



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 179281

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 233/87, 271/22, C 07 D 305/14

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	903688	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	22.08.90	(85) Videreføringsdag	23.08.89, FR, 8911162
(24) Løpedag	22.08.90	(30) Prioritet	02.10.89, FR, 8912825
(41) Alm. tilgj.	25.02.91		
(44) Utlegningsdato	03.06.96		

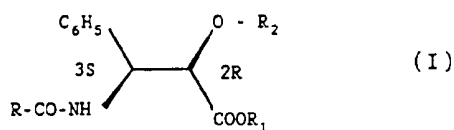
(71) Søker	Centre National de la Recherche Scientifique, 15, quai Anatole France, F-75700 Paris, FR
(72) Oppfinner	Arlène Gonçalves Correa, Grenoble, FR Jean-Noël Denis, Uriage, FR Andrew-Elliott Greene, Uriage, FR
(74) Fullmektig	Jan E. Helgerud, Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av enantioselektive derivater av fenylisoserin samt en fremgangsmåte for fremstilling av et derivat av baccatin-III eller 10-desacetylbaccatin-III**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En fremgangsmåte for enantioselektiv fremstilling av fenylisoserinderivater med den generelle formel (I)



der R betyr en fenyl- eller tert.butoksyrest og R₁ betyr et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylrest og R₂ betyr et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for alkoholfunksjonen.

5



15

20



30

35

Forbindelsene med den generelle formel (II) der R betyr en fenyrest, tilsvarer taxol eller 10-desacetyltaxol, og forbindelsene med den generelle formel (II) der R betyr en tert-butoksyrest, tilsvarer de som er beskrevet i EP-PS 253 738.

Forbindelsene med den generelle formel (II), og spesielt de som foreligger i 2R-, 3S-form, oppviser spesielt interessante antitumorale og antileukemiske egenskaper.

Foreliggende oppfinnelse angår som nevnt innledningsvis en fremgangsmåte for enansioselektiv fremstilling av derivater av fenylisocerin med den generelle formel (I) og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at man:

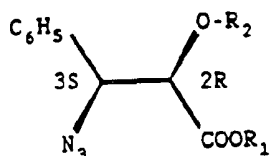
for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der R_2 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, på i og for seg kjent måte, beskytter alkoholfunksjonen til et hydroksynitrid med den generelle formel:



der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest, oppnådd ved innvirkning av et nitrid valgt blant alkali- eller trimetylsilylnitrid, på et oksiranderivat med den generelle formel:

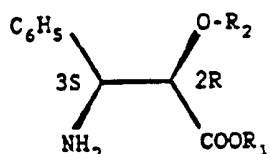


der R_1 er som angitt ovenfor, for oppnåelse av en forbindelse med den generelle formel:



(VI)

der R_1 og R_2 er som angitt ovenfor, som man reduserer for å oppnå en forbindelse med den generelle formel:



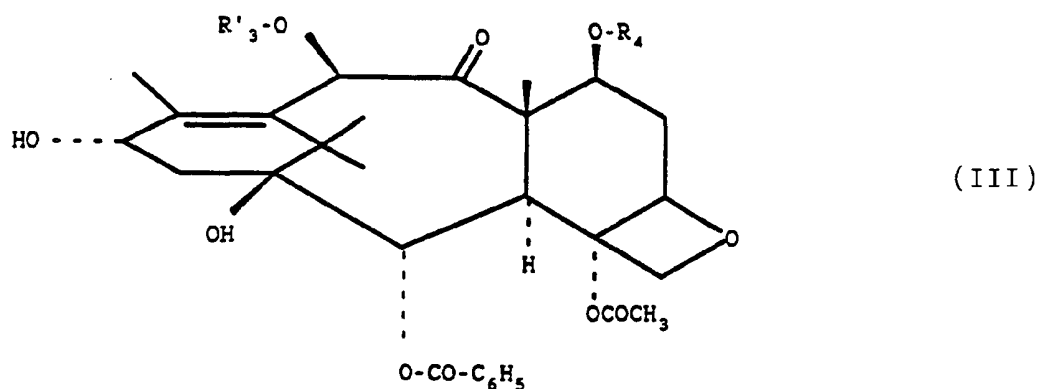
(VII)

der R_1 og R_2 er som angitt ovenfor, som man eventuelt behandler in situ med en reaktant som tillater å innføre benzoyl- eller t.butoksykarbonylgruppen for å oppnå fenylisoserinderivatet med den generelle formel (I) der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest, som man kan forsåpe for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 betyr et hydrogenatom og R_2 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen;

for å fremstille en forbindelse med den generelle formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, acylerer og hydrogenerer samtidig eller suksessivt, uten å isolere mellomproduktene ved reaksjonen, hydroksynitrid med den generelle formel:

der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest, for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest og R_2 betyr et hydrogenatom, som man enten kan forsåpe for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 og R_2 hver betyr et hydrogenatom, eller å beskytte og derefter å forsåpe for å oppnå forbindelsen med den generelle formel (I) der R_1 betyr et hydrogenatom, og R_2 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen.

Disse forbindelser med formel (I) benyttes som nevnt innledningsvis i en fremgangsmåte for fremstilling av derivater av baccatin-III eller 10-desacetyl baccatin-III med den generelle formel (II) og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at man omsetter et derivat av fenylisocerin med den generelle formel (I) med et taxanderivat med den generelle formel (III)



der R'_3 betyr en acetylrest eller en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen og R_4 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, fulgt av erstatning av de beskyttende grupper med et hydrogenatom.

Når det gjelder reaksjonsbetingelsene for den sistnevnte reaksjon henvises det til det som er beskrevet av J-N. Dennis et al. i "J. Amer. Chem. Soc.". 110 (17) 5917-5919 (1988) eller av L. Mangatal et al. i "Tetrahedron", 45, 4177-4190 (1989).

Åpningen av oksiranet med den generelle formel (IV) til en forbindelse med den generelle formel (V), kan gjennomføres ved innvirkning av en azoforbindelse ved å arbeide i et hensiktsmessig organisk oppløsningsmiddel ved en temperatur generelt mellom 40 og 80°C. Det er fordelaktig å benyttes trimetylsilylnitrid i nærvær av sinkklorid eller et alkali-metallnitrid (natrium, kalium, litium) i hydrometanolisk medium i nærvær av metylformat.

Forbindelsen med den generelle formel (VI) kan oppnås fra en forbindelse med den generelle formel (V) under de vanlige betingelser for fremstilling av etere og acetal, og mere spesielt i henhold til den metode som er beskrevet av J-N. Denis et al i "J. Org. Chem.", 51, 46-50 (1986).

Forbindelsen med den generelle formel (VII) kan oppnås ved reduksjon av forbindelsen med den generelle formel (VI) ved hjelp av hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator som palladium på trekull ved å arbeide i en alkohol som metanol.

Forbindelsen med den generelle formel (I) der R_1 er en C_{1-4} -alkylrest, kan oppnås ved innvirkning av di-tert.butyldi-karbonat eller benzoylchlorid på forbindelsen med den generelle formel (VII).

Generelt arbeider man i et organisk oppløsningsmiddel som metylenklorid i nærvær av en mineralbase som natriumbi-karbonat eller en organisk base, for eksempel et tert.amin som trietylamin. Det er ikke nødvendig å isolere forbindelsen med den generelle formel (VII) for å omsette di-tertbutyldi-karbonatet eller benzoylchloridet.

Oksiranderivatet med den generelle formel (IV) kan oppnås under de betingelser som er beskrevet av J-N. Denis et al. "J. Org. Chem.", 51, 46-50 (1986).

I henhold til oppfinnelsen oppnås som nevnt forbindelsene med den generelle formel (I), der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest og R_2 betyr et hydrogenatom:

5 ved acylering-hydrogenering av et hydroksynitrid med den generelle formel (V) der R_1 er som angitt ovenfor.

Acyleringen og hydrogeneringen kan gjennomføres samtidig eller suksessivt uten isolering av reaksjonsmellomproduktene.

10

Når R betyr en fenyl- eller tert.butoksyrest kan reaksjonen gjennomføres ved å benytte benzosyreanhydrid eller di-tert.butyldikarbonat i nærvær av hydrogen eller en hydrogeneringskatalysator, som palladium på trekull, ved å arbeide
15 i et inert organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en ester som metylacetat eller etylacetat, ved en temperatur mellom 0 og 40°C og fortrinnsvis nær 20°C.

20

Når R betyr en fenylrest kan reaksjonen gjennomføres ved å benytte benzoylklorid i nærvær av en organisk base, som trietylamin, og et aktiveringsmiddel, som 4-dimetylamino-pyridin, og å tilsette metanol, og derefter ved å anbringe reaksjonsblandingen i en hydrogenatmosfære i nærvær av en hydrogeneringskatalysator, som palladium på trekull, ved å
25 arbeide i et inert organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en ester som metyl- eller etylacetat, ved en temperatur mellom 0 og 40°C og fortrinnsvis nær 20°C.

30

Forbindelsen med den generelle formel (I), der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest, og R_2 betyr en beskyttelsesgruppe for hydroksyfunksjonen, kan oppnås:

35

fra et produkt med den generelle formel (I), der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest og R_2 betyr et hydrogenatom, under de vanlige betingelser for fremstilling av etere og acetalen som angitt.

Forbindelsen med den generelle formel (I), der R_1 betyr et hydrogenatom, kan oppnås:

ved forsåpning av en forbindelse med den generelle formel (I), der R_1 betyr en alkylrest, ved hjelp av en mineralbase som alkalimetallhydroksyd (litium, natrium), et alkalimetallkarbonat eller -bikarbonat (natriumbikarbonat, kaliumkarbonat eller -bikarbonat) i hydroalkoholiske medium, for eksempel en blanding metanol-vann, ved en temperatur mellom 10 og 40°C, og fortrinnsvis nær 25°C.

Ved hjelp av de ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser kan man fremstille en forbindelse med den generelle formel (II) ved kondensasjon av et derivat av fenylisoserin med den generelle formel (I), der R_1 betyr et hydrogenatom og R_2 betyr en beskyttelsesgruppe for hydroksyfunksjonen, når det oppnås ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, på en forbindelse med den generelle formel (III) der beskyttelsesgruppene som representeres ved R'_3 og R_4 generelt er 2,2,2-trikloretoksykarbonylgrupper eller trialkylsilylgrupper der hver alkylidel inneholder 1 til 3 karbonatomer, fulgt av erstatning av beskyttelsesgruppene med et hydrogenatom.

Generelt gjennomføres forestringen i nærvær av et kondensasjonsmiddel, for eksempel et karbodiimid som dicykloheksylkarbodiimid eller en karbonatreaktant som 2-dipyrilylkarbonat, og et aktiveringsmiddel, for eksempel et dialkylaminopyridin som 4-dimetylaminopyridin, og ved å arbeide i et aromatisk organisk oppløsningsmiddel som benzen, toluen, xylener, etylbenzen, isopropylbenzen eller klorbenzen, ved en temperatur mellom 60 og 90°C.

Det er spesielt fordelaktig å benytte et molart overskudd av syren med den generelle formel (I) i forhold til taxan-derivatet med den generelle formel (III), idet kondensasjonsmidlet benyttes i støkiometrisk mengde i forhold til syren med den generelle formel (I), og 4-dimetylaminopyridin

benyttes i støkiometrisk mengde i forhold til taxanderivatet med den generelle formel (III).

Erstatning av beskyttelsesgruppene med et hydrogenatom kan gjennomføres ved hjelp av sink i nærvær av eddiksyre ved en temperatur mellom 30 og 60°C eller ved behandling ved hjelp av en mineral- eller organisk syre som saltsyre eller eddiksyre i oppløsning i en C₁₋₃-alifatisk alkohol i nærvær av sink.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen uten å begrense den.

Eksempel 1

Til en kolbe på 25 cm³ utstyrt med magnetrører, settes suksessivt under nitrogen, 530 mg (2,4 mmol) metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat, 12 cm³ tørr diklormetan, 60,2 mg (0,24 mmol) pyridinium-p.toluensulfonat og 2,3 cm³ (24 mmol) etylvinyleter. Man omrører i 4 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter avsluttet reaksjon tilsettes dråpevis pyridin og derefter tilsettes 50 cm³ diklormetan. Reaksjonsblandingen vaskes med 2 x 5 cm³ vann og med 2 x 5 cm³ av en mettett vandig natriumkloridoppløsning, og tørkes så over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og fordamping av oppløsningsmidlet oppnås 706 mg metyl-3-azido-2-(1-etoksyetoksy)-3-fenylpropionat i form av en ekvimolekylær blanding av de 2 epimerer.

Til en 25 cm³ kolbe utstyrt med magnetrører, føres suksessivt og under argon, 0,6 g (2,05 mmol) metyl-3-azido-2-(1-etoksyetoksy)-3-fenylpropionat, 16,4 cm³ metanol, 0,714 cm³ (5,12 mmol) trietylamin og 107 mg 10 %-ig palladium på trekull. Den oppnådde blanding bringes under hydrogenatmosfære mens man omrører heftig i 4 timer ved en temperatur nær 20°C. Når reaksjonen er ferdig blir reaksjonsblandingen brakt under argonatmosfære. Katalysatoren separeres ved filtrering over celitt. Katalysatoren vaskes med 3 x 15 cm³ metylen-

klorid. De forenede organiske faser konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Man oppnår en farveløs flytende rest.

5 Til en 25 cm³ kolbe med magnetrører settes under argon resten som ble oppnådd ovenfor, og 10,3 cm³ diklormetan. Til den oppnådde oppløsning settes 1,43 cm³ tilsvarende 10,25 mmol) trietylamin og 536,9 mg (2,46 mmol) di-t-butylidkarbonat. Man omrører reaksjonsblandingen i 43 timer ved en
10 temperatur nær 20°C og tilsetter så 100 cm³ etylacetat. Reaksjonsblandingen vaskes med 2 x 10 cm³ av en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning, med 3 x 5 cm³ vann og med 1 x 5 cm³ av en mettet vandig natriumkloridoppløsning, og tørkes så over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og
15 fordamping av oppløsningsmidlene, oppnås en rest på 720 mg som renses ved filtrering på en silikagelkolonne og eluering med etyleter:metylenklorid i volumforholdet 1:99. Man oppnår på denne måte 413 mg (2R,3S)-metyl-3-t.butoksykarbonylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-fenylpropionat i form av en ekvi-
20 molekylær blanding av de 2 epimerer.

Det totale utbyttet er 55 % beregnet på metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat.

25 De oppnådde karakteristika er som følger:

- Spesifikk rotasjon: $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +6,0^{\circ}$ (c = 1,52; kloroform).

- Smeltepunkt: 105-109°C.

30 - IR-spektrum (film): 3350, 3000, 2950, 2900, 2875, 1722, 1665, 1515, 1420, 1380, 1355, 1320, 1305, 1280, 1250, 1240, 1160, 1130, 1100, 1070, 1035, 1020, 995, 945, 890, 860, 840, 760, 745 og 698 cm⁻¹.

35 - Proton NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃, kjemiske skift i ppm, koblingskonstant J i Hz): 0,79 og 0,96 (2t, J = 7,0, 3H); 1,08 og 1,16 (2d, J = 5,4, 3H); 1,41 (s bred, 9H); 2,69-

2,75 og 3,14-3,34 (m, 2H); 3,757 og 3,762 (2s, 3H); 4,34 og 4,46 (2s bred, 1H); 4,39 og 4,73 (2q, J = 5,4, 1H); 5,22 og 5,54 (2s bred, 1H); 7,23-7,33 (m, 5H aromatisk).

- Massespektrum (i.c., NH₃ + isobutan): m/e = 385 (MH + NH₃)⁺, 368 (MH)⁺, 339, 322, 296, 283, 257, 240, 222, 206.
- Elementanalyse: C % beregnet 62,10 Funnet 62,01
H % beregnet 7,96 Funnet 7,97

Metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat kan fremstilles på en av de følgende måter:

- a) Til en 5 cm³ kolbe utstyrt med magnetrører og med kjøler, settes under argon 84 mg (0,472 mmol) (2R,3R)-metyl-3-fenylloksirankarboksyilat, 65,1 mg (0,57 mmol) trimetylsilylnitrid og 2-3 mg sinkklorid. Man oppvarmer reaksjonsblandingen i 20 timer til 72°C. Man tilsetter 0,47 cm³ av en oppløsning fremstilt fra 2 cm³ tetrahydrofuran, 0,2 cm³ eddiksyre og 2 dråper konsentrert saltsyre. Hydrolysen avsluttes etter 1 times reaksjon ved en temperatur nær 20°C. Til reaksjonsblandingen settes 20 cm³ diklormetan og 3 cm³ vann. De to faser separeres ved dekantering.

Den vandige fase ekstraheres med 2 x 5 cm³ diklormetan. De forenede organiske faser vaskes med 2 x 5 cm³ av en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning, med 3 x 5 cm³ vann og med 1 x 5 cm³ av en mettet vandig natriumkloridoppløsning, og tørkes derefter over vannfritt natriumsulfat. Efter filtrering og fordamping av oppløsningsmidlene under redusert trykk, oppnås 97 mg av en rest som renses ved filtrering på en silikagelkolonne ved eluering med eter:heksan i volumforholdet 2:8. Man oppnår således i et utbytte på 87 %, 91 mg metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat.

b) Til en kolbe på 50 cm³ utstyrt med magnetrører og med kjøler, føres suksessivt under argon 430 mg (2,4 mmol) (2R,3R)-metyl-3-fenyloksirankarboksylat, 12 cm³ metanol:-vann i volumforholdet 8:1 og 800 mg (12,3 mmol) natrium-nitrid og derefter 2 cm³ (3,3 mmol) metylformat. Man oppvarmer reaksjonsblandingen til 50°C og omrører så i 24 timer. Etter avkjøling til en temperatur nær 20°C, fortynnes reaksjonsblandingen ved tilsetning av 50 cm³ eter og derefter tilsettes 5 cm³ vann. De to faser separeres ved dekantering. Den vandige fase ekstraheres med 2 x 10 cm³ etyleter. De forente organiske faser vaskes med 5 cm³ av en mettet vandig natriumkloridoppløsning og tørkes derefter over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, oppnås en rest som renses ved filtrering over silikagel og eluering med etylacetat:heksan i volumforholdet 2:8. Man oppnår i et utbytte på 90 % 475 mg ren metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat.

Det oppnådde produkt oppviser karakteristika (IR-spektra, proton NMR-spektra) som er identisk med det som er beskrevet av J-N. Denis et al. i "J. Org. Chem.", 51, 46-50 (1986). Smeltepunkt = 56-57°C (pentan); $[\alpha]^{24}_D = +142^\circ$ (c = 1,1; kloroform).

Eksempel 2

Til en kolbe på 50 cm³, utstyrt med magnetrører, settes det suksessivt 146,8 mg (0,4 mmol), (2R,3S)-metyl-3-t.butoksykarbonylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-fenylpropionat, 14 cm³ destillert metanol, 7 cm³ vann og 166 mg (1,2 mmol) fast kaliumkarbonat. Man omrører i 40 timer ved en temperatur nær 20°C og fordamper derefter metanolen under redusert trykk. Den basiske vandige restfase vaskes flere ganger med eter og surgjøres med en vandig 2,5 %-ig (vekt/volum) saltsyreoppløsning i nærvær av metylenklorid og ekstraheres med 4 x 20 cm³ metylenklorid. De forenede organiske faser vaskes med 4 x 5 cm³ vann og derefter med 1 x 5 cm³ av en mettet vandig

natriumkloridoppløsning, og tørkes så over vannfritt magnesiumsulfat. Etter filtrering og fordamping av oppløsningsmidlet under redusert trykk, oppnås i et utbytte på 76 %, 108 mg ren (2R,3S)-3-t.butoksykarbonylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-fenylpropionsyre.

Forbindelsens karakteristika er som følger:

- Utflytende produkt.
- Spesifikk rotasjon: $[\alpha]^{24}_D = +17^\circ$ (c = 1,28; kloroform).
- IR-spektrum (film): karakteristiske hovedabsorpsjonsbånd ved: 3700-2200, 3060, 2980, 2930, 1720, 1660, 1602, 1590, 1500, 1450, 1370, 1280, 1250, 1170, 1080, 1050, 1030, 955, 930, 890 og 700 cm^{-1} .
- Proton NMR-spektra (300 MHz, CDCl_3 , kjemiske skift i ppm, koblingskonstant J i Hz): 0,81 og 1,04 (2t, J = 7, 3H); 1,18 og 1,20 (2d, J = 5,4, 3H); 1,42 (s, 9H); 2,60-2,88 og 3,15-3,52 (m, 2H); 4,35-4,50 og 4,65-4,80 (m, 2H); 5,29 (s bred, 1H); 5,72 (s, bred, 1H); 7,13-7,38 (m, 5H aromatisk); 8,52 (s bred, 1H).

Eksempel 3

En blanding av 1,51 g (6,83 mmol) (2R,3S)-metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat, 1,93 g (13,7 mmol) benzoylchlorid, 2,07 g (20,4 mmol) trietylamin og 30,2 mg (0,25 mmol) 4-dimetylamino-pyridin i 27 cm^3 etylacetat, omrøres under argon ved 20°C i 4 timer hvorefter man tilsetter 1,4 cm^3 metanol. Man omrører ytterligere 3 timer og tilsetter så 152 mg 10 %-ig vekt/vekt palladium på trekull, og bringer det hele under hydrogenatmosfære. Blandingen omrøres i 68 timer. Man erstatter hydrogen med argon, fortynner reaksjonsblandingen i 100 cm^3 metylenklorid og fjerner katalysatoren ved filtrering under undertrykk over celitt. Man vasker faststoffene 3 ganger med 20-30 cm^3 metylenklorid og fjerner så oppløsningsmidlet under undertrykk. Man oppnår et råprodukt som renses ved kromatografi på silikagel og eluering med eter:diklor-

metan i volumforholdet 5:95. Man oppnår på denne måte 1,88 g metylester av 3(-)-N-benzoylfenyl-(2R,3S)-isoserin, hvis karakteristika er som følger:

- Smeltepunkt: 184-185°C (metylenklorid-cykloheksan)
 - Spesifikk dreining: $[\alpha]^{24}_D = -48^\circ$ (c = 1; metanol).
- Utbyttet er 92 %.

(2R,3S)-metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat kan fremstilles som følger:

Man behandler 1,35 g (7,58 mmol) (2R,3R)-metyl-3(+)-fenyl-oksirankarboksyilat i oppløsning i 40 cm³ metanol:vann i volumforholdet 8:1, med 6,3 cm³ metylformat og 2,46 g (37,8 mmol) natriumnitrid. Man omrører i 46 timer ved 50°C under argon. Det oppnådde produkt ekstraheres med eter under de vanlige betingelser. Det oppnådde råprodukt renses ved kromatografi over silikagel og eluering med heksan inneholdende 10 % etylacetat. Man oppnår på denne måte 1,59 g (2R,3S)-metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat, hvis karakteristika er som følger:

- Smeltepunkt: 56-57°C (pentan)
- Spesifikk dreining: $[\alpha]^{24}_D = +142^\circ$ (c = 1,1; kloroform).

Utbyttet er 95 %.

Eksempel 4

Man omrører, i 10 minutter og under hydrogen, en suspensjon av 148 mg 10 % (v/v) palladium på trekull i 3 cm³ etylacetat ved 20°C og tilsetter derefter en oppløsning av 1,75 g (8,02 mmol) di-tert.butyldikarbonat og 1,48 g (6,70 mmol) (2R,3S)-metyl-3(+)-azido-2-hydroksy-3-fenylpropionat i 12 cm³ etylacetat.

Man omrører blandingen i 56 timer. Man erstatter hydrogen med argon, fortynner blandingen i 100 cm³ etylacetat og fjerner katalysatoren ved filtrering under undertrykk over celitt. Man vasker faststoffet med 3 x 30-40 cm³ etylacetat, og

fjerner oppløsningsmidlet under undertrykk. Man oppnår et råprodukt som renses ved kromatografi på silikagel og fortynner med eter:diklormetan i volumforholdet 5:95. Man oppnår på denne måte 1,81 g metylester av (-)-N-(tert-butoksykarbonyl)-3-fenyl-(2R,3S)-isoserin, hvis karakteristika er de følgende:

- Smeltepunkt: 130,5-131,5°C (metylenklorid:cykloheksan)

- Spesifikk rotasjon: $[\alpha]^{24}_D = -7^\circ$ (c = 1,2; kloroform)

- IR-spektrum: karakteristiske hovedabsorpsjonsbånd ved: 3500, 3380, 3110, 3060, 3000, 2975, 2930, 1735, 1690, 1518, 1500, 1442, 1390, 1360, 1300, 1250, 1170, 1100, 1050, 1130, 980, 940, 930, 900 og 705 cm^{-1}

- Proton NMR-spektra (kjemiske skift i ppm, koblingskonstant J i Hz): 1,42 (s bred, 9H); 3,11 (s bred, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,47 (s bred, 1H); 5,21 (d deform, J = 9,4, 1H); 5,36 (d deform, J = 8,5, 1H); 7,26-7,37 (m, 5H).

- Massespektrum (i.c., NH_3 + isobutan): m/e = 313 (MH + NH_3)⁺, 296 (MH)⁺, 257, 240, 206, 196.

- Elementanalyse: C % beregnet 61,00 Funnet 60,85

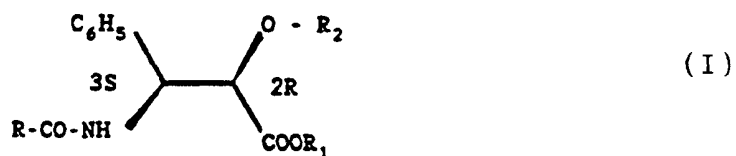
H % beregnet 7,17 Funnet 7,17

Utbyttet er 92 %.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for enantioselektiv fremstilling av derivater
 5 av fenylisoserin med den generelle formel:



der R betyr en fenyl- eller tert.butoksyrest, R₁ betyr et
 hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylrest, og R₂ betyr et hydro-
 genatom eller en beskyttende gruppe for alkoholfunksjonen,
 15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n :

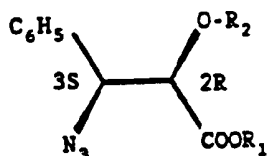
for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel
 (I) der R₂ betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunks-
 sjonen, på i og for seg kjent måte, beskytter alkoholfunk-
 sjonen til et hydroksynitrid med den generelle formel:



der R₁ betyr en C₁₋₄-alkylrest, oppnådd ved innvirkning av et
 nitrid valgt blant alkali- eller trimetylsilylnitrid, på et
 30 oksiranderivat med den generelle formel:

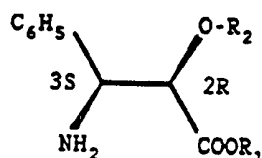


der R_1 er som angitt ovenfor, for oppnåelse av en forbindelse med den generelle formel:



(VI)

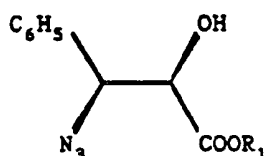
der R_1 og R_2 er som angitt ovenfor, som man reduserer for å oppnå en forbindelse med den generelle formel:



(VII)

der R_1 og R_2 er som angitt ovenfor, som man eventuelt behandler in situ med en reaktant som tillater å innføre benzoyl- eller t.butoksykarbonylgruppen for å oppnå fenylisoserinderivatet med den generelle formel (I) der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest, som man kan forsåpe for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 betyr et hydrogenatom og R_2 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen;

for å fremstille en forbindelse med den generelle formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, acylerer og hydrogenerer samtidig eller suksessivt, uten å isolere mellomproduktene ved reaksjonen, hydroksynitrid med den generelle formel:



der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest, for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 betyr en C_{1-4} -alkylrest og R_2 betyr et hydrogenatom, som man enten kan forsåpe for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 og R_2 hver betyr et hydrogenatom, eller å beskytte og derefter å forsåpe for å oppnå forbindelsen med den generelle formel (I) der R_1 betyr et hydrogenatom, og R_2 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 betyr et hydrogenatom eller en C_{1-4} -alkylrest, og R_2 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjonen av hydroksynitrid gjennomføres ved hjelp av hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator ved å arbeide i en lavere alkohol.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som katalysator benytter palladium på trekull og som oppløsningsmiddel benytter metanol.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 er et hydrogenatom eller en C_{1-4} -alkylrest, og R_2 er en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, k a r a k t e r i s e r t v e d at man, for å innføre fenyl- eller t.butoksyresten, benytter benzoylklorid eller di-tert.butyldikarbonat ved å arbeide i et inert organisk oppløsningsmiddel i nærvær av en mineral- eller organisk base.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at man velger oppløsningsmidlet blant halogenerte hydrokarboner som metylenklorid og at basen er trietylamin.

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der R_1 er en C_{1-4} -alkylrest, og R_2 er et hydrogenatom, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter benzosyreanhydrid eller di-tert.butyldikarbonat i nærvær av hydrogen og en hydrogeneringskatalysator ved å arbeide i et inert organisk oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0 og 40°C.

7.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som katalysator benytter palladium på trekull.

8.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningsmidlet velges blant metyl- og etyl-acetat.

9.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der R er en fenylrest, R_1 er en C_{1-4} -alkylrest, og R_2 er et hydrogenatom, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter benzoyl-klorid i nærvær av en organisk base og et aktiveringsmiddel for hydroksynitridet og derefter, efter tilsetning av metanol, anbringer reaksjonsblandingen under hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator ved å arbeide i et organisk inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0 og 40°C.

10.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som organisk base benytter trietylamin.

11.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man som aktiveringsmiddel benytter 4-dimetylamino-
pyridin.

12.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man som hydrogeneringskatalysator benytter
palladium på trekull.

13.

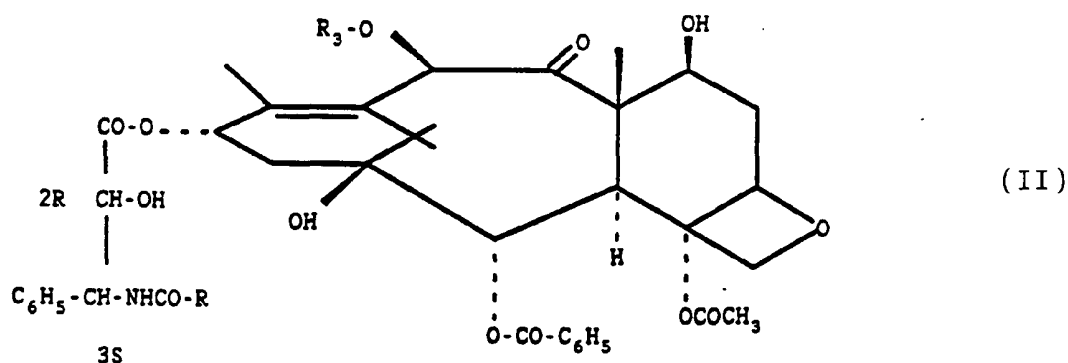
Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man som oppløsningsmiddel benytter metyl- eller
etylacetat.

14.

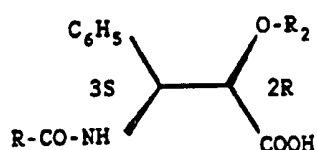
Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en for-
bindelse med den generelle formel (I) der R_1 er et hydrogen-
atom, k a r a k t e r i s e r t v e d at man behandler
en forbindelse i henhold til kravene 1 eller 2 der R_1 er en
 C_{1-4} -alkylrest med en mineralbase valgt blant hydroksyder,
karbonater og bikarbonater av alkalimetaller i hydroalkalisk
medium ved en temperatur mellom 0 og 40°C.

15.

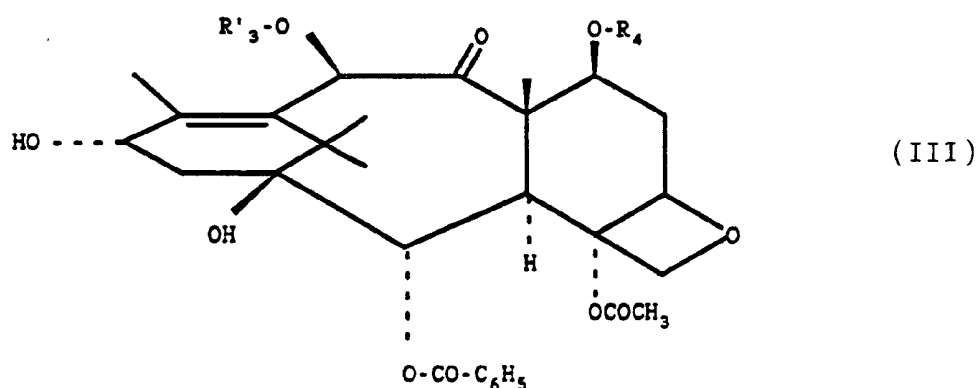
Fremgangsmåte for fremstilling av et derivat av baccatin-III
eller 10-desacetylbaccatin-III med den generelle formel:



der R er en fenyl- eller tert.butoksyrest og R₃ er et hydrogenatom eller en acetylrest, karakterisert ved at man omsetter et derivat av fenylisoserin med den generelle formel:



der R betyr en fenyl- eller tert.butoksyrest og R₂ en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, når den er oppnådd i henhold til fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, med et taxanderivat med den generelle formel:



der R'₃ betyr en acetylrest eller en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, og R₄ betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, fulgt av erstatning av de beskyttende grupper med et hydrogenatom.

16.

Fremgangsmåte ifølge krav 15, karakterisert ved at de beskyttende grupper representert ved R'₃ og R₄ velges blant 2,2,2-trikloretoksykarbonyl eller trialkylsilyl der hver alkylidel inneholder 1 til 3 karbonatomer.