

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1007**
(22) Přihlášeno: **08.10.2001**
(30) Právo přednosti: **10.10.2000 IT MI00A002188**
(40) Zveřejněno: **16.07.2003**
(Věstník č. 7/2003)
(47) Uděleno: **21.04.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **02.06.2010**
(Věstník č. 22/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/011576**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/030919**

(11) Číslo dokumentu:

301 710

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 339/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 4 990 675 A; US 5 502 256 A; US 5 731 448 A.

(73) Majitel patentu:
LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE S. P.
A., Milano, IT

(72) Původce:
Villani Flavio, Milano, IT
Nardi Antonio, Milano, IT
Salvi Annibale, Milano, IT
Falabella Giovanna, Milano, IT

(74) Zástupce:
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Způsob výroby R(+)-alfa-lipoové kyseliny

(57) Anotace:
Způsob syntézy R(+)- α -lipoové kyseliny, zahrnující následující kroky, v nichž: a) se racemická 6,8-halogenoktanová kyselina přetváří na sůl působením S(-)- α -methylbenzylaminu; b) vykrytalizovaná diastereoizomerní sůl R(+)-6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-)- α -methylbenzylaminu se oddělí filtrací; c) diastereoizomerní sůl R(+)-6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-)- α -methylbenzylaminu se čistí rekrytalizací; d) diastereoizomerní sůl se oddělí k získání R(+)-6,8-dihalogenoktanové kyseliny reakcí zmíněné sole se silnými minerálními kyselinami ve vodném roztoku za naředění v rozmezí od 2 do 10 % hmotnostních; e) R(+)-6,8-dihalogenoktanová kyselina se esterifikuje k získání odpovídajícího alkylesteru; f) alkylester R(+)-6,8-dihalogenoktanové kyseliny se ponechá v organickém rozpouštědle reagovat s vodným roztokem alkalického disulfidu v přítomnosti sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu zvolené ze skupiny sestávající z kvartérních amoniých nebo fosfoniových solí; g) ester kyseliny R(+)- α -lipoové se hydrolyzuje.

CZ 301710 B6

Způsob výroby R(+) α -lipoové kyselinyOblast techniky

Předkládaný vynález se týká syntézy kyseliny R(+) α -lipoové vytvořením diastereoizomerních solí racemické kyseliny 6,8-dihalogenoktanové s optickými izomery α -methylbenzylaminu, oddělením R(+)-dihalogenoktanové kyseliny a její transformací, přeměnou na odpovídající α -lipoovou kyselinu za katalýzy fázového přenosu.

Dosavadní stav techniky

Z dosavadního stavu techniky je dobře známý postup rozkladu racemických směsí či racematů, tj. štěpení racemátu na enantiomery, optické antipody, které ho vytvářejí. Racemát se reakcí s opticky aktivní látkou či substancí nejprve transformuje na směs diastereoizomerů. Takto získané diastereoizomery, charakterizované odlišnými fyzikálními vlastnostmi, mezi jinými i rozpustností, jsou obecně odděleny frakční krystalizací. Enantiomery výchozí racemické směsi se získají ze zmíněných diastereoizomerů jednoduchými chemickými reakcemi k oddělení zmíněných diastereoizomerů.

Patent US 5 281 722 popisuje diastereoizomerní sole, získané z čistých enantiomerů kyseliny α -lipoové reakcí s optickými izomery α -methylbenzylaminu. Ve stavu techniky je popsán způsob výroby uvedených diastereoizomerních solí a jejich použití jako meziproduktů při rozlišení racemické směsi kyseliny thioktové u obou opticky aktivních enantiomerních forem R(+) a S(-) α -lipoové kyseliny. Postup pro rozlišení racemické kyseliny thioktové má nízkou výtěžnost, zejména u oddělení R(+) α -lipoového enantiomeru (viz Příklady 7 a 8 patentu US 5 281 722).

Ve skutečnosti vykazuje postup čištění, popsáný v dosavadním stavu techniky pro diastereoizomerní sole, nízké enantiomerní obohacení sole R(+) α -lipoového izomeru. To je dále potvrzeno vysokým počtem rekrystalizací, prováděných u diastereoizomerních solí před štěpicí reakcí s kyselinami.

Testy prováděné autory vynálezu prokázaly, že štěpení vyčištěných diastereoizomerních solí přidavkem anorganických kyselin, například minerálních kyselin, jako je 1 mol.l⁻¹ roztok kyseliny chlorovodíkové, k získání dvou oddělených opticky aktivních enantiomerních forem R(+) a S(-) α -lipoové kyseliny, jak je popsáno v patentu US 5 281 722, poskytuje enantiomery α -lipoové kyseliny o nízké kvalitě (vzhledem k přítomnosti polymerů).

V dosavadním stavu techniky je popsáno také použití diastereoizomerních solí, získaných z enantiomerů kyseliny α -lipoové reakcí s opticky aktivními bázemi, sloužící k oddělení izomerů R(+) a S(-) kyseliny α -lipoové. Ovšem způsoby, popsané ve stavu techniky, jsou, jak ověřili autoři tohoto vynálezu, charakterizovány složitými a zdlouhavými metodami čištění meziproduktů, tedy diastereoizomerních solí, s nízkým výtěžkem pokud se týká rozlišení racematů, a nevyhovující kvalitou takto získaných optických izomerů.

Existuje tedy potřeba takového způsobu syntézy optického izomeru kyseliny R(+) α -lipoové, který by představoval alternativu ke způsobu podle dosavadního stavu techniky a obsahoval jako meziprodukt reakční produkt racemické kyseliny thioktové. Zejména zde existuje potřeba syntetického postupu, který by mohl poskytovat vysoce čistý a vysoce kvalitní optický izomer R(+) α -lipoové kyseliny s velkými výtěžky.

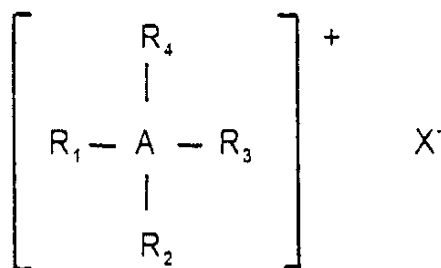
Podstata vynálezu

Nyní byl nalezen nový způsob syntézy R(+) α -lipoové kyseliny, spočívající v rozlišení, rozkladu
 5 racemické kyseliny 6,8-dihalogenoktanové působením opticky aktivní báze S(-) α -methylbenzylaminu a reakcí odpovídajícího esterifikovaného enantiomeru alkalického R(+)6,8-dihalogenoktanoátu s alkalickým disulfidem v katalýze fázového přenosu. Tento způsob překonává nevýhody, které charakterizovaly postup podle dosavadního stavu techniky, jako jsou složitost, nízký výtěžek a nízká kvalita získaných optických izomerů.

Autoři předkládaného vynálezu značně neočekávaně a překvapivě našli nový způsob syntézy
 10 R(+) α -lipoové kyseliny, spočívající v přetvoření 6,8-dihalogenoktanové kyseliny na sůl prostřednictvím opticky aktivní báze S(-) α -methylbenzylaminu k získu diastereoizomerní sole (+)6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-) α -methylbenzylaminu, v jejím následném čištění frakční krystalizací a v oddělení soli působením kyselin, což poskytne enantiomer (+)6,8-dihalogenoktanové kyseliny, který se po své esterifikaci ponechá reagovat v katalýze fázového přenosu s vodnými roztoky alkalického disulfidu k získu esterifikované R(+) α -lipoové kyseliny.

Předmětem předkládaného vynálezu je tedy způsob syntézy R(+) α -lipoové kyseliny, který obsahuje
 20 následující kroky, v nichž:

- a) se racemická 6,8-halogenoktanová kyselina přetváří na sůl působením S(-) α -methylbenzylaminu, přičemž molární poměr S(-) α -methylbenzylaminu/racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 0,45 do 0,65;
- b) vykrystalizovaná diastereoizomerní sůl R(+)6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-) α -methylbenzylaminu se oddělí filtrací;
- 25 c) diastereoizomerní sůl R(+)6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-) α -methylbenzylaminu se čistí rekrystalizací;
- d) diastereoizomerní sůl se oddělí k získání R(+)6,8-dihalogenoktanové kyseliny reakcí zmíněné sole se silnými minerálními kyselinami ve vodném roztoku, za naředění v rozmezí od 2 do 10 % hmotnostních;
- 30 e) R(+)6,8-dihalogenoktanová kyselina se esterifikuje k získání odpovídajícího alkylesteru;
- f) alkylester R(+)6,8-dihalogenoktanové kyseliny se ponechá v organickém rozpouštědle reagovat s vodným roztokem alkalického disulfidu v přítomnosti sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu, zvolenou ze skupiny, sestávající z kvartérních amonných nebo fosfoniových solí, majících obecný vzorec:
- 35



kde:

40

A je dusík nebo fosfor,

X je zvolen ze skupiny, sestávající z Cl, Br, I, HSO₄ nebo H₂PO₄, a substituenty R₁, R₂, R₃
 a R₄ jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z rovných nebo rozvětvených alkylových radikálů,
 45 majících od jednoho do dvaceti uhlíkových atomů (C₁-C₂₀), přičemž uvedené substituenty

jsou vzájemně shodné či odlišné, nebo je pouze jeden z uvedených substituentů zvolen ze skupiny, sestávající z arylalkylových radikálů o následujícím vzorci $-(CH_2)_n C_6H_5$, v němž $n = 1 - 16$;

- 5 g) ester kyseliny $R(+)\alpha$ -lipoové se hydrolyzuje.

Halogenové substituenty racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny, shodné nebo odlišné, jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z Cl, Br nebo I. Zmíněnou racemickou 6,8-dihalogenoktanovou kyselinou je s výhodou 6,8-dichloroktanová kyselina, produkt, který lze snadno nalézt na trhu a
10 vyráběný podle popisu, obsaženého v J.A.C.S. dílu 79 z roku 1957, na stranách 6483 až 6487.

Podle způsobu syntézy, popsaného v předkládaném vynálezu, je v kroku (a) přetváření na sůl molární poměr $S(-)\alpha$ -methylbenzylaminu/racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny s výhodou v rozmezí od 0,48 do 0,60 a ještě lépe od 0,50 do 0,58. Krok (a) přetváření na sůl se provádí za
15 atmosférického tlaku v organickém rozpouštědle, s výhodou v ethylacetátu, při teplotě od 20 do 40 °C a lépe od 25 do 30 °C. Koncentrace racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny je v kroku (a) přetváření na sůl v rozmezí od 10 do 40 % hmotnost/objem, lépe od 15 do 35 % hmotnost/objem a ještě lépe od 20 do 30 % hmotnost/objem rozpouštědla.

20 Krok (b), tj. oddělení diastereoizomerní sole filtrací, se provádí při teplotě od 0 do 10 °C a lépe při 2 °C.

V kroku (c), tj. čištění diastereoizomerní sole $R(+)$ 6,8-dihalogenoktanové kyseliny- $S(-)\alpha$ -methylbenzylaminu rekrystalizací, jsou použitými rozpouštědly alkylestery alifatických nebo
25 aromatických karboxylových kyselin, kde alkyl je C_1-C_3 , s výhodou pak alkylestery alifatických karboxylových kyselin, majících 2 až 4 uhlíkové atomy, zahříváné na teplotu v rozmezí od 40 do 65 °C, lépe od 45 do 60 °C a ještě lépe od 50 do 55 °C.

V kroku (d), tj. oddělení diastereoizomerní sole, je minerální kyselinou s výhodou kyselina sírová o naředění v rozmezí od 4 do 8 % hmotnostních a ještě lépe kyselina sírová o naředění na 5 %
30 hmotnostních.

Krok (e), tj. esterifikace $R(+)$ 6,8-dihalogenoktanové kyseliny, zahrnuje esterifikační reakci prováděnou takovými metodami, které jsou dobře známé v oboru esterifikace alifatických karboxy-
35 lových kyselin alifatickými nebo aromatickými alkoholy.

Podle předkládaného vynálezu jsou alkylestery $R(+)$ 6,8-dihalogenoktanové kyseliny rovnými nebo rozvětvenými C_1-C_6 estery, s výhodou rovnými nebo rozvětvenými C_1-C_3 estery a ještě
40 lépe jsou methylesterem a ethylesterem.

Podle předkládaného vynálezu je množství alkylesterů $R(+)$ 6,8-dihalogenoktanové kyseliny v reakci, probíhající v kroku (f), v rozmezí od 5 do 60 % hmotnostních, lépe od 10 do 40 %
hmotnostních a ještě lépe od 15 do 30 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědлу.

45 Organickým rozpouštědlem používaným v reakci, probíhající v kroku (f), je rozpouštědlo, které nelze mísit s vodou a je zvoleno ze skupiny, sestávající z: rovných nebo rozvětvených alifatických C_5-C_{10} uhlovodíků nebo z aromatických C_5-C_{10} uhlovodíků, majících rovněž substituční skupiny zvolené ze halogenové skupiny, nitrilové skupiny a nitroskupiny; esterů alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin; rovných nebo cyklických etherů, rovných nebo cyklických C_4-C_{10} ketonů; sulfidu uhlíčitého; tetrachlormethanu. Rozpouštědlem je s výhodou benzen nebo toluen.
50

Způsob syntézy $R(+)\alpha$ -lipoové kyseliny podle předkládaného vynálezu zahrnuje fázový přenos disulfidového iontu z vodného roztoku, obsahujícího odpovídající alkalický disulfid, na organickou bázi, která je nemísitelná s vodou, obsahující alkylester $R(+)$ 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.
55

ny. Vodný roztok alkalického disulfidu může být připraven reakcí síry (S) ve vodě s odpovídajícím alkalickým sulfidem.

Upřednostňovanými alkalickými disulfidy (dvojsířičitany) jsou disulfid sodný (Na_2S_2) a disulfid draselný (K_2S_2) nebo jejich směsi; stále více se však upřednostňuje disulfid sodný.

V reakci, probíhající v kroku (f) způsobu syntézy $\text{R}(+)\alpha$ -lipoové kyseliny podle předkládaného vynálezu, je molární poměr alkalického disulfidu/alkylesteru $\text{R}(+)6,8$ -dihalogenoktanové kyseliny v rozmezí od 0,8 do 1,2; lépe od 0,9 do 1,1 a ještě lépe od 0,95 do 1,0.

Upřednostňované sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu, používanou pro syntézu $\text{R}(+)\alpha$ -lipoové kyseliny, která je předmětem předkládaného vynálezu, jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z bromidu tetrabutylamonia, bromidu tetrabutylfosfonia, chloridu methyltrioktylamonia (ALQUAT® 336), chloridu methyl-(C_8 - C_{10})-trialkylamonia (ADOGEN® 464) a hydrogen-sulfátu tetrabutylamonia; stále více se pak upřednostňují bromid tetrabutylamonia a hydrogen-sulfát tetrabutylamonia.

Podle způsobu syntézy, popsaného v předkládaném vynálezu, je v reakci, probíhající v kroku (f), sloučenina pro katalýzu fázového přesunu, kvartérní sůl, přítomna v množství od 0,5 do 10 % molárních, lépe v množství od 1 do 5 % molárních a ještě lépe od 2 do 4 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.

Teplota reakce, probíhající v kroku (f), je v rozmezí od 20 do 130 °C, lépe od 60 do 100 °C a ještě lépe od 80 do 90 °C.

Krok (g), tj. hydrolyza esteru $\text{R}(+)\alpha$ -lipoové kyseliny, je hydrolyzou s alkalickými hydroxidy/hydroxidy alkalických zemin v přítomnosti organických rozpouštědel, jako jsou alkoholy a polyoly, ethery a hydroxyethery, ketony a hydroxyketony, která lze mísit s vodou v objemovém poměru od 50:50 do 95:5 při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C. Koncentrace esteru vzhledem k organickému rozpouštědлу je v rozmezí od 5 do 50 % (hmotnost/objem) a molární poměr ester/hydroxid je v rozmezí od 0,5 do 1. Volná $\text{R}(+)\alpha$ -lipoová kyselina může být opět získána působením vodných roztoků minerálních kyselin, naředěných na 1 až 20 % hmotnostních, nebo vodou rozpustných organických kyselin.

Reakční produkty a meziprodukty jsou charakterizovány analýzou prostřednictvím ^1H -NMR, HPLC a hmotnostní analýzou.

Následující příklady ozřejmují předkládaný vynález, aniž by jej však omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

- a) 40 g (0,187 mol) racemické 6,8-dichloroktanové kyseliny se při teplotě 25 až 30 °C rozpustí ve 150 ml ethylacetátu. Tento roztok se doplní 12,3 g (0,101 mol) $\text{S}(-)\alpha$ -methylbenzylaminu. Získaný roztok se chladí nejprve na 18 až 20 °C, dokud nenastane srážení, a poté se chladí na 0 až 5 °C. Takto získaná pevná látka se zfiltruje a promyje ethylacetátem (10 ml), čímž se získá 15,3 g vlhké sole $(+)\alpha$ -6,8-dichloroktanové kyseliny- $\text{S}(-)\alpha$ -methylbenzylaminu.
- b) Matečné vyluhy z krystalizace, provedené v kroku (a), se extrahují 100 ml 5% kyseliny sírové (% hmotnostní), přičemž se kontroluje, zda má pH vodné fáze hodnotu 1. Organická fáze se dvakrát promyje 20 ml vody a zahustí se destilováním rozpouštědla za atmosférického tlaku do té doby, než se dosáhne objemu 130 až 140 ml. K roztoku se přidá 9,75 g

(0,08 mol) R(+)- α -methylbenzylaminu, směs se chladí nejprve na 18 až 20 °C dokud nenastane srážení a poté se chladí na 0 až 5 °C. Takto získaná pevná látka se zfiltruje a promyje 10 ml ethylacetátu, čímž se získá 8,2 g vlhké sole (-)-6,8-dichloroktanové kyseliny-R(+)- α -methylbenzylaminu.

- 5 c) Matečné výluhy z krystalizace, provedené v kroku (b), se extrahují 50 ml 5% kyseliny sírové (% hmotnostní), přičemž se kontroluje, zda má pH vodné fáze hodnotu ≤ 1 . Organická fáze se dvakrát promyje 20 ml vody a zahustí se destilováním rozpouštědla za atmosférického tlaku do té doby, než se dosáhne objemu 40 až 45 ml. K roztoku se přidá 50 ml ethylacetátu a 9,8 g (0,081 mol) S(-)- α -methylbenzylaminu, směs se chladí nejprve na 18 až 20 °C dokud
10 nenastane srážení a poté se ochladí na 0 až 5 °C. Takto získaná pevná látka se zfiltruje a promyje 10 ml ethylacetátu, čímž se získá 12 g vlhké sole (+)-6,8-dichloroktanové kyseliny-S(-)- α -methylbenzylaminu.
- 15 d) Vlhké sole (+)-6,8-dichloroktanové kyseliny-S(-)- α -methylbenzylaminu, získané v krocích (a) a (c), jsou spojeny a dvakrát krystalizovány, pokaždé s 55 ml ethylacetátu. Získá se tak 16 g vlhkého produktu, který se vysuší pod vakuem k zisku 13,5 g sole (+)-6,8-dichloroktanové kyseliny-S(-)- α -methylbenzylaminu. Tato sůl se suspenduje ve směsi vody (60 ml) a toluenu (60 ml) a okyselí se 5% kyselinou sírovou (% hmotnostní) až na pH = 1. Organická fáze se oddělí a zahustí pod vakuem, čímž se získá 9 g (+)-6,8-dichloroktanové kyseliny se 45% výtěžkem.
- 20 $[\alpha]_D^{24} = 26,7^\circ$ (c = 2, ethanol).

Příklad 2

- 25 9 g (0,042 mol) (+)-6,8-dichloroktanové kyseliny se rozpustí ve 120 ml methanolu, obsahujícího 0,45 ml 37% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (% hmotnostní). Směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem (do refluxu) po dobu 2 hodin, poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, přidá se 17 ml toluenu a výsledný roztok se dvakrát promyje 10 ml vody. Toluenní fáze se zahustí pod vakuem, čímž se získá 9,4 g methyl(+)-6,8-dichloroktanoátu s 98,6% výtěžkem.
- 30 $[\alpha]_D^{20} = 26,5^\circ$ (c = 1, toluen).

Příklad 3

- 35 Směs, sestávající z 5,65 g (0,043 mol) disulfidu sodného o koncentraci 60 % hmotnostních, 1,18 g (0,037 mol) síry a 20 ml vody, se zahřívá 30 minut na 85 °C. Po odfiltrování nerozpustného podílu se roztok během 3 hodin přidá k roztoku, sestávajícímu z 9,4 g (0,041 mol) methyl(+)-6,8-dichloroktanoátu, 0,37 g (0,0011 mol) bromidu tetrabutylamonia a 18,5 ml toluenu, udržovanému na teplotě 82 °C. Tato směs se udržuje 1 hodinu při varu pod zpětným chladičem (90 °C),
40 ochladí se na 30 °C, poté se oddělí organická fáze a promyje se 5 ml vody. Tento celek se zahustí pod vakuem, čímž se získá 8,6 g methylesteru R(+)- α -lipoové kyseliny s 94,4 % výtěžkem.

Konečný produkt je charakterizován analýzou prostřednictvím $^1\text{H-NMR}$ a hmotnostní analýzou:

- 45 • $^1\text{H-NMR}$ – δ (300 MHz, CDCl_3): 1,4 (2H, m), 1,67 (4H, m), 1,83 (1H, td), 2,24 (2H, t), 2,4 (1H, td), 3,1 (2H, m), 3,5 (1H, m), 3,66 (3H, s).
- Hmotnost (EI): 220 (M^+); 189 ($-\text{CH}_3\text{O}$).
- $[\alpha]_D^{20} = 88^\circ$ (c = 1,8; toluen).

Příklad 4

8,6 g (0,039 mol) methylesteru R(+) α -lipoové kyseliny se přidá k roztoku sestávajícímu z 2,36 g (0,042 mol) 90% hydroxidu draselného (% hmotnostní), 19 ml methanolu a 3,8 ml vody. Získaná směs se zahřívá 2 hodiny na 50 °C, ochladí se na 30 °C a doplní se 40 ml toluenu. Výsledná směs se okyslí 10% kyselinou fosforečnou (% hmotnostní) za udržování teploty nižší než 30 °C. Poté se oddělí organická fáze a trojnásobně se promyje, vždy 10 ml vodného roztoku 10% chloridu sodného (% hmotnostní). Roztok se dehydratuje nad síranem sodným a zahustí se do sucha odpařením rozpouštědla pod vakuem. Přidá se 3,3 ml ethylacetátu a 41 ml cyklohexanu, roztok se zahřeje na 40 °C a působí se na něj odbarvujícím uhlíkem. Získaný čirý roztok se pomalu ochladí na 0 °C. Pevná látka se zfiltruje a promyje 5 ml cyklohexanu, čímž se získá 3,6 g R(+) α -lipoové kyseliny se 45% výtěžkem.

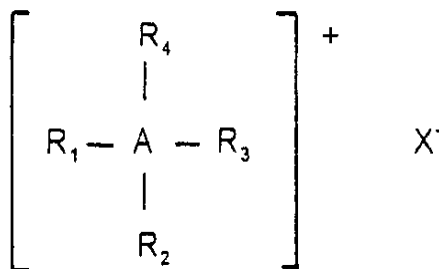
$[\alpha]_D^{20} = 119,1^\circ$ (c = 1, ethanol).

Čistota > 99% (HPLC).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob syntézy R(+) α -lipoové kyseliny, vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky, v nichž:

- a) se racemická 6,8-halogenoktanová kyselina přetváří na sůl působením S(-) α -methylbenzylaminu, přičemž molární poměr S(-) α -methylbenzylaminu/racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 0,45 do 0,65;
- b) vykrystalizovaná diastereoizomerní sůl R(+),6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-) α -methylbenzylaminu se oddělí filtrací;
- c) diastereoizomerní sůl R(+),6,8-dihalogenoktanové kyseliny-S(-) α -methylbenzylaminu se čistí rekrystalizací;
- d) diastereoizomerní sůl se oddělí k získání R(+),6,8-dihalogenoktanové kyseliny reakcí zmíněné sole se silnými minerálními kyselinami ve vodném roztoku za naředění od 2 do 10 % hmotnostních;
- e) R(+),6,8-dihalogenoktanová kyselina se esterifikuje k získání odpovídajícího alkylesteru;
- f) alkylester R(+),6,8-dihalogenoktanové kyseliny se ponechá v organickém rozpouštědle reagovat s vodným roztokem alkalického disulfidu v přítomnosti sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu, zvolenou ze skupiny, sestávající z kvartérních amoniálních nebo fosfoniových solí, majících obecný vzorec:



kde:

A je dusík nebo fosfor,

- X je zvolen ze skupiny, sestávající z Cl, Br, I, HSO₄ nebo H₂PO₄, a substituenty R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z rovných nebo rozvětvených alkylových radikálů, majících od jednoho do dvaceti uhlíkových atomů, přičemž uvedené substituenty jsou vzájemně shodné či odlišné, nebo je pouze jeden z uvedených substituentů zvolen ze skupiny, sestávající z arylalkylových radikálů o následujícím vzorci $-(CH_2)_n C_6H_5$, v němž $n = 1 - 16$;
- 5 g) ester kyseliny R(+) α -lipoové se hydrolyzuje.
2. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se zmíněné halogenové substituenty racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny, vzájemně shodné nebo odlišné, zvolí ze skupiny, sestávající z Cl, Br nebo I.
- 10 3. Způsob syntézy podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že jako 6,8-dihalogenoktanová kyselina se používá 6,8-dichloroktanová kyselina.
- 15 4. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku (a) přetváření na sůl se molární poměr S(-) α -methylbenzylaminu/racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny pohybuje od 0,48 do 0,60.
- 20 5. Způsob syntézy podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že molární poměr S(-) α -methylbenzylaminu/racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 0,50 do 0,58.
- 25 6. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že koncentrace racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se v kroku (a) přetváření na sůl pohybuje od 10 do 40 % hmotnost/objem rozpouštědla.
- 30 7. Způsob syntézy podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že koncentrace racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 15 do 35 % hmotnost/objem rozpouštědla.
8. Způsob syntézy podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že koncentrace racemické 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 20 do 30 % hmotnost/objem rozpouštědla.
- 35 9. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku (d) oddělení diastereomerní sole se jako vodná minerální kyselina používá kyselina sírová ve zředění 4 až 8 % hmotnostních.
- 40 10. Způsob syntézy podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že kyselina sírová se používá ve zředění na 5 % hmotnostních.
11. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako zmíněné alkylestery R(+) α -6,8-dihalogenoktanové kyseliny se používají rovné nebo rozvětvené C₁-C₆ estery.
- 45 12. Způsob syntézy podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že jako zmíněné alkylestery R(+) α -6,8-dihalogenoktanové kyseliny se používají rovné nebo rozvětvené C₁-C₃ estery.
13. Způsob syntézy podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že jako zmíněné alkylestery R(+) α -6,8-dihalogenoktanové kyseliny se používají methylester nebo ethylester.
- 50 14. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že množství alkylesterů R(+) α -6,8-dihalogenoktanové kyseliny v reakci, probíhající v kroku (f), se pohybuje od 5 do 60 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědlu.
15. Způsob syntézy podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že množství alkylesterů R(+) α -6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 10 do 40 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědlu.

16. Způsob syntézy podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že množství alkylesterů R(+)-6,8-dihalogenoktanové kyseliny se pohybuje od 15 do 30 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědлу.
17. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako organické rozpouštědlo, použité v reakci probíhající v kroku (f), se používá rozpouštědlo jež nelze mísit s vodou, zvolené ze skupiny, sestávající z: rovných nebo rozvětvených C₅-C₁₀ uhlovodíků nebo z aromatických C₅-C₁₀ uhlovodíků, majících rovněž substituční skupiny, zvolené z halogenové skupiny, nitrilové skupiny a nitroskupiny; esterů alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin; rovných nebo cyklických etherů, rovných nebo cyklických C₄-C₁₀ ketonů; sulfidu uhlíčitého; tetrachlormethanu.
18. Způsob syntézy podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že jako zmíněné rozpouštědlo se používá benzen nebo toluen.
19. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako alkalické disulfidy se používají disulfid sodný Na₂S₂ nebo disulfid draselný K₂S₂ nebo jejich směsi.
20. Způsob syntézy podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že jako zmíněný alkalický disulfid se používá disulfid sodný.
21. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v reakci probíhající v kroku (f) se molární poměr alkalického disulfidu/alkylesteru R(+)-6,8-dihalogenoktanové kyseliny pohybuje od 0,8 do 1,2.
22. Způsob syntézy podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že zmíněný molární poměr se pohybuje od 0,9 do 1,1.
23. Způsob syntézy podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že zmíněný molární poměr se pohybuje od 0,95 do 1,0.
24. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kvartérní amoniové nebo fosfoniové sole se zvolí ze skupiny, sestávající z bromidu tetrabutylamonia, bromidu tetrabutylfosfonia, chloridu methyltrioktylamonia, chloridu methyl-(C₃-C₁₀)-trialkylamonia a hydrogensulfátu tetrabutylamonia.
25. Způsob syntézy podle nároku 24, **vyznačující se tím**, že jako zmíněné kvartérní sole se používají bromid tetrabutylamonia nebo hydrogensulfát tetrabutylamonia.
26. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kvartérní amoniová nebo fosfoniová sůl se používá v množství od 0,5 do 10 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.
27. Způsob syntézy podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že zmíněná kvartérní sůl se používá v množství od 1 do 5 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.
28. Způsob syntézy podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že zmíněná kvartérní sůl se používá v množství od 2 do 4 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.
29. Způsob syntézy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že teplota reakce, probíhající v kroku (f), se pohybuje od 20 do 130 °C.

30. Způsob syntézy podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zmíněná teplota se pohybuje od 60 do 100 °C.

- 5 31. Způsob syntézy podle nároku 30, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zmíněná teplota se pohybuje od 80 do 90 °C.

10

Konec dokumentu
