $R_f = 0,2$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 63,65 % C, 9,56 % H, 8,94 % S;
nalezeno: 62,7 % C, 9,5 % H, 8,3 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700, 1 730, 2 880 a 2 950 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 cm^{-1} a 3 500 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm, 3,1 ppm, 3,75 ppm a 6,8 ppm. 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metylheptyltio)cyklopentanon, $R_f = 0,25$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 64,48 % C, 9,74 % H, 8,61 % S;
nalezeno: 65,6 % C, 10,7 % H, 7,9 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 705, 1 740, 2 850, 2 920 a 3 400 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 cm^{-1} a 3 300 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm, 2,75 ppm, 3,0 ppm a 6,4 ppm.

P ř í k l a d 2

Ke směsi 3,1 g 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentenonu a 1,5 g 2-hydroxyheptantiolu, rozpuštěné ve 30 ml suchého etanolu, se přidá 5 g suchého triethylaminu, vaří se 8 hodin, reakční směs se vnese do směsi 150 ml ledové vody a 10 ml koncentrované HCl, extrahuje se 200 ml éteru, organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem NaCl, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; CH₃OH : CHCl₃ = 1:9) se získá 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxyheptyltio)cyklopentanon jako olej; R_f = 0,2 (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 63,65 % C, 9,56 % H, 8,94 % S;
nalezeno: 62,7 % C, 9,5 % H, 8,3 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700, 1 730, 2 880 a 2 950 cm⁻¹, široké pásy mezi 3 000 cm⁻¹ a 3 500 cm⁻¹.

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm, 3,1 ppm, 3,75 ppm a 6,8 ppm.

Analogicky se získá z 2-heptantiolu, reakcí s 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentenonem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltio-cyklopentanon, R_f = 0,7 (silikagel; chloroform); pro který

vypočteno: 68,07 % C, 10,33 % H, 8,65 % S;
nalezeno: 67,8 % C, 10,4 % H, 8,6 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 730, 2 870 a 2 950 cm⁻¹.

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm a 3,0 ppm. Signály mezi 3,95 ppm a 4,3 ppm (kvartet).

P ř í k l a d 3

3,2 g 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentenonu, rozpuštěného ve 20 ml suchého etanolu, se přidá k roztoku heptantiolátu sodného (připravený rozpuštěním 0,24 g sodíku ve 30 ml suchého etanolu a přidáním 1,3 g heptyltiolu), míchá se 24 hodiny pod dusíkem při 40 °C. Reakční směs se zředí 150 ml ledové vody a 10 ml koncentrované HCl, extrahuje CH₂Cl₂, promyje nasyceným vodným roztokem NaCl, suší se síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku se získá 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltiocyklopentanon; R_f = 0,7 (silikagel; chloroform); pro který

vypočteno: 68,07 % C, 10 33 % H, 8,65 % S;
nalezeno: 67,8 % C, 10,4 % H, 8,6 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 730, 2 870 a 2 950 cm⁻¹;

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm a 3,0 ppm, signál mezi 3,95 ppm a 4,3 ppm (kvartet).

P ř í k l a d 4

Směs 6 g 2-(6-karbetoxyhexyl)-2-cyklopentenonu, 10 ml propantiolu a 7,2 ml piperidinu se nechá stát 5 dní při teplotě místnosti, zředí 150 ml éteru, éterová fáze se nejprve promyje směsí 60 ml ledové vody a 6 ml koncentrované kyseliny solné a potom nasyceným vodným roztokem NaCl, vysuší Na_2SO_4 , rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; chloroform) se získá 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-propyltiocyklopentanon jako olej; $R_f = 0,7$ (silikagel; chloroform); pro který

vypočteno: 64,93 % C, 9,61 % H, 10,2 % S;
nalezeno: 65,6 % C, 9,7 % H, 9,8 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 730, 2 870 a 2 950 cm^{-1} ;

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,0' ppm, 3,0 ppm a 4,0 až 4,22 ppm (kvartet).

P ř í k l a d 5

4,0 g 2-(6-terc.butoxykarbonylhexyl)-3-heptyltiocyklopentanonu /získatelný uváděním isobutylenu do suchého éterického roztoku 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltiocyklopentanonu za přítomnosti BF_3 / se vaří 5 hodin v suchém p-xyleny, rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; chloroform) se získá 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltiocyklopentanon; $R_f = 0,3$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 66,62 % C, 10,01 % H, 9,36 % S;
nalezeno: 65,5 % C, 9,71 % H, 9,8 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700, 1 730, 2 860 a 2 940 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 cm^{-1} a 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,86 ppm, 3,0 ppm a 9,75 ppm.

P ř í k l a d 6

K roztoku 3,4 g 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltiocyklopentanonu ve 25 ml suchého etanolu se přidá při teplotě místnosti 70 ml 0,2 N roztoku diazoetanu v éteru, reakční směs se nalije do 100 ml ledové vody obsahující 5 ml koncentrované kyseliny solné, míchá se, oddělí se organická fáze, vodná fáze se 3x extrahuje 30 ml chloroformu, spojené organické fáze se promyje vodou, suší Na_2SO_4 , rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; chloroform) se získá 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-heptyltiocyklopentanon; $R_f = 0,7$ (silikagel; chloroform); pro který

vypočteno: 68,07 % C, 10,33 % H, 8,65 % S;
nalezeno: 67,8 % C, 10,4 % H, 8,6 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 730, 2 870 a 2 950 cm^{-1} ;

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm, 3,0 ppm a mezi 3,95 ppm a 4,3 ppm (kvartet).

P ř í k l a d 7

K roztoku 3,9 g 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-(2-hydroxyheptyltio)cyklopentanonu ve 20 ml benzenu se přikapává za míchání při teplotě místnosti 10 ml roztoku 0,8 g acetylchloridu ve 20 ml benzenu, po 10 minutách se přidá 10 ml 0,5 N vodného roztoku NaOH, potom se přikape zbylých 10 ml benzenového roztoku acetylchloridu a po dalších 20 min se opět přidá 10 ml 0,5 N vodného roztoku NaOH, míchá se ještě 30 minut, oddělí se organická fáze, promyje se vodou, suší MgSO_4 , rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění (silikagel; chloroform) se získá 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-(2-acetoxyheptyltio)cyklopentanon. $R_f = 0,5$.

P ř í k l a d 8

K roztoku 3,9 g 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-(2-hydroxyheptyltio)cyklopentanonu ve 30 ml pyridinu se přidá 2,0 g acetanhydridu, rozpouštěného ve 20 ml pyridinu, míchá se 14 hodin při 25 °C, reakční směs se nalije do 100 ml vody, nasytí se NaCl, 3x se extrahuje 40 ml éteru, organická fáze se promyje vodou, suší se síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; chloroform) se získá 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-(2-acetoxyheptyltio)cyklopentanon, $R_f = 0,5$.

P ř í k l a d 9

4,3 g 2-(6-karbetoxyhexyl)-3-(2-acetoxyheptyltio)cyklopentanonu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti v 30 ml 1% roztoku KOH ve směsi dioxan-voda (1:1), za chlazení se nalije do 60 ml 2 N vodného roztoku HCl, 3x se extrahuje 30 ml CH_2Cl_2 , organická fáze se promyje vodou, suší se síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; chloroform) se získá 2-(2-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxyheptyltio)cyklopentanon; $R_f = 0,2$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 63,65 % C, 9,56 % H, 8,94 % S;
nalezeno: 62,7 % C, 9,5 % H, 8,3 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700, 1 730, 2 880 a 2 950 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 a 3 500 cm^{-1} ;

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,9 ppm, 3,1 ppm, 3,75 ppm a 6,8 ppm.

P ř í k l a d 10

0,24 g sodíku se rozpustí ve 20 ml suchého etanolu, přikape se roztok 3,4 g 2-(6-karboxyhexyl)-2-heptyltiocyklopentanonu ve 20 ml suchého etanolu, zředí se 60 ml suchého éteru a vyloučená sodná sůl 2-(6-karboxyhexyl)-2-heptyltiocyklopentanonu se odfiltruje.

P ř í k l a d 11

K roztoku 3,7 g sodné soli 2-(6-karboxyhexyl)-2-heptyltiocyklopentanonu ve směsi 30 ml vody a 30 ml etanolu se přidá 10 ml N vodného roztoku HCl, reakční směs se nasytí NaCl, 3x se extrahuje 20 ml benzenu, organická fáze se promyje vodou, suší se síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; chloroform) se získá 2-(6-karboxyhexyl)-3-heptyltio-cyklopentanon; $R_f = 0,3$ (silikagel; chloroform : metanol = 95:5); pro který

vypočteno: 66,62 % C, 10,01 % H, 9,36 % S;
nalezeno: 65,5 % C, 9,71 % H, 9,8 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700, 1 730, 2 860 a 2 940 cm^{-1} , široké pásy mezi 3 000 cm^{-1} a 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,86 ppm, 3,0 ppm a 9,75 ppm.

P ř í k l a d 12

a) analogicky podle příkladu 1 se získá z 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentanonu reakcí s 2-hydroxy-2-p-tolyletantiolem (získá se z 4-metylbenzaldehydu), 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-p-tolyletyltio)cyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 500, 1 700 a 1 735 cm^{-1} , široké pásy při 3 500 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 2,3 ppm (singulet), 2,88 ppm, 4,79 ppm (triplet) a mezi 7,2 a 7,35 ppm (multiplet);

a reakcí s 2-hydroxy-2-metyl-2-p-tolyletantiolem (získatelný z 4-metylacetofenonu), 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metyl-2-p-tolyletyltio)cyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 500, 1 620, 1 700 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 400 cm^{-1}

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,55 ppm (singulet), 2,3 ppm (singulet) a mezi 7,0 a 7,3 ppm (multiplet).

b) analogicky podle příkladu 1 se získá z 2-(6-karboxyhexyl)-4-hydroxy-2-cyklopentanonu reakcí s 2-hydroxy-2-metylheptantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metylheptyltio)-4-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 710 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 450 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,85 ppm, 1,2 ppm, 2,3 ppm (triplet), 4,2 ppm a 5,8 ppm (multiplet) a stereoisomer jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 710 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 500 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,86 ppm, 1,2 ppm, 2,31 ppm (triplet), 4,2 ppm a 5,75 ppm (multiplet);

reakcí s 2-hydroxy-3-metylheptantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-3-metylheptyltio)-4-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 700 a 1 720 cm^{-1} , široké pásy při 3 350 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,94 ppm, 3,68 ppm, 4,27 ppm a 5,88 ppm (multiplet);

reakcí s 2-hydroxy-4-etylheptantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-4-etylheptyltio)-4-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 720 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 450 cm^{-1} ;

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 3,9 ppm, 4,29 ppm a 5,86 ppm;

reakcí s 2-hydroxy-2,3-dimetylheptantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2,3-dimetylheptyltio)-4-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 710 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,88 ppm, 0,97 ppm, 1,2 ppm, 4,3 ppm a 6,0 ppm (multiplet);

reakcí s 2-hydroxy-2-metyl-2-p-tolyletantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metyl-2-p-tolyletyltio)-4-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 510, 1 707 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,6 ppm (singulet), 2,3 ppm (singulet), 4,2 ppm a mezi 7,1 a 7,5 ppm (multiplet) a stereoisomer této sloučeniny (jako olej).

Infračervené spektrum: pásy při 1 506, 1 705 a 1 740 cm^{-1} , široké pásy při 3 420 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,6 ppm (singulet), 2,32 ppm (singulet), 4,25 ppm a mezi 7,1 a 7,5 ppm (multiplet);

reakcí s 2-hydroxy-2-p-tolyletantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-p-tolyletyltio)-4-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 710, 1 740 a 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 2,3 ppm, 4,21 ppm a 7,15 až 7,4 ppm;

reakcí s 2-hydroxy-2-metyl-3-fenylpropanantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metyl-3-fenylpropyltio)-3-hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 500, 1 715 a 1 745 cm^{-1} , široké pásy při 3 450 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,2 ppm, 2,35 ppm (triplet), 5 ppm (široký multiplet) a 7,3 ppm a stereoisomer této sloučeniny jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 600, 1 745, 1 750 cm^{-1} , široké pásy při 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,2 ppm, 2,25 ppm (triplet), 4,25 ppm, 5,2 ppm (široký multiplet) a 7,3 ppm;

reakcí s 2-hydroxy-2-metyl-4-fenylbutantiolem, 2-(6-karboxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metyl-4-fenylbutyltio)hydroxycyklopentanon jako olej.

Infračervené spektrum: pásy při 1 710 a 1 730 cm^{-1} , široké pásy při 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 1,35 ppm, 5,3 ppm a 7,25 ppm.

P ř í k l a d 13

Analogicky podle příkladu 1 se získá reakcí 2-(6-karboxyhexyl)-2-cyklopentanonu s 3,3-dimetyl-2-hydroxy-4-fenylbutantiolu (získatelný z 2-(2-metyl-3-fenyl-2-propyl)oxiranu a sirovoříku) 2-(6-karboxyhexyl)-3-(3,3-dimetyl-2-hydroxy-4-fenylbutyltio)cyklopentanon.

Infračervené spektrum: pásy při 1 710, 1 740 a 3 500 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,81 ppm, 0,91 ppm, 2,31 ppm, 3,32 ppm a 7,22 ppm.

P ř í k l a d 14

Analogicky podle příkladu 12b se získá z 2-(6-karbomethoxyhexyl)-4-hydroxy-2-cyklopentenonu reakcí s 2-hydroxy-2-metylheptantiolem 2-(6-karbomethoxyhexyl)-3-(2-hydroxy-2-metylheptyltio)-4-hydroxycyklopentanon.

Infračervené spektrum: pásy při 1 740 a 3 420 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,86 ppm, 1,21 ppm, 2,25 ppm, 3,61 ppm a 4,22 ppm.

P ř í k l a d 15

Analogicky podle příkladu 1 se získá z 2-(6-karbomethoxyhexyl)-4(R)-hydroxy-2-cyklopentenonu ($[\alpha]_D^{20} = +16,8^\circ$ (CHCl_3), získatelný analogicky následující reakcí s 2(R)-amino-oxy-4- metylvalerovou kyselinou, chromatografickým dělením diastereomerních oximů (kyselina křemičitá; chloroform : etanol = 99:1), oximovým štěpením TiCl_3)

reakcí s 2(S)-hydroxy-2-metylheptyltiolem, ($[\alpha]_{366}^{20} = -3,8^\circ$ (CH_3OH), získatelný z 2(S)-metyl-2-pentyloxiranu ($[\alpha]_{366}^{20} = +14,5^\circ$ (CH_3OH) a sirovodíku za přítomnosti diisopropylaminu) 2(R)-(6-karbomethoxyhexyl)-3(R)-2(S)-hydroxy-2-metylheptyltio)-4(R)-hydroxycyklopentanon ($[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (CHCl_3))

Infračervené spektrum: pásy při 1 175, 1 445, 1 460, 1 740, 2 950 a 3 420 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,89 ppm (triplet), 1,25 ppm (singulet), 2,27 ppm (triplet), 3,62 ppm (singulet) a 4,23 ppm;

a reakcí s 2(R)-hydroxy-2-metylheptyltiolem ($[\alpha]_{366}^{20} = +2,8^\circ$ (CH_3OH), získatelný z 2(R)-metyl-2-pentyloxiranu ($[\alpha]_{366}^{20} = -12,6^\circ$ (CH_3OH) a sirovodíku za přítomnosti diisopropylaminu) 2(R)-(6-karbomethoxyhexyl)-3(R)-2(R)-hydroxy-2-metylheptyltio)-4(R)-hydroxycyklopentanon ($[\alpha]_D^{20} = -38,7^\circ$ (CHCl_3)).

Infračervené spektrum: pásy při 1 170, 1 440, 1 460, 1 740, 2 930 a 3 400 cm^{-1} .

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,89 ppm (triplet), 1,27 ppm (singulet), 2,28 ppm (triplet), 3,63 ppm (singulet) a 4,23 ppm.

V následujících příkladech A a B je popsána příprava některých výchozích látek použitých ve způsobu podle vynálezu.

P ř í k l a d A

20 g 20% disperze hydridu sodného v parafinovém oleji se 3x promyje 30 ml suchého n-pentanu, rozpouštědlo se odstraní, přidá se 33 g trimetylsulfoxoniumjodidu, potom se přikape 100 ml dimetylsulfoxidu, míchá se 20 minut při teplotě místnosti až do ukončení vývinu plynu, přikape se roztok 14,2 g 2-heptanonu v 15 ml dimetylsulfoxidu, míchá se další 2 hodiny, za chlazení ledem se přidá 500 ml vody, 3x extrahuje 250 ml éteru, spojené éterové extrakty se promyjí vodou, suší síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a po frakcionování odparku se získá 2-metyl-2-pentyloxiran jako bezbarvá kapalina; t. v. = 55 $^\circ\text{C}$ (2 666 Pa).

Do 150 ml metanolu se uvádí za chlazení ledem sirovodík, až je hmotnostní přírůstek 3,2 g, přidá se roztok 370 mg dietylaminu v 11 ml metanolu a potom 4,8 g 2-metyl-2-pentylloxiranu v 18 ml metanolu, ještě jednou se uvádí do roztoku 15 minut plynný sirovodík, nechá se stát 12 hodin při teplotě místnosti, rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se rozpustí v 50 ml petroléteru (t. v. = 50 až 70 °C), promyje se vodou, suší síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a jako odparek se získá 2-hydroxy-2-metyl-heptantiol jako bezbarvá kapalina; pro který

vypočteno: 59,2 % C, 11,18 % H, 19,76 % S;
nalezeno: 60,1 % C, 11,6 % H, 20,2 % S.

Infračervené spektrum: pásy při 920, 1 140, 1 380, 1 465, 2 570 a 3 450 cm^{-1} ;

Magnetické rezonanční spektrum: signály při 0,96 ppm, 1,26 ppm, 2,27 ppm a 2,67 ppm.

Analogicky se mohou také připravit z odpovídajících ketonů jiné 2-hydroxy-2-metyl- R_4 -sulfidy vzorce II, obzvláště uvedené v příkladu 1 a 2.

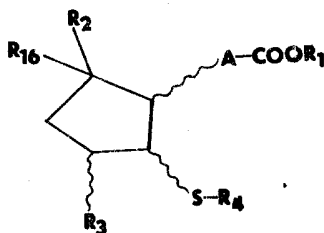
P ř í k l a d B

K vroucímu roztoku 550 g etylesteru 7-bromenantové kyseliny v 6 l toluenu se přidá za míchání 500 g draselné soli etylesteru 2-oxocyklopentankarbonové kyseliny, vaří se dále, po 1 hodině se ještě jednou přidá 250 g draselné soli etylesteru 2-oxocyklopentankarbonové kyseliny, vaří se dalších 24 hodin, po ochlazení se filtruje, rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se zředí 3 l éteru, promyje vodou, suší Na_2SO_4 , rozpouštědlo se oddestiluje a po frakcionování odparku se získá 2-karbetoxy-2-(6-karbetoxyhexyl)cyklopentanon jako bezbarvý olej, t. v. = 165 °C (40 Pa).

K roztoku 100 g 2-karbetoxy-2-(6-karbetoxyhexyl)cyklopentanonu v 1 litru CHCl_3 se přikape za míchání během 2 hodin při 20 °C 48 g Br_2 , rozpuštěného v 500 ml CHCl_3 , rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se rozpustí ve směsi 4 litrů etanolu, 1 kg H_2SO_4 (spec. hmotnost = 1,84 g/cm^3) a 100 ml H_2O , vaří se 18 hodin pod N_2 , po ochlazení se nalije na 10 kg ledu, 3x extrahuje 5 l éteru, spojené éterové extrakty se suší síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a po chromatografickém čištění odparku (silikagel; petroléter : éter = 1:1) se získá 2-(6-karbetoxyhexyl)-2-cyklopentenon.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy sulfidů obecného vzorce I



(I),

kde

- R_1 znamená vodík nebo alkyl až s 12 atomy uhlíku,
- R_3 znamená vodík, hydroxylovou skupinu nebo acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku,
- R_4 znamená alkyl až s 12 atomy uhlíku, případně substituovaný fluorem, hydroxylovou skupinou, acyloxyskupinou až se 4 atomy uhlíku, fenylem nebo p-tolylem,
- A znamená alkylen až s 8 atomy uhlíku, případně alespoň jednou substituovaný fluorem,

jeden ze zbytků R_2 a R_{16} buď znamená vodík a druhý znamená hydroxylovou nebo acyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku nebo zbytky R_2 a R_{16} dohromady znamenají skupinu $=O$ a vazba označená $\sim$ má α - nebo β -konfiguraci, a jejich fyziologicky nezávadných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde

D znamená $-\text{CH}=\text{C}-\text{A}-\text{COOR}_1$ nebo $-\text{CHX}-\text{CH}-\text{A}-\text{COOR}_1$ a

X znamená chlor, brom, jod, alkylsulfonyloxyskupinu až se 4 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupinu až s 10 atomy uhlíku a

R_1 , R_2 , R_3 , R_{16} a A mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

 $W-S-R_4$

(III),

kde

W znamená vodík nebo ekvivalent alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a

R_4 má výše uvedený význam,

a/nebo se získaná sloučenina vzorce I převede reakcí s esterifikačními nebo solvolyzačními činidly na jinou sloučeninu vzorce I,

a/nebo se sloučenina vzorce I rozštěpí na své racemáty,

a/nebo optické antipody,

a/nebo se sloučenina vzorce I převede působením báze na fyziologicky nezávadnou sůl, nebo se uvolní působením kyseliny ze soli.