

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 311

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-3445**
(22) Přihlášeno: **07.08.1995**
(30) Právo přednosti: **11.08.1994 US 1994/289077**
(40) Zveřejněno: **15.10.1997**
(Věstník č. 10/1997)
(47) Uděleno: **22.09.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.11.2004**
(Věstník č. 11/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US1995/009921**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1996/005206**

(51) Int. Cl. : ⁷

C 07 C 29/143

C 07 C 33/28

C 07 C 33/38

C 07 D 215/14

C 07 D 333/00

(73) Majitel patentu:

MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US

(72) Původce:

King Anthony On-Ping, Rahway, NJ, US

Larsen Robert D., Rahway, NJ, US

Verhoeven Thomas R., Rahway, NJ, US

Zhao Mangzhu, Rahway, NJ, US

(74) Zástupce:

JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Způsob redukce prochirálního ketonu

(57) Anotace:

Redukce prochirálních ketonů na odpovídající alkoholy s vysokou optickou čistotou použitím diizopinokamfeylchlorboranu, vyrobeného in situ reakcí borohydridu sodného a chloridu boritého s α -pinenem, bez další izolace.

CZ 294311 B6

Způsob redukce prochirálního ketonu

Oblast techniky

Vynález se týká redukce prochirálních ketonů použitím diizopinokamfeylchlorboranu připraveného in situ.

Dosavadní stav techniky

Diizopinokamfeylchlorboran je dobře známé chirální redukční činidlo a bylo popsáno několik způsobů jeho přípravy. V jedné z dřívějších metod (Brown, H. C. a Jadhav, P. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 2092–2093) byl diizopinokamfeylchlorboran připravován reakcí etherátu monochlorboranu a α -pinenem v diethyletheru. Monochlorboranetherát byl naopak připravován z borohydridu lithného a chloridu boritého (Brown, H. C. a Ravindran N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2112–3). V patentu US 5 043 479 se uvádí, že výše uvedený způsob poskytl směs produktů, která měla pro dosažení asymetrické redukce ketonů ve vysokém enantiomerním přebytku neuspokojivé vlastnosti.

US 5 043 479 dále uváděl nový způsob pro přípravu diizopinokamfeylchlorboranu. Při použití tohoto způsobu musí být meziprodukt diizopinokamfeylboran nejprve připraven a izolován krystalizací. Tento meziprodukt je vysoce citlivý na kyslík i vodu, což komplikuje jeho izolaci. Enantiomerní čistota diizopinokamfeylchlorboranu byla zvýšena po krystalizaci na > 99 %, přičemž se vycházelo z α -pinenu s optickou čistotou přibližně 90 %. Zvýšení enantiomerické čistoty diizopinokamfeylchlorboranu krystalizací bylo pokládáno za kritické pro dosažení maximální enantiomerní selektivity při redukci ketonů na alkoholy. Reference viz Brown, H. C. a další, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5406; Brown, H. C. a další, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3394; Srebnik, M. a další, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2916 a Brown, H. C. a další, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 1539.

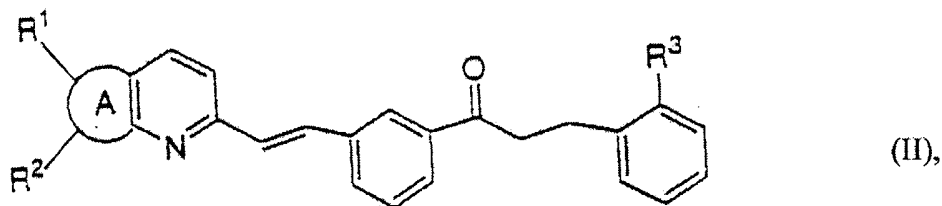
V US 5 292 946 se uvádí, že diizopinokamfeylchlorboran připravený in situ bez izolace nebo čištění konečných produktů nebo meziproduktu diizopinokamfeylboranu, se chová stejným způsobem jako izolované reagencie. Způsoby v US 5 043 479 a US 5 292 946 vyžadují oba použití korozivního chlorovodíku a nejsou proto průmyslové použití nejvýhodnější.

V dalším způsobu (King, A. O. a další, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 3731–5) byl diizopinokamfeylchlorboran připraven z komplexu monochlorboran–dimethylsulfid a α -pinenu. Zdroj boru v tomto způsobu obsahuje zapáchající sloučeninu dimethylsulfid, která je ve větších množstvích nežádoucí.

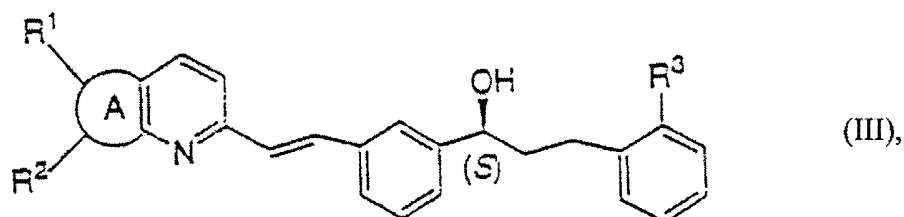
Ekonomickou, pohodlnou a účinnou metodu pro přípravu diizopinokamfeylchlorboranového produktu poskytuje přihláška patentu 286 602, ze kterého byla předkládaná přihláška vynálezu vyloučena; předmětem předkládaného vynálezu je potom použití diizopinokamfeylchlorboranu připraveného uvedeným způsobem pro redukci prochirálního ketonu za poskytnutí hydroxysloučenin s vysokou optickou čistotou.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob redukce prochirálního ketonu vzorce II



za vzniku opticky aktivního alkoholu vzorce III



5

s vysokou optickou čistotou,

kde v uvedených vzorcích

10

A je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo halogenu;

15

R^3 je CO_2R^6 , COR^6 nebo $\text{C}(\text{R}^7)_2-\text{O}-\text{R}^8$;

R^6 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^7 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a

20

R^8 je atom vodíku nebo ochranná skupina hydroxyly s 1 až 6 atomy uhlíku.

Způsob redukce zahrnuje:

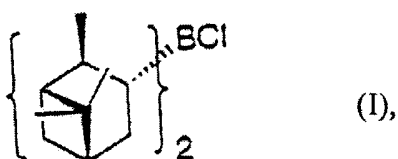
25

a) uvedení borohydridu sodného a chloridu boritého do styku s α -pinenem s optickou čistotou přibližně 70 % nebo vyšší v inertním organickém rozpouštědle za poskytnutí směsi s obsahem diizopinokamfeylchlorboranu;

30

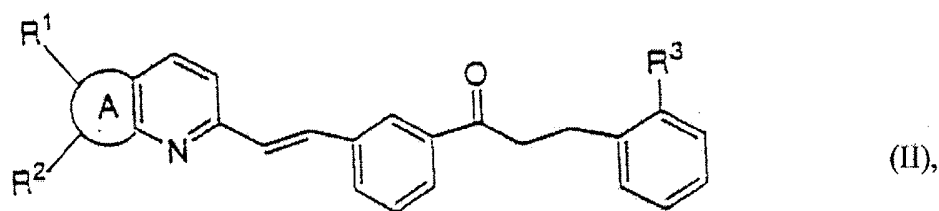
b) reakci prochirálního ketonu se směsí, získanou v bodě a) za poskytnutí odpovídajícího opticky aktivního alkoholu s vysokou optickou čistotou.

Ve výhodném provedení je uvedeným α -pinenem (1*R*)(+) α -pinen, uvedený diizopinokamfeylchlorboran má vzorec I:

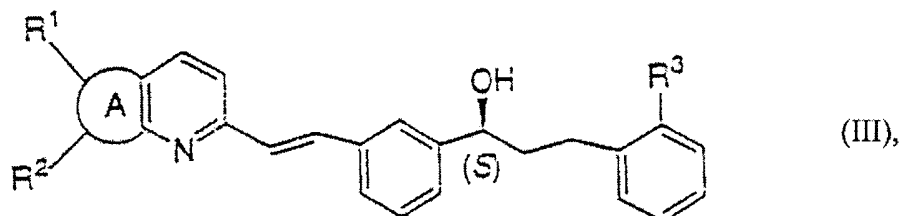


35

uvedený keton má vzorec II:



a uvedený alkohol má vzorec III:



5

kde

A je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

10

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo halogenu;

R^3 je CO_2R^6 , COR^6 nebo $\text{C}(\text{R}^7)_2-\text{O}-\text{R}^8$;

15

R^6 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^7 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^8 je atom vodíku nebo ochranná skupina hydroxylu s 1 až 6 atomy uhlíku

20

a

uvedeným rozpouštědlem je polyoxygenovaný ether.

25

Ve výhodnějším provedení představují R^1 , R^2 a bicyklický heterocykl, ke kterému jsou společně připojeny, skupinu 7-chlorochinolinylou.

30

Termín "směs obsahující diizopinokamfeylchlorboran" zde má označovat, že jmenovaný reakční produkt diizopinokamfeylchlorboran není jakýmkoliv způsobem nebo v jakékoliv míře izolován od materiálů, jako je rozpouštědlo, nezreagované chemikálie nebo možné vedlejší produkty, které mohou být v reakční nádobě přítomny. Zkratka "ee" znamená enantiomerní přebytek. Termín "vysoká optická čistota" znamená poměr alespoň 95 : 5 enantiomerního páru ve prospěch požadovaného enantiomeru.

35

α -pinen, používaný v předkládaném způsobu, může být (1R)-(+)- nebo (1S)-(-)- α -pinen, ve kterém může být enantiomerní přebytek pouze přibližně 70 %. Dokonce α -pinen s optickou čistotou přibližně 70 % tedy běžně poskytuje konečný alkohol s optickou čistotou přibližně 94 %. Při mírném snížení optické čistoty konečného alkoholu lze použít rovněž α -pinen s optickou čistotou nižší než 70 %. Ve výhodném provedení se používá (1R)-(+)- α -pinen s enantiomerním přebytkem 70 % nebo vyšším.

40

V předkládaném způsobu může být použito jakékoliv organické rozpouštědlo, které výrazně neinterferuje s požadovanou reakcí. Výhodnými rozpouštědly jsou polyoxygenované ethery. Příklady polyoxygenovaných etherů zahrnují, ale nejsou omezeny na 1,2-dimethoxyethan, diglym, triglym, apod. Výhodnými polyoxygenovaným rozpouštědlem je 1,2-dimethoxyethan.

Reakce může být prováděna při teplotě od přibližně -40°C do přibližně 60°C . Teplota reakční směsi je s výhodou udržována na přibližně 0°C nebo nižší, dokud je k ostatním reaktantům přidáván chlorid boritý; poté může být teplota zvýšena až na přibližně 40°C . Reakce je ponechána probíhat až do ukončení, které může nastat od přibližně 15 minut do přibližně 2 hodin; typicky je reakce v podstatě u konce v průběhu 30 minut. Postup reakce může být monitorován v oboru známými metodami; například spotřeba α -pinenu může být monitorována HPLC nebo určením poměru izopinokamfeolu (získaného oxidací diizopinokamfeylchlorboranu peroxidem vodíku) k α -pinenu s použitím plynové chromatografie.

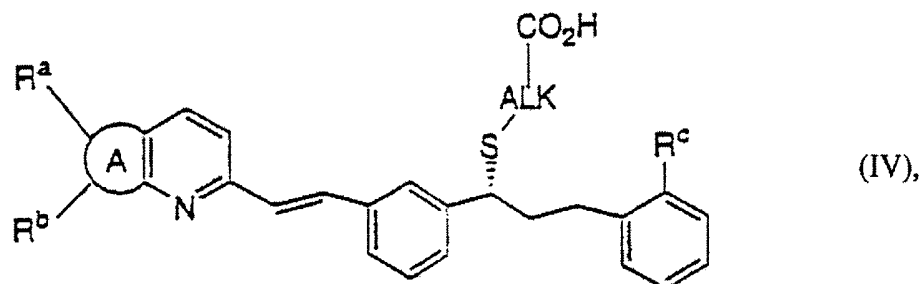
Reakce se s výhodou provádí v inertní atmosféře, například pod dusíkem.

Molární poměr borohydridu sodného ke chloridu boritému je s výhodou přibližně 1 : 1,1. Molární poměr α -pinenu k borohydridu sodného a k chloridu boritému je alespoň 4 : 1 : 1,1.

Směs obsahující diizopinokamfeylchlorboran vytvořená ve výše uvedeném kroku a) může být použita bez dalšího čištění pro chirální redukci prochirálních ketonů podle kroku b), která se s výhodou provádí v etherickém rozpouštědle. Pro účely jeho specifikace jsou etherickými rozpouštědly ethery, jako diethylether, di-n-butylether a diizopentylethery, anizol, cyklické ethery jako jsou tetrahydropyran, 4-methyl-1,3-dioxan, dihydropyran, tetrahydrofuran, furan, 2-methyltetrahydrofuran a 2-ethoxytetrahydrofuran, nejvýhodněji tetrahydrofuran, přičemž tento seznam nemá být považován za omezující.

Reakce může být prováděna při -25°C až 25°C , s výhodou při přibližně -20°C až přibližně 0°C . Reakce se ponechá probíhat v podstatě do úplného ukončení po dobu 1 až 100 hodin; při použití prochirálního ketonu a diizopinokamfeylchlorboranu podle výhodného provedení se uskuteční přeměna opticky aktivního alkoholu typicky z 90 % v průběhu tří hodin a přibližně -20°C ; další přeměna může být urychlena ohřátím reakční směsi až na přibližně 0°C . Reakce se s výhodou provádí při normálním tlaku a pod inertní atmosférou, například pod dusíkem. Po zpracování může být požadovaný opticky aktivní alkohol izolován běžnými způsoby, například krystalizací, za poskytnutí požadovaného optického izomeru až v 99 % enantiomerním přebytku.

Diizopinokamfeylchlorboran je cenným činidlem pro redukci prochirálních ketonů na odpovídající chirální hydroxysloučeniny. Pro ilustraci jednoho z výhodných použití chirálních hydroxysloučenin jsou uvedeny sloučeniny vzorce III. Sloučeniny vzorce III jsou meziprodukty při přípravě antagonistů leukotrienu vzorce IV:



kde A je jak je definováno výše; R^a a R^b jsou mimo jiné atom vodíku nebo halogenu; a R^c může být CO₂R^d, COR^d nebo C(R^e)₂-OH; R^d může znamenat atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^e může být alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; a ALK znamená například cyklopropyl-1,1-(bis)methylen, izopropyl apod. Sloučeniny vzorce IV jsou použitelné jako antiastmatické, anti-
 5 alergické, protizánětlivé a cytoprotektivní léčebné prostředky. Příprava těchto antagonistů leukotrienu s použitím chirálních hydroxysloučenin vzorce III se popisuje v patentu US 5 270 324 a publikované přihlášce EP 604 114, stejně jako WO 95/18 107. Výše uvedený US patent, EP přihláška a WO přihláška rovněž popisují přípravu prekurzorových prochirálních ketonů vzorce II.

10

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci předkládaného vynálezu a nemají v žádném ohledu omezovat rozsah vynálezu, který je výhradně definován uvedenými patentovými nároky.

15 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20 Příprava diizopinokamfeylchlorboranu in situ

Do kulové baňky o obsahu 250 ml se vloží NaBH₄ (1,89 g, 50,0 mmol) a atmosféra se nahradí dusíkem. Přidá se dimethoxyethan (30 ml) a (+)α-pinen (85 % ee, 31,8 ml, 200 mmol) a směs se ochladí na -20 °C. Přidá se roztok BCl₃ (55 ml, 1,0 M v heptanu, 55,0 mmol) takovou rychlostí,
 25 že teplota reakční směsi nepřekročí 0 °C (15 min). Směs je ponechána v klidu při 0 °C po dobu 15 minut, při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a při 40 °C po dobu 1 hodiny, čímž vznikne chirální redukci prostředek diizopinokamfeylchlorboran.

30 Příklad 2

Redukce methyl-2-(3-(3-(2-(7-chloro-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-oxopropyl)benzoátu na methyl-2-(3-(3-(2-(7-chloro-2-chinolyl)ethenyl)-fenyl)-3(S)-hydroxypropyl)benzoát

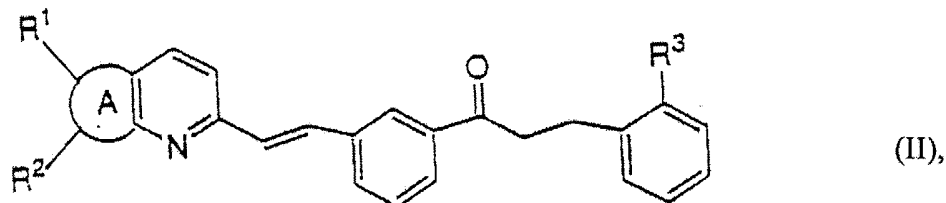
35 V oddělené baňce je pod dusíkem připravena kaše methyl-2-(3-(3-(2-(7-chloro-2-chinolyl)-ethenyl)fenyl)-3-oxopropyl)benzoátu (dále nazýván ketoester, 25,77 g, 97,3 % hmotnostních, 55 mmol) v tetrahydrofuranu (200 ml) a poté ochlazená na -20 °C. Ochlazená kaše chirálního redukujícího činidla z příkladu 1 (při teplotě -20 °C) se přidá ke ketoesteru a směs se ponechá 4 hodiny při -20 a potom 1 hodinu při 0 °C.

40

Reakce se ukončí benzaldehydem (15 ml) a směs se zahřívá na 40 °C a ponechá v klidu 1,5 hod. Po ochlazení na 20 °C se směs pomalu nalije do mírně míchaného vodného K₂CO₃ (30 % hmotnostních, 100 ml). Míchá se tak dlouho, dokud se pevná látka nerozpustí. Organická vrstva se oddělí, zfiltruje a potom koncentruje na 1/3 původního objemu (67,7 – 77,9 kPa; teplota lázně
 45 40 – 50 °C). Pro vyvolání krystalizace se přidá 120 ml heptanu a potom 3 ml vody. Pro ukončení krystalizace se potom přidá další heptan (120 ml) a směs se nechá stát při pokojové teplotě 4 hodiny. Po filtraci se filtrační koláč promyje směsí THF/heptan (1/5, dokud filtrát není téměř bezbarvý, 120 ml) a suší se ve vakuové peci při 40 °C; vznikne 25,3 g v názvu uvedeného monohydrátu (S)-hydroxyesteru jako žluté pevné látky (výtěžek 94,7 %, opraveno na čistotu 98 %
 50 hmotnostních). Enantiomerní přebytek je ≥ 99,0 %.

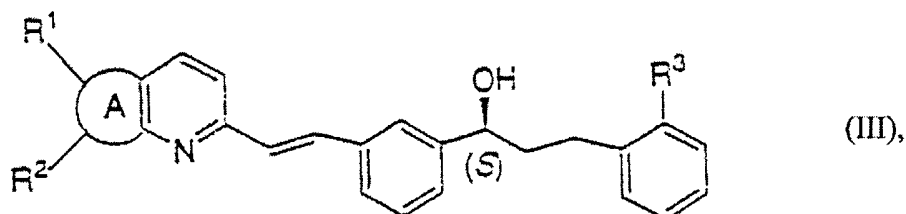
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob redukce prochirálního ketonu vzorce II



za vzniku opticky aktivního alkoholu vzorce III

10



s vysokou optickou čistotou,

15 kde v uvedených vzorcích

A je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R¹ a R² jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo halogenu;

20

R³ je CO_2R^6 , COR^6 nebo $\text{C}(\text{R}^7)_2-\text{O}-\text{R}^8$;

R⁶ je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;

25

R⁷ je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a

R⁸ je atom vodíku nebo ochranná skupina hydroxylu s 1 až 6 atomy uhlíku,

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

30

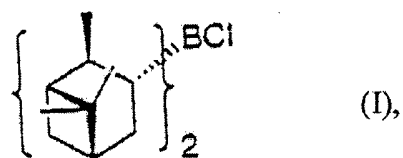
a) uvedení borohydridu sodného a chloridu boritého do styku s α -pinenem s optickou čistotou 70 % nebo vyšší v inertním organickém rozpouštědle za poskytnutí směsi, obsahující diizopinokamfeylchlorboran;

35

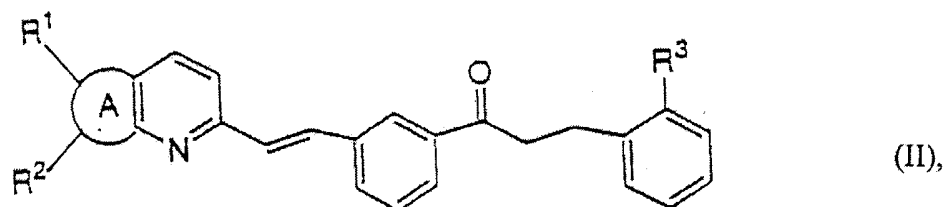
b) reakci prochirálního ketonu se směsí, získanou v bodu a) za poskytnutí odpovídajícího opticky aktivního alkoholu s vysokou optickou čistotou.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedeným α -pinenem je (1R)(+) α -pinen a uvedený diizopinokamfeylchlorboran má vzorec I:

40

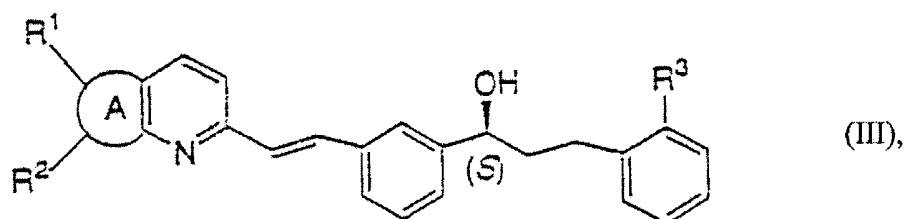


uvedený keton má vzorec II:



5

a uvedený alkohol má vzorec III:



10

kde ve výše uvedených vzorcích

A je $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

15 R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo halogenu;

R^3 je CO_2R^6 , COR^6 nebo $\text{C}(\text{R}^7)_2-\text{O}-\text{R}^8$;

20 R^6 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^7 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^8 je atom vodíku nebo ochranná skupina hydroxyly s 1 až 6 atomy uhlíku a

25 uvedeným rozpouštědlem je polyoxygenovaný ether.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že skupiny R^1 , R^2 a bicyklický heterocykl, ke kterému jsou společně připojeny, představují skupinu 7-chlorchinolylovou.

30

Konec dokumentu

35