



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259510
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 57/20

(22) Přihlášeno 10 12 82

(21) (PV 9038-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 12 81
(329672) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 03 88

(45) Vydáno 15 05 89

(72)

Autor vynálezu

SCHLOEMER GEORGE C., LYONS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED, HAMILTON
(Bermudy)

(54) Způsob výroby opticky aktivní kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové

1

Tento vynález se týká způsobu výroby farmaceuticky vhodných kyselin α -arylalkanových, jmenovitě kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové. Vynález se zvláště týká stereoselektivního způsobu výroby opticky aktivních kyselin α -arylalkanových, které jsou v podstatě opticky čisté.

Rada kyselin α -arylalkanových (to jest kyselin 2-arylalkanových) byla již popsána a vyvinuta a bylo nalezeno, že jsou vhodné jako farmaceutické prostředky projevující protizánětlivý, analgetický a protihorečnatý účinek. Například US patent č. 3 385 386 popisuje určité kyseliny 2-fenylpropionové, které jsou užitečné pro jejich protizánětlivý účinek. Zvláště pozoruhodná ze sloučenin zde popsaných je kyselina 2-(4-isobutylfenyl)propionová, obecně známá jako ibuprofen. US patent č. 3 600 437 popisuje kyseliny 2-(3-(fenoxyfenyl)- a 2-(3-fenylthiofenyl)alkanové, kromě jiných příbuzných sloučenin. Mimořádně pozoruhodná je kyselina 2-(3-fenoxyfenyl)propionová, která je obecně známa jako fenoprofen. US patent č. 3 624 142 popisuje kyseliny (fluorem substituovaný bifenylyl)alkanové, mimo jiné kyselinu 2-(4'-fluor-4-bifenylyl)propionovou. US patent číslo 3 755 427 popisuje další fluorem substituované bifenylylpropionové kyseliny, kromě jiných kyselinu 2-(2-fluor-4-bifenylyl)propionovou,

2

známou jako flurbiprofen. V US patentu č. 3 904 682 je popsána kyselina 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová, jejíž d-isomer je obecně znám jako naproxen a je účinnou protizánětlivou sloučeninou. Příbuzné sloučeniny jsou popsány v belgickém patentu číslo 747 812. US patent č. 3 912 748 popisuje kyseliny 5- a 6-benzoxazoylalkanové, které mají protizánětlivý, protihorečnatý a analgetický účinek. Význačná mezi těmito sloučeninami je kyselina 2-(4-chlorfenyl-5-benzoxazoyl)propionová, obecně známá jako benoxaprofen. Jak je patrné, je známo velké množství kyselin α -arylalkanových.

Jiné známé a vhodné kyseliny α -arylalkanové jsou například

kyselina 6-chlor- α -methyl-9H-karbazol-2-octová (kaprofen),

kyselina α -methyl-9H-fluoren-2-octová (cikloprofen),

kyselina 3-chlor- α -methyl-4-(2-thienylkarbonyl)benzenoctová (cliprofen),

kyselina α -methyl-3-fenyl-7-benzofuranová (furaprofen),

kyselina 4-(1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)benzenoctová (indoprofen),

kyselina 3-benzoyl- α -methylbenzenoctová (ketoprofen),

-1-yl)benzenoctová (pirprofen),

kyselina α -methyl-4-[2-(2-thienylkarbonyl)-benzenoctová (suprofen)
a sloučeniny jim příbuzné.

Kromě toho určité insekticidy pyrethroidového typu využívají opticky aktivní kyseliny α -arylalkanové, například kyselinu α -(4-chlorfenyl)isovalerovou, kyselinu α -(4-difluormethoxyfenyl)isovalerovou a podobně, ve směsích, které je tvoří.

Také byla popsána řada postupů pro výrobu kyselin α -arylalkanových. Takové postupy byly popsány ve shora zmíněných patentech v dalších patentech, stejně jako v nepatentové literatuře. Například US patent č. 4 135 051 popisuje způsob výroby prekurzorů esterů mnohých užitečných kyselin α -arylalkanových, za použití solí trojmocného thalia, jako reakční složky. Takový postup má nevýhodu, že používané thalické soli jsou toxické chemikálie, které se musí odstraňovat z konečného produktu. US patent číslo 3 975 431 popisuje výrobu kyselin α -arylalkanových z glycidonitrilů přes enol acyláty. US patenty č. 3 658 863, 3 663 584, 3 658 858, 3 694 476 a 3 959 364 uvádějí různé kopulační metody pro výrobu kyselin α -arylalkanových. Nedávno v britském patentovém spise č. 2 042 543 byl popsán způsob výroby esterového prekurzoru kyselin α -arylalkanových z α -halogenalkylarylketonů za použití kovového katalyzátoru pro katalyticky indukovaný přesmyk v kyselém alkoholickém prostředí, přičemž katalyzátorem jsou soli jednomocného stříbra tvořené s organickými a/nebo anorganickými anionty. Vysoké náklady spojené s použitím kovových katalyzátorů, zvláště stříbra způsobují, že postup v průmyslovém měřítku není výhodný. Evropská patentová přihláška č. 0034 871 popisuje způsob výroby esterů kyselin α -arylalkanových, přesmykem α -halogenketalů v přítomnosti Lewisovy kyseliny (včetně například solí mědi a zinku a podobně). Kromě toho nedávno publikovaný článek v Tetrahedron Letters, sv. 22, č. 43, str. 4 305 až 4 308 (1981) popisuje způsob výroby kyselin α -arylalkanových 1,2-přesmykem arylové skupiny přes hydrolýzu α -sulfonyloxyacetalů.

Třebaže shora zmíněné postupy jsou vhodné v řadě ohledů, zůstává potřeba vypracovat jednoduchý, hospodárný způsob výroby kyselin α -arylalkanových popsaných typů. Kromě toho z hlediska opticky aktivní povahy řady kyselin α -arylalkanových, je výhodné mít stereoselektivní postup výroby požadovaného opticky aktivního isomeru kyselin α -arylalkanových, který má veškerou nebo větší část farmaceutického účinku. Například D-isomer kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové je farmaceuticky účinnější než odpovídající L-isomer a proto

je žádoucí, aby byl k dispozici stereospecifický postup pro přímou výrobu D-isomeru. Takový postup se vyhne nutnosti následujícího štěpení na D- a L-isomery. Vyloučení stupně štěpení způsobuje podstatné ekonomické úspory, jak na materiálových nákladech, tak na výrobních nákladech a zařízeních. Tyto úspory jsou zvláště významné s ohledem na sloučeniny, které jsou určeny pro farmaceutické použití jako v podstatě čistý opticky aktivní isomer /například D-isomer kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové/.

Tento vynález je zaměřen na způsob výroby opticky aktivní kyseliny α -arylalkanové nebo jejího esteru, orthoesteru nebo amidu, který spočívá v reakci organokovové sloučeniny, například arylhořčíkového Grignardova činidla, s halogenidem, amidem nebo anhydridem kyseliny, přičemž halogenid, amid nebo anhydrid kyseliny je substituován odštěpitelnou skupinou nebo skupinou, která se může převést na odštěpitelnou skupinu. Tento vynález zahrnuje reakci organokovové sloučeniny vzniklé z arylhalogenidu s opticky aktivním α -substituovaným halogenidem, amidem nebo anhydridem kyseliny za vzniku odpovídajícího opticky aktivního arylalkylketonu, ve kterém α -substituent je odštěpitelná skupina. Ketonová skupina se potom ketalizuje a vzniklá látka se přesmykne a hydrolyzuje na požadovanou opticky aktivní kyselinu α -arylalkanovou. Během stupně přesmyku se při způsobu odštěpitelná skupina odštěpí od sloučeniny a arylová skupina se přemístí do polohy α , při dosažení přesmyku na opticky aktivní kyselinu α -arylalkanovou. Tento znak vynálezu se vysvětluje stykem arylhořčíkového Grignardova činidla s opticky aktivním α -sulfonyloxyacylhalogenidem za vzniku odpovídajícího aryl- α -sulfonyloxyalkylketonu.

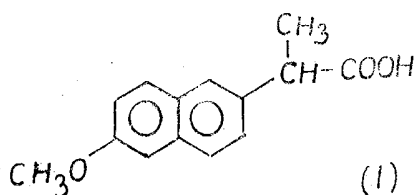
Opticky aktivní ketony a ketaly takto vyrobené představují další znak tohoto vynálezu. Při alternativním postupu se tyto ketony mohou převést na požadované opticky aktivní kyseliny α -arylalkanové uvedené dříve.

Při jednom provedení vynálezu se vyrobené opticky aktivní ketony podrobí ketalizaci za podmínek, které umožní udržet požadovanou stereochemickou konfiguraci na asymetrickém atomu uhlíku ketonu. Například ketalizace ketonu s orthoesterem při katalýze prováděné za kyselých podmínek se získá požadovaný opticky aktivní ketal, který si udržel požadovanou konfiguraci na asymetrickém atomu uhlíku. Následující solvolytický přesmyk ketalu poskytne požadovanou kyselinu α -arylalkanovou nebo její ester, orthoester nebo amid. Vhodnou volbou optické konfigurace substituovaného halogenidu, amidu nebo anhydridu kyseliny, z hlediska jednoduché inverze během stupně přesmyku je možné vyrobit požadovanou opticky aktivní kyselinu α -arylalkanovou.

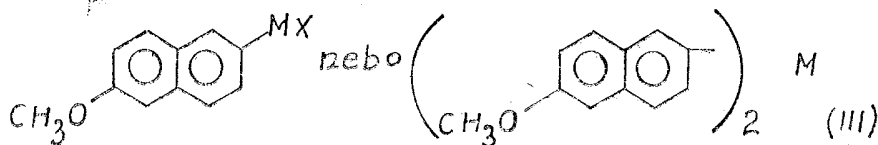
Výše popsaný opticky aktivní keton se může také podrobit ketalizačnímu procesu, co má za následky změnu konfigurace na asymetrickém atomu uhlíku ketonu. Například zpracování ketonu s alkoxidy nebo aryloxidy alkalického kovu obvykle poskytuje ketal, u kterého se obrátila absolutní konfigurace asymetrického atomu uhlíku. Následující solvolytický přesmyk má za následek dodatkovou inverzi na asymetrickém atomu uhlíku za vzniku jiného opticky aktivního isomeru požadované kyseliny α -arylalkanové nebo jejího esteru, orthoesteru nebo amidu, za předpokladu, že výchozí keton v obou stupních je stejný. Avšak vhodným výběrem absolutní konfigurace výchozího halogenidu, amidu nebo anhydridu kyseliny je možné způsobit reakční krok za vzniku požadované kyseliny α -arylalkanové v každém stupni.

Při dalším provedení se opticky aktivní keton popsaný výše může redukovat na odpovídající arylalkanol a potom podrobit solvolytickému přesmyku, čímž se dostane přesmyknutý aldehyd. Aldehyd se potom může převést na požadovanou opticky aktivní kyselinu α -arylalkanovou oxidačními metodami, které jsou běžné v oboru.

Vynález je zaměřen na způsob výroby opticky aktivní kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové vzorce I



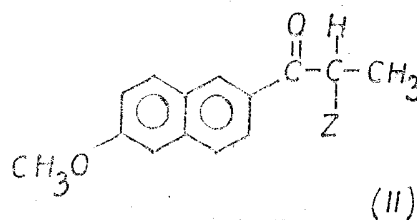
nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů. Při tomto způsobu se (a) sloučenina obecného vzorce II



kde

M je dvojmocný mangan, hořčík nebo zinek,

X je halogen, výhodně chlor nebo brom, reakcí s opticky aktivním halogenidem, amidem nebo anhydridem kyseliny obecného vzorce IV



kde Z znamená popřípadě chráněnou hydroxyskupinu nebo aniontový zbytek kyseliny sulfonové, nechá reagovat s ketalizačním činidlem za vzniku ketalu,

(b) získaný ketal sloučeniny obecného vzorce II, kde Z je popřípadě chráněná hydroxyskupina, převede na odpovídající ketal sloučeniny obecného vzorce II, kde Z je anion kyseliny sulfonové nebo

(c) sloučenina obecného vzorce II, kde Z je popřípadě chráněná hydroxyskupina, převede na odpovídající sloučeninu, kde Z je anion kyseliny sulfonové, a vzniklá sloučenina se pak podrobí ketalizačnímu stupni (a),

(d) ketal opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce II, kde Z je anion kyseliny sulfonové, získaný v předešlých stupních, se přesmykne solvolýzou v protickém nebo dipolárním, aprotickém rozpouštědle, popřípadě v přítomnosti soli organického nebo organického aniontu, nebo působením činidla s afinitou ke kyslíku, za vzniku esteru sloučeniny vzorce I, a popřípadě (e) vzniklý ester se hydrolyzuje za vzniku sloučeniny vzorce I, a popřípadě se dále

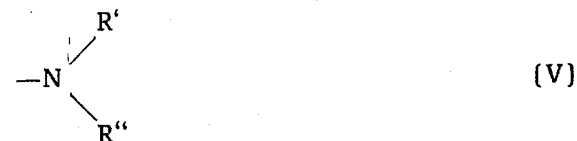
(f) převede sloučenina vzorce I na farmaceuticky přijatelné soli.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se použije sloučenina obecného vzorce II, připravená z organokovové sloučeniny obecného vzorce III

kde

Z má shora uvedený význam,

Y je halogen, výhodně chlor nebo brom, skupina obecného vzorce V



kde

R' a R'' znamenají alkyl s 1 až 4 atomy uh-

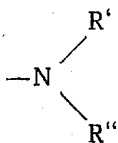
líku nebo aryl s 6 až 20 atomy uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku heterocyklickou část s 5 až 6 členy v kruhu, která popřípadě obsahuje atom kyslíku nebo acyloxyskupinu s 2 až 5 atomy uhlíku.

Jako ketalizační činidlo lze použít orto-ester, výhodně trialkylorthoformiát, nejvýhodněji trimethylorthoformiát nebo triethylorthoformiát. Jako ketalizační činidlo lze také použít vícemocný alkohol, výhodně ethylen-glykol, trimethylenglykol nebo 2,2-dimethyl-1,3-propandiol.

Antiontový zbytek kyseliny sulfonové představuje například methansulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina.

Ve stupni (d) lze jako sůl použít uhlíčan, hydrogenuhlíčan nebo fosforečnan vápenatý, sodný, draselný nebo litný. Jako činidlo s afinitou ke kyslíku lze v tomto stupni použít jodtrialkylsilany, jako je jodtrimethylsilan, jodtriethylsilan, trialkylperfluorsulfonáty, jako je trimethylsilyltrifluor-methansulfonát, trimethylsilylpentafluor-ethansulfonát a Lewisovy kyseliny, jako je chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid zinečnatý, chlorid cínatý, chlorid cíničitý, chlorid titanu, fluorid boritý, chlorid železitý a chlorid železnatý.

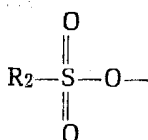
Heterocyklická část tvořená skupinou



kde

R' a R'' tvoří společně s dusíkem pětičlenné nebo šestičlenné kruhové struktury. Jako příklady těchto skupin se uvádějí 1-pyrrolová, 1-imidazolylová, 1-pyrazolylová, 1-piperidylová skupina a podobně, nebo skupiny odvozené od kondenzovaných kruhových sloučenin, jako je 1-indolylová, 1-H-indazol-1-yllová, 3-H-indol-1-yllová skupina a podobně obsahovat další heteroatomy, jako kyslík a síru. Mezi takové skupiny se zahrnuje mor-ně. Heterocyklické části mohou popřípadě folioskupina a thiazolylová skupina.

Z může být odštěpitelná skupina nebo skupina, která se může na odštěpitelnou skupinu převést. Výhodné jsou takové odštěpitelné skupiny, kde Z představuje skupinu vzorce



kde

R₂ značí alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aralkyl. Čili Z představuje anion kyseliny sulfonové a tvoří substituenty s elektronovým deficitem. Tyto skupiny jsou

dostatečně nestálé k tomu, aby se oddělily od látky po a/nebo při styku této látky s Lewisovou kyselinou, činidlem, které má afinitu ke kyslíku nebo protickým nebo dipolárním aprotickým rozpouštědlem během přesmyku aryl(α -substituovaný alkyl)-ketalu na kyselinu α -arylalkanovou nebo její ester, orthoester nebo amid. Odštěpitelnými skupinami jsou i halogeny.

Mezi takovými odštěpitelnými skupinami jsou zvláště výhodné skupiny, ve kterých R₂ znamená alkyl, aryl nebo aralkyl, jako je methansulfonyloxy-, benzensulfonyloxy- a p-toluensulfonyloxyskupina.

Skupiny představované symbolem Z, které se mohou převést na odštěpitelné skupiny, jsou například hydroxyskupina a chráněné hydroxyskupiny, jako acetoxy-, benzo-yloxy-, trialkylsiloxy- (například trimethylsiloxy- a triethylsiloxy-) a dihydroxypyran-yloxyskupina. V některých případech skupina, kterou představuje Z může být jako taková odštěpitelná skupina, která se může převést na rozdílnou odštěpitelnou skupinu v následujícím stupni postupu. Všechny takové úchytky jsou obsažené v Z jeho nejširším významu.

Organokovové reakční složky se obvykle připravují běžnými metodami pro výrobu Grignardova činidla. Příslušný arylhalogenid obecného vzorce

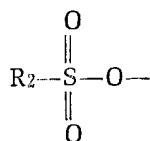
Ar—X

se rozpustí v bezvodém aprotickém prostředí, jako etheru, například tetrahydrofuranu, diethyletheru a podobně, nebo jejich směsi a přidá se ke kovovému hořčíku. Přitom se mohou použít preparativní metody analogické metodám popsaným v US patentu č. 3 959 364. Například se 2-brom-6-methoxy-naftalen rozpustí v etheru, jako tetrahydrofuranu a výsledný roztok se pomalu přidává k hořčíku za vzniku hořečnatého Grignardova činidla na bázi 2-brom-6-methoxy-naftalen. Jiné deriváty dvojmocných kovů, tj. kadmia, dvojmocné mědi, manganu a zinku, se připravují z hořečnatého Grignardova činidla vzniklého z arylhalogenidu Ar—X, běžným výměnným postupem, jako byl popsán v US patentech č. 3 658 858 a 3 975 432. Typické hořečnaté Grignardovo činidlo vzniklé z arylhalogenidu se uvádí do styku s halogenidem kovu, aby došlo k výměně, ve vhodném rozpouštědle, jako uhlovodíku, za zvýšené teploty. Zda se tvoří sloučenina obecného vzorce ArMX nebo obecného vzorce (Ar)₂M, závisí na množství halogenidu kovu použitého při reakci. Nejprve vzniká sloučenina obecného vzorce ArMX, když se použije jednoho molárního ekvivalentu halogenidu kovu. Sloučenina obecného vzorce (Ar)₂M se nejprve tvoří, pokud se použije poloviny molárního množství halogenidu kovu. Když se uvede do styku například 2-brom-6-methoxy-naftalen s 1/2 mo-

lárního ekvivalentu chloridu zinečnatého v benzenu, získá se roztok di(6-methoxy-2-naftyl)zinku. Použije-li se však jednoho molárního ekvivalentu chloridu zinečnatého, získá se roztok (6-methoxy-2-naftyl)zinkchloridu. Organolitné sloučeniny se připravují přímo z arylhalogenidu reakcí arylhalogenidu s kovovým lithiem podobným způsobem, jako se připravuje hořečnaté Grignardovo činidlo. Sloučenina jednocenné mědi se připravuje přímo z lithného derivátu reakcí s bromidem mědným v etheru jako rozpouštědlo (US patent č. 3 658 863).

Substituované acylhalogenidy obecného vzorce IV se připravují z odpovídajících kyselin α -halogenací. Pro získání kyseliny α -halogenalkanové se k alkanové kyselině přidá halogen v přítomnosti katalytického množství chloridu fosforitého (Hell-Volhard-Zelinského reakce). V případě kdy Z znamená halogen, kyselina α -halogenalkanová se převede přímo na požadovaný acylhalogenid reakcí s thionylchloridem, fosgenem, chloridem fosforečným nebo podobně. Mohou se použít i jiné acylhalogenidy, například acylbromidy nebo -jodidy, pro následující adici organokovového činidla obvykle však vyhovují acylchloridy.

Když Z zahrnuje esterovou odštěpitelnou skupinu, jako například skupinu vzorce



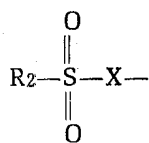
nebo jiný aniontový zbytek organické kyseliny, kyselina α -halogenalkanová se hydrolyzuje na kyselinu α -hydroxyalkanovou, esterifikuje na α -hydroxyalkanoát a zpracuje s příslušným halogenidem organické kyseliny za vzniku diesteru. Následující hydrolyza poskytne α -substituovanou alkanovou kyselinu. V tomto stupni se substituent v poloze α nehydrolyzuje, protože koncová ester-skupina se hydrolyzuje mnohem rychleji než substituent v poloze α . Potom se α -substituovaná alkanová kyselina zpracuje s halogenidem, jako thionylchloridem, benzonsulfonylchloridem, fosgenem, chloridem fosforitým nebo fosforečným a podobně, aby se získal α -substituovaný acylhalogenid, co je běžně α -substituovaný acylchlorid. Toto pořadí reakcí je ilustrováno přidáním bromu ke kyselině propionové v přítomnosti chloridu fosforitého za vzniku kyseliny α -brompropionové. Kyselina α -brompropionová se hydrolyzuje působením báze, jako hydroxidu draselného, za vzniku kyseliny α -hydroxypropionové, která se esterifikuje alkoholem, například ethanolem, za kyselých podmínek a dostane se ethyl-2-hydroxypropionát [tj. ethyl(α -hydroxypropionát)]. Uvedením ethyl-2-hydroxypropionátu do reakce s methansulfonylchloridem se získá ethyl(2-methansulfonyloxypropionát), který

se hydrolyzuje hydroxidem draselným za vzniku kyseliny 2-methansulfonyloxypropionové. Další reakcí této látky s thionylchloridem se dostane 2-methansulfonyloxypropionylchlorid, který se dále použije.

Opticky aktivní α -substituované acylhalogenidy se připravují štěpením racemických kyselin α -hydroxyalkanových nebo jejich esterů běžnými metodami za použití opticky aktivních aminových bází nebo ze vhodných aminokyselin, například metodami popsanými v Journal of the American Chemical Society, 76, 6054 (1954).

Když se kyseliny α -arylpropionové vyrábějí způsobem podle vynálezu, zvláště výhodnou výchozí látkou je kyselina mléčná [tj. kyselina 2-hydroxypropionová]. Kyselina mléčná vyskytující se v přírodě, tedy kyselina L-(+)-mléčná, je opticky aktivní a jako taková je výhodnou výchozí látkou pro stereoselektivní postupy zde popsané. Jinak ethylester kyseliny L-(+)-mléčné je také obchodně dostupný (Peptibone World Trade, Chicago, Illinois, USA a C.V. Chemie Combinatie, Amsterdam C.A.A., Nizozemsko) a jde o vhodný výchozí materiál pro opticky aktivní α -substituované propionylhalogenidy používané při stereoselektivním způsobu podle vynálezu. V závislosti na počtu inverzí asymetrického atomu uhlíku na skupině kyseliny propionové během následujících kroků při postupu, jak dále bude podrobněji popsáno, se jako výhodná výchozí látka používá buď kyselina (+)-mléčná nebo kyselina (-)-mléčná. Kyselina (-)-mléčná se může získat z racemické kyseliny mléčné běžnými metodami štěpení nebo připravit přímo z glukózy metodou popsanou v Biochemical Prepn., 3, 61 (1953).

Opticky aktivní substituované propionylhalogenidy se vyrábějí z opticky aktivního esteru z vhodného enantiomeru kyseliny mléčné zpracováním enantiomeru s halogenidem organické kyseliny, jako například halogenidy kyseliny sulfonové obecného vzorce



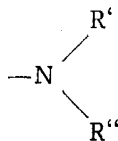
kde

R₂ a X mají výše uvedený význam, za vzniku α -substituovaného propionátu. Hydrolyza esteru na kyselinu za bazických podmínek, jako hydrolyza hydroxidem draselným ve vodném methanolu a následující zpracování s halogenačním činidlem, jako thionylchloridem, se získá opticky aktivní α -substituovaný propionylhalogenid. Obvykle se zpracuje (S)-ethyl-2-hydroxypropionát, odpovídající ethylesteru kyseliny L-(+)-mléčné, s methansulfonylchloridem v přítomnosti báze, jako triethylaminu a inertního roz-

pouštědla, jako toluenu a získá se (S)-ethyl-2-methansulfonyloxypropionát/). Hydrolýzou této sloučeniny za bazických podmínek, prováděnou hydroxidem draselným ve vodném methanolu, se získá kyselina (S)-2-methansulfonyloxypropionová, která se potom nechá reagovat s thionylchloridem na (S)-2-methansulfonyloxypropionylchlorid.

Za účelem získání (R)-substituovaného propionylchloridu se vychází z (R)-ethyl-2-hydroxypropionátu a postupuje se podle výrobních kroků popsaných výše, aby se získal (R)-2-substituovaný propionylhalogenid, jako (R)-2-methansulfonyloxypropionylchlorid.

Amidy kyselin představované obecným vzorcem IV, kde Y znamená skupinu vzorce



kde

R' a R'' značí alkyl nebo aryl nebo dohromady s dusíkem tvoří heterocyklickou část, která popřípadě může obsahovat další heteroatomy, se vyrábějí z acylhalogenidů a N,N-disubstituovaného aminu nebo příbuzné heterocyklické sloučeniny obsahující dusík. 2-methansulfonyloxypropionylchlorid se například uvede do styku s dimethylaminem a získá se N,N-dimethyl-2-methansulfonyloxypropionamid. Stejně dobře se mohou použít jiné disubstituované aminy. Amidy kyselin odvozené od heterocyklických aminů, které mají v podstatě kyselý charakter, jako imidazoly, pyrroly, indoly a karbazoly, se také považují za vhodné.

Halogenidy kyselin se mohou převést na symetrické nebo smíšené anhydridy kyselin, které odpovídají sloučeninám obecného vzorce IV, kde Y znamená acyloxyskupinu, uvedením acylhalogenidu do styku se vhodnou kyselinou. Například 2-methansulfonyloxypropionylchlorid se nechá reagovat s kyselinou octovou za vzniku smíšeného anhydridu, tedy smíšeného anhydridu kyseliny octové a kyseliny 2-methansulfonyloxypropionové. Kromě toho se například může nechat reagovat 2-methansulfonyloxypropionylchlorid s kyselinou 2-methansulfonyloxypropionovou na bis(2-methansulfonyloxypropion)-aldehyd, tedy aldehyd symetrický. Podle jiné možnosti se prekursor acylhalogenidů obecného vzorce IV mohou nechat reagovat s vhodným acylhalogenidem na symetrické nebo smíšené anhydridy kyselin. Tak například kyselina 2-methansulfonyloxypropionová se nechá reagovat s acetylchloridem za vzniku smíšeného anhydridu, tedy smíšeného anhydridu kyseliny octové a kyseliny 2-methansulfonyloxypropionové.

Opticky aktivní amidy a anhydrid kyselin

se s výhodou vyrábějí z opticky aktivních halogenidů kyselin způsobem popsaným výše, přičemž se vyrobí látky zvláště vhodné při stereospecifickém způsobu podle tohoto vynálezu.

Sloučeniny představované obecným vzorcem IV obsahují také sloučeniny, ve kterých Z znamená skupinu, která se může převést na vhodnou odštěpitelnou skupinu v následujících stupních postupu, to jest v určitém okamžiku, poté se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV. Takovými skupinami jsou například hydroxyskupina a chráněné hydroxyskupiny, jako acetoxy-, benzoxy-, dihydropyranyloxy-, trialkylsiloxy skupina a podobně. Obvykle se α -hydroxysubstituent kyseliny α -hydroxyalkanové nebo jejího esteru chrání během adice sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce III. Potom se chránicí skupina odštěpí a vytvoří vhodná odštěpitelná skupina.

Sloučenina obecného vzorce III se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV za vzniku sloučeniny obecného vzorce II

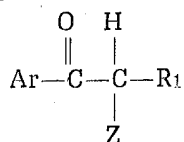


kde

Ar, R₁ a Z mají význam uvedený výše.

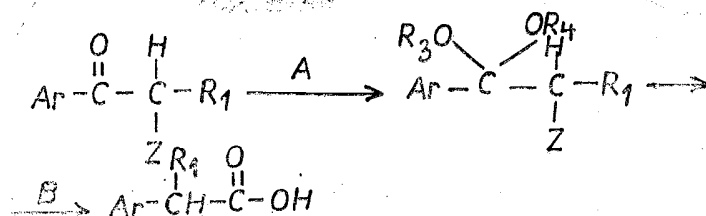
Při použití opticky aktivního halogenidu, amidu nebo anhydridu kyseliny obecného vzorce IV se dostane odpovídající opticky aktivní aryl(α -substituovaný alkyl)keton. Tento reakční krok probíhá v podstatě se 100% retencí (zachováním) optické aktivity. Například hořečnaté Grignardovo činidlo na bázi 2-brom-6-methoxynaftalenu se nechá reagovat s (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridem v inertním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu a získá se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on. Při použití (R)-formy acylhalogenidu se vyrobí (R)-forma ketonu, například (R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on. Reakční podmínky pro tento stupeň výroby se nepovažují za kritické. Obvykle se reakce provádí za teploty pod teplotou místnosti, vhodné je například rozmezí od -70°C do 0°C , přičemž rozmezí -60 až -20°C je zvláště výhodné. Inertní rozpouštědla, jako ethery (například tetrahydrofuran) tvoří běžné prostředí k provádění reakce. Rozpouštědla se mohou použít samotná nebo ve směsích. Poměr halogenidu, amidu nebo anhydridu kyseliny k organokovové sloučenině je běžně mezi 1,0 až 1,5 ekvivalenty, třebaže většího přebytku se může použít.

Racemické a opticky aktivní ketony obecného vzorce II



(II)

Reakční schéma I



nebo ester,
orthoester nebo
amid sloučeniny

Ve schématu I Ar, R₁ a Z mají význam uvedený výše, R₃ a R₄ znamenají shodné nebo rozdílné alkyly s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo dohromady tvoří alkylen se 2 až 8 atomy uhlíku.

V reakčním schématu I se ketalizační stupeň (stupeň A) provádí za podmínek retenční konfigurace na tsymetrickém atomu uhlíku. Ketal se obvykle tvoří reakcí ketonu s orthoesterem v přítomnosti kyselého katalyzátoru v alkoholickém rozpouštědle. Při takové metodě se používá trialkylorthoformiátů, jako trimethylorthoformiátu nebo triethylorthoformiátu v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako kyseliny sírové, kyseliny p-toluensulfonové, chloridu železitého, dusičnanu amonného, chloridu amonného nebo kyselých iontoměničových pryskyřic, jako je Amberlyst-15, Nafion H (perfluorovaný sulfonátový polymer) a kyselá montmorillonitové hlinky (například Girdler R catalyst K-10, Girdler Chemicals Inc., Louisville, Kentucky, USA). Příznačně se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on se uvede do styku s trimethylorthoformiátem v přítomnosti kyseliny sírové za vzniku (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-ylmethansulfonátu.

Cyklické ketal se tvoří za použití glykolů a jiných vícemocných alkoholů, jako je ethylenglykol, trimethylenglykol, 1,3-butanediol, 1,4-butanediol, 1,4-pentanediol, 1,5-pentanediol, 2,2-dimethyl-1,3-propandiol (neopentylglykol), 1,5-hexandiol, 1,6-hexandiol, 2,5-hexandiol, 1,8-oktandiol a podobně v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Tvořící se voda se odstraňuje azeotropickou destilací. Jinými vhodnými ketalizačními prostředky jsou trimethylsilyltrifluormethansulfonát s alkoxyasilanem (Tetrahedron Letters, 21, 1357-8 /1980/), 2,2-dimethoxypropan a dimethylsulfid. Ketalizační prostředek se může použít v množství 1 až 50 molárních ekvivalentů na molární ekvivalent ketonu. Užije-li

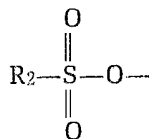
se mohou použít při alternativních postupech poskytujících požadované kyseliny α-arylalkanové. Reprezentativní schémata postupu jsou ilustrována dále.

se orthoformiátu, postačuje rozmezí 2,0 až 5,0 ekvivalentů. Kyselý katalyzátor se používá obvykle v množství 0,5 až 20 %, vztaženo na molární základ. Též se používají inertní rozpouštědla, jako alkoholy, benzen, toluen a podobně. Tvoří-li se z vícemocných alkoholů cyklické ketal, obvykle se používají rozpouštědla, jako toluen nebo benzen, která umožňují azeotropickou destilaci vznikající vody. I když teploty nejsou rozhodující, typické jsou teploty v rozmezí 0 až 150 stupňů Celsia, v závislosti na rozpouštědle a ketalu.

Když se jako ketalizačního prostředku použije trimethylorthoformiátu, přídavek inertního spolurozpouštědla, jako toluenu nebo methylenchloridu se zdá, že pomáhá k solubilizaci ketonu a vede ke snížení množství použitého trimethylorthoformiátu. Teplotní rozmezí 35 až 80 °C je výhodné a zvláště uspokojivé výsledky se dostávají asi s 30 % olea, uvedeno na molárním základě. Reakční doba v hodinách až dnech se používá obvykle v závislosti na povaze rozpouštědla, teplotě a množství použitého ketalizačního prostředku.

Stupeň přesmyku (stupeň B) se může provádět různými metodami v závislosti na povaze odštěpitelné skupiny Z.

Když Z představuje esterovou odštěpitelnou skupinu obecného vzorce



nebo jiný aniontový zbytek organické kyseliny, ketal vzniklý ve stupni A se solvolyzuje podle stupně B k přesmyku kyseliny α-arylalkoanové nebo jejího esteru, orthoesteru nebo amidu, v závislosti na podmín-

kách solvolýzy. Solvolýza se provádí buď za bazických, neutrálních, nebo kyselých podmínek. Reakční doba, teploty a poměr látek během stupně solvolýzy nemají rozhodující význam. Příznacně uspokojují teploty v rozmezí mezi 0 a 200 °C a doby mezi 1 a 100 hodinami. Teploty vyšší než 50 °C umožňují urychlit přesmyk. Obvykle se solvolýza provádí tím, že se ketal udržuje ve styku s protickým nebo dipolárním aprotickým rozpouštědlem po dobu, která postačuje ke vzniku kyseliny α -arylalkanové nebo jejího esteru, orthoesteru nebo amidu. Protická rozpouštědla zahrnují vodu, alkoholy, amoniak, amidy, N-alkylamidy, kyseliny karboxylové a jejich směsi.

Reprezentativní alkoholy zahrnují primární, sekundární a terciární alkoholy a více-mocné alkoholy. Mezi ně se zahrnují alkanoly, alkenoly, cyklické alkanoly, aromatické alkoholy, glykoly a podobně. Příklady alkanolů zahrnují methanol, ethanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol, oktanol a jejich isomery s rozvětvenými řetězci. Příkladem alkenolů jsou alkylalkohol, 2-buten-1-ol a podobně. Cyklické alkanoly jsou například cyklopropanol, cyklobutanol, cyklohexanol a podobně. Příklady aromatických alkoholů jsou fenol, α -naftol, β -naftol, p-kresol a podobně. Reprezentativní amidy jsou formamid, acetamid, propionamid, benzamid a podobně. Typické N-alkylamidy jsou N-methylformamid a N-ethylformamid. Karboxylové kyseliny jsou kyseliny alkanové, jako kyselina mravenčí, octová, propionová, n-máselná a jejich isomery s rozvětveným řetězcem, alkenové kyseliny, jako kyselina akrylová, maleinová, fumarová a podobně, arylové kyseliny, jako kyselina benzoová a podobně, a dikarboxylové kyseliny, jako kyselina ftalová, isoftalová, malonová, jantarová, glutarová a podobně.

Dipolární aprotická rozpouštědla jsou typy jako dimethylsulfid, aceton, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, sirouhlík, dialkylamidy, jako dimethylacetamid a dimethylformamid, nitrobenzen, nitromethan, acetonitril a podobně a jejich směsi.

Rychlost přesmykové reakce umožňuje zvýšit přítomnost soli obsahující organické nebo anorganické anionty. Například přidávek octanu sodného nebo hydrogenuhličitanu sodného k reakční směsi usnadňuje reakci. Proto je někdy žádoucí přidávat pufr k rozpouštědлу tvořícímu prostředí, aby se zabránilo hydrolýze ketalu dřívě, než dojde k přesmyku. Typické soli působící jako pufr zahrnují uhličitán, hydrogenuhličitan a fosforečnany vápenaté, sodné, draselné a lithné soli, stejně jako soli těchto kovů s anionty organických kyselin.

V závislosti na povaze protického nebo dipolárního aprotického rozpouštědla, jako prostředí, se nemůže přímo tvořit kyselina α -arylalkanová. Místo kyseliny α -arylalkanové se může tvořit její ester, orthoester nebo amid. Například když rozpouštědlové pro-

středí obsahuje vodu, obvykle se tvoří ester kyseliny α -arylalkanové, ve kterém ester-skupina je odvozena od ketalové funkce nebo od rozpouštědla. Mohou se také tvořit smíšené estery. Za bezvodých alkoholických podmínek se mohou tvořit orthoestery kyseliny α -arylalkanové, ve kterých estery skupiny mohou být odvozeny od ketalové funkce nebo od rozpouštědla a mohou být smíšené. Podobně, když je v rozpouštědle jako prostředí přítomen amin, může se očekávat tvorba amidu kyseliny α -arylalkanové. Tyto sloučeniny se běžně neizolují, ale přímo hydrolyzují na požadovanou kyselinu α -arylalkanovou.

V závislosti na reakčních podmínkách se hydrolýza vzniklého esteru, orthoesteru nebo amidu může provádět současně nebo postupně standardními metodami. Například když protické rozpouštědlo, jako prostředí obsahuje kyselinu octovou a octan sodný a esterový substrát zahrnuje 1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-ylmethansulfonát, dostane se methyl[2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát]. Methylester se potom hydrolyzuje na odpovídající kyselinu tím, že se uvede do styku s bází. Jinak se kyselina α -arylalkanová může získat současnou hydrolýzou tím, že se udržuje ester ve styku s vodně methanolickým roztokem obsahujícím hydrogenuhličitan sodný. Příznacně se 1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-ylmethansulfonát udržuje ve styku s vodně methanolickým roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dostane se kyselina 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová.

Provádí-li se zde popsany stereoselektivní postup pro výrobu opticky aktivních esterů kyselin α -arylalkanových, bylo zjištěno, že přítomnost přebytku báze během solvolytického stupně přesmyku může racemizovat opticky aktivní ester takto vyrobený. Proto je žádoucí dosáhnout minimálního množství báze, která by se dostala do styku s opticky aktivním esterem. Tak se může provádět solvolýza za kyselých podmínek v pufovaném prostředí nebo v přítomnosti nerozpustné báze, například báze, která je nerozpustná v rozpouštědlové fázi obsahující opticky aktivní ester, nebo v slabě bazickém prostředí. Například při provádění solvolýzy v methanolu použití uhličitanu vápenatého nebo bazické pryskyřice jako nerozpustné báze poskytne uspokojivé výsledky. Tak například když se (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-ylmethansulfonát uvede do styku s vodným roztokem methanolu, ve kterém je jako nerozpustná báze rozmíchan uhličitán vápenatý, získá se (S)-methyl[2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát] o optické čistotě vyšší než 95 %. Methylester se potom převede na kyselinu 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou katalýzou za kyselých podmínek nebo zmýdlením, přičemž zmýdlením se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako acetonu.

Problém isomerace v přítomnosti přebytku báze se zdá, že je důsledkem z části relativně pomalého stupně přesmyku. Během solvolýzy v libovolné době se tvoří jen malé množství kyseliny sulfonové, například kyseliny methansulfonové. Použije-li se nerozpustné, v podstatě nerozpustné nebo slabé báze, dosáhne se pouze velmi nízké koncentrace hydroxylových iontů. Nízká koncentrace postačuje k neutralizaci vznikající kyseliny, ale nedostačuje k isomeraci vznikajícího opticky aktivního esteru.

Alternativně se stupeň přesmyku (stupeň B) může také provádět stykem ketalu vzniklého ve stupni A s činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku. Za takových podmínek se tvoří ester kyseliny α -arylalkanové.

Činidla projevující afinitu ke kyslíku jsou sloučeniny, které jsou schopny koordinovat přijímání volných elektronových párů z atomu kyslíku. Jejich reprezentativními příklady jsou jodtrialkylsilany, jako jodtrimethylsilan, jodtriethylsilan a podobně, trialkylsilylperfluoralkylsulfonáty, jako trimethylsilyltrifluormethansulfonát, trimethylsilylpentafluorethansulfonát a podobně a Lewisovy kyseliny, jako chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid zinečnatý, chlorid cínatý, chlorid ciničitý, chlorid titaničitý, fluorid boritý, chlorid železitý, chlorid železnatý a jiné Lewisovy kyseliny, které byly již dříve popsány. Činidlo projevující afinitu ke kyslíku se může použít samotné nebo jako směs.

Množství použitého činidla projevujícího afinitu ke kyslíku závisí v určitém rozsahu na typu přesmykovaného ketalu a/nebo typu činidla. Obecně se používá v množství asi 0,1 až 5,0 molů na mol ketalu vzniklého ve stupni A. Rozmezí 1,0 až 2,0 moly je výhodné.

Zpracování ketalu vzniklého ve stupni A s činidlem projevujícím afinitu ke kyslíku se může provádět v nepřítomnosti rozpouštědla. Postup se však běžně provádí v rozpouštědle, zvláště v rozpouštědle aprotickém. Například když se použije Lewisovy kyseliny nebo jodtrialkylsilanu, je výhodné použít halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform a 1,2-dichloroethan. Použije-li se trialkylsilylperfluoralkylsulfonáty, výhodnými rozpouštědly jsou halogenované uhlovodíky, acetonitril a orthoformiáty.

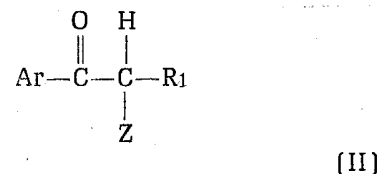
Reakční podmínky se mohou široce měnit, třebaže teplotní rozmezí asi -40 až asi 150 stupňů Celsia je vyhovující. Výhodné rozmezí je asi -20 až 100°C a zvláště výhodné je rozmezí asi -10 až 90°C .

Když se jako činidlo projevující afinitu ke kyslíku použije Lewisova kyselina, produkt vyrobený ve stupni B může mít někdy formu komplexu s činidlem. V tomto případě se produkt může izolovat přidáním vody k reakční směsi, aby se komplex rozložil. Požadovaný produkt se potom izoluje běžnými

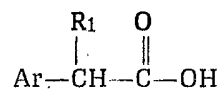
metodami, jako extrakcí, chromatografií, destilací a krystalizací.

Když Z je skupina, která se může převést na vhodnou odštěpitelnou skupinu, převedení Z se může provést buď před stupněm A nebo po něm, avšak před stupněm B. Například když se hořčíkové Grignardovo činidlo vzniklé z 2-brom-6-methoxynaftalenu nechá reagovat s (S)-2-trimethylsiloxypropionylchloridem, získá se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-trimethylsiloxypropan-1-on. Regenerace hydroxyskupiny hydrolýzou poskytne (S)-2-hydroxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on. Další reakcí s methansulfonylchloridem se potom dostane (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on, který se vyrobí podle stupně A. Alternativně se keton může nejprve ketalizovat podle stupně A a regenerace hydroxyskupiny a tvorba esteru, sulfonátu se může provést postupně, ale před stupněm B.

Když se provádí zde popsany stereoselektivní postup, vyrobí se zvláštní stereoisomerní látka obecného vzorce II



která poskytne požadovaný opticky aktivní stereoisomer obecného vzorce



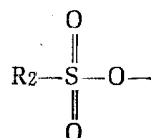
kde

Ar, R₁ a Z mají výše uvedený význam, nebo jeho ester, orthoester nebo amid. Podle reakčního schématu I ketalizační stupeň A se provádí za podmínek retence konfigurace a stupeň přesmyku B se provádí za podmínek inverze konfigurace na asymetrickém atomu uhlíku. Proto například když se požaduje vyrobí kyselina (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)propionová, použije se (S)-formy ethylacetátu k výrobě (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu způsobem, který byl již popsán. Použití (S)-formy této reakční složky s hořčíkovým Grignardovým činidlem vzniklým z 6-methoxy-2-bromnaftalenu poskytne (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on. Ketalizace s retencí konfigurace s trimethylorthoformiátem v přítomnosti katalytického množství kyseliny sírové poskytne (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-ylmethansulfonát. Přesmyk tohoto materiálu působením octanu sodného a kyseliny octové v ethanolu způsobuje inverzi konfigurace na asymetrickém atomu uhlíku a poskytne (S)-ethyl[2-(6-methoxy-2-naftyl)-

propionát]. Tato látka se potom hydrolyzuje na odpovídající (S)-kyselinu.

Protože „pravidlo pořadí“ uvede-li se konfigurace „R“ nebo „S“, závisí na povaze skupiny připojené k asymetrickému atomu uhlíku, absolutní konfigurace výchozího a končeného materiálu ve stupni přesmyku je pokaždé „S“ v uvedeném případě, i kdyby došlo k inverzi konfigurace na asymetrickém atomu uhlíku. Přemístění 6-methoxy-2-naftylové skupiny na asymetrický atom uhlíku s inverzí konfigurace na tomto atomu uhlíku si zaslouží poznámky.

Když Z je skupina vzorce

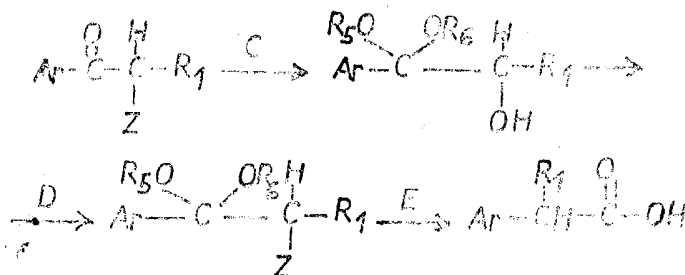


kde

R₂ značí alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aralkyl

nebo jiný aniontový zbytek organické kyseliny, stupeň A a stupeň B se obvykle spo-

Reakční schéma II



nebo její ester, orthoester nebo amid.

Ve schématu II Ar, R₁ a Z mají význam vymezený výše, přičemž se rozumí, že Z před stupněm C může být stejné nebo rozdílné od Z po stupni D. R₅ a R₆ znamenají stejné nebo rozdílné alkyly, aryly nebo aralkyly nebo dohromady tvoří alkylen se 2 až 8 atomy uhlíku. Schéma II se odlišuje od schématu I v tom, že ketalizace ve stupni C probíhá za podmínek, které způsobují vznik α -hydroxyketalu s inverzí konfigurace na asymetrickém atomu uhlíku. Ketalizace s alkoxidy, aralkoxidy nebo aryloxidy alkalických kovů v alkoholickém prostředí poskytuje α -hydroxyketaly, na kterých probíhá inverze na asymetrickém atomu uhlíku. Představiteli alkalických kovů jsou sodík, draslík a lithium. Alkoxidy obsahují 1 až 8 atomů uhlíku a jako příklady se uvádějí methoxid, ethoxid a podobně. Příklady aralkoxidů a aryloxidů jsou benzyloxid, fenoxid a podobně. Jinak cyklické ketal se mohou tvořit s vícemocnými alkoholy popsanými dříve ve schématu I v přítomnosti katalytického množství alkoxidu alkalického kovu, za vzniku cyklických α -hydroxy-

jí při provádění ketalizace (stupeň A) za zvýšené teploty, aby se dosáhlo přesmyku (stupeň B) na ester α -arylalkanové. Tato spojená ketalizace a přesmyk se obvykle provádí za zvýšené teploty, která je v rozmezí 80 °C až teploty varu rozpouštědla, za příslušného tlaku použitých rozpouštědel, odpovídajícího těmto zvýšeným teplotám. Typicky se nechá reagovat (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on s trimethylorthoformiátem v přítomnosti 98 % kyseliny sírové v methanolu při zahřívání na teplotu nad 80 °C za tlaku 343,5 kPa, aby se získal (S)-methyl[2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát]. Reakční doba v rozmezí od několika hodin do několika dnů se může měnit v závislosti na množství použitého orthoformiátu a teplotě, při které se postup provádí. Vyšší teploty mohou vyžadovat odpovídající vyšší provozní tlaky v závislosti na použitém rozpouštědle.

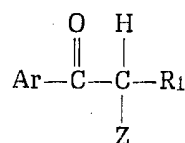
Alternativní schéma výroby kyselin α -arylalkanových a jejich esterů probíhá s 2 inverzemi na asymetrickém atomu uhlíku a je představováno tímto reakčním sledem:

ketalů, u kterých došlo k inverzi na asymetrickém atomu uhlíku.

Regenerace odštěpitelné skupiny Z ve stupni D se obvykle provádí stykem α -hydroxyketalu s halogenidem organické kyseliny, jako alkyl-, alkenyl-, alkinyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo aralkylsulfonylhalidem.

Tento stupeň probíhá při zachování konfigurace. Přesmyk esteru ve stupni E se uskutečňuje při inverzi konfigurace, za použití metod popsaných výše s ohledem na schéma I.

Protože schéma II zahrnuje dvě inverze na asymetrickém atomu uhlíku (to jest inverzi během ketalizačního stupně a inverzi během stupně přesmyku), vhodný stereoisomer sloučeniny obecného vzorce



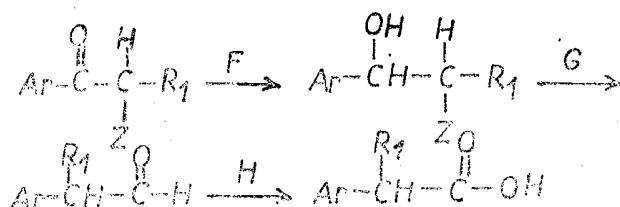
kde

Ar, R₁ a Z mají výše uvedený význam, se musí volit tak, aby poskytli požadovaný opticky aktivní stereoisomer vyráběné kyseliny α -arylalkanové. Například k výrobě kyseliny (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové nebo jejího esteru, orthoesteru nebo amidu postupem podle schématu II je zapotřebí vyjít z (R)-ethylaktátu. Tato látka se převede na (R)-2-methansulfonyloxypropionylchlorid způsobem zde popsáním a nechá se reagovat s hořečnatým Grignardovým činidlem vyrobeným z 2-brom-6-methoxynaftalenu, aby se získal (R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-ol.

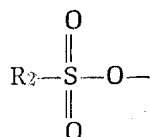
Ketalizace methoxidem sodným v methanolu ve stupni C potom za inverze konfigurace poskytne (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-2-ol. Tvorba esteru ve stupni D probíhá stykem (S)-ketalu uvedeného výše s methansulfonylchloridem, čímž se dostane (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl-methansulfonát, který se za inverze přeuskykne stykem s octanem sodným a kyselinou octovou na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát. Předcházející příklad je opět ilustrací zvláštností „pravidla pořadí“ z nomenklatury, která, když se použije k označení absolutních konfigurací na asymetrickém atomu uhlíku, může mít za výsledek, že se (S)-sloučenina podrobí konverzi na jinou (S)-sloučeninu, i kdyby se provedla inverze na asymetrickém atomu uhlíku. Tato zřejmá nedůslednost není ve skutečnosti vůbec žádnou nedůsledností, protože označení „R“ nebo „S“ konfigurace závisí na povaze skupiny připojené na asymetrický atom uhlíku.

Předcházející ilustrace je reprezentativní v situaci, kdy odštěpitelná skupina Z před stupněm C je stejná jako odštěpitelná skupina Z před stupněm E. Odštěpitelná skupina Z však v každém případě nemusí být shodná. Například Z před stupněm C může být halogen, jako brom nebo chlor, který se eliminuje za vzniku u hydroxyketalu. α -hydroxyketal se potom může nechat reagovat s methansulfonylchloridem na ketal, ve kterém odštěpitelnou skupinou Z je methansulfonyloxyskupina.

Reakční schéma III



Ketony obecného vzorce III, kde Z znamená halogen, se mohou vyrábět ze sloučenin připravených z kyseliny (R)-, (S)- nebo (RS)-mléčné nebo jejich esterů. Z hlediska tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce III, kde Z znamená skupinu vzorce



kde

R₂ má výše uvedený význam, uvedou do styku s halogenidem alkalického kovu, za vzniku opticky aktivní nebo racemické sloučeniny obecného vzorce III, kde Z znamená halogen. Běžně se používá bromidu lithného nebo chloridu lithného nebo se používá katalyzátoru fázového přenosu s bromidem draselným v nepolárním organickém rozpouštědle, jako toluenu. V některých rozpouštědlech reakce probíhá při racemizaci na asymetrickém atomu uhlíku a reakce jako taková není univerzálně vhodná pro výrobu opticky aktivních α -halogenketonů. Například se nechá reagovat (R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on s bromidem lithným v dimethylformamidu a dostane se v podstatě veškerý (RS)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on. Tato látka je vhodná pro použití podle reakčního schématu I za vzniku racemické kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové. Podobně (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on se uvádí do styku s bromidem lithným za vzniku (RS)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu, který je vhodný pro použití podle reakčního schématu II za vzniku racemické kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové.

Při ještě dalším alternativním postupu se sloučeniny obecného vzorce II mohou vyrobit podle dále uvedeného schématu III.

Ve schématu III Ar, R₁ a Z mají význam uvedený výše. Ve stupni F se arylalkylketon redukuje na odpovídající alkohol katalytickou hydrogenací nebo působením hydridů kovů. Katalytická hydrogenace se běžně provádí vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako platiny, palladia, Raneyova niklu, chromitanu měďnatého a podobně. Vhodné hydridy kovů jsou například borhydridy, jako natriumborhydrid a aluminiumhydridy, jako lithiualuminiumhydrid. Doba a teplota závisí na použitém redukčním prostředku a jsou běžné. Obvykle se hydrogenace může provádět za teploty v rozmezí od 15 do 200 °C a za tlaku 100 kPa nebo více. Redukce hydridem kovu se obvykle provádí v etherech, zředěných vodných a/nebo alkoholických kyselinách, vodě, alkoholech, jako rozpouštědlech a jejich směsích. Natriumborhydrid je zvláště vhodný redukční prostředek, protože rychle redukuje ketonovou část, třebaže je relativně netečný k jiným látkám v substrátu.

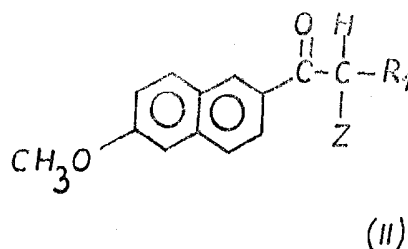
Alkohol vzniklý ve stupni F se přesmykne ve stupni G na odpovídající aldehyd metodami přesmyku popsanými dříve v souvislosti se schématy I a II. Aldehyd se oxiduje běžnými metodami na odpovídající kyselinu ve stupni H. Typická oxidace se provádí kyselinou chromovou, jak je popsáno v US patentu č. 3 637 767. Stejně tak dobře se mohou použít jiná oxidační činidla, jako chloritan sodný.

Charakteristická ze schématu III je reakce 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu s natriumborhydridem v methanolu za vzniku 1-hydroxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-ylmethansulfonátu. Tato látka zpracováním s octanem sodným v kyselině octové poskytne 2-(6-methoxy-2-naftyl)propanal, který se oxiduje chloritanem sodným na kyselinu 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou. Použitím opticky aktivního (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu se získá podle stejných kroků kyselina (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová.

Protože aplikace „pravidla pořadí“ z nomenklatury závisí na povaze skupiny připojené k asymetrickému atomu uhlíku při označení konfigurace (R) nebo (S) k tomuto atomu uhlíku, není vůbec možné uvést, že opticky aktivní substituovaný halogenid, amid nebo anhydrid kyseliny označený jako (S) bude produkovat (S)- nebo (R)-produkt. Z toho co bylo již dříve napsáno se může zdát, že v závislosti na počtu inverzí prováděných na asymetrickém atomu uhlíku má se začít s (S)- nebo (R)-substituovaným halogenidem, amidem nebo anhydridem kyseliny při provádění tohoto vynálezu. Avšak s ohledem na tento objev se považuje za dobré, aby odborníci v oboru, kterých se tento vynález týká, vybrali vhodný opticky aktivní výchozí materiál, aby se získal požadovaný opticky aktivní produkt.

Tento vynález je také zaměřen na opticky

aktivní stereoisomer sloučeniny obecného vzorce II



kde

R₁ značí alkyl nebo cykloalkyl a

Z znamená odštěpitelnou skupinu, v podstatě za nepřítomnosti některého jiného stereoisomeru této sloučeniny. V souvislosti s tímto vynálezem jediný stereoisomer shora popsaných sloučenin obecného vzorce II může mít 100 % optické čistoty. Avšak v důsledku povahy chemických reakcí může být přítomno určité množství jiného stereoisomeru sloučeniny při ukončení stereoselektivní přípravy v důsledku malého rozsahu isomerace na nežádoucí stereoisomer. Proto pro účely tohoto vynálezu požadovaný opticky aktivní stereoisomer se považuje, že existuje v podstatě v nepřítomnosti některých jiných stereoisomerů sloučeniny, pokud látka obsahující požadovaný opticky aktivní stereoisomer má optickou čistotu 90 % nebo více, nebo jestliže takový požadovaný stereoisomer je přítomen ve více než 80 % enantiomerním přebytku. Optická čistota se může stanovit obvyklými metodami srovnáním optické otáčivosti materiálu obsahujícího požadovaný stereoisomer k optické otáčivosti čistého vzorku požadovaného stereoisomeru. Enantiomerní přebytek se může stanovit běžnými metodami za použití činidla vyvolávajícího posun jaderné magnetické resonance jako derivátu tris-[3-heptafluoropropylhydroxymethylen]-d-kamforato]europia (III) a derivátu tris[3-fluormethylhydroxymethylen]-d-kamforato]europia (III) (Aldrich Chemical CO., Milwaukee, Wisconsin, USA). Enantiomerní přebytek je rozdíl mezi procentem požadovaného stereoisomeru (enantiomeru) a procentem nežádoucího stereoisomeru nebo nežádoucích stereoisomerů (enantiomerů) v materiálu. Například v materiálu obsahujícím 92 % požadovaného stereoisomeru a 8 % nežádoucího stereoisomeru by enantiometrický přebytek požadovaného stereoisomeru byl 84 %.

Ve většině případů, když je přítomen ve sloučenině vzorce II pouze jediný střed asymetrie (asymetrický uhlík), je přítomen opticky aktivní enantiomer sloučeniny obecného vzorce II, v podstatě bez druhého enantiomeru. V jiných případech může existovat více než jeden střed asymetrie ve sloučenině obecného vzorce II. V tomto případě bu-

de přítomen opticky aktivní diastereomer v podstatě bez přítomnosti některého jiného diastereomeru sloučeniny obecného vzorce II.

Například je-li Z methansulfonyloxyskupina a R₁ znamená methyl, sloučenina obecného vzorce IV bude tvořit 2 opticky aktivní enantiomery, to jest

(R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on a

(S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on.

V tomto příkladě znakem tohoto vynálezu (vhodným při způsobu ze schématu I uvedeného výše) je materiál obsahující

(S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on

v podstatě bez přítomnosti

(R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu.

Jiným znakem tohoto vynálezu (vhodným při způsobu ze schématu II uvedeného výše) je materiál obsahující

(R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on

v podstatě bez přítomnosti

(S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu.

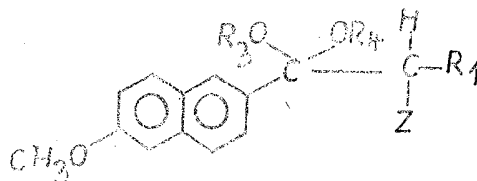
Avšak, když Z je d-10 kafersulfonyloxyskupina a R₁ znamená methyl, sloučenina obecného vzorce IV sestává ze dvou diastereomerů, které nejsou vzájemným zrcadlovým zobrazením (to jest, nejsou enantiomery). V tomto případě kompozice podle vynálezu sestává z jednoho diastereomeru v podstatě bez přítomnosti jiného diastereomeru.

I když stereoselektivní postup podle tohoto vynálezu je zvláště použitelný k výrobě opticky aktivního produktu, který je přítomen jako jediný stereoisomer v podstatě bez některého jiného stereoisomeru produktu, tak, že se vyloučí následující stupně štěpení, výroba produktu obohaceného nebo obsahujícího větší množství jediného stereoisomeru ve srovnání k některému jinému stereoisomeru produktu je také vhodná, protože hospodárnost potřebného štěpení se zlepšuje v případě, kdy se štěpí racemická směs.

Jak již dříve bylo popsáno, sloučeniny obecného vzorce II se připravují reakcí opticky aktivního substituovaného halogenidu, amidu nebo anhydridu kyseliny s Grignardovým činidlem vzniklým z 2-brom-6-methoxy-naftalenu v etherickém rozpouštěd-

le, jako tetrahydrofuranu, ethylesteru a podobně, nebo jejich směsích. Výroba opticky aktivních halogenidů, amidů a anhydridů kyselin zde byla již popsána.

Tento vynález je také zaměřen na opticky aktivní stereoisomer sloučeniny obecného vzorce

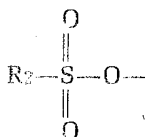


kde

R₁ znamená alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku,

R₃ a R₄ značí popřípadě stejné nebo rozdílné alkyly s 1 až 8 atomy uhlíku nebo společně tvoří alkylen se 2 až 8 atomy uhlíku a

Z znamená halogen, hydroxy-, acetoxy-, benzyloxy-, dihydropyranyloxy-, trialkylsilo/yskupinu nebo skupinu vzorce



kde

R₂ značí alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aralkyl, avšak neznamená d-10-kamforyl, když

R₃ a R₄ značí methyl, v podstatě bez některého jiného stereoisomeru této sloučeniny. Je-li ve sloučenině přítomen pouze jediný střed asymetrie, směs sestává z jediného enantiomeru sloučeniny v podstatě bez přítomnosti jiného enantiomeru. Jsou-li ve sloučenině přítomny dva nebo více středů asymetrie, směs sestává z jediného diastereomeru v podstatě bez přítomnosti některého jiného diastereomeru této sloučeniny. Pro účely tohoto vynálezu požadovaný opticky aktivní stereoisomer se uvažuje, že existuje v podstatě bez přítomnosti některých jiných stereoisomerů sloučeniny, jestliže požadovaný opticky aktivní stereoisomer má optickou čistotu 90 % nebo více.

Libovolný jediný enantiomer nebo diastereomer se může použít při stereoselektivním postupu zde popsaném v závislosti na tom, zda dochází k jediné nebo vícenásobné inverzi během následujících reakčních kroků, aby se získala požadovaná kyselina 2-(6-methoxy-2-naftyl)alkanová.

Vynález se dále znázorňuje na příkladech, přičemž provedení popsaná v následujících příkladech slouží k ilustraci a nikoliv omezení.

Příklad 1

120 g (S)-ethylaktátu a 120 g triethylaminu se rozpustí v 500 ml toluenu za míchání a roztok se ochladí asi na 10 až 15 °C. Potom se pomalu přidá 120 g methansulfonylchloridu během 1 1/2 hodiny, přičemž se udržuje teplota v rozmezí 10 až 15 °C. Pozoruje se vznik hydrochloridu triethylaminu, jako sraženiny. Roztok se potom nechá zahřát asi na 20 °C a vylije se do vody. Vodná a organická vrstva se oddělí a organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající odparek se destiluje při teplotě asi 110 °C za tlaku 266 Pa a získá se 161 g (S)-ethyl(2-methansulfonyloxypropionátu), který má úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = -44^\circ$. Tato sloučenina má charakteristické NMR spektrum

 $\delta =$

1,28 (triplet, $J=2,2$),
1,57 (dublet, $J=2,3$),
3,12, 4,23 (kvartet, $J=2,2$),
5,12 (kvartet, $J=2,3$).

Příklad 2

Roztok 75 g (S)-ethyl(2-methansulfonyloxypropionátu) v 250 ml methanolu a 100 mililitrů vody se ochladí na teplotu asi 15 °C. K uvedenému roztoku se pomalu přidá 40% vodný roztok hydroxidu sodného, aby se dosáhlo pH asi 10,5. Reakce probíhá při rychlém poklesu pH a pokračuje se v přidávání roztoku hydroxidu sodného, dokud pH nezačne klesat velmi pomalu nebo být v podstatě konstantní. Potom se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková, dokud se nedosáhne pH 1,9. Za sníženého tlaku se odstraní methanol a zbývající vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem. Organický extrakt se odpaří a jako olej se získá 49 g kyseliny (S)-2-methansulfonyloxypropionové, která má úhel optické otáčivosti asi $[\alpha]_{25}^D = 53,3^\circ$.

Příklad 3

84,85 g (S)-ethyl(2-methansulfonyloxypropionátu) se rozpustí v roztoku 180 ml methanolu a 80 ml vody a výsledný roztok se ochladí na teplotu pod -15 °C. Potom se pomalu přidává 35% vodný roztok hydroxidu sodného, aby se udrželo pH menší nebo rovné 10,5 a v přidávání se pokračuje, dokud pH nezdůstane v podstatě konstantní. Pro okyselení se k roztoku přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková do pH asi 1,8 a za sníženého tlaku se odpaří methanol. Vodná vrstva se několikrát extrahuje ethylacetátem a organické extrakty se suší síranem hořečnatým. Odpařením organického extraktu do sucha se dostane 51 g kyseliny (S)-2-methansulfonyloxypropionové, která má úhel optické otáčivosti v methy-

lenchloridu $[\alpha]_{25}^D = -54^\circ$. Tato sloučenina se krystaluje z toluenu a má teplotu tání 72 až 75 °C a charakteristické NMR spektrum

 $\delta =$

1,62 (dublet, $J=2,3$),
3,09, 5,11 (kvartet, $J=2,3, 10$).

Příklad 4

Směs obsahující 40 g kyseliny (S)-2-methansulfonyloxypropionové, 32 g thionylchloridu a jednu kapku dimethylformamidu se zahřeje na teplotu asi 50 °C, při kteréžto teplotě se pozoruje vývoj plynu. Směs se pomalu zahřeje asi na teplotu 70 °C a udržuje za této teploty asi 1 hodinu. Destilace za teploty 110 °C při tlaku 200 Pa poskytne 31,2 gramů (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu, který má úhel optické otáčivosti v methylenchloridu $[\alpha]_{25}^D = -36,9^\circ$.

Tato sloučenina má charakteristické NMR spektrum

 $\delta =$

1,68 (dublet, $J=2,3$),
3,15, 5,25 (kvartet, $J=2,3$).

Příklad 5

Při postupu podle příkladu 4 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství thionylbromidu, se získá (S)-2-methansulfonyloxypropionylbromid.

Příklad 6

Při postupu podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství u-toluensulfonylchloridu a zahřívá se na teplotu 60 °C po dobu 8 hodin a potom se postupuje podle způsobu popsaného v příkladech 3 a 4, získá se (S)-2-p-toluensulfonyloxypropionylchlorid. Sloučenina má úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = -32^\circ$ v chloroformu a charakteristické NMR spektrum

 $\delta =$

1,18 (triplet, $J=2,2$),
1,48 (dublet, $J=2$),
2,45, 4,13 (kvartet, $J=2,2$),
4,96 kvartet, $J=2$,
7,28—8,03 (multiplet).

Příklad 7

Při postupu podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství benzensulfonylchloridu místo methansulfonylchloridu, při zahřívání na teplotu 30 až 40 °C po dobu 5 až 6 hodin a potom postupem z příkladů 3 a 4 se získá (S)-2-benzensulfonyloxypropionylchlorid.

Příklad 8

Při postupu podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (R)-ethylaktátu a dále postupem, jak je popsáno v příkladech 2 a 4 se získá (R)-2-methansulfonyloxypropionylchlorid.

Příklad 9

10 g 2-brom-6-methoxynaftalenu se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu a pomalu se přidá 3,6 g kovového hořčíku za teploty zpětného toku tetrahydrofuranu (asi 60 až 62 °C). Poté co je přidávání ukončeno, směs se míchá při refluxu asi 1 hodinu a přebytek hořčíku se odfiltruje. Získá se Grignardův roztok [(6-methoxy-2-naftyl)magnesiumbromidu v tetrahydrofuranu].

Příklad 10

Roztok (6-methoxy-2-naftyl)magnesiumbromidu, připravený v příkladě 9 se pomalu přidá k 8 g (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu rozpuštěného ve 40 ml tetrahydrofuranu, který byl ochlazen na -40 °C, přičemž se udržuje teplota reakční směsi asi -40 °C. Směs se míchá další hodinu při této teplotě a vylije do 200 ml 5% vodné kyseliny chlorovodíkové. K reakční směsi se přidá 100 ml ethyletheru. Sraženina se odfiltruje a promyje 30 ml ledově chladného ethyletheru. Získá se 6,46 g (S)-2-methansulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu o teplotě tání 149 až 151 °C a úhlu optické otáčivosti v chloroformu $[\alpha]_{25}^D = -33^\circ$. Sloučenina má charakteristické NMR spektrum v deuteriochloroformu

$\delta =$

1,65 (dublet, $J=2,1$),
3,10, 3,9, 6,17 (kvartet, $J=2,1$),
8,55 — 7,10 (multiplet).

Příklad 11

Při postupu podle příkladu 10 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (S)-2-p-toluensulfonyloxypropionylchloridu a provede se kupilace za teploty -78 °C, dostane se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-p-toluensulfonyloxypropan-1-on. Tato sloučenina má teplotu tání asi 117 až 119 °C, optickou otáčivost $[\alpha]_{25}^D = +24,2^\circ$ v chloroformu a charakteristické NMR spektrum

$\delta =$

1,67 (dublet, $J=2,2$),
2,37, 3,98, 5,92 (kvartet, $J=2,2$),
7,14—8,44 (multiplet).

Příklad 12

Postupuje se podle příkladu 10 s tím roz-

dílem, že se použije ekvivalentního množství (S)-2-benzensulfonyloxypropionylchloridu, získá se (S)-2-benzensulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on.

Příklad 13

Postupuje se podle příkladu 10 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (R)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu. Získá se (R)-2-methansulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on.

Příklad 14

Postupuje se podle příkladu 10 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (R)-2-p-toluensulfonyloxypropionylchloridu. Získá se (R)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-p-toluensulfonyloxypropan-1-on.

Příklad 15

Postupuje se podle příkladu 10 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (R)-2-benzensulfonyloxypropionylchloridu. Získá se (R)-2-benzensulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on.

Příklad 16

Suspenze 4,6 g (S)-2-methansulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu v 50 mililitrech methanolu se zpracuje s 50 g trimethylorthoformiátu a 2 g koncentrované kyseliny sírové. Směs se zahřeje asi na 55 °C a udržuje za této teploty asi 15 hodin. Potom se směs ochladí a vylije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje 120 ml ethyletheru. Organická vrstva se oddělí, suší síranem hořečnatým a filtruje. Odpařením etheru za sníženého tlaku se dostane 4,8 g [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonátu o teplotě tání asi 112 až 115 °C a úhlu optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = -23,9^\circ$ ($c=1$, chloroform). Sloučenina má charakteristické NMR spektrum v deuteriochloroformu

$\tau =$

9,0 (dublet, $J=2$),
6,85, 6,70, 6,61, 6,07, 4,89 (kvartet, $J=2$),
1,99 — 2,88 (multiplet).

Příklad 17

K roztoku 7 g octanu sodného v 50 ml kyseliny octové se přidají 3 g [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonátu. Směs se zahřívá na teplotu asi 110 °C asi 1,5 hodiny a potom vylije na 300 ml vody. Sraženina se odfiltruje a promyje methanolem. Získá se (S)-methyl[2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát] o teplotě tá-

ní asi 85 až 87 °C a úhlu optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = +65,4^\circ$ ($c=1$, chloroform). Tato látka má optickou čistotu asi 92 %.

Příklad 18

Postupuje se podle příkladu 16, s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-p-toluen-sulfonyloxypropan-1-onu. Získá se [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)-prop-2-yl]p-toluensulfonát. Zpracováním této látky stejným způsobem jako je popsán v příkladě 17 se získá (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, t. t. 83--87 °C.

Příklad 19

Postupuje se podle příkladu 16, s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (S)-2-benzensulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu. Získá se [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]-benzensulfonát. Zpracováním této látky stejným způsobem jako je popsán v příkladě 17 se získá (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, t. t. 82 až 86 °C.

Příklad 20

(R)-2-methansulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on připravený v příkladě 13 se zpracuje s 1,5 molárním přebytkem methoxidu sodného v methanolu. Tato směs se míchá asi 1 hodinu za teploty mírnosti a od směsi se odežene methanol za teploty asi 50 °C na rotační odparce, dokud se neodstraní přibližně 80 % methanolu. Výsledná reakční směs se prudce zchladí vodou a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, suší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-2-ol. Tato látka se rozpustí v methylenchloridu obsahujícím triethylamin. Reakční směs se ochladí zhruba na 5 °C a pomalu přidá 1 ekvivalent methansulfonylchloridu za teploty udržované mezi 5 a 10 °C. Poté co je přidávání methylenchloridu ukončeno, reakční směs se míchá dalších 30 minut. Potom se roztok zfiltruje, aby se odstranily krystaly hydrochloridu triethylaminu a filtrát se vylíje do vody. Organická vrstva se oddělí a suší síranem hořečnatým. Odpařením organické vrstvy za sníženého tlaku se dostane [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonát. Tato látka se zpracuje podobným způsobem jako v příkladě 17 na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát.

Příklad 21

Postupem podle příkladu 10 s tím rozdílem, že se (S)-2-methansulfonyloxypropionylchlorid nahradí ekvivalentním množstvím (S)-2-chlorpropionylchloridu,

(R)-2-chlorpropionylchloridu a (R)-2-brompropionylchloridu, které byly vyrobeny metodou, kterou publikoval Fu a spol. v J. Am. Chem. Soc. **76**, 6054 (1954), se vyrobí

- (S)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on,
- (S)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on,
- (R)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on,
- (R)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on.

Příklad 22

Ze sloučenin vyrobených v příkladě 21 se postupem podobným tomu, který je popsán v evropské patentové přihlášce č. 0 034 871 vyrobí

- a) z (S)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu
 - (1) (S)-2-chlor-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan,
 - (2) (S)-2-chlor-1,1-diethoxy-(6-methoxy-2-naftyl)propan,
 - (3) ethylenacetal (S)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu,
 - (4) propylenacetal (S)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu,
 - (5) 1,2-dimethylenacetal (S)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu,
- b) z (S)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu
 - (1) (S)-2-brom-1,1-dimethoxy-6-methoxy-2-naftyl)propan,
 - (2) (S)-2-brom-1,1-diethoxy-(6-methoxy-2-naftyl)propan,
 - (3) ethylenacetal (S)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu,
 - (4) propylenacetal (S)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu,
 - (5) 1,2-dimethylethylacetal (S)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu.

Příklad 23

Látky vyrobené v příkladě 22 se přesmyknou způsobem podobným tomu, který je popsán v evropské patentové přihlášce číslo 0 034 871 při použití těchto Lexisových kyselín:

- chlorid barnatý,
- chlorid vizmutitý,
- chlorid vápenatý,
- chlorid kademnatý,
- chlorid kobaltnatý,
- chlorid měďný,
- chlorid železnatý,
- chlorid železitý,
- chlorid rtuťnatý,

chlorid hořečnatý,
bromid manganatý,
chlorid manganatý,
bromid nikelnatý,
chlorid paladnatý,
chlorid antimonitý,
chlorid cínatý,
chlorid ciničitý,
bromid zinečnatý,
chlorid zinečnatý a
octan zinečnatý.

Po hydrolýze vzniklých esterů se dostane kyselina (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová.

Příklad 24

(R)-2-chlor-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on a (R)-2-brom-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on, které byly vyrobeny v příkladě 21, se nechají reagovat s alespoň jedním molárním ekvivalentem methoxidu sodného v alespoň jednom molárním ekvivalentu methanolu. V obou případech se dostane (S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-2-ol.

Příklad 25

(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-2-ol se zpracuje s molárním přebytkem (až 50 % přbytek) methansulfonylchloridu v přítomnosti molárního přebytku (rovného nebo většího, než je molární přbytek methansulfonylchloridu) triethylaminu v methylenchloridu. Získá se [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonát, který se převede na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát způsobem podobným postupu popsanému v příkladě 17.

Příklad 26

(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-2-ol se zpracuje s molárním přebytkem p-toluensulfonylchloridu v přítomnosti molárního přebytku triethylaminu způsobem podobným postupu z příkladu 25. Získá se [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]p-toluensulfonát, který se převede na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát způsobem podobným jako je popsán v příkladě 17.

Příklad 27

Postupuje se způsobem popsaným v příkladě 26 s tím rozdílem, že se p-toluensulfonylchlorid nahradí benzensulfonylchloridem. Získá se [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]benzensulfonát, který se převede na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát způsobem podobným tomu, jako je popsán v příkladě 17.

Příklad 28

Roztok obsahující 6 ml bezvodého methylenchloridu a 1,0 mmol [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]p-toluensulfonátu se přikape k míchané směsi 0,20 mililitru jedtrimethylsilanu a jedné kapky cyklohexenu v 8 ml bezvodého methylenchloridu za teploty místnosti pod argonovou atmosférou. Směs se míchá asi 1 hodinu za teploty místnosti a přidá se k ní 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíтанu sodného. Organická vrstva se oddělí od vodné vrstvy a postupně promyje 5 ml 10% vodného roztoku sirnatanu sodného, 5 ml vody, 5 ml vodného roztoku hydrogenuhlíтанu sodného a 5 ml vody. Potom se organická vrstva suší síranem hořečnatým a po odpaření rozpouštědla se získá (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, t. t. 82 až 85 °C.

Příklad 29

Podobným způsobem jako se použije v příkladě 28 se převede [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]p-toluensulfonát na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, t. t. 84 až 87 °C.

Příklad 30

Podobným způsobem jako je popsán v příkladě 28 se převede [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]benzensulfonát na (S)-methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, t. t. 83 až 87 °C.

Příklad 31

Látky vyrobené v příkladě 22 se přesmyknou způsobem podobným tomu, který je popsán v britské přihlášce vynálezu číslo 2 042 543 za použití těchto stříbrných solí:

- (1) tetrafluorboritan stříbrný
a $\text{BF}_3 \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$,
- (2) uhličitán stříbrný a $\text{BF}_3 \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$,
- (3) octan stříbrný a $\text{BF}_3 \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$,
- (4) oxid stříbrný a $\text{BF}_3 \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$,
- (5) tetrafluorboritan stříbrný v methanolu.

Po hydrolýze vzniklých esterů se získá kyselina (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová.

Příklad 32

Suspenze 2 g (S)-2-methansulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu v 35 mililitrech methanolu se ochladí na teplotu 10 °C a přidá 0,21 g natriumborhydridu ve čtyřech dávkách, přičemž se udržuje teplota asi 10 °C. Směs se míchá 1,5 hodiny, vylije do 10% vodného roztoku kyseliny octové.

vé a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí od vodné fáze a promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se ve formě pevné látky dostane [(S)-1-hydroxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonát, který má charakteristické NMR spektrum v deuteriochloroformu $\delta = 1,2$ (dublet, $J = 2$), 2,91, 3,44 (dublet, $J = 2,2$), 3,87, 4,80 (multiplet, $J = 2,2,2$), 7,7–7,1 (multiplet).

Příklad 33

Směs připravená z 1,2 g [(S)-1-hydroxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonátu, vyrobeného podle příkladu 32, 20 mililitrů kyseliny octové a 1,6 g octanu sodného se zahřeje na teplotu asi 45 °C a při této teplotě udržuje 6,5 hodiny. Směs se potom vylije do vody a extrahuje ethyletherem. Etherická vrstva se několikrát promyje vodou, jednou vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší síranem hořečnatým. Odpařením ethyletheru se ve formě oleje dostane (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propanal. Tato látka stáním krystaluje a má teplotu tání asi 71 až 72 °C a úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = +37^\circ$.

Příklad 34

Postupuje se způsobem podle příkladů 32 a 33 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (S)-2-benzensulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu nebo 1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-toluensulfonyloxypropan-1-onu. V každém případě se získá (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propanol.

Příklad 35

Směs 90 g ethylenglykolu, 30 g (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu, 6 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a 400 ml toluenu se zahřívá pod zpětným chladičem. Odstraňuje se azeotrop toluenu, vody a ethylenglykolu, voda a ethylenglykol se po ochlazení oddělují a odstraňují pomocí Dean Starkova návstave. Reakční směs se azeotropicky suší 5 hodin a potom ochladí. Ochlazená směs se vylije do přebytku vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, toluenová vrstva se oddělí a suší síranem hořečnatým.

Toluen se odpaří a zbývající pevný odparek se rozmíchá v methanolu. Po filtraci se získá ethylenacetal (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu, který má úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = +6,1^\circ$ ($c = 1$, chloroform). Sloučenina má charakteristické NMR spektrum v deuteriochloroformu $\delta = 1,35$, dublet, $J = 2$), 2,78, 3,83, 3,98–3,68 (multiplet), 4,28–4,0 (multiplet), 4,98 (kvartet, $J = 2$), 8–7 (multiplet).

Příklad 36

6,4 g ethylenacetalu (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-onu, 60 ml 1,2-diethoxyethanu, 50 ml vody a 3 g uhlíčitanu sodného se vnesou do vhodného tlakového reaktoru. Směs se při míchání zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 36 hodin za tlaku 289 kPa. Směs se potom ochladí a vápenatá sůl odfiltruje. Ke směsi se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková a vše se opět zahřívá na 95 °C 3 hodiny. Poté se oddestiluje 1,2-diethoxyethan. Získá se odparek, který se extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a po filtraci se získá kyselina (S)-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová, která má teplotu 147 až 150 °C a úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = +62,2^\circ$ v chloroformu.

Příklad 37

Postupuje se jako v příkladě 36 s tím rozdílem, že se místo 1,2-dimethoxyethanu použije dimethylformamidu. Směs se zahřívá na teplotu 110 °C za tlaku 100 kPa po dobu 24 hodin. Po zpracování preparativní chromatografií na tenké vrstvě se dostane [(S)-2-hydroxyethyl]-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, který má úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = +72,5^\circ$. Látka má charakteristické NMR spektrum v deuteriochloroformu $\delta = 1,49$ (dublet, $J = 2,3$), 3,67 (multiplet), 3,85, 3,89 (kvartet, $J = 2,3$), 4,17 (multiplet, 7,77 až 7,07 (multiplet).

Příklad 38

Roztok 20,98 mmolu kyseliny (S)-2-methansulfonyloxypropionové, 20,95 mmolu triethylaminu a 48 ml bezvodého tetrahydrofuranu se připraví v suché nádobě pod dusíkem a ochladí na teplotu –30 °C. Roztok se míchá při této teplotě asi 5 minut a potom přidá 231,23 mmolu trimethylacetylchloridu. Pozoruje se vznik bílé sraženiny. Směs se nechá oteplít na –20 °C a za této teploty míchá 30 minut. Výsledná bílá suspenze se ochladí asi na –70 °C a přidá 20,98 mmolu Grignardova činidla vyrobeného z 2-brom-6-methoxynaftalenu v tetrahydrofuranu během jedné hodiny. Směs se míchá 4 hodiny za teploty –70 °C a potom se nechá oteplít na –20°. Poté se směs vylije na 150 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se odpaří do sucha a odparek se extrahuje ethyletherem. Výsledná suspenze se filtruje, dostane se (E)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on, který má teplotu tání asi 150 až 154 °C.

Příklad 39

Směs 47,2 mmolu chloridu lithného a 21,3 mmolu chloridu manganatého v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá za teploty 25 °C, dokud nevznikne žlutý roztok. K němu se přidá za teploty -30 °C Grignardovo činidlo vyrobené z 19,8 mmolu 6-methoxy-2-bromnaftalenu v tetrahydrofuranu. Směs se míchá za teploty -30 °C 1,5 hodiny a potom při 25 °C 20 minut. K 22,3 mmolu (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok (6-methoxy-2-naftyl)magnesiumchloridu za teploty -20 °C. Směs se za této teploty míchá 1 hodinu, potom se nechá oteplít na 25 °C a při této teplotě míchá další hodinu. Poté se směs vylíje na 150 ml zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje methylenchloridem. Methylenchlorid se odpaří za sníženého tlaku a k odparku přidá ethylether. Etherická suspenze se filtruje a dostane se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on, který má teplotu tání 148 až 150 °C.

Příklad 40

Suchá láhev se naplní 80,6 mmolu imidazolu a 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a potom se přikape roztok 40,3 mmolu (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu v 50 mililitrech tetrahydrofuranu za teploty místnosti. Během přidávání se začne tvořit bílá sraženina. Směs se nechá míchat za teploty místnosti 2,5 hodiny a výsledná bílá suspenze se prefiltruje, aby se odstranila hydrochloridová sůl imidazolu. Filtrát obsahující 1-(2-methansulfonyloxypropionyl)imidazol se ochladí na teplotu -10 °C pod dusíkovou atmosférou a přikape 40,0 mmolů hořečnatého Grignardova činidla vyrobené z 2-brom-6-methoxynaftalenu v tetrahydrofuranu, za teploty -70 až -60 °C. Směs se míchá 40 minut, nechá ohřát na teplotu 10 °C a vylíje na 150 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem a organické extrakty odpaří do sucha. Odparek se promyje ethyletherem a suší. Získá se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on, s uhlím optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = -29,2'$ v methylenchloridu.

Příklad 41

Suchá nádoba vhodné velikosti se naplní 20 g hoblin hořčíku a 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Míchaná směs se zahřeje na teplotu 50 až 60 °C a působí se na ni roztokem 16,6 g 2-brom-6-methoxynaftalenu v 35 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Potom se směs míchá 1 hodinu při 50 až 60 °C. Roztok Grignardova činidla se přenesse do jiné suché nádoby a ochladí na teplotu 25 °Celsia. Roztok Grignardova činidla se míchá a přitom se k němu přidají 4,8 g práškové-

ho chloridu zinečnatého. Teplota směsi se nechá vystoupit na 45 až 50 °C a dostane se roztok obsahující di(6-methoxy-2-naftyl)-zinek.

Příklad 42

Roztok 15,7 g (S)-2-methansulfonyloxypropionylchloridu v 94 ml suchého tetrahydrofuranu se za míchání ochladí na teplotu -60 °C a potom se k roztoku během 4 hodin přidá roztok di(6-methoxy-2-naftyl)-zinku, vyrobeného v příkladě 2. Poté co přidávání je ukončeno, reakční směs se nechá ohřát na teplotu 25 °C během 15 hodin. Výsledná směs se přidá k míchané směsi obsahující 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 200 ml vody. Dále se přidá 50 ml diethyletheru, výsledná směs se filtruje a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získá se (S)-1-(6-methoxy-2-naftyl)-2-methansulfonyloxypropan-1-on, $[\alpha]_{25}^D = -29,2'$ v methylenchloridu.

Příklad 43

Směs 3,07 g [(S)-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)prop-2-yl]methansulfonátu, 1,0 g uhličitanu vápenatého, 100 ml dimethylformamidu a 25 ml vody se zahřeje na teplotu 110 °C a tato teplota se udržuje 5 hodin. Potom se směs ochladí a nerozpustný podíl odfiltruje. Filtrát se vylíje do přebytku vody a vzniklá pevná látka odfiltruje. Chromatografickým dělením se získá methyl-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, který má úhel optické otáčivosti $[\alpha]_{25}^D = +77'$ v chloroformu a optickou čistotu větší než 99 %.

Příklad 44

Směs připravená přidáním 23 g kyseliny D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové, vyrobené jako v příkladě 23, ke 4 g hydroxidu sodného v 500 ml vodného methanolu se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Potom se směs odpaří a získá se sodná sůl kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové. Tento produkt se vnese do toluenu, odstředí, promyje hexanem a suší. Produkt má teplotu tání asi 255 °C za rozkladu a IČ spektrum má maxima při 1260, 1600, 1625 a 1725 cm^{-1} . Výtěžek je 95 %, vztaženo na kyselinu D-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionovou.

I když tento vynález byl popsán v souvislosti s jeho specifickými provedeními, je třeba rozumět, že odborníci v oboru mohou provést různé změny a mohou použít ekvivalentní řešení, aniž by se odchýlili od pravého smyslu a rozsahu vynálezu. Všechny takové modifikace spadají do rozsahu připojeného předmětu vynálezu.

Příklad 45

Příprava kyseliny
1(-)- α -acetoxypropionové

50 ml 50% 1(—)-sodíumlaktátu se zředí 40 ml vody a ochladí na 20 až 22 °C. Po kapkách se přidává 40 g acethydridu po dobu 3 hodin, další hodinu se míchá při 20 °C. Vzniklý vodný roztok se třikrát extrahuje 150 ml methylenchloridu. Extrakty se suší nad síranem hořečnatým a pak odpaří. Produkt se destiluje při 90 až 110 °C/266 Pa a získá se v 90% množství (26,5 g).

Příprava

1(—)- α -acetoxypropionylchloridu

24,5 g kyseliny 1(—)- α -acetoxypropionové se nechá reagovat s 25 g thionylchloridu, přidají se 4 kapky dimethylformamidu. Směs se zahřeje na 35 °C a nakonec na 50 °C do ukončení uvolňování plynu. Produkt se destiluje při 110 °C/3,3 kPa za vzniku 22 g bezbarvé kapaliny, která je charakterizována NMR analýzou jakožto připravený produkt.

Příprava 1(—)- α -acetoxy-1-

-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu

14,8 g 1(—)- α -acetoxypropionylchloridu se rozpustí v 90 ml tetrahydrofuranu a ochladí na -30 °C. K tomuto roztoku se přidává po dobu 4 hodin 70 ml 1,28 M Grignardova činidla v tetrahydrofuranu připraveného z 2-brom-6-methoxynaftalenu. Potom se přidá 100 ml vody a 70 ml ethylesteru. Vrstvy se oddělí a rozpouštědlo se odpaří za vzniku polopevné látky. Čirý produkt lze získat v 70% výtěžku rekrytalizací z methanolu, teplota tání produktu je 114 až 115 °C. Při studiích Eu(III) NMR posunu se prokázala optická čistota.

Hydrolýza acetátu na 1(—)- α -hydroxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on

18,2 g výše uvedeného acetátu se rozpustí v 70 ml tetrahydrofuranu a 30 ml vody. Pomalu se přidá 4,1 g hydroxidu sodného při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá 5 hodin při 25 °C a fáze se oddělí. Odpařením rozpouštědla vznikne olejovitá látka charakterizována NMR spektroskopii jako 1(—)- α -hydroxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-on v 95% výtěžku. T. t. = 67 až 68 °C (isopropanol).

Příklad 46

Příprava 4-[S-2-(1-ethoxyethoxy)-1-oxopropyl]morfolinu

250ml tříhrdlá baňka s magnetickým míchadlem se opatří teploměrem a destilační hlavou, pak se propláchne dusíkem. Do baňky se dá 100,00 g, 0,846 5 molu ethyl-L-(+)-laktátu a 73,75 g 0,845 6 molu morfolinu.

Směs se zahřívá při 115 °C po 30 hodin, zatímco se odstraní ethanol, pak se zahřívá při 124 až 134 °C po 24 hodin. Vakuovou destilací se získá 113,45 g produktu ve formě bledě žlutého oleje, teplota varu_{2,6 kPa} = 147 až 175 °C (většina při 162 až 170 °C), v 84,2% výtěžku.

Příprava 4-[S-2-(1-ethoxyethoxy)-1-oxopropyl]morfolinu

250ml tříhrdlá baňka s magnetickým míchadlem se opatří teploměrem a dodatečnou nálevkou, pak se propláchne dusíkem. 2,5 mililitru, 0,032 5 molu kyseliny trifluoroctové a 81,11 g, 0,509 5 molu 4-[S-2-hydroxy-1-oxopropyl]morfolinu se dá do baňky, pak se přidají 20 ml ethyletheru pro umožnění míchání. Do přídatné nálevky se dá 58,5 ml, 0,611 7 molu ethylvinyletheru, který se po kapkách přidává po 80 minut při 17 °C. Směs se míchá při 17 °C po 1,5 hodiny a při 25 °C po 1,5 hodiny. Tmavočervená směs se zředí 250 ml methylchloridu a pak promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak se suší nad bezvodým uhlíčanem draselným. Vakuovou destilací se získá 83,54 gramu žlutého oleje, teplota varu_{26,6-53,3 Pa} = 97 až 104 °C. Žlutý olej rychle zhnědne. Redestilací z uhlíčanem draselného se získá 70,89 g střední frakce ve formě světle žlutého oleje, teplota varu_{39,9 Pa} = 104 až 110 °C, v 60,2% výtěžku.

Příprava 1(—)- α -hydroxy-1-

-(6-methoxy-2-naftyl)propan-1-onu

250ml tříhrdlá baňka s magnetickým míchadlem se opatří refluxním kondenzátorem a přídatnou nálevkou. pak se při propláchnutí dusíkem zahřívá. Do baňky se dá 20,00 g, 0,086 5 molu 4-[S-2-(1-ethoxyethoxy)-1-oxopropyl]morfolinu a 70 ml tetrahydrofuranu (destilovaného ze sodníku). Do přídatné nálevky se dá 60 ml tetrahydrofuranu a 74,0 mililitrů, 0,088 8 molu Grignardova činidla (1,2 M/tetrahydrofuran). Baňka se ochladí v ledové lázni a Grignardův roztok se přidává po 55 minut. Chladicí lázeň se odstraní a roztok se nechá pomalu zahřívát asi 45 minut na 20 °C. Směs se míchá při 20 až 22 °C 1,5 hodiny, pak se přidá 200 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové při 20 až 25 °C a 2 hodiny se míchá. Směs se extrahuje třikrát 200 ml toluenu a spojené extrakty se promyjí solným roztokem a suší nad bezvodým síranem sodným. Odpařením rozpouštědla se získá 19,22 g surového produktu ve formě břechky (oleje), která při teplotě místnosti pomalu tuhne. Teplota tání po rekrytalizaci z isopropylalkoholu činí 67 až 68 °C.

NMR spektrum:

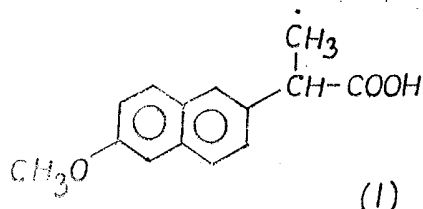
delta 1,47, 3H dublet, $J = 7$ Hz,
delta 3,9, 3H singlet,
delta 5,25, 1H kvartet (B), $J = 7$ Hz,
delta 7,1 až 7,3, 2H multiplet,

delta 7,7 až 8,0, 3H multiplet,
delta 8,36, 1H (B) singlet.

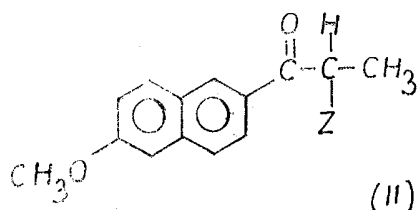
Uvedené spektrum platí i pro příklad 45.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

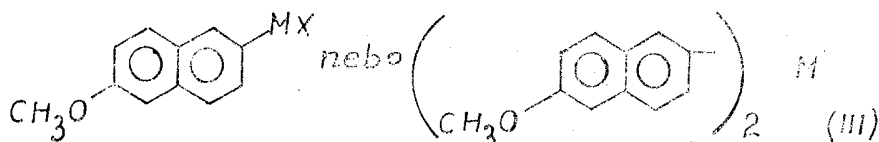
Způsob výroby opticky aktivní kyseliny
2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové vzorce I



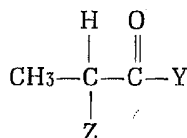
nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí
nebo esterů, při němž se (a) sloučenina
obecného vzorce II



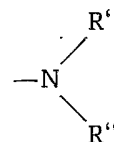
kde Z znamená popřípadě chráněnou hydroxyskupinu nebo amiontový zbytek kyseliny



kde M je dvojmocný mangan, hořčík nebo zinek, X je halogen, výhodně chlor nebo brom, reakcí s opticky aktivním halogenidem, amidem nebo anhydridem kyseliny obecného vzorce IV



kde Z má shora uvedený význam, Y je halogen, výhodně chlor nebo brom, skupina obecného vzorce V



liny sulfonové, nechá reagovat s ketalizačním činidlem za vzniku ketalu.

(b) získaný ketal sloučeniny obecného vzorce II, kde Z je popřípadě chráněná hydroxyskupina, převede na odpovídající ketal sloučeniny obecného vzorce II, kde Z je anion kyseliny sulfonové, nebo

(c) sloučenina obecného vzorce II, kde Z je popřípadě chráněná hydroxyskupina, převede na odpovídající sloučeninu, kde Z je anion kyseliny sulfonové, a vzniklá sloučenina se pak podrobí ketalizačnímu stupni (a),

(d) ketal opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce II, kde Z je anion kyseliny sulfonové, získaný v předešlých stupních, se přesmykne solvolýzou v protickém nebo dipolárním, aprotickém rozpouštědle, popřípadě v přítomnosti soli organického nebo anorganického aniontu, nebo působením činidla s afinitou ke kyslíku, za vzniku esteru sloučeniny vzorce I, a popřípadě

(e) vzniklý ester se hydrolyzuje za vzniku sloučeniny vzorce I, a popřípadě se dále

(f) převede sloučenina vzorce I na farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že se použije sloučenina obecného vzorce II, připravená z organokovové sloučeniny obecného vzorce III