PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

278 815

ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[5]:
C 07 D 209/34

(21) Číslo přihlášky: **123-91**

(22) Přihlášeno: 21. 01. 91

(30) Právo přednosti:
22. 01. 90 US 90/469882

(40) Zveřejněno: 15. 09. 91

(47) Uděleno: 25. 05. 94

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 07. 94

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(73) Majitel patentu:
HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville, New Jersey, US;

(72) Původce vynálezu:
Lee Thomas Bing Kin dr., Whitehouse Station, New Jersey, US;
Wong George S.K., Summit, New Jersey, US;

(54) Název vynálezu:
Způsob stereoselektivní syntézy alkylovaných oxindolových derivátů

(57) Anotace:
Stereoselektivní způsob výroby alkylovaných oxindolů, které jsou meziprodukty pro výrobu fysostigminu. Postup spočívá v tom, že se uvede do reakce racemický a 5-alkoxysubstituovaný (±) -1,3 -dimethyloxindol s halogenovaným acetonitrilem za přítomnosti substituované N-benzylcinchoniniové, chinidiniové, cinchonidiniové nebo chininiové sloučeniny jako katalyzátoru. Výsledné alkylované oxindoly je možno převést na primární aminy katalytickou redukcí za přítomnosti plynného vodíku. Jeden z primárních aminů, například enanciomer 3-(2-aminoethyl)-1,3-dihydro-1,3-dimethyl-5-meth oxy-2H-indol-2-on je možno obohatit tak, že se uvede do styku s chirální kyselinou vinnou v množství, dostatečném k přednostnímu vysrážení soli chirální kyseliny a jednoho z enanciomerů. Produkt je možno užít při syntéze stereospecifických forem fysostigminu a příbuzných sloučenin s farmaceutickou účinností.

CZ 278 815 B6

Způsob stereoselektivní syntézy alkylovaných oxindolových derivátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu stereoselektivní syntézy alkylovaných oxindolových derivátů, zejména enantiomerů nitrilů a primárních aminů, které se užívají pro syntézu (+)-fysostigminu a (-)-fysostigminu.

Dosavadní stav techniky

Cholinergní nervový systém je možno nalézt v centrálním nervovém systému (CNS), v autonomním nervovém systému a v kosterním motorickém systému. Nervovým přenašečem ve všech gangliích je acetylcholin (ACh), stejně jako v nervosvalových spojích a v postganglionárních synapsích cholinergního nervového systému. Acetylcholin je excitační látka, která se váže na nikotinové i muskarinové receptory.

Acetylcholinesteráza (AChE) je enzym, který hydrolyzuje a tím inaktivuje ACh po jeho vazbě na receptor. Tento enzym je přítomen ve všech periferních i centrálních spojích a v některých buňkách.

Za určitých okolností je žádoucí podráždit acetylcholinové receptory. Jeden z těchto postupů zahrnuje použití nepřímých agonistů, například anticholinesterázových látek, které působí inhibici hydrolýzy ACh působením AChE. V případě, že je blokována AChE a tím i destrukce uvolněného ACh, dojde k vyšší hladině nervového přenašeče a tím i ke zvýšené biologické odpovědi. Alkaloid fysostigmin, který je možno izolovat ze semen určitého druhu fazole (Calabar), je zvláště účinný jako anticholinesterázová látka, která má vysokou afinitu pro AChE a je schopna působit její inhibici po dlouhou dobu.

Degenerace cholinergních drah v CNS a výsledný vznik zjevných nepravidelností v uspořádání nervových buněk může být hlavní příčinou senilní demence Alzheimerova typu. Toto onemocnění vede k postupnému slábnutí paměti a naučených funkcí. Vzhledem k tomu, že průměrný věk populace stoupá, stoupá také výskyt Alzheimerovy choroby a je nutné tento problém řešit.

Bylo již navrhováno použití cholinergních agonistů, například anticholinesterázových látek při léčbě Alzheimerovy choroby. Toto léčení však nebylo uspokojivé. Bylo by proto zapotřebí nalézt nové typy látek, vhodné pro léčbu uvedeného onemocnění.

Enanciomery fysostigminu a podobných farmaceuticky účinných sloučenin, například sloučenin podle US patentového spisu č. 4 791 107, jsou v současné době zkoušeny jako prostředky pro léčbu Alzheimerovy choroby. Aby bylo možno zajistit vysokou účinnost, je nutno zajistit stereoselektivní syntézu enanciomeru. Specificky jde o (-)-fysostigmin. Obecné postupy již byly navrženy, je však nutno získat S- nebo (-)-formy.

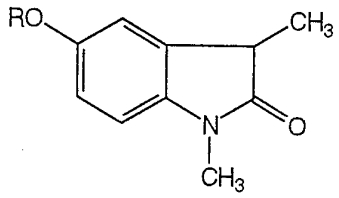
Bylo zjištěno, že 1,3-dimethyl-5-methoxyoxindolylethylamin, jinak také uváděný jako 3-(-2-aminoethyl)-1,3-dihydro-1,3,dimethyl-5-methoxy-2H-indol-2-on je cenným meziproduktem pro výrobu (-)-fysostigminu. Tento amin je možno získat běžným způsobem, obvykle se tvoří racemická směs. Rozdělením této směsi na složku R a S je pak možno získat (+)- a také (-)-fysostigmin.

Stereoselektivní syntéza aminů a jejich prekursorů by měla určité výhody. Takový postup by snížil nebo vyloučil nutnost dělení směsí enanciomerů. Stereoselektivní syntézy, katalyzované enzymy, jsou vysoce selektivní, avšak neenzymatické postupy mají široké rozmezí selektivity. Výsledky jsou nepředvídatelné a je velmi obtížné dosáhnout požadovaných výsledků.

Bylo by tedy zapotřebí nalézt chemické postupy pro získání enanciomerů fysostigminu a podobných látek. Bylo by také zapotřebí mít k dispozici postupy pro asymetrickou syntézu meziproduktů. Postup by měl umožnit získání vysoce čistých meziproduktů. Měl by být snadno proveditelný a měl by využívat snadno dostupných reakčních činidel.

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu spočívá ve způsobu stereoselektivní syntézy alkylovaných oxindolových derivátů. Postup spočívá v tom, že se uvede do reakce racemický oxindol obecného vzorce 1

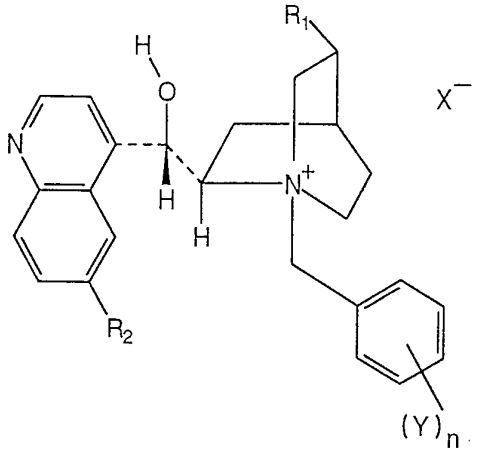


(1)

kde

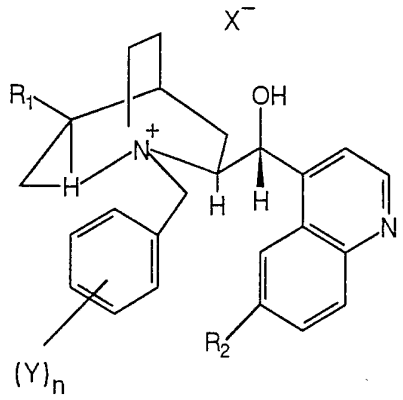
R znamená methyl, ethyl a benzyl,

s alespoň jedním ekvivalentem halogenovaného acetonitrilu ze skupiny chloracetonitril, bromacetonitril a jodacetonitril. Reakce se provádí v bifázické reakční směsi s vodnou fází, která obsahuje silnou anorganickou bázi, jako deprotonační činidlo a fázi rozpouštědla, která obsahuje organické rozpouštědlo pro oxindol. Bifázická reakční směs obsahuje katalytické množství substituované N-benzylcinchoniniové nebo chinidiniové sloučeniny obecného vzorce I



(I)

nebo substituované N-benzylcinchodiniové nebo chininiové sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

R_1 znamená vinyl nebo ethyl,

R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

X znamená atom chloru nebo bromu,

Y se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, chloru, bromu, fluoru, trifluormethylové skupiny a nitrilové skupiny,

n znamená celé číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5.

5-alkoxy-2,3-dihydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-3-acetonitrily, které se tvoří při provádění způsobu podle vynálezu, se pak dále redukují na odpovídající aminy, které je možno užít při syntéze stereospecifických forem fysostigminu a podobných látek. Zejména S-forma 1,3-dimethyl-5-methoxyoxindolylethylaminu je vhodná pro výrobu (-)-fysostigminu.

Vynález bude podrobněji popsán v souvislosti s reakčním schematem pro asymetrickou syntézu alkylovaných oxindolů obecných vzorců 2a a 2b a přeměny těchto látek mna primární aminy 3a a 3b, v nichž R má svrchu uvedený význam. Primární aminy je možno užít zejména k výrobě enanciomerů s farmaceutickým účinkem.

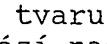
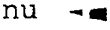
Asymetrická syntéza podle vynálezu zahrnuje přeměnu achirálního substrátu na chirální produkt při použití chirálního reakčního činidla. Prochirální funkce slouží jako prekursor pro chirální produkt v průběhu reakce. Při popisu způsobu podle vynálezu bude použito následujícího názvosloví.

Pod pojmem "asymetrická syntéza" se rozumí syntéza, při níž se v průběhu reakce zavádí do molekuly asymetrický atom. Při provádění způsobu podle vynálezu jde například o reakci, při níž se achirální jednotka v molekule substrátu převádí pomocí chirálního reakčního činidla na chirální jednotku takovým způsobem, že stereoisomerní produkty jsou získávány v nestejném množství.

Pod pojmem "enancioselektivní syntéza" se rozumí syntéza, při níž je možno získat jeden z enanciomerů s danou strukturou ve velké převaze ve srovnání s množstvím druhého z enanciomerů. Způsobem podle vynálezu se obvykle získá převažující enanciomer v množství 70 až 90, zvláště 85 až 88 % celkového produktu.

Pojmy "enanciomerní směs" a "směs enanciomerů" se užívají střídavě ve stejném významu a označují racemickou směs enanciomerů. Výraz zahrnuje také roztoky s obsahem obou enanciomerů s optickou otáčivostí (+) nebo (-) podle měření pomocí polarimetru.

Pojmy "dělit" a "dělení" označují úplné nebo částečné oddělení dvou enanciomerů 5-alkoxysubstituovaných 1,3-dimethylindolylethylaminů, které se někdy také označují jako 5-alkoxysubstituované 3-(2-aminoethyl)-1,3-dihydro-1,3-dimethyl-2H-indol-2-ony. Dělení bude dále podrobněji popsáno. Oba pojmy zahrnují také dělení, při němž se pouze jeden z enanciomerů získává v čistém stavu. Může také jít o určitý stupeň oddělení, při němž žádný z enanciomerů není úplně prostý druhého enanciomeru. Oddělení enanciomerů může nebo nemusí být kvantitativní.

Plná čára ve tvaru klínu  ve vzorcích znamená, že se substituent nachází nad rovinou kruhového systému. Přerušovaná čára ve formě klínu  znamená, že se substituenty nacházejí pod střední rovinou kruhového systému. Například ve vzorci pro jeden z primárních aminů podle vynálezu se nachází methylová skupina v poloze 3 nad střední rovinou oxindolového kruhu, kdežto aminoethylová skupina se nachází pod střední rovinou tohoto kruhu. To znamená, že methylová skupina a aminoethylová skupina jsou vzhledem k sobě navzájem v poloze trans.

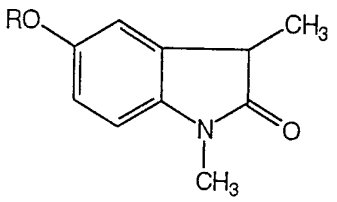
Stereoselektivní syntéza způsobem podle vynálezu může být provedena podle přiloženého reakčního schematu. Je zřejmé, že oxindol obecného vzorce 1, v němž R má svrchu uvedený význam, může být alkylován halogenovaným acetonitrilem za přítomnosti chirálního katalyzátoru za vzniku enanciomerní směsi, obsahující alkylované oxindoly obecných vzorců 2a a 2b, jde o (R)- a (S)-5-alkoxy-2,3-dihydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-3-acetonitrily.

Bylo neočekávaně zjištěno, že jeden z alkylovaných oxindolů v reakčním produktu převažuje. Mimo to bylo rovněž neočekávaně zjištěno, že alkylované oxindoly obecných vzorců 2a a 2b se získávají v poměrně vysokém výtěžku.

Surovou enanciomerní směs, která obsahuje alkylované oxindoly 2a a 2b, je možno hydrogenovat za přítomnosti katalyzátoru za vzniku směsi, která obsahuje primární aminy 3a a 3b, které je možno společně vyjádřit jako [R]- a [S]-5-alkoxy-3-(2-aminoethyl) -1,3-dihydro-1,3-dimethyl-2H-indol-2-ony. Primární amin obecného vzorce 3a, v němž R znamená methylovou skupinu, je důležitým meziproduktem při výrobě (-)-fysostigminu.

Primární amin by měl být přítomen v co nejčistší formě optického isomeru, aby bylo možno získat vysoké výtěžky a vysokou optickou čistotu fysostigminu a podobných sloučenin. Toho je možno dosáhnout tak, že se selektivně vysráží enanciomer vzorce 3a nebo 3b pomocí chirální kyseliny vinné za vzniku soli s kyselinou vinnou obecného vzorce 4a nebo 4b. Jeden ze způsobů enanciomerní směsi sloučeniny 3a a 3b bude podrobněji popsán.

Asymetrická syntéza podle vynálezu se provádí stereoselektivní alkylací oxindolu obecného vzorce 1



(1)

kde

R se volí ze skupiny methyl (sloučenina 1a), ethyl (sloučenina 1b, a benzyl (sloučenina 1c).

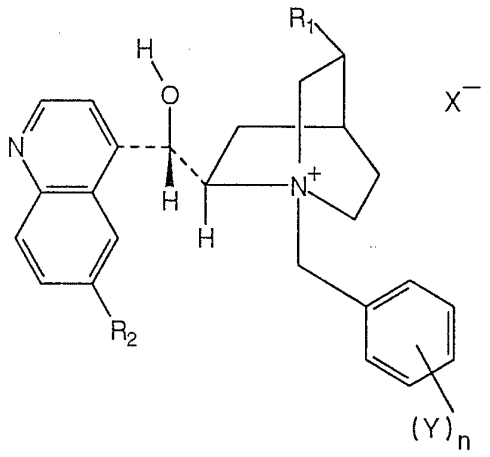
Oxindol obecného vzorce 1 je racemická směs a v této formě se užívá při provádění způsobu podle vynálezu. Směs je možno získat synteticky podle publikace Julian a další, J. Chem. Soc., 57, 563 - 566 a 755 - 757 (1935) a podle US patentového spisu č. 4 791 107.

Oxindol obecného vzorce 1 je možno selektivně převést na enanciomerní směs, která obsahuje alkylované oxindoly 2a a 2b, při použití katalyzátoru pro přenos chirální fáze. Příkladem mohou být katalyzátory, odvozené od substituovaných N-benzylcinchoniniumhalogenidů, nebo -chinidinium halogenidů, nebo N-benzylcinchonidiniumhalogenidů, nebo chinininiumhalogenidu. Reakce má velkou selektivnost vzhledem k získání enanciomerů.

Stereoselektivní přeměna oxindolu obecného vzorce 1 na enanciomerní směs, obsahující alkylované oxindoly obecných vzorců 2a a 2b, se provádí tak, že se směs racemického oxindolu vzorce

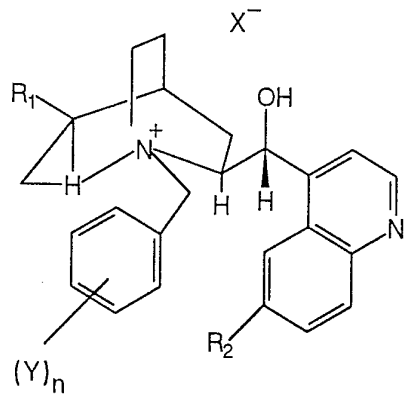
1 a chirálního katalyzátoru míchá ve dvoufázovém systému, který obsahuje silnou anorganickou bázi a organické rozpouštědlo v atmosféře inertního plynu až do dovršení reakce. Chemickou přeměnu je možno sledovat analýzou reakční směsí chromatografií, která prokáže tvorbu alkylovaných oxindolů obecných vzorců 2a a 2b. Převaha jednotlivých enanciomerů závisí na povaze použitého chirálního katalyzátoru.

Chirálním katalyzátorem pro selektivní přeměnu oxindolu 1 na alkylovaný oxindol 2a nebo 2b je substituovaná N-benzylcinchoninová nebo chinidiniová sloučenina obecného vzorce I,



(I)

nebo substituovaná N-benzylcinchonidiniová nebo chininiová sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

R_1 znamená vinylový nebo ethylový zbytek,

R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

X znamená atom chloru nebo bromu,

Y znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, chloru, bromu nebo fluoru, trifluormethyl nebo nitrilovou skupinu a

n znamená celé číslo 1,2,3,4 nebo 5.

Substituované N-benzylcinchoniniové sloučeniny a substituované N-benzylchinidiniové sloučeniny je možno vyjádřit obecným vzorcem I, v němž R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu.

Substituované N-benzylcinchonidiniové a substituované N-benzylchinin iové sloučeniny je možno vyjádřit obecným vzorcem II, v němž R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu. Výhodnými katalyzátory jsou sloučeniny, v nichž Y znamená 3,4-dichlorovanou skupinu, nebo 4-trifluormethyl. Tyto katalyzátory je možno získat podle publikace J. Org. Chem., 1987, 52, 4745 - 4752. Mimoto se tyto látky běžně dodávají (Fluka Chemical Co., Hanppauge, N. Y. 11788, nebo Chemical Dynamics Corporation, South Plainfield, N.J.).

Všechny uvedené látky se užívají při asymetrické syntéze podle vynálezu v množství, dostatečném pro katalýzu reakce oxindolu a halogenovaného acetonitrilu k získání jednoho z enanciomerů alkylovaných oxindolů v převážném množství vzhledem k dalšímu enanciomeru. Katalyzátor je například možno použít v množství 5 až 50 mol %, vztaženo na množství oxindolu obecného vzorce 1. Ve výhodném provedení se katalyzátor užívá v množství 10 až 15 mol %, vztaženo na oxindol vzorce 1.

Substituované N- benzylcinchoniniové a chinidiniové sloučeniny zajišťují získání alkylovaného oxindolu vzorce 2a v přebytku, kdežto substituované N-benzylcinchonidiové a chinin iové sloučeniny poskytují v přebytku alkylovaný oxindol vzorce 2b v případě, že jsou užity v katalyticky účinném množství. Je zřejmé, že asymetrickou syntézu podle vynálezu je možno provádět také za přítomnosti smáčedel, například prostředku Triton-X-400, podobný postup byl popsán v US patentových spisech č. 4 578 509 a 4 605 761.

Alkylace oxindolu probíhá obvyklým mechanismem. Z tohoto důvodu bylo předpokládáno, že bude získána racemická směs alkylovaných oxindolů. Bylo však zcela neočekávaně zjištěno, že alkylace je stereoselektivní a že je možno získat jeden z enanciomerů v přebytku, v závislosti na volbě katalyzátoru. Mimoto se převažující enanciomer získá s vysokou chemickou čistotou, která je alespoň 60 %, obvykle 65 až 85 %, vztaženo na oxindol obecného vzorce 1.

Stereoselektivní syntéza způsobem podle vynálezu se provádí v bifázické reakční směsi, která je tvořena fází organického rozpouštědla, která obsahuje racemickou směs oxindolu vzorce 1 a katalyzátoru a vodnou fází, která obsahuje silnou anorganickou bázi. Oxindol vzorce 1 a katalyzátor se rozpustí v aromatickém uhlovodíku jako v rozpouštědle. Je možno užít také halogenovaná aromatická nebo alifatická rozpouštědla. Typickým použitelným rozpouštědlem je benzen, toluen, xylen, chlorbenzen a methylenchlorid. Je možno užít také směs rozpouštědel, například hexanu a cyklohexanu. Dobrých výsledků je možno dosáhnout při použití technických rozpouštědel. Výhodným rozpouštědlem je toluen vzhledem k tomu, že reakční směs s jeho obsahem poskytuje nejvyšší selektivitu alkylovaného oxindolu 2a nebo 2b, jak bude zřejmé z příkladové části. Je však možno také optimalizovat selektivitu při použití jiných rozpouštědel pomocí předběžných pokusů.

Vodná fáze reakční směsi obsahuje silnou anorganickou bázi, například hydroxid draselný, sodný nebo lithný. Je rovněž možno užít technických látek při dosažení dobrých výsledků. Výhodnou bází je hydroxid sodný, protože je levný, dostupný a současně účinný.

Anorganická báze se užije v množství, které je dostatečné k podpoře účinku katalyzátoru v průběhu reakce. Bázická funkce působí jako deprotonační činidlo. Bylo prokázáno, že koncentrace báze ve vodné fázi ovlivňuje selektivitu reakce. Koncentrace báze se pohybuje obvykle v rozmezí 25 až 50 % hmotnostních. Se snižující se koncentrací báze se snižuje také selektivita pro některý z alkylovaných oxindolů.

Vodná fáze, která obsahuje anorganickou bázi, by měla mít co nejmenší rozpustnost v organickém rozpouštědle s obsahem racemického oxindolu vzorce 1 a katalyzátoru tak, aby bylo možno udržet bifázickou reakční směs. Objemový poměr organické fáze k vodné fázi je obvykle v rozmezí 3 : 1 až 10 : 1. Bylo prokázáno, že dobrých výsledků je možno dosáhnout v reakční směsi, která obsahuje organickou fázi a vodnou fázi v objemovém poměru 5 : 1.

Organické rozpouštědlo a oxindol vzorce 1 v reakční směsi jsou přítomny obvykle v poměru 20 : 1 až 80 : 1, s výhodou 30 : 1 až 45 : 1 a zvláště 40 : 1. Jde o objemový poměr organického rozpouštědla k hmotnosti oxindolu obecného vzorce 1.

Alkylačním činidlem pro racemickou směs oxindolu obecného vzorce 1 může být halogenovaný acetonitril, který se volí ze skupiny chloracetonitril, bromacetonitril a jodacetonitril. Výhodným alkylačním činidlem je chloracetonitril, vzhledem k tomu, že poskytuje nejvyšší selektivitu pro alkylované oxindoly vzorců 2a a 2b. Dobrých výsledků je možno dosáhnout při použití technických materiálů.

Halogenovaný acetonitril se užije v množství alespoň jeden ekvivalent, s výhodou 1,1 až 1,5 ekvivalentu, vztaženo na racemickou směs oxindolu vzorce 1. Zvýšením množství alkylačního činidla vzhledem k oxindolu se obvykle poněkud zvýší výtěžek, avšak není možno dosáhnout vysokého zlepšení velkým zvýšením množství alkylačního činidla.

Stereoselektivní syntéza podle vynálezu se obvykle provádí při teplotě 5 až 30 °C. Nižší teploty obvykle poskytují vyšší selektivitu pro alkylované oxindoly vzorců 2a a 2b, je však zapotřebí dbát toho, aby se při nižších teplotách nevyloučila anorganická báze z vodného roztoku. Výhodné teplotní rozmezí k provádění způsobu podle vynálezu je 15 až 25 °C, vhodná teplota je zvláště 20 °C.

Stereoselektivní syntéza alkylovaných oxindolů vzorců 2a a 2b je exothermní. Směs je možno chladit zevnitř nebo vně k udržení reakční teploty. Nutnost chlazení je možno snížit tak, že se halogenovaný acetonitril přidává k bifázické reakční směsi po částech, takže nedojde k příliš velkému zvýšení teploty.

Je žádoucí udržovat bifázickou reakční směs pod inertním plynem k zábraně přístupu kyslíku k reakční směsi. Příkladem

vhodného inertního plynu může být dusík, argon a helium, výhodný je dusík z ekonomických důvodů.

Stereoselektivní syntézu podle vynálezu je možno provádět za atmosférického tlaku, je třeba zabránit provádění při nižším než atmosférickém tlaku.

Bylo prokázáno, že alkylace racemické směsi oxindolu vzorce 1 probíhá velmi rychle. Při postupném přidávání alkylačního činidla k bázické reakční směsi je reakce obvykle ukončena za 1 až 2 hodiny. Je možno užít i kratší doby, avšak je nutno směs chladit. Je možno užít také delší reakční dobu, není tím však možno získat žádné zjevné výhody. V každém případě se alkylace provádí až do ukončení, což je možno sledovat plynovou chromatografií, nebo jiným vhodným způsobem. Aby bylo možno dosáhnout optimální selektivity pro alkylované oxindoly vzorců 2a a 2b, je vhodné reakční směs míchat.

Bifázickou reakční směs je možno připravit následujícím způsobem. Racemická směs oxindolu vzorce 1 se rozpustí v organickém rozpouštědle a k výslednému roztoku se přidá katalyzátor. Pak se k organickému roztoku přidá vodný roztok anorganické báze a směs se míchá po dobu, dostatečnou pro vznik bifázické reakční směsi. Bylo zjištěno, že stačí mírné míchání po dobu přibližně 10 minut. Halogenovaný acetonitril, který se užije jako alkylační činidlo, je možno přidat k bifázické reakční směsi. Pomalé přidávání alkylačního činidla zlepšuje selektivitu pro převažující alkylovaný oxindol vzorce 2a nebo 2b.

Optickou čistotu enanciomerů, získaných způsobem podle vynálezu, je možno vyjádřit jako přebytek enanciomeru v reakčním produktu, vyjádřený v procentech celkového množství enanciomerů v původním roztoku. Množství enanciomeru se obvykle vyjadřuje jako přebytek enanciomeru v procentech, pro tuto hodnotu bude užito zkratky "% ee". Tuto hodnotu je možno vypočítat podle vztahu.

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

kde [A] je koncentrace jednoho z enanciomerů a

[B] je koncentrace druhého z enanciomerů.

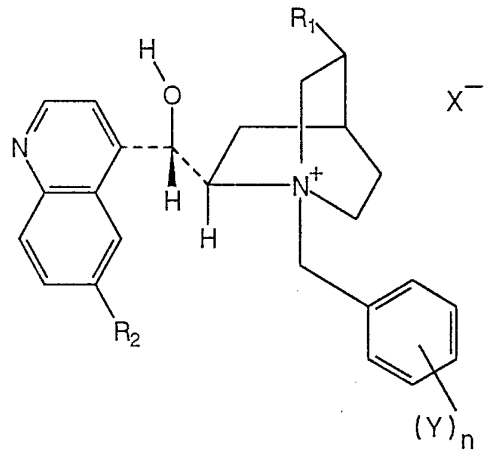
V úplné směsi po rozdělení je přebytek enanciomeru roven hmotnostnímu množství veškerého přítomného materiálu, takže % ee a tím i optická čistota je 100 %. Koncentrace každého z enanciomerů musí být vyjádřena stejným způsobem a je možno ji vyjádřit jako % hmotnostní nebo molární vzhledem k tomu, že oba enanciomery mají stejnou molekulovou hmotnost.

Pro selektivní přeměnu oxindolu vzorce 1 na alkylovaný oxindol vzorce 2a byla zkoušena řada substituovaných N-benzylcinchoniniových solí. Všechny reakce byly prováděny tak že byla míchána směs 2,5 mmol oxindolu vzorce 1 s 0,25 mmol příslušného katalyzátoru ve dvoufázovém systému s obsahem 8 ml 50% hydroxidu sodného

a 20 ml toluenu pod dusíkem 10 minut. Pak byl přidán stříkačkou roztok 2,75 mmol chloracetonitrilu ve 20 ml toluenu v průběhu 1 hodiny. Po skončeném přidávání byla reakční směs analyzována plynově kapalinovou chromatografií ke kontrole chemické přeměny. Přebytek enanciomeru vzorce 2a byl stanoven HPLC na sloupci Chiralcel OD nebo Chiralcel OJ (Daicel Chemical Industries Ltd.) a NMR-spektroskopií při použití tris-[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-d-kafro]europia (III) jako činidla pro chirální posun. Výsledky jsou shrnuty v tabulce I.

Tabulka I

Asymetrická alkylace oxindolu vzorce 1 při použití katalyzátoru pro přenos chirální fáze



(I)

pokus	katalyzátor				% ee 2a
	R_1	R_2	Y	X	
1	vinyl	H	H	Cl	> 3
2	vinyl	H	H	Br	10
3	vinyl	H	2-F	Br	5
4	vinyl	H	2-CF_3	Br	4
5	vinyl	H	2,6-Cl_2	Br	> 3
6	vinyl	H	3-F	Br	8
7	vinyl	H	3-Br	Br	48
8	vinyl	H	4-Br	Br	68
9	vinyl	H	4-CF_3[x]	Br	72
10	vinyl	H	4-CN	Br	> 2
11	vinyl	H	3,4-Cl_2	Cl	78
12	vinyl	H	3,4-Cl_2	Br	77
13[xx]	vinyl	H	3,4-Cl_2[xxx]	Cl	17
14[xxxx]	vinyl	H	4-CF_3	Br	61
15	ethyl	H	4-CF_3	Br	69
16	vinyl	OCH_3	H	Br	39
17	vinyl	OCH_3	3,4-Cl_2	Br	77

Vysvětlivky k tabulce :

x - CF_3BCNB

xx je směs toluenu a hexanu v poměru 1 : 1.

xxx 3,4-Cl_2-BCNC

xxxx je 25% hydroxid sodný.

V případě, že byl katalyzátor substituován v poloze 3 a/nebo 4 benzylového kruhu skupinou, přitahující elektrony, například atomem bromu nebo chloru, nebo trifluormethylovou skupinou, došlo ke zvýšení % ee alkylovaného oxindolu vzorce 2a, jak je zřejmé z pokusů 7, 8, 9 a 12. Příčinou tohoto jevu je pravděpodobně tvorba soudržnějších iontových párů v důsledku positivnějšího charakteru atomu dusíku v cinchoniniovém katalyzátoru. Skutečnost, že jde převážně o induktivní účinek a nikoliv o resonanční účinek, je potvrzováno nízkou hodnotou % ee, která byla získána v případě použití 4-kyanbenzylcinchoniniumbromidu v pokusu 10. Katalyzátory, substituované fluorem, poskytovaly neočekávaně nízké hodnoty % ee z dosud nezjištěných příčin, jak je zřejmé z pokusů 3 a 6. Jak bylo možno očekávat, bylo dosaženo při použití dihydrocinchoniniových katalyzátorů podobného výsledku, jako při použití odpovídajících cinchoniniových solí, jak je zřejmé z pokusů 9 a 15. Neočekávaně nízké hodnoty % ee bylo dosaženo při použití benzylchinidiniumbromidu v pokusu 16. Nebylo možno pozorovat žádné další zlepšení hodnoty % ee v případě, že benzylová skupina byla dále substituována skupinami, přitahujícími elektrony, jak je zřejmé z pokusu 17. Protisměrný iontový účinek bylo možno v mírném stupni pozorovat v případě, že hodnota % ee byla nízká, například v pokusech 1 a 2. Při dostatečné velikosti uvedené hodnoty již jev nebyl pozorován.

Obvykle není možno oddělit převažující alkylovaný oxindol od druhého oxindolu, vytvořeného při stereoselektivní syntéze podle vynálezu. Z tohoto důvodu se surová směs s obsahem alkylovaného oxindolu užije v následujícím reakčním stupni, který zahrnuje přeměnu nitrilových skupin alkylovaných oxindolů na odpovídající primární aminy katalytickou redukcí za přítomnosti plynného vodíku. Tento reakční stupeň je možno provádět obvyklým způsobem. Je například možno surový reakční produkt stereoselektivní syntézy převést do vhodného rozpouštědla, jako methanolu, ethanolu nebo 2-propanolu. Výsledný roztok je možno hydrogenovat za přítomnosti katalytického množství kovového katalyzátoru, například oxidu platičitého, nebo platiny na uhlíku, ve vodném nebo alkoholovém prostředí, nebo v prostředí koncentrované kyseliny chlorovodíkové za vzniku směsi, která obsahuje primární aminy vzorců 3a a 3b. Katalyzátor se obvykle užije v množství 5 až 50 % hmotnostních. Reakce se provádí při teplotě 15 až 30 °C po dobu 1 až 2 hodiny až do ukončení. Místo kyseliny chlorovodíkové je možno užít jinou kyselinu, například sírovou, fosforečnou a bromvodíkovou. Pro primární aminy je hodnota % ee přibližně relativně stejná, jako pro katalytickou redukci nitrilu.

Hodnotu % ee pro primární aminy vzorců 3a a 3b v enanciomerní směsi je možno dále zlepšit dělením pomocí opticky aktivního derivátu kyseliny vinné. Různá rozpustnost diastereomerních solí umožňuje izolovat převážně jednu z těchto solí. Postupuje se tak, že reakční směs, obsahující oba enanciomery primárního aminu

v roztoku, se nechá reagovat s opticky aktivním derivátem kyseliny vinné za vzniku soli, která se z reakční směsi vysráží. Enanciomer v opticky čistém stavu je možno ze sraženiny získat působením anorganické báze.

Enanciomery primárních aminů je tedy možno od sebe oddělit pomocí chirální kyseliny, která se volí ze skupiny kyselina dibenzoyl-D-vinná, dibenzoyl-L-vinná, ditoluoyl-D-vinná a ditoluoyl-L-vinná. Výhodnou chirální kyselinou pro toto použití je kyselina dibenzoyl-D-vinná vzhledem k tomu, že je možno S-enanciomer 1,3-dimethyl-5-methoxyoxindolylethylaminu selektivně vysrážet z enanciomerní směsi touto kyselinou při poměrně vysoké optické čistotě. Je výhodné použít chirální kyselinu ve v podstatě čistém optickém stavu. Je možno užít D-formu chirální kyseliny k přednostnímu vysrážení enanciomeru 3a, kdežto L-forma chirální kyseliny se užije k přednostnímu vysrážení enanciomeru 3b.

Množství použité chirální kyseliny je obvykle v rozmezí 0,5 až 1 ekvivalent kyseliny na ekvivalent primárního aminu, s výhodou 0,6 až 0,9 ekvivalentu. Bylo prokázáno, že množství použité chirální kyseliny může ovlivnit identitu enanciomeru primárního aminu, který se přednostně sráží. Například v případě, že se racemický amin 3a a 3b zpracuje použitím jednoho nebo většího počtu ekvivalentů kyseliny dibenzoyl-D-vinné v příslušném rozpouštědle, například acetonitrilu, vysráží se přednostně diastereomerní sůl, odpovídající R-enanciomeru sloučeniny vzorce 3b. Na druhé straně v případě, že se užije méně než jeden ekvivalent kyseliny dibenzoyl-D-vinné, vysráží se přednostně sůl, odpovídající S-enanciomeru 3a. Ve výhodném provedení tohoto způsobu se vysráží enanciomer 3a z racemické směsi sloučenin 3a a 3b při použití kyseliny dibenzoyl-D-vinné v množství 0,6 až 0,9 ekvivalentu kyseliny na ekvivalent primárního aminu.

Tento postup se provádí v roztoku, který obsahuje enanciomery a chirální kyselinu. Roztok se připraví při použití organického rozpouštědla, v němž jsou rozpustné enanciomery i chirální kyselina, avšak v němž je jedna ze solí enanciomerů s kyselinou vinnou méně rozpustná než druhá z nich, takže se přednostně vysráží. Jako rozpouštědlo se obvykle užívá kapalná organická sloučenina, například cyklický nebo acyklický substituovaný uhlovodík. Je možno užít také ethery, jako diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran. Příkladem vhodného halogenovaného rozpouštědla je methylenchlorid a chloroform. Organická sloučenina může být také aromatická, například toluen nebo xylen. Je možno užít také alifatické nitrily, například acetonitril, nebo propionitril. Výhodným rozpouštědlem je acetonitril.

Poměr objemu rozpouštědla k množství enanciomeru ve směsi se může měnit v poměrně širokém rozmezí. Poměr množství rozpouštědla k množství enanciomeru je typicky 5 : 1 až 15 : 1, jde o poměr objemu rozpouštědla k hmotnostnímu množství enanciomeru v rozpouštědle. Výhodná hodnota tohoto poměru je 8 : 1 až 12 : 1 a zvláště 10 : 1.

Roztok s obsahem enanciomeru je možno připravit tak, že se směs enanciomerů rozpustí v rozpouštědle. Rozpouštění se obvykle provádí při teplotě 0 až 60, s výhodou 18 až 22 °C. Obvykle se

i chirální kyselina rozpustí v rozpouštědle, obvykle je toto rozpouštědlo totožné s rozpouštědlem pro enanciomerní směs.

Po přidání dělicího činidla k roztoku enanciomerů se výsledný roztok nechá stát do vytvoření sraženiny, obsahující sůl chirální kyseliny a selektivně vysráženého enanciomeru. Roztok se nechá stát obvykle při teplotě 0 až 30 °C, nižší teplota obvykle usnadní tvorbu sraženiny a zvýší výtěžek, protože soli jsou obvykle méně rozpustné při nižší teplotě. Na druhé straně použití vyšší teploty obvykle zajistí vyšší selektivitu reakce.

Dělení enanciomerní směsi primárních aminů tedy poskytuje sraženinu jednoho z enanciomerů ve formě soli s kyselinou vinnou. Tuto sůl je možno převést na odpovídající volnou látku obvyklým způsobem. Je například možno sůl rozpustit ve vodě a na výsledný roztok se pak působí vodným roztokem netoxické anorganické báze v množství, dostatečném pro získání v podstatě zásadité směsi. Příkladem vhodné báze je hydroxid sodný nebo draselný a uhličitan sodný nebo draselný. Amin se z vodného roztoku extrahuje organickým rozpouštědlem. Vhodné je organické rozpouštědlo, jako methylenchlorid, ethylacetát, diethylether nebo toluen. Organická fáze se oddělí od vodné fáze a odpaří, čímž se získá volný amin, který je obvykle možno použít bez dalšího čištění. Přeměnu soli s kyselinou vinnou na odpovídající volnou bázi je možno provádět při teplotě místnosti.

Optická čistota primárního aminu vzorce 3a nebo 3b, vyjádřená v % ee, je po asymetrické syntéze podle vynálezu a rozdělení pomocí derivátu kyseliny vinné alespoň 70 % ee. Je možno dosáhnout optické čistoty 70 až 80 % ee bez dalšího čištění překrystalováním, optickou čistotu je pak možno zvýšit jedním nebo dvojím překrystalováním až na 96 až 99 % ee. Optimálních hodnot je možno dosáhnout pomocí několika málo předběžných pokusů.

Stereoselektivní syntéza alkylovaných oxindolů vzorců 2a a 2b podle vynálezu umožňuje podstatně zvýšit výtěžek enanciomeru primárního aminu vzorce 3a nebo 3b. Zejména obohacením směsi alkylovaných oxindolů tak, aby jeden z alkylovaných oxindolů převažoval, vede k získání vysokého výtěžku příslušného primárního aminu vzhledem k vyšší koncentraci požadovaného enanciomeru ve výchozí směsi.

Koncentrace enanciomerů v reakční směsi, získané způsobem podle vynálezu, je možno stanovit tak, že se

1) na primární amin působí (-)-methylchlormravenčanem a pak se vysokotlakou kapalinovou chromatografií analyzují odpovídající diastereomerní karbamáty, nebo se

2) na amin působí (+)-kafrosulfonylchloridem a pak se vysokotlakou kapalinovou chromatografií analyzují odpovídající sulfonamidy.

Relativní složení směsi enanciomerů je dáno plochou pod křivkou, která odpovídá diastereomerům v chromatogramu, získaném vysokotlakou kapalinovou chromatografií

Absolutní konfiguraci enanciomerů je možno stanovit tak, že se aminy převedou na známé sloučeniny, jejichž absolutní konfigurace je známa. Například absolutní konfigurace uhlíkového atomu v poloze 10 primárního aminu se stanoví tak, že se převede sůl aminů vzorců 3a nebo 3b s kyselinou vinnou na odpovídající opticky čistý primární amin vzorce 3a nebo 3b neutralizací přidáním zředěného hydroxidu sodného. Výsledný opticky čistý primární amin je možno reduktivně cyklizovat ve vysokém výtěžku tak, že se amin zahřívá v n-butanolu za přítomnosti přebytku kovového sodíku na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak je možno získat derivát produktu působením (s)-(-)-α-methylbenzylisokyanátu. Optická čistota a absolutní konfigurace výsledného produktu se pak potvrdí vysokotlakou kapalinovou chromatografií způsobem podle publikace Schonenberger a Brossi, Helv. Chim. Acta., 69, 1486 (1986).

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude podrobněji ilustrováno následujícími příklady. Všechny části, podíly a procentuální údaje v příkladové části jsou hmotnostní, není-li uvedeno jinak.

Příklady provedení

Příklad 1

Použití N-[4-(trifluormethyl)benzyl]cinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

K roztoku 0,48 g (±)-5-methoxy-1,3-dimethyloxindolu ve 20 ml toluenu se pod dusíkem přidá 0,13 g, (10 mol %) N-[4-(trifluormethyl)benzyl]cinchoniniumbromidu (4-CF_3-BCNB) a pak 8 ml 50% hydroxidu sodného. Směs se 10 minut míchá a pak se po kapkách přidává v průběhu 1 hodiny roztok 0,21 g chloracetonitrilu ve 20 ml toluenu. Po ukončení reakce se přidá ještě 25 ml směsi vody a ledové drti. Pak se směs zfiltruje přes vrstvu celitu a vrstva se propláchne 10 ml toluenu. Filtrát se přenese do dělicí nálevky a obě vrstvy se od sebe oddělí. Toluenový extrakt se odpaří za sníženého tlaku a odparek se analyzuje na sloupci Daicel Chiralcel OD, sloupec se promývá 10% isopropanolem v hexanu. Přebytek enanciomeru sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená methyl, byl v tomto případě 72 %.

Příklad 2

Použití N-[3,4-(dichlor)benzyl]cinchoniniumchloridu jako katalyzátoru

Opakuje se postup podle příkladu 1 při použití 0,12 g N-[3,4-(dichlor)benzyl]cinchoniniumchloridu (3,4-Cl_2-BCNC). Bylo prokázáno, že v enanciomerní směsi je přebytek sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená methyl, celkem 78 %. Průkaz byl proveden pomocí HPLC.

Příklad 3

Použití N-[4-brombenzyl]cinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,14 g N-[4-brombenzyl]cinchoniniumbromidu (4-Br-BCNB). Pomocí HPLC bylo prokázáno, že v enanciomerní směsi je přebytek sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená methyl, celkem 68 %.

Příklad 4

Použití N-[3-brombenzyl]cinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,14 g N-[3-brombenzyl]cinchoniniumbromidu 3-Br-BCNB). Pomocí HPLC bylo prokázáno, že enanciomerní směs obsahuje v přebytku 48 % sloučeninu vzorce 2a, v níž R znamená methyl.

Příklad 5

Použití N-benzylchinidiniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se jako katalyzátor užije 0,13 g N-benzylchinidiumbromidu (BQNC). Pomocí HPLC bylo prokázáno, že enanciomerní směs obsahuje přebytek 39 % sloučeniny 2a, v němž R znamená methyl.

Příklad 6

Použití N-[3,4-dichlorbenzyl]chinidiniumchloridu jako katalyzátoru

Opakuje se postup podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,20 g N-[3,4-dichlorbenzyl]chinidiniumchloridu (3,4-Cl_2--BQNC). Pomocí HPLC bylo prokázáno, že přebytek enanciomeru sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená methyl, je v tomto případě 77 %.

Příklad 7

Použití N-[4-(trifluormethyl)benzyl]dihydrocinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,13 g N-[4-trifluormethyl)benzyl]dihydrocinchoniniumbromidu (4-CF_3-H_2-BCNB). Pomocí HPLC bylo prokázáno, že enanciomerní přebytek sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená methyl, je 69 %.

Příklad 8

Použití N-[4-chlorbenzyl]cinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,13 g N-[4-chlorbenzyl]cinchoniniumbromidu (4-Cl-BCNB). Pomocí HPLC je možno prokázat přebytek 70 % enanciomeru vzorce 2a, v němž R znamená methyl.

Příklad 9

Použití N-[3,4-(dichlor(benzyl]cinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,12 g 3,4-Cl_2-BCNB. Pomocí HPLC je možno prokázat ve směsi přebytek 77 % sloučeniny obecného vzorce 2a, v němž R znamená methyl.

Příklad 10

Stupeň A: Použití N-[3,4-(dichlor)benzyl]cinchoniniumchloridu jako katalyzátoru

Ke směsi, obsahující 5,0 g (±)-5-methoxy-1,3-dimethyloxindolu a 1,92 g, 15 mol % 3,4-Cl_2-BCNC ve 200 ml toluenu se přidá pod proudem dusíku celkem 40 ml 50% hydroxidu sodného. Směs se 10 minut míchá a pak se v průběhu 1 hodiny přidá roztok 2,17 g chloracetonitrilu ve 20 ml toluenu. Po ukončení reakce se směs zchladí na 10 až 15 °C a přidá se 160 ml směsi vody a ledové drti. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu celitu, která se pak promyje 40 ml toluenu. Filtráty se spojí, přenesou do dělicí nálevky a obě vrstvy se od sebe oddělí. Toluenový roztok se extrahuje 100 ml 3N kyseliny chlorovodíkové a pak 100 ml chladné vody. Po odpaření rozpouštědla se ve výtěžku 83 % izoluje 5,02 g sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená methyl, jako hnědavá olejovitá kapalina. Pomocí HPLC bylo možno prokázat, že přebytek enanciomeru sloučeniny 2a, v němž R je methyl, je 73 %.

Stupeň B: Katalytická redukce nitrilů na primární aminy

Nitril vzorce 2a, získaný ve stupni A, se rozpustí ve směsi 50 ml methanolu a 7,25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pak se přidá 0,5 g oxidu platičitého. Směs se hydrogenuje 3 hodiny při tlaku 0,3 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes filtrační papír, který se pak promyje 15 ml methanolu. Filtráty se spojí, odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve 100 ml směsi vody a ledové drti. Okyselený vodný roztok se nejprve extrahuje 50 ml methylenchloridu a pak se alkalizuje přidáním 5 ml 50% hydroxidu sodného. Alkalický vodný roztok se pak extrahuje 3 x 50 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 92 % získá 4,70 g odpovídajícího aminu vzorce 3a.

Stupeň C: Obohacení aminu selektivním srážením chirální kyselinou vinnou

Amin vzorce 3a ze stupně B se rozpustí ve 25 ml acetonitrilu. Pak se rychle přidá roztok 6,42 g kyseliny dibenzoyl-D-vinné ve 25 ml acetonitrilu. Směs se ještě 30 minut míchá, pak se vzniklá sraženina odfiltruje, čímž se získá 10,38 g bílé pevné látky. Tato pevná látka se nechá překrystalovat z 10% směsi vody v acetonitrilu, čímž se ve výtěžku 47,4 % získá 7,86 g vinanu aminu s teplotou tání 136 až 137 °C. Pomocí derivatizace (+)-kafrosulfonylchloridem s následnou analýzou odpovídajícího sulfonamidu pomocí HPLC bylo možno prokázat, že optická čistota výsledného produktu je 99 %.

Příklad 11

Použití N-[4-(trifluormethyl)benzyl]cinchonidiniumbromidu jako katalyzátoru

Použití tohoto katalyzátoru poskytuje převážně isomer, vedoucí k získání (+)-fysostigminu.

K roztoku 1,19 g 1,3-dimethyl-5-methoxyoxindolu a 0,83 g chloracetonitrilu v 50 ml toluenu a 10 ml 50% hydroxidu sodného se za míchání pod dusíkem najednou přidá 0,53 g svrchu uvedeného katalyzátoru. Po 30 minutách se vrstvy oddělí. Toluenová vrstva se promyje vodou a pak se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaný produkt ve kvantitativním výtěžku. Přebytek (ee) enanciomeru 2b je 41 % a je možno jej prokázat následujícím způsobem. Nitril se redukuje na odpovídající amin stejným způsobem, jako ve stupni B příkladu 10, a pak se připraví derivát aminu při použití (-)-methylchlormravenčanu a pomocí HPLC se prokazuje výsledný karbamát na sloupci Whatman Partisil PXS 10/25, sloupec se vymývá 10% acetonitrilem v methylenchloridu rychlostí 2 ml za minutu, detekce se provádí při 254 nm.

Příklad 12

Použití N-[3-trifluormethyl)benzyl]cinchoniniumbromidu jako katalyzátoru

Opakuje se způsob podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se užije 0,13 g N-[3-trifluormethyl)benzyl]cinchoniniumbromidu (3-CF_3-BCNB). Přebytek enanciomeru sloučeniny 2a byl 68 % při stanovení pomocí HPLC.

Příklad 13

Použití N-[3,4-(dichlor)benzyl]cinchoniniumchloridu jako katalyzátoru a (+)-5-ethoxy-1,3-dimethyloxindolu jako substrátu

Ke směsi s obsahem 2,15 g (±)-5-ethoxy-1,3-dimethyloxindolu, který je možno nazvat také jako 1,3-dihydro-1,3-dimethyl-5-ethoxy--2H-indol-2-on a 0,77 g, 15 mol % 3,4-Cl_2-BCNC v 80 ml toluenu se

přidá pod proudem dusíku 16 ml 50% hydroxidu sodného. Směs se 10 minut míchá a pak se v průběhu 1 hodiny přidá roztok 0,87 g chloracetonitrilu v 8 ml toluenu. Po ukončení reakce se přidá ještě 48 ml ledové vody. Směs se zfiltruje přes vrstvu celitu, která se pak promyje 20 ml toluenu. Filtráty se spojí, přenesou se do dělicí nálevky a obě vrstvy se oddělí. Toluenový roztok se extrahuje 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a pak 2 x 20 ml vody. Odpařením rozpouštědla se získá slabě hnědavý olej, který se chromatografuje na sloupci Daicel Chiralcel OD, sloupec se vymývá 10% isopropanolem v hexanu. Přebytek enanciomeru sloučeniny vzorce 2a, v němž R znamená ethyl, je celkem 71 %.

Příklad 14

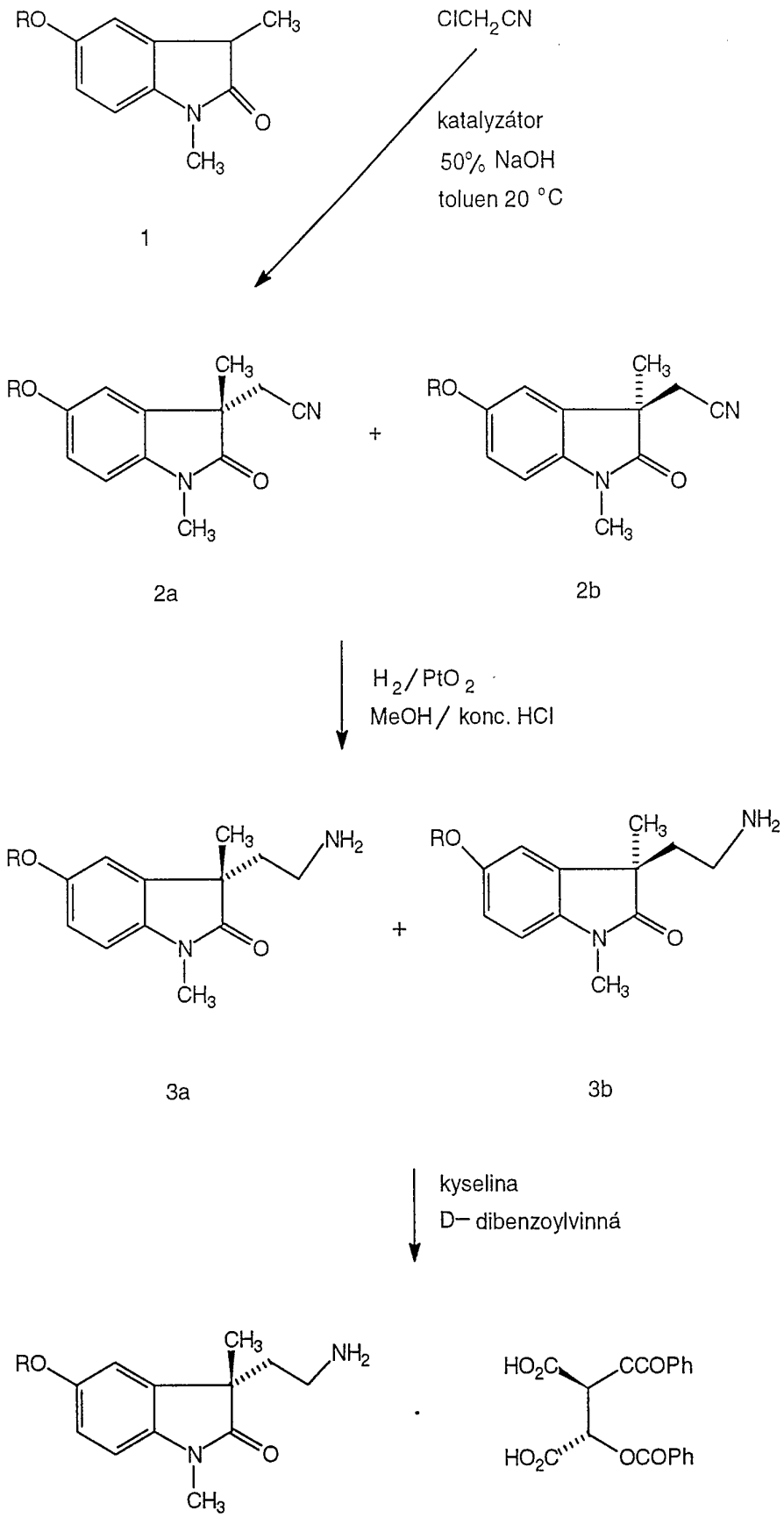
Použití N-[3,4-(dichlor)benzyl]cinchoniniumchloridu jako katalyzátoru a (±)-5-benzyloxy-1,3-dimethyloxindolu jako substrátu

Opakuje se postup podle příkladu 13 s tím rozdílem, že se užije 2,80 g (±)-5-benzyloxy-1,3-dimethyloxindolu, který je možno také nazvat 5-benzyloxy-1,3-dihydro-1,3-dimethyl-2H-indol-2-on. Pomocí HPLC na sloupci Daicel Chiralcel OJ při použití 40% isopropanolu v hexanu jako elučního činidla bylo možno prokázat přebytek 73 % enanciomeru sloučeniny vzorce 2a, v němž R je benzyloxyskupina.

Sloučeninu (±)-5-methoxy-1,3-dimethyloxindol, která je užita v příkladech, je možno také označit jako 1,3-dihydro-1,3-dimethyl--5-methoxy-2H-indol-2-on.

Způsob podle vynálezu má celou řadu výhod. Poskytuje vysoký chemický výtěžek a vysokou čistotu prekursorů fysostigminu a podobných sloučenin. Je možno získat jeden z enanciomerů s danou strukturou ve velkém přebytku, čímž je možno příznivě ovlivnit výsledek následujícího dělení těchto enanciomerů. Způsob provádění stereoselektivní syntézy nenaráží na žádné neobvyklé potíže. Potřebná reakční činidla jsou běžně dostupná, nebo je možno je snadno připravit obvyklým způsobem. Jde o snadno proveditelný hospodárný postup pro syntézu zvolených enanciomerů fysostigminu a příbuzných sloučenin.

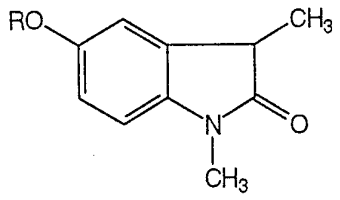
Reakční schema



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob stereoselektivní syntézy alkylovaných oxindolových derivátů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) uvede do reakce racemický oxindol obecného vzorce 1

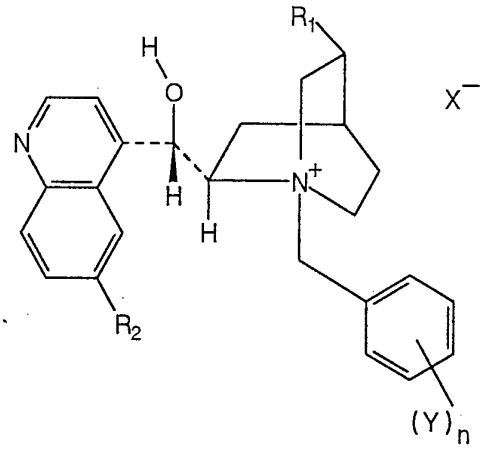


(1)

kde

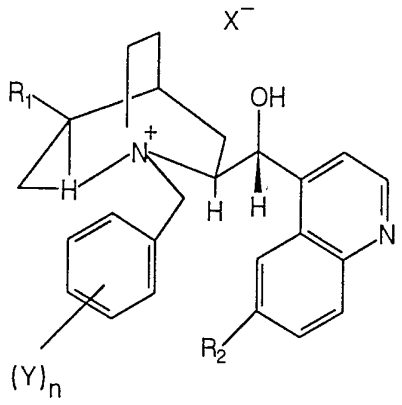
R znamená methyl, ethyl nebo benzyl,

s alespoň jedním ekvivalentem halogenovaného acetonitrilu ze skupiny chloracetonitril, bromacetonitril a jodacetonitril v bifázické reakční směsi s obsahem vodné fáze, obsahující silnou anorganickou bázi, jako deprotonační činidlo a s obsahem fáze rozpouštědla, obsahující organické rozpouštědlo pro oxindol a katalytické množství substituované N-benzylcinchoniniové nebo N-benzylchinidiniové sloučeniny obecného vzorce I,



(I)

nebo substituované N-benzylcinchonidiniové nebo chininiové sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

R_1 znamená vinyl nebo ethyl,

R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

X znamená atom chloru nebo bromu,

Y znamená nezávisle atom vodíku, chloru, bromu nebo fluoru, trifluormethyl nebo nitrilovou skupinu a

n znamená celé číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5,

b) ve výsledném alkylovaném oxindolu se popřípadě převedou nitrilové skupiny na odpovídající primární aminy katalytickou redukcí za přítomnosti plynného vodíku za vzniku směsi enanciomerů primárních aminů a

c) směs enanciomerů primárních aminů se uvede do styku s chirální kyselinou ze skupiny kyselina dibenzoyl-D-vinná, kyselina dibenzoyl-L-vinná, ditoluoyl-D-vinná, a ditoluoyl-L-vinná v množství, dostatečném k přednostnímu vysrážení soli chirální kyseliny s jedním z enanciomerů a vzniklá sraženina se oddělí, načež se

d) výsledná sůl kyseliny vinné alkalizuje za vzniku odpovídající volné báze.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se halogenovaný acetonitril užije v množství 1,1 až 1,5 ekvivalentů, vztaženo na oxindol.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako halogenovaný acetonitril užije chloracetonitril.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se stereoselektivní syntéza provádí při teplotě v rozmezí 5 až 30 °C.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se stereoselektivní syntéza provádí v atmosféře inertního plynu.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se v podstatě veškerý oxindol uvede do reakce s halogenovaným acetonitrilem.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se bifázická reakční směs míchá.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije výchozí látka obecného vzorce 1, v němž R znamená methyl a katalyzátor obecného vzorce I nebo II, v němž Y znamená 3,4-dichlormethyl nebo 4-trifluormethyl a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako rozpouštědlo užije benzen, toluen, xylen, chlorbenzen nebo methylenchlorid, nebo směs některého ze svrchu uvedených rozpouštědel s hexanem nebo s cyklohexanem.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vodná fáze obsahuje 25 až 50 % hmotnostních anorganické báze.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr organického rozpouštědla k vodné fázi v bifázické reakční směsi je objemový poměr 5 : 1.

12. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr rozpouštědla a racemického oxindolu je 21 : 1 až 80 : 1 (objem/hmotnost).

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr rozpouštědla racemického oxindolu je 30 : 1 až 45 : 1 (objem/hmotnost).

14. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr objemu rozpouštědla k celkové hmotnosti enanciomerů primárních aminů je 8 : 1 až 12 : 1.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr objemu rozpouštědla k celkové hmotnosti enanciomeru primárních aminů je 10 : 1.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako rozpouštědlo užije acetonitril.

17. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se chirální kyselina užije v množství 0,5 až 1 ekvivalent, vztaženo na ekvivalent enanciomerů primárních aminů.

Konec dokumentu