(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942422 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 942422

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D209/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.05.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.05.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.11.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.05.1993 US 067892

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst Marion Roussel Inc. Inc.,** 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Lee, Thomas Bing Kin,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Wong, George Seung-Kit,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä fysostigmiinin valmistuksessa käytettyjen välituotteiden enantioselektiivistä synteesiä varten

Förfarande för enantioselektiv syntes av mellanprodukter som används vid framställning av fysostigmin

Menetelmä fysostigmiinin valmistuksessa käytettyjen välituotteiden enantioselektiivistä synteesiä varten

Keksinnön tausta

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä stereoisomeerien selektiivistä synteesiä varten. Erityisemmin tämän keksinnön kohteena on nitriilien ja primaaristen amiinien enantiomeerien stereoselektiivinen synteesi, jotka enantiomeerit ovat hyödyllisiä (+)-fysostigmiinin ja (-)-fysostigmiinin valmistuksessa.

Kolinerginen neuronijärjestelmä voidaan havaita keskushermostojärjestelmässä (CNS), autonomisessa hermostojärjestelmässä ja liikehermojärjestelmässä. Asetyylikoliini (ACh) on neurotransmitteri kaikissa hermosolmuissa, lihashermon liitoskohdissa ja hermosolmun jälkeisissä synapseissa kolinergisessä hermojärjestelmässä. Asetyylikoliini on normaalisti kiihottava neurotransmitteri, joka sitoutuu nikotiini- ja muskariinireseptoreihin.

Asetyylikoliiniesteraasi (AChE) on entsyymi, joka hydrolysoi ja täten deaktivoi ACh:n sen jälkeen kun se on sitoutunut reseptoriin. Tätä entsyymiä on läsnä kaikissa ääreis- ja keskushermoston liitoskohdissa ja kehon tietyissä soluissa.

Joissakin olosuhteissa on toivottavaa kiihottaa asetyylikoliinireseptoreita. Eräässä menetelmässä käytetään epäsuoria vaikuttajia, kuten antikoliiniesteraasilääkkeitä, jotka inhiboivat ACh:n hydrolyysiä AChE:llä. Kun antikoliiniesteraasilääke estää AChE:n ja inhiboi vapautuneen ACh:n hajoamisen, aikaansaadaan korkeampi neurotransmitteritaso ja kasvanut biologinen reaktio. Alkaloidi fysostigmiini, joka voidaan eristää Calabar-pavun siemenistä, on havaittu erityisen tehokkaaksi antikoliiniesteraasilääkkeenä. Fysostigmiinillä on korkea affiniteetti AChE:lle ja pystyy inhiboimaan AChE:tä kauemmin.

Uskotaan, että kolinergisen tien degeneraatio keskushermostojärjestelmässä ja tästä kehittyneet ilmeiset epäsäännöllisyydet neuronirakenteessa voivat olla pääsyy Alzheimerin kaltaisessa vanhuusiän dementiassa. Tämä sairaus johtaa muisti- ja opittujen toimintojen kasvavaan taantumiseen. Koska väestön keskimääräinen ikä on kasvamassa, Alzheimerin taudin esiintyvyys lisääntyy ja vaatii välitöntä huomiota.

On esitetty, että kolinergiset vaikuttajat, kuten antikoliiniesteraasilääkkeet ovat hyödyllisiä Alzheimerin taudin hoidossa. Kuitenkaan lääkehoito antikoliiniesteraasilääkkeillä ei ole osoittautunut täysin tyydyttäväksi. Täten alalla on tarve kehittää uusia lääkkeitä tämän taudin hoitamiseksi.

Fysostigmiinienantiomeerit ja farmaseuttisesti vaikuttavat fysostigmiinin kaltaiset yhdisteet, kuten yhdisteet, joita on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 791 107, ovat tutkimuksen kohteena Alzheimerin taudin hoitoa varten. Jotta pystyttäisiin tyydyttämään yhdisteiden tarve, joilla on korkea farmaseuttinen aktiivisuus, alalla on olemassa tarve kehittää menetelmä enantiomeerien stereoselektiivistä synteesiä varten. Erityisesti enantiomeeri(-)-fysostigmiini on tällä hetkellä erityisen mielenkiintoinen ja vaikka on esitetty menetelmiä fysostigmiinin ja fysostigmiinin kaltaisten yhdisteiden valmistamiseksi, alalla on olemassa tarve kehittää menetelmä S- tai (-)-muotojen selektiivistä synteesiä varten. On havaittu, että yhdiste 1,3-dimetyyli-5-metoksioksi-indolyylietyyliamiini, johon myös viitataan 3-(2-aminoetyyli)-1,3-dihydro-1,3-dimetyyli-5-metoksi-2H-indol-2-onina, on tärkeä välituote äskettäin löydetyssä menetelmässä (-)-fysostigmiinin valmistamiseksi. Vaikka tämä amiini voidaan valmistaa käyttäen tavanomaisia menetelmiä, muodostuu tavallisesti raseeminen seos. Raseemisen amiiniseoksen resoluutio sen R- ja S-ai-

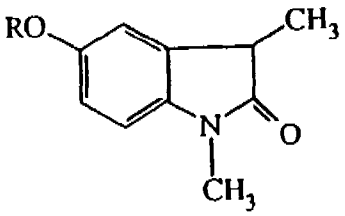
neosiksi tekee (+)-fysostigmiinin ja (-)-fysostigmiinin synteesin mahdolliseksi.

Amiinien ja niiden prekursoreiden stereoselektiivisestä valmistusmenetelmästä voisi olla tiettyjä etuja. Tällainen menetelmä voisi vähentää tai poistaa tarpeen resoloida enantiomeerien seokset. Vaikka entsyymeillä katalysoidut stereoselektiiviset synteesit ovat hyvin enantioselektiivisiä, ei-entsymaattisilla menetelmillä on hyvin kattava selektiivisyys. Tämän mukaisesti menetelmillä, jotka perustuvat synteettisiin kemiallisiin menetelmiin, saadut tulokset ovat tavallisesti ennustamattomia ja hyviä tuloksia stereoselektiivisissä synteeseissä on ollut vaikea saavuttaa.

Täten alalla on olemassa tarve kehittää menetelmiä, jotka perustuvat kemiallisiin menetelmiin fysostigmiinin ja fysotigmiinin kaltaisten yhdisteiden enantiomeerien valmistamiseksi. Alalla on myös olemassa tarve kehittää menetelmiä välituotteiden asymmetristä synteesiä varten käytettäväksi prosessissa. Menetelmän tulisi mahdollistaa välituotteiden saaminen korkealla optisella puhtaudella. Lisäksi menetelmän tulisi olla helposti toteutettavissa ja siinä tulisi käyttää reagensseja, joita on helposti saatavissa.

Keksinnön yhteenveto

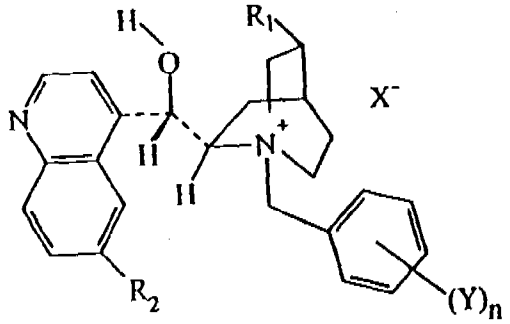
Tämän keksinnön mukaisesti näiden alalla esiintyvien tarpeiden tyydyttämiseksi mahdollistetaan menetelmä oksindolin stereoselektiivistä synteesiä varten, jossa menetelmässä saatetaan raseeminen oksindoli, jolla on kaava



(1)

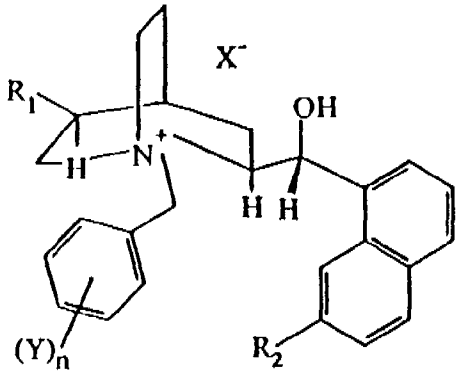
jossa R valitaan ryhmästä metyyli, etyyli ja bentsyyli, reagoimaan vähintäin yhden ekvivalentin kanssa halogenoi-

tua asetonitriiliä, joka on valittu ryhmästä klooriasetonitriili, bromiasetonitriili ja jodiasetonitriili. Reaktio toteutetaan kaksifaasireaktioseoksessa, jossa vesipitoinen faasi sisältää vahvaa epäorgaanista emästä deprotonointiaineena ja liuotinfaasi sisältää orgaanista liuotinta oksindolille. Kaksifaasireaktioseos sisältää katalyyttisen määrän substituoitua N-bentsyylikinkoninium- tai kinidiniumyhdistettä, jolla on kaava



(I)

tai substituoitua N-bentsyylikinkonidinium- tai kininiumyhdistettä, jolla on kaava



(II)

jossa

R_1 on vinyyliryhmä tai etyyliryhmä,

R_2 on vety tai metoksiryhmä,

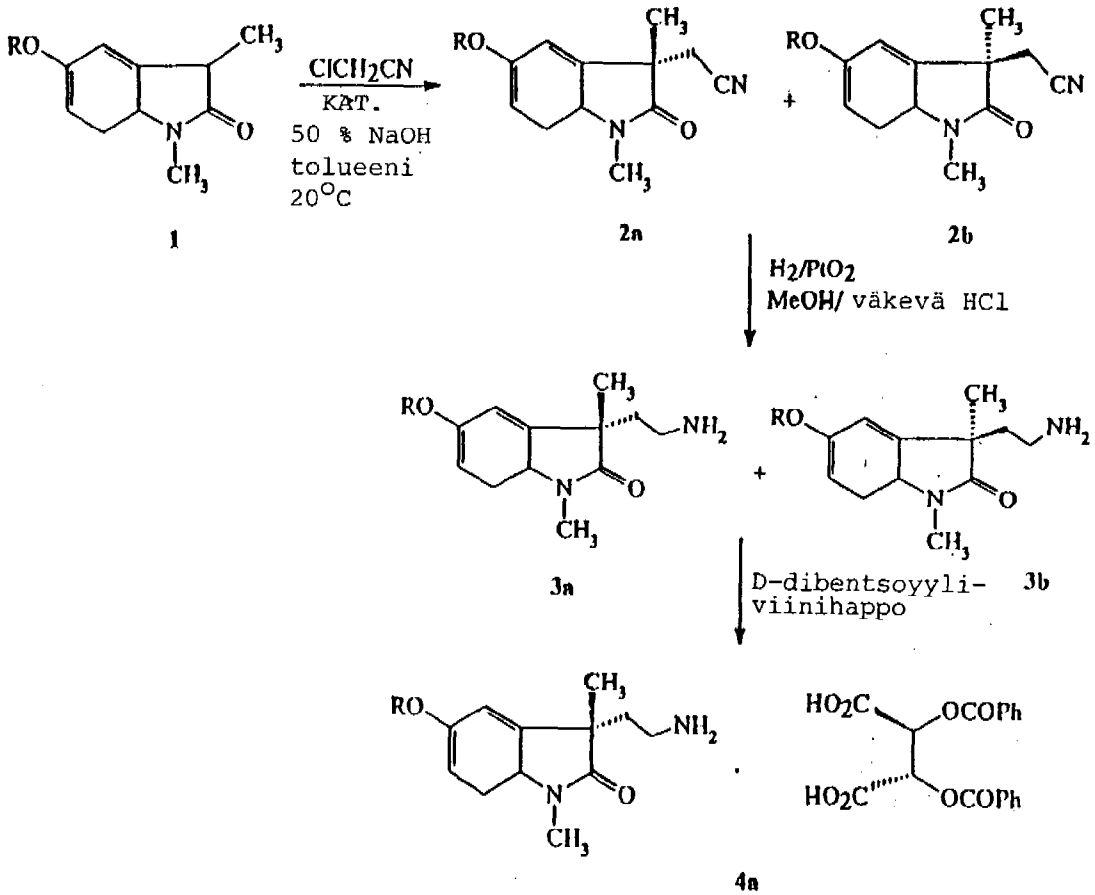
X on kloori tai bromi,

Y valitaan riippumattomasti ryhmästä vety, kloori, bromi, fluori, trifluorimetyyli ja nitriili; ja

n on 1, 2, 3, 4 tai 5.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä muodostetut 5-alkoksi-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-2-okso-1H-indoli-3-asetonitriilit resoloidaan edullisesti kiteyttämällä ja sitten ne voidaan pelkistää vastaaviksi amiineikseen, joita voidaan käyttää fysostigmiinin ja fysostigmiinin kaltaisten yhdisteiden stereospesifisten muotojen valmistuksessa. Erityisesti 1,3-dimetyyli-5-metoksioksi-indolyyli-etyyliamiinin S-muoto on hyödyllinen (-)-fysostigmiinin valmistamiseksi.

Keksintö on helpommin ymmärrettävissä seuraavalla reaktiokaaviolla, joka kuvaa alkyloitujen oksindolien 2a ja 2b asymmetrisen synteesin ja näiden yhdisteiden konversion primaarisiksi amiineiksi 3a ja 3b. Primaariset amiinit ovat hyödyllisiä fysostigmiinin ja fysostigmiinin kaltaisten yhdisteiden enantiomeerien valmistuksessa, jotka ovat farmaseuttisesti aktiivisia.



Edullisten suoritusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön asymmetrinen synteesi käsittää akiraalisen substraatin konversion kiraaliseksi tuotteeksi käyttäen kiraliareagenssia. Prokiraalinen yhdiste toimii prekursorina kiraliatuotteelle reaktion aikana. Seuraavaa nimistöä ja määrityksiä käytetään tämän keksinnön kuvauksessa.

Tässä käytettynä ilmaisu "asymmetrinen synteesi" tarkoittaa valmistusta, jossa asymmetrinen atomi, sen sijaan, että se olisi molekyylissä ennen valmistuksen käynnistämistä, lisätään molekyyliin kemiallisen reaktion aikana. Täten esimerkiksi tämän keksinnön asymmetrinen synteesi on reaktio, jossa akiraalinen yksikkö substraattimolekyylissä muutetaan kiraliareagenssin toimesta kiraliayksiköksi sellaisella tavalla, että stereoisomeerisiä tuotteita muodostuu epätasaisina määrinä.

Ilmaisu "enantioselektiivinen synteesi" tarkoittaa synteesiä, jossa muodostetaan tietyn rakenteen enantiomeeri, jota on huomattavasti enemmän kuin toista mahdollista enantiomeeriä. Tämän keksinnön enantioselektiivinen synteesi muodostaa tavallisesti vallitsevaa enantiomeeriä määränä n. 70 - 90 %, tavallisesti n. 85 - 88 % valmistuksessa muodostuneiden enantiomeerien kokonaismäärästä.

Tässä käytettynä ilmaisuja "enantiomeerinen seos" ja "enantiomeerien seos" käytetään vaihtovuoroisesti viitaten enantiomeerien raseemisiin modifiointeihin. Ilmaisut käsittävät myös liuokset, jotka sisältävät molempia enantiomeerejä, jolloin liuoksilla on joko (+)- tai (-)-optinen rotaatio, havaittuna ja mitattuna polarimetrillä.

Termit "resoloida" ja "resoluutio" tässä käytettynä käsittävät 5-alkoksisubstituoitujen-1,3-dimetyyli-2-okso-1H-indoli-3-asetonitriilien täydellisen tai osittaisen erottamisen. Erottamista kuvataan yksityiskohtaisemmin tämän jälkeen. Näiden kahden termin on tarkoitettu kattavan

erotukset, joissa ainoastaan yksi enantiomeereistä saadaan puhtaassa muodossa. Termien tarkoituksena on myös käsittää enantiomeerien tietyn asteisen erotuksen, jossa kumpaakaan enantiomeeriä ei saada täysin vapaana toisesta. Enantiomeerien erottaminen voi olla kvantitatiivista tai ei.

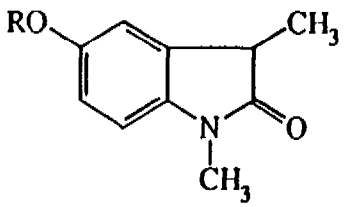
Tumma kiila ► kaavoissa tarkoittaa, että substituentit ovat rengasjärjestelmän keskimääräisen tason yläpuolella. Katkoviivakiila ► tarkoittaa, että substituentit ovat rengasjärjestelmän keskimääräisen tason alapuolella. Esimerkiksi tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen primaaristen amiinien kaavassa metyyliryhmä 3-asemassa on oksindolirenkaan keskimääräisen tason yläpuolella, kun taas aminoetyyliryhmä on renkaan keskimääräisen tason alapuolella. Täten metyyliryhmä ja aminoetyyliryhmä ovat trans-asemassa toisiinsa nähden suhteessa renkaan keskimääräiseen tasoon.

Keksinnön mukainen stereoselektiivinen synteesi voidaan toteuttaa kuten kuviossa on esitetty. Viitaten kuvioon, oksindoli 1 voidaan alkyloida halogenoidulla asetonitriilillä kiraliakatalyytin läsnä ollessa antamaan enantiomeerinen seos, joka sisältää alkyloituja oksindoleja 2a ja 2b, jotka on nimetty [R]- ja [S]-5-alkoksi-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-2-okso-1H-indoli-3-asetonitriileiksi. Oli yllättävää havaita, että yksi alkyloiduista oksindoleista on vallitseva reaktiotuotteessa. Lisäksi havaittiin yllättäen, että alkyloituja oksindoleita 2a ja 2b saadaan suhteellisen korkeina kemiallisina saantoina.

Raaka enantiomeerinen seos, joka sisältää alkyloituja oksindoleja 2a ja 2b, kiteytetään edullisesti. Puhdas enantiomeeri voidaan hydrata katalyytin läsnä ollessa muodostamaan primaarinen amiini 3a tai 3b, joka on nimetty [R]- tai [S]-5-alkoksi-3-(2-aminoetyyli)-1,3-dihydro-1,3-dimetyyli-2H-indol-2-oniksi. Primaarinen amiini 3a, jossa R on metyyliryhmä, on tärkeä välituote (-)-fysostigmiinin valmistuksessa.

Primaarisen amiinin tulisi olla saatavilla mahdollisimman puhtaana optisena isomeerimuotona, jotta saataisiin korkeita saantoja ja optisesti puhdasta fysostigmiiniä ja fysostigmiinin kaltaisia yhdisteitä. Tämä voidaan myös toteuttaa saostamalla selektiivisesti enantiomeeri 3a ja 3b kiraalisella viinihapolla muodostamaan viinihappo-suola 4a tai 4b. Erästä menetelmää enantiomeerisen 3a:n ja 3b:n seoksen valmistamiseksi kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin.

Tämän keksinnön asymmetrinen valmistus toteutetaan stereoselektiivisesti alkyloimalla oksindoli, jolla on kaava:



(1)

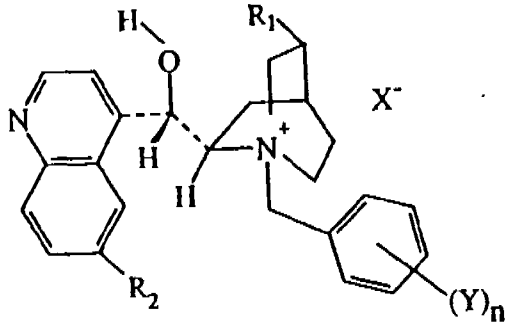
jossa substituentti R valitaan ryhmästä metyyli (yhdiste (1a)), etyyli (yhdiste (1b)) ja bentsyyli (yhdiste (1c)). Oksindoli 1 on raseeminen seos. Oksindolia 1 käytetään tämän keksinnön menetelmässä raseemisena seoksena, joka voidaan valmistaa synteettisillä menetelmillä, joita ovat kuvanneet Julian et al. julkaisussa J. Chem. Soc., 57: 563 - 566 ja 755 - 757 (1935) ja US-patenttijulkaisussa 4 791 107.

Oksindoli 1 voidaan selektiivisesti muuttaa enantiomeeriseksi seokseksi, joka sisältää alkyloituja oksindoleja 2a ja 2b, käyttäen kiraliafaasimuutoskatalyyttiä. Esimerkkejä sopivista katalyyteistä ovat ne, jotka on saatu substituoiduista N-bentsyylikinkoninium- tai kinidinium- tai N-bentsyylikinkonidinium- tai kininiumhalideista. Reaktio on luonteeltaan hyvin enantioselektiivinen.

Erityisemmin oksindolin 1 stereoselektiivinen konversio enantiomeeriseksi seokseksi, joka sisältää alkyloituja oksindoleja 2a ja 2b, voidaan toteuttaa sekoittamalla raseemista seosta, jossa on oksindolia 1 ja kiraliakata-

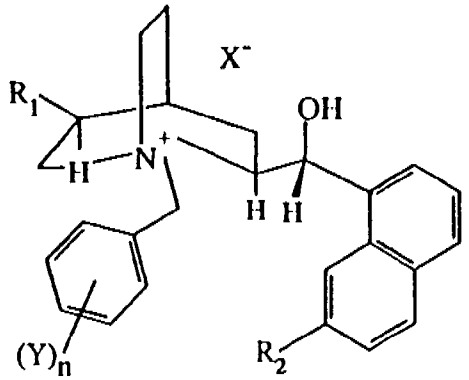
lyyttiä kaksifaasijärjestelmässä, jossa on vahvaa epäorgaanista emästä ja orgaanista liuotinta inertissä kaasuilmakehässä, kunnes reaktio on pääosin käynyt loppuun. Kemiallista konversiota voidaan seurata analysoimalla reaktioseos GLC:llä suhteessa alkyloitujen oksindolien 2a ja 2b muodostumiseen. Vallitseva enantiomeeri 2a tai 2b riippuu käytetyn kiraliakatalyytin luonteesta.

Kiraliakatalyytti oksindolin selektiiviselle konversiolle alkyloiduksi oksindoliksi 2a tai 2b on substituoitu N-bentsyylikinkoninium- tai kinidiniumyhdiste, jolla on kaava



(I)

tai substituoitu N-bentsyylikinkonidinium- tai kininiumyhdiste, jolla on kaava



(II)

jossa

R_1 on vinyyliryhmä tai etyyliryhmä,

R_2 on vety tai metoksiryhmä,

X on kloori tai bromi,

Y valitaan riippumattomasti ryhmästä vety, kloori, bromi, fluori, trifluorimetyyli ja nitriili, ja

n on 1, 2, 3, 4 tai 5.

Substituoidulla N-bentsyylikinkoniniumilla ja substituoidulla N-bentsyylikinidiniumilla on kaava (I), jos-

sa R_2 on vety tai metoksi, vastaavasti. Substituoidulla N-bentsyylikinkonidiniumilla ja substituoidulla N-bentsyylikininiumilla on kaava (II), jossa R_2 on vety tai metoksi, vastaavasti. Edullisia katalyyttejä ovat yhdisteet, joissa Y on 3,4-dikloori tai 4-trifluorimetyyli. Nämä katalyytit voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, joita on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. 1987, 52, 4745 - 4752 ja niitä on kaupallisesti saatavissa Fluka Chemical Co:sta, Hanppauge, N.Y. 11788 tai Chemical Dynamics Corporationista, South Plainfield, New Jersey.

Substituoituja N-bentsyylikinkoninium- ja kinidiniumyhdisteitä ja substituoituja N-bentsyylikinkonidiniumja kininiumyhdisteitä käytetään keksinnön asymmetrisessä synteesissä määränä, joka on riittävä katalysoimaan oksindolin ja halogenoidun asetonitriilin reaktiota muodostamaan yksi alkyloitujen oksindolien enantiomeereistä vallitsevana määränä suhteessa toiseen enantiomeeriin. Esimerkiksi katalyyttiä voidaan käyttää määränä n. 5 - n. 50 mooli-% perustuen oksindolin 1 määrään. Tämän keksinnön edullisessa suoritusmuodossa yhdisteitä käytetään katalyytteinä määrinä n. 10 - n. 15 mooli-% perustuen oksindoliin 1.

Substituoidut N-bentsyylikinkoninium- ja kinidiniumyhdisteet antavat alkyloitua oksindolia 2a ylimäärin, kun taas substituoidut N-bentsyylikinkonidinium- ja kininiumyhdisteet antavat alkyloitua oksindolia 2b ylimäärin, kun yhdisteitä käytetään katalyyttisesti tehokkaina määrinä. On ymmärrettävä, että tämän keksinnön asymmetrinen synteesi voidaan toteuttaa myös pinta-aktiivisen aineen, kuten Triton x-400 läsnä ollessa. Katso US-patenttijulkaisut 4 578 509 ja 4 605 761.

Oksindolin alkylointi näyttää etenevän tavallisin menetelmin. Tästä syystä oli odotettua, että saataisiin alkyloitujen oksindolien raseeminen seos. Kuitenkin havaittiin melko yllättäen, että alkylointireaktio oli ste-

reoselektiivinen ja että jompaa kumpaa alkyloitujen oksindolien enantiomeereistä voitiin saada ylimäärin, riippuen katalyytin valinnasta. Lisäksi vallitsevaa enantiomeeriä saatiin korkeana kemiallisena saantona. Kemiallinen saanto oli vähintäin n. 60 % perustuen oksindoliin 1 ja oli tavallisesti n. 65 - 85 %, perustuen oksindoliin 1.

Tämän keksinnön stereoselektiivinen synteesi toteutetaan kaksifaasireaktioseoksessa, joka sisältää orgaanisen liuotinfaasin, joka sisältää raseemista seosta, jossa on oksindolia 1 ja katalyyttiä, ja vesipitoisen faasin, joka sisältää voimakasta epäorgaanista emästä. Oksindoli 1 ja katalyytti liuotetaan aromaattiseen hiilivetyliuottimeen. Halogenoituja aromaattisia liuottimia ja halogenoituja alifaattisia liuottimia voidaan myös käyttää. Tyypillisiä liuottimia, joita voidaan käyttää, ovat bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni ja metyleenikloridi. Heksaanin ja sykloheksaanin liuotinseoksia voidaan myös käyttää. Teknisen laadun liuottimilla on saatu hyviä tuloksia. Edullinen liuotin on tolueeni, koska reaktioseoksilla, jotka sisältävät tätä liuotinta, on korkein selektiivisyys alkyloitujen oksindolien 2a tai 2b suhteen seuraavissa esimerkeissä. Muilla liuottimilla saatu selektiivisyys voidaan optimoida minimimäärällä kokeita.

Reaktioseoksen vesipitoinen faasi sisältää voimakasta epäorgaanista emästä, kuten kaliumhydroksidia, natriumhydroksidia tai litiumhydroksidia. Teknisen laadun emäksillä on havaittu saavutettavan hyväksyttäviä tuloksia. Edullinen emäs on natriumhydroksidi, koska se on halpa, helposti saatavissa ja tehokas keksinnön menetelmässä.

Epäorgaanista emästä käytetään määränä, joka on riittävä aikaansaamaan katalyyttisen reaktion. Emäs toimii deprotonointiaineena. On havaittu, että emäksen pitoisuus vesipitoisessa faasissa vaikuttaa selektiivisyyteen. Emäksen pitoisuus vesipitoisessa faasissa on tavallisesti

n. 25 - n. 50 paino-%. Kun emäksen pitoisuus vähenee, selektiivisyys yhdelle alkyloidulle oksindolille vähenee.

Vesipitoisella faasilla, joka sisältää epäorgaanista emästä, tulisi olla minimi liukoisuus orgaaniseen liuotinfaasiin, joka sisältää raseemista oksindolia 1 ja katalyyttiä, kaksifaasireaktioseoksen ylläpitämiseksi. Reaktioseoksen orgaanisen faasin tilavuussuhde vesipitoiseen faasiin on tavallisesti n. 3:1 - n. 10:1. Reaktioseoksella, joka sisältää orgaanista faasia ja vesipitoista faasia tilavuussuhteessa n. 5:1, on havaittu saatavan edullisia tuloksia.

Orgaanista liuotinfaasia ja oksindolia 1 on reaktioseoksessa tavallisesti suhteessa n. 20:1 - n. 80:1, edullisesti n. 30:1 - n. 45:1. Erityisen edullinen suhde on n. 40:1. Nämä suhteet on ilmoitettu tilavuutena orgaanista liuotinfaasia suhteessa oksindolin 1 painoon.

Alkylointiaine oksindolin 1 raseemiselle seokselle voi olla halogenoitu asetonitriili valittuna ryhmästä klooriasetonitriili, bromiasetonitriili ja jodiasetonitriili. Klooriasetonitriili on edullinen alkylointiaine, koska sillä on korkein selektiivisyys alkyloiduille oksindoleille 2a ja 2b. Teknisen laadun alkylointiaineilla on saatu tyydyttäviä tuloksia.

Halogenoituja asetonitriilejä käytetään määränä, joka on vähintäin n. 1 ekvivalentti ja edullisesti n. 1,1 - 1,5 ekvivalenttia suhteessa oksindolin 1 raseemiseen seokseen. Nostamalla alkylointiaineen suhteellista määrää oksindoliin nähden, kemiallinen saanto yleensä paranee, vaikka mitään ilmeistä etua ei ole alkylointiaineen käyttämisestä suurena määränä.

Keksinnön stereoselektiivinen synteesi toteutetaan tavallisesti lämpötilassa n. 5 - n. 30 °C. Alempiin lämpötiloihin liittyy tavallisesti korkeampi selektiivisyys alkyloiduille oksindoleille 2a tai 2b, vaikka on oltava varovainen sen suhteen, että epäorgaaninen emäs ei erotu ve-

sipitoisesta liuoksesta alhaisissa lämpötiloissa. Edullinen lämpötila-alue synteesille on n. 15 - n. 25 °C, erityisesti n. 20 °C.

Alkyloidun oksindolin 2a tai 2b stereoselektiivinen synteesi on eksoterminen reaktio. Reaktioseos voidaan jäähdyttää sisäisillä tai ulkoisilla menetelmillä reaktiolämpötilan ylläpitämiseksi. Jäähdyttämisen tarve voidaan minimoida ja jopa välttää lisäämällä asteittain halogenoitua asetonitriiliä kaksifaasireaktioseokseen.

On edullista käyttää kaasuvaippaa kaksifaasireaktioseoksen, jossa asymmetrinen synteesi toteutetaan, yläpuolella hapen poistamiseksi reaktiosta. Esimerkkejä sopivista inerteistä kaasuista ovat typpi, argon ja helium. Typpi on edullinen johtuen taloudellisista syistä.

Keksinnön stereoselektiivinen synteesi voidaan toteuttaa ilmakehän paineessa. Painetta, joka on alle ilmakehän paineen, tulisi välttää.

On havaittu, että oksindolin 1 raseemisen seoksen alkylointi etenee hyvin nopeasti. Lisäämällä asteittain alkylointiainetta kaksifaasireaktioseokseen reaktio on tavallisesti täydellinen n. 1 - n. 2 tunnin kuluttua. Lyhyempiä reaktioaikoja voidaan käyttää, vaikka reaktioseoksen jäähdyttämistä voidaan tarvita. Samalla tavalla voidaan käyttää pitempiä reaktioaikoja, vaikka niistä ei ole mitään ilmeistä etua. Joka tapauksessa alkylointireaktio toteutetaan pääosin loppuun, mitä voidaan seurata kaasukromatografisesti tai muilla menetelmillä. Selektiivisyyden optimoimiseksi alkyloidulle oksindolille 2a tai 2b reaktioseosta tulisi sekoittaa. Kaksifaasireaktioseos voidaan valmistaa seuraavasti. Raseeminen seos, jossa on oksindolia 1, voidaan liuottaa orgaaniseen liuottimeen ja katalyyttiä voidaan lisätä saatuun liuokseen. Epäorgaanisen emäksen vesipitoista liuosta voidaan sitten lisätä orgaaniseen liuokseen ja sekoittaa riittävän kauan kaksifaasireaktioseoksen muodostamiseksi. N. 10 minuutin vähäinen

sekoittaminen on havaittu riittäväksi kaksifaasiseoksen muodostamiseksi. Alkylointiaineen hidas lisääminen parantaa selektiivisyyttä vallitsevalle alkyloidulle oksindolille 2a tai 2b.

Tämän keksinnön menetelmässä muodostuneiden enantiomeerien optinen puhtaus voidaan ilmoittaa ylimääränä enantiomeeriä reaktiotuotteessa prosentuaalisesti suhteessa alkuperäisen liuoksen enantiomeerien kokonaismäärään. Enantiomeerimäärä ilmoitetaan edullisesti prosentteina enantiomeeristä ylimäärää, joka on lyhennetty "% ee". Prosentuaalinen enantiomeerinen ylimäärä voidaan laskea seuraavasti:

$$\% \text{ ee} = \frac{([A]-[B])}{([A]+[B])} \times 100$$

jossa [A] on yhden enantiomeerin pitoisuus, ja
jossa [B] on toisen enantiomeerin pitoisuus.

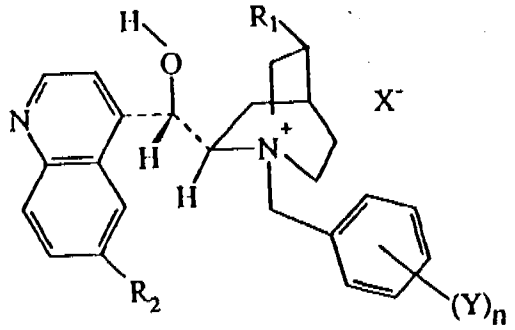
Täysin resoloidussa aineessa enantiomeerinen ylimäärä vastaa kokonaisaineen painoa niin, että prosentuaalinen ee ja täten myös optinen puhtaus on 100 %. Kunkin enantiomeerin pitoisuus ilmoitetaan tietenkin samoin perustein ja voidaan ilmoittaa joko suhteessa painoon tai moolimäärään, koska enantiomeereillä on sama molekyylipaino.

Monien substituoitujen N-bentsyylikinkoniniumsuolojen selektiivistä konversiota oksindolista 1 alkyloiduksi oksindoliksi 2a on tutkittu. Kaikki reaktiot toteutettiin sekoittamalla seosta, jossa oli oksindolia 1 (2,5 mmol) ja tarkoituksenmukaista katalyyttiä (0,25 mmol) kaksifaasijärjestelmässä, jossa oli 8 ml 50 %:ista NaOH:ta ja 20 ml tolueenia typen paineessa, 10 minuuttia. Liuos, jossa oli klooriasetonitriiliä (2,75 mmol) 10 ml:ssa tolueenia, lisättiin sitten käsipumpulla yhden tunnin aikana. Lisäyksen jälkeen reaktioseoksen kemiallista konversiota analysoitiin GLC:llä. Enantiomeerinen ylimäärä alkyloitua oksindolia 2a määritettiin HPLC:llä Chiralcel OD -pylväässä tai

Chiracel OJ -pylväässä (Daicel Chemical Industries Ltd) ja NMR-spektroskopisesti käyttäen tris[3-(heptafluoripropyylihydroksimetyleeni)-d-kamferato]europiumia (III) kiraliamuutos reagenssina. Tulokset on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

Oksindolin 1 asymmetrinen alkylointi käyttäen kiraliafaasin muutoskatalyyttiä.



(I)

Esim.	Katalyytit				% ee 2a
	R_1	R_2	Y	X	
1	vinyyli	H	H	Cl	>3
2	vinyyli	H	H	Br	10
3	vinyyli	H	2-F	Br	5
4	vinyyli	H	2-CF_3	Br	4
5	vinyyli	H	2,6-Cl_2	Br	>3
6	vinyyli	H	3-F	Br	8
7	vinyyli	H	3-Br	Br	48
8	vinyyli	H	4-Br	Br	68
9	vinyyli	H	4-CF_3*	Br	72

10	vinyyli	H	4-CN	Br	>2
11	vinyyli	H	3,4-Cl_2	Br	78
12	vinyyli	H	3,4-Cl_2	Br	77
13***	vinyyli	H	3,4-Cl_2***	Cl	17
14****	vinyyli	H	4-CF_3	Br	61
15	Et	H	4-CF_3	Br	69
16	vinyyli	OCH_3	H	Br	39
17	vinyyli	OCH_3	3,4-Cl_2	Br	77

* 4-CF_3BCMB
** 1:1 tolueeni/heksaani
*** 3,4-Cl_2-BCMC
**** 25% NaOH

Substitutio 3- ja/tai 4-asemassa katalyytin bentsyyliosassa elektroneja puoleensa vetävillä ryhmillä, kuten Br, Cl tai CF_3, lisäsi huomattavasti alkyloidun oksindolin 2a prosentuaalista ee:tä (paitsi kohdissa 7, 8, 9 ja 12). Tämä johtuu luultavasti siitä, että vahvempi ionipari oli muodostunut johtuen kinkoniniumkatalyytin N-atomin positiivisesta luonteesta. Siihen, että havaittu prosentuaalisen ee:n parannus elektroneja puoleensa vetäville ryhmille johtui pääosin induktiivisesta vaikutuksesta eikä resonanssivaikutuksesta, viittaa alhainen prosentuaalinen ee, joka havaittiin 4-syaanibentsyylikinkoniniumbromidille

(esimerkki 10). Fluorisubstituoiduilla katalyyteillä saatiin yllättävän alhainen prosentuaalinen ee syistä, joita ei saatu selville (esimerkit 3 ja 6). Kuten odotettiin, dihydrokinkoniniumkatalyytti käyttäytyi samalla tavalla kuin vastaava kinkoniniumsuola (esimerkit 9 ja 15). Yllättäen kohtuullinen prosentuaalinen ee havaittiin bentsyylikinidiniumbromidille (esimerkki 16). Mitään parannusta prosentuaaliseen ee:hen ei enää havaittu, kun bentsyyliryhmä substituoitiin edelleen elektroneja puoleensa vetävällä ryhmällä (esimerkki 17). Havaittiin hiukan vastaionivaikutusta tapauksessa, jossa reaktion prosentuaalinen ee oli alhainen (esimerkit 1 ja 2). Kun reaktion prosentuaalinen ee oli huomattavan korkea, vastaionivaikutusta ei esiintynyt.

Raaka enantiomeeriseos, joka sisälsi alkyloituja oksindoleja 2a ja 2b, altistettiin edullisesti jälleenkiteyttämiselle, jolloin haluttu optisesti puhdas esim. R-enantiomeeri tai S-enantiomeeri, alkyloitu oksi-indoli, jolla on korkea optinen puhtaus, erottuu jäljellejääneestä rasemaatista. Rasemaatti saostetaan edullisesti jättämään optisesti puhdas oksindoli suodokseen.

Valitaan sopiva jälleenkiteyttämisliuotin. Tällainen liuotin valitaan (1) sopivasta proottisesta liuottimesta, kuten alkoholista, esim. metanolista, etanolista, isopropanolista jne., (2) sopivasta aproottisesta liuottimesta, kuten alifaattisesta eetteristä, esim. tertiaarisesta butyylimetyylieetteristä, isopropyylietyylieetteristä jne., (3) sopivasta proottisen ja aproottisen liuottimen seoksesta.

Enantiomeeristä seosta, joka sisältää alkyloituja oksindoleja 2a ja 2b, käsitellään jälleenkiteyttämisliuottimella sopivassa lämpötilassa, tavallisesti huoneenlämpötilassa tai korkeammassa, esim. 25 - 30 °C:ssa riittävän kauan seoksen täydelisen liukenemisen aikaansaamiseksi. Saadun liuoksen, joka sisältää 2a:n ja 2b:n liuennutta

seosta ja valittua jälleenkiteyttämisliuotinta, annetaan sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan ja/tai annetaan seistä huoneenlämpötilassa lyhyt aika, esim. tavallisesti 5 - 10 minuuttia, minkä jälkeen suurin osa, tavallisesti 65 - 82 % ensimmäistä puhdasta enantiomeeriä (joko R tai S), jota alunperin oli läsnä 2a:n ja 2b:n seoksessa sen rikastuneena määränä, pysyy liuoksessa; ja loppu osa, joka sisältää seosta, jossa on toista enantiomeeriä ja jäämiä ensimmäisestä enantiomeeristä, saostuu liuoksesta kiinteänä seoksena.

Saadun puhtaan enantiomeerin kaksifaasiseos liuoksena ja saostunut kiinteä aine jäähdytetään valinnaisesti, mutta edullisesti lämpötilaan n. 0 - n. 5 °C, esim. jäähauteessa ajaksi, jolla varmistetaan saadun jäännöksen täydellinen saostuminen enantiomeerien seoksena.

Kuten edellä on osoitettu, oksindolin alkylointi etenee stereoselektiivisen menetelmän kautta ja jompaa kumpaa alkyloitujen oksindolien enantiomeereistä saadaan ylimäärin, riippuen käytetystä katalyytistä. Tämän mukaisesti joko R-enantiomeeriä tai S-enantiomeeriä voi olla läsnä enantiomeerisessä seoksessa 2a ja 2b rikastettuna määränä. Rikastettu enantiomeeri erotetaan saostuneesta kiinteästä seoksesta, joka sisältää myös toista enantiomeeriä.

Sitten saatu kaksifaasiseos altistetaan tavalliselle erotukselle, esim. suodatukselle, jolloin saostunut jäännös erottuu suodoksesta, joka sisältää ensimmäistä optisesti puhdasta enantiomeeriä. Sitten suodos väkevöidään käyttäen tavallisia menetelmiä, esim. rotavaporia ja ensimmäinen optisesti puhdas enantiomeeri erotetaan esim. suodattamalla. Saadulla ensimmäisellä enantiomeerillä on korkea optinen puhtaus.

Ensimmäistä enantiomeeriä voidaan sitten edelleen käsitellä muodostamaan amiini 3a tai 3b ja tämän jälkeen muodostamaan eseretoli tai esermetoli käyttäen tavallisia

menetelmiä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla, esim. Yu & Brossi, Heterocycles, 1988, osa 27, 1709, joko R- tai S-konfiguraatiolla. Käyttäen menetelmiä, joita ovat kuvanneet Lee et al. julkaisussa J. Org. Chem., 1991, osa 56, 872, esertoli voidaan muuttaa fysostigmiiniksi ja vastaaviksi yhdisteiksi.

Yksityiskohtaisemmin, optisesti puhdas ensimmäinen enantiomeeri pelkistetään vedyllä etikkahapossa platinaoksidin läsnä ollessa. Amiinia 3a tai 3b käsitellään sitten etyylikloroformiaatilla trietyyliamiinin läsnä ollessa tolueenissa. Pelkistävä syklisointi käyttäen litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa, mitä seuraa kromatografinen puhdistus, antaa puhtaan eseretolin tai esermetolin, joilla on korkea optinen puhtaus.

Saatu eseretoli tai esermetoli saatetaan reagoimaan fumaarihapon kanssa tavalliseen tapaan, esim. tavallisesti 45 - 50 °C:ssa 0,5 - 1 tunnin aikana muodostamaan fumaraattisuola, joka jälleenkiteytetään metanolista antamaan pääosin 100 %:inen enantiomeerinen puhtaus.

Enantiomeerien pitoisuus tässä keksinnössä saadussa reaktioseoksessa voidaan määrittää (1) käsittelemällä primaarista amiinia (-)-mentyylikloroformiaatilla, mitä seuraa vastaavien diastereomeeristen karbamaattien HPLC-analyysi; tai (2) käsittelemällä amiinia (+)-kamferisulfonyylikloridilla, mitä seuraa vastaavan sulfoniamidin HPLC-analyysi. Enantiomeeristen seosten suhteellinen koostumus on annettu pinta-alana piikkien alapuolella, mikä vastaa diastereomeerejä HPLC-kromatogrammeissa.

Enantiomeerien absoluuttinen konfiguraatio määritetään muuttamalla amiini tunnetuiksi yhdisteiksi, joiden absoluuttiset konfiguraatiot on määritetty. Esimerkiksi hiiliatomin absoluuttiset konfiguraatiot primaarisen amiinin 10-asemassa voidaan määrittää muuttamalla amiinien 3a tai 3b viinihapposuola vastaavaksi optisesti puhtaaksi primaariseksi amiiniksi 3a tai 3b neutraloimalla laimealla

BaOH:lla. Saatu optisesti puhdas primaarinen amiini voidaan pelkistävästi syklisoida korkealla saannolla palautusjäähdyttämällä amiinia n-butanolissa ylimäärän natriummetallia läsnä ollessa. Tuotetta voidaan sitten käsitellä (S)-(-)-α-metyylibentsyyli-isosyanaatilla. Saadun tuotteen optinen puhtaus ja absoluuttinen konfiguraatio voidaan määrittää HPLC-analyysillä Schonenberger ja Brossin menetelmän mukaisesti, Helv. Chim. Acta., 69: 1486 (1986).

Tätä keksintöä on helpompi ymmärtää viitaten seuraaviin esimerkkeihin, joissa kaikki osat, suhteet ja prosenttiosuudet ovat suhteessa painoon, jollei toisin ilmoiteta.

Kiraliafaasimuutosalkylointi

Esimerkki 1

N-[4-(trifluorimetyyli)bentsyyli]kinkoniniumbromidi

Liuokseen, jossa oli 0,48 g (±)-5-metoksi-1,3-dimetyylioksi-indolia 20 ml:ssa tolueenia, lisättiin typen paineessa 0,13 g (10 mol-%) N-[4-(trifluorimetyyli)bentsyyli]kinkoniniumbromidia (4-CF_3-BCNB), mitä seurasi 8 ml 50 %:ista NaOH:ta. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 0,21 g klooriasetonitriiliä 20 ml:ssa tolueenia, tipoittain yhden tunnin aikana. Täydellisen reaktion jälkeen lisättiin 25 ml jääkylmää vettä. Seos suodatettiin lyhyen piidioksidikerroksen läpi ja pestiin 10 ml:lla tolueenia. Suodos siirrettiin erotussuppiloon ja molemmat kerrokset erotettiin. Tolueeniuute väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös analysoitiin Daicel Chiralcel OD -pylväässä eluoiden 10 %:isella isopropanoliheksaaniseoksella. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, määritettiin 72 %:iseksi.

Esimerkki 2

N-[3,4-(dikloori)bentsyyli]kinkoniniumkloridi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,12 g:lla N-[3,4-(dikloori)bentsyyli]kinkoniniumkloridia

(3,4-Cl_2-BCNC) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 78 %:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 3

N-[4-bromibentsyyli]kinkoniniumbromi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,14 g:lla N-[4-bromibentsyyli]kinkoniniumbromidia (4-Br-BCNB) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 68 %:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 4

N-[3-bromibentsyyli]kinkoniniumbromidikatalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,14 g:lla N-[3-bromibentsyyli]kinkoniniumbromidia (3-Br-BCNB) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 48 %:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 5

N-bentsyylikinidiniumbromidi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,13 g:lla N-bentsyylikinidiniumbromidia (BQNC) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, määritettiin 39 %:iseksi HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 6

N-[3,4-diklooribentsyyli]kinidiniumkloridi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,20 g:lla N-[3,4-diklooribentsyyli]kinidiniumkloridia (3,4-Cl_2-BQNC) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, määritettiin 77-%:iseksi HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 7

N-[4-(trifluorimetyyli)bentsyyli]dihydrokinkoniniumbromidi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,13 g:lla N-[4-(trifluorimetyyli)bentsyyli]dihydrokinkoniniumbromidia (4-CF_3-H_2-BCNB) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 69 %:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 8

N-[4-klooribentsyyli]kinkoniniumbromidi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,13 g:lla N-[4-klooribentsyyli]kinkoniniumbromidia (4-Cl-BCNB) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 70 %:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 9

N-[3,4-(dikloori)bentsyyli]kinkoniniumbromidi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,12 g:lla 3,4-Cl_2-BCNB samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 77-%:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 10

Vaihe (A): N-[3,4-(dikloori)bentsyyli]kinkoniumkloridi katalyyttinä

Seokseen, jossa oli 5,0 g (±)-5-metoksi-1,3-dimetyylioksi-indolia ja 1,92 g 3,4-Cl_2-BCNC (15 mol-%) 200 ml:ssa tolueenia, lisättiin tehokkaassa typpivirtauksessa 40 ml 50 %:ista NaOH:ta. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 2,17 g klooriasetonitriiliä 20 ml:ssa tolueenia, yhden tunnin aikana. Täydellisen reaktion jälkeen seos jäähdytettiin 10 - 15 °C:seen ja 160 ml jääkylmää vettä lisättiin. Reaktioseos suodatettiin piidioksidikerroksen läpi ja huuhdeltiin 40 ml:lla toluee-

nia. Yhdistetty suodos siirrettiin erotussuppiloon ja molemmat kerrokset erotettiin. Tolueeniliuos uutettiin 100 ml:lla kylmää 3 N HCl ja 100 ml:lla kylmää vettä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen 5,02 g (83 %) yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, eristettiin ruskeahkona öljynä. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a määritettiin 73-%:iseksi HPLC:llä.

Vaihe (B): Nitriilien katalyyttinen pelkistys primaarisiksi amiineiksi

Nitriili 2a, joka oli saatu vaiheesta (A), otettiin talteen 50 ml:aan metanolia ja 7,25 ml:aan väkevää vetykloridihappoa. 0,5 g:n näyte PtO_2 lisättiin. Seosta hydrattiin kolme tuntia 45 psi:ssä. Katalyytti poistettiin suodattamalla suodatinpaperin läpi huuhdellen 15 ml:lla metanolia. Yhdistetty suodos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 100 ml:aan jääkylmää vettä. Hapan vesipitoinen liuos uutettiin ensin 50 ml:lla metyleenikloridia ja tehtiin sitten emäksiseksi 5 ml:lla 50 %:ista NaOH:ta. Emäksinen vesipitoinen kloridiliuos uutettiin metyleenikloridilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen uute kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 4,70 g (92 %) vastaavaa amiinia 3a.

Vaihe (C): Amiinin rikastaminen selektiivisellä saostamisella kiraliaviinihapolla

Amiini 3a vaiheesta (B) liuotettiin 25 ml:aan asetonitriiliä. Liuos, jossa oli 6,42 g dibentsoyyli-D-viinihappoa 25 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin nopeasti typen paineessa. 30 lisäminuutin sekoittamisen jälkeen muodostunut sakka suodatettiin antamaan 10,38 g valkoista kiinteää ainetta. Kiinteä aine jälleenkiteytettiin 60 ml:sta 10-%:ista vesi-asetonitriiliseosta antamaan 7,86 g (47,4 %) amiinin tartraattisuolaa; sp. 136 - 137 °C. Optinen puhtaus määritettiin 99 %:iseksi käsittelemällä (+)-kamferisulfonyylikloridilla, mitä seurasi HPLC-analyysi vastaavasta sulfoniamidista.

Esimerkki 11

N-[4-(trifluorimetyyli)bentsyyli]kinkonidiniumbromidi katalyyttinä

Tämän katalyytin käyttö antaa pääosin isomeerin, joka johtaa (+)-fysostigmiiniin.

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 1,19 g 1,3-dimetyyli-5-metoksioksi-indolia ja 0,83 g kloori-asetonitriiliä 50 ml:ssa tolueenia ja 10 ml:ssa 50 %:ista NaOH:ta typen paineessa, lisättiin 0,53 g edeltävää katalyyttiä yhtenä annoksena. 30 minuutin kuluttua kerrokset erotettiin. Tolueeniliuos pestiin vedellä ja väkevöitiin sitten alennetussa paineessa antamaan haluttu tuote kvantitatiivisena saantona. Enantiomeerinen ylimäärä (ee) enantiomeeriä 2b määritettiin 41 %:iseksi seuraavalla tavalla. Nitriili pelkistettiin vastaavaksi amiiniksi, kuten esimerkin 10 vaiheessa (b) on kuvattu, mitä seurasi amiinin käsittely (-)-mentyylikloroformiaatilla ja saatu karbamaatti HPLC-analysoitiin Whatmann Partisil PXS 10/25 pylväässä eluoiden 10 %:isella asetonitriili/metyleenikloridilla (2 ml/minuutti; havainnot 254 nm:ssä).

Esimerkki 12

N-[3-(trifluorimetyyli)bentsyyli]kinkoniniumbromidi katalyyttinä

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin 0,13 g:lla N-[3-(trifluorimetyyli)bentsyyli]kinkoniniumbromidia (3-CF_3-BCNB) samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on metyyli, havaittiin 68-%:iseksi määritettynä HPLC:llä reaktioseoksesta.

Esimerkki 13

N-[3,4-(dikloori)bentsyyli]kinkoniniumkloridi katalyyttinä ja (+)-5-etoksi-1,3-dimetyylioksindoli substraattina

Seokseen, jossa oli 2,15 g (±)-5-etoksi-1,3-dimetyylioksindolia, johon myös on viitattu 1,3-dihydro-1,3-dimetyyli-5-etoksi-2H-indol-2-onina, ja 0,77 g 3,4-Cl_2-BCNB

(15 mol-%) 80 ml:ssa tolueenia, lisättiin tehokkaassa typpivirtauksessa 16 ml 50 %:ista NaOH:ta. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 0,87 g klooriasetonitriiliä 8 ml:ssa tolueenia, yhden tunnin aikana. Täydellisen reaktion jälkeen lisättiin 48 ml jääkylmää vettä. Reaktioseos suodatettiin piidioksidikerroksen läpi huuhdellen 20 ml:lla tolueenia. Yhdistetty suodos siirrettiin erotussuppiloon ja molemmat kerrokset erotettiin. Tolueeniliuos uutettiin 20 ml:lla 2 N HCl ja kahdesti 20 ml:lla vettä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen ruskeahko öljy analysoitiin Daicel Chiralcel OD -pylväässä eluoiden 10 %:isella isopropanoliheksaaniseoksella. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on etyyli, määritettiin 71-%:iseksi.

Esimerkki 14

N-[3,4-(dikloori)bentsyyli]kinkoniniumkloridi katalyyttinä ja (+)-5-bentsyylioksi-1,3-dimetyylioksi-indoli substraattina

Esimerkissä 13 kuvattu menetelmä toistettiin 2,80 g:lla (±)-5-bentsyylioksi-1,3-dimetyylioksi-indolia, johon on myös viitattu 5-bentsyylioksi-1,3-dihydrodimetyyli-2H-indol-2-onina, samalla tavalla. Enantiomeerinen ylimäärä yhdistettä 2a, jossa R on bentsyylioksi, määritettiin 73-%:iseksi HPLC-analyysillä Daicel Chiralcel OJ -pylväässä eluoiden 40 %:isella isopropanoliheksaanilla.

Tutkimuksissa käytettyyn (±)-5-metoksi-1,3-dimetyyli-oksindoliin on myös viitattu 1,3-dihydro-1,3-dimetyyli-5-metoksi-2H-indoli-2-onina.

Esimerkki 15

A. (3S)-1,3-dimetyyli-5-etoksioksindolyyli-3-asetonitriili

Kahden litran kolmikaulapyörökolviin, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, typen sisääntulolla, lämpömittarilla, jäähdyttimellä ja kumitulpalla (johon oli liitetty 50 ml:n käsipumppu), lisättiin 50 g 1,3-dimetyy-

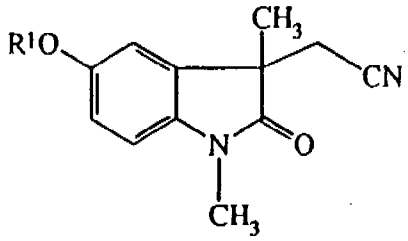
li-5-etoksioksindolia, 2,49 g [N-(3,4-diklooribentsyyli)-kinkoniniumkloridia (2 mol-%) ja 625 ml tolueenia. Tämän jälkeen lisättiin 125 ml 50 %:ista NaOH-liuosta. Kaksifaasiseosta sekoitettiin 15 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin liuos, jossa oli 20,33 g klooriasetonitriiliä (1,1 ekv.) 31 ml:ssa tolueenia, käsipumpulla. Täydellisen reaktion jälkeen kaksifaasiseos jäähdytettiin n. 10 °C:seen ja 500 ml jääkylmää vettä lisättiin hitaasti. Reaktioseos suodatettiin piidioksidin läpi. Reaktiopullo ja piidioksidikerros pestiin 300 ml:lla tolueenia. Faasit erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin kerran 300 ml:lla tolueenia. Yhdistetyt tolueeniliuokset uutettiin kahdesti 150 ml:n annoksilla 3 N HCl, kerran vedellä (300 ml) ja kerran kyllästetyllä NaCl liuoksella (300 ml). Tolueeniliuos väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 68,0 g (> 100 %) 1,3-dimetyyli-5-etoksioksindolyyli-3-asetonitriiliä (S/R 87/13 kiralia HPLC:llä) kiinteänä aineena. Edeltävä kiinteä jäännös liuotettiin 177 ml:aan kuumaa metanolia. Kirkas liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitten 0 - 5 °C:seen 30 - 40 minuutiksi. Saostunut kiinteä aine suodatettiin ja pestiin 20 ml:lla kylmää metanolia ja ilmakuivattiin antamaan 14,08 g (23,7 %) pääosin puhdasta raseemista 1,3-dimetyyli-5-etoksioksindolyyli-3-asetonitriiliä kiinteänä aineena. Suodos väkevöitiin antamaan 44,45 g (74,7 %) hyvin puhdasta (3S)-1,3-dimetyyli-5-etoksioksindolyyli-3-asetonitriiliä (S/R 99/1 kiralia HPLC:llä).

Esimerkit 16 - 22

Esimerkin 15 menetelmä toistettiin, paitsi että käytettiin erilaisia 5-substituoituja 1,3-dimetyylioksindoleja erilaisten jälleenkiteyttämisliuottimien kanssa. Näiden synteesien tulokset on annettu seuraavassa taulukossa.

Taulukko

1,3-dimetyyli-5-alkoksioksindolyyli-3-asetonitriilin jälleenkiteyttäminen



Esim.	R^1	Liuotin	Laimennus[a] (v/w)	Ennen[b] % ee (R or S)	Jälkeen[c] % ee (R or S)
16	metoksi	iPr_2O	29	70(S)	78(S)
17	metoksi	$^tBuOHC_3$	7	70(S)	75(S)
18	metoksi	95 EtOH	5	70(S0	82(S)
19	metoksi	MeOH	3	70(S)	82(S)
20	etoksi	$^tBuOHC_3$	23	73(S)	91(S)
21	etoksi	MeOH	9	73(S)	83(S)
22	etoksi	MeOH	4	74(S)	98(S)
23	etoksi	MeOH	9	52(R)	95(R)

a: perustuu teoreettiseen määrään saatavilla olevaa puhdasta enantiomeeriä

b: prosentuaalinen ee raakaa oksindolia

c: prosentuaalinen ee suodosta

Esimerkki 24

R-eseretolifumaraatti

A. R-eseretoli

Liuokseen, jossa oli 49,1 g (3R)-1,3-dimetyyli-5-etoksioksindolyyli-3-asetonitriiliä (95 % ee) 246 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin 2,46 g platinaoksidia. Seosta hydrattiin seitsemän tuntia 45 psi:ssä huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin tolueenin ja laimean natriumhydroksidiliuoksen kesken. Tolueeniliuos väkevöitiin antamaan 51,92 g vastaavaa amiinia.

Liuokseen, jossa oli 49,9 g edeltävää amiinia ja 24,29 g trietyyliamiinia 500 ml:ssa tolueenia 0 °C:ssa, lisättiin typen paineessa 23,87 g etyylikloroformiaattia. Täydellisen lisäyksen jälkeen seos pestiin vedellä ja tolueeniliuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa antamaan 60,21 g vastaavaa karbamaattia.

Liuokseen, jossa oli 42,07 g karbamaattia 106 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa, lisättiin typen paineessa 273 ml 1 M liuosta, jossa oli litiumalumiinihydridiä tetrahydrofuraanissa. Täydellisen lisäyksen jälkeen seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Standardikäsittelyn jälkeen jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä antamaan 17,58 g (R)-eseretolia (95 % ee).

B. (R)-eseretolifumaraatti

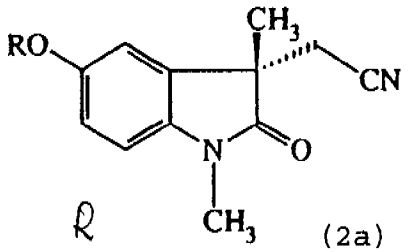
Liuokseen, jossa oli 38 g eseretolia (R/S 97,5/2,5) etanolissa, lisättiin kuuma liuos, jossa oli 21,49 g fumaarihappoa etanolissa. Lämpimän seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja lisäjäähdytettiin sitten jäähauteessa. Muodostunut sakka suodatettiin antamaan 47,6 g valkoisia kiteitä. Tämä jälleenkiteytettiin 190 ml:sta metanolia antamaan 37,8 g fumaraattia valkoisina kiteinä. Kira-

lia HPLC-analyysi tästä aineesta osoitti, että se oli 100-%:isesti optisesti puhdas.

Tämän keksinnön menetelmällä on lukuisia etuja. Menetelmä enantiomeerien stereoselektiivistä synteesiä varten mahdollistaa fysostigmiinin ja fysostigmiinin kaltaisen yhdisteen prekursoreiden korkean kemiallisen saannon ja puhtauden. Yhden enantiomeerisen rakenteen saatavuus huomattavasti vallitsevana suhteessa toiseen enantiomeeriin mahdollistaa saatujen tulosten parantumisen, kun enantiomeerit tämän jälkeen resoloidaan. Stereoselektiivisen synteesin toteuttamismenetelmät eivät tuota epätavallisia vaikeuksia. Reagenssit, joita tarvitaan menetelmää varten, ovat helposti saatavilla tai niitä voidaan helposti valmistaa käyttäen tavallisia menetelmiä. Tämän keksinnön kohteena on käytännöllinen, taloudellinen menetelmä fysostigmiinin ja vastaavien yhdisteiden valittujen enantiomeerien kokonaissynteesiä varten.

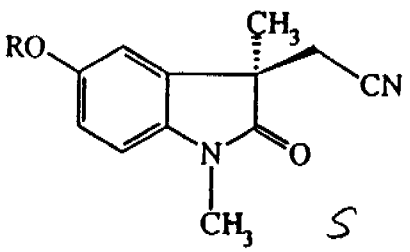
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (2a) tai (2b) mukaisen, optisesti puhtaan [R]- tai [S]-5-alkoksi-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-2-okso-1H-indoli-3-asetonitriilin saamiseksi,



(2a)

tai



(2b)

jossa R valitaan ryhmästä metyyli, etyyli ja bentsyyli, seoksesta, joka sisältää mainitun oksindolin ensimmäistä ja toista enantiomeeriä, ja jossa ensimmäistä enantiomeeriä on läsnä määränä, joka on suurempi kuin toisen enantiomeerin määrä, t u n n e t t u siitä, että:

(a) käsitellään seosta sopivalla jälleenkiteyttämisliuottimella, joka liuottaa selektiivisesti suurimman osan mainitusta ensimmäisestä enantiomeeristä muodostaen liuoksen ja muodostaen seossakan, joka sisältää ainakin toista enantiomeeriä; ja

(b) erotetaan mainittu liuos mainitusta sakasta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ensimmäinen enantiomeeri poistetaan mainitusta erotetusta liuoksesta.

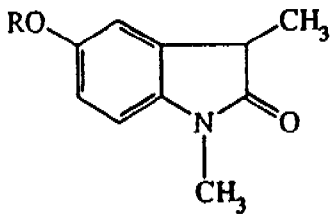
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu sopiva jälleenkiteyttämisliuotin valitaan sopivasta proottisesta liuottimesta ja sopivasta aproottisesta liuottimesta.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu proottinen liuotin valitaan metanolista, etanolista ja isopropanolista.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu aproottinen liuotin valitaan tertiaarisesta butyylimetyylieetteristä ja isopropyylietyylieetteristä.

6. Menetelmä alkyloidun oksindolin stereoselektiivistä synteesiä varten, t u n n e t t u siitä, että:

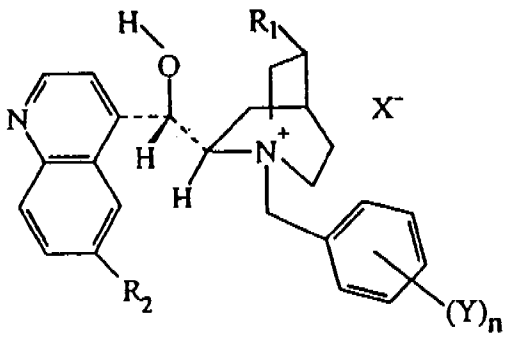
saatetaan raseeminen oksindoli, jolla on kaava



(1)

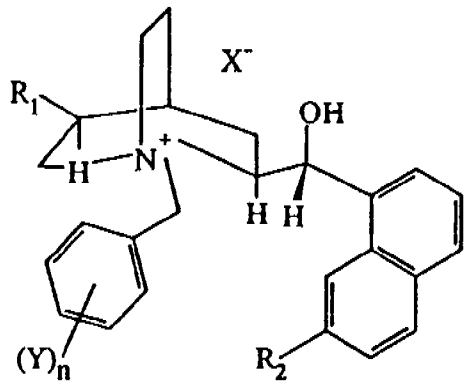
jossa

R valitaan ryhmästä metyyli, etyyli ja bentsyyli, reagoimaan vähintään yhden ekvivalentin kanssa halogenoitua asetonitriiliä, joka on valittu ryhmästä kloori-asetonitriili, bromiasetonitriili ja jodiasetonitriili, kaksifaasireaktioseoksessa, jossa vesipitoinen faasi sisältää vahvaa epäorgaanista emästä deprotonointiaineena ja liuotinfaasi sisältää orgaanista liuotinta oksindolia varten ja jolloin kaksifaasireaktioseos sisältää katalyyttisen määrän substituoitua N-bentsyylikinkoninium- tai kinidiniumyhdistettä, jolla on kaava



(I)

tai substituoitua N-bentsyylikinkonidinium- tai kininium-yhdistettä, jolla on kaava



(II)

jossa

R_1 on vinyyliryhmä tai etyyliryhmä,

R_2 on vety tai metoksiryhmä,

X on kloori tai bromi,

Y valitaan riippumattomasti ryhmästä vety, kloori, bromi, fluori, trifluorimetyyli ja nitriili; ja

n on 1, 2, 3, 4 tai 5, reagoimaan muodostamaan alkyloidun oksindolin enantiomeerinen seos, jossa ensimmäistä enantiomeeriä on läsnä suurempana määränä kuin toista enantiomeeriä mainitussa enantiomeerisessä seoksessa; ja

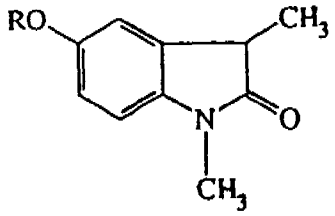
käsitellään mainittua enantiomeeristä seosta sopivalla jälleenkiteyttämisliuottimella, joka erottaa mainitun ensimmäisen enantiomeerin mainitusta toisesta enantiomeeristä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu sopiva jälleenkiteyttämisliuotin valitaan sopivasta proottisesta liuottimesta ja sopivasta aproottisesta liuottimesta.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu proottinen liuotin valitaan metanolista, etanolista ja isopropanolista ja mainittu aproottinen liuotin valitaan tertiaarisesta butyylimetyylieetteristä ja isopropyylietyylieetteristä.

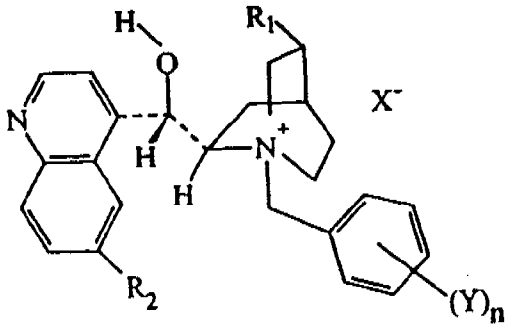
9. Menetelmä alkyloidun oksindolin stereospesifistä synteesiä varten, t u n n e t t u siitä, että:

saatetaan raseeminen oksindoli, jolla on kaava



(1)

jossa R on metyyli, reagoimaan vähintäin yhden ekvivalentin kanssa klooriasetonitriiliä kaksifaasireaktioseoksessa, jossa vesipitoisessa faasissa on vahvaa epäorgaanista emästä deprotonointiaineena ja liuotinfaasissa on orgaanista liuotinta oksindolia varten ja katalyyttinen määrä substituoitua N-bentsyylikinkoninium- tai kinidiniumyhdistettä, joilla on kaava



(I)

jossa

R_1 on vinyyliryhmä tai etyyliryhmä,

R_2 on vety tai metoksiryhmä,

X on kloori tai bromi,

Y valitaan riippumattomasti ryhmästä vety, kloori, bromi, fluori, trifluorimetyyli ja nitriili ja

n on 1, 2, 3, 4 tai 5, reagoimaan muodostamaan alkyloidun oksindolin enantiomeerinen seos, jossa ensimmäistä enantiomeeriä on läsnä suurempana määränä kuin toista enantiomeeriä mainitussa enantiomeerisessä seoksessa; ja

käsitellään mainittua enantiomeeristä seosta sopivalla jälleenkiteyttämisliuottimella, joka erottaa mainitun ensimmäisen enantiomeerin mainitusta toisesta enantiomeeristä.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu sopiva jälleenkiteyttämisliuotin valitaan sopivasta proottisesta liuottimesta ja sopivasta aproottisesta liuottimesta.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu proottinen liuotin valitaan metanolista, etanolista ja isopropanolista ja mainittu aproottinen liuotin valitaan tertiaarisesta butyylimetyylieetteristä ja isopropyylietyylieetteristä.

Hak.n:o 942422

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 95030 C07D 209/34

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4578509 C07c 45/61
P 4704472 C07c 57/76

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP # 438 796 C07D 209/34

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus