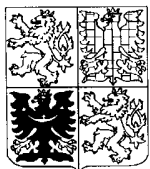


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 10.02.2000

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.09.2001
(Věstník č. 9/2001)

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 484

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 243/10

(71) Přihlašovatel:

VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ,
Praha, CZ;

(72) Původce:

Stibor Ivan Prof. Ing. CSc., Praha, CZ;
Lellek Vít Ing., Dolní Benešov, CZ;
Lhoták Pavel Ing. CSc., Praha, CZ;

(74) Zástupce:

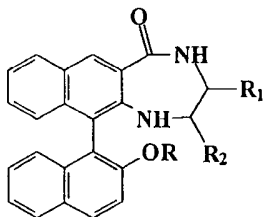
Kubíčková Květoslava Ing., Doubravčická 2201, Praha
10, 10000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Axiálně chirální heterocykly na bázi 3-
substituovaných 1,1'-binaftalen-2,2'-diolů**

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce II, kde R je vodík nebo alkyl rovný, cyklický i rozvětvený s 1 až 6 atomy uhlíku, R₁ a R₂ je vodík nebo alkyl rovný, cyklický i rozvětvený s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenyly; R₁ a R₂ jsou spojeny -(CH₂)_n-, kde n je 1-6.



(II)

Axiálně chirální heterocykly na bázi 3-substituovaných 1,1'-binaftalen-2,2'-diolů.

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy axiálně chirálních heterocyklů na bázi 3-substituovaných 1,1'-binaftalen-2,2'-diolů (dále jen binaftolů). Způsob podle vynálezu umožňuje výrobu obou enantiomerů látek tohoto typu.

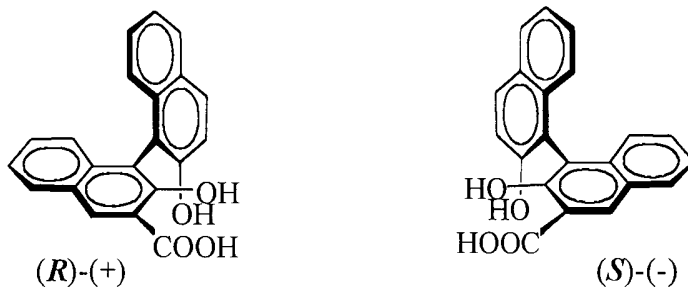
Dosavadní stav techniky

Stále rostoucí potřeba kontrolovat stereochemický průběh organických reakcí je příčinou enormní aktivity na poli designu, přípravy a testování různých chirálních pomocných složek (auxiliary), reagentů a katalyzátorů. Je obecně známo a dostatečně dokumentováno v chemické literatuře, že axiálně chirální systémy odvozené od biarylů obecně a 1,1'-binaftalenů / (a) Rosini C., Franzini L., Raffaelli A. a Salvadori P.: *Synthesis* **1992**, 503; (b) S. Myiano a H. Hashimoto: *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* **44**, 713 (1986) /, zejména, patří mezi nejúčinnější látky tohoto typu. Výhody, které uvedené sloučeniny nabízejí jsou ihned patrné: (i) při vhodném typu substituce (polohy 2- a 2'-) jsou uspokojivě opticky stabilní, (ii) jsou velmi rigidní, čímž je minimalizována jejich konformační pohyblivost a v neposlední řadě (iii) nabízejí široké možnosti chemické modifikace. Relativním problémem byla do nedávné doby jejich syntetická dostupnost, v důsledku které jsou zatím velmi rozšířeny jen relativně dostupnější systémy symetricky substituované. Způsob přípravy nesymetricky substituovaných binaftolů byl publikován některými z nás teprve nedávno /Hovorka M., Günterová J., Závada J.: *Tetrahedron Lett.* **31**, 413 (1990), Hovorka M., Závada J.: *Org. Prep. Proc. Int.* **23**, 200 (1991), Hovorka M., Ščigel R., Günterová J., Tichý M., Závada J.: *Tetrahedron* **48**, 9503 (1992), Hovorka M., Závada J.: *Tetrahedron* **48**, 9517 (1992), Holakovský R., Hovorka M., Stibor I.: *Collection Czech. Chem Commun.* 2000, v tisku / a otevřel tak cestu k využití těchto vysoce zajímavých axiálně chirálních sloučenin ve stereoselektivní syntéze. Širokému praktickému využití již bránila jen absence vhodné metody přípravy obou jejich

enantiomerů v multigramovém měřítku a vysoké optické čistotě. Nedávno jsme publikovali postup, který tento problém řeší. Štěpení 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny na enantiomery se provádí postupnou tvorbou diastereomerních solí s diastereomerními přírodními dusíkatými basemi - cinchonidinem a cinchoninem. Metoda poskytuje oba enantiomery binaftalenové kyseliny ve vysoké optické čistotě. Činidlo i zbytky nerozštěpené kyseliny se recyklují, což činí celý proces vysoce ekonomickým. V současné době jsou tak k dispozici oba enantiomery 3-karboxy-1,1'-binaftalen-2,2'-diolu v multigramovém množství.

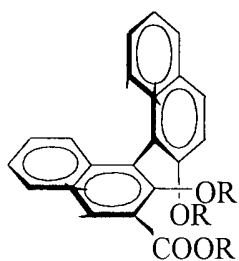
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je nalezení praktické a jednoduché metody derivatizace tohoto skeletu 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny a získání zcela nových heterocyklických axiálně chirálních látek obecného vzorce **II**. Postupuje se tak, že se výchozí opticky aktivní (*R*)-(+) nebo (*S*)-(-) popřípadě racemická 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylová kyselina převede na dietherylester obecného vzorce **I** s využitím známých a publikovaných postupů.

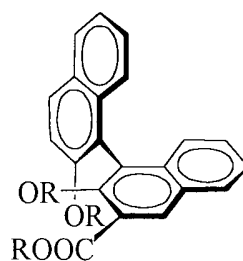


Tento se podrobí reakci s přebytkem ethylendiaminu za zvýšené teploty a izoluje se ve výborném výtěžku sloučenina **IIa**. Tato látka je jen konkrétním zástupcem sloučenin obecného vzorce **II**, který lze reakcí sloučeniny **I** s 1,2-diaminy obecného vzorce **III** získat.

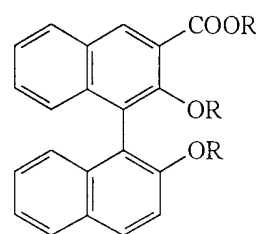
Sloučeniny obecného vzorce **II** jsou velmi výhodným novým axiálně chirálním heterocyklickým systémem, jehož aplikace v enantiosektivní syntéze je velmi mnohostranná.



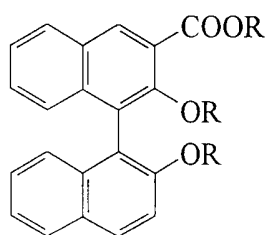
(R)-I



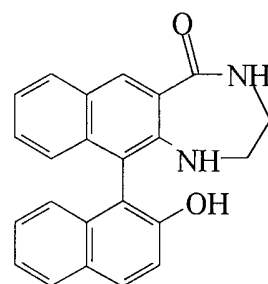
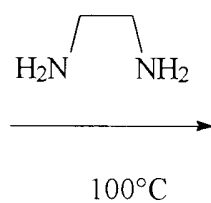
(S)-I



racemický I

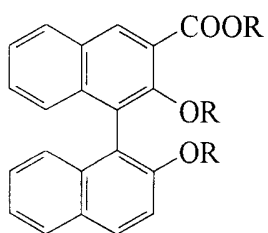


I



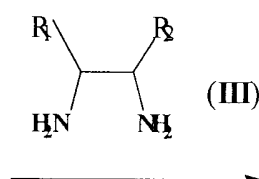
85%

IIa

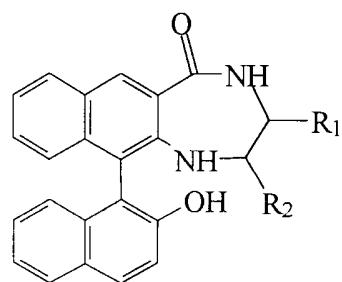


I

racemický i opticky čistý



(III)



II

Ve všech případech platí, že:

R = je stejné nebo různé, vybrané ze skupiny substituentů:

vodík nebo alkyl rovný, cyklický i rozvětvený s 1 až 6 atomy uhlíku

R_1 a R_2 = vodík nebo alkyl rovný, cyklický i rozvětvený s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo
fenyl

R_1 a R_2 jsou spojeny = $-(CH_2)_n-$, kde $n = 1$ až 6

Příklady provedení podle vynálezu

Příklad 1

Separace (*R*)-(+)-2,2'-dihydroxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny

Roztok racemické 2,2'-dihydroxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny (21 g; 63.6 mmol) ve směsi toluenu s ethylacetátem (1400 ml; 2 : 3 obj.) se zahřeje na 70°C, po částech se přidá ekvimolární množství cinchonidinu (18.7 g; 63.6 mmol) a zahřeje k bodu varu (látky jsou zcela rozpuštěny). Roztok se ponechá ochladnout na laboratorní teplotu, vyloučené krystaly soli se odfiltrují a usuší (17.68 g). Filtrát se odpaří do sucha (21.96 g). Krystaly soli se suspendují ve vodě (1770 ml), suspenze se zahřeje na 70°C a opatrně se okyselí 10% kyselinou chlorovodíkovou (350 ml). Po samovolném ochlazení na laboratorní teplotu se krystaly (*R*)-(+)-2,2'-dihydroxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny odfiltrují (9.20 g). Filtrát se alkalizuje přidávkou pevného hydroxidu draselného, což vede k vyloučení cinchonidinu, který se odfiltruje a usuší (7.86 g). Z odparku původního filtrátu se stejným způsobem (21.96 g soli do 2200 ml vody a 440 ml kyseliny chlorovodíkové (10%hmotn.) získá 2,2'-dihydroxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylová kyselina, obohacená (*S*)-(-) enantiomerem (11.23 g). K filtrátu se opět přidá pevný hydroxid draselný do alkalické reakce roztoku a vyloučený cinchonidin se odfiltruje a usuší (9.50 g).

Výtěžek (*R*)-(+)-2,2'-dihydroxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny je 9.20 g, t.j. **87.6%**

Regenerovaný cinchonidin 17.36 g, t.j. **92.8%**

Optická čistota minimálně **95.3%**

Příklad 2

Separace (*S*)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny

Roztok 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny obohacené (*S*)-(-) enantiomerem (viz. shora)(11.23 g; 34.0 mmol) ve směsi toluenu s ethylacetátem (2250 ml; 2 : 3 obj.) se zahřeje na 70°C, po částech se přidá ekvimolární množství cinchoninu (10.00 g; 34.0 mmol) a potom se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, dokud se látky zcela nerozpustí. Roztok se nechá ochladnout na laboratorní teplotu, vyloučené krystaly soli se odfiltrují a usuší (16.00 g). Filtrát se odpaří do sucha (5.00 g). Krystaly soli se suspendují ve vodě (1600 ml), suspenze se zahřeje na 70°C a přidá se 10% hmotn. kyselina chlorovodíková (320.0 ml). Samovolným ochlazením na laboratorní teplotu se z roztoku vyloučí krystaly (*S*)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny, které se odfiltrují (7.98 g). Filtrát se alkalizuje přidávkem pevného hydroxidu draselného, což vede k vyloučení cinchoninu, který se odfiltruje a usuší (6.36 g). Z odparku původního filtrátu se stejným způsobem (5.00 g soli do 500 ml vody a 100.0 ml kyseliny chlorovodíkové (10% hmotn.) získá zpět 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylová kyselina (2.57 g). K filtrátu se opět přidá pevný hydroxid draselný do alkalické reakce a vyloučený cinchonidin se odfiltruje a usuší (2.32 g).

Výtěžek (*S*)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové kyseliny je 7.98 g , t.j. **76.0%**

Regenerovaný cinchonin 8.68 g, t.j. **86.8%**

Optická čistota **99.4%**

Optická čistota byla stanovena po převedení na methylester (diazomethanem) enantioselektivní HPLC na koloně Chiralpak OP+, mobilní fáze methanol, průtok 0.5 ml/min, detekce 254 nm.

Příklad 3

Methyl – (*R,S*)-2,2'-dimethoxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylát (I)

Ke směsi volné kyseliny 2,2'-dihydroxy -1,1'-binaftalen-3-karboxylové (racemické i opticky aktivní) 20g, uhličitanu draselného 19 g a suchého acetonu 200ml byl za míchání přidán methyljodid 25 ml. Směs byla za míchání zahřívána k varu a po 12 hodinách bylo přidáno 15 ml methyljodidu a směs byla zahřívána k varu pět dnů. Poté byla ochlazená, nerozpustné soli byly odfiltrovány, filtrát odpařen za vakua a zbytek krystalizován ze směsi petrolether-toluen 1:1

(100 ml). Bylo získáno 17 g (79%) čistého produktu. Chromatograficky lze z matečných louhů izolovat další produkt, takže celkový výtěžek je 90%.

B.t. racemátu je 99 až 102°C a je identický s popsáním materiálem.

Příklad 4

11-(2-methoxy-1-naftyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-nafto[2,3-f][1,4]diazepin-5-on (II)

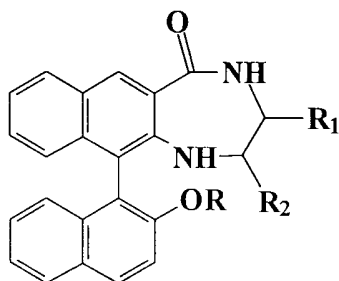
V 40 ml suchého ethylendiaminu bylo rozpuštěno 5 g esteru **I** a zahříváno 4 hodiny na 100°C. Poté byl přebytečný ethylendiamin oddestilován a zbytek byl vařen s 40 ml směsi chloroform-toluen 3:1. Vypadlé krystaly byly odsáty a matečné louhy byly chromatografovány (silikagel, chloroform –2% methanolu. Celkem bylo izolováno 4,2g produktu **II** ($R_1, R_2 = H$), který byl krystalizován z methanolu. B.t. 128 až 141°C.

Průmyslová využitelnost

Průmyslová využitelnost vynálezu je neobyčejně široká a zabírá celou oblast výroby neracemických sloučenin. Sloučeniny obecného vzorec **II** lze využít, jako chirální synthony pro design a přípravu ligandů, aplikovatelných jako katalyzátory enantioselektivních reakcí či ligandy pro selektivní separace chirálních látek.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce II.



kde:

R = vodík nebo alkyl rovný, cyklický i rozvětvený s 1 až 6 atomy uhlíku

R₁ a R₂ = vodík nebo alkyl rovný, cyklický i rozvětvený s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo
fenyl

R₁ a R₂ jsou spojeny = - (CH₂)_n - kde n = 1-6

2. Sloučenina obecného vzorce II vyznačená tím, že se jedná o opticky aktivní isomer konfigurace R- nebo S-, nebo jde o směs isomerů obohacenou o jeden z nich, nebo se jedná o racemickou sloučeninu.