

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 955955 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 955955

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D303/36
C07D301/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.12.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.12.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.06.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

13.12.1994 US 355373

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Squibb Company, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Chen, Ping, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Cheng, Peter Tai Wah, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Spergel, Steven H., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • Barrish, Joel C., Holland, PA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • Thottathil, John K., Robbinsville, NJ 08691, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 • Zahler, Robert, Pennington, NJ, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
7 • Polniaszek, Richard P., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
8 • Wang, Xuebao, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

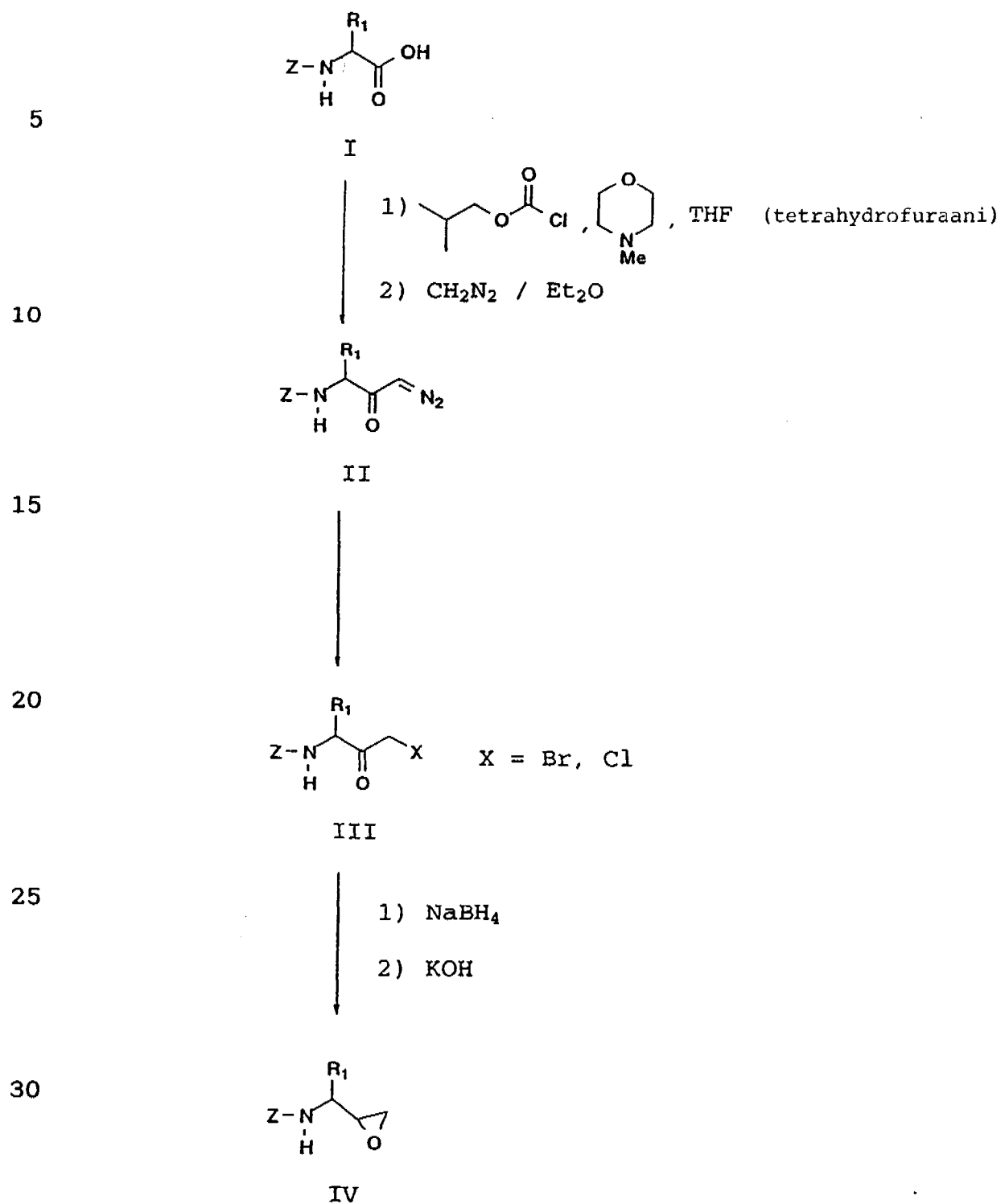
Menetelmä N-suojattujen aminohappo-alfa-halometyyliketonien ja -alkoholien valmistamiseksi N-suojatuista aminohappoestereistä

Förfarande för framställning av aminosyra-alfa-halogenmetylketoner och -alkoholer ur N-skyddade aminosyrastrar

Menetelmä N-suojattujen aminohappo- α -halometyyliketonien ja -alkoholien valmistamiseksi N-suojatuista aminohappoesteriistä

- 5 Sen lisäksi, että aminohappo- α -halometyyliketoneja voidaan käyttää tiettyjen kysteiiniä ja seriiniä sisältävien proteaasien irreversiibeleinä aktiivisen kohdan inhibiittoreina (katso: Demuth, *J. Enzyme Inhibition* 3 (1990) 249), voidaan ne konvertoida N-suojatuiksi aminohappoepok-
- 10 sideiksi, jotka ovat tärkeitä välituotteita entsyymien, kuten reniinin (Evans et al., *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4615; Luly et al., *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1487) ja HIV-proteaasin (Handa et al., EP-patenttijulkaisu 346 847; Gordon et al., julkinen EP-patenttihakemus 580 402), inhi-
- 15 biittoreiden synteessissä. Tavanomaisessa menetelmässä N-suojattujen aminohappo- α -halometyyliketonien ja -alkoholien valmistamiseksi (katso esimerkiksi Gordon et al., EP-580 402) käsitellään ensin N-suojattuja aminohappoja I (reaktiokaavio 1) alkyyliklooriformaatilla, kuten isobu-
- 20 tyyliklooriformaatilla, ja tertiäärisellä amiinilla, kuten N-metyylimorfoliinilla, ja sitten tähän lisätään diatsome-taani/dietyylieetteriliuosta, jolloin saadaan N-suojattu aminohappo- α -diatsoketoni II.

Reaktiokaavio 1



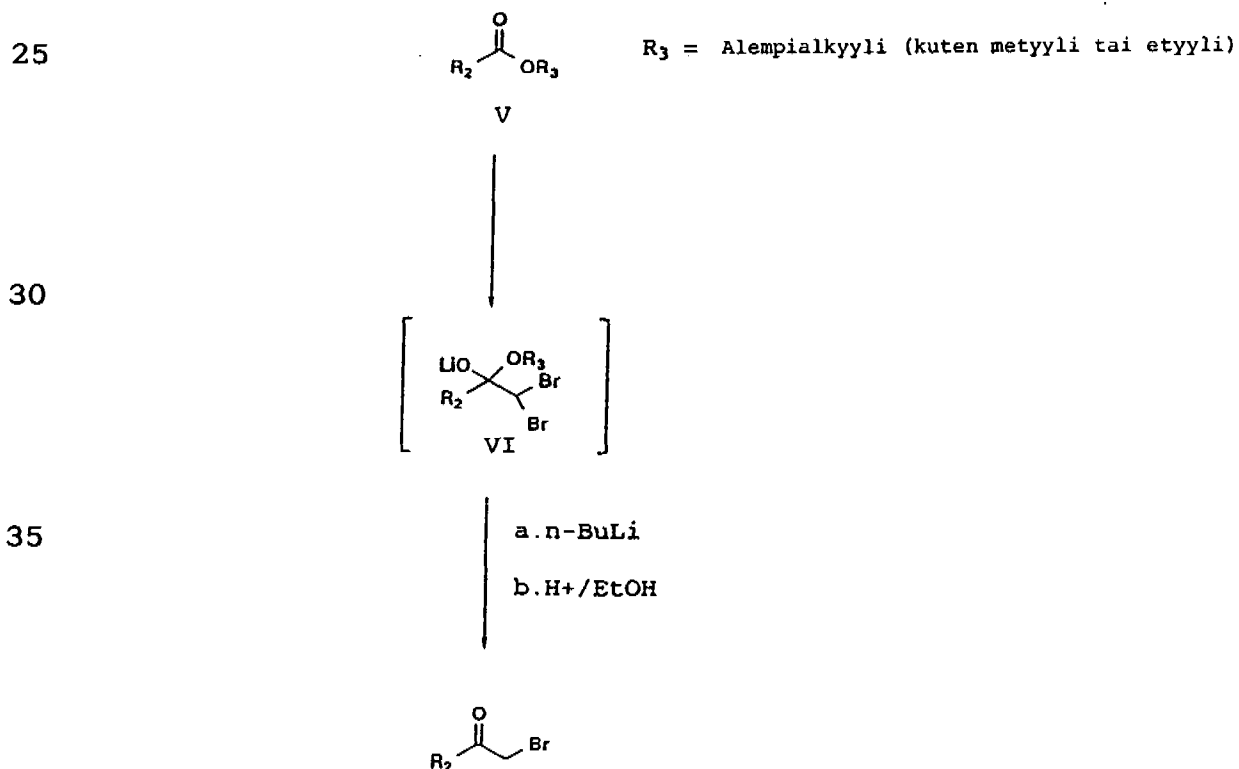
35 Kun sitten yhdistettä II käsitellään mineraaliha-
polla, kuten HCl:lla tai HBr:lla, saadaan haluttu α -halo-

ketoni III. Välituote III voidaan konvertoida epoksidiksi IV pelkistämällä hydridiä pelkistävällä aineella, kuten NaBH_4 :llä, ja käsittelemällä tuloksena saatua halohydriiniä emäksellä, kuten kaliumhydroksidilla. Koska diatsometaani on vaarallinen reagenssi, ovat sellaiset menetelmät yhdisteiden III valmistamiseksi, joissa ei tarvitse käyttää diatsometaania, edullisia. Kowalski et al. (*J. Org. Chem.* 50 (1985) 5140) ovat valmistaneet α -bromiketoneja VII (reaktiokaavio 2) esteristä (V), jossa R_2 on aryyli, heteroaryyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai alempialkyyli (mutta ei aminosubstituoitu alkyyli) käsittelemällä esterää 2 ekvivalentilla anionia, joka on johdettu dibromimetaanista, ja sitten lisäämällä 1,5 ekvivalenttia $n\text{-BuLi}$:a välituotteeseen VI ja hydrolysoimalla.

Kun tätä menetelmää käytettiin konvertoimaan amino-esteri (XI) halometyyliketoniksi (XIII) (katso sivu 7), olivat saadut saannot melko vaatimattomia.

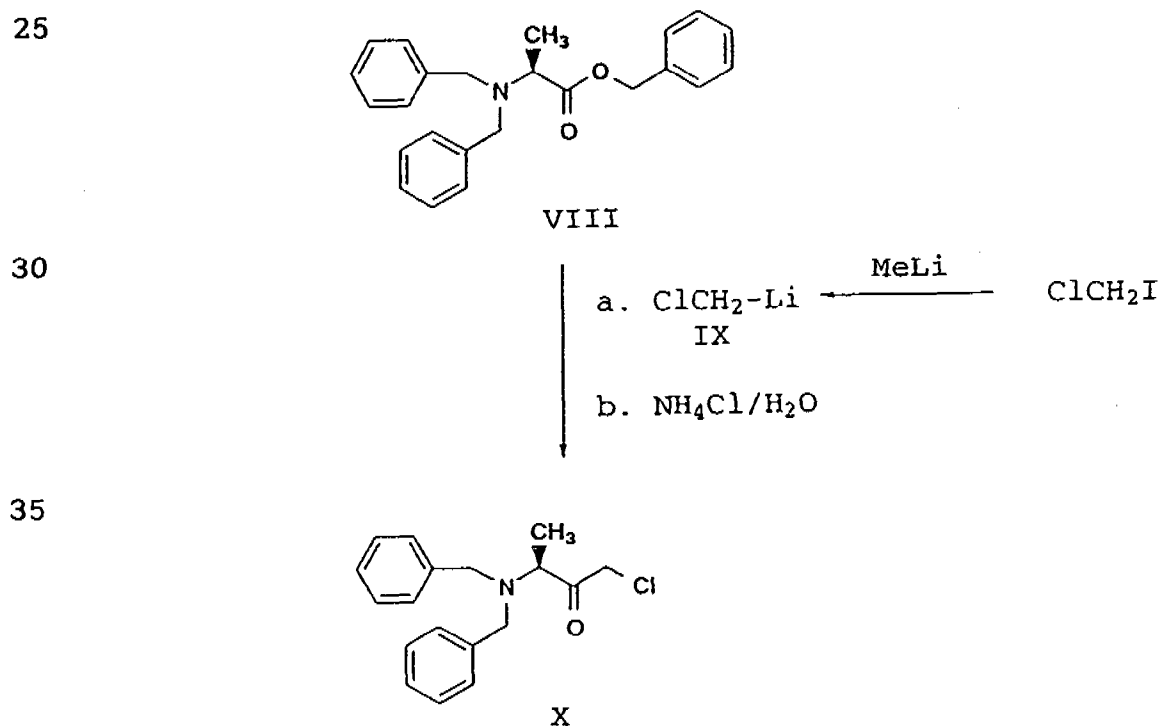
Sittemmin on yllättäen ja odottamatta havaittu, että korvaamalla $n\text{-BuLi}$ ylimäärällä dihalometaanianionia, erityisesti kloorijodimetaania, saadaan paljon parempia saantoja, 80 % tai suurempia saantoja.

Reaktiokaavio 2



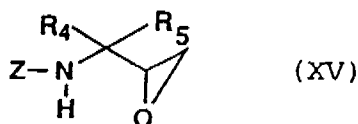
Barluenga et al. (*JCS Chem. Commun.* (1994) 969) ovat valmistaneet α -klooriketonia X (reaktiokaavio 3) α -aminoesteristä VIII käsittelemällä sitä 2 ekvivalentilla anionia IX, joka on saatu kloorijodimetaanin metalloinnista metyyllilitiumin kanssa dietyylieetterissä, ja sitten hydrolysoimalla. Huomaa, että anioni IX on eri kuin anioni XII (reaktiokaavio 4), joka on saatu poistamalla protoni kloorijodimetaanista dialkyyliamidimäksen, kuten LDA:n (eli litiumdi-isopropyliamidiamidi) kanssa, jota on kuvattu käsillä olevassa keksinnössä. Lisäksi Barluengan prosessi on osoitettu ainoastaan N,N-dibentsyylisuojatun aminoesterin (yhdiste VIII) suhteen. Ei ole selvää, että prosessi toimisi tässä esitettyjen N-karbamaattisuojusten aminoestereiden (yhdiste XI) ollessa kyseessä. Yhdisteet XI valmistetaan ja niiden suojaus poistetaan tarvittaessa ja aktiivisen vedyn läsnäolo typpi-atomissa mahdollistetaan helpommin. Lisäksi $X_1CH_2X_2$:n protonin poisto anionin $X_1CH(Li)X_2$:n muodostamiseksi, joka on yhdisteemme XII, voi olla helpompi suorittaa tehokkaasti suuressa mittakaavassa ICH_2Cl :n transmetallaatioon verrattuna anionin $LiCH_2Cl$ (eli yhdiste IX) muodostamiseksi Barluengan mukaan.

Reaktiokaavio 3



Käsillä oleva keksintö kohdistuu menetelmään kaavan (XV) mukaisen aminoepoksidiyhdisteen valmistamiseksi,

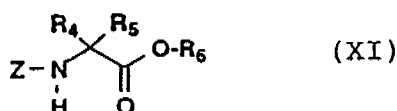
5



jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, alempialkyyli, aryyli, aralkyyli tai substituoitu alempialkyyli tai R_4 ja R_5 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat substituoidun tai substituoimattoman karbosykloryhmän, jossa menetelmässä

(a) annetaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen,

15



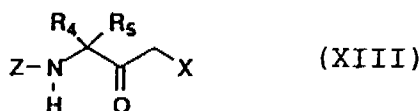
jossa Z on kaavan $\text{R}_7\text{O}_2\text{C}-$ mukainen karbamaattiryhmä, jossa R_7 on alempialkyyli tai aryylialkyyli, ja jossa R_6 on alempialkyyli tai bentsyyli, reagoida ainakin 2 molaarisen ekvivalentin kanssa kaavan (XII) mukaista yhdistettä

20



jossa X_1 ja X_2 ovat toisistaan riippumatta kloori, bromi, jodi tai fluori, sillä edellytyksellä, että vähintään toinen ryhmistä X_1 tai X_2 on bromi tai jodi, kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi,

30



jossa X on X_1 tai X_2 ; ja

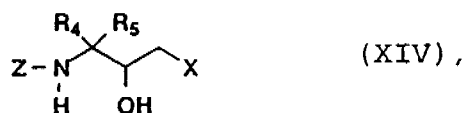
(b) konvertoidaan yhdiste XIII aminoepoksidiksi.

. Edullisessa suoritusmuodossa lisäksi (c) pelkistetään kaavan XIII mukainen yhdiste eristäen tai eristämättä

35

vaiheen (b) reaktioseoksesta, kaavan (XIV) mukaisen halo-
hydriiniyhdisteen muodostamiseksi

5

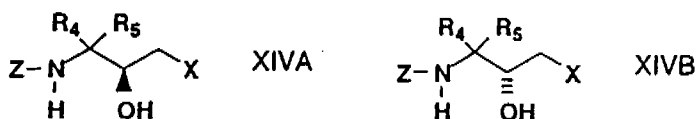


ja (d) annetaan halohydriiniyhdisteen reagoida alkalime-
tallin tai amiiniemäksen kanssa kaavan (XV) mukaisen ami-
noepoksidiyhdisteen muodostamiseksi.

10

Halohydriinit XIV voivat muodostaa diastereoisomee-
rien seoksen ja tämä hakemus käsittää seoksen ja yksit-
täisten isomeerien valmistuksen, puhdistuksen ja erotuk-
sen.

15



20

Toinen edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa
käytetään 2 - 5 molaarista ekvivalenttia kaavan XII mu-
kaista yhdistettä.

Vielä eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi,
jossa vaihe (a) suoritetaan tetrahydrofuraanin läsnä ol-
lessa.

25

Eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa X_1
on kloori ja X_2 jodi.

Eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa
vaihe (a) suoritetaan lämpötila välillä $-30 - -100$ °C.

Eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa Z
on karbobentsyylioksi tai tertiäärinen butoksikarbonyyli.

30

Eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa
vaiheen (c) pelkistyksessä käsitellään kaavan XIII mukais-
ta yhdistettä hydridiä pelkistävällä aineella tai silaania
pelkistävällä aineella Lewisin hapon läsnä ollessa.

35

Eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa
mainittu hydridiä pelkistävä aine on natriumboorihydridi.

Eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa silaania pelkistävä aine on $(C_2H_5)_3SiH$ ja Lewisin happo on $BF_3O(C_2H_5)_2$.

5 Eräässä edullisessa suoritusmuodossa XIVA ja XIVB erotetaan kiteyttämällä seos liuottimista, kuten metanolista, etanolista, isopropanolista, etyyliasetaatista, toluleenista, asetonista, vedestä, asetonitriilistä ja niiden seoksista.

10 Vielä eräs edullinen suoritusmuoto on prosessi, jossa R_6 on metyyli, etyyli tai bentsyyli.

Käsillä olevan keksinnön mukaisesti annetaan käyttöön prosessi, jossa reaktiokaavion 4 yhdisteen XI (saatavana joko kaupallisesti tai valmistettu yhdisteestä I siinänsä tunnetuilla menetelmillä), jossa R_6 on alempialkyyli-
 15 iryhmä tai aralkyyliiryhmä, edullisesti metyyli tai etyyli, annetaan reagoida suoraan reagenssin XII ylimäärän (≥ 2 ekvivalenttia), joka on johdettu dihalometaanista, edullisesti kloorijodimetaanista, ja dialkyyliamidienmäksen, edullisesti litiumdi-isopropyyliamidin kanssa, jolloin
 20 saadaan hydrolyysin jälkeen N-suojattu aminohappo- α -halometyyliketoni XIII, jossa Z on karbamaattiryhmä, edullisesti karbobentsyylioksi (Cbz) tai tertiäärinen butoksi-karbonyyli (Boc), ja R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, alempialkyyli, aryyli, substituoitu alempialkyyli,
 25 käsittäen aryylialkyylin; R_4 ja R_5 voivat myös olla yhteenliittyneinä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, jolloin ne muodostavat karbosykloryhmän. Välituote XIII konvertoidaan epoksidiksi XV pelkistämällä hydridiä pelkistävän aineen, kuten natriumboorihydridin kanssa ja kä-
 30 sittelemällä halohydriinivälituotetta XIV kaliumhydroksidilla.

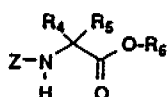
Vaihtoehtoisesti tuotettu α -halometyyliketoni XIII pelkistetään *in situ* (eli erottamatta) hydridiä pelkistävän aineen, kuten $NaBH_4$:n kanssa halohydriinijohdannaiseksi
 35 XIV. Tämän etuna on se, että siinä ei tarvita haloketonin

XIII erotusta ja puhdistusta ja näin vältetään ihmisten altistus toksisille tuotteille ja/tai sivutuotteille, kuten dihalometaaneille, trihalometaaneille (sivutuote) ja haloketonille.

5 Vaihtoehtoisesti tuotettu halometyyliketoni XIII pelkistetään stereoselektiivisesti silaania pelkistävällä aineella, kuten $(C_2H_5)_3SiH$:lla, Lewisin hapon, kuten $BF_3O \cdot (C_2H_5)_2$:n, läsnäollessa halohydriniinijohdannaiseksi XIV. Tämän etuna on se, että diastereoisomeeriä XIVA muodostuu
10 suurempi osuus diastereoisomeeriin XIVB nähden verrattuna muihin pelkistysolosuhteisiin, kuten pelkistämällä natriumboorihydridillä.

Reaktiokaavio 4

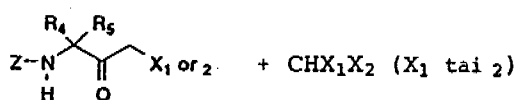
15



XI

20

a. ylimäärä $Li-CHX_1X_2$
(XII)
b. H_3O^+

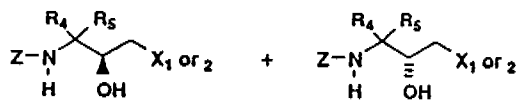


25

XIII

$NaBH_4$ tai $(C_2H_5)_3SiH/BF_3O \cdot (C_2H_5)_2$

30

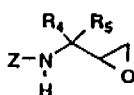


XIVA

XIVB

35

KOH



XV

Kuten reaktiokaaviossa 4 on kuvattu, N-suojatun aminoesterin XI seosta ja 2 - 5 molaarista ekvivalenttia XI:n suhteen, edullisesti 4 ekvivalenttia dihalometaania, kuten kloorijodimetaania, bromijodimetaania, dibromimetaania tai dijodimetaania, edullisesti kloorijodimetaania, liuotettuna orgaaniseen liuottimeen, kuten THF:iin, dioksaaniin tai dietyylieetteriin, edullisesti THF:iin, lämpötilavälillä noin -30 - -100 °C, edullisesti -70 - -80 °C:ssa, inertissä ilmakehässä, kuten argonissa tai types-
 10 sä, edullisesti argonissa, käsitellään 3 - 6 molaarisella ekvivalentilla XI:n suhteen, edullisesti 5 ekvivalentilla litiumdialkyyliamidienä tai vastaavaa, edullisesti litiumdi-isopropyliamidia, orgaanisessa liuottimessa, kuten THF:ssa, dioksaanissa tai dietyylieetterissä, edullisesti
 15 THF:ssa.

Ilman puhdistusta eristetty α -haloketoni XIII liuotetaan orgaaniseen liuottimeen, kuten tolueeniin, THF:iin, isopropanoliin, etanoliin tai metanoliin tai näiden liuot-
 20 timien seokseen, edullisesti seokseen, joka sisältää tolueeni:THF:etanoli-seosta suhteessa 1:2:1 - 1:1:1, edullisesti 1:1:1, ja tätä käsitellään hydridiä pelkistävällä aineella, kuten natriumboorihydridillä, litiumboorihydri-
 dillä, kaliumboorihydridillä, di-isobutyylialumiinihydri-
 dillä tai vastaavalla, edullisesti natriumboorihydridillä,
 25 jolloin saadaan halohydriiniä XIV.

Vaihtoehtoisesti pelkistävä aine on silaania pelkistävä aine Lewisin hapon läsnäollessa. Silaania pelkistävä aine on kaavan $(W)_nSi(H)_m$ mukainen, jossa W on aryyli tai alempialkyyli, n ja m ovat kokonaislukuja 1 - 3, sillä
 30 edellytyksellä, että n:n ja m:n summa on 4, kuten $(CH_3)_3SiH$, $(C_2H_5)_3SiH$ tai $(Ph)_2SiH_2$. Lewisin happo on hyvin tunnettu kirjallisuudesta ja se voi olla esimerkiksi $BF_3O(C_2H_5)_2$, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, CF_3 , $COOH$, $MgBr_2$ tai vastaava.

Sitten muodostunut halohydriini (XIVA:n ja XIVB:n
 35 seos tai yksittäiset yhdisteet) puhdistetaan ja erotetaan

kiteyttämällä sopivista liuottimista, kuten etanolista, metanolista, isopropanolista, tolueenista, asetonista, asetonitriilistä, vedestä tai näiden seoksista. Tämän jälkeen tuloksena saatu halohydriini konvertoidaan epoksidiksi XV sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Ensimmäisen vaiheen lopussa tuotettu α -halometyyliketoni pelkistetään eristämällä ja puhdistamalla α -halometyyliketoni tai ilman eristämistä ja puhdistusta. Tämän jälkeen, kun klooriketoniareaktioseos on sammutettu 10 ekvivalentilla etikkahappoa, lisäten tolueenia ja lämmit-
tään -15°C :een, seos pestään peräkkäin 1 prosenttisella HCl:lla ja 0,5 M NaHCO_3 :lla. Liuos laimennetaan etanolilla, jäädytetään $0 - -78^{\circ}\text{C}$:een ja tätä käsitellään 4 ekviva-
lentilla metallihydridiä etanolissa, kuten yllä olevassa
kappaleessa on kuvattu.

Edullisia N-suojattuja aminoesterilähtöaineita XI ovat ne, joissa Z on substituentti, joka muodostaa karba-
maattiryhmän $\text{R}_7\text{O}_2\text{C}-$, jossa R_7 on alempialkyyli tai aryyli-
alkyyli, edullisimmin tertiäärinen butyyli ja bentsyyli,
kuten seuraavan kaavan mukainen t-butoksikarbonyyli (eli

BOC) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, tai seuraavan kaavan mukainen karbobent-

syylioksi (eli Cbz) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; R_6 on alempialkyyli

tai aryylialkyyli, edullisimmin metyyli, etyyli ja bent-
syyli; R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, alempial-
kyyli, aryyli, substituoitu alempialkyyli, käsittäen myös
aryylialkyyli; R_4 ja R_5 voivat muodostaa yhdessä hiiliato-
min kanssa, johon ne ovat liittyneet, karbosykloryhmän.

Seuraavaksi kuvataan tässä julkaisussa käytetyn
ammattisanaston määritelmiä:

Termillä "alempialkyyli" tarkoitetaan suoraa tai
haaraista hiilivetyketjua, jossa on 1 - 6 hiiliatomia.
Esimerkkejä alemmista alkyyleistä ovat metyyli, etyyli, n-

propyyli, iso-propyyli, n-butylyli, iso-butylyli, sec-butylyli, tert-butylyli, n-pentylyli, 1-metyyli-butylyli, 2,2-dimetyyli-butylyli, n-heksylyli ja vastaavat.

Termi "substituoitu alempialkylyli" tarkoittaa edellä määriteltäjä alempia alkylyliryhmiä, jotka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella seuraavalla ryhmällä:

- (1) hydroksi
- (2) alkoksi
- (3) halo
- 10 (4) aryylioksi
- (5) $-N(R^8)(R^9)$, jossa (R^8) ja (R^9) ovat toisistaan riippumatta vety, alkylyli, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$
- (6) aryyli
- (7) merkapto
- 15 (8) alkylylitio
- (9) aryyllitio

Termi "alempialkenylyli" tarkoittaa suoraa tai haaraunutta hiilivetyketjua, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, jossa on vähintään yksi kaksoissidos. Esimerkkejä alemmista alkenylyleista ovat etenylyli, propenylyli, butenylyli, pentenylyli, heksenylyli ja vastaavat.

Termi "alempi alkylynylyli" tarkoittaa suoraa tai haaraunutta hiilivetyketjua, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, jossa on vähintään yksi kolmoissidos. Esimerkkejä alemmista alkylynylyliryhmistä ovat etynylyli, metyylietynylyli ja vastaavat.

Termi "arylyli" tarkoittaa homosyklistä, valinnaisesti substituoituja aromaattisia ryhmiä, edullisesti monosyklistä tai bisyklistä ryhmiä, jotka sisältävät 6 - 12 hiiliatomia rengasosassa, kuten fenyyli, naftyyli, tetrahydronaftyyli, indanylyli, bifenyyli ja vastaavat. Esimerkkejä substituentaista ovat 1, 2 tai 3 seuraavista:

- (1) alkoksi
- (2) halo
- 35 (3) alkylyli

(4) alkyylitio

(5) aryylioksi

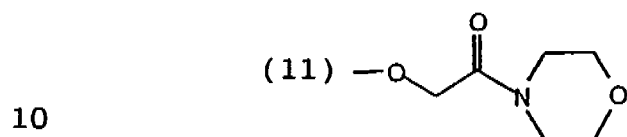
(6) aryylitio

(7) alkenyyli

5 (8) alkynyyli

(9) fenyyli

(10) $-N(R^8)(R^9)$



Termillä "sykloalkyyli" tarkoitetaan tyydyttynyttä syklistä hiilivetyryhmää, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja vastaavat.

15 Termi "halogeeni" tai "halo" tarkoittavat fluoria, klooria, bromia ja jodia.

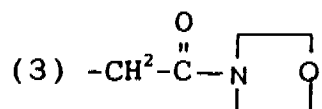
Termi "alkoksi" merkitsee alkyyliryhmää, joka sitoutunut happisillalla (-O-); termi "alkyylitio" merkitsee alkyyliryhmää, joka on sitoutunut rikkisillalla (-S-);
20 termi "aryylioksi" tarkoittaa aryyliiryhmää, joka on sitoutunut happisillalla (-O-); ja termi "aryylitio" merkitsee rikkisillalla (-S-) sitoutunutta aryyliiryhmää.

Termi "heteroaryyli" tarkoittaa aryyliiryhmää, jossa on 1, 2 tai 3 heteroatomia ryhmän rengasosassa, kuten happi-, rikki- tai typpi-atomit.
25

Termillä "substituoitu karbosyklo" tarkoitetaan edellä määriteltäviä karbosykloryhmiä, jotka on substituoitu yhdellä seuraavista ryhmistä:

(1) hydroksi

30 (2) bentsyylioksi



(4) $-Si(R)_3$, jossa R on alempialkyyli.

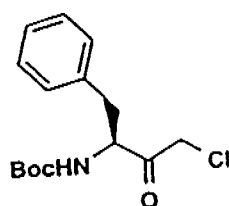
Termi "Ph" tarkoittaa fenyyliä, termi "Bn" bentsyyliä, termi "Et" etyyliä ja termi "Tyr" tyrosiinia.

Seuraavat esimerkit annetaan kuvaamaan käsillä olevaa keksintöä täydellisemmin, mutta niitä ei tule tulkita keksinnön piiriä rajoittaviksi.

Esimerkki 1

(A) Klooriketoniyhdisteen 1a valmistus

10



Yhdiste 1a

15 Liuos, jossa oli litiumdi-isopropyyliamidia, joka oli valmistettu lisäämällä 2,5 M n-butyylilitiumia heksaanissa (8 ml, 20 mmol) tipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli di-isopropyyliamiinia (3.1 ml, 20 mmol) 34 millilitrassa THF:a, 0 °C:ssa ja sekoittaen 10

20 minuuttia, lisättiin tipoittain 30 minuutina aikana painetta tasapainottavan lisäyssuppilon kautta liuokseen, jossa oli BOC-L-fenyylialaniinietyyliesteriä (1,17 g, 4 mmol) ja kloorijodimetaania (1,16 ml, 4 mmol) 22 millilitrassa THF:a -78 °C:ssa. Reaktioseoksen sisäinen lämpötila

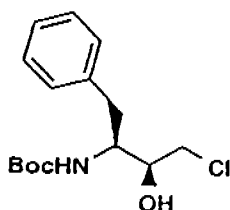
25 pidettiin alle -70 °C:ssa lisäyksen aikana. Sen jälkeen, kun koko lisäys oli tehty, reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia noin -75 °C:ssa. Sitten siihen lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana liuosta, jossa oli etikkahappoa (6 ml) 14 millilitrassa THF:a, ja sisäinen lämpötila pidettiin alle -65 °C:ssa. Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu vielä 10 minuuttia -75 °C:ssa, se jaettiin etyyliasetaatin (150 ml) ja suolaveden (150 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (2 x 150 ml), 5 prosenttisella NaHSO₃-liuoksella (2 x

35 150 ml) ja suolavedellä (150 ml). Magnesiumsulfaatilla

suoritetun kuivaamisen ja konsentroinnin jälkeen saatiin tumman keltaista kiinteää klooriketonia 1a.

(B) Kloorihydriiniyhdisteen 1b valmistus

5



10

Yhdiste 1b

Edellä valmistettuun raakaan yhdisteeseen 1a, joka oli liuotettu metanoliin (12 ml) ja THF:iin (12 ml), lisättiin annoksittain 30 minuutin aikana 212 mg (5,6 mmol) natriumboorihydridiä. Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu 30 minuuttia -15 °C:ssa, se jaettiin kyllästetyn KHSO₄:n (70 ml) ja etyyliasetaatin (200 ml) kesken ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä KHSO₄:lla (150 ml), kyllästetyllä NaHCO₃:lla (2 x 150 ml) ja suolavedellä (100 ml). Magnesiumsulfaatilla suoritetun kuivaamisen ja konsentroinnin jälkeen saatiin keltaista kiinteää ainesta, joka uudelleenkiteytettiin kuumasta etyyliasetaatista, ja näin saatiin 612 mg (51 %) valkoista kiinteää kloorihydriiniä 1b.

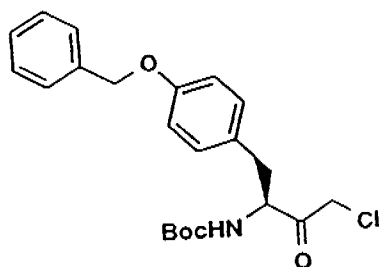
20

Esimerkki 2

25

(A) Klooriketoniyhdisteen 2a valmistus

30

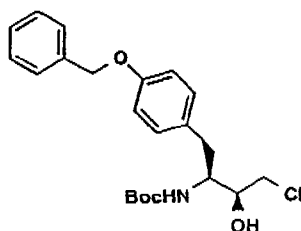


Yhdiste 2a

Liuos, jossa oli litiumdi-isopropyyliamidia, joka
 oli valmistettu lisäämällä 2,5 M n-butyylilitiumia hek-
 saanissa (8 ml, 20 mmol) tipoittain 10 minuutin aikana
 liuokseen, jossa oli di-isopropyyliamiinia (3,1 ml,
 5 20 mmol) 34 millilitrassa THF:a, 0 °C:ssa ja sekoittaen 10
 minuuttia, lisättiin tipoittain 30 minuutina aikana pai-
 netta tasapainottavan lisäyssuppilon kautta liuokseen,
 jossa oli BOC-L-bentsyylietyrosiinietyyliesteriä (1,60 g, 4
 mmol) ja kloorijodimetaania (1,16 ml, 4 mmol) 22 millilit-
 10 rassa THF:a -78 °C:ssa. Reaktioseoksen sisäinen lämpötila
 pidettiin alle -70 °C:ssa lisäyksen aikana. Sen jälkeen,
 kun koko lisäys oli tehty, reaktioseosta sekoitettiin 10
 minuuttia noin -75 °C:ssa. Sitten siihen lisättiin tipoit-
 tain 10 minuutin aikana liuosta, jossa oli etikkahappoa
 15 (6 ml) 14 millilitrassa THF:a, ja sisäinen lämpötila pi-
 dettiin alle -65 °C:ssa. Sen jälkeen, kun reaktioseosta
 oli sekoitettu vielä 10 minuuttia -75 °C:ssa, se jaettiin
 etyyliasetaatin (250 ml) ja suolaveden (150 ml) kesken.
 Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella
 20 (2 x 150 ml), 5 prosenttisella NaHSO₃-liuoksella (2 x
 150 ml) ja suolavedellä (150 ml). Magnesiumsulfaatilla
 suoritettun kuivaamisen ja konsentroinnin jälkeen saatiin
 tumman keltaista kiinteää klooriketonia 2a.

(B) Kloorihydriiniyhdisteen 2b valmistus

25



30

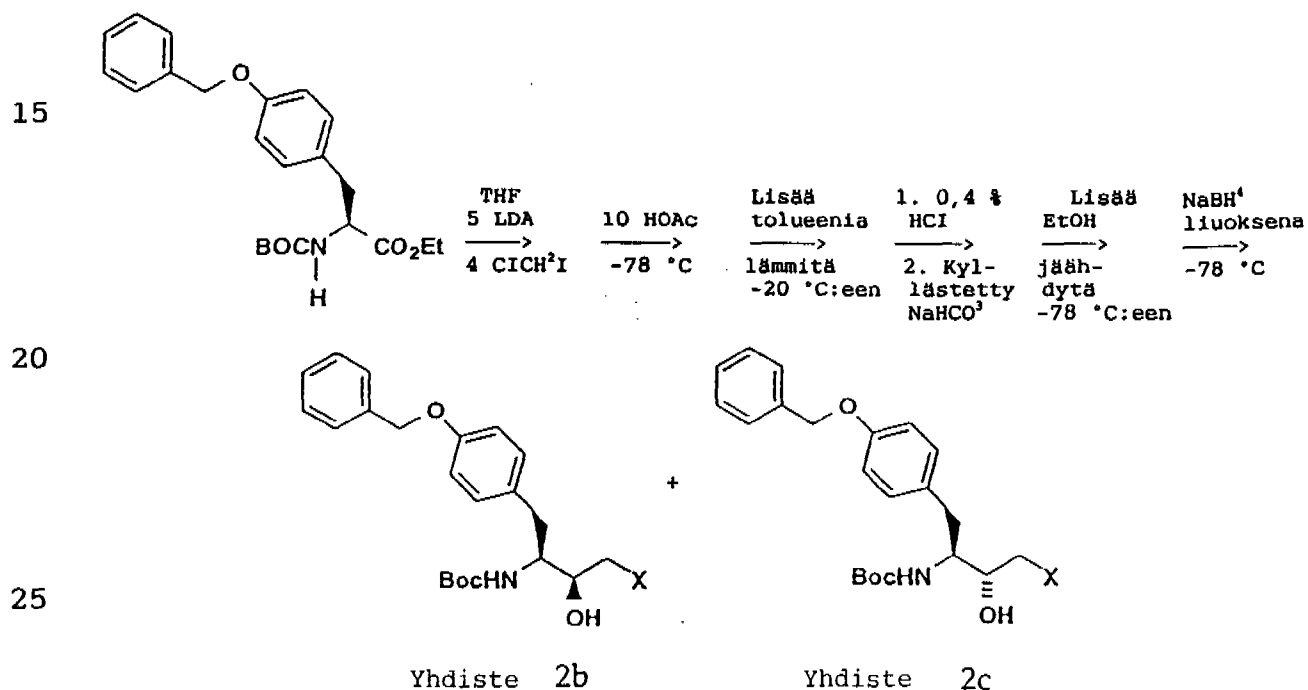
Yhdiste 2b

Edellä valmistettuun raakaan yhdisteeseen 2a, joka
 oli liuotettu metanoliin (12 ml) ja THF:iin (12 ml), li-
 sätettiin -15 °C:ssa annoksittain 30 minuutin aikana 228 mg
 (6,0 mmol) natriumboorihydridiä. Sen jälkeen, kun reaktio-
 35 seosta oli sekoitettu 20 minuuttia -15 °C:ssa, siihen li-

sättiin vielä 50 mg natriumboorihydridiä. 10 minuutin kulluttua reaktioseos jaettiin kyllästetyn KHSO_4 :n (70 ml) ja etyyliasetaatin (70 ml) kesken ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (70 ml) ja suolavedellä (70 ml). Magnesiumsulfaatilla suoritettua kuivaamista ja konsentroinnin jälkeen saatiin keltaista kiinteää ainesta, joka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti:heksaanista (3:2), ja näin saatiin 1,03 g (64 %) valkoista kiinteää kloorihydriiniä 2b.

Esimerkki 3

Kloorihydriinin (tyrosiinisarjat) 2b valmistus *in situ* lähestymistapaa käyttäen



12 litran kolmikaulainen kolvi varustettiin riippuvalla mekaanisella banaanityyppisellä sekoitusmelalla, aisalla ja moottorilla. Kolvi suljettiin väliseinällä, digitaalinen lämpömittarikoetin laitettiin yhden väliseinän läpi ja kolvi lämmitettiin 80 °C:een (sisäilman lämpötila) ja puhdistettiin tyypellä 15 minuuttia. Kolviin laitettiin N-BOC-L-O-Bn-tyrosiinietyyliesteriä (185,5 g, 0,4643 mol). 500 millilitran lisäsuppilo (Ace, neulavent-

tiili sulkuhana) laitettiin yhteen kolvin kaulaan (huomautus 1). Tetrahydrofuraania (2,53 ml, Aldrich, anhydrinen, varmuussinetöity) lisättiin reaktioastiaan suoraan kaatamalla. Jodikloorimetaania (328 g, 4 ekvivalenttia) lisättiin heti (huomautus 2). Kolvi upotettiin kuivaan jää-asetonihauteeseen (huomautus 3). Sisälämpötila oli -77°C . Sitten lisäyssuppiloon laitettiin LDA-liuosta (1,11 l, 2,10 M, 5 ekvivalenttia, huomautus 4). Sitten LDA-liuosta lisättiin hitaasti samalla sekoittaen (huomautus 5) nopeudella, jolla saatiin ylläpidettyä reaktion sisäinen lämpötila -75°C :ssa tai alempana. Lisäykseen meni aikaa 2,5 tuntia (huomautus 6). Lisäyksen aikana liuoksen väri muuttui kirkkaasta keltaiseen ja syvän burgundin punaiseen. Lisäyksen päättyessä liuosta sekoitettiin -77°C :ssa vielä 2 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin tipoittein etikkahappoliuosta (325 ml THF:a ja 325 ml jääetikkaa) sellaisella nopeudella, että reaktioastian sisäinen lämpötila pysyi alle -72°C :ssa. Lisäykseen kului aikaa 1 tunti. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia kuivassa jää-asetonihauteessa. Tässä vaiheessa lisättiin tolueenia (2,0 l, Mallinkrodtin analyttinen reagenssilaatu) 25 minuutissa (sisäinen lämpötila $< -71^{\circ}\text{C}$).

Kun sisälämpötila nousi -35°C :een (huomautus 7), lisättiin jääkylmää 0,4 prosenttista HCl/NaCl-vesiliuosta (2,5 l, huomautus 8) ja seosta sekoitettiin voimakkaasti kaikkien suolojen liuottamiseksi. Tähän meni 10 - 15 minuuttia.

Tänä aikana 2 litran Erlenmeyeriin laitettiin vedetöntä etanolia (1,26 l). Kiinteää NaBH_4 :a (49 g, Aldrich) lisättiin ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämmössä. Se jäähdytettiin 0°C :een typen alla ennen käyttöä.

Kun kaikki 12 litran reaktioastian sivuseiniin kiinnittyneet suolat olivat liuenneet, sekoitus lopetettiin ja kerrosten annettiin erottua. 10 minuutin kuluttua alempi vesikerros poistettiin tyhjöimulla (huomautus 9). Pesu

HCl/NaCl-liuoksella (2,0 l) toistettiin vielä kerran huoneenlämmössä. Sitten seokseen lisättiin tyydyttynyttä NaHCO_3 :a (2,0 l) ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 10 minuuttia. Kerrokset alkoivat selvitä. Alempi vesikerros erotettiin kuten edellä on esitetty. NaHCO_3 -pesu (2,0 l) toistettiin vielä kerran. Vedetöntä etanolia (1,26 ml, huomautus 10) lisättiin, sekoittaminen aloitettiin ja kolvi upotettiin kuivaan jää-asetonijäähdytyshauteeseen. Kun lämpötila oli $-75\text{ }^\circ\text{C}$, aiemmin valmistettu etanolinen NaBH_4 -liuos kanyloitiin reaktioseokseen typen positiivisessa paineessa. Reaktioastian sisälämpötila ei kohonnut $-68\text{ }^\circ\text{C}$:een yläpuolelle. Lisäys kesti 1 tunnin. Reaktiota sekoitettiin $-78\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 13 tuntia (huomautus 11), se lämmitettiin $0\text{ }^\circ\text{C}$:een ja tätä sekoitettiin 2 tuntia (huomautus 12). Liuoksen väri vaaleni lämmitettäessä. 2 tunnin kuluttua $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa reaktio lopetettiin lisäämällä 0,7 l kyllästettyä KHSO_4 -liuosta. Seosta sekoitettiin $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 30 minuuttia, sitten se kaadettiin 20 litran yksikaulaiseen kolviin, sitä laimennettiin 0,7 litralla vettä ja konsentroitettiin tyhjössä noin puoleen tilavuudestaan. Vettä (0,7 l) lisättiin KHSO_4 -saostumien liuottamiseksi ja konsentroitintia jatkettiin 3 tuntia (hauteen lämpötila $< 30\text{ }^\circ\text{C}$) noin 2 litran tilavuuteen. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin riippuvalla mekaanisella sekoittajalla 30 minuuttia. Kiinteä aines otettiin talteen kaatamalla se lasisulatteelle imusuodatuksella. Kiinteä aines siirrettiin kvantitatiivisesti ja sitä huuhdeltiin lisäveden (300 ml x 3) avulla. Sitten kiinteää keltaista ainesta huuhdottiin heksaanilla (300 ml x 3, huomautus 13) ja kuivattiin yön yli imusuodatuksella. Tästä prosessista saatiin keltaista kiinteää ainesta 205 g diastereomeerisen suhteen ollessa 3,5:1 (huomautus 14).

Kiinteä aines vietiin kuumaan 95 prosenttiseen etanoliin (3,0 l, $74\text{ }^\circ\text{C}$), se jäähdytettiin lyhyesti, hiiltä (10 g, Norit, Fischer, neutraali) lisättiin, seosta lämmi-

tettiin 5 minuuttia pyörittäen ja lopulta se suodatettiin seliitin läpi. Kolvi pestiin vielä kuumalla etanolilla (4 x 125 ml), jota sitten käytettiin seliittitupon huuhtomiseen. Kolvia lämmitettiin kaikkien kiinteiden aineiden liuottamiseksi vesihauteessa 74 °C:ssa. Hauteen annettiin hitaasti jäähtyä huoneenlämpöön yön yli. Kolvi laitettiin kylmään huoneeseen (noin 5 °C). 20 tunnin kuluttua siihen lisättiin vettä (0,4 l) ja seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämmössä. Sitten se suodatettiin ja pestiin heksaaneilla (100 ml x 3). Materiaali otettiin talteen hienona keltaisehkona kiinteänä aineena (95 g, 50 %). HPLC-analyysi osoitti, että sen diastereomeerinen suhde oli 96,8:3,2 (2b:2c).

Huomautukset:

1. Lisäyssuppilon tulisi olla siten, että LDA-liuosta saadaan niin läheltä kuin mahdollista reaktioastian keskelle. Tällä minimoidaan roiskuminen reaktioastian seinämille. Neulaventtiili lisäyssuppilossa mahdollistaa LDA-liuoksen lisäysnopeuden optimaalisen kontrollin.

2. ClCH_2I tulee sinetöidyssä pullossa, 25 grammaa kussakin. Kaiken kaikkiaan 13,5 pulloa käytettiin.

3. LDA-lisäyksen aikana -78 °C:een liuokseen, jossa oli BOC-OBnTyr-OET:a ja ClCH_2I :a, syntyi litiokloorimetidianioni. Se on hyvin epästabiili ja se täytyy pitää niin kylmässä kuin mahdollista. Jos liuosta roiskuu kolvin seinämille, tapahtuu kaksi asiaa: (a) kiinteä aines saostuu itse kolvin seinämiin, ja (b) litiokloorimetidi lämpenee. Empiirisesti molemmat ilmiöt näyttävät olevan haitallisia saannon ja tuotteen puhtauden suhteen. Reaktioastian tulisi olla upoksissa jäähdyttävässä hauteessa niin hyvin kuin mahdollista roiskeiden pitämisenä kylminä.

4. LDA eränumero 3033 saatiin yhtiöstä FMC Lithium Division ja se titrattiin difenyyliasetonitosyylihydratsonia käyttäen menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa M. F. Lipton et al., *J. Organomet. Chem.* 186 (1980) 155.

5. Jos sekoittaminen on liian hidasta, voi LDA:n lisäyksen loppuunsaattaminen viedä hyvin kauan, kun sisälämpötila pidetään alle -75°C :ssa.

5 6. Ensimmäisen 500 millilitran LDA-lisäyksen jälkeen lisäyssuppiloon täytetään lisää LDA:a ja lisäämistä jatketaan, kunnes kaikki LDA on lisätty.

7. Lämmitysprosessin nopuettamiseksi haude, jossa oli asetonia ja kuivaa jäätä korvattiin asetonivesihauhteella.

10 8. Liuos valmistettiin liuottamalla 1 ml konsentroitua HCl:a 50 millilitraan vettä ja 50 millilitraan suolavettä.

15 9. Faasien erottumista ei ollut helppo nähdä pyöreäpohjaisessa kolvissa, kun jäljellä ei ollut enää kovin-
kaan paljon vesiliuosta. On suositeltavaa ottaa talteen
750 ml liuosta erotussuppiloon, kun orgaaninen kerros saavuttaa pohjan. Uusi faasierotus muodostuisi erotussuppilossa ja päällä oleva orgaaninen kerros voitaisiin laittaa takaisin reaktioastiaan. On tärkeää pestä pois kaikki
20 HOAc, Li-suola ja di-isopropyylimiini, koska niiden läsnäolo vähentää pelkistyksen selektiivisyyttä. Tarpeen mukaan pesu tulisi suorittaa faasijakajassa eikä reaktioastiassa.

25 10. Ajan säästämiseksi etanoli esijäähdytettiin -78°C :een typen alla.

30 11. Pelkistykset suoritettiin myös pienemmissä mit-
takaavoissa (1 - 10 g) ilman yön yli tapahtuvaa sekoittamista ja tällä saatiin samanlaisia tuloksia. Tässä tapauksessa on helpompaa antaa pelkistyksen jatkua yön yli -78°C :ssa.

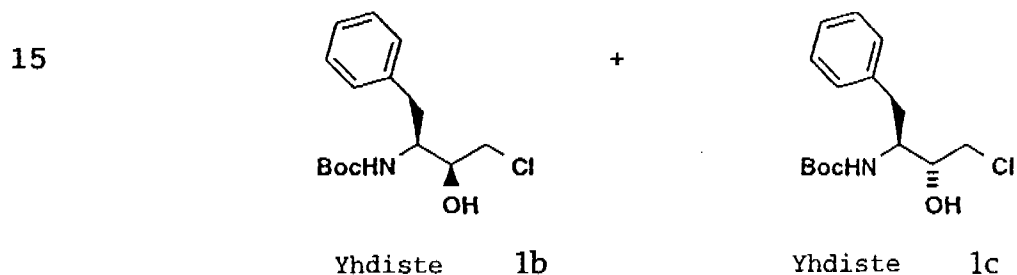
12. Tämän tarkoituksena on tuhota jodiin liittyvät epäpuhtaudet (jos niitä on) ja varmistaa pelkistyksen meneminen loppuun.

13. Näin saatu kiinteä aines ei ole hyvin liukoinen heksaaneihin. Heksaaneilla tapahtuneen pesun jälkeen ei ollut paljonkaan painon menetystä.

14. Alhaiseen suhteeseen voisi olla kaksi syytä:
 5 (a) vesipesu reaktioastiassa ei ollut kovinkaan tehokas,
 (b) muodostui oikean jodihydriinin konkreettinen määrä, joka käyttäytyy samalla tavoin kuin kloorihydriinin isomeeri, jossa tapauksessa jodihydriini voitaisiin konvertoida halutuksi epoksidiksi.

10 **Esimerkki 4**

Kloorihydriinin (fenyylialaniinisarjat) 1b valmistus *in situ* lähestymistapaa käyttäen



20

Jodikloorimetaania (180 ml, 4 ekvivalenttia) lisättiin liuokseen, jossa oli N-BOC-L-fenyylialaniinietyyliesteriä (175,8 g, 0,6 mol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (1500 ml). Astia jäähdytettiin -78 °C:een ja sitten siihen
 25 lisättiin hitaasti LDA-liuosta (1333 ml, 5 ekvivalenttia, 2,25 M) sekoittaen hyvin varovasti. Lisäyksen mentyä loppuun liuosta sekoitettiin -78 °C:ssa vielä 15 minuuttia.

Etikkahappoliuosta (330 ml THF:a ja 330 ml jääetikkaa) lisättiin tipoittain sopivalla nopeudella, että reaktioastian sisäinen lämpötila pysyi alle -68 °C:ssa. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia
 30 kuivassa jää-asetonihauteessa. Sitten jäähdytyshaude poistettiin ja kolvin annettiin hitaasti lämmetä. Tässä vaiheessa lisättiin tolueenia (1500 ml).

Kun sisälämpötila nousi -20°C :een, seos pestiin peräkkäin jääkylmällä 1 prosenttisella HCl -vesiliuoksella (1 500 ml) ja jääkylmällä 0,5 M NaHCO_3 -liuoksella (1 500 ml). Tähän lisättiin vedetöntä etanolia (1 500 ml), se-
5 koittaminen aloitettiin ja kolvi jäähdytettiin -74°C :een ja tähän lisättiin liuosta, jossa oli NaBH_4 :a (60 g) vedet-
tömässä etanolissa (2 000 ml).

Reaktioastiaa sekoitettiin -78°C :ssa 12 tuntia ja sitten se lämmitettiin 0°C :een ja sitä sekoitettiin 2
10 tuntia. Kahden tunnin sekoittamisen kuluttua 0°C :ssa rea-
ktio sammutettiin lisäämällä liuosta (750 ml kyllästettyä KHSO_4 :a + 750 ml vettä). Seosta sekoitettiin 0°C :ssa 30
minuuttia ja se haihdutettiin tyhjössä. Kiinteään keltai-
seen jäännökseen lisättiin vettä (3 000 ml) ja tuloksena
15 saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Kiinteä aines
otettiin talteen ja sitä huuhdeltiin vielä 1 000 millilit-
ralla vettä. Sitten keltainen kiinteä aines huuhdeltiin 3
kertaa heksaanilla 8 400 ml, sitten 600 ml, sitten 400 ml)
ja kuivattiin yön yli imusuodatuksella. Tästä prosessista
20 saatiin keltaista kiinteää ainetta 136,1 g (76 %), joka
analysoitiin HPLC:lla 1b:1c diastereomeerien 9:1 seoksek-
si.

Kiinteä aines vietiin kuumaan etanoliasetaattiin
(2 700 ml), jäähdytettiin nopeasti, hiiltä (8,1 g, Norit,
25 Fischer, neutraali) lisättiin, seosta lämmitettiin 5 mi-
nuuttia pyörittäen ja lopulta se suodatettiin seliitin
läpi. Kolvi pestiin vielä kuumalla etyyliasetaatilla
(200 ml, sitten 50 ml), jota sitten käytettiin seliittitu-
pon huuhtomiseen. Sitten etyyliasetaattisuodos konsentroi-
30 tiin 1 700 millilitraksi tyhjössä, seosta lämmitettiin vä-
hän kloorihydriinien uudelleenliuottamiseksi ja kolvi sul-
jettiin ja laitettiin esilämmitettyyn 40°C :een vesihau-
teeseen. Haudetta pidettiin 40°C :ssa 2 tuntia, sitten sen
annettiin hitaasti jäähtyä huoneenlämpöön ja sitten noin
35 5°C :een. Materiaali otettiin talteen ruskeina sammaleisi-

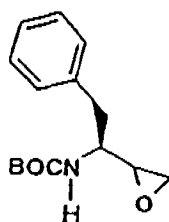
na kiteinä (81,7 g, 45,5 %). HPLC-analyysi osoitti, että diastereomeerinen suhde kloorihydriiniyhdiste 1b:väärä kloorihydriiniyhdiste 1c:oikea jodihydriini oli 95,6:2,0:1,0.

5

Esimerkki 5

Epoksidin (fenyylialaniinisarjat) valmistus

10



15

20

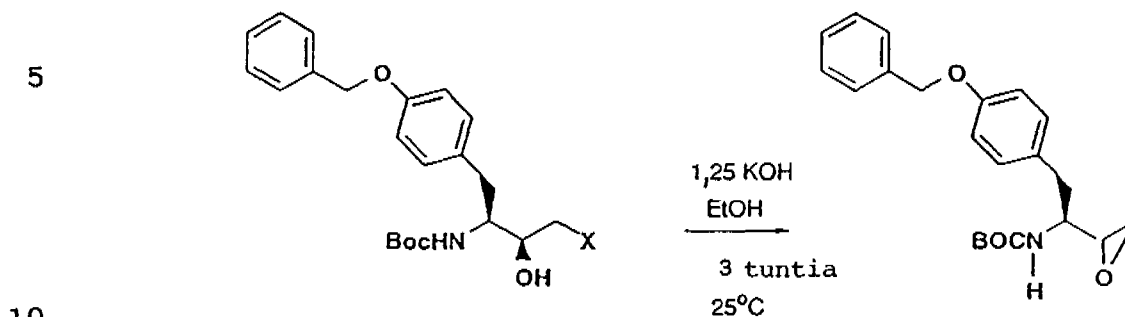
25

30

Liuos, jossa oli kaliumhydroksidia etanolissa (328 ml, 1 M), lisättiin liuokseen, jossa oli N-BOC-L-fenyylialaniinikloorihydriiniä 1b (81,7 g, 0,27 ml) vedettömässä etanolissa (2 800 ml). Suspensiota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Siihen lisättiin liuosta, jossa oli yhdistettä $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18,8 g) vedessä (320 ml), ja seos laitettiin pyöröhaihduttimeen. Kun suurin osa etanolista oli poistettu, liete jaettiin etyyliasetaatin (1 500 ml) ja veden (500 ml) kesken. Vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml). Yhdistetyt etyyliasetaatit uutteet kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja konsentroitiin. Ruskea kiinteä aine liuotettiin kuumaan heksaaniin (5,4 l) ja suodatettiin lasivillatulpan läpi. Suodos lämmitettiin uudelleen epoksidin uudelleenliuottamiseksi. Liuoksen annettiin seistä huoneenlämmössä, sitten se laitettiin kylmään huoneeseen ja lopulta pakastimeen $-5\text{ }^\circ\text{C}$:een. Epoksidi otettiin talteen neulasina (62,1 g, 85 %).

Esimerkki 6

Epoksidin (tyrosiinisarjat) valmistus



Vedetön etanoli saatiin yhtiöstä Quantum Chemical Company. Kaliumhydroksidi (pelletit, 87,8 %) saatiin yhtiöstä Mallinckrodt ja sitä käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

15 Kuivaan 4 litran Erlenmeyeriin laitettiin N-BOC-L-O-bentsyylyityrosiinikloorihydriiniä 2b (82 g, 202 mmol, huomautus 1). Vedetöntä etanolia (1,6 l) lisättiin. Tuloksena saatuun suspensioon lisättiin 10 minuutissa typen alla sekoittaen liuosta, jossa oli kaliumhydroksidia etanolissa (31,1 mg/ml, 520 ml, 1,25 ekvivalenttia). Suspensiota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun (huomautus 2), ylimäärä KOH:a neutraloitiin lisäämällä KH_2PO_4 -vesiliuosta (10,5 mg/ml, 130 ml, 0,5 ekvivalenttia, huomautus 3). Seos siirrettiin 25 2 litran pyöreäpohjaiseen kolviin ja se konsentroitiin 1 litran tilavuuteen (huomautus 4). Etanolinen liuos laimennettiin suolavedellä (1 l). Saostuminen tapahtui välittömästi. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia ja sitten se suodatettiin. Kiinteä kakku pestiin vedellä (500 ml x 3). Saostumista ilmeni myös silloin, kun pesuvedet yhdistettiin alkuperäisen suodoksen kanssa. Tuloksena saatu kiinteä aines otettiin talteen toisena saantona, se pestiin vedellä (100 ml x 3) ja yhdistettiin ensimmäisen saannon kanssa. Yhdistetty kiinteä aines pestiin heksaaneilla (300 ml x 3) ja kuivattiin yön

30

35

yli (13 tuntia) imusuodatuksella, jolloin saatiin 77 g keltaista kiinteää ainetta (huomautus 5).

Valinnainen kiteytyspuhdistus suoritetaan seuraavasti:

5 Kiinteä aines yhdistettiin toisen erän kanssa (huomautus 6), jolloin sitä saatiin kaiken kaikkiaan 112 g. Yhdistetty materiaali liuotettiin tolueeniin (1 l) huoneenlämmössä (huomautus 7), hiiltä (15 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia, sitten se suodatettiin
10 seliittitupon läpi. Kolvi pestiin vielä kuumalla tolueenilla (50 °C, 100 ml x 2), jota sitten käytettiin seliittitupon huuhtomiseen. Tolueeniliuokseen lisättiin heptaania (2,5 l) samalla sekoittaen. Tuloksena saatu kirkas liuos siemennettiin ja se laitettiin sivuun huoneenlämmössä yön yli (13 tuntia). Kiteitä sekoitettiin liuottimissa
15 3 tuntia ja sillä välin lisättiin heptaania (0,5 l). Sitten seos suodatettiin ja pestiin heksaaneilla (150 ml x 2), jolloin saatiin 79 g valkeahkoa kiinteää ainesta (hieman keltaista) kokonaissaannon ollessa 71 % (huomautus 8).

20 Huomautukset:

1. Kloorihydriinin diastereomeerinen suhde oli 96,8:3,2 (2b:2c).

2. Reaktiota tulisi seurata HPLC:lla. S.M. ja tuotteen retentioajat eroavat 1 minuutilla. Jos reaktio ei ole
25 mennyt loppuun 3 tunnissa, EtOH- ja/tai KOH-liuoksen ylimäärä (0,1 - 0,5 ekvivalenttia) kiihdyttää reaktion loppuunmenemistä.

3. KOH-ylimäärä (tai KOEt-ylimäärä) synnyttää epäpuhtauksia avaamalla epoksidin konsentroitivaiheen aika-
30 na.

4. Hauteen lämpötila pidettiin 30 - 35 °C:ssa. Loppussa kiinteää ainetta oli hieman saostunut.

5. Saanto on kvantitatiivinen. Diastereomeerinen suhde oli 96,5:3,5.

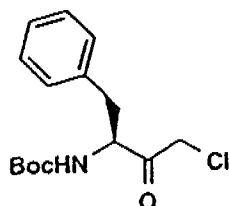
6. Tämä haude diastereomeerisellä suhteella (97:3) saatiin 41 grammasta kloorihydriiniä (95,4:4,6), joka puolestaan saatiin uudelleenkiteyttämällä toinen saanto yhdistettyä emäliuosta kolmesta kloorihydriinierästä.

5 7. Jäljelle jäi hieman öljyistä materiaalia, joka ei ollut täysin liuennut tolueeniin. Se poistettiin suodattamalla hiilikäsittelyn jälkeen. Tätä ei havaittu, kun uudelleenkiteytys suoritettiin EtOAc:ssa ja heksaaneissa.

8. Lopputuotteen HPLC-diastereomeerinen suhde on 10 98,5:1,5. Saannon parantamiseksi tolueenin tilavuutta voidaan pienentää, jossa tapauksessa saatetaan tarvita liuoksen lämmittämistä korkeampaan lämpötilaan kaiken materiaalin liuottamiseksi.

Esimerkki 7

15 (A) Klooriketoniyhdisteen 1a valmistus



Yhdiste 1a

12 Liuosta, jossa oli LDA:a THF:ssa (100 ml, 2,04 M, 5 ekvivalenttia), lisättiin tipoittain -78 °C:een liuokseen, jossa oli N-BOC-Phe-OEt:a (11,72 g, 40 mmol) ja ClCH₂I:a 25 (12 ml, 4 ekvivalenttia) tetrahydrofuraanissa (625 ml). Sen jälkeen, kun reaktio oli mennyt loppuun, seosta sekoi- tettiin 20 minuuttia ja reaktio lopetettiin lisäämällä tipoittain HOAc:a (25 ml) THF:ssa (50 ml). 10 minuutin 30 kuluttua seoksen annettiin hitaasti lämmetä huoneenlämpöön ja siihen lisättiin vettä (400 ml). Orgaaniset aineet poistettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin itsensä ja etyyli- asetaatti:heksaanin (80:20) kesken. Orgaaninen kerros pes- tiin peräkkäin 5 prosenttisella NaHCO₃:lla (300 ml) ja 5 35 prosenttisella NaHSO₃:lla (200 ml), kuivattiin (MgSO₄),

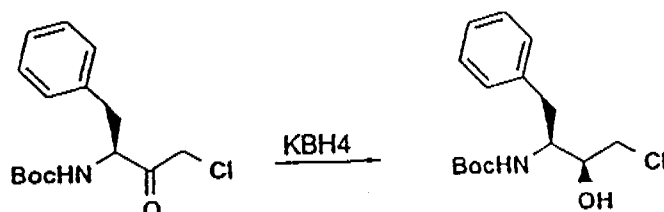
suodatettiin ja konsentroitiin. Jäännöstä trituroitiin dietyylieetterillä (250 ml) ja eetteriä refluksoitiin va-
 roen 5 minuuttia hiilen (2,4 g) läsnä ollessa, se suoda-
 tettiin seliitin läpi (0,75" 2,5":lla) ja konsentroitiin,
 5 jolloin saatiin keltaista kiinteää ainesta. Uudelleenki-
 teytyksestä kuumasta etyyliasetaatista (16 ml) ja heksaa-
 nista (200 ml) jäähdyttämällä huoneenlämpöön ja sitten
 5 °C:een saatiin klooriketonia la vaalean keltaisina sam-
 manlaisina neulasina (6,82 g, 57,4 %).

10

(B) Kloorihydriniyhdisteen 1b valmistus

Yleinen metallihydrinin pelkistysmenetelmä:

15



Yhdiste 1b

20

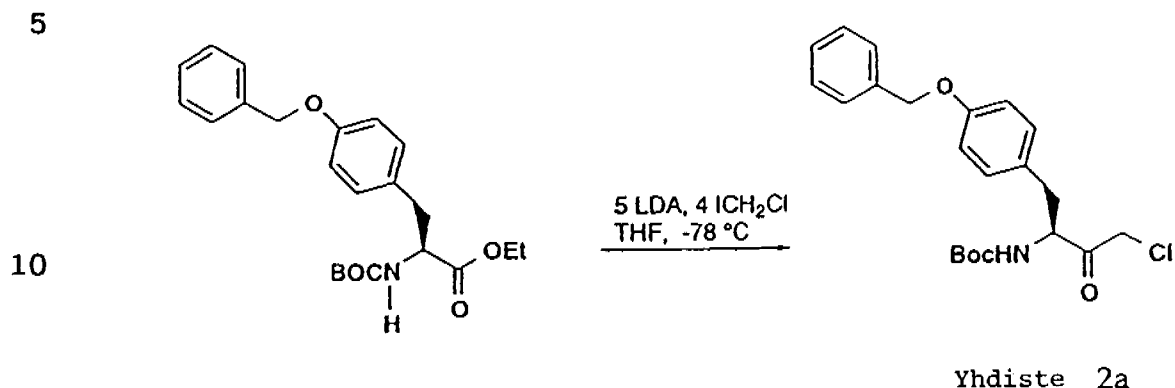
25

30

Kiinteää KBH_4 :a (59,7 mg) lisättiin -20 °C:ssa liu-
 okseen, jossa oli klooriketonia (297 mg, 1 mmol) metano-
 lissa (2 ml) ja THF:ssa (2 ml). 5 minuutin kuluttua THF:a
 (1 ml) lisättiin ja suspensio lämmitettiin 0 °C:een. Tun-
 nin kuluttua siihen lisättiin kyllästettyä KHSO_4 -liuosta
 (11,75 ml) ja sitten etyyliasetaattia (15 ml). Seos siir-
 rettiin erotussuppiloon ja käyttämällä vettä (5 ml) ja
 etyyliasetaattia (10 ml) faaseja ravisteltiin ja ne ero-
 tettiin. Orgaaninen kerros pestiin 5 prosenttisella
 NaHCO_3 :lla ja 5 prosenttisella NaHSO_3 :lla, kuivattiin
 (MgSO_4), suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin
 284,3 mg (95 %) valkeahkoa kiinteää ainesta. Kiinteä aines
 uudelleenkiteytettiin kuumasta etyyliasetaatti:heksaanista
 (12 ml, 50:50), jolloin saatiin kloorihydriniä 1b neula-
 sina (159,2 mg, 53 %). Samanlaiset tulokset saatiin natri-
 umboorihydridillä.

Esimerkki 8

BOCN(H)-O-Bn-Tyr-klooriketonin, yhdisteen 2a valmistus



1 litran kolmikaulaiseen uunikuivattuun, argonilla puhdistettuun kolviin laitettiin N-BOC-L-O-Bn-tyrosiinietyyliesteriä (10,0 g, 25,03 mmol). Kolvi varustettiin riippuvalla mekaanisella sekoittajalla. 100 millilitran erotussuppilo kiinnitettiin yhteen kolvin kaulaan. Kolvi suoljettiin väliseinällä, digitaalinen lämpömittarikoetin laitettiin yhden väliseinän läpi. Reaktioastiaan lisättiin vedetöntä tetrahydrofuraania (375 ml, juuri tislattua) ruiskun kautta. Jodikloorimetaania (17,66 g, 4 ekvivalenttia) lisättiin kerralla argonin alla. Kolvi upotettiin kuivaan jää-asetonihauteeseen. Sisälämpötila oli -77 °C.

20 Sitten lisäyssuppiloon laitettiin LDA-liuosta (62,5 ml, 2,0 M, 5 ekvivalenttia, titrattu ennen käyttöä). Tämän jälkeen LDA-liuosta lisättiin hitaasti samalla sekoittaen nopeudella, jolla ylläpidettiin reaktion sisälämpötila -73 °C:ssa tai kylmempänä. Lisäykseen kului 1 tunti. Lisäyksen aikana liuoksen väri muuttui kirkkaasta keltaiseksi ja syvän burgundin punaiseksi. Lisäyksen loputtua liuosta sekoitettiin -77 °C:ssa vielä 0,5 tuntia.

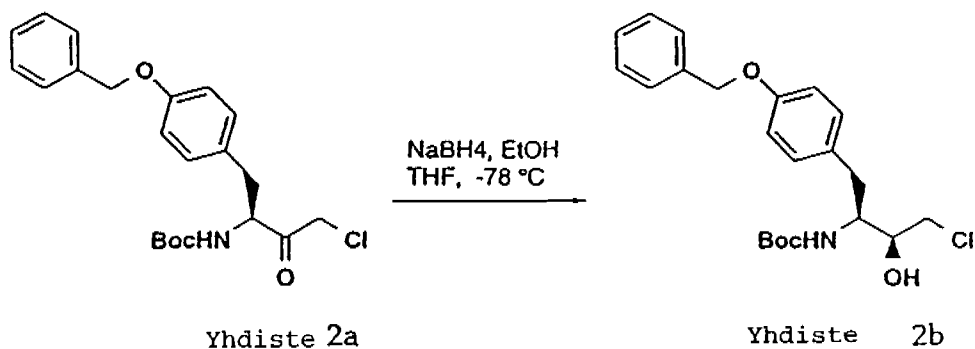
Reaktioseokseen lisättiin tipoittein etikkahappoliuosta (89 ml THF:a ja 19 ml jääetikkaa) sellaisella nopeudella, että reaktioastian sisäinen lämpötila pysyi alle

-71 °C:ssa. Lisäykseen kului aikaa 0,5 tuntia. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia kuivassa jää-asetonihauteessa. Se siirrettiin kahden litran pyöreäpohjaiseen kolviin. Vettä (400 ml) lisättiin. Seos haihdutettiin kirkkaaksi kaksikerrossysteemiksi. Sitä laimennettiin EtOAc:lla (500 ml), se siirrettiin takaisin kahden litran erotussuppiloon ja pestiin suolavedellä (400 ml x 2).

Orgaaninen kerros konsentroitiin tummaksi kiinteäksi aineeksi, joka sitten liuotettiin asetonitriiliin (100 ml) ja pestiin heksaaneilla (100 ml x 3). Asetonitriilikkerros laimennettiin tolueenilla (400 ml), pestiin Na₂SO₃:lla (5 % suolavedessä, 400 ml x 2). Vesikerrosta uutettiin tolueenilla (200 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolavedellä (400 ml x 2), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin tummaksi kiinteäksi aineeksi (13,5 g), joka liuotettiin tolueeniin (40 ml). Heksaaneja (70 ml) lisättiin samalla lämmittäen. Tuloksena saatu kirkas liuos siemennettiin ja sen annettiin olla sivussa huoneenlämmössä yön yli. Kiteytymistä ilmeni ja tuloksena saatu kiinteä aines otettiin talteen suodattamalla ja se pestiin heksaaneilla (8 ml x 2), jolloin saatiin keltaista jauhetta (6,5 g, saanto 65 %).

Esimerkki 9

BOCN(H)-O-Bn-Tyr-kloorihydriinin, yhdisteen 2b valmistus

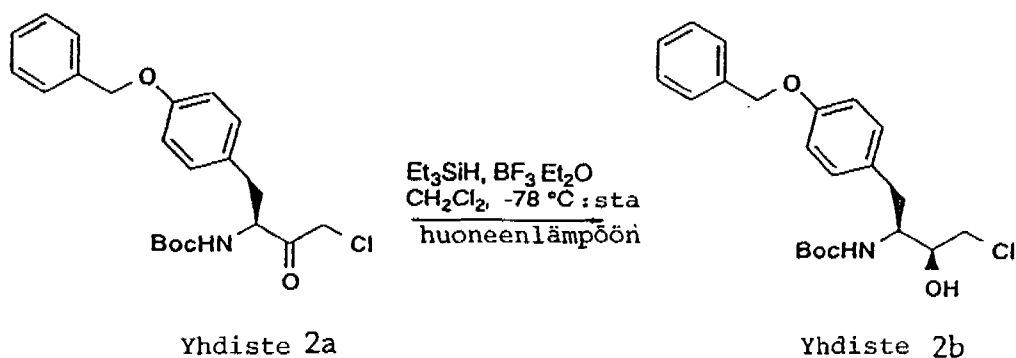


50 millilitran pyöreäpohjaiseen kolviin laitettiin natriumboorihydridiä (235 mg, 6,31 mmol). Siihen lisättiin vedetöntä etanolia argonin alla. Tuloksena saatua suspensiota sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia, sitten se jäähdytettiin -78°C :een. Siihen lisättiin tipoittain 30 minuutin ajan ruiskun kautta liuosta, jossa oli N-BOC-L-O-Bn-tyrosiiniklooriketonia THF:ssä (5 ml) ja EtOH:ssa (5 ml). Sisälämpötila ei noussut -70°C :een yläpuolelle lisäyksen aikana. Reaktioseosta sekoitettiin -78°C :ssa 2 tuntia. Sitä laimennettiin lisäämällä siihen tipoittain EtOAc:a (200 ml). Seoksen annettiin lämmetä 0°C :een ja siihen lisättiin KHSO_4 :a (puolikyllästetty, 100 ml). Sen jälkeen, kun seosta oli sekoitettu 0°C :ssa 15 minuuttia, se siirrettiin 500 millilitran erotussuppiloon ja se pestiin KHSO_4 :lla (puolikyllästetty, 100 ml x 2) ja suolavedellä (100 ml x 2). Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaattilla (10 g). Se suodatettiin ja konsentroitiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (1,2 g, diastereomeerinen suhde 5:1), joka liuotettiin kuumaan EtOAc:iin (16 ml). Tuloksena saadun kirkkaan liuoksen annettiin seistä huoneenlämmössä 16 tuntia ja sitten 0°C :ssa 16 tuntia.

Kiteytymistä ilmeni. Haluttu tuote otettiin talteen suodattamisen jälkeen valkoisena kiinteänä aineena (0,65 g, diastereomeerinen suhde 95:5).

Esimerkki 10

BOCN(H)-O-Bn-Tyr-kloorihydriinin, yhdisteen 2b valmistus



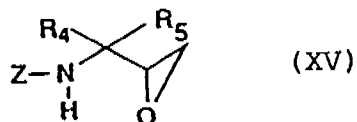
50 millilitran uunikuivattuun, argonilla puhdistettuun pyöröpohjaiseen kolviin laitettiin N-BOC-L-O-Bn-tyrosiiniklooriketonia (1,0 g, 2,48 mmol). CH_2Cl_2 :a (15 ml) lisättiin. Tuloksena saatu liuos jäähdytettiin $-78\text{ }^\circ\text{C}$:een argonin alla. Et_3SiH :a lisättiin ja sitten lisättiin tipoitain BF_3 -eteraattia $-78\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 5 minuuttia. Reaktioseosta sekoitettiin $-78\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 2 tuntia ja sitten sen annettiin lämmetä huoneenlämpöön hitaasti ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä vielä 2 tuntia. Se jäähdytettiin uudelleen $-78\text{ }^\circ\text{C}$:een. Liuos, jossa oli NaOAc:a (5 g) MeOH:ssa (10 ml), lisättiin tipoitain ruiskun läpi 15 minuuttia ($T < -60\text{ }^\circ\text{C}$). Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitettiin $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 1 tunti ja sitten se siirrettiin 250 millilitran pyöreäpohjaiseen kolviin. Siihen lisättiin NaHCO_3 :a (kylästetty, 50 ml) ja sen jälkeen $(\text{BOC})_2\text{O}$:a (0,54 g, 1 ekvivalentti). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Se laimennettiin EtOAc:lla (80 ml), siirrettiin 250 millilitran erotussuppiloon ja pestiin KHSO_4 :lla (puolikiylläinen, 30 ml x 2), NaHCO_3 :lla (kyllästetty, 30 ml x 2) ja suolavedellä (30 ml x 2). Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla (5 g), suodatettiin ja konsentroidtiin, jolloin saatiin 1,5 g märkää kiinteää ainetta, joka liuotettiin kuumaan EtOAc:iin (15 ml) ja sitten sen annettiin seistä huoneenlämmössä 10 tuntia ja sitten $4\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 3 päivää. Kiteytymistä tapahtui. Kiinteä aines otettiin talteen suodattamalla ja se pestiin heksaaneilla. Haluttua tuotetta saatiin 60 % ensimmäisenä saantona (HPLC osoitti 99+ %).

Emäliuos konsentroidtiin. Jäännös liuotettiin kuumaan EtOAc:iin (2 ml). Tuloksena saatu kirkas liuos siemennettiin ja laitettiin sivuun huoneenlämpöön 16 tunniksi ja sitten sitä pidettiin $4\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 2 päivää. Haluttua tuotetta saatiin lisää 20 prosentin saannolla (HI: 95 %, puhtaus 99+ %).

Patenttivaatimukset

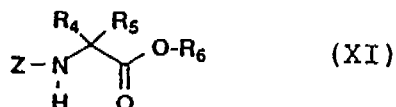
1. Menetelmä kaavan (XV) mukaisen aminoepoksidiyhdisteen valmistamiseksi,

5



10 jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, alempialkyyli, aryyli, aralkyyli tai substituoitu alempialkyyli, tai R_4 ja R_5 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat substituoitua tai substituoimattoman karbosykloryhmän, t u n n e t t u siitä, että

15 (a) annetaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen,

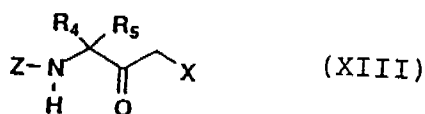


20 jossa Z on kaavan R_7O_2C- mukainen karbamaattiryhmä, jossa R_7 on alempialkyyli tai aryylialkyyli, ja jossa R_6 on alempialkyyli tai bentsyyli, reagoida ainakin 2 molaarisen ekvivalentin kanssa kaavan (XII) mukaista yhdistettä,

25 $Li-CHX_1X_2$ (XII)

jossa X_1 ja X_2 ovat toisistaan riippumatta kloori, bromi, jodi tai fluori, sillä edellytyksellä, että vähintään toinen ryhmistä X_1 tai X_2 on bromi tai jodi, kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi,

30



35 jossa X on X_1 tai X_2 ; ja

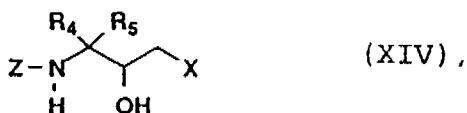
(b) konvertoidaan yhdiste XIII aminoepoksidiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) suoritetaan tetrahydrofuraanin läsnä ollessa.

5 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (b)

(c) pelkistetään kaavan XIII mukainen yhdiste kaavan (XIV) mukaisen halohydriniyhdisteen muodostamiseksi, ja

10



(d) annetaan halohydriniyhdisteen reagoida alkali-
15 metalli- tai amiiniemäksen kanssa kaavan (XV) mukaisen aminoepoksidiyhdisteen muodostamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan XII mukaista yhdistettä käytetään 2 - 5 molaarista ekvivalenttia.

20 5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X_1 on kloori ja X_2 on jodi.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) suoritetaan lämpötilavälillä $-30 - -100^\circ\text{C}$.

25 7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z on karbobentsyylioksi tai tertiäärinen butoksikarbonyyli.

8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheen (c) pelkistyksessä käsitellään kaavan XIII mukaista yhdistettä hydridiä pelkistävällä aineella.
30

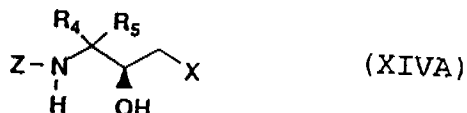
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu hydridiä pelkistävä aine on natriumboorihydridi.

10. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_6 on metyyli, etyyli tai bentsyyli.

11. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vaihe (c) suoritetaan erottamatta *in situ*.

12. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vaiheeseen (c) kuuluu lisäksi halohydriini-isomeerin XIVA talteenotto

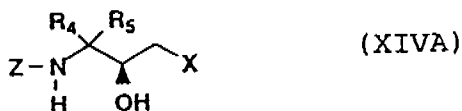
10



ja vaiheessa (d) annetaan kaavan XIVA mukaisen yhdisteen reagoida alkalimetalliemäksen kanssa kaavan XV mukaisen aminoepoksidiyhdisteen saamiseksi.

13. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vaiheessa (c) kaavan XIII mukainen yhdiste pelkistetään stereoselektiivisesti kaavan XIVA mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

20

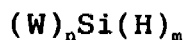


25

14. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vaiheen (c) pelkistyksessä kaavan XIII mukaista yhdistettä käsitellään silaania pelkistävällä aineella Lewisin hapon läsnäollessa.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että silaania pelkistävä aine on seuraavan kaavan mukainen,

30



jossa W on aryyli tai alempialkyyli, ja n ja m ovat kokonaislukuja 1 - 3, sillä edellytyksellä, että n:n ja m:n summa on 4.

- 5 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että silaania pelkistävä aine
(C₂H₅)₃SiH ja Lewisin happo on BF₃O(C₂H₅)₂.