

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822132 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 822132

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07B

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.06.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.06.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.12.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

15.06.1981 JP 90978/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Sagami Chemical Research Center, New-Ohnuma 4-4-1 Sagamihara, Kanagawa Japan, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Tsuchihashi, Gen- Ichi, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

2 •Mitamura, Shuishi, Japan, JAPAN, (JP)

3 •Kitajima, Koji, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Optisesti aktiiviset 1-aromaattisella ryhmällä substituoitu-1-alkanolit ja niiden valmistusmenetelmä.

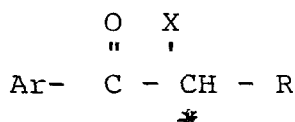
Optiskt aktiva med 1-aromatisk grupp substituerad-1-alkanoner och förfarande för deras framställning.

Optiset aktiiviset 1-aromaattisella ryhmällä substi-
tuoitu-1-alkanonit ja niiden valmistusmenetelmät

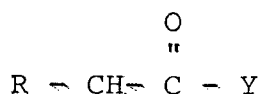
Esillä oleva keksintö koskee menetelmää valmistaa
farmaseuttisesti ja maanviljelyksessä hyödyllisiä opti-
5 sesti aktiivisia alfa-aryylialkanoyylihappoja ja niiden
estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.
Erityisesti se koskee menetelmää valmistaa optisesti ak-
tiivisia välituotteita, jotka ovat hyödyllisiä valmistet-
taessa optisesti aktiivisia alfa-aryylialkanoyylihappoja,
10 estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja yllä-
olevaan viitaten.

Lukuisia alfa-aryylialkanoyylihappoja (esim. 2-aryyli-
alkanoyylihappoja) on kuvattu, kehitetty ja havaittu hyö-
dyllisiksi lääkeaineina ja maanviljelyksessä käytettävinä
15 aineina. Yksittäisiä yhdisteitä on kuvattu US-patenteissa
3 385 386; 3 600 437; 3 624 142; 3 755 427; 3 904 682;
ja 3 912 748. Näiden tyyppisten yhdisteiden valmistusme-
netelmä on kuvattu äskettäin US-patenteissa 4 135 051;
3 975 431; 3 658 863; 3 663 584; 3 658 858; 3 694 476;
20 ja 3 959 364. Aivan äskettäin on erilaisia menetelmiä ku-
vattu englantilaisessa patenttijulkaisussa 2 042 543,
julkaistu 24 syyskuuta, 1980 (vastaten englantilaista
hakemusta 800 5752, jätetty 20 helmikuuta, 1980); eurooppa-
laisessa patenttijulkaisussa 0034871, julkaistu 2 syyskuuta
25 981 (vastaten erooppalaista patenttihakemusta 81200210,3,
jätetty 23 helmikuuta 1981); ja Tetrahedron Letters'issä.
Vol. 22. no. 43, sivut 4305-4308 (1981).

Esillä oleva keksintö koskee optiivisesti aktii-
visten 1-aromaattisella ryhmällä substituoitu-1-alkanonien
30 valmistusmenetelmää, joita yhdisteitä voidaan kuvata kaavalla



jonka menetelmän mukaisesti optisesti aktiivisten alkaanihappojen halidien, joilla on yleinen kaava



*

5

annetaan reagoida aromaattisten yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava



10

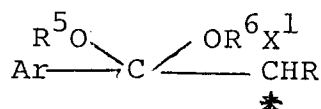
Lewis-hapon läsnäollessa. (Yllä olevissa kaavoissa Ar on aromaattinen ryhmä, R on tyydytetty alifaattinen ryhmä, X on halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä, ja Y on halogeeni, esim. kloori tai bromi. * osoittaa asymmetrisen hiiliatomin.) Optisesti aktiiviset l-aromaattisella ryhmällä substituoitu -l-alkanonit ovat hyödyllisiä väli-

15

tuotteita valmistettaessa alfa-aryylialkanoyylihappoja, niiden estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat hyödyllisiä lääkeaineina, esim. anti-inflammatorisina, analgeettisina ja antipyreettisinä aineina, ja insektisidisinä aineina.

20

Tämän keksinnön piiriin kuuluu myös optisesti aktiiviset l-aromaattisella ryhmällä substituoitu-l-alkanonien asetaalit, joilla on yleinen kaava



25

jossa Ar ja R on määritelty edellä, R⁵ ja R⁶ ovat alkyylejä, mahdollisesti samoja tai erilaisia, tai ovat yhdessä alkyleenin, jossa on 2-8 hiiliatomia, ja X¹ on hydroksi, halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä.

30

Tämä keksintö koskee optisesti aktiivisia l-aromaattisella ryhmällä substituoitu-l-alkanoneja, joilla on yleinen kaava



5 (Tässä Ar on aromaattinen ryhmä, R on alkyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä, ja X on halogeeniatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä * osoittaa asymmetrisen hiiliatomin) ja niiden asetaaleja.

Ar on aromaattinen ryhmä edellä mainitussa yleisessä kaavassa (I). Termiä "aromaattinen ryhmä" käytettynä tässä selityksellä ja vaatimuksissa tulee katsoa sen laajimmassa merkityksessä, ja se merkitsee syklisen yhdisteen, jolla on aromaattisuutta, muodostamaa ryhmää.

Aromaattisuus merkitsee ilmiötä, jossa rengas on stabiloitu π -elektronien delokalisaatiolla. Yleisesti, rengas jossa on $(4n + 2)$ konjugoitua π -elektronia, on stabiili ja sillä on aromaattisuutta. Täten, aromaattinen ryhmä tässä käytettynä merkitsee ryhmää, jossa on $(4n + 2)$ konjugoitua π -elektronia päärenkaassa. Se voidaan luokitella karkeasti aryyli-ryhmiin, joissa mahdollisesti on ainakin yksi substituentti, ja heteroaromaattisiin ryhmiin, joissa mahdollisesti on ainakin yksi substituentti, jotka kuvataan yksityiskohtaisemmin alla.

20 (a) Aryyli-ryhmät, joissa on mahdollisesti ainakin yksi substituentti.

Aryyli-ryhmät ovat monosyklisiä polysyklisiä tai kondensoituneita polysyklisiä aromaattisia hiilivetyryhmiä, joissa on 6-20 hiiliatomia, ja niihin kuuluu esimerkiksi fenyyli, bifenyyli ja naftyyli. Aromaattiset ryhmät voivat 25 olla substituomattomia, tai aromaattisessa renkaassa voi olla yksi tai useampia substituentteja. Erityisinä esimerkeinä substituentteista voidaan mainita halogeeniatomit kuten kloori, bromi, fluori ja jodi; alempi alkyyli-ryhmät kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli ja tert-butyli; sykloalkyyli-ryhmät kuten sykloheksyyli ja syklopentyli; aralkyyli-ryhmät kuten bentsyyli; 30

- alempi alkoksiryhmät kuten metoksi, etoksi, n-propoksi ja isopropoksi; alempi alkyylitioryhmät kuten metyyli-
 etyyli-
 tio, n-propyyli-
 tio, isopropyyli-
 tio ja butyyli-
 tio; alkenyyli-
 tioryhmät kuten alkyyliti-
 tio; aralkyyli-
 tio
- 5 kuten bentsyyli-
 tio; asyyli-
 oksiryhmät kuten asetoksi;
 aroyyli-
 oksiryhmät kuten bentsoy-
 lioksi; silyyli-
 oksiryhmät
 kuten trimetyyli-
 silyylioksi; alempi alkenyyli-
 ri-
 ryhmät kuten
 allyyli ja prenyyli / $(CH_3)_2C=CH-CH_2-$ /; alempi alkenyyli-
 oksiryhmät kuten allyyli-
 oksiksi; aralkyyli-
 oksiryhmät kuten
 bentsyyli-
 oksiksi ja fenetyyli-
 oksiksi; aroyyli-
 oksiryhmät kuten
- 10 fenoksi; alempi haloalkyyli-
 ri-
 ryhmät kuten trifluoro-
 etyyli ja
 trifluoropropyli; alempi haloalkoksi-
 ri-
 ryhmät kuten difluoro-
 metoksi ja trifluoro-
 metoksi; 4-6 jäseniset heterosykliset
 ryhmät kuten indolinyyli, okso-isoindolinyyli, tienyyli,
 piperidino, ja ftaalimido; 4-6 -jäseniset heterosyklyyli-
 oksiryhmät kuten tiatsolyyli-
 oksiksi, ja pyridyyli-
 oksiksi;
- 15 nitrori-
 ryhmä; aroyyli-
 ri-
 ryhmät kuten bentsoy-
 liami-
 no; asyyli-
 ami-
 no-
 ri-
 ryhmät kuten asetyyli-
 ami-
 no ja propionyyli-
 ami-
 no; aroyyli-
 ami-
 no-
 ri-
 ryhmät kuten bentsoy-
 liami-
 no; ja dialkyyli-
 ami-
 no-
 ri-
 ryhmät
 kuten dimetyyli-
 ami-
 no ja dibentsyyli-
 ami-
 no. Näitä substi-
 tuentteja on aromaattisessa renkaassa 1-5, edullisesti
 1-3. Erityisiä esimerkkejä aroyyli-
 ri-
 ryhmistä, joissa on näitä
 substituentteja, ovat kloorifenyyli, fluorifenyyli, bromi-
 fenyyli, jodifenyyli, tolyyli, etyyli-
 fenyyli, isopropyyli-
 fenyyli, tert.-butyyli-
 fenyyli, sykloheksyyli-
 fenyyli, met-
 toksifenyyli, etoksifenyyli, isopropoksi-
 fenyyli, metyyli-
 tiofenyyli, etyyli-
 tiofenyyli, n-propyyli-
 tiofenyyli, iso-
 propyyli-
 tiofenyyli, butyyli-
 tiofenyyli, fenyli-
 tiofenyyli,
 tolyyli-
 tiofenyyli, allyyli-
 tiofenyyli, bentsyyli-
 tiofenyyli,
 asetoksi-
 fenyyli, trimetyyli-
 silyylioksi-
 fenyyli, bentsoy-
 li-
 oksifenyyli, bentsoy-
 li-
 fenyyli, prenyli-
 fenyyli, allyyli-
 oksiksi-
 fenyyli, bentsyyli-
 oksifenyyli, fenoksi-
 fenyyli, tetrafluori-
- 20
- 25

etoksifenyyli, trifluorietyylifenyyli, trifluorimetoksifenyyli, difluorimetoksifenyyli, okso-isoindolinyylifenyyli, tioatsolyylioksifenyyli, nitrofenyyli, bentsoyylifenyyli, asetyyliaminofenyyli, piperidinofenyyli, fluori-bifenyyli, asetyyliaminobifenyyli, ja metoksinaftyyli
 5 metyyli-tienyyli-fenyyli, asetyyliaminokloorifenyylikloori-sykloheksyyli-fenyyli.

(b) Heteroaromaattiset ryhmät, joissa on mahdollisesti ainakin yksi substituentti.

Heteroaromaattinen ryhmä voi olla mitä tahansa monosyklistä tai kondensoitua polysyklistä tyyppiä.
 10 Heteroaromaattisen renkaan heteroatomi voi olla tyyppi, happi tai rikki. Heteroaromaattinen rengas sisältää tavallisesti 1-4, edullisesti, 1-3, tällaista heteroaromia, ja se on tavallisesti 5-14-jäseninen, edullisesti 5-9-jäseninen. Erityisinä esimerkkeinä tällaisista heteroaromaattisista ryhmistä ovat tienyyli, fyryyli, pyrrolyyli, indolyyli, fenotiatsinyyli, pyridyyli, tiatsolyyli ja bentso-
 15 tiatsolyyli.

Heteroaromaattinen ryhmä voi olla substituoimaton, tai rengas voi sisältää yhden tai useamman substituentin. Esimerkkejä substituenteista, joita heterosyklisessä aromaattisessa renkaassa voi olla, ovat alempi alkyyliryhmät
 20 kuten metyyli, etyyli, propyyli, ja butyyli; aryyli-ryhmät kuten fenyyli ja fluorifenyyli; halogeeniatomit kuten kloori ja fluori; alempi alkoksiryhmät kuten metoksi, etoksi ja propoksi; aryylioksyyliryhmät kuten fenoksi; alempi alkyyliryhmät kuten metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli;
 25 aralkyyli-ryhmät kuten bentsyyli; aryyli-ryhmät kuten fenyyli, tolyyli ja fluorifenyyli; halogeeniatomit kuten fluori, kloori ja bromi; alempi alkoksiryhmät kuten metoksi, etoksi, ja propoksi; sykloalkyyli-ryhmät kuten sykloheksyyli ja syklopentyyli; alempi alkenyyli-ryhmät kuten allyyli ja prenyyli; alempi alkenyylioksy-ryhmät kuten allyylioksi;
 30 aralkyylioksy-ryhmät kuten bentsyylioksi; aryylioksy-ryhmät

kuten fenoksi; alempi haloalkyylliryhmät kuten trifluorimetyyli; alempi alkyylitioryhmät kuten metyyylitio; aryyllitioryhmät kuten fenyyylitio; aroyylliryhmät kuten bentsoyyli, toluolyyli ja klooribentsoyyli; aseyylliryhmät kuten asetyyli; alempi haloalkyylliryhmät kuten trifluorimetyyli; ja sykloalkyylliryhmät kuten sykloheksyyli. Jos substituentteja on, niitä on 1-8 edullisesti 1-3. Täten esimerkkeinä heteroaromaattisista ryhmistä, joissa on tällainen substituentti, ovat metyyylifenotiatsinyyli, metoksimetyyli-fenotiatsinyyli, metyyllipyrrolyyli, toluolyylimetyyllipyrrolyyli, fenyyllitienyyli, bromiteinyyli, trifluorimetyyllitienyyli, bentsoyylitienyyli, sykloheksyyllitienyyli, fenoksitienyyli, sykloheksyyllitienyyli, fenoksitienyyli, metyylietoksi-indolyyli, klooribentsoyyli-indolyyli, asetyyllipyrrolyyli, metyylietolyyllipyrrolyyli, bentsyyllipyrrolyyli.

Esimerkkeinä edullisista aromaattisista ryhmistä voidaan mainita fenyylliryhmä;halofenyylliryhmät kuten fluorifenyyli, kloorifenyyli, bromifenyyli ja jodifenyyli; alkenyyli-fenyylliryhmät kuten 4-isobutyyli-fenyyli, 4-t-butyyli-fenyyli tai 4-prenyyli-fenyyli; alkoksifenyylliryhmät kuten alkyylifenyyli, metoksifenyyli, etoksifenyyli, isopropoksifenyyli, bentsyylioksifenyyli tai allyylioksifenyyli, aromaattisella ryhmällä substituoidut oksifenyylliryhmät kuten alkenyylioksifenyyli, fenoksifenyyli tai tiatsoylioksifenyyli; substituoidut aminofenyylliryhmät kuten asetyyliaminofenyyli, isoindolyylifenyyli tai metaanisulfonyliaminofenyyli; bifenyylliryhmät kuten 4-bifenyyli, fluoribifenyyli tai asetyyliaminobifenyyli, kompleksiset aromaattiset ryhmät kuten tienyyli, furyyli, indolyyli tai fenotiatsinyyli; ja kondensoidut polysykliset aromaattiset ryhmät kuten 6-metoksi-2-naftyyli.

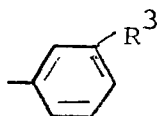
R on tyydytetty alifaattinen ryhmä, Termi "tyydytetty" alifaattinen ryhmä" käytettynä tässä selityksessä ja vaatimuksissa tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä tyydytettyä alifaattista hiilivetyryhmää, joka voi sisältää 1-10 hiiliatomia , edullisesti 1-6 hiiliatomia.

Esimerkkejä tällaisista tyydyttyistä alifaattisista ryhmistä ovat suoraketjuiset tai haarautuneet alkyyli-ryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, erityisesti alemmat alkyyli-ryhmät kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, tert-butyli, n-pentyyli, isoamyli ja n-heksyyli, ja sykloalkyyli-ryhmät, joissa on 3-10 hiiliatomia, erityisesti sykloalkyyli-ryhmät, joissa on 3-7 hiiliatomia kuten syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja sykloheptyyli. Edullisina esimerkkeinä alkyyli-ryhmistä voidaan mainita metyyli, etyyli, propyyli, butyyli ja pentyyli; ja esimerkkeinä sykloalkyyli-ryhmistä voidaan mainita syklopropyyli ja sykloheksyyli.

X on halogeeniatomi (esim. bromi, kloori tai jodi) tai sulfonyylioksi-ryhmä. Edulliset sulfonyylioksi-ryhmät voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla



jossa R^1 on tyydetty alifaattinen ryhmä kuten edellä on määritelty, substituoitu alkyyli-ryhmä (käsittäen substituoidun alempi alkyyli-ryhmän) tai substituoitu tai substituoidun aromaattinen ryhmä (käsittäen substituoidun tai substituomattoman fenyyli-ryhmän, jolla on kaava



jossa R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, nitro-ryhmä tai alempi alkyyli-ryhmä). Esimerkkejä substituenteista, joita voi olla "substituoidun alkyyli-ryhmän" alkyyli-ryhmässä, ovat halogeeniatomit kuten kloori, bromi ja fluori; aryyli-ryhmät kuten fenyyli; alkoksi-ryhmät kuten metoksi ja etoksi; ja alisykliset ryhmät kuten /1R, 4R/ tai /1S, 4S/- 7,7-dimetyyli-2-oksisyklo/2,2,1/heptan-1-yyli.

Erityisiä esimerkkejä tällaisista substituoiduista alkyyliryhmistä ovat trifluorimetyyli, d- tai l-10-kamforyyli, ja bentsyyli. Edullisina esimerkkeinä sulfonyylioksi-
 5 ryhmistä voidaan mainita tyydytetyillä alifaattisilla ryhmillä substituoidut sulfonyylioksi-
 ryhmät kuten metananisulfonyylioksi, etaanisulfonyylioksi, butaanisulfonyylioksi ja trifluorimetaanisulfonyylioksi;
 aromaattisilla ryhmillä substituoidut sulfonyylioksi-
 10 ryhmät kuten metseenisulfonyylioksi, para-tolueenisulfonyylioksi, parabromimetseenisulfonyylioksi ja para-nitrometseenisulfonyylioksi; sekä halosulfonyyli-
 oksiryhmät kuten fluorisulfonyylioksi. "Alkyyliryhmä" ja "alkyleeniryhmä" käytettynä tässä selityksessä ja vaatimuksissa voi olla suoraketjuista tai haarautunutta
 tyyppiä, ja alkyleeniryhmät ovat edullisesti alempia
 alkyleeniryhmiä kuten etyleeni, propyleeni, butyleeni, trimetyyleeni tai tetrametyyleeni. Termi "alempi" käytet-
 15 tynä tässä selityksessä tai vaatimuksissa määrittämään ryhmää tai yhdistettä tarkoittaa, että näin määritellyssä ryhmässä tai yhdisteessä ei ole enempää kuin 6, edullisesti enempää kuin 4, hiiliatomia.

Optisesti aktiiviset l-aromaattisella ryhmällä substituoitu-l-alkanonit, joita on kuvattu edellä yleisellä
 20 kaavalla (I), ovat uusia yhdisteitä, joilla on tähän asti tuntematon valmistusmenetelmä, ja ne toimivat tärkeinä väli-
 tuotteina valmistettaessa lukuisia optisesti aktiivisia yhdisteitä. Esimerkiksi optisesti aktiiviset yhdisteet, joita on kuvattu edellä yleisellä kaavalla (I) ja jossa X on sulfonyylioksi-
 ryhmä, voi reagoida alkalimetallialkoksidi-
 kanssa alkoholissa, jolloin saadaan optisesti aktiivinen
 25 l-aromaattisella ryhmällä substituoitu-2-hydroksi-l-alkanoniasetaali, jonka seuraavaksi annetaan reagoida O-sulfony-
 lointiaineen kanssa, kuten metaanisulfonyylikloridin, jolloin saadaan optisesti aktiivinen l-aromaattisella ryhmällä
 substituoitu-2-sulfonyylioksi-l-alkanoniasetaali. Kun tälle
 sitten tehdään uudelleenjärjestelyreaktio, kuten tuonnempana

$$\text{Ar} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{CHCO} \\ | \\ \text{X} \end{array} {}_2\text{R}^2 \text{--- (II)}$$

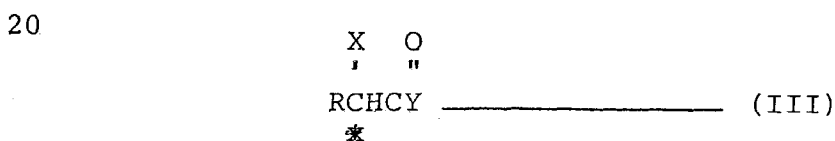
Optisesti aktiivisten yhdisteiden, joita on kuvattu edellä esitetyllä yleisellä kaavalla (II), joukossa on joitakin, kuten (+)-alfa-(4-difluorimetoksifenyyli)isovaleriaanahappo tai (+)-alfa-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappo, jotka ovat paljon tehokkaampia maanviljelyksessä käytettävien kemikaalien tai farmaseuttisten lääkeaineiden raaka-aineina kuin niiden vastaavat raseemiset muodot. Edellä esitetyllä yleisellä kaavalla (II) kuvatut optisesti aktiiviset alfa-aromaattisella ryhmällä substitoidut alkaanihapot valmistettiin ennen niiden vastaavien muotojen optisella erotuksella. Esimerkiksi on esitetty menetelmä (+)-alfa-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapon valmistamiseksi optisella erotuksella vastaavasta raseemisesta muodosta käyttäen kinkonidiinia erottavana aineena (Japanilainen patenttihakemusjulkaisu No. 14097-1981). Edelleen menetelmä jossa käytetään hyväksi raseemisten muotojen optista erottamista, on taloudellisesti epäedullinen, koska toiset optiset isomeerit, joita on jopa puolet raseemisen muodon määrästä, ovat tarpeettomia. Monimutkainen rasemisaatioprosessi on tarpeen, jotta näitä muita optisia isomeerejä voitaisiin käyttää uudelleen. Lisäksi kalliit erotusaineen ovat tavallisesti tarpeen. Toisaalta optinen erotus ei ole tarpeen, kun käytetään raaka-aineina optisesti

aktiivisia yhdisteitä, jotka on kuvattu edellä yleisellä kaavalla (I), joita voidaan valmistaa halvalla ja helposti tämän keksinnön mukaisella menetelmällä. Niinpä tämä menetelmä on huomattavasti edullisempi taloudellisilta näkökohdilta verrattuna aikaisempiin tavanomaisiin menetelmiin. Lisäksi monia optisesti aktiivisia hyödyllisiä yhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen edellä esitetyn yleisen kaavan (I) mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä, joissa X on kloori tai bromi, raaka-aineina reaktioissa, jotka yleisesti tunnetaan kaavaa (I) vastaavien raseemisten muotojen osalta.

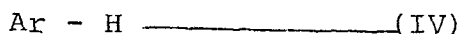
Vaikkakin optisesti aktiiviset l-aromaattisella ryhmällä substituoitu-l-alkanonit, jotka on esitetty edellä yleisellä kaavalla (I), voivat olla tärkeitä välituotteita valmistettaessa lukuisia optisesti aktiivisia yhdisteitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ei vielä tunneta.

Kuitenkin tämän keksinnön tuloksena optisesti aktiivisia yhdisteitä, jotka on edellä esitetty yleisellä kaavalla (I), voidaan valmistaa hyvällä saannolla tässä esitetyllä menetelmällä, käyttäen halpoja ja helposti saatavia optisesti aktiivisia yhdisteitä raaka-aineina.

Tässä keksinnössä optisesti aktiiviset alkaanihappojen halidit, jotka voidaan esittää yleisellä kaavalla



(R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja Y on halogeeniatomi, edullisesti kloori tai bromi), ja aromaattiset yhdisteet, jotka voidaan esittää yleisellä kaavalla

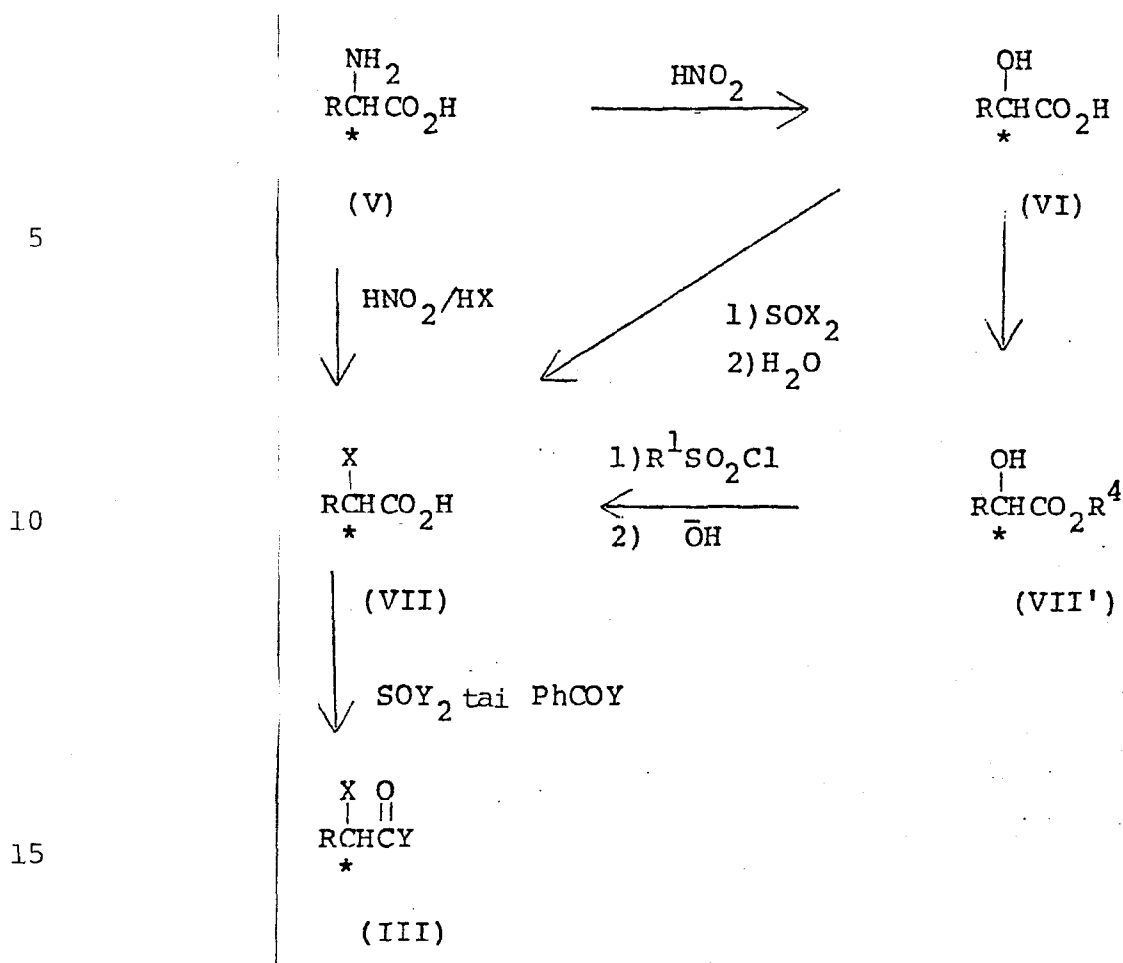


(Ar merkitsee samaa kuin edellä), kondensoidaan niin kutsutulla Friedel-Crafts-reaktiolla Lewis-hapon läsnäollessa. jolloin saadaan edellä esitetyn kaavan (I) mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä.

Aikaisemmin on selostettu, että Friedel-Crafts-reaktioissa optisesti aktiivisten alkaanihappojen halidien, joiden optinen aktiivisuus perustuu 2-asemassa olevaan asymmetriseen hiiliatomiin, ja aromaattisten yhdisteiden välillä tapauksissa, joissa hiili 2-asemassa on sekundaarinen, kuten on fenyyli-para-tolyyliaesityylikloridin kohdalla, 1-aromaattisella ryhmällä substituoitu-1-alkanonit, jotka ovat tuotteita, menettävät 2-asemassa olevasta asymmetrisestä hiilestä johtuvan optisen aktiivisuuden, ja tuotteena saadaan raseemisia muotoja.

- 5
10 (Katso H.Hart, Friedel Crafts and related reactions, ed. G.A. Olah, vol. 1. pp. 1009-1010, Interscience Publishers, New York and London, 1963 ja W. Bleazard, E. Rothstein, J.Chem.Soc., 3789 (1958).) Siitä huolimatta on havaittu, että kun käytetään edellä esitetyn yleisen kaavan (III) optisesti aktiivisia alkaanihappojen halideja, ei Friedel-Crafts-reaktioissa edellä esitetyn yleisen kaavan (IV) mu-
15 kaisten aromaattisten yhdisteiden kanssa muodostuu juuri lainkaan raseemisia muotoja, ja optisesti aktiiviset edellä esitetyn yleisen kaavan (I) mukaiset 1-aromaattisella ryhmällä substituoitu-1-alkanonit saadaan melkein
20 optisesti puhtaassa muodossa.

Edellä kuvatun yleisen kaavan (III) mukaisia optisesti aktiivisia alkaanihappojen halideja, jotka ovat tämän keksinnön lähtöaineita, voidaan valmistaa halvasta ja helposti saatavasta optisesti aktiivisesta maitohaposta
25 (VI: $R=CH_3$) tai optisesti aktiivisesta alfa-aminohaposta (V), esimerkiksi seuraten alla esitettyä reaktiokaaviota. Lisäksi reaktiovaiheet voidaan suorittaa alentamatta optista puhtautta.



(Tässä R, R^1 , X ja Y ovat samat kuin edellä on esitetty ja R^4 on alempi alkyyli).

Tavoitteena olevia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla optisesti aktiivisten edellä esitetyn yleisen kaavan (III) mukaisten alkaanihappojen halidien, jotka voidaan tällä tavalla valmistaa helposti, reagoida suunnilleen ekvimolaarisen määrän edellä esitettyjä yleisen kaavan (IV) mukaisia aromaattisia yhdisteitä kanssa Lewis-hapon läsnäollessa. Lewis-happoina voivat olla orgaaniset suolat kuten asetaatti, propionaatti, bentsoaatti, trifluorimetaanisulfonaatti, metaanisulfonaatti, ja niin edelleen, ja epäorgaaniset suolat kuten kloridi,

bromidi, jodidi, sulfaatti, oksidi ja niin edelleen kationina alumiini, kupari, magnesium, kalsium, sinkki, kadmium, barium, elohopea, tina, antimoni, vismutti, mangaani, rauta, koboltti, nikkeli tai palladium, ja booritrifluoridi ja muut sellaiset. Metallihalideja
 5 kuten alumiinikloridi, sinkkikloridi, kobolttikloridi, sinkkibromidi, stannokloridi, ferrokloridi, ferrikloridi, nikkelibromidi, kadmiumkloridi, magnesiumkloridi, merkurokloridi, merkurikloridi, antimonikloridi, bariumkloridi, kalsiumkloridi, kuprokloridi, kuparikloridi mangaanikloridi, stannikloridi, vismuttikloridi ja palladium-
 10 trikloridi, pidetään erityisen hyödyllisinä. Erityisen sopivia Lewis-happoja ovat alumiinikloridi, alumiinibromidi, stannikloridi, ferrokloridi, sinkkikloridi, ja booritrifluoridi.

Tapauksissa, joissa X raaka-aineina käytetyissä
 15 yhdisteissä (III) on sulfonyylioksiryhmä, on suositeltavaa käyttää suhteellisesti heikkoa Lewis-happoa, jolla on alhainen happamuus, sellaisia kuten ferrokloridi, ferrisulfaatti, magnesiumbromidi, ja sinkkikloridi, erityisen suositeltavia ovat ferrisulfaatti ja ferrokloridi. Lewis-hapon määräksi on yleensä riittävä ekvi-
 20 molaarinen määrä lähtöaineena käytetyn yhdisteen (III) kanssa. Kuitenkin, jos aromaattisessa yhdisteessä (IV) on funktionaalinen ryhmä, joka koordinoi helposti Lewis-hapon kanssa, kuten esim. asetanilidissa, hyvien tulosten saavuttamiseksi on tarpeen käyttää ylimäärää. Kun käytetään tämän keksinnön mukaista menetelmää, on
 25 toiyottavaa suorittaa reaktio liuottimessa. Liuottimena voidaan käyttää laajaa joukkoa yhdisteitä, joita käytetään tavallisissa Friedel-Crafts-reaktioissa, kuten rikkihiiltä, 1,2-dikloorietaania, petrolieettereitä, heksaania, nitrometaania tai nitrobentseeniä. Kuitenkin kun käytetään edellä esitetyn kaavan (III) mukaista yhdistettä,

jossa X on sulfonyylioksiyryhmä, lähtöaineena, on toivotavaa käyttää liuottimena yhdistettä, jolla on suhteellisen korkea polaarisuus, sellaisia kuten nitrometaani tai nitrobentseeni.

Reaktio voidaan suorittaa tavallisesti lämpötilassa välillä -10°C - 100°C , mutta on suositeltavaa suorittaa se lämpötilassa välillä 0 - 50°C , jolloin tavoitteena olevat yhdisteet saadaan nopeasti. Reaktion jälkeen reaktioseokseen voidaan lisätä vettä, ja sitten tuote voidaan saada sellaisilla menetelmillä kuten uuttaminen orgaanisella liuottimella, samalla tavalla kuin tavanomaisissa Friedel-Crafts-reaktioissa. Tällä tavalla on mahdollista saada hyvällä saannolla edellä esitetyn yleisen kaavan (I) mukaiset tavoitteena olevat yhdisteet optisesti enemmän tai vähemmän puhtaassa muodossa.

Kaavan (I) mukaiset optisesti aktiiviset välituotteet voidaan edelleen muuntaa alla kuvatulla tavalla. Alkalimetallialkoksidin annetaan reagoida yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen kanssa vastaavan alkoholin läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava alfa-hydroksiketoniasetaali. Litiumalkoksidit, natriumalkoksidit ja kaliumalkoksidit ovat sopivia käytettäväksi alkalimetallialkoksideina. Natriumalkoksidien käyttö on suositeltavaa alhaisten kustannusten vuoksi. Alkalimetallialkoksidin määrä on yleensä ainakin 1 mooli moolia kaavan (I) mukaista yhdistettä kohti, ja reaktio voidaan saada loppuun nopeasti, jos käytetään 1,5 - 3 moolia moolia kaavan (I) mukaista yhdistettä kohti. Mukana olevan alkoholin määrä on ainakin 1 mooli moolia yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä kohti. Edullisesti alkoholia käytetään ylimäärin, jolloin se toimii myös liuottimena. On myös mahdollista lisätä aprootista liuotinta, joka ei osallistu reaktioon, kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, DMF:ää, tai 1,2-dimetoksietaania. Reaktio suoritetaan tasaisessa lämpötilassa välillä -20°C - 100°C .

Toimenpiteen yksinkertaisuuden vuoksi on suositeltavaa suorittaa reaktio välillä huoneen lämpötilasta 60°C:een.

Toisessa muodossa tämä vaihe voidaan suorittaa antamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja alkalimetalli-alkoksidin välillä voidaan suorittaa tavallisesti lämpötilassa noin 0°C - 60°C käyttäen 1-3 moolia alkalimetalli-alkoksidia moolia kaavan (I) mukaista yhdistettä kohti. Reaktio epoksoidun yhdisteen ja alkoholin välillä voidaan yleensä suorittaa lämpötilassa välillä noin 0°C - 100°C käyttäen ainakin yhden moolin alkoholia moolia epoksoitua yhdistettä kohti. Edullisesti alkoholia käytetään ylimäärin, jolloin se toimii myös liuottimena.

Vastaavasti voidaan muodostaa syklisiä asetaaleja käyttämällä glykoleja ja muita polyhydriisiä alkoholeja (esim, joissa on 2-8 hiiliatomia) kuten etyleeniglykolia, trimetyleeniglykolia, dimetyylipropyleeniglykolia ja muita sellaisia, tavanomaisten menetelmien mukaisesti. Seuraava vaihe käsittää kaavan R^4-SO_2-Hal tai kaavan $(R^4SO_2)_2O$ mukaisen O-sulfonylointiaineen reaktion edellisessä vaiheessa saadun alfahydroksiketoniasetaalin kanssa, jolloin saadaan alfa-sulfonyylioksiketoniasetaali.

Esimerkkejä O-sulfonylointiaineista ovat aromaattisella ryhmällä substituoidut sulfonyylihalidit kuten bentseenisulfonyylikloridi, p-tolueenisulfonyylikloridi, p-bromibentseenisulfonyylikloridi, p-nitrobentseenisulfonyylikloridi ja naftaleenisulfonyylikloridi; ja alkaanisulfonyylihalidit tai alkaanisulfonylianhydridit kuten metaanisulfonyylikloridi, butaanisulfonyylikloridi, metaanisulfonylianhydridi, trifluorimetaanisulfonylianhydridi, trifluorimetaanisulfonyylikloridi, d-10-kamferisulfonyylikloridi, ja l-10-kamferisulfonyylikloridi. Reaktio suoritetaan parhaiten olosuhteissa, jotka ovat neutraalista emäksisiin, ja täältä kannalta on edullista suorittaa reaktio ainakin yhden moolin tertiääristä amiinia moolia alfa-hydroksiketoniasetaalia kohti läsnäollessa kuten trietyyli-

amiinia, pyridiiniä tai 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Näin reaktio voidaan suorittaa suhteellisen alhaisissa lämpötiloissa, noin 0°C :sta huoneen lämpötilaan. On myös mahdollista lisätä aproottista liuotinta, joka ei osallistu reaktioon, sellaisia kuten metyleenikloridi tai dietyyli-

5

Edellä saatu alfa-sulfonyylioksiketoniasetaali saatetaan sen jälkeen kosketuksiin proottisen tai dipolaarisen aproottisen liuottimen kanssa tai hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste.

10

Kun asetaaniyhdiste, jossa on sulfonyylioksiryhmä 2-asemassa ja aromaattinen ryhmä (Ar) 1-asemassa, hydrolysoidaan, tapahtuu reaktio, jossa sulfonyylioksiryhmä lohkeaa pois ja aromaattinen ryhmä siirtyy 2-asemaan, jolloin saadaan alfa-aromaattisella ryhmällä substituoitu alkanoyylihappo, jolla on yleinen kaava (II).

15

Hydrolysointireaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta. Edullisesti se kuitenkin yleensä suoritetaan inertissä liuottimessa. Esimerkkejä inerteistä liuottimista ovat aproottiset polaariset liuottimet kuten dimetyyliformamidi (DMF), dimetyylisulfoksidi (DMSO), 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinoni (DMI), 1,4-dioksaani, tetrahydrofuraani (THF), dietyleeniglykoli -dimetyylieetteri (diglyme), heksametyylifosforitriamidi (HMPA), 1,2-dimetoksietaani, ja pyridino; proottiset polaariset liuottimet kuten metanoli, etanoli, etyleeniglykoli ja etikkahappo. Näitä liuottimia voidaan käyttää yksin tai kahden tai useamman seoksena. Vaihtoehtoisesti uudellenjärjestely voidaan suorittaa ilman vettä, proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa.

20

25

30

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen, ja voi vaihdella laakasti lähtöaineen tyyppistä riippuen. Yleensä voidaan käyttää lämpötiloja välillä noin 0°C - 250°C , edullisesti huoneenlämpötilasta 200°C :een. Reaktion edistämiseksi on tarkoituksenmukaista suorittaa reaktio kohotetussa lämpötilassa, edullisesti 40°C :sta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan, erittäin edullisesti 50°C :sta 180°C :een.

35

Reaktio voidaan suorittaa joko ilmakehän tai korotetussa paineessa.

Hydrolyysissä tarvittava vesi voidaan lisätä etukäteen liuottimeen, josta on esitetty tyyppiesimerkkejä edellä, ja liuottimeen josta on esitetty tyyppiesimerkkejä edellä, ja liuottimeen sekoitetaan yhdiste reaktion suorittamiseksi. Vaihtoehtona on mahdollista sekoittaa yhdiste liuottimeen, ja lisätä vesi seokseen, jolloin vesi reagoi yhdisteen kanssa.

Vaihtoehtoisesti yhdiste lämmitetään yllämainituissa rajoissa olevaan lämpötilaan yllä kuvatussa liuottimessa vedettömissä olosuhteissa, ja sen jälkeen lisätään vesi hydrolysoimaan yhdiste.

Helpon suorituksen kannalta on tarkoituksenmukaista lisätä yhdiste veden ja yllä kuvatun polaarisen liuottimen seokseen.

Hydrolyysiin tarvittavan veden määrä ei ole kriittinen, ja voi vaihdella laajasti riippuen käytettävän yhdisteen tyyppistä, reaktio-olosuhteista jne. Yleensä käytetään ainakin yhtä moolia, edullisesti ainakin viittä moolia moolia yhdistettä kohti. Jos sitä käytetään liian suurii määriä, yhdisteen liukoisuus voi laskea. Täten ei ole suositeltavaa käyttää vettä liian suurii ylimääriä.

Jotta vältettäisiin yhdisteessä olevan asetaaliryhmän ei-toivottava lohkeaminen hapon vaikutuksesta, hydrolyysi on edullista suorittaa yleensä neutraaleissa tai emäksisissä (pH noin 7 - 14) olosuhteissa.

Koska 2-asemassa oleva sulfonyylioksiryhmä lohkeaa pois sulfonihappona hydrolyysireaktiossa, on tarkoituksenmukaista, että reaktiosysteemissä on läsnä emästä, joka ylläpitää reaktiosysteemissä neutraalista emäksiseen olevat olosuhteet reaktion kulun aikana. Esimerkkejä emäksistä, joita tähän tarkoitukseen voidaan käyttää, ovat alkali-metallihydroksidit kuten kaliumhydroksidi ja natriumhydroksidi; maa-alkalimetallihydroksidit kuten magnesium-

hydroksidi ja kalsiumhydroksidi; alkalimetallikarbonaatit kuten kaliumkarbonaatti ja natriumkarbonaatti; maa-alkali-metallikarbonaatit kuten magnesium- ja kalsiumkarbonaatti; alkalimetallibikarbonaatit kuten kalium- ja natriumbi-karbonaatti; alkalimetallikarboksylaatit kuten natrium-
 5 formaatti, natriumasetaatti, kaliumasetaatti ja natriumpro-pionaatti; alkalimetallifosfaatit kuten natrium- ja kalium-fosfaatti; ja orgaaniset tertiääriset amiinit kuten pyri-diini, trietyyliamiini, ja tributyyliamiini. Näitä epä-
 orgaanisia tai orgaanisia emäksiä käytetään yleensä vähin-
 10 tään yksi ekvivalentti, edullisesti 1-10 ekvivalenttia, moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohti.

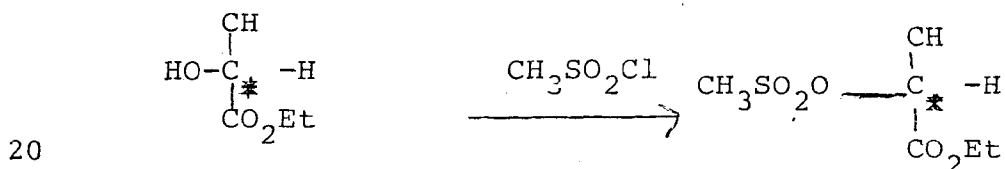
Hydrolyysireaktio voidaan yleensä lopettaa noin 1-250 tunnin kuluttua, vaikkakin tämä riippuu lähtöaineen tyypistä ja reaktio-olosuhteista.

Yllä esitettyssä hydrolyysireaktiossa 2-asemassa
 15 oleva sulfonyylioksiryhmä lohkeaa pois yhdisteestä, ja 1-asemassa oleva aromaattinen ryhmä (Ar) siirtyy 2-ase-maan. Samaan aikaan jompi kumpi asetaaliryhmistä lohkeaa pois, ja jäävä asetaaliryhmä muodostaa ryhmän $-OR^2$ kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä (jossa R^2 on alkyyliryhmä). Riippuen hydrolyysiolosuhteista, erityisesti voimakkaasti
 20 emäksisissä olosuhteissa, muodostuva esteri /kaavan (II) mu-kainen yhdiste, jossa R^2 on alkyyliryhmä/edelleen hydroly-soituu, jolloin muodostuu kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi. Kun käytetään syklistä asetaalia hydrolyysissä, saadaan vastaava kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksialkyyli.

25 Keksintöä valaistetaan edelleen seuraavilla havain-nollisilla esimerkeillä. Vaikka keksintöä kuvataan näillä erityisillä toteutusmuodoilla, on ymmärrettävää, että alan asiantuntijat voivat tehdä lukuisia muutoksia ja muunnelmia, ja koryata vastaavia määriä poikkeamatta keksinnön hengestä ja alueesta. Kaikki sellaiset muunnokset, muutokset ja
 30 korvaukset on tarkoitettu kuuluvaksi vaatimusten puittei-siin.

Kaavan (II) mukaisiin yhdisteisiin, joita voidaan valmistaa tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, sisältyy monia yhdisteitä, jotka ovat hyödyllisiä sellaisilla alueilla kuten lääkeaineina ja maanviljelyskemikaaleina. Tyypillisiä esimerkkejä tällaisista hyödyllisistä yhdisteistä ovat ibuprofeeni, naprokseeni, ja alfa-/4-(1-okso-2-isoindolinyyli)fenyyli/propionihappo (anti-inflammatorinen aine, indoprofeeni). Tyypillisiä esimerkkejä ovat myös alfa-(2-tienyyli)-propionihappo, metyyli-alfa-(4-asetyyliaminofenyyli)propionaatti, alfa-/4-(tert-butylyli)-fenyyli/isovaleriaanahappo, metyyli-alfa-(4-alkoksifenyyli)isovaleraatit, alfa(4-bidenylyyli)propionihappo, metyyli-alfa-(4-difluorimetoksifenyyli)isovaleraatti, ja metyyli-alfa-(4-alkoksifenyyli)propionaatit, jotka tunnetaan tärkeinä synteettisinä välituotteina anti-inflammatorisille aineille ja insektisideille.

15 Esimerkki 1



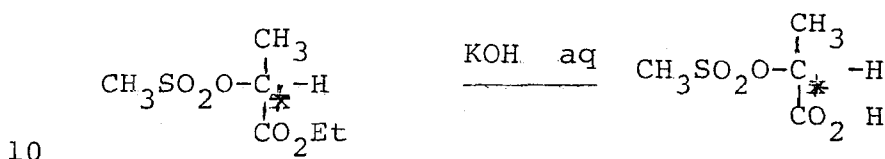
24,11 g:aa (0,2041 moolia) etyyli-L-(+)-laktaattia ja 50 ml:aa vedetöntä pyridiiniä sekoitettiin jäähauteessa. 17,0 ml (25,2 g, 0,220 moolia) metaanisulfonyylikloridia lisättiin tipoittain 20 minuutin aikana, ja seosta sekoitettiin tunnin ajan samassa lämpötilassa ja tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Lisättiin 200 ml vettä, ja suoritettiin uutto metyleenikloridilla (50 ml, 3 kertaa). Uute pestiin vedellä (50 ml), sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, ja konsentroitiin vakuuissa. Punainen öljyjäännös tislattiin vakuuissa, ja saatiin 32,20 g etyyli-(-)-2-metaanisulfonyylioksipropionaattia värittömänä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 97-102°C/ 2 torr. Saanto 82,0 %.

α - 22 _D -50,55° (C=1,00, CHCl₃)

NMR(CDCl₃): δ 1,30 (3H, t, J=7Hz), 1,59 (3H, d, J=7Hz), 3,11 (3H, s), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 5,07 C₆H₅S:na (1H, q, J=7Hz).

5 Lasketut arvot: C, 36,72; H, 6,17; S, 16,34 %
Mitatut arvot: C, 36,54 H, 5,99; S, 16,59 %

Esimerkki 2



5.02 g (89, 5 mmol) kaliumhydroksidia liuotettiin 50 ml:aan vettä ja sekoitettiin 10-20°C:ssa. 14,46 g (73,70 mmol) esimerkin 1 etyyli-(-)-2-metaanisulfonyyli-oksipropionaattia lisättiin tähän, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 tuntia. Konsentroitua kloorivetyhappoa lisättiin, jolloin pH:ksi saatiin alle 1, ja suoritettiin uuttaminen etyyliasetaatilla (30 ml, 3 kertaa). Vedetöntä natriumsulfaattia ja vedetöntä magnesiumsulfaattia lisättiin peräkkäin uutteen kuivaamiseksi, joka sitten konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin 11,83 g (-)-2-metaanisulfonyylioksipropionihappoa kiteinä, joiden sulamispiste oli 65-72°C. Saanto 95,4 %.

α - 22 _D -49,81° (C=1,00, CHCl₃)

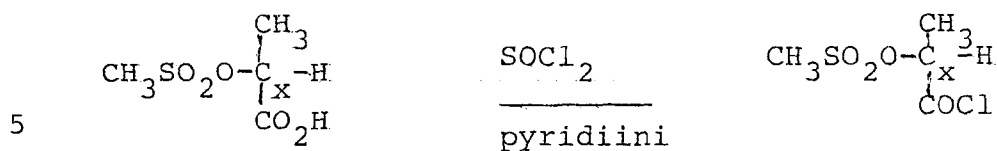
IR (KBr): 3025, 1748, 1360, 1178, 952, 840, 832, 528 cm⁻¹.

25 NMR(CDCl₃): δ 1,67 (3H, d, J=7Hz), 3,19 (3H, s), 5,17 (1H, q, J=7Hz), 9,78 (1H, s).

C₄H₂O₅S:na

Lasketut arvot: C. 28,57, H, 4,78 ; S, 19,07%

Mitatut arvot: C. 28,58; H, 4.79 ; S, 18,91%

Esimerkki 3

10 3,36 g (20,7 mmol) esimerkin 2 (-)-2-metaanisulfonyylioksipropionihappoa ja 2,9 ml (4,8 g, 40 mmol) tionyylikloridia sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin 3 tippaa vedetöntä pyridiiniä, ja seosta lämmitettiin 3 tuntia 80-90°C:ssa. Ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin tislaamalla vakuumissa (15 torr) 80°C:een

15 hauhdelämpötilassa. Suoritettiin toinen vakuumitilaus, ja saatiin 3,16 g (-)kloridi-2-metaanisulfonyylioksipropionyyliä värittömänä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 70-74°C/1,4 torr. Saanto 84,6 %.

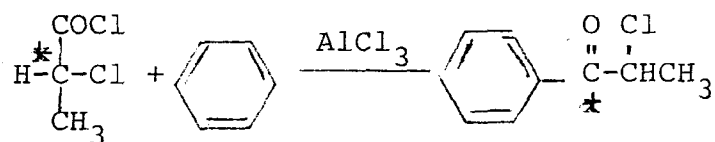
$d_4^{22} -53,30^\circ$ ($d=1$, neat)

20 NMR(CDCl₃): 1,67(3H, d, J=7Hz), 3,14 (3H, s), 5,17 (1H, q, J=7Hz).

C₄H₇ClO₄S:na

Lasketut arvot: C, 25,74; H, 3,79; S, 17,18%

Mitatutarvot: C, 25,77; H, 3,89; S, 17,43%

25 Esimerkki 4

2,54 g (20 mmol) R-(+)-kloridi-2-klooripropionyyliä /S.-C.J. Fu, S.M. Birnbaum ja J.P. Greenstein, J.Am.Chem. Soc., 76, 6054 (1954)/ ja 7 ml bentseeniä sekoitettiin jäähauteella. 3,00 g (22,5 mmol) vedetöntä alumiinikloridia lisättiin tähän pieninä annoksina, suunnilleen 15 minuutin aikana, niin ettei reaktiolämpötila noussut yli 10°C:sta. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia samassa lämpötilassa ja yksi tunti huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin 30 ml yettä jäähauteella, ettei reaktioseoksen lämpötila noussut yli 25°C:een. 5 ml konsentroitua kloorivetyhappoa lisättiin, suoritettiin eetterillä uuttaminen (50 ml, 2 kertaa); ja uute pestiin vedellä (30 ml, 2 kertaa). Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja konsentroidtiin sitten vakuuissa. Öljymäinen jäännös tislattiin vakuuissa, ja tuloksena saatiin 2,91 g (-)-2-kloori-1-kloori-1-fenyyl-1-propanonia värittömänä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 110-110°C/10 torr. Saanto 86,3 %.

$[\alpha]_D^{20} -15,26^\circ (C=1,00, CHCl_3)$

NMR(CCl_4): δ 1,68 (3H, d, J=6H), 5,07 (1H, q, J=6H), 7,3 7,6 (3H, m), 7,9 ~ 8,1 (2H, m).

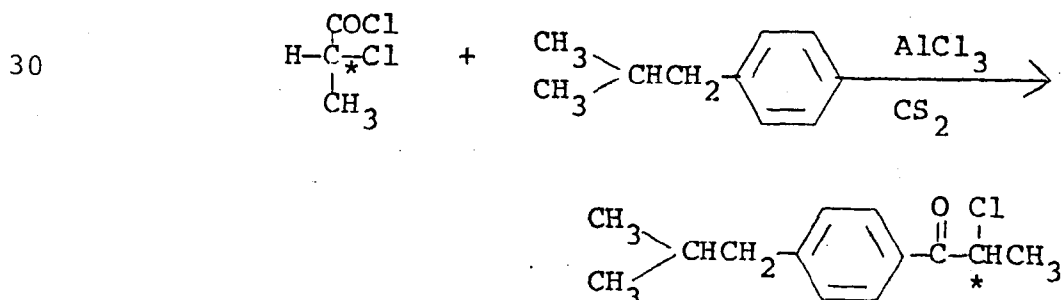
Tämä todettiin olevan optisesti puhdasta NMR₃-sepektistä, kun käytettiin optisesti aktiivista siirtymäainetta /Eu(TFC/ hiilitetrakloridissa.

C_9H_9ClO :ssa :

Lasketut arvot: C, 64,10; H, 5,38 S, 21,03 %.

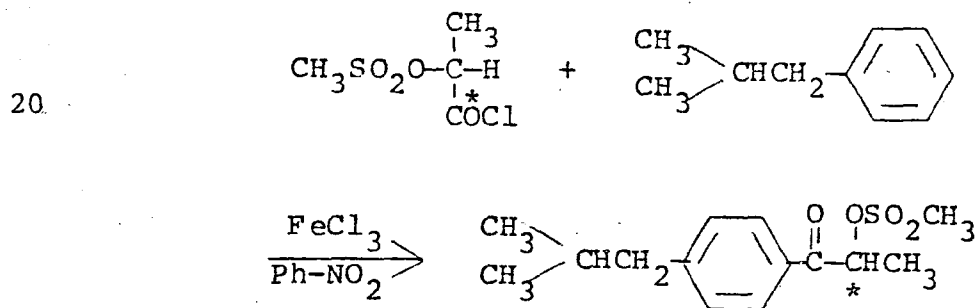
Mitatut arvot: C, 64,00; H, 5,48 S, 20,96 %.

Esimerkki 5



- 206 mg (1,62 mmol) R-(+)-kloridi-2-klooripropionyyliä ja 25 mg (1,92 mmol) isobutyrylibentseeniä liuotettiin 1 ml:aan rikkihiiltä ja sekoitettiin -20 - (-25)°C:ssa 213 mg (1,60 mmol) vedetöntä alumiinikloridia lisättiin 10 minuutin aikana, ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia samassa lämpötilassa ja 30 minuuttia -10°:ssa. Sitten lisättiin 10 ml vettä samalla jäähdyttäen, jota seurasi 2 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Sitten suoritettiin uutto eetterillä (20 ml, 2 kertaa). Uute pestiin vedellä (20 ml, 2 kertaa), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, metyleenikloridi), jolloin saatiin 310 mg (-)-2-kloori-1-(4-isobutyrylifenyyl)-1-propanonia värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 79°C. Saanto 86,2 %.
- 15 $[\alpha]_D^{20} -29,08^\circ$ (C=1,00, CHCl₃)
IR (KBr): 2950, 1685, 1605, 1265, 1188, 957, 645 cm⁻¹

Esimerkki 6



- 25 1,196 g (6,408 mmol) (-)-kloridi-2-metaanisulfonyylioksipropionyyliä ja 1,290 g (9,612 mmol) isobutyrylibentseeniä liuotettiin 3 ml:aan vedetöntä nitrobentseeniä ja sekoitettiin jäällä jäähdyttäen. Sitten lisättiin 1,416 g (8,729 mmol) vedetöntä ferrikloridia pieninä annoksina 10 minuutin aikana. Sitten seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 9 tuntia. Lisättiin 20 ml vettä; suoritettiin eetterillä uutto (20 ml, 3 kertaa); ja uute pestiin vedellä (20 ml), 3 kertaa. Sitten uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin
- 30

vakuumissa. Jäännös erotettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, metyleenikloridi), ja saatiin 1,231 g raaka-tuotetta. Kun se analysoitiin kaasukromatografisesti, todettiin, että se sisälsi haluttua yhdistettä noin 95 %:n konsentraationa. Kun se kiteytettiin uudelleen heksaanista, saatiin 1,005 g (-)-2-metaanisulfonyylioksi-(4-iso-

5

butyylifenyyl)-1-propanonia värittöminä neulamaisina

kiteinä, joiden sulamispiste oli 81-82°C. Saanto 55,1 %.

$[\alpha]_D^{24} -52,48^\circ (C=1,00, CHCl_3)$

10

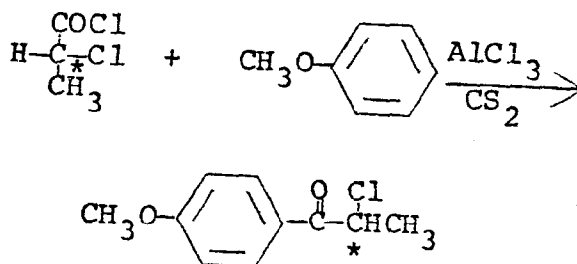
IR(KBr): 2960, 1697, 1609, 1367, 1240, 1180, 1023, 930, 821, 745, 525 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 0,93 (6H, d, $J=7Hz$), 1,5 2,1 (1H, m), 1,65 (3H, d, $J=7Hz$), 2,54 (2H, d, $J=7Hz$), 3,12 (3H, s), 6,03 (1H, q, $J=7Hz$), 7,27 (2H, d, $J=9Hz$), 7,87 (2H, d, $J=9Hz$).

15

Esimerkki 7

20



0,80 g (6,3 mmol) R-(+)-kloridi-2-klooripropionyyliä ja 0,81 g (7,8 mmol) ansolia liuotettiin 4 ml:aan rikkihiiltä ja sekoitettiin lämpötilassa -20:stä -25°C:een.

25

Tähän lisättiin 1,00 g (7,5 mmol) vedetöntä ammoniumkloridia, ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia samassa lämpötilassa, ja sitten 1 tunti lämpötilassa -10°C:sta -5°C:een. Reaktio-seos kaadettiin noin 2 ml:aan jäävettä, ja sitä uutettiin eetterillä (15 ml, 2 kertaa). Uute pestiin vedellä (10 ml, 2 kertaa), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla,

30

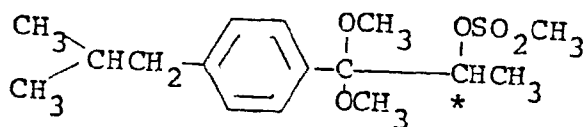
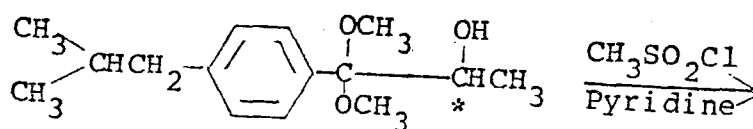
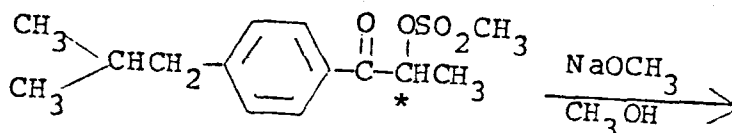
ja konsentroitiin vakuumissa. Öljyinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, etyyliasetaatti ja heksaani), jolloin saatiin (-)-2-kloori-1-metoksifenyyli)-1-propanonia värittömänä öljymäisenä aineena.

$\delta_{\text{D}}^{20} -50.2^\circ (\text{C}=\text{O}, 84, \text{CHC}_3)$

IR(laimentamaton): 1690, 1605, 1515, 1260, 1173, 1032, 958, 847 cm^{-1} .

NMR(CDCl_3): δ 1,70 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 5,15 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 6,90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,84 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

Esimerkki 8



36 mg metallista natriumia (1,6 mg-atomia) liuotettiin 3 ml:aan vedetöntä metanolia ja sekoitettiin jäällä jäähdyttämällä. 284 g (1,00 mmol) esimerkissä 6 saatua (-)-2metaanisulfonyylioksi-(4-isobutyylifenyyli)-1-propanonia lisättiin, ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia samassa lämpötilassa ja sitten 4 tuntia huoneen lämpötilassa. 10 ml yettä lisättiin ja suoritettiin uutto metyleenikloridilla (5 ml, 3 kertaa). Uutteeseen lisättiin 2 tippaa pyridiiniä, ja se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten konsentroitiin vakuumissa. Öljymäinen jäännös liuotettiin 1 ml:aan vedetöntä pyridiiniä ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin 0,12 ml (178 mg, 1,6 mmol) metaanisulfonyylikloridia, ja seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin 10 ml yettä ja uutettiin metyleenikloridilla (10 ml, 3 kertaa). Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja sitten konsentroitiin vakuumissa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (silikageeli, metyleenikloridi),

jolloin saatiin 283 g (+)-2-metaanisulfonyylioksi-1-(4-isobutyryylifenyyli)-1-propanonidimetyyliasettaalia vedettömän öljyn muodossa.

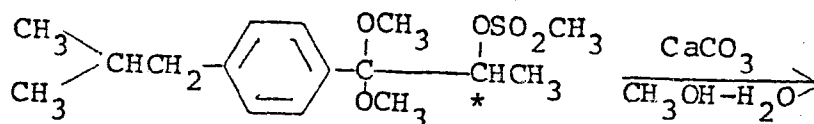
Saanto 85,6 %.

$[\alpha]_D^{25} +12,1^\circ$ (C=1.00, CHCl_3)

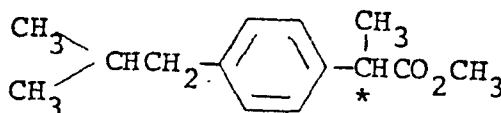
5 NMR(CDCl_3): δ 0,88(6H, d, J=7Hz), 1,16(3H, d, J=7Hz), 1,6 2,1(1H, m), 2,44(2H, d, J=7Hz), 3,06(3H, s), 3.18(3H, s), 3,26(3H, s), 4,95(1H, q, J=7Hz), 7,10(2H, d, J=8Hz), 7,32(2H, d, J=8Hz).

Esimerkki 9

10



15



20

283 g (0,857 mmol) esimerkissä 8 saatua (+)-2-metaanisulfonyylioksi-1-(4-isobutyryylifenyyli)-1-propanonidimetyyliasettaalia ja 100 mg (1,00 mmol) kalsiumkarbonaattia kuumennettiin refluksoimalla 63 tuntia 7 ml:ssa

veden ja metanolin (painosuhteessa 3:7) seoksessa.

40 ml vettä lisättiin, ja tehtiin uutto metyleenikloridilla (15 ml, 3 kertaa). Uute kuivattiin vedettömällä

magnesiumsulfaattilla ja sitten konsentroitiin vakuuissa.

Öljymäinen jäännöspuhdistettiin pylväskromatografisesti

(silikageeli, metyleenikloridi), ja saatiin 142 mg etyyli-

25

(-)-alfa-(4-isobutyryylifenyyli)propionaattia värittömänä öljymäisenä aineena.

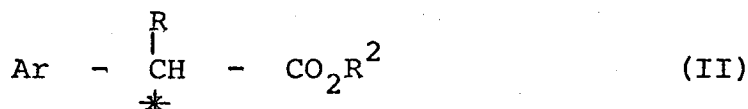
Saanto 75,2 %.

Tämän aineen NMR-spektri oli samanlainen kuin dl-muodossa olevan autenttisen näytteen.

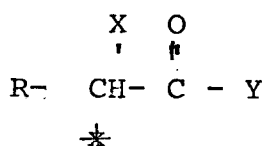
$[\alpha]_D^{23} -56,2$ (C=1,00, CHCl_3).

Patenttivaatimukset:

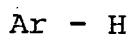
1. Menetelmä kaavan II mukaisten optisesti aktiivisten aromaattisella ryhmällä α -substituoitujen alkaanihappojen sekä niiden estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



- jossa kaavassa Ar on aromaattinen ryhmä, R on tyydytetty alifaattinen ryhmä, R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä tai hydroalkyyliiryhmä, ja * osoittaa asymmetrisen hiiliatomin, t u n n e t t u siitä, että optisesti aktiivinen alkaanihappohalogenidi, jonka kaava on



- jossa X on halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä, Y on halogeeniatomi ja R ja * tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoidaan aromaattisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on



- jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, Lewis-hapon läsnäollessa ja saadulle, aromaattisella ryhmällä 1-substituoidulle 1-alkanonille suoritetaan toisiintuminen, jolloin saadaan vastaava, aromaattisella ryhmällä α -substituoitu alkaanihappo tai sen esteri, ja haluttaessa muutetaan kaavan II mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

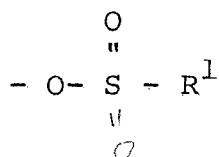
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio optisesti aktiivisen alkaanihappohalogenidin ja aromaattisen yhdisteen välillä suoritetaan lämpötilassa noin -10 - 100°C .

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio optisesti aktiivisen alkaanihappohalogenidin ja aromaattisen yhdisteen välillä suoritetaan lämpötilassa noin 0 - 50°C .

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on sulfonyylioksi-ryhmä ja Lewis-happo on suhteellisen heikko Lewis-happo.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kloridi tai magnesiumbromidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on sulfonyylioksi-ryhmä, jolla on yleinen kaava



jossa R^1 on substituoitu tai substituoimaton alkyyliryhmä tai sykloalkyyliryhmä tai aromaattinen ryhmä.

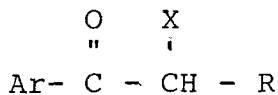
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^1 on alempi alkyyliryhmä, alempi haloalkyyliryhmä, d- tai l-10-kamforyyliryhmä, sykloalkyyliryhmä tai ryhmä, jolla on yleinen kaava



jossa R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, nitro-ryhmä tai alempi alkyyliryhmä.

8. Patenttivaatimusten 1-7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Ar on 6-metoksi-2-naftyyli-ryhmä ja R on metyyli-ryhmä.

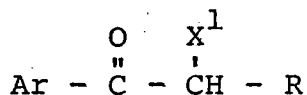
9. Optisesti aktiivinen yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa Ar, R ja X ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltäjä, valmistettu millä tahansa patenttivaatimusten 1 - 7 mukaisista menetelmistä.

10. Optisesti aktiivinen yhdiste, jolla on yleinen kaava

5



jossa Ar ja R ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltäjä ja X¹ on hydroksi, halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä, tai sen asetaali.

10

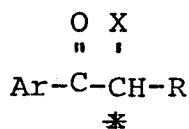
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, jossa X¹ on sulfonyylioksiryhmä.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, jossa X¹ on metaanisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi.

15

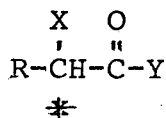
13. Menetelmä optisesti aktiivisen, aromaattisella ryhmällä 1-substituoitujen 1-alkanonien valmistamiseksi, joiden kaava on

20



25

jossa Ar on aromaattinen ryhmä, R on tyydytetty alifaattinen ryhmä, X on halogeeni tai sulfonyylioksiryhmä ja * osoittaa asymmetrisen hiiliatomin, tunnettu siitä, että optisesti aktiivinen alkaanihappohalogenidi, jonka kaava on



30

jossa Y on halogeeni ja R, X ja * tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan kosketukseen aromaattisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on

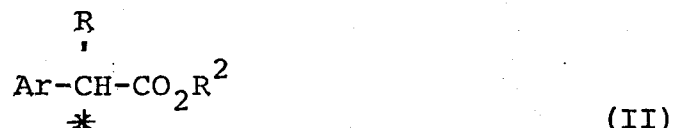


jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, Lewis-hapon läsnäollessa.

35

Patentkrav:

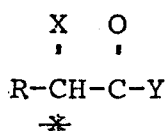
1. Förfarande för framställning av optiskt aktiva, alkan-
syror, vilka är α -substituerade med en aromatisk grupp och har
5 formeln II, samt estrar och farmaceutiskt godtagbara salter där-
av,



10

i vilken formeln Ar är en aromatisk grupp, R är en mättad ali-
fatisk grupp, R^2 är en väteatom, en alkylgrupp eller en hydroxi-
alkylgrupp och anger asymmetriska kolatomer, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att en optiskt aktiv alkansyrahalogenid med formeln

15



20

vari X är en halogenatom eller en sulfonyloxigrupp, Y är en halo-
genatom och R och * betecknar samma som ovan, omsätts med en aro-
matisk förening med formeln



25

vari Ar betecknar samma som ovan i närvaro av en Lewis-syra, och
den erhållna l-alkanonen, vilken är l-substituerad med en aroma-
tisk grupp, varvid erhålles motsvarande alkansyra eller ester
därav, vilken är α -substituerad med en aromatisk grupp, och om
så önskas omvandlas föreningen med formeln II till ett farmaceu-
30 tiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att reaktionen mellan den optiskt aktiva alkan-
syrahalogeniden och den aromatiska föreningen utföres vid en tem-
peratur av ca -10 - 100°C .

35

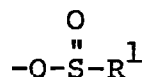
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att reaktionen mellan den optiskt aktiva

alkansyrahalogeniden och den aromatiska föreningen utföres vid en temperatur från ca 0°C till 50°C.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är en sulfonyloxigrupp och
5 att Lewis-syran är en relativt svag Lewis-syra.

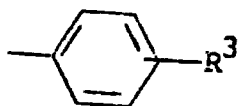
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att Lewis-syran valts bland ferri-
sulfat, ferriklorid, ferroklorid, zinkklorid och magnesium-
bromid.

10 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är en sulfonyloxigrupp med den
allmänna formeln



15 vari R^1 är en substituerad eller osubstituerad alkyl- el-
ler cykloalkylgrupp eller en aromatisk grupp.

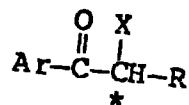
7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^1 är lägre alkyl, lägre halogen-
20 alkyl, en d- eller l-10-kamforylgrupp, cykloalkyl eller en
grupp med formeln



25 vari R^3 är en väteatom, en halogenatom, en nitrogrupp
eller en lägre alkylgrupp.

8. Förfarande enligt patentkravet 1-7, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att Ar är en 6-metoxi-2-naftyl-
30 grupp och R är en metylgrupp.

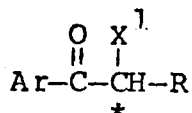
9. Optiskt aktiv förening med den allmänna formeln



vari Ar, R och X är som definierats i patentkravet 1, närhelst den framställts enligt förfarandet i något av patentkraven 1-7.

10. Optiskt aktiv förening med den allmänna formeln

5



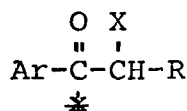
10. vari Ar och R är som definierats i patentkravet 1 och X^1 är hydroxi, en halogenatome eller en sulfonyloxigrupp, eller en acetal därav.

11. Förening enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att X^1 är en sulfonyloxigrupp.

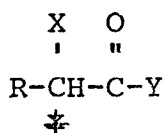
15. 12. Förening enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att X^1 är metansulfonyloxi, bensensulfonyloxi eller p-toluensulfonyloxi.

13. Förfarande för framställning av optiskt aktiva 1-alkanoner, vilka är 1-substituerade med en aromatisk grupp och har formeln

20



25. där Ar är en aromatisk grupp, R är en mättad alifatisk grupp, X är halogen eller en sulfonyloxigrupp och $\ast$ anger den asymmetrisk kolatomen, k ä n n e t e c k n a t därav, att en optiskt aktiv alkansyrahalogenid med formeln



30. där Y är halogen och R, X och $\ast$ betecknar samma som ovan, bringas i kontakt med en aromatisk förening med formeln



där Ar betecknar samma som ovan, i närvaro en Lewis-syra.

35

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI -4- 812820 (LO7C 67/535), 810584 (LO7C
67/475)

CH

DE

DK

FR

GB -P- 2042543 (LO7C 69/612)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisu (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen n ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

6/8 1986 Jimilla Hiltunen

Allekirjoitus