

(19)



(10)

LT 4540 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4540**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 317/58**
C07D 405/12

(21) Paraiškos numeris: **98-132**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 09 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 03 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 08 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/03466**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 03 17**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 09 18**

(31, 32, 33) Prioritetas: **013955, 1996 03 22, US**

(72) Išradėjas:

Hui-Yin Li, US

Luigi Anzalone, US

Robert Eugene Waltermire, US

(73) Patento savininkas:

Du Pont Pharmaceuticals Company,

11007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauja R- alfa -propilpiperonilamino ir jo analogų asimetrinė sintezė

(57) Referatas:

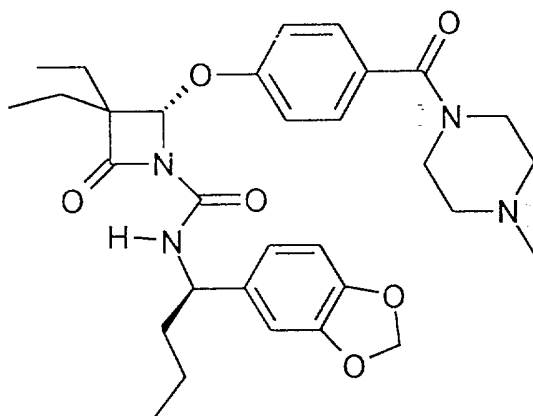
Išradimas yra susijęs su R-alfa-propilpiperonilamino ir jo analogų - junginių, kurie yra naudojami kaip tarpinės medžiagos elastazės inhibitoriams gauti - bei tarpinių medžiagų, tinkamų R-alfa-propilpiperonilaminui gauti, gavimo būdais.

Išradimo sritis

Šis išradimas iš esmės yra susijęs su R- α -propilpiperonilamino ir jo analogų - junginių, kurie yra naudojami kaip tarpinės medžiagos elastazės inhibitoriams gauti - bei tarpinių medžiagų, tinkamų R- α -propilpiperonilaminui gauti, gavimo būdais.

Išradimo prielaidos

[S-(R*,S*)N-{1-(1,3-benzodoksol-5-il)butil}-3,3-dietil-2-[4-[(4-metil-1-piperazinil)karbonil]fenoksil]-4-okso-1-azetidinkarboksamidas (EI), parodytas žemiau:



E I

- selektyvus, netoksiškas, aktyvus vartojant peroraliniu būdu žmogaus elastazės inhibitorius - neseniai buvo pripažintas tinkamu mukoviscidozės gydymui. Taigi, šio vaisto tyrimams tęsti yra reikalingi dideli kiekiai (EI).

Junginių, panašių į (EI), sintezės būdai yra aprašyti; žr. pavyzdžiui, EP 0481671, kuriame siūloma, kad (EI) gali būti pagaminamas, sujungiant (EI) pakeisto ciklinio laktamo dalį su R- α -propilpiperonilu per karbonilo jungtį. Todėl R- α -propilpiperonilaminas (chiralinis aminas) galėtų būti svarbi tokios sintezės tarpinė medžiaga, jeigu būtų žinomas efektyvus, pramoninio masto jo gavimo būdas.

Humphrey et al. US patente Nr. 5149838 aptaria (R)-1-(benzo[β]furan-5-il)-1-aminobutano gavimą iš 5-brombenzo[β]furano. Aprašytame būde paskutinė stadija yra (S)-1-(benzo[β]furan-5-il)-1-butanolio pavertimas (R)-1-(benzo[β]furan-5-il)-1-aminobutanu Mitsunobu sąlygomis. Deja, kai Mitsunobu būdas buvo pritaikytas R- arba S- α -propilpiperonilamino - tarpinio junginio, tinkančio panašių į El junginių sintezei - dominuoja pašalinės reakcijos ir reikiamos sterecheminės konfigūracijos praradimas.

Bringmann et al. DE 3819438 aprašo chiralinių aminių sintezę, kurioje pakeisti arilketonai veikiami chiraliniu metilbenzilaminu, gautas iminas hidrinamas ant Ra-Ni 100-2000 kPa (1-200 barų) slėgyje ir 20-60 °C intervale ir atskeliama fenetilo grupė hidrinant ant Pd/C 100-2000kPa (1-200 barų) slėgyje ir 20-50 °C intervale. Bringmann et al, *Tetr. Lett.* **1989**, 30(3), 317 aprašo chiralinių iminų, gautų panaudojant S- α -metilbenzilaminą, hidrinimą 500 kPa (5 barų) vandenilio slėgyje su Ra-Ni EtOH. Bringmann et al, *Synlett.* **1990**, 253 aprašo chiralinių iminų, gautų panaudojant S- α -metilbenzilaminą, redukciją, hidrinant 6000 kPa (60 barų) slėgyje su Pd/C, arba NaBH₄. Be to, Bringmann et al, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 795 detaliai aprašo N-(1-feniletil)-1-ariletilaminų hidrinimą arba naudojant vandenilį ir paladį ant anglies tris savaites, arba amonio formiatą ir paladį ant anglies. Tačiau šie išradėjai nustatė, kad (R)-N-[1-(1,3-benzodioksol-5-il)butiliden]- α -metilbenzen-metanamino hidrinimas, naudojant Bringmann et al. aprašytas metodikas, buvo arba labai lėtas, arba įvyko R- α -propilpiperonilamino racemizacija.

Eleveld et al, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3635 aprašo chiralinių iminų, konkrečiai N-(metil(o-metoksi)benziliden)- α -metilbenzilamino, hidrinimą. Hidrinimas su Pd/C 304 kPa (3 atm.) vandenilio slėgyje davė daugiau nei 90 % SS izomero diasteromerinio pertekliaus (de). Atitinkamas m-metoksi-iminas davė tik 67 % de. Didelė de reikšmė, gauta o-metoksi-izomero atveju, buvo priskirta steriniam trukdymui, kurį sukelia o-metoksigrupė. Nesunkiai suprantama, kad R- ir S- α -propilpiperonilaminai turi tik m-alkoksigrupes. Taigi negalima tikėtis, kad Eleveld et al. metodika bus tinkama R- ir S- α -propilpiperonilaminams gauti.

Ukaji et al, *Chem. Lett.* **1991**, 173 nurodo, kad oksimų eterių reakcija su alilmagnio bromidu yra mažai diastereoselektyvi. Jeigu oksimo eteris yra išskirstytas į E ir Z izomerus, tai alilmagnio bromidas, sukompleksuotas su cerio chloridu, duoda de reikšmės 50-72 % intervale. Remiantis šiuo pranešimu, tikriausiai reikės cerio chlorido, jeigu Grinjaro reakcija bus naudojama kaip tarpinė stadija gaminant R- arba S- α -propilpiperonilaminą. Tačiau paprastai vengiama cerio chlorido, o 50-72 % de yra gana nedidelis.

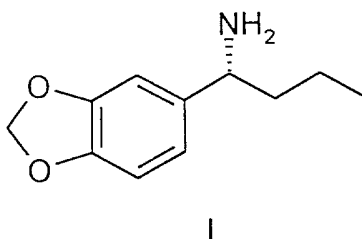
Wu et al, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1340 aprašo Grinjaro reagentų (pvz. metilo, etilo ir butilo) diastereoselektyvų prijungimą prie 2-aril-1,3-oksazolidinų. Vėl gi nurodoma, kad cerio trichloridas didina Grinjaro prijungimo diastereoselektyvumą. Metilmagnio bromido prisijungimas prie p-metoksifenil-4-fenil-1,3-oksazolidino yra labai diastereoselektyvus, tačiau gaunama tik 45 % išeiga. Tokios mažos išeigos netinka pramoniniams tikslams.

Higashiyama et al, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43(5), 722 aptaria Grinjaro prijungimą prie chiralinių alifatinių iminų - (R)-O-metilfenilglicinolio darinių. Tačiau naudojamas cerio trichloridas. Fenilglicinolio grupė pašalinama hidrinant ant paladžio hidroksido etilacetate.

Remiantis ankščiau minėtais straipsniais, galima matyti, kad yra sunku efektyviai pagaminti R- ir S- α -propilpiperonilaminus dideliais kiekiais, nenaudojant nepageidautinų reagentų. Todėl yra pageidautina surasti naują sintezės metodiką R- α -propilpiperonilamino ir jo analogų pramoniniams kiekiams gauti.

Išradimo santrauka

Taigi, vienas šio išradimo tikslas yra pateikti naują junginio, kurio formulė I:

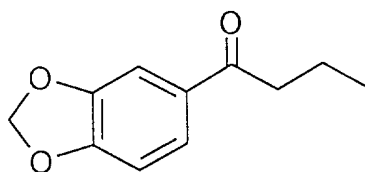


arba jo stereoizomero, arba jo druskos gavimo būdą.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naujus IV ir VII formulių (duotos toliau) junginius, kurie yra tinkamos tarpinės medžiagos I formulės junginiams gauti.

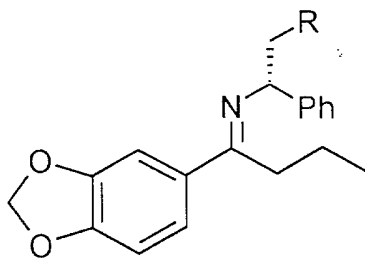
Šie ir kiti tikslai, kurie paaiškės iš toliau duodamo smulkaus aprašymo, buvo pasiekti išradėjų, atradus, kad I formulės junginys, jo stereoizomeras arba jo druska didelė išėiga gaunamas regioselektyviame procese, kuris apima:

(a) junginio, kurio formulė II:



II

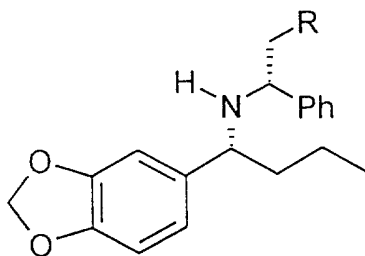
sąveiką su chiraliniu metilbenzilaminu, susidarant junginiui, kurio formulė III:



III

arba jo stereoizomerui, kuriuose R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH₃;

(b) junginio, kurio formulė III, jo stereoizomero arba jo druskos hidrinimą, esant Ra-Ni, susidarant junginiui, kurio formulė IV:



IV

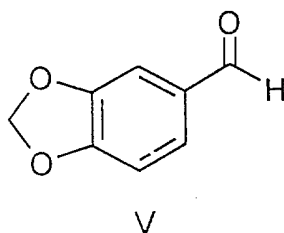
jo diastereomerui arba jo druskai, hidrinimą vykdant sąlygose, pasirinktose iš:

(bi) esant apie 0,069-20685 kPa vandenilio slėgiui vienoje temperatūroje; arba

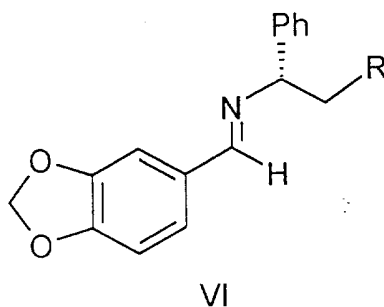
(bii) esant apie 0,069-20685 kPa vandenilio slėgiui pirmoje temperatūroje, o antroji temperatūra yra didesnė už pirmąją; ir

(c) hidrinimą IV formulės junginio, jo stereoizomero arba jo druskos, susidarant I formulės junginiui, jo stereoizomerui arba jo druskai; arba

(d) junginio, kurio formulė V:

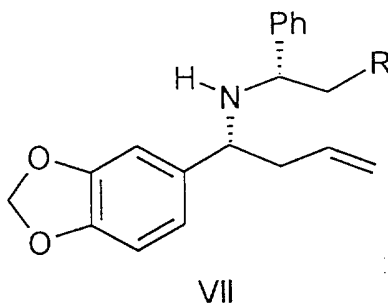


sąveiką su chiraliniu metilbenzilaminu, susidarant junginiui, kurio formulė VI:



jo stereoizomerui arba jo druskai, kuriuose R yra H, OH arba OCH₃;

(e) VI formulės junginio, jo stereoizomero arba jo druskos sąveiką su alilmagnio bromidu, susidarant junginiui, kurio formulė VII:

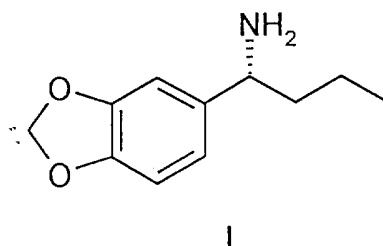


jo diastereoizomerui arba jo druskai, kuriuose R yra H, OH arba OCH₃; ir

(f) VII formulės junginio, jo diastereoizomero arba jo druskos hidrinimą, esant paladžiui ant anglies, susidarant I formulės junginiui, jo stereoizomerui arba jo druskai.

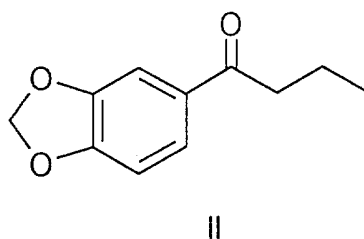
Smulkus išradimo aprašymas

[1] Taigi, pirmajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė I:

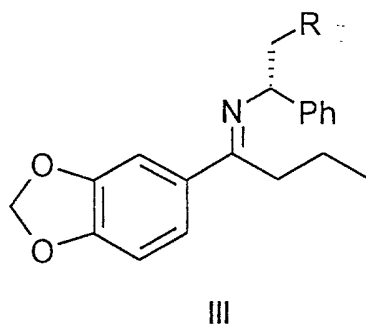


arba jo stereoizomero, arba jo druskos gavimo būdas, apimantis:

(a) junginio, kurio formulė II:

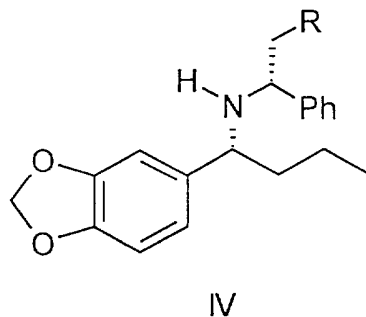


sąveiką su chiraliniu metilbenzilaminu, susidarant junginiui, kurio formulė III:



arba jo stereoizomerui, kuriuose R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH₃;

(b) junginio, kurio formulė III, jo stereoizomero arba jo druskos hidrinimą, esant Ra-Ni, susidarant junginiui, kurio formulė IV:



jo diastereomerui arba jo druskai, hidrinimą vykdant sąlygose, pasirinktose iš:

(bi) apie 0,069-68,9 kPa vandenilio slėgyje vienoje temperatūroje 0-100 °C intervale apie 2-30 val, arba 69-20685 kPa slėgyje vienoje temperatūroje 60-80 °C intervale apie 2-30 val.; arba

(bii) apie 0,069-20685 kPa vandenilio slėgyje pirmojoje temperatūroje apie 2-8 val. ir antrojoje temperatūroje apie 2-24 val.; pirmoji temperatūra yra 0-35 °C, o antroji temperatūra yra 50-100 °C; ir

(c) hidrinimą IV formulės junginio, jo stereoizomero arba jo druskos, esant paladžiui ant anglies, tirpiklį pasirenkant iš alkoholio, karboksirūgšties dikarboksirūgšties, aromatinės karboksirūgšties ir jų mišinių, susidarant I formulės junginiui, jo stereoizomerui arba jo druskai; su sąlyga, kad (c) stadijoje hidrinamas IV formulės junginys nėra hidrobromido druska.

[2] Tinkamame įgyvendinimo variante (a) stadijoje chiralinis metilbenzilaminas yra R- α -metilbenzilaminas, (b) stadijoje R yra H ir (c) stadijoje R yra H, o tirpiklis yra pasirinktas iš C₁₋₃ alkoholio, C₂₋₄ karboksirūgšties ir jų mišinių.

[3] Tinkamesniame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (b) vykdoma (bi) sąlygomis; o

hidrinimo stadija (c) vykdoma C₁₋₃ alkoholio ir C₂₋₄ rūgšties mišinyje, kuriame alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:10.

[4] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bi) vykdoma 0,069-13,8 kPa vandenilio slėgyje 20-60 °C temperatūroje 3-24 val.; o

hidrinimo stadijoje (c) alkoholis pasirenkamas iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:1.

[5] Tinkamiausiame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bi) vykdoma 0,069-6,9 kPa vandenilio slėgyje, o temperatūra pasirenkama nuo kambario temperatūros arba 50 °C iki 60 °C ir vykdoma 3-12 val.; o

hidrinimo stadija (c) vykdoma etanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

[6] Kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bi) vykdoma 0,069-6,9 kPa vandenilio slėgyje, o temperatūra pasirenkama nuo kambario temperatūros arba 50 °C iki 60 °C ir vykdoma 3-12 val.; o

hidrinimo stadija (c) vykdoma metanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

[7] Dar kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante (c) stadijoje yra nuo 1 iki 4 ekvivalentų rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

[8] Dar kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante (c) stadijoje yra apie 2 ekvivalentus rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

[9] Dar kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (b) vykdoma (bi) sąlygomis 68,9-6895 kPa vandenilio slėgyje 60-80 °C temperatūroje 3-24 val.

[10] Dar kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bi) vykdoma 344,8-3448 kPa vandenilio slėgyje.

[11] Dar kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (b) vykdoma (bii) sąlygomis; o

hidrinimo stadija (c) vykdoma C_{1-3} alkoholio ir C_{2-4} rūgšties mišinyje, kuriame alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:10.

[12] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bii) vykdoma 344,8-3448 kPa vandenilio slėgyje pirmojoje 20-30 °C temperatūroje apie 3-6 val., ir antrojoje 60-80 °C temperatūroje 6-18 val.; o

hidrinimo stadijoje (c) alkoholis yra pasirenkamas iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:1.

[13] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bii) vykdoma 344,8-3448 kPa vandenilio slėgyje pirmojoje 20-30 °C temperatūroje apie 3-6 val., ir antrojoje 60-80 °C temperatūroje 10-15 val.; o

hidrinimo stadijoje (c) alkoholis yra pasirenkamas iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:1.

[14] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bii) vykdoma 689,5-2069 kPa vandenilio slėgyje pirmojoje maždaug kambario temperatūroje apie 3, 4, 5 arba 6 val. ir antrojoje 65-75 °C temperatūroje apie 10, 11, 12, 13, 14 arba 15 val.; o

hidrinimo stadija (c) vykdoma etanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

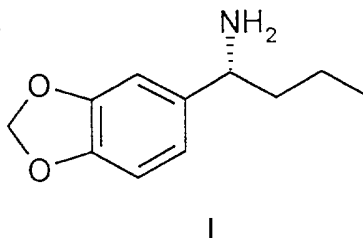
[15] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante hidrinimo stadija (bii) vykdoma 689,5-2069 kPa vandenilio slėgyje pirmojoje maždaug kambario temperatūroje apie 3, 4, 5 arba 6 val. ir antrojoje 65-75 °C temperatūroje apie 10, 11, 12, 13, 14 arba 15 val.; o

hidrinimo stadija (c) vykdoma metanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

[16] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante (c) stadijoje yra nuo 1 iki 4 ekvivalentų rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

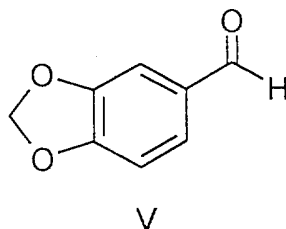
[17] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante (c) stadijoje yra apie 2 ekvivalentus rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

[18] Antrajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė I:

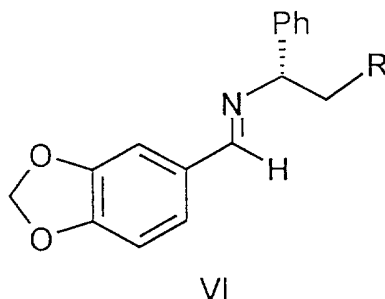


arba jo stereoizomero, arba jo druskos gavimo būdas, apimantis:

(d) junginio, kurio formulė V:

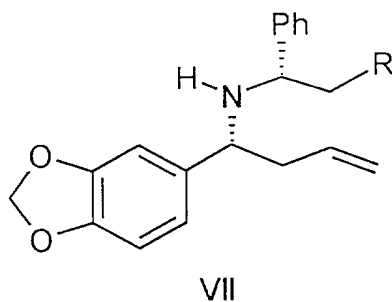


sąveiką su chiraliniu metilbenzilaminu, susidarant junginiui, kurio formulė VI:



jo stereoizomerui arba jo druskai, kuriuose R yra H, OH arba OCH₃;

(e) VI formulės junginio, jo stereoizomero arba jo druskos sąveiką su alilmagnio bromidu, susidarant junginiui, kurio formulė VII:



jo diastereoizomerui arba jo druskai, kuriuose R yra H, OH arba OCH₃, o gautas diastereoimerinis perteklius yra bent 75 %; ir

(f) VII formulės junginio, jo diastereoimero arba jo druskos hidrinimą, esant paladžiui ant anglies, C₁₋₃ alkoholyje ir C₂₋₄ karboksirūgštyje, susidarant I formulės junginiui, jo stereoizomerui arba jo druskai;

su sąlyga, kad (e) stadijoje nenaudojamas cerio reagentas.

[19] Kitame tinkamame įgyvendinimo variante chiralinis metilbenzilaminas (d) stadijoje yra S-fenilglicinolis, o R yra OH (e) ir (f) stadijose.

[20] Kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante (e) stadijoje gautas diastereoimerinis perteklius yra mažiausiai 85 %; o

(f) stadijoje alkoholis yra pasirinktas iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 10:1 iki 1:10.

[21] Kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante (e) stadijoje gautas diastereoimerinis perteklius yra mažiausiai 90 %; o

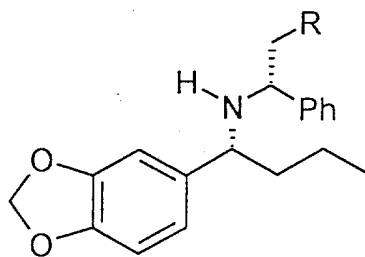
(f) stadijoje alkoholis yra etanolis, ir alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 10:1 iki 1:1.

[22] Kitame tinkamiausiame įgyvendinimo variante (e) stadijoje gautas diastereoimerinis perteklius yra mažiausiai 90 %; o

(f) stadijoje alkoholis yra metanolis, ir alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 10:1 iki 1:1.

[23] Kitame tinkamame įgyvendinimo variante tirpiklio (e) stadijoje yra naudojamas tetrahidrofuranas.

[24] Trečiajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kurių formulė IV:



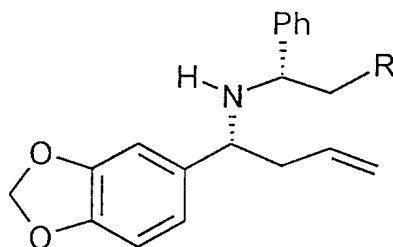
IV

kurioje R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH₃, arba jų stereoizomerai, arba jų druskos.

[25] Kitame tinkamame įgyvendinimo variante R yra H.

[26] Kitame tinkamesniame įgyvendinimo variante IV formulės junginys yra migdolų rūgšties druskos formoje.

[27] Ketvirtajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kurių formulė VII:



VII

kurioje R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH₃, arba jų stereoizomerai, arba jų druskos.

[28] Kitame tinkamame įgyvendinimo variante R yra OH.

[29] Kitame tinkamesniame įgyvendinimo variante VII formulės junginys yra vyno rūgšties druskos formoje.

Šio išradimo sintezės metodų reakcijos vykdomos tinkamuose tirpikliuose (jeigu nenurodyta kitaip), kuriuos gali lengvai pasirinkti organinės

sintezės specialistas; tokiais tinkamais tirpikliais paprastai yra tirpikliai, kurie nereaguoja su pradinėmis medžiagoms (reagentais), tarpinėmis medžiagomis arba produktais temperatūrose, kuriose vykdomos šios reakcijos, t.y. temperatūrose, kurių intervalas yra nuo tirpiklio užšalimo temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. Duota reakcija gali būti vykdoma viename tirpiklyje arba mišinyje iš daugiau nei vieno tirpiklio. Priklausomai nuo konkrečios reakcijos stadijos, tinkami tirpikliai gali būti pasirenkami konkrečiai reakcijos stadijai.

Tinkamais eterio tipo tirpikliais yra: dimetoksimetanas, tetrahidrofuranas, 1,3-dioksanas, 1,4-dioksanas, furanas, dietilo eteris, etilenglioklio dimetilo eteris, etilenglioklio dietilo eteris, dietilenglioklio dimetilo eteris, dietilenglioklio dietilo eteris, trietilenglioklio dimetilo eteris arba t-butilmetilo eteris.

Terminai "stabilus junginys" ir "stabili struktūra" reiškia junginį, kuris yra pakankamai stabilus, kad išlaikytų išskyrimą iš reakcijos mišinio iki pakankamo grynumo laipsnio ir pavertimą į efektyvų terapinį agentą.

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Šis išradimas apima visas chiralines, diastereomerines ir racemines formas. Čia aprašytuose junginiuose taip pat gali būti olefininių, C=N dvigubų jungčių ir pan. geometrinių izomerai; šis išradimas apima visus tokius stabilus izomeras. Suprantama, kad kai kurie šio išradimo junginiai turi asimetriškai pakeistą anglies atomą ir gali būti išskiriami optiškai aktyvių arba raceminių formų pavidalu. Taip pat reikia suprasti, kad aprašytų šio išradimo junginių cis ir trans geometrinių izomerai gali būti išskirti kaip izomerų mišinys, arba kaip atskiros izomerinės formos. Jeigu nėra nurodyta specifinė stereochemija arba izomero forma, turimos omenyje visos duotos struktūros chiralinės, diastereomerinės, raceminės formos ir visos geometrinių izomerinės formos.

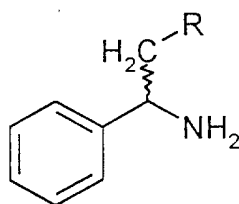
Čia naudojamas terminas "druska" reiškia junginius, kurie buvo gauti paveikus organinę, chiralinę, achiralinę arba neorganinę rūgštimi. Chiralinės ir achiralinės organinės rūgštys yra žinomos šios srities specialistams; jų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) migdolų rūgštis, vyno rūgštis, oksalo rūgštis ir p-toluensulfonrūgštis. Neorganinės rūgštys taip pat yra gerai

žinomos šios srities specialistams; jų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) vandenilio chlorido rūgštis, fosfato rūgštis ir sulfato rūgštis.

Čia naudojamas terminas "alkoholis", kaip tinkamiausią alkoholį reiškia C_{1-3} alkoholį, kuris yra metanolis, etanolis, n-propanolis ir i-propanolis, geriausia metanolis arba etanolis. "Karboksirūgštis" arba "dikarboksirūgštis" reiškia C_{2-4} karboksi- arba dikarboksirūgštis; jų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) acto rūgštis, propiono rūgštis, sviesto rūgštis, oksalo rūgštis, malono rūgštis ir gintaro rūgštis, geriausia acto rūgštis. "Aromatinė karboksirūgštis" reiškia karboksirūgštį prijungtą prie fenilo žiedo, pavyzdžiui, benzenkarboksirūgštį.

Čia naudojamas terminas "alkoholio ir rūgšties santykis" reiškia santykį pagal tūrį.

Čia naudojamas terminas "chiralinis metilbenzilaminas" reiškia šios struktūros:



kurioje R yra H, OH arba OCH_3 ,

R arba S stereoizomerą. Jo pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) R- α -metilbenzilaminas, S- α -metilbenzilaminas, S-fenilglicinolis ir R-fenilglicinolis, geriausia R- α -metilbenzilaminas arba S-fenilglicinolis.

Čia naudojamas terminas "cerio reagentas" apima specialistams žinomus cerio junginius, kurie yra tinkami Liuiso rūgščių kompleksadariai Grinjaro prijungimo reakcijose. "Tinkami" reiškia tai, kad jie padidina Grinjaro prijungimo selektyvumą, lyginant su reakcijomis, kai nenaudojamas cerio reagentas. Tokie cerio reagentai, tarp kitų, apima cerio chloridą, o taip pat ir cerio organinius reagentus.

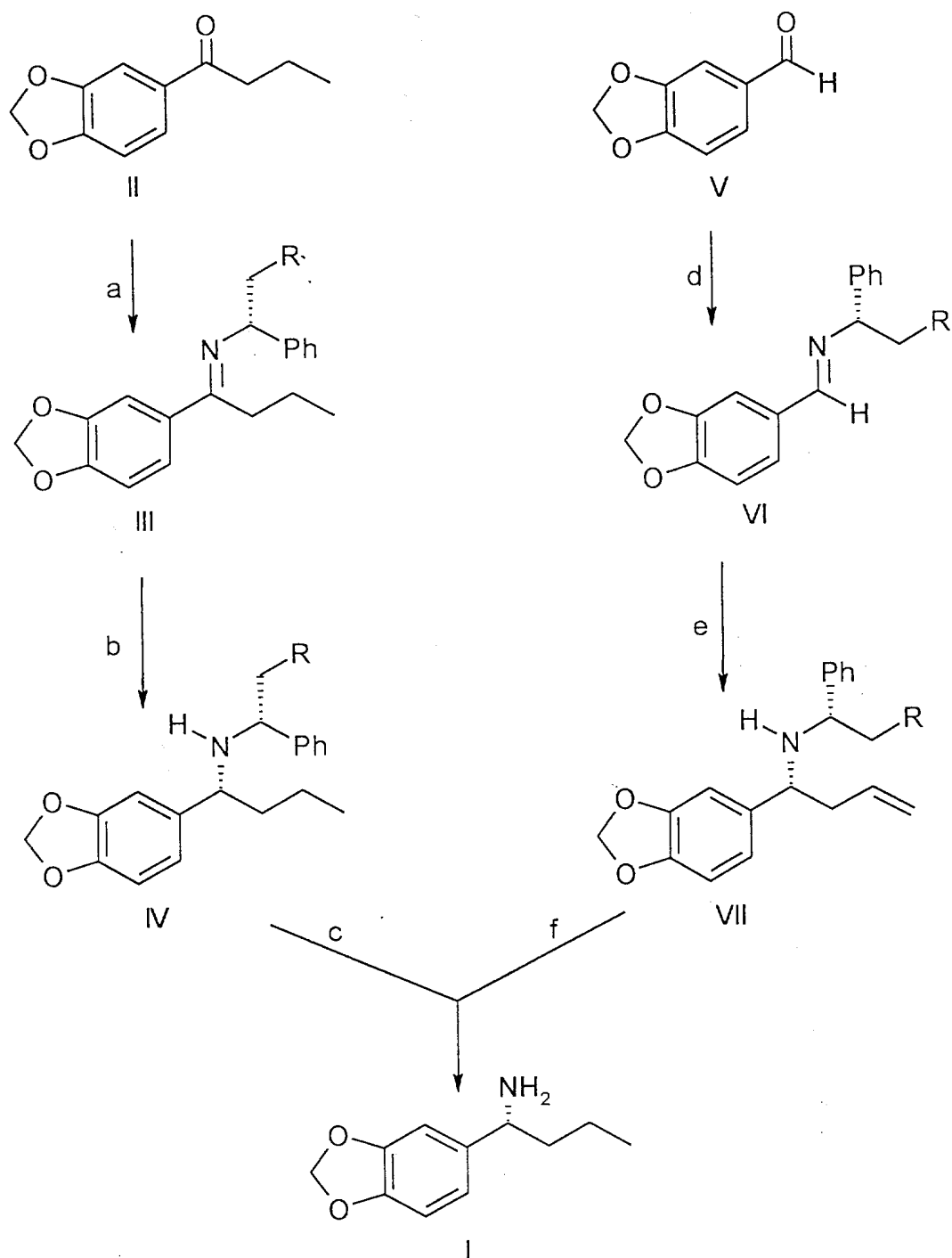
Laikoma, kad šis išradimas skirtas mažiausiai daugiagraminiam gamybos mastui, kilograminiam mastui, daugiakilograminiam mastui ir pramoniniam mastui. Čia naudojamas terminas "daugiagraminis mastas" reiškia, kad pageidautinas mastas, kai bent vienos pradinės medžiagos yra

10 gramų arba daugiau, geriau 50 gramų arba daugiau, dar geriau bent 100 g arba daugiau. Čia naudojamas terminas "daugiakilograminis mastas" reiškia mastą, kai naudojama bent vienos pradinės medžiagos daugiau nei 1 kilogramas. Čia naudojamas terminas "pramoninis mastas" reiškia mastą, kuris yra kitoks nei laboratorinis, ir kuris suteikia galimybę gauti pakankamai produkto arba klinikiams bandymams arba išplatinti vartotojams.

Čia naudojamas terminas "didelė išeiga" reiškia 45 %, geriau 50 %, dar geriau 55 % ir geriausia 60 % bendrą produkto išeigą nuo teorinio kiekio, skaičiuojant pagal pradinę medžiagą.

Sintezė

Kaip pavyzdys, kuris neriboja išradimo apimties, išradimo geresniam supratimui žemiau pateikiama 1 schema. Ši schema detalizuoja I formulės junginio, jo stereoizomero arba jo farmaciškai tinkamų druskų bendrą sintezės būdą iš II ir V formulių junginių.



I junginio atveju jo hidrochloridas yra Ia. IV junginio atveju SR diastereomeras yra IVa, migdolų rūgšties druska yra IVb, o hidrochloridas yra IVc. VII junginio atveju vyno rūgšties druska yra VIIa, o SS diastereomeras yra VIIb.

Aukščiau duota schema ($\text{R} = \text{H}$, OH arba OCH_3) ir toliau einantis aprašymas susiję tik su R- α -propilpiperonilaminu. Tačiau, ką nesunkiai supras specialistai, šis išradimas taip pat gali būti taikomas arba R, arba S

enantiomerams, priklausomai nuo to, kuris chiralinio amino enantiomeras yra panaudotas arba a, arba d stadijoje. Taigi, neturima galvoje, kad aukščiau duota schema ir toliau einantis aprašymas yra apriboti R- α -propilpiperonilaminu; priešingai, jie aprašo ir R-, ir S- α -propilpiperonilamino sintezę.

Pirmajame šio išradimo įgyvendinimo variante svarstomas I formulės junginio gavimo būdas per aukščiau parodytas a, b ir c stadijas.

Junginys II gali būti pagamintas žinomais būdais iš žinomų pradinių medžiagų. Pavyzdžiui, 1,3-benzodioksolas, kurį galima gauti iš Aldrich Chemical Company, gali būti nesunkiai paverčiamas I II, veikiant sviesto rūgšties anhidridu dichloretane, dalyvaujant dujiniam BF_3 .

a stadija:

Iminą III galima pagaminti iš ketono II, veikiant II chiraliniu metilbenzilaminu, pridėjus trietilamino, titano tetrachlorido ir tolueno, ir virinant su grįžtamu šaldytuvu. Kaip chralinį aminą geriausia naudoti R- α -metilbenzilaminą. Specialistams turėtų būti suprantama, kad norint gauti III, kai R yra OH arba OCH_3 , reikia naudoti atitinkamai pakeistą R- α -metilbenzilaminą. Pageidautina naudoti bent jau stechiometrinį chiralinio amino kiekį, skaičiuojant pagal ketono II kiekį. Norint padidinti išėigas arba sutrumpinti reakcijų laikus, galima naudoti chiralinio amino perteklių. Gaminant iminą III iš ketono II, gali būti naudojamos kitos specialistams žinomos vandens pašalinimo sąlygos. Laukiama, kad bus gautas E ir Z izomerų mišinys, tačiau vyrauti turėtų E izomeras.

b stadija:

Selektyvus III hidrinimas iki IV gaunamas naudojant Ra-Ni katalizatorių. Pageidautina naudoti nuo 1 iki 15 masės % katalizatoriaus, skaičiuojant pagal esančio III kiekį, geriau nuo 5 iki 10 %, dar geriau apie 10 %. Šioje stadijoje gali būti naudojami įvairūs tirpikliai, įskaitant (bet neapsiribojant) tetrahidrofuraną, metanolį, etanolį ir tolueną. Geriausia tirpikliu naudoti metanolį arba etanolį. Gali būti naudojami tirpiklių mišiniai. Pavyzdžiui, galima

naudoti tolueną ir etanolį santykiu 1:9. Gali būti naudojami mažesni arba didesni tolueno kiekiai, pvz. nuo 10:1 iki 1:10, bet paprastai reakcija lėtėja, didėjant tolueno kiekiui.

b stadija gali būti vykdoma vienoje temperatūroje arba dviejose temperatūrose, ir ši temperatūra gali būti nuo -78 iki 150 °C, geriausia nuo 0 iki 100 °C. Jeigu naudojama viena temperatūra, pageidautina, kad ji būtų 0-70 °C intervale, geriau nuo 20 iki 60 °C, o dar geriau kambario temperatūra arba 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 arba 60 °C. Jeigu naudojama viena temperatūra, pageidautina, kad vandenilio slėgis būtų 0,069-68,9 kPa, geriau 0,069-13,8 kPa, o dar geriau 0,069-6,9 kPa. Jeigu naudojama viena temperatūra, pageidautini reakcijos laikai yra 2-30 val., geriau 3-24 val., o dar geriau 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 arba 12 val.

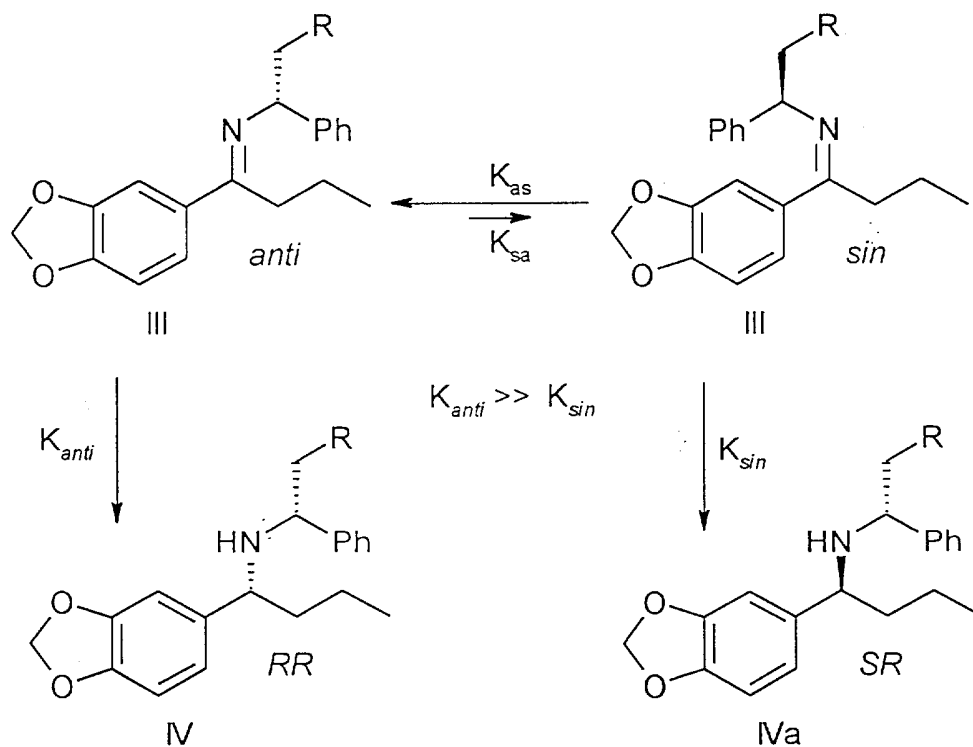
Žemo vandenilio slėgio ($\leq 68,9$ kPa) naudojimo tikslas, redukciją vykdant vienoje temperatūroje, yra todėl, nes išradėjai nustatė, kad slėgio padidėjimas sukelia stereoselektyvumo sumažėjimą. Kaip bus aprašyta toliau duodamame 1 pavyzdyje, 86 % diastereoselektyvumas pasiekiamas hidrinant $<6,89$ kPa vandenilio slėgyje kambario temperatūroje. Priešingai, jeigu naudojamos tos pačios sąlygos, bet vandenilio slėgis padidinamas iki 344,8 kPa, diastereoselektyvumas nukrenta iki 75 %.

b stadiją taip pat galima vykdyti vienoje temperatūroje, esant aukštesniam vandenilio slėgiui, jeigu temperatūra yra nuo 60 iki 100 °C, geriau nuo 60 iki 80 °C, dar geriau 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 arba 80 °C. Šiose temperatūrose gali būti naudojami vandenilio slėgiai nuo 68,9-20685 kPa, geriau 68,9-6895 kPa, o dar geriau 344,8-3448 kPa. Kai naudojam viena temperatūra, tinkamiausi reakcijos laikai yra nuo 2 iki 30 val., geriau 3-24 val., o dar geriau 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 arba 12 val. Kaip aukščiau minėta, aukšti vandenilio slėgiai turi privalumų, nes galima sumažinti katalizatoriaus įkrovą, lyginant su reakcijomis žemame slėgyje.

Kai naudojamos dvi temperatūros, reakcija vykdoma dviem stadijomis. Pageidautina vykdyti pirmąją stadiją 0-35 °C temperatūroje, geriau 20-30 °C temperatūroje, o dar geriau kambario temperatūroje. Pageidautina pirmąją stadiją vykdyti 2-8 val., geriau 3-6 val., o dar geriau 3, 4, 5 arba 6 val.

Pageidautina antrąją stadiją vykdyti nuo 40 iki 100 °C temperatūroje, geriau 60-80 °C temperatūroje, dar geriau 65-75 °C temperatūroje, o dar geriau 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 arba 75 °C temperatūroje. Pageidautina antrąją stadiją vykdyti 2-24 val., geriau 6-18 val., dar geriau 10-15 val., o dar geriau 10, 11, 12, 13, 14 arba 15 val. Pageidautinas vandenilio slėgis yra 0,069-20685 kPa intervale, geriau 344,8-3448 kPa, o dar geriau 689,5-2069 kPa. Specialistai turėtų pripažinti, kad pramonėje pageidautina naudoti aukštesnius nei 68,9 kPa vandenilio slėgius. Šiuo atveju galima naudoti mažesnes katalizatoriaus įkrovas ir paprastesnius, arba bent jau lengviau prieinamus aparatus, o tai sutaupo pinigus. Įvykdžius pirmąją stadiją, reakcijos mišinį pageidautina sušildyti iki kitos stadijos temperatūros. Pašildyti galima specialistams žinomais būdais.

Išradėjai nustatė, kad didelis diastereoselektyvumas, gaunamas šioje dvitemperatūroje hidrinimo stadijoje, gali būti priskiriamas faktui, kad Renėjaus Ni / H₂ daug greičiau redukuoja III *anti*-iminą nei *sin*-iminą. Kadangi K_{as} ir K_{sa} labai priklauso nuo temperatūros, paprastos temperatūros pakėlimas sukelia *sin*-imino izomerizaciją į *anti*-iminą, kuris tada greitai redukuojamas. Toliau duodama schema iliustruoja šį faktą.



Iš pradžių vykdant hidrinimo reakciją beveik kambario temperatūroje, suredukuojama didžioji dalis esančio *anti*-imino. Tada temperatūra pakeliama, ir tai skatina abiejų izomerų interkonversiją. Kai susidaro *anti*-iminas, jis greitai suredukuojamas. Tokiu būdu gaunamas didelis diastereoselektyvumas.

Pageidautina, kad c stadijoje gaunamas diasteromerinis perteklius de (RR vs SR atitinkamai IV ir IVa junginiams) būtų bent 80 % (maksimumas yra 100 %), geriau bent 85 %, o dar geriau bent 90 %. Reakcijos laikai priklausys nuo daugelio kintamųjų, įskaitant vandenilio slėgį, tirpiklį ir temperatūrą. Reakciją galima kontroliuoti standartiniu HPLC metodu, nustatant kada iminas pilnai suhidrinamas.

Pagaminus IV, jo diastereomerinį grynumą galima padidinti sudarant druską su organine rūgštimi. Pavyzdžiui, negrynintas arba nešvarus IV gali būti diastereomeriškai gryninamas ištirpinant acetonitrile, pridėdant S-migdolų rūgšties ir surenkant iškritusią migdolų rūgšties druską. Gali būti panaudotos ir kitos specialistams žinomos rūgštys, įskaitant chiralines ir achiralines rūgštis (pvz., oksalo rūgštis), o taip pat ir neorganinės rūgštys, jei tik susidariusios druskos duoda kristalus.

c stadija:

c stadijoje gali būti naudojama IV junginio arba laisva bazė, arba jo druska (IVc). Pastebėta, kad kai kurios druskos apriboja šios stadijos efektyvumą ir jų reikia vengti. Pavyzdžiui, IV junginio HBr druską sunku debenzilinti, ir geriausia jos vengti. Kadangi c stadija apima papildomą hidrinimo stadiją, naudojant skirtingą katalizatorių, bet panašius tirpiklius, pageidautina vengti druskos susidarymo, ir c stadiją vykdyti tiesiogiai. Toks būdas leidžia sumažinti tirpiklio naudojimą ir išvengti produkto nuostolių, atsirandančių dėl perkristalinimo. Pageidautina katalizatorių atskirti tarp stadijų, kad vėl jį būtų galima panaudoti.

Geriausia IV junginį paversti I junginiu, hidrinant IV junginį kambario temperatūroje, katalizatoriumi naudojant Pd/C, geriausia 10 % Pd/C. Pageidautina naudoti nuo 5 iki 25 masės %, geriau nuo 10 iki 20 %, o dar

geriau apie 15 masės % katalizatoriaus, skaičiuojant pagal esančio IV junginio kiekį. Pageidautinas vandenilio slėgis yra 0,069-6895 kPa, geriau 689-1379 kPa intervale. Tirpiklius pageidautina naudoti alkoholio, pasirinkto iš metanolio, etanolio ir izopropilo alkoholio, ir karboksirūgšties, pasirinktos iš acto rūgšties ir propiono rūgšties, kombinaciją; geriausia naudoti etanolį ir acto rūgštį arba metanolį ir acto rūgštį. Alkoholiai ir rūgštys gali būti naudojamos ir atskirai. Pageidautina, kad alkoholio ir rūgšties santykis būtų nuo 30:1 iki 1:10, geriau nuo 30:1 iki 1:1, o dar geriau nuo 20:1 iki 8:1. Taip pat pageidautina, kad būtų nuo 1 iki 4 ekvivalentų rūgšties, skaičiuojant pagal IV junginio kiekį, dar geriau 2 ekvivalentai rūgšties. Kaip ir b stadijoje, reakcijos laikas turi priklausyti nuo to, kokie buvo pasirinkti ankščiau minėti kintamieji. Fenetano atskėlimą galima kontroliuoti standartiniu HPLC metodu. Geriausia c stadiją vykdyti nuo 2 iki 48 val., dar geriau nuo 4 iki 9 val. Pageidautina, kad šioje stadijoje gaunamo I junginio enantiomerinis perteklius (ee) būtų bent 70 %, dar geriau bent 85 %.

Gaminant I, naudinga pagaminti jo HCl druską (Ia), norint padidinti jo ee. Junginys I, gautas po hidrinimo su paladžiu ant anglies, gali būti ištirpinamas toluene, izopropilo alkoholyje arba jų mišinyje, ir jo HCl druska nusodinama pridedant arba vandeninio HCl, arba HCl izopropilo alkoholyje. Junginio Ia enantiomerinį perteklių (ee) galima dar labiau padidinti, pagaminant jo suspensiją izopropilo alkoholyje ir n-heptane. Geriausia j I tirpalą toluene pridėti 5-6 N HCl izopropilo alkoholyje.

Antrajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė I, gavimo būdas per aukščiau parodytas d, e ir f stadijas.

d stadija:

Junginys V (piperonalis) yra žinomas, ir jį galima gauti iš Aldrich Chemical Company. Iminą VI galima pagaminti veikiant V atitinkamu chiraliniu aminu sąlygose, kuriose pašalinamas vanduo. Geriausia reakciją vykdyti su S-fenilglicinoliu (kuriame R = OH), esant p-toluensulfonrūgšties ir tolueno, mišinį virinant su grįžtamu šaldytuvu su Dino-Starko gaudykle.

Pageidautina naudoti bent jau stechiometrinį chiralinio amino kiekį, skaičiuojant pagal aldehydą. Norint padidinti išeigas arba sutrumpinti reakcijų laikus, galima naudoti chiralinio amino perteklių. Specialistams bus suprantama, kad norint gauti VI, kuriame R yra H arba OCH_3 , reikės naudoti atitinkamą metilbenzilaminą. Gali būti naudojamos kitos specialistams žinomos vandens pašalinimo sąlygos. Kaip ir III junginio atveju, vyrauti turėtų V junginio E izomeras, nors laukiama, kad bus gautas abiejų izomerų mišinys.

e stadija:

Naudojant alilmagnio chloridą, kuris gali būti gaunamas iš Aldrich Chemical Company arba jį galima pasigaminti specialistams žinomais būdais, VI galima paversti į VII. Ši reakcija vyksta labai diastereoselektyviai ir duoda didelę išeigą (apie 72-82 %). Pageidautina, kad šioje reakcijoje gaunamas de būtų bent 75 %, geriau bent 85 %, o dar geriau bent 90 %. Reikalingas bent stechiometrinis Grinjaro reagento kiekis, skaičiuojant pagal iminą. Reakcijos palengvinimui pageidautina naudoti Grinjaro reagento perteklių. Pavyzdžiui, galima naudoti 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 kartų arba didesnę Grinjaro reagento perteklių, geriausiai 2,5 kartų. Gali būti naudojami standartiniai specialistams žinomi Grinjaro tirpikliai, pavyzdžiui, ankščiau minėti eteriai, geriausia THF. Pageidautina Grinjaro prijungimo temperatūra yra tarp 20 ir 30 °C, dar geriau temperatūra, artima kambario temperatūrai. Dėl Grinjaro prijungimo prigimties, norint palaikyti tinkamiausią temperatūrą, gali tekti lėtai pilti Grinjaro reagentą, šaldyti reakcijos mišinį, arba ir šaldyti, ir lėtai pilti. Pageidautini reakcijos laikai yra nuo 1 iki 5 val., geriau 2-3 val.

Pageidautina, kad e stadijoje nebūtų naudojami Liuso rūgščių kompleksadariai, tokie kaip cerio reagentai (pvz. cerio chloridas). Aptariamose sąlygos užtikrina diastereoselektyvų alilo grupės įvedimą, nereikalaujantį Liuso rūgšties kompleksadarių, tokių kaip ZnCl_2 , TiCl_4 , $\text{BF}_3\text{-O}(\text{Et})_2$, CuI , $\text{CuBr}_2\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ ir cerio reagentai (pvz. CeCl_3), selektyvumo padidinimui. Grinjaro prijungimo reakcijose paprastai naudojami cerio reagentai, kaip kompleksadariai selektyvumo padidinimui. Deja, pramonėje cerio reagentų

paprastai vengiama, nes jie yra nepatogūs naudoti. Todėl ši prijungimo stadija, kurioje išvengiama cerio reagentų naudojimo, yra daug patogesnė nei aprašytos literatūroje ir nurodytos šio išradimo prielaidų skyriuje stadijos, reikalaujančios cerio arba kitų Liuiso rūgščių kompleksadarių Grinjaro selektyvumui padidinti.

Gaminant VII, jo dė gali būti padidinta veikiant jį organine rūgštimi ir gaunant druską, kuri iškrenta į nuosėdas ir gali būti lengvai išskiriama. Pavyzdžiui, VII gali būti ištirpinamas acetonitrile, izopropilo alkoholyje arba etilacetate, geriausia acetonitrile, ir pridedama vyno, oksalo arba obuolių rūgšties, geriausia vyno rūgšties. Geriausia pagaminti VII junginio vyno rūgšties druską acetonitrile, nes ji lengvai iškrenta iš acetonitrilo. VII junginio dė taip pat galima padidinti kristalinant laisvą bazę geriausia iš etilacetato ir n-heptano.

Šiai reakcijai netinka nei propilmagnio chloridas, nei propillitis. Propilmagnio chloridas duoda mažas išeigas (apytikriai 50 %). Propillitis duoda tik apie 60 % dė. Taigi, nei vienas iš šių reagentų neduoda ir norimų išeigų, ir diasteroselektyvumų.

f stadija:

Hidrinant VII esant paladžiui ant anglies, geriausia 10 % Pd/C, atskeliamas 2-fenetanolis ($R = OH$) ir gaunamas I. Pageidautina naudoti nuo 5 iki 25 masės % katalizatoriaus, skaičiuojant pagal esantį VI kiekį, geriau nuo 10 iki 20 masės %, o dar geriau apie 15 masės %. Pageidautina, kad būtų naudojamas nuo 0,69 iki 68,9 kPa, geriau nuo 0,69 iki 34,5 kPa, o dar geriau 13,8, 20,7 arba 27,6 kPa vandenilio slėgis. Tinkamiausia temperatūra yra kambario temperatūra. Reakcijos eigą galima kontroliuoti HPLC metodu. Tinkamiausi hidrinimo laikai yra nuo 24 iki 48 val. Tirpikliu pageidautina naudoti alkoholio, pasirinkto iš metanolio, etanolio ir izopropilo alkoholio, ir karboksirūgšties, pasirinktos iš acto rūgšties ir propiono rūgšties, mišinį, geriausia etanolio ir acto rūgšties arba metanolio ir acto rūgšties mišinį. Pageidautina, kad alkoholio ir rūgšties santykis būtų nuo 10:1 iki 1:10, geriau nuo 10:1 iki 1:1, o dar geriau nuo 8:1 iki 3:1. Šoninės propenilo grupės

dviguba jungtis redukuojasi labai greitai, susidarant "redukuotam" VII, kuris tada debenzilinas. Norint užtikrinti pilną VII vartimą į I, galima pridėti papildomą katalizatorių.

Gaminant I, gali būti naudinga pagaminti jo HCl druską. Junginys I, gautas po hidrinimo su paladžiu ant anglies, gali būti ištirpinamas toluene, izopropilo alkoholyje arba jų mišinyje, ir jo HCl druska nusodinama pridedant arba vandeninio HCl, arba HCl izopropilo alkoholyje. Junginio I ee galima padidinti perkristalinant iš izopropilo alkoholio ir n-heptano. Geriausia į I tirpalą toluene pridėti 6 N HCl izopropilo alkoholyje. Po to išskiriama susidariusi kieta medžiaga.

Kitos šio išradimo ypatybės paaiškės iš toliau duodamo aprašymo pavyzdinių įgyvendinimo variantų, kurie skirti išradimo iliustracijai, bet jo neapriboja.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

a stadija:

(R)-N-[1-(1,3-Benzodioskso-5-il)butiliden]- α -metilbenzenmetanamino (III)

(R = H) gavimas

Į 22 l talpos kolbą su viršuje įtaisytu maišikliu, vandens šaldytuvu, vamzdeliu leisti azotui, 2 l talpos lašinamuoju piltuvu ir temperatūros matuokliu supilama iš eilės II (R = H) (1 kg, 5,2 M), toluenas (10 l), R-(+)- α -metilbenzilaminas (816 ml, 6,35 M) ir trietilaminas (1836 ml, 13,2 M) ir atšaldoma iki 5 °C. Per 2 l talpos lašinamąjį piltuvą, intensyviai maišant, lėtai supilamas titano(IV) chlorido tirpalas (320 ml 1 litre tolueno), palaikant temperatūrą žemiau 15 °C. Šis supylimas trunka 1-2 val. Supylus tirpalą, reakcijos masė pamaišoma kambario temperatūroje 1 val., po to silpnai virinama su grįžtamu šaldytuvu (111 °C), intensyviai maišant, 4 val. Reakcijos masė atšaldoma iki kambario temperatūros, nufiltruojama per celitą, kad būtų

atskirtos kietos medžiagos (TiO_2 ir Et_3NHCl), ir nuosėdos perplaunamos toluenu (4 l). Tolueno tirpalas plaunamas šaltu 10 % NaOH (1 x 2,5 l) ir sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (2 x 2 l). Šis tirpalas džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus vakuume gaunama alyva (1524 g, 96,2 masės %, 95 % išeiga).

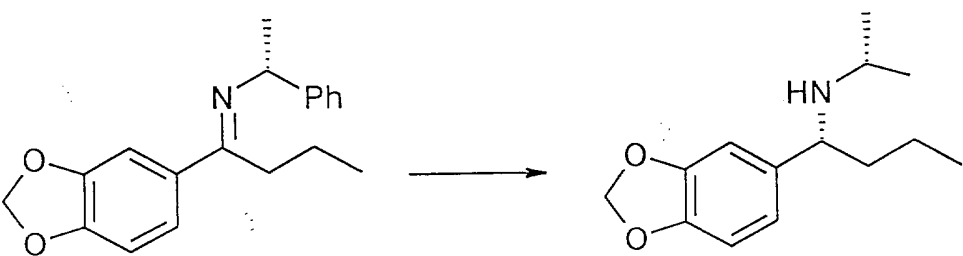
b stadija

[R-(R*,R*)-N-(1'-Feniletil)- α -propil-1,3-benzodioksol-5-metanamino (S)- α -hidroksibenzenacetato (IVb) (R = H) gavimas

III (R = H) (1459 g) ir Ra-Ni (drėgnas, 500 g) suspensija 10 l etanolio hidrinama, leidžiant per ją vandenilį kambario temperatūroje 5-16 val., o po to 50-60 °C temperatūroje dar 5 val. Katalizatorius nufiltruojamas ir perplaunamas etanolio (1,5 l). Sukonzentravus filtratą rotoriniu garintuvu, gaunamas alyvos pavidalo IV (1280 g), kuris kristalinamas su S-migdolų rūgštimi (836 g, 5,5 M) 6 l acetonitrilo. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama 2 l šalto acetonitrilo ir 2 l šalto heptano, ir gaunamas IVb (1784 g, 99,4 masės %, 80 % išeiga).

Buvo palygintas b stadijos stereoselektyvumas su metodikomis, kuriose naudojami skirtingi katalizatoriai, temperatūros ir vandenilio slėgiai. Tirpikliu buvo naudojamas etanolis visais atvejais, išskyrus D, kuriame naudotas THF. Rezultatai parodyti 1 lentelėje.

1 lentelė: Imino redukcijos stereoselektyvumas



	Katalizatoriai	Temp. (°C)	H ₂ (kPa)	de	Pastaba
1	Ra-Ni	25	<6,89	86	
2	Ra-Ni	55	<6,89	89	
3	Ra-Ni	0-25	<6,89	88	
4	Ra-Ni	25 ir 65	<6,89	94	5 val. 25 °C ir 5 val. 65 °C

5	Ra-Ni	23 ir 70	1034	91	temperatūroje 6 val. 23 °C ir 14 val. 70 °C temperatūroje
A	Ra-Ni	25	344,8	75	
B	NaBH ₄	-40-25	-	50	
C	Pd/C	25	<6,89	67	
D	Pd/C	25	<6,89	67	

Galima pastebėti, kad hidrinant aukštame slėgyje be aukštos temperatūros (palyginamasis A pavyzdys) sukelia daugiau nei dvigubą diastereoselektyvumo praradimą, lyginant su šiuo išradimu. Be to, pakeitus Ra-Ni arba Pd/C (palyginamieji C ir D pavyzdžiai), arba NaBH₄ (palyginamasis B pavyzdys) taip pat gaunamas diastereoselektyvumo praradimas.

Galima vykdyti b stadiją, neišskiriant IV. Neišskiriant IV, sumažėja produkto nuostoliai dėl perkristalinimo ir taip pat nereikia papildomo tirpiklio.

Alternatyvi b stadija:

[R-(R*,R*)-N-(1'-Feniletil)- α -propil-1,3-benzodioksol-5-metanamino (IV)

(R = H) gavimas

III (15 g) ir Ra-Ni (drėgnas, 2,2 g) suspensija 140 ml etanolio hidrinama, esant 1034 kPa vandenilio slėgiui, kambario temperatūroje 6 val., o po to 70 °C temperatūroje dar 14 val. Nufiltravus katalizatorių ir perplovus jį etanolio (20 ml), gaunamas IV (12,8 g, 85 %) tirpalas maždaug 150 ml etanolio.

c stadija:

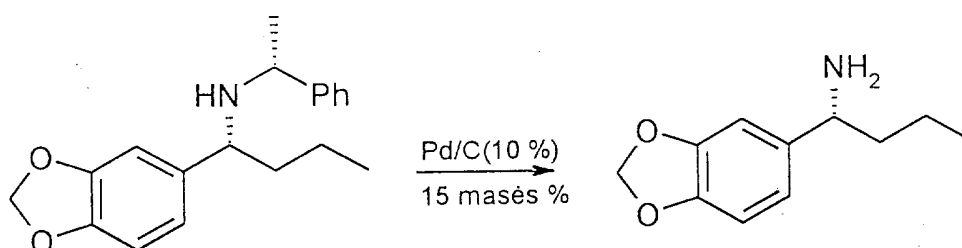
(R)- α -Propil-1,3-benzodioksol-5-metanamino hidrochlorido (Ia) gavimas

I 22 l talpos kolbą su viršuje įtaisytu maišikliu, dispersiniu vamzdeliu ir termopora sudedama iš eilės IV (R = H) (1776 g), acto rūgštis (7 l), Pd/C(10%) (50 % vandens) (450 g) ir etanolis (7 l). Maišant, per šį mišinį 24-26 val. burbuliuokais leidžiamas vandenilis, po to katalizatorius nufiltruojamas.

Filtratas sukonzentruojamas vakuume iki mažo tūrio ir ištirpinamas toluene (10 l). Šis tirpalas toluene plaunamas 10 % NaOH (1 x 10 l ir 1 x 5 l) ir vandeniu (3 x 3 l). Po to pridedama vandeninio konc. HCl (36-38 %, 450 ml), ir gaunama suspensija. Nufiltravus kietą medžiagą ir perplovus ją šaltu toluenu (2 l), gaunamas Ia (R = H) (873 g, 99,4 ee%, 100 masės %, 96 % išeiga).

Buvo išbandytos įvairios c stadijos sąlygos. Jų rezultatai parodyti 2 lentelėje.

2 lentelė: Stereoselektyvus debenzilinimas



	Sąlygos	Virsmo %	Pastaba
1	Laisva bazė, EtOH/AcOH (8:1), 20 val.	100	
2	Laisva bazė, EtOH/AcOH (3:1), 20 val.	100	
3	Laisva bazė, EtOH, 20 val.	87	
4	Laisva bazė, AcOH, 20 val.	82	
5	Laisva bazė, AcOH/EtOH (1:1), 20 val.	93	
6	Laisva bazė, propiono rūgštis/EtOH (1:1)	100	
7	Migdolų rūgšties druska, AcOH/EtOH (1:1), 21 val.	97,5	
8	Laisva bazė, AcOH (2 ekv.)/EtOH (1:1), 7 val.	100	
A	Pd/C (10 %), HCO ₂ NH ₄ /MeOH, virinimas su grįžtamu šaldytuvu	100	dalinė racemizacija
B	HBr druska, AcOH/EtOH (1:1), 20 val.	<5	

Palyginamieji A ir B pavyzdžiai buvo atlikti naudojant Bringmann et al. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 795, p.799 aprašytas sąlygas. Galima matyti, kad nei viena iš šių metodikų nėra labai tinkama, nes gautas produktas yra dalinai racemizuotas (palyginamasis A pavyzdys), arba gaunama ypač maža išeiga (palyginamasis B pavyzdys).

2 pavyzdys

(R)- α -Propil-1,3-benzodioxol-5-metanamino hidrochlorido (Ia) gavimas

(R)-N-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)butiliden]- α -metilbenzen-metanaminas, pagamintas pagal 1 pavyzdžio a stadiją iš 500 g II (R = H) ir 816 ml R-(+)- α -metilbenzilamino, ištirpinamas etanolyje (6 l) su Ra-Ni (250 g, drėgna suspensija) ir hidrinamas 23 °C temperatūroje 5 val., po to 60-65 °C temperatūroje dar 5 val. Katalizatorius nufiltruojamas ir perplaunamas etanolio (0,5 l). Į šį etanolinį tirpalą pridedama 0,5 l acto rūgšties ir Pd/C(10 %) (50 % vandens) (250 g). Maišant, per mišinį 23 val. leidžiamos vandenilio dujos, po to katalizatorius nufiltruojamas. Filtratas sukonzentruojamas vakuume iki mažo tūrio ir ištirpinamas toluene (5 l). Šis tirpalas plaunamas 10 % NaOH (1 x 3 l ir 1 x 2 l) ir vandeniu (2 x 1,5 l). Po to pridedama HCl izopropilo alkoholyje (5-6 N, 0,7 l), ir gaunama suspensija. Nufiltravus kietą medžiagą ir nuosėdas perplovus šaltu toluenu (2 l), gaunamas negrynas produktas (97,2 %ee), kuris suspenduojamas izopropilo alkoholyje (2 l) ir n-heptane (4 l). Nufiltravus kietą medžiagą ir perplovus n-heptanu (2 l), gaunamas Ia (R = H) (391,1 g, 99,1 %ee).

3 pavyzdys

d stadija:

(R)-E- β -((1,3-benzodioxol-5-ilmetilen)amino)benzen-etanolio (VI)

(R = OH) gavimas

Piperonalio (2,3 kg), (D)-fenilglicino (2,1 kg) ir p-toluensulfonrūgšties (2,5 kg) tirpalas toluene (13 l) virinamas su grįžtamu šaldytuvu, naudojant Dino-Starko gaudyklę. Iš karto pradeda skirtis vanduo ir skiriasi per visą reakcijos laiką. Kai surenkamas teorinis vandens kiekis (maždaug per 3-4 val), reakcijos mišinys analizuojamas ¹H-BMR metodu. Reakcijos masė atvėsinama iki maždaug 80-85 °C temperatūros. Lėtai įpilama heptano (8 l), gautas tirpalas atšaldomas iki 5-10 °C ir laikomas maždaug 1 val. Šaldymo metu, kai temperatūra pasiekia maždaug 60 °C, pastebimas nuosėdų susidarymas. Produktas nufiltruojamas, išdžiovinamas vakuume 50-55 °C temperatūroje iki pastovaus svorio, ir gaunama 3,8 kg VI (R = OH) (95 %),

kuris yra kristalinė kieta medžiaga. Šios medžiagos ^1H -BMR spektras yra identiškas autentiško mėginio spektrui.

e stadija:

**(R)- β -(((1,3-Benzodioksol-5-il)-3-butenil)amino)benzen-etanolio tartrato
(VIIa) (R = OH) gavimas**

Į šaltą (10-15 °C) VI (R = OH) (2,02 kg) tirpalą THF (9,5 l) per maždaug 2 val. sulašinamas 2M alilmagnio chlorido tirpalas THF (9,4 l). Lašinama tokiu greičiu, kad temperatūra būtų žemiau 30 °C. Gautas mišinys palaikomas apie 1,0 val., atšaldomas iki 5-10 °C ir skaldomas, lėtai pilant 30 % vandeninę acto rūgštį (14 l), palaikant temperatūrą žemiau 30 °C. Organinė fazė atskiriama ir veikiama 20 % vandeniniu NaOH tirpalu, kol pH nusistovi maždaug 8. Atskiriami sluoksniai, organinis tirpalas plaunamas 10 % vandeniniu NaCl tirpalu, ir sumažintame slėgyje sukonzentruojama iki alyvos (89,5 %de). Norint išskirti produktą tartrato druskos pavidalu, pridedama acetonitrilo (15 l), po to vyno rūgšties (1 ekv., 1,1 kg). Mišinys pašildomas iki 50-55 °C, palaikomas maždaug 1 val. ir lėtai atšaldomas iki kambario temperatūros per 2-4 val. Palaikius šioje temperatūroje 1-2 val., produktas nufiltruojamas, perplaunamas acetonitrilu (~10 l), ir išdžiovinus vakuumu 45-50 °C temperatūroje iki pastovaus svorio, gaunama VII junginio tartratas (R = OH) (2,6 kg, 82 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (98,8 %de).

f stadija:

(R)- α -Propil-1,3-benzodioksol-5-metanamino hidrochlorido (Ia) gavimas

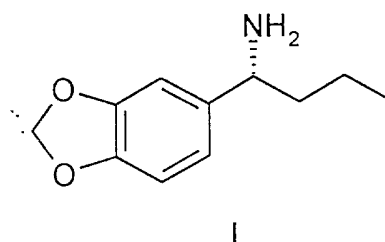
Degazuotas VIIa (R = OH) (2,5 kg) tirpalas metanolyje (9 l) ir acto rūgštyje (5 l) slėgio pagalba suleidžiamas į "šlapio" 10 % paladžio ant anglies (vandens kiekis ~50 %, 0,8 kg) suspensiją metanolyje (9 l) ir acto rūgštyje (4,5 l). Gauta suspensija hidrinama, esant 6,89-20,7 kPa vandenilio slėgiui, kambario temperatūroje 48 val. Išimami mėginiai analizei. Reakcijos eiga sekama HPLC metodu. Kai reakcija pilnai įvyksta, panaudotas katalizatorius

nufiltruojamas ir perplaunamas metanolio. Sumaišyti filtratai sukonzentruojami sumažintame slėgyje iki liekanos, kuri paskirstoma tarp tolueno (4 l) ir 1N vandeninio HCl tirpalo (~5 l). Vandeninė fazė atskiriama ir pašarminama iki pH 13 30 % vandeniniu NaOH tirpalu su toluenu (7 l). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas toluenu (5 l). Sumaišyti organiniai tirpalai piaunami 20 % vandeniniu NaCl ir nuskaidrinami, perleidžiant per celito sluoksnį. Po to tolueno tirpalas atšaldomas iki 10-15 °C ir į jį pilamas 6N HCl tirpalas izopropanolyje (1,1 ekv.) tokiu greičiu, kad temperatūra išliktų žemiau 20 °C. Gauta suspensija palaikoma 1 val. kambario temperatūroje, po to nufiltruojama. Perplovus kietą medžiagą toluenu ir išdžiovinus vakuuminėje krosnyje 50-55 °C temperatūroje iki pastovaus svorio, gaunama 2,05 kg (82 % išeiga) junginio I, kuris yra balta pūkų pavidalo kietą medžiaga puikaus enantiomerinio grynumo (>99,5 %ee) ir grynumo pagal masės % (>98 % pagal HPLC).

Savaime suprantama, kad aukščiau pateikto mokslo šviesoje galimos įvairios šio išradimo modifikacijos ir variacijos. Todėl turėtų būti aišku, kad toliau duodamos apibrėžties rėmuose šis išradimas gali būti realizuotas ir kitaip nei čia konkrečiai aprašyta.

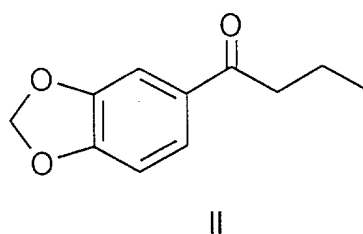
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio, kurio formulė I:

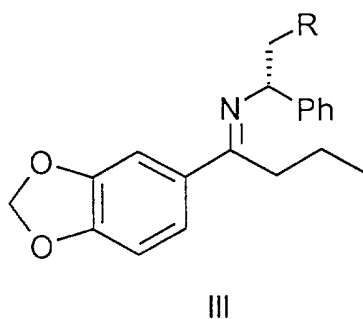


arba jo stereoizomero, arba jo druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis apima:

(a) junginio, kurio formulė II:

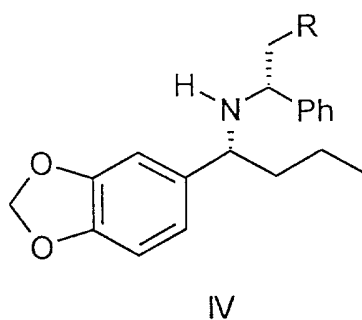


sąveiką su chiraliniu metilbenzilaminu, susidarant junginiui, kurio formulė III:



arba jo stereoizomerui, kuriuose R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH₃;

(b) junginio, kurio formulė III, jo stereoizomero arba jo druskos
hidrinimą esant Ra-Ni, susidarant junginiui, kurio formulė IV:



jo diastereomerui arba jo druskai, hidrinimą vykdant sąlygose, pasirinktose iš:

(bi) apie 0,069-68,9 kPa vandenilio slėgyje vienoje temperatūroje 0-100 °C intervale apie 2-30 val, arba 68,9-20685 kPa slėgyje vienoje temperatūroje nuo 60 iki 80 °C apie 2-30 val.; arba

(bii) apie 0,069-20685 kPa vandenilio slėgyje pirmojoje temperatūroje apie 2-8 val. ir antrojoje temperatūroje apie 2-24 val.; pirmoji temperatūra yra 0-35 °C, o antroji temperatūra yra 50-100 °C; ir

(c) IV formulės junginio, jo stereoizomero arba jo druskos hidrinimą esant paladžiui ant anglies, tirpiklį pasirenkant iš alkoholio, karboksirūgšties, dikarboksirūgšties, aromatinės karboksirūgšties ir jų mišinių, susidarant I formulės junginiui, jo stereoizomerui arba jo druskai;

su sąlyga, kad (c) stadijoje hidrinamas IV formulės junginys nėra hidrobromido druska.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (a) stadijoje chiralinis metilbenzilaminas yra R- α -metilbenzilaminas, (b) stadijoje R yra H ir (c) stadijoje R yra H, o tirpiklį pasirenka iš C₁₋₃ alkoholio, C₂₋₄ karboksirūgšties ir jų mišinių.

3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (b) vykdo (bi) sąlygomis esant 0,069-68,9 kPa vandenilio slėgiui; o

hidrinimo stadiją (c) vykdo C₁₋₃ alkoholio ir C₂₋₄ rūgšties mišinyje, kuriame alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:10.

4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bi) vykdo esant 0,069-13,8 kPa vandenilio slėgiui 20-60 °C temperatūroje 3-24 val.; o

hidrinimo stadijoje (c) alkoholį pasirenka iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:1.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bi) vykdo esant 0,069-6,89 kPa vandenilio slėgiui, o temperatūrą pasirenka nuo kambario temperatūros arba 50 °C iki 60 °C ir vykdo 3-12 val.;

o

hidrinimo stadiją (c) vykdo etanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

6. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bi) vykdo esant 0,069-6,89 kPa vandenilio slėgiui, o temperatūrą pasirenka nuo kambario temperatūros arba 50 °C iki 60 °C ir vykdo 3-12 val.; o

hidrinimo stadiją (c) vykdo metanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

7. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadijoje (c) ima nuo 1 iki 4 ekvivalentų rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

8. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadijoje (c) ima apie 2 ekvivalentus rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

9. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (b) vykdo (bi) sąlygomis esant 68,9-6895 kPa vandenilio slėgiui 60-80 °C temperatūroje 3-24 val.

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bi) vykdo esant 344,8-3448 kPa vandenilio slėgiui.

11. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (b) vykdo (bii) sąlygomis; o

hidrinimo stadiją (c) vykdo C_{1-3} alkoholio ir C_{2-4} rūgšties mišinyje, kuriame alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:10.

12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bii) vykdo esant 344,8-3448 kPa vandenilio slėgiui pirmojoje 20-30 °C temperatūroje apie 3-6 val., ir antrojoje 60-80 °C temperatūroje apie 6-18 val.; o

hidrinimo stadijoje (c) alkoholį pasirenka iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:1.

13. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bii) vykdo esant 344,8-3448 kPa vandenilio slėgiui pirmojoje 20-30 °C

temperatūroje apie 3-6 val., ir antrojoje 60-80 °C temperatūroje apie 10-15 val.; o

hidrinimo stadijoje (c) alkoholį pasirenka iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 30:1 iki 1:1.

14. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bii) vykdo esant 689-2069 kPa vandenilio slėgiui pirmojoje maždaug kambario temperatūroje apie 3, 4, 5 arba 6 val. ir antrojoje 65-75 °C temperatūroje apie 10, 11, 12, 13, 14 arba 15 val.; o

hidrinimo stadiją (c) vykdo etanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

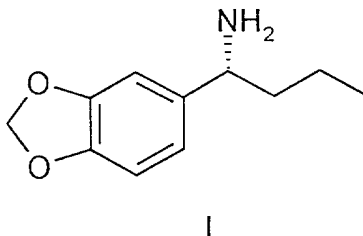
15. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadiją (bii) vykdo esant 689-2069 kPa vandenilio slėgiui pirmojoje maždaug kambario temperatūroje apie 3, 4, 5 arba 6 val. ir antrojoje 65-75 °C temperatūroje apie 10, 11, 12, 13, 14 arba 15 val.; o

hidrinimo stadiją (c) vykdo metanolio ir acto rūgšties mišinyje, kurių santykis yra nuo 20:1 iki 8:1.

16. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadijoje (c) ima nuo 1 iki 4 ekvivalentų rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

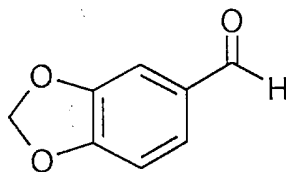
17. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrinimo stadijoje (c) ima apie 2 ekvivalentus rūgšties, skaičiuojant pagal IV formulės junginio kiekį.

18. Junginio, kurio formulė I:



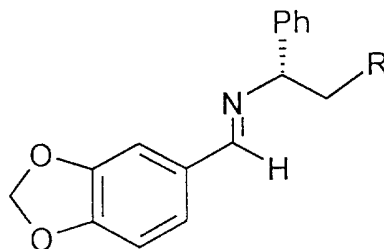
arba jo stereoizomero, arba jo druskos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

(d) junginio, kurio formulė V:



V

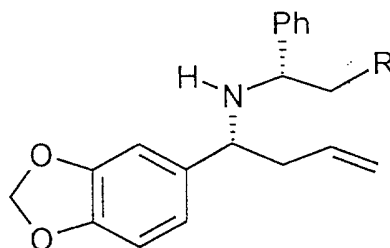
sąveiką su chiraliniu metilbenzilaminu, susidarant junginiui, kurio formulė VI:



VI

jo stereoizomerui arba jo druskai, kuriuose R yra H, OH arba OCH₃;

(e) VI formulės junginio, jo stereoizomero arba jo druskos sąveiką su alilmagnio bromidu, susidarant junginiui, kurio formulė VII:



VII

jo diastereoizomerui arba jo druskai, kuriuose R yra H, OH arba OCH₃, o gautas diastereomerinis perteklius yra bent 75 %; ir

(f) VII formulės junginio, jo diastereomero arba jo druskos hidrinimą esant paladžiui ant anglies C₁₋₃ alkoholyje ir C₂₋₄ karboksirūgštyje, susidarant I formulės junginiui, jo stereoizomerui arba jo druskai;

su sąlyga, kad (e) stadijoje nenaudojamas cerio reagentas.

19. Būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (d) stadijoje chiralinis metilbenzilaminas yra S-fenilglicinolis, o (e) ir (f) stadijose R yra OH.

20. Būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (e) stadijoje gautas diastereomerinis perteklius yra mažiausiai 85 %; o

(f) stadijoje alkoholį pasirenka iš metanolio ir etanolio, rūgštis yra acto rūgštis, o alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 10:1 iki 1:10.

21. Būdas pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (e) stadijoje gautas diastereomerinis perteklius yra mažiausiai 90 %; o

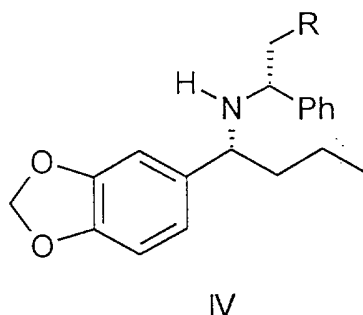
(f) stadijoje alkoholis yra etanolis, ir alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 10:1 iki 1:1.

22. Būdas pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (e) stadijoje gautas diastereomerinis perteklius yra mažiausiai 90 %; o

(f) stadijoje alkoholis yra metanolis, ir alkoholio ir rūgšties santykis yra nuo 10:1 iki 1:1.

23. Būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpikliu (e) stadijoje naudoja tetrahidrofuraną.

24. Junginys, kurio formulė IV:

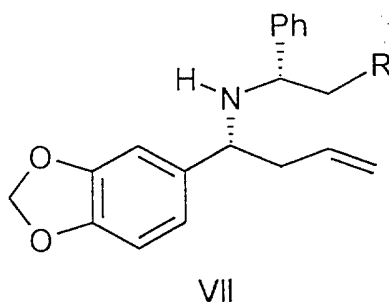


kurioje R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH₃, arba jo stereoizomeras, arba jo druskos.

25. Junginys pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra H.

26. Junginys pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IV formulės junginio migdolų rūgšties druska.

27. Junginys, kurio formulė VII:



kurioje R yra pasirinktas iš H, OH ir OCH_3 , arba jo stereoizomeras, arba jo druskos.

28. Junginys pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra OH.

29. Junginys pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra VII formulės junginio vynu rūgšties druska.