PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

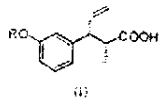
(21) Číslo přihlášky: **2010-996**
(22) Přihlášeno: **30.12.2010**
(40) Zveřejněno: **11.04.2012**
(Věstník č. 15/2012)
(47) Uděleno: **01.03.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.04.2012**
(Věstník č. 15/2012)

(11) Číslo dokumentu:
303 116
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:
C07C 57/48 (2006.01)
C07C 57/42 (2006.01)
C07C 51/353 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/025 (2006.01)

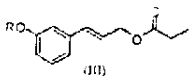
(56) Relevantní dokumenty:
US 5 981 792 A; WO 01/41543 A.
Food and Chemical Toxicology 45 (2007) S82–S85; Fragrance material review on cinnamyl propionate.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ
(72) Původce:
Vlasáková Růžena, Pečky, CZ
Hájíček Josef, Nehvizdy, CZ
Zezula Josef, Polná, CZ
(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttmann Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská 37, Praha 2, 12000

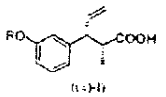
(54) Název vynálezu:
Způsob výroby O-substituovaných kyselin (2R,3R)-3-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-4-pentenových



(II)



(III)



(±)-I

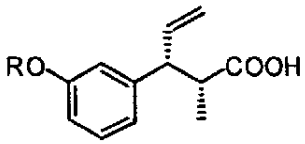
(57) Anotace:
O-substituované kyseliny (2R, 3R)-3-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-4-pentenové obecného vzorce I, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupinu benzylovou, 4-methoxybenzylovou skupinu, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, přičemž kyseliny jsou opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické. Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové a představují důležité intermediáty v syntéze tapentadolu. Dalším řešením je způsob výroby O-substituovaných kyselin, přičemž se cinnamyl-propanoáty obecného vzorce III, v němž R má shora uvedený význam, ve stupni A přesmykují pomocí silných bází na racemické kyseliny obecného vzorce (±)-I a vyrobené racemické kyseliny obecného vzorce (±)-I, v němž R má shora uvedený význam, ve stupni B se opticky štěpí pomocí krystalizace soli sloučeniny (±)-I s chirální bází ve vhodných rozpouštědlech vybraných ze skupiny C1 až C4 nižší alkoholy, aceton, methylethylketon, diethylether, tert-butylmethylether, ethyl-acetát, dichlormethan a voda, nebo jejich směsi.

CZ 303116 B6

Způsob výroby *O*–substituovaných kyselin (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby *O*–substituovaných kyselin (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových obecného vzorce I



(I).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové a představují důležité intermediáty v syntéze tapentadolu.

Dosavadní stav techniky

Tapentadol chemicky (2*R*,3*R*)–*N*,*N*–dimethyl–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methylpentylamin, působí jako agonista μ–opioidních receptorů a inhibitor zpětného vstřebávání noradrenalinu. Byl vyvinut ve formě hydrochloridu (2*R*,3*R*)–enantiomeru firmou Johnson & Johnson, na základě vývoje firmy Gruenenthal, jako celkové analgetikum.

Podle původního postupu popsaného v dokumentu EP 0 693 475 (CZ 286 441; Gruenenthal GmbH) se tapentadol vyrábí z (2*S*,3*S*)–1–dimethylamino–3–(3–methoxyfenyl)–2–methylpentan–3–olu vzorce A, který se získává dvěma způsoby Grignardovou adicí na keton, např. adicí 2–methoxyfenylmagnesiumbromidu na 1–dimethylamino–2–methyl–3–pentanon. Reakce je nestereoselektivní a získání (2*R*,3*R*)–stereoizomeru vyžaduje dělení na chirální HPLC koloně. Sloučenina vzorce A se potom převádí na chlorid pomocí thionylchloridu a získaný chlorderivát se redukcí, např. pomocí $NaBH_4/ZnCl_2$, převádí na (2*R*,3*R*)–*N*,*N*–dimethyl–3–(3–methoxyfenyl)–2–methylpentylaminu vzorce B, který se nakonec demethyluje působením bromovodíkové kyseliny. Postup je inherentně nevýhodný kvůli náročnému HPLC dělení stereoizomerů na chirální koloně.

Podle procesního patentu WO 2004/108 658 (Gruenenthal GmbH) se sloučenina (2*S*,3*S*)–A převádí působením kyselých činidel, jako např. koncentrované kyseliny chlorovodíkové, na alken vzorce B, který se podrobí diastereoselektivní hydrogenaci za vzniku (2*R*,3*R*)–C, doprovázeného (2*R*,3*R*)–C epimerem jako vedlejší látkou. Nevýhodou je vznik diastereoizomerních směsí a nezbytnost stereochemického čištění produktů na konci syntézy.

Obdobný postup, tj. kyselá dehydratace sloučeniny vzorce A a následná hydrogenace alkenu vzorce B, je nárokována rovněž ve WO 2005/000 788 a WO 2007/051 576 (Gruenenthal GmbH).

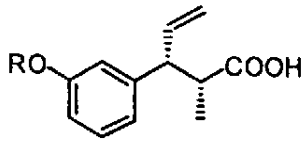
Tentýž terciární amin vzorce C se alternativně vyrábí podle WO 2008/012 047 (Gruenenthal GmbH) tak, že se 1–dimethylamino–3–(3–methoxyfenyl)–2–methyl–1–propanon vzorce D, získaný Mannichovou reakcí z 3′–methoxypropiofenonu, rozštěpí pomocí kyseliny (*R*,*R*)–dibenzoylvinné, a jeho (*S*)–enantiomer se nechá reagovat s ethylmagnesiumbromidem za vzniku (2*S*,3*S*)–stereoizomeru sloučeniny vzorce A jako převažujícího stereoizomeru. Dalším postupem, obdobně jak uvedeno výše, se sloučenina vzorce A kysele dehydratuje a následnou hydrogenací alkenu vzorce B se získá převážně amin (2*R*,3*R*)–C, jehož závěrečnou demethylací se vyrobí nakonec tapentadol. Nevýhody jsou obdobné jako u předchozích postupů.

Úvodní kroky dalšího postupu podle WO 2008/012 283 (Janssen Pharmaceutica) jsou obdobné jako u předchozího postupu; během nich se nakonec sloučenina (*S*)–D konvertuje Grignardovou reakcí v převažující (2*R*,3*R*)–A. Nárokovaná deoxygenace se provádí postupem, při němž se nejprve provede pomocí trifluoracetanhydridu *O*–trifluoracetylace a následuje hydrogenolýza vodíkem na Pd/C, vedoucí k (2*R*,3*R*)–C s ee 92,6 %. Deoxygenační metoda se specificky týká methylu jako chránicí skupiny fenolického hydroxylu.

Tatáž deoxygenační metoda, s využitím hydrogenolýzy trifluoracetylderivátů je nárokována rovněž ve WO 2008/0120 46 (Gruenenthal GmbH), týká se však chránicích skupin fenolického hydroxylu jiných než methylová skupina. Nárokuje se rovněž odchránění, případně tvorba solí. Nevýhodou obou postupů je problém zajištění stereochemické homogenity celého procesu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je výroba opticky čistých nebo obohacených *O*–substituovaných kyselin (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových obecného vzorce I

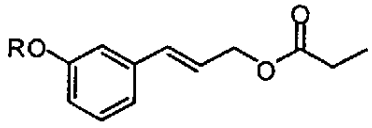


(I),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

klíčových intermediátů v syntéze tapentadolu,

která je založena na diastereoselektivním skeletálním přesmyku enolátů cinnamyl–propanoátů obecného vzorce III

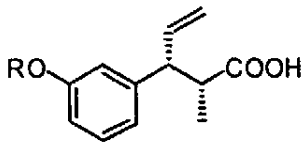


(III).

Detailní popis vynálezu

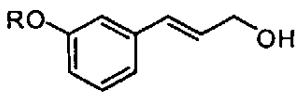
O–Substituované kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenové obecného vzorce I jsou nové sloučeniny představující klíčové intermediáty v syntéze čistého tapentadolu. Toto tvrzení je založeno na experimentálním zjištění, že kyseliny obecného vzorce I jsou dostupné vysoce diastereoselektivním procesem, na který navazuje optické štěpení během nějž dojde i k diastereoizomernímu dočištění.

Způsob výroby *O*–substituovaných kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových, opticky čistých nebo opticky obohacených, obecného vzorce I



(I),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, přičemž že se *O*–chráněné cinnamylalkoholy obecného vzorce II

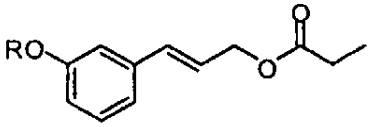


(II),

v němž R značí totéž co nahoře,

a) propionylují pomocí propionylačních činidel bez rozpouštědla nebo v inertním organickém rozpouštědle, případně v přítomnosti katalyzátorů na sloučeniny obecného vzorce III,

b) získané cinnamyl–propanoáty obecného vzorce III

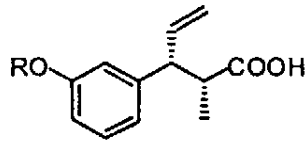


(III),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

se přesmykují pomocí silných bází na racemické kyseliny obecného vzorce (±)–I

c) a nakonec se vyrobené racemické kyseliny obecného vzorce (±)–I



((±)-I),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

opticky štěpí krystalizací soli sloučeniny (±)–I s chirální bází ve vhodných rozpouštědlech vybraných ze skupiny C1 až C4 nižší alkoholy, aceton, methylethylketon, diethylether, terc–butylmethylether, ethylacetát, dichlormethan a voda, nebo jejich směsi.

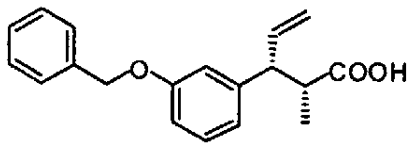
Způsob výroby *O*–substituovaných kyselin (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových obecného vzorce I, opticky čistých nebo opticky obohacených, zahrnuje následující stupně:

1) Propionylací *O*–chráněných cinnamylalkoholů obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, se provádí pomocí propionylačních činidel, jako je propionanhydrid nebo propionylchlorid. Reakce se provádí v přítomnosti nebo nepřítomnosti katalyzátorů, jako jsou Lewisovské báze nebo Lewisovské kyseliny, např. dimethylaminopyridin, tributylfosfin, chloristan lithný, triflát trimethylsilylnatý, skanditý nebo inditý, nebo tetrabrommethan. Propionylace se realizuje v inertních organických rozpouštědlech, jako jsou dichlormethan, chloroform, toluen, nebo za solvent–free podmínek v rozmezí teplot 10 až 100 °C.

Výhodně se proces realizuje zahříváním alkoholů obecného vzorce II, v němž R má shora uvedený význam, s propionanhydridem bez rozpouštědla, v přítomnosti nebo nepřítomnosti katalytického tetrabrommethanu, na teplotu 30 až 100 °C. Podle jiného výhodného způsobu provedení se provádí acylace alkoholů obecného vzorce II působením propionylchloridu v inertních rozpouštědlech.

2) Klíčovým stupněm celého procesu je přesmyk cinnamyl–propanátů obecného vzorce III, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, spočívá v tom, že se sloučeniny vzorce III enolizují působením silné báze typu amidů kovů v přítomnosti terciárního aminu za nízkých teplot, a potom během ohřátí na vyšší teploty generované enoláty podlehnou přesmyku na očekávané (±)–kyseliny obecného vzorce I. Enolizace se provádí pomocí přebytku jak amidu kovu, např. lithium–hexamethyldisilazidu nebo lithium–diisopropylamidu, tak i terciárního aminu, např. triethylaminu, v množství minimálně 2 ekvivalentů, výhodně 2,5 až 3 ekvivalentů v rozmezí teplotě –40 až –80 °C, výhodně při –60 až –70 °C. K přesmyku dochází během postupného ohřívání reakční směsi na laboratorní teplotu. Proces se realizuje v inertních organických rozpouštědlech, výhodně v toluenu.

Celý proces je vysoce diastereoselektivní a poskytuje racemický diastereoizomer s relativní konfigurací ukázanou ve vzorci I s vysokou selektivitou. Diastereoselektivita přesmyku je jen málo ovlivněna teplotou při metalaci, a tímto postupem se získá sloučenina vzorce I s poměrem diastereoizomerů *erythro : threo* 25 : 1 až 35 : 1. Teplota, při níž se provádí enolizace, je však zásadně důležitá pro dosažení vysokého chemického výtěžku. Tak např. při provádění enolizace a přesmyku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R je benzyl, při –70 až –75 °C se získá surová racemická kyselina obecného vzorce I, kde R je benzyl (vzorec Ia)



(Ia)

ve výtěžku min. 95 % (poměr *erythro : threo* 31 : 1), při enolizaci při –50 °C je chemický výtěžek 72 % (*erythro : threo* 33 : 1), zatímco při teplotě –35 °C výtěžek klesne k 50 % (*erythro : threo* 25 : 1).

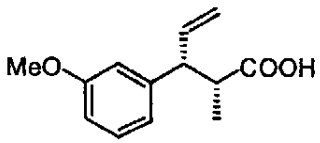
Velká výhoda chránicích skupin R tkví v tom, že vyrobené (2*R*,3*R*)–kyseliny obecného vzorce I jsou vesměs krystalické látky. To se týká zvláště kyselin, v nichž R je skupina fenylmethylová, substituovaná nebo nesubstituovaná na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4–methoxybenzyl, skupina benzhydrylová nebo tritylová. Například racemická kyselina obecného vzorce I, kde R je

benzylová skupina (vzorec Ia) je dobře krystalující látka s t.t. = 98,5 až 102,5 °C, která se připraví v surovém stavu s diastereoizomerní čistotou *erythro : threo* 30 : 1 až 35 : 1. Krystalizací surové kyseliny Ia z vhodných rozpouštědel, jako jsou hexan, heptan, toluen, petrolether nebo jejich směsi s diethyletherem, terc–butylmethyletherem, se pak připraví produkt s diastereoizomerní čistotou vyšší než *erythro : threo* 99 : 1 ve vysokém výtěžku více než 85 %.

Toto čištění je možno z praktických důvodů (ekonomika procesu) vynechat ve všech případech, kdy je cílem získání opticky aktivních produktů obecného vzorce I, jak je osvětleno v následujícím stupni.

V případě kyselin, v nichž je R skupina alkylová, např. methylová nebo ethylová je diastereoselektivita procesu zachována, např. při teplotě –65 °C vznikne surová kyselina Ib (obecný vzorec I: R = methyl (Me)) s diastereoizomerní čistotou erythro : threo 32:1 ve výtěžku 78 %.

Olejovitá forma těchto produktů není na závadu, jelikož případné diastereoizomerní dočištění se zrealizuje současně s následným optickým štěpením.



(Ib)

Me je methyl

Stupeň C. Vyrobené racemické *O*–substituované kyseliny (2*RS*,3*S*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenové obecného vzorce I, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, se opticky štěpí pomocí bazických štěpicích činidel, jako je 1–fenylethylamin nebo 1–(4–nitrofenyl)–2–amino–1,3–propandiol. Proces se realizuje ve vhodných rozpouštědlech, jako jsou nižší alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, např. methanol, ethanol, 2–propanol, terc–butanol, jako jsou ketony, např. aceton nebo methylethylketon, nebo ethylacetát , nebo dichlormethan, nebo jejich směsi. Mohou se používat rovněž směsi uvedených rozpouštědel s ethery, např. diethylether nebo terc–butylmethylether. Výhodně se štěpení provádí ve směsích uvedených rozpouštědel s vodou. Během štěpení dojde zároveň k efektivnímu diastereoselektivnímu vyčištění kyselin obecného vzorce I. Proto je možno v tomto stupni bez problémů používat surové racemické kyseliny ze stupně 2.

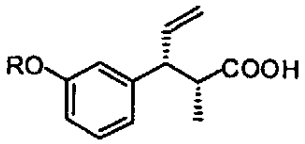
Izolovaná sůl se shora uvedenými bazickými štěpicími činidly se opticky čistí rekrystalizací z uvedených rozpouštědel nebo jejich směsí. Efektivitu postupu ilustrují údaje v následující tabulce (R je benzyl).

	R,R : S,S	$[\alpha]_D$ (c=2,MeOH)	t.t. (°C)	výtěžek na racemát (%)
Surová sůl	93,3 : 6,7	48,8	138-144	45
1. krystalizace	99,5 : 0,5	59,5	144-149	36

Výrazného čisticího efektu lze dosáhnout také tím, že se izolovaná sůl vymíchá s vhodným rozpouštědlem, jako je dichlormethan nebo tert–butylmethylether. Např. vymícháním soli v dichlormethanu se zvýší obsah R,R enantiomeru ve směsi 93,6 % na 98,7 %.

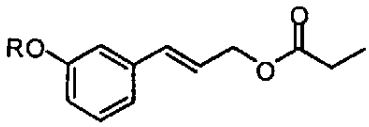
Nakonec z rozštěpené soli se izoluje kyselina obecného vzorce I standardními postupy, např. okyselením a následujícím odsátím (v případě pevné kyseliny), nebo běžnou extrakcí v ostatních případech.

Způsob podle vynálezu zahrnuje jako klíčový stupeň výrobu racemických *O*–substituovaných kyselin (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových obecného vzorce (±)–I



((±)-I),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, přičemž cinnamyl–propionáty obecného vzorce III



(III),

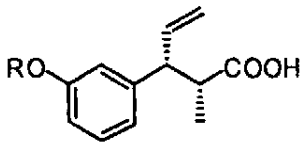
v němž R má shora uvedený význam,

se přesmykují pomocí silných bází.

Způsob výroby (±)–kyselin obecného vzorce I, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4–methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, spočívá v tom, že se estery obecného vzorce III, v němž R má shora uvedený význam, enolizují působením silné báze typu amidů kovů v přítomnosti terciárního aminu za nízkých teplot, a potom během ohřátí na vyšší teploty generované enoláty podlehnou přesmyku na očekávané racemické kyseliny obecného vzorce I. Enolizace se provádí pomocí přebytku jak amidu kovu, např. lithium–hexamethyldisilazidu nebo lithium–diisopropylamidu, tak i terciárního aminu, např. triethylaminu, v množství minimálně 2 ekvivalentů, výhodně 2,5 až 3 ekvivalentů v rozmezí teplot –40 až –80 °C, výhodně při –60 až –70 °C. K přesmyku dochází během postupného ohřívání reakční směsi na laboratorní teplotu. Proces se realizuje v inertních organických rozpouštědlech, výhodně v toluenu. Celý proces je vysoce diastereoselektivní a poskytuje racemický diastereoizomer s vysokou selektivitou. Tímto postupem se získají sloučeniny obecného vzorce (±)–I s poměrem diastereoizomerů *erythro* : *threo* 25 : 1 až 35 : 1.

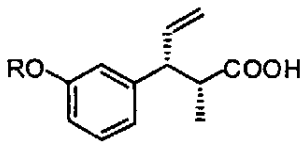
Velmi výhodné je využít jako chránicí skupinu R skupinu benzylovou, neboť racemická kyselina Ia (obecný vzorec I: R = benzyl) je krystalická látka, která se připraví s diastereoizomerní čistotou erythro : threo 30 : 1 až 35 : 1. Krystalizací surové kyseliny Ia (R = benzyl) z vhodných rozpouštědel, jako jsou hexan, heptan, toluen, petrolether nebo jejich směsi s diethyletherem, terc–butylmethyletherem, se pak připraví produkt s diastereoizomerní čistotou vyšší než *erythro* : *threo* 99 : 1 ve vysokém výtěžku více než 85 %.

Způsob podle vynálezu zahrnuje i výrobu *O*–substituovaných kyselin (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenových, opticky čistých nebo opticky obohacených, obecného vzorce I



(I),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, přičemž se racemické *O*–substituované kyseliny (2*RS*,3*RS*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenové obecného vzorce (±)–I



((±)-I),

v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

opticky štěpí pomocí bazických štěpicích činidel.

Vyrobené racemické *O*–substituované kyseliny (2*RS*,3*RS*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenové obecného vzorce (±)–I, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc–butylová, nebo skupinu benzylovou nebo 4–methoxybenzylovou, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, se opticky štěpí pomocí bazických štěpicích činidel, jako je opticky aktivní 1–fenylethylamin nebo 1–(4–nitrofenyl)–2–amino–1,3–propandiol. Způsob se provádí v organických rozpouštědlech, používají se např. nižší alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, např. methanol, ethanol, 2–propanol, terc–butanol, dále se používají ketony, např. aceton nebo methylethylketon, nebo ethylacetát, nebo jejich směsi. Mohou se používat rovněž směsi uvedených rozpouštědel s ethery, např. diethylether nebo terc–butylmethylether. Výhodně se štěpení provádí ve směsích uvedených rozpouštědel s vodou, přičemž dojde zároveň k diastereoselektivnímu vyčištění.

Izolovaná sůl se shora uvedenými bazickými štěpicími činidly se opticky čistí rekrystalizací z uvedených rozpouštědel nebo jejich směsí. Výhodně se může provádět tak, že se izolovaná sůl vymíchá s chlorovaným uhlovodíkem, jako je např. dichlormethan.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezují, obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

a) Příprava (2*RS*,3*RS*)–3–(3–benzyloxyfenyl)–2–methylpent–4–enové (obecný vzorec (±)–I: R = CH_2Ph)

K 0,95M roztoku lithiumhexamethyldisilazidu v toluenu (800 ml; 0,76 mol, 2,6 ekv.), vychlazenému na –65 °C, se pod N_2 přidá 120 ml triethylaminu (2,9 ekv.) a potom se během 45 minut

přikapává roztok 85,0 g (0,29 mol) (2*E*)–3–(3–benzyloxyfenyl)prop–2–en–1–yl–propionátu (obecný vzorec III: R = CH_2Ph) v 510 ml toluenu. Směs se míchá 2,5 h při teplotě –65 °C a pak se nechá samovolně ohřát (během cca 3 h) na lab. teplotu. Reakční směs se nalije do 1270 ml 5% hydroxidu sodného (dojde k samovolnému ohřátí směsi na cca 30 °C), míchá se 10 min, a naředí s 200 ml methyl–terc–butyletheru (MTBE) a 200 ml vody. Vodná fáze se oddělí, třepe se s 1x 150 ml MTBE, ochladí se v ledové lázni a acidifikuje se přikapáním 95 ml konc. kyseliny chlorovodíkové (pH = 1–2). Produkt se extrahuje 1x 500 ml a 2x 250 ml MTBE. Spojené organické výtřepy se suší Na_2SO_4, a po filtraci se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se surový produkt obecného vzorce (±)–I (R = CH_2Ph) ve výtěžku 94 % (79,85 g) jako pevný lehce nažloutlý odparek s t.t. 95 až 101 °C. Poměr diastereoizomerů *erythro:threo* 30 : 1.

Produkt se diastereoizomerně dočistí krystalizací ze směsi hexan:MTBE (1:1), získá se 90 % (70,76 g) bílých krystalů s t.t. = 98,5 až 102,5 °C. Poměr diastereoizomerů *erythro:threo* >99:1.

Surový produkt lze získat také přímým odsátím z acidifikované vodné fáze – vymícháním v ledové lázni vyloučený olej ztuhne. Takto se získá 91 % produktu s t.t. = 93 až 100,5 °C a poměrem diastereoizomerů *erythro:threo* 35:1.

b) Optické štěpení kyseliny (2*RS*,3*RS*)–3–(3–benzyloxyfenyl)–2–methylpent–4–enové (obecný vzorec (±)–I: R = CH_2Ph)

K roztoku racemické kyseliny 72,94 g (0,25 mol) v ethanolu (1760 ml) se přidá při teplotě 40 °C 33 ml (1 ekviv.) (*R*)–1–fenylethylaminu během 5 min. Ke směsi, z níž se vylučují krystaly, se přidá hexan nebo heptan (440 ml; poměr ethanol/hexan 4:1). Potom se reakční směs zahřeje k varu, udržuje při téže teplotě 15 min, a ponechá chladnout na laboratorní teplotu přes noc. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se směsí ethanol/hexan (100 ml) a suší se ve vakuové sušárně při t = 50 °C. Získá se 46,33 g (45%) soli s t.t. = 138 až 144 °C, $[\alpha]_D$ = +48,8° (c = 2, MeOH), (2R,3R : 2S,3S) = 93,3:6,7.

Získaná sůl (45,58 g) se opět krystaluje ze směsi ethanol/hexan (1400 ml) stejným způsobem jako výše. Získá se 37,42 g (36%) soli s t.t. = 143,5 až 149 °C, $[\alpha]_D$ = +59,5° (c = 2; MeOH), (2R,3R : 2S,3S) = 99,5:0,5.

c) Uvolnění kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–benzyloxyfenyl)–2–methylpent–4–enové obecného vzorce I (R = CH_2Ph) ze soli s (*R*)–1–fenylethylaminem

Sůl kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–benzyloxyfenyl)–2–methylpent–4–enové obecného vzorce I (R = CH_2Ph) s (*R*)–1–fenylethylaminem (37,04 g, 89 mmol) se suspenduje do 740 ml methyl–terc–butyletheru (MTBE), a za míchání se přikape 110 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 15 min za laboratorní teploty, vrstvy se oddělí, a vodný podíl se extrahuje ještě 1x 50 ml MTBE. Spojené organické podíly se suší Na_2SO_4, zfiltrují se a odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 26,43 g (100 %) opticky aktivní kyseliny obecného vzorce I (R = CH_2Ph); ve formě nažloutlého oleje, $[\alpha]_D$ = +65,7° (c = 2, MeOH), (2R,3R : 2S,3S = 99,5:0,5).

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,22 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,84 (1H, dq, J = 7,0, 9,3 Hz), 3,51 (1H, t, J = 9,3 Hz), 5,03 (2H, s), 5,06 – 5,16 (2H, m), 5,89 (1H, dt, J = 9,3, 19,4 Hz), 6,80 – 6,83 (3H, m), 7,16 – 7,42 (6H, m).

Příklad 2

a) Příprava kyseliny (2*RS*,3*RS*)–3–(3–methoxyfenyl)–2–methylpent–4–enové (obecný vzorec (±)–I: R = Me)

Ke 342 ml 1M roztoku lithiumhexamethyldisilazidu se pod N_2 přidá 48 ml (2,6 ekv.) triethylaminu a 130 ml toluenu, a po vychlazení na –60 °C se během 20 min přikape roztok 28,51 g (130 mmol) (2*E*)–3–(3–methoxyfenyl)prop–2–en–1–yl–propanoátu (obecný vzorec III: R = Me) v 50 ml toluenu. Směs se míchá 2,5 h za chlazení na –60 °C, pak se nechá samovolně ohřát (cca 3 h) za laboratorní teplotu. Reakční směs se nalije do 570 ml 5% hydroxidu sodného, míchá se 10 min, a fáze se oddělí. Vodná fáze se vytřepe 2x 100 ml methyl–terc–butyletheru (MTBE), ochladí ledovou lázní a acidifikuje přikapáním 95 ml konc. kyseliny chlorovodíkové. Produkt se extrahuje 2x 150 ml MTBE. Spojené výtřepy se suší Na_2SO_4, zfiltrují se a odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se surový produkt obecného vzorce III: R = Me) ve formě žlutého oleje. Výtěžek 19,24 g (67 %), poměr diastereoizomerů *erythro:threo* >20 : 1.

b) Optické štěpení kyseliny (2*RS*,3*RS*)–3–(3–methoxyfenyl)–2–methylpent–4–enové (obecný vzorec (±)–I: R = Me)

K roztoku 19,21 g (87 mmol) racemické kyseliny (±)–I (R = Me) v 160 ml ethanolu se během 5 min přikape 11,9 ml (*R*)–1–fenylethylaminu. Produkt se vylučuje již během míchání. Směs se naředí 100 ml methyl–terc–butyletheru (MTBE) (nebo diethyletheru) a nechá se stát 2 h při 10 °C. Sůl se odsaje, promyje se směsí ethanolu/ methyl–terc–butyletheru (MTBE) (nebo diethyletheru) (30 ml), a suší se na vzduchu do konstantní hmotnosti. Získá se 14,82 g (50 %) soli, (2R,3R : 2S,3S) = 93:7.

Sůl (14,82 g) se rozpustí v 75 ml vroucího ethanolu, a ponechá se chladnout na lab. teplotu. Suspenze se naředí MTBE nebo diethyletherem a zpracuje se jak uvedeno výše. Po dalších dvou rekrystalizacích se získá 28 % soli s optickou čistotou >99 %, t.t. = 136 až 148 °C, $[\alpha]_D$ = +66,6° (c = 2, MeOH), (2R,3R : 2S,3S = 99,4:0,6).

c) Uvolnění kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–methoxyfenyl)–2–methylpent–4–enové obecného vzorce I (R = Me) ze soli s (*R*)–1–fenylethylaminem

7,33 g (21 mmol) soli kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–methoxyfenyl)–2–methylpent–4–enové obecného vzorce I (R = Me) s (*R*)–1–fenylethylaminem (5,05 g, 12,1 mmol) se suspenduje v 70 ml ethylacetátu (AcOEt), za míchání se přikape 25 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, a směs se míchá 15 min za laboratorní teploty. Vrstvy se oddělí, a vodný podíl se extrahuje ještě 1x 20 ml AcOEt. Spojené organické podíly se suší Na_2SO_4, a po filtraci se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 4,8 g (100 %) opticky čisté (2*R*,3*R*)–kyseliny obecného vzorce I (R = Me) jako téměř bezbarvý olej.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,83 (1H, dq, J = 7,0, 9,3 Hz), 3,50 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,77 (3H, s), 5,08 – 5,16 (2H, m), 5,90 (1H, dt, J = 9,8, 16,9 Hz).

Příklad 3

Příprava (2*E*)–3–(3–benzyloxyfenyl)prop–2–en–1–yl–propionátu (obecný vzorec III: R = CH_2Ph)

K 83,06 g (0,346 mol) (2*E*)–3–(3–benzyloxyfenyl)prop–2–en–1–olu (obecný vzorec II: R = CH_2Ph), předehřátému pod A v lázni 62 °C se přidá propionanhydrid (49,2 ml, 0,384 mol), a po 10 min se přidá tetrabrommethan (5,74 g, 5 % mol.). Během 20 min míchání vznikne homogenní

roztok, který se zahřívá v lázni 62 °C 10 h. Směs se ochladí, naředí se toluenem (420 ml) a promyje se 20% roztokem potaše (200 ml +27 g potaše pevné). Oddělená organická fáze se potom 3 min třepe s 1N hydroxidem sodným (200 ml), promyje se vodou (100 ml) a solankou (75 ml), a po filtraci se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se surový produkt, který se rozmíchá s hexanem nebo petroletherem (125 ml), a případně se naočkuje. Po 3 h se krystaly odsají a promyjí se tímtéž rozpouštědlem (75 ml) a volně se ususší. Získá se 98,04 g (95,7 %) esteru, t.t. = 61,6 až 62,8 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,38 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,07 (2H, s), 6,27 (1H, dt, J = 6,4, 15,9 Hz), 6,32 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,98 – 7,01 (2H, m), 7,20 – 7,39 (6H, m).

Příklad 4

Příprava (2*E*)–3–(3–methoxyfenyl)prop–2–en–1–yl–propionátu (obecný vzorec III: R = Me)

Ke směsi 29,3 g (0,24 mol) (2*E*)–3–(3–methoxyfenyl)prop–2–en–1–olu (obecný vzorec II: R = Me) a 26 ml (0,264 mol, 1,1 ekv.) propionanhydridu se přidá tetrabrommethan 2,99 g (5 % mol.), a vzniklý roztok se zahřívá v lázni 60 °C celkem 10 h. Reakční směs se rozdělí mezi 200 ml vody a 200 ml methyl–terc–butyletheru (MTBE) a oddělená vodná fáze se vytřepe ještě 2x 50 ml MTBE. Spojené organické podíly se promyjí 50 ml 1M hydroxidu sodného a 50 ml solanky, vysuší se Na_2SO_4 a odpaří se na rotační vakuové odparce. Odparek se vakuově předestiluje: t.v. = 138 až 142 °C/200 Pa, výtěžek 28,6 g (81 %).

^{1}H–NMR (CD Cl_3) δ 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,38 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,81 (3H, s), 4,74 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,28 (1H, dt, J = 6,4, 15,9 Hz), 6,22 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4, 7,9 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9 Hz).

Příklad 5

Příprava (2*E*)–3–(3–benzyloxyfenyl)prop–2–en–1–olu (obecný vzorec II: R = CH_2Ph)

Roztok 103,1 g (0,365 mol) ethyl–3´–(benzyloxy)–*E*–cinnamátu v suchém toluenu (730 ml) se v atmosféře argonu vychladí ledovou lázní (led + sůl) na –10 °C, a potom se přikape 1M roztok diisobutylalanu v toluenu během 50 min (teplota v rozmezí –5 až 0 °C). Žlutý roztok se míchá při cca –3 °C 2,5 h, zkontroluje se průběh reakce pomocí TLC, odstaví se chlazení a dále se pomalu míchá přes noc.

Reakční směs vychlazená ledovou lázní na 5 °C se přidá postupně za míchání k 500 ml chlazeného nas. roztoku salmiaku. Potom se přidá nejprve 1N kyselina chlorovodíková (500 ml) a potom konc. kyselina chlorovodíková (145 ml). Ke směsi se přidá methyl–terc–butylether (MTBE; 400 ml) a míchá se dále 30 minut. Vodná fáze se oddělí a vytřepe se MTBE (400 ml, 150 ml). Spojené organické podíly se promyjí 0,5N hydroxidem sodným (380 ml), vodou (380 ml) a solankou (350 ml). Roztok se po filtraci odpaří na rotační vakuové odparce, přičemž produkt prokrystaluje. Získá se 86,17 g (98,2 %) alkoholu obecného vzorce II: R = CH_2Ph) dostatečně čistého pro použití v dalším stupni, t.t. = 60,2 až 63,7 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, bs), 4,32 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,08 (2H, s), 6,35 (1H, dt, J = 5,6, 15,9 Hz), 6,59 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,98 – 7,01 (2H, m), 7,20 – 7,39 (6H, m).

Příklad 6

Příprava (2*E*)–3–(3–methoxyfenyl)prop–2–en–1–olu (obecný vzorec II: R = Me)

Suspenze 15 g (84 mmol) 3–methoxyskořicové kyseliny ve 200 ml sušeného toluenu se v atmosféře dusíku vychladí ledovou lázní, a potom se k ní přikape 1M roztok diisobutylalanu v toluenu (280 ml, 280 mmol) během 30 min, přičemž teplota se udržuje v rozmezí –15 až 0 °C. Vzniklý žlutý roztok se míchá 20 min v ledové lázni a přes noc za laboratorní teploty. Reakční směs se vychladí ledovou lázní a přikape se 12 ml methanolu a potom během 40 min 200 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Dvojfázová směs se míchá 1 h za laboratorní teploty, naředí se 150 ml vody. Oddělená vodná fáze se extrahuje ještě ethylacetátem (2x 100 ml). Spojené organické podíly se promyjí 2x 100 ml 2 M hydroxidu sodného a 100 ml solanky, vysuší se Na_2SO_4, a odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 12,22 g (88 %) alkoholu obecného vzorce II: R = Me jako žlutý olej.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,74 (1H, s), 3,79 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,34 (1H, dt, J = 5,6, 15,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,5, 7,9 Hz), 6,91 – 6,98 (2H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz).

Příklad 7

Příprava ethyl–(*E*)–3′–(benzyloxy)cinnamátu

K 90,36 g (0,47 mol) ethyl–(*E*)–3′–(hydroxy)cinnamátu se pod N_2 přidá benzyltriethylamonium chlorid (2,14 g; 9,4 mmol), potaš (162,4 g; 1,175 mol) a dimethylformamid (470 ml) a směs se míchá při 25 °C do rozpuštění většiny látky. Potom se přidá 101 ml benzylbromidu a směs se zahřeje na 80 °C (lázeň). Zbytek benzylbromidu (38,3 ml; celkem 1,175 mol, 2,5 ekv.) se přidá po dvou hodinách a směs se míchá 20 h při téže teplotě.

Reakční směs se naředí ledovou vodou (825 ml) a extrahuje se třikrát etherem (500 ml, 300 ml, 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (200 ml) a solankou (150 ml), a po vysušení (Na_2SO_4) a filtraci se odpaří na rotační vakuové odparce. Olejovitý odparek se potom připojí na olejovou vývěvu a oddestiluje se těkavý podíl (t.v. 44 až 45 °C/13 Pa). Destilační zbytek se chladí, rozmíchá se s hexanem nebo petroletherem (cca 125 ml) a popřípadě se naočkuje. Po 2 h při laboratorní teplotě se krystaly odsají a promyjí hexanem nebo petroletherem (75 ml). Krystaly se nechají volně sušit. Výtěžek 94,9 % (125,9 g). Látka je dostatečně čistá pro použití v dalším stupni.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,08 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,99 (1H, ddd, J = 1,1, 2,5, 8,2 Hz), 7,10 – 7,14 (2H, m), 7,25 – 7,46 (6H, m), 7,64 (1H, d, J = 16,0 Hz).

Příklad 8

Příprava (2*E*)–3–(3–benzyloxyfenyl)prop–2–en–1–olu (obecný vzorec II: R = CH_2Ph)

K roztoku 8,0 g (23 mmol) benzyl–(*E*)–3′–(benzyloxy)cinnamátu v 55 ml suchého toluenu se při teplotě –15 °C přikape 1M roztok diisobutylalanu v toluenu (51 ml, 51 mmol) během 15 min, tak aby teplota byla < –5 °C. Při této teplotě se reakční směs míchá 2,5 h, pak se reakce ukončí přídavkem 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 30 ml 2M HCl. Po přidání 25 ml MTBE se směs rozdělí, vodná vrstva se extrahuje 2x 20 ml MTBE, spojené organické podíly se promyjí vodou (10 ml) a solankou (10 ml), vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří na rotační

vakuové odparce. Takto získaný surový produkt (olej) se rozmíchá s 30 ml hexanu, po odsátí a promytí hexanem se získá 87 % (4,85 g) bílých krystalů, t.t. = 60,2 až 63,7 °C

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (1H, bs), 4,32 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,08 (2H, s), 6,35 (1H, dt, J = 5,6, 15,9 Hz), 6,59 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,98 – 7,01 (2H, m), 7,20 – 7,39 (6H, m).

Příklad 9

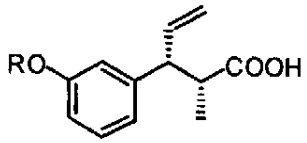
Příprava benzyl–(*E*)–3′–(benzyloxy)cinnamátu

K roztoku 5,0 g (30,5 mmol) 3–(hydroxy)skořicové kyseliny v 100 ml sušeného acetonu se přidá 8,5 g (31,3) mmol potaše a 9,7 ml (2,7 ekv.) benzylbromidu. Reakční směs se refluxuje s vyloučením vzdušné vlhkosti 19 h, po schladnutí se směs rozdělí mezi vodu (100 ml) a ethylacetát (50 ml), vodná vrstva se extrahuje 1x 50 ml ethylacetátu, spojené organické podíly se promyjí 1x 20 ml solanky a odpaří na rotační vakuové odparce. Surový produkt ve formě oleje se rozmíchá s 20 ml ethanolu, vzniklé bílé krystaly se odsají a promyjí 2 ml ethanolu. Získá se 8,43 g (80 %) krystalů, t.t. = 53 až 56 °C.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ 5,08 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,3, 8,1 Hz), 7,11 – 7,14 (2H, m), 7,25 – 7,45 (11H, m), 7,69 (1H, d, J = 16,0 Hz).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. *O*–substituované kyseliny (2*R*,3*R*)–3–(3–hydroxyfenyl)–2–methyl–4–pentenové obecného vzorce I



(I),

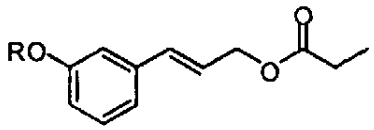
v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupinu benzylovou, 4–methoxybenzylovou skupinu, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

přičemž kyseliny jsou opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické.

2. *O*–substituované kyseliny podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahují diastereoizomery erythro : threo v poměru větším než 25 : 1.

3. Způsob výroby *O*–substituovaných kyselin podle nároků 1 a 2,

vyznačující se tím, že se cinnamyl–propanoáty obecného vzorce III

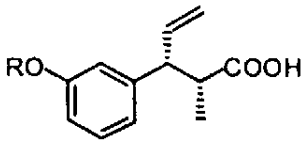


(III),

v němž R má uvedený význam podle nároku 1,

ve stupni A přesmykují pomocí silných bází na racemické kyseliny obecného vzorce (±)–I

a vyrobené racemické kyseliny obecného vzorce (±)–I,



((±)-I),

v němž R má uvedený význam podle nároku 1

ve stupni B se opticky štěpí krystalizací soli sloučeniny (±)–I s chirální bází ve vhodných rozpouštědlech.

4. Způsob výroby podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se ve stupni A používá silná báze amid kovu vybraný z řady lithium–hexamethyldisilazid nebo lithium–diisopropylamid, v přítomnosti terciárního aminu.

5. Způsob výroby podle nároků 3 a 4, **vyznačující se tím**, že se ve stupni A používá amid kovu i terciární amin v množství minimálně 2 ekvivalentů.

6. Způsob výroby podle nároků 3 až 5, **vyznačující se tím**, že se přesmyk ve stupni A provádí při teplotě v rozmezí –40 až –80 °C.

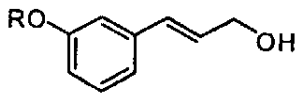
7. Způsob výroby podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že ve stupni B bazicky štěpicí činidla chirálních bází jsou opticky aktivní 1–fenylethylamin nebo 1–(4–nitrofenyl)–2–amino–1,3–propandiol.

8. Způsob výroby podle nároků 3 a 7, **vyznačující se tím**, že se ve stupni B štěpení provádí krystalizací soli ve vhodných rozpouštědlech vybraných ze skupiny C1 až C4 nižší alkoholy, aceton, methylethylketon, diethylether, tert–butylmethylether, ethylacetát, dichlormethan a voda, nebo jejich směsi.

9. Způsob výroby podle nároků 3, 7 a 8, **vyznačující se tím**, že se soli kyselin obecného vzorce I s 1–fenylethylaminem opticky čistí rekrystalizací.

10. Způsob výroby podle nároků 3 a 7, **vyznačující se tím**, že se soli kyselin obecného vzorce I s 1–fenylethylaminem opticky čistí vymícháním s dichlormethanem nebo methyl–terc–butyletherem.

11. Způsob výroby podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se cinnamyl–propanoáty obecného vzorce III nechají připravit propionylací *O*–chráněných cinnamylalkoholů obecného vzorce II



(II),

v němž R má uvedený význam podle nároku 1,

použitím propionylačních činidel bez rozpouštědla nebo v inertním organickém rozpouštědle, případně v přítomnosti katalyzátorů.

12. Způsob výroby podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že se používá jako propionylační činidlo propionanhydrid nebo propionylchlorid.

13. Způsob výroby podle nároků 11 a 12, **vyznačující se tím**, že se propionylace provádí bez rozpouštědla nebo v inertních organických rozpouštědlech vybraných ze skupiny dichlormethan, chloroform, toluen, v rozmezí teplot 10 až 100 °C.

14. Způsob výroby podle nároků 11 až 13, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí v přítomnosti katalyzátorů, kterými jsou Lewisovské báze nebo Lewisovské kyseliny, vybrané ze skupiny dimethylaminopyridin, tributylfosfin, chloristan lithný, triflát trimethylsilylnatý, skanditý nebo inditý, nebo tetrabrommethan.

15. Způsob výroby podle nároků 11 až 14, **vyznačující se tím**, že se propionylace provádí bez rozpouštědla v přítomnosti katalyzátoru, kterým je tetrabrommethan nebo dimethylaminopyridin.

Konec dokumentu