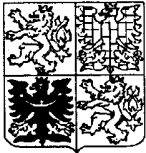


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 461

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

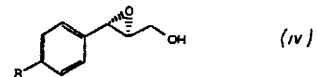
(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1598
(22) Přihlášeno: 15.12.1993
(30) Právo přednosti:
18.12.1992 US 1992/993932
(40) Zveřejněno: 17.01.1996
(Věstník č. 1/1996)
(47) Uděleno: 03.10.2000
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.11.2000
(Věstník č. 11/2000)
(86) PCT číslo: PCT/US93/12071
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/14764

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 C 315/04
C 07 C 317/32
C 07 D 301/19
C 07 D 263/14

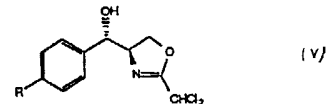
(73) Majitel patentu:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,
US;



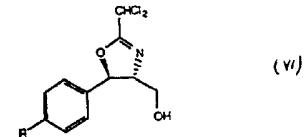
(72) Původce vynálezu:

Wu Guang-Zhong, Somerville, NJ, US;
Tormos Wanda I., Elizabeth, NJ, US;



(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská 1/1273,
Praha 4, 14021;

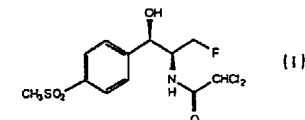


(54) Název vynálezu:

**Asymetrický způsob přípravy antibiotik,
vybraných ze skupiny, obsahující florfenikol,
thiamfenikol a chloramfenikol**

(57) Anotace:

Způsob spočívá v regioselektivním otevření chirálního epoxidu vzorce IV postupným působením silnou bází, Lewisovou kyselinou a dichloroacetonitrilem za vzniku chirálního epoxidu vzorce V a v následné stereoselektivní inverzi/izomerizaci na oxazolin vzorce VI, přičemž R představuje ve všech vzorcích methansulfonyl nebo nitroskupinu. Oxazolin vzorce VI, kde R je methansulfonyl se buď podrobí fluoraci a následné hydrolyze za vzniku florfenikolu vzorce I, nebo se oxazolin vzorce VI, kde R je nitroskupina nebo methansulfonyl, podrobí hydrolyze za vzniku thiamfenikolu nebo chloramfenikolu.



CZ 287461 B6



CZ 287461B6
Batch : NOV2000

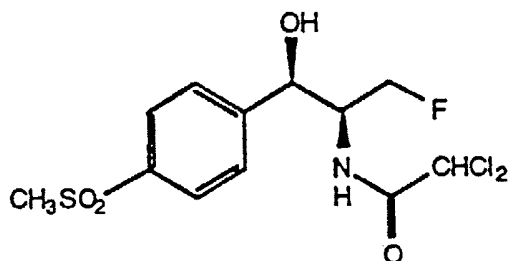
Asymetrický způsob přípravy antibiotik, vybraných ze skupiny, obsahující florfenikol, thiamfenikol a chloramfenikol

5 Oblast techniky

Vynález se týká stereospecifického způsobu přípravy florfenikolu, thiamfenikolu a chloramfenikolu, které mají správnou relativní i absolutní stereochemickou strukturu, z chirálních výchozích materiálů. Vynález se také týká způsobu izomerizace S,S-enantiomeru florfenikolu na florfenikol, který má správnou R,S stereochemickou strukturu. Kromě toho se vynález týká stereospecifického způsobu přípravy meziproductů oxazolinu, užitečných pro syntézu florfenikolu, thiamfenikolu, chloramfenikolu a příbuzných antibiotik.

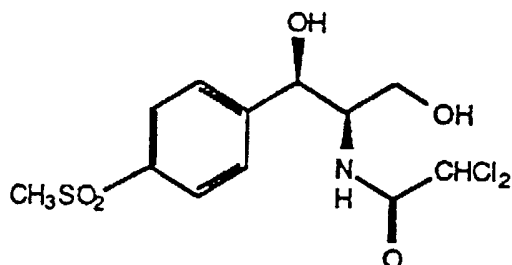
15 Dosavadní stav techniky

Florfenikol vzorce I je širokospektré antibiotikum, vykazující aktivitu proti gram-pozitivním, gram-negativním a thiamfenikol-rezistentním bakteriím, jak je ukázáno v US patentu č. 4 235 892.

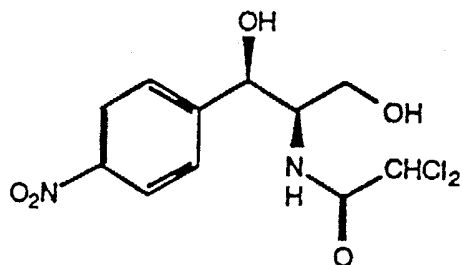


(I)

Thiamfenikol vzorce IX a chloramfenikol vzorce X jsou strukturálně příbuzná antibiotika, známá v současném stavu techniky.



(IX)



(X)

25

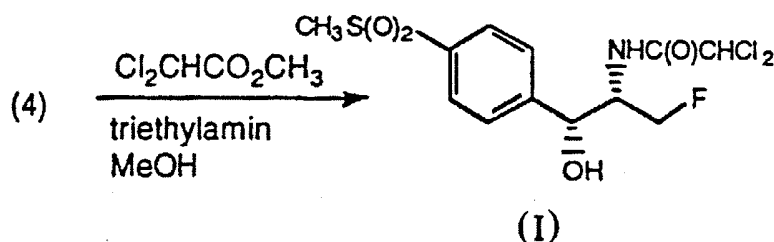
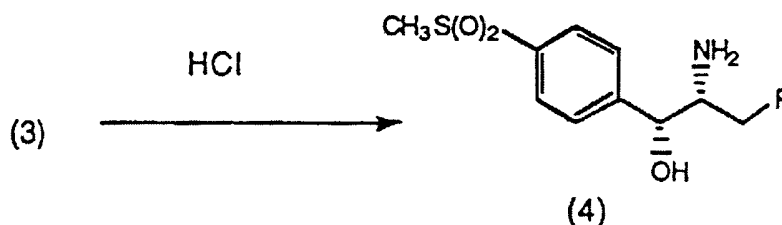
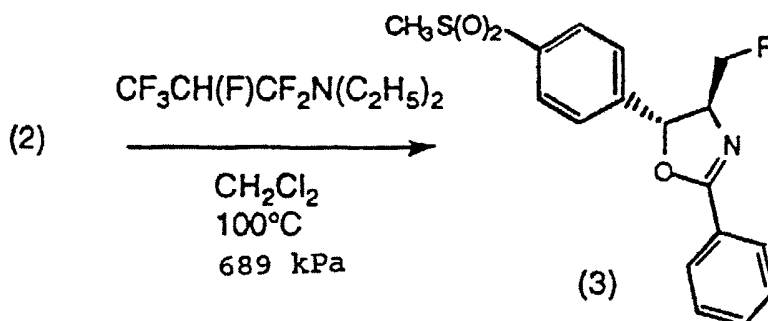
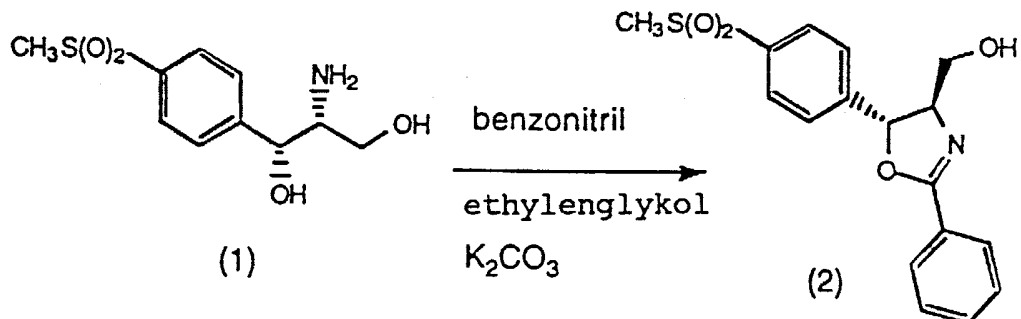
Některé přístupy k syntéze florfenikolu již byly publikovány, například Tyson, Chem. Ind. (1988), str. 118 až 122, nebo US 4 743 700. Tyto způsoby však byly charakterizovány nízkými výtěžky a vyžadují buď rozlišovací krok, nebo drahé výchozí chirální suroviny.

30

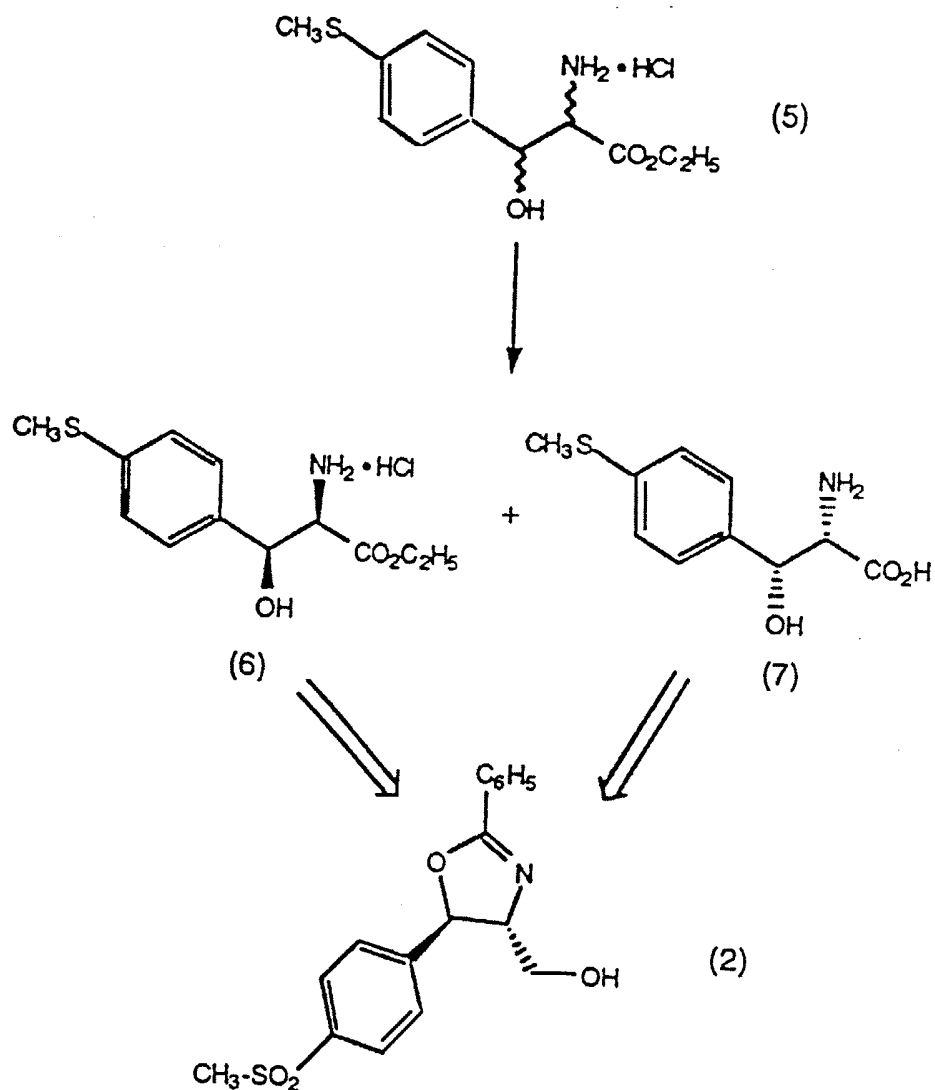
V J. Or. Chem., 55, 1990, str. 5 291 až 5 294 Schumacher et al. popisují syntézu florfenikolu z komerčně dostupných výchozích chirálních surovin, například sloučeniny 1. Tato sloučenina je

přeměněna na oxazolin 2, aby bylo možno chránit sekundární hydroxylovou skupinu, a sloučenina 2 je přeměněna na fluorid 3. Oxazolinová skupina, poskytující ochranu, je odstraněna okyselením a výsledný aminoalkohol 4 je přeměněn na florfenikol I. Avšak způsob přípravy podle Schumachera et al. také vyžaduje použití drahých výchozích chirálních surovin.

5



10 V časopise Synthesis, 1991, str. 891 až 894, Clark et al. popisují způsob syntézy florfenikolu stereoselektivní hydrolyzou ethylD,L-threo-3-(4-methylthiofenyl)-serinát hydrochloridu 5, využívající enzymy, jejímž výsledkem jsou (2S,3R)-3-(4-methyl-thiofenyl)serin 7 a nezreagovaný ester ethyl (2R,3S)-3-(4-methyl-thiofenyl)serinát hydrochlorid 6. Kyselina 7 a ester 6 jsou pak přeměněny alternativními vícekrokovými sekvencemi na R,R-oxazolin 2. Sloučenina 2 je poté přeměněna na florfenikol způsobem podle Schumacher et al., který je
15 popsán výše.

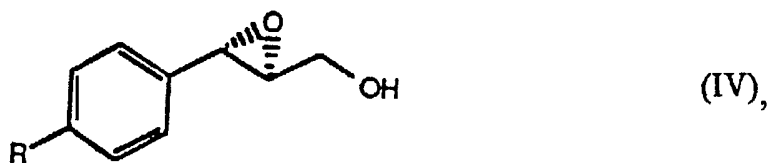


5 Způsob podle Clarka et al. je chemicky neúčinný, i když se vyhýbá použití drahých výchozích chirálních surovin, a jeho výsledkem je směs chirálního esteru 6 a kyseliny 7, které musí být odděleně přeměněny na 2. Lze tedy říci, že předchozí stav techniky nezahrnuje chemicky účinný stereoselektivní způsob syntézy florfenikolu, nepoužívající drahé chirální prekurzory.

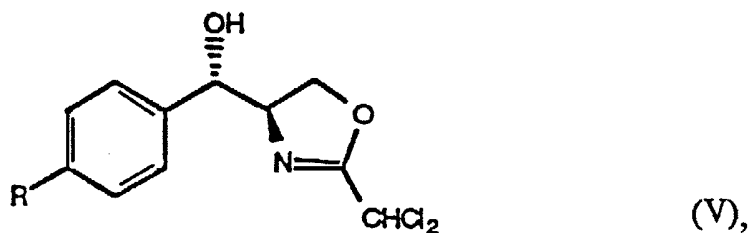
10 Podstata vynálezu

Předkládaný vynález zahrnuje způsob asymetrické syntézy florfenikolu, thiamfenikolu nebo chloramfenikolu, který zahrnuje následující kroky:

15 1) regioselektivní otevření chirálního epoxidu, vzorce IV



kde R je nitroskupina nebo methansulfonyl, následným působením silné zásady, Lewisovy kyseliny a dichloroacetonitrilu, jehož výsledkem je tvorba oxazolinu vzorce V

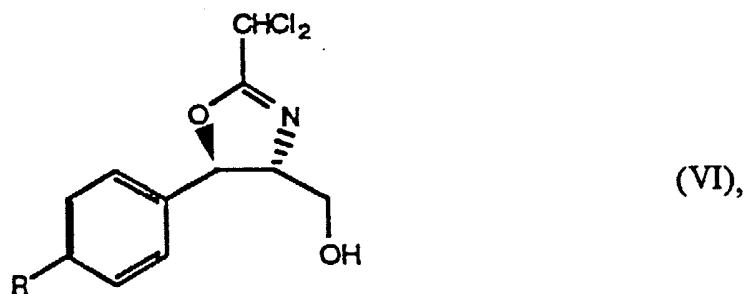


5

kde R je stejné, jako je definováno výše;

2) stereoselektivní inverzi/izomerizaci oxazolinu vzorce V vytvořeného v kroku 1) postupným působením: (i) C₁₋₆ alkylsulfonylchloridu a terciální aminové báze; (ii) vodné kyseliny; a (iii) alkalického hydroxidu; jejímž výsledkem je vytvoření oxazolinu vzorce VI

10



kde R je stejné, jako je definováno výše; a

15

3) buď:

(i) se působení fluoračního agens na oxazolin vzorce VI z kroku 2) kde R je methansulfonyl a poté hydrolyzu kyselinou, za vzniku florfenikolu;

20

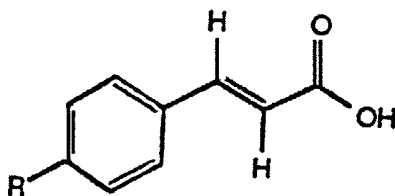
(ii) hydrolyzu oxazolinu vzorce VI z kroku 2), a je tak připraven:

(a) thiamfenikol, jestliže je R methansulfonyl;

(b) chloramfenikol, jestliže R je nitroskupina.

25

S výhodou je chirální epoxid z kroku 1) připraven s použitím *trans*-derivátu kyseliny skořicové vzorce



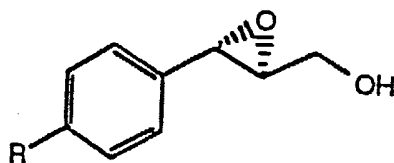
30

kde R je nitroskupina methansulfonyl:

(a) přeměnou kyseliny na chlorid pomocí chloračního agens a redukcí chloridu redukčním činidlem na *trans* allylalkohol; a

35

(b) asymetrickou epoxidací allylalkoholu z kroku (a) reakcí s *t*-butylhydroperoxidem v přítomnosti chirálního epoxidačního katalyzátoru, připraveného z titanu (IV)-izopropoxidu a kyseliny *L*-diizopropylvinné, jejímž výsledkem je chirální epoxid vzorce



5

kde R je stejné, jako je definováno výše.

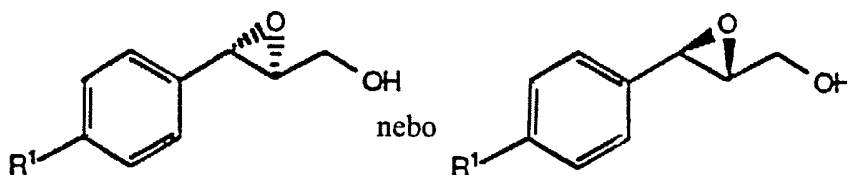
Přednost je dána způsobu, jak je popsán výše, kde chlorační v kroku (a) je trionylchlorid, redukující agens v kroku (a) je NaBH_4 , nižší alkylsulfonylchlorid v kroku 2) je MsCl , terciální aminová báze v kroku 2) je triethylamin, vodná kyselina v kroku 2) je kyselina sírová, alkalický hydroxid v kroku 2) je NaOH , fluorační agens v kroku 3) je $\text{CF}_3\text{CH}(\text{F})\text{CF}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ a kyselina v kroku 3) je AcOH .

Ještě větší přednost je dáván způsobu, tak jak je popsán výše, kde silná závada v kroku 1) je hydrid alkalického kovu, nejlépe hydrid sodný a Lewisova kyselina v kroku 1) je ZnCl_2 .

V alternativním provedení způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje izomeraci *S,S*-izomeru florfenikolu na *R,S*-izomer I postupným působením: (i) nižšího alkylsulfonylchloridu a terciální aminové báze; (ii) vodné kyseliny; a (iii) alkalického hydroxidu.

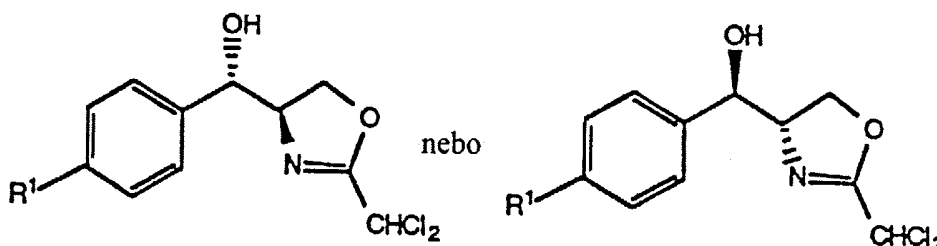
20

V třetím provedení způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje způsob regioselektivního otevření epoxidu vzorce



25

kde R^1 je methansulfonyl, nitroskupina nebo vodík, postupným působením silné zásady, Lewisovy kyseliny a dichloracetonitrilu, při němž se vytváří *thio*-oxazolin vzorce



30

kde R^1 je stejné, jako je definováno výše. Otevření epoxidu je prováděno jak u výchozích chirálních (jak je ukázáno), tak u racemických surovin. Tam, kde jsou používány výchozí chirální suroviny, je reakce jak regioselektivní, tak i stereoselektivní, s výslednou produkcí chirálních oxazolinů.

35

Přednost je dávana způsobu přípravy oxazolinů tak, jak je popsán výše, kde silná zásada je hydrid alkalického kovu, nejlépe hydrid sodný a Lewisova kyselina je ZnCl_2 .

Způsob předkládaného vynálezu nemá nevýhody způsobů předchozího stavu techniky. Je chemicky účinný, dosahuje výtěžků a vyhýbá se problémům s drahými výchozími chirálními surovinami tím, že využívá opakovaně použitelné chirální pomocné prostředky k zavedení optické aktivity.

5

Příklady provedení vynálezu

Označení „fluorační agens“, používané v předkládaném vynálezu, je vyhrazeno pro reagens nebo kombinaci reagens, které jsou schopny přeměňovat primární alkohol na analogický fluorid. Přednost je dávana následujícím fluoračním agens: α,α -difluoralkylaminovým fluoračním agens, popsaným v US č. 4 876 352, jako je například N-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropyl)diethylamin; HF; fluoridu fosforitému; 2-chlor-1,1,2-trifluortriethylaminu; a anorganickému fluoridu, jako je LiF v polyolovém rozpouštědle. Látkou, které je dávana největší přednost, je N-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropyl)diethylamin.

15

Označení „nižší alkyl“ znamená nasycený uhlovodíkový řetězec, který má 1 až 6 uhlíkových atomů. Řetězec může být nevětvený nebo větvený;

označení „alkalický hydroxid“ znamená sodný, lithný nebo draselný hydroxid, nejlépe NaOH;

20

označení „silná báze“ znamená silnou nevhodnou bázi, vybranou ze skupiny, obsahující hydrid alkalického kovu, alkoxid alkalického kovu a nižší alkyllithium;

označení „hydrid alkalického kovu“ znamená hydrid sodný, lithný nebo draselný, nejlépe hydrid sodný;

25

označení „alkoxid alkalického kovu“ znamená sůl alkalického kovu nižšího alkylalkoholu.

Přednostně jsou používány následující alkoxidy alkalických kovů: methoxidy, ethoxidy, izopropoxidy a terc-butoxidy. Látky, kterým je dávana největší přednost, jsou t-butoxid draselný, methoxid draselný, methoxid sodný a ethoxid sodný.

30

Označení „nižší alkyllithium“ znamená alkyllithium, vybrané ze skupiny, zahrnující n-butyllithium, sec-butyllithium a terc-butyllithium;

35

označení „vodná kyselina“ znamená roztok protické anorganické kyseliny, jako je H_2SO_4 nebo HCl, nebo organické kyseliny, jako je AcOH;

označení „Lewisova kyselina“ znamená anorganickou sůl, vybranou ze skupiny látek, zahrnující chlorid zinečnatý, chlorid hořečnatý a chlorid manganatý;

40

označení „chlorační agens“ znamená agens, které je schopné převést karboxylovou kyselinu na chlorid příslušné kyseliny, například $SOCl_2$ nebo oxalylchlorid, nejlépe $SOCl_2$; a

označení „redukční agens“ znamená agens, které převádí chlorid konjugované kyseliny na allylalkohol, jako například $NaBH_4$ nebo kyanoborohydrid sodný, s výhodou je použit $NaBH_4$.

45

V patentu jsou použita reagens označená následujícími zkratkami: dimethylsulfid (DMS); kyselina diizopropyl L-vinná (L-DIPT); tetrahydrofuran (THF); ethylacetát (EtoAc); methylizobutylketon (MIBK); methansulfonylchlorid (MsCl); ethanol (EtOH); kyselina octová (AcOH).

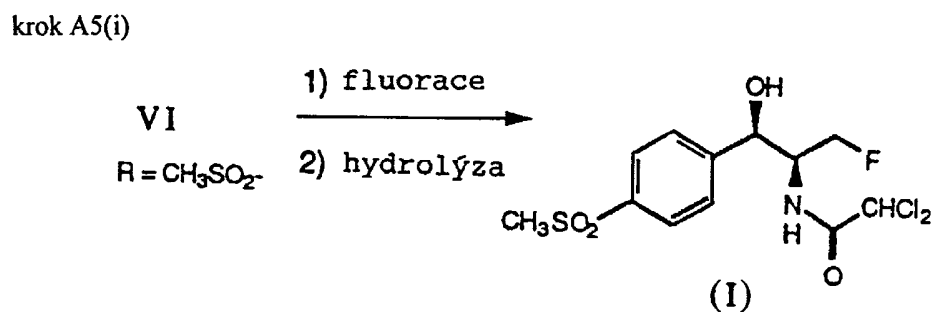
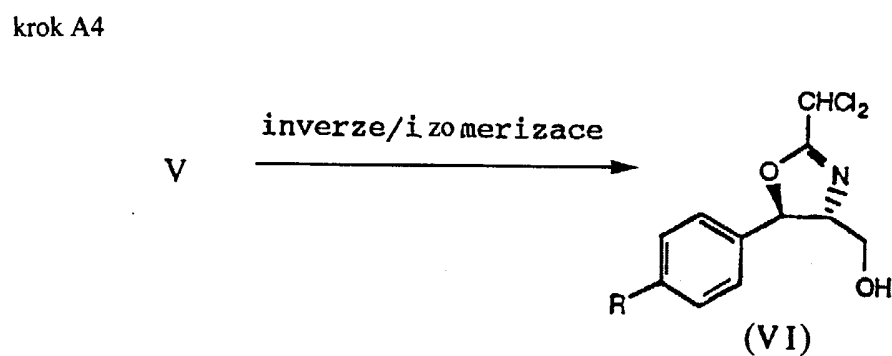
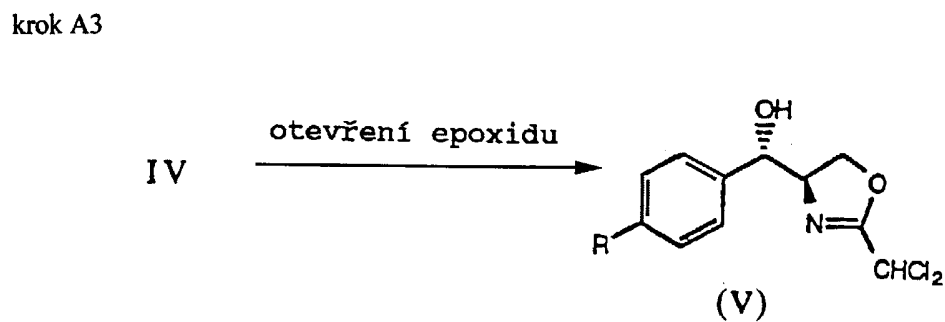
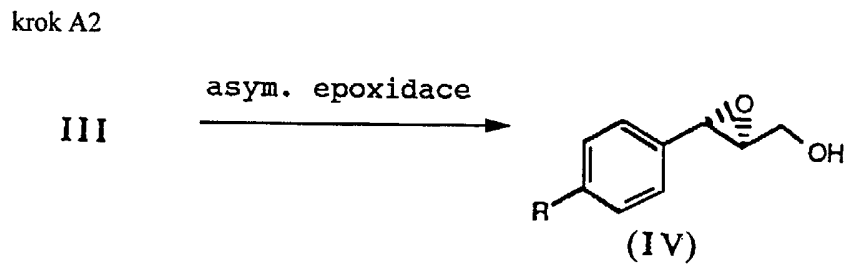
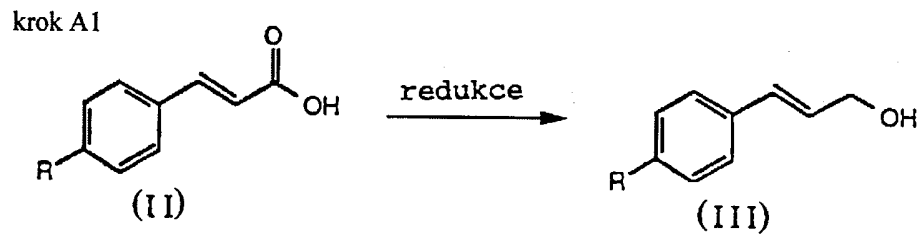
50

V jednom aspektu, ve způsobu A, zahrnuje předložený vynález přeměnu para-R-substituovaného derivátu kyseliny E-skořicové na florfenikol, thiamfenikol nebo chloramfenikol podle reakčního schématu A, kde substituent R je nitro nebo methansulfonyl. Přeměna je stereospecifická a

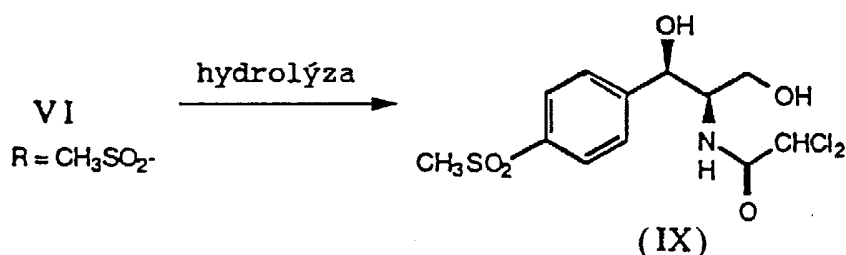
55

výsledkem jsou florfenikol, thiamfenikol nebo chloramfenikol, mající požadované absolutní stereochemické vlastnosti, například R,S pro florfenikol, a R,R pro thiamfenikol a chloramfenikol.

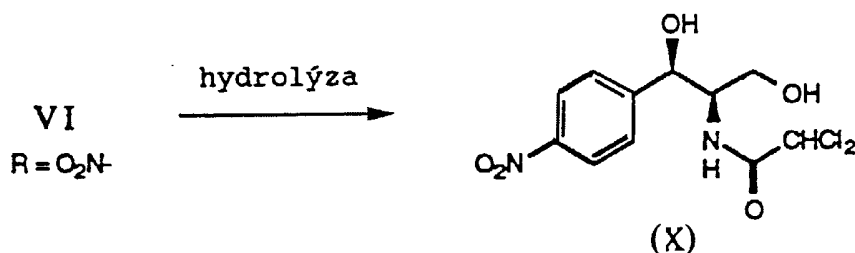
5 Reakční schéma A:



krok A5(iia)



krok A5(iib)



Ve způsobu A, krok A1, derivát II E-skořicové kyseliny reaguje s chloračním agens, jako je například SOCl₂, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například CH₂Cl₂, při reflexní teplotě po dobu 30 až 90 minut, nejlépe 1 hodinu, aby se vytvořil chlorid příslušné kyseliny. Chlorid je pak vystaven účinku redukčního agens, jako je NaBH₄, v prostředí alkoholu, například EtOH, při -10 až +25 °C, nejlépe při -5 až +10 °C, po dobu 30 až 90 minut, nejlépe 1 hodinu. Tato reakce je následována ochlazením ve směsi led/voda a vhodné kyselině, jako například HCl, a produkt, E-allylalkohol III, je izolován extrakcí pomocí CH₂Cl₂.

V kroku A2 je E-allylický alkohol III, připravený v kroku A1, epoxidován pomocí t.zv. „Sharplesovy epoxidace“, tak jak ji popsali Sharpless et al. v časopise J. Amer. Chem. Soc. 102, 1 980, str. 5 974. Sharplessův katalyzátor je připraven kombinací ekvimolárních množství L-DIPT a izopropoxidu titanu (IV) v přítomnosti 0,4 nm molekulárních sít a za míchání při -20 °C po dobu 1/2 hodiny. Allylický alkohol z kroku A1 jako roztok v CH₂Cl₂ a 3 M roztok t-butylhydroperoxidu v 2,2,4-trimethylpentanu jsou pomalu přidávány, nejlépe po kapkách, ke směsi katalyzátoru při -20 °C a nechány reagovat 2 až 6 hodin, nejlépe 4 hodiny. Směs je vysrážena přidáním DMS, následuje filtrace, filtrát je následně nechán reagovat s nasyceným vodným roztokem NaF při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Následuje druhá filtrace, kde filtrem je například Celite^R a extrakce filtrátu pomocí CH₂Cl₂, kdy je izolován R,R-izomer IV epoxidového produktu, který má vysokou optickou čistotu.

Chirální epoxid IV může být též připraven pomocí způsobu, které jsou dobře známy odborníkům v daném oboru činnosti.

V kroku A3 je epoxid IV z kroku A2 pomalu (nejlépe po kapkách) přidáván v podobě roztoku ve vhodném rozpouštědle, jako například THF, k suspenzi NaH v THF při teplotě -10 °C až 20 °C, lépe 0 °C až 10 °C, nejlépe při 5 °C, a směs je ponechána reagovat 1/2 hodiny. K vychlazené směsi takto připravené přidáme roztok bezvodného ZnCl₂ v THF. Po 1/2 hodině, kdy je směs ponechána při -10 °C až 20 °C, lépe při 0 °C až 10 °C, nejlépe při 5 °C, je přidán roztok dichloroacetonitrilu v THF současně SO, 4 nm molekulárními síty a směs je 15 minut míchána, poté zahřáta na 30 °C až 80 °C, lépe na 50 °C až 60 °C, nejlépe na 55 °C, a udržována na této teplotě po dobu 16 hodin. Výsledná směs je ochlazená na teplotu místnosti, je přidán vodný roztok NaHCO₃ a směs je extrahována vhodným rozpouštědlem, jako například EtOAc, abychom

získali surový produkt, který je vysrážen izopropanolem a oddělen následnou filtrací. Sušením získáváme chirální oxazolin V.

5 V kroku A4 je oxazolin V, získaný v kroku A3, smíchán s trialkylaminem, nejlépe triethylaminem, a pyridinem při teplotě místnosti. Směs je ochlazena na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, lépe na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejlépe na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, a postupně (nejlépe po kapkách) přidáváme alkylsulfonylchlorid, nejlépe MsCl, a směs je míchána po dobu 2 hodin. pH směsi je upraveno na hodnotu 1,9 až 4,0, nejlépe 2,0, přidáním vodné kyseliny, jako například H_2SO_4 , nejlépe 3,0 n H_2SO_4 . Přidáme THF, aby se vytvořila homogenní směs. Po zahřívání na teplotu místnosti po 10 minut působíme na směs alkalickým hydroxidem, s výhodou NaOH, nejlépe v podobě 50 % vodného roztoku NaOH, a pH je tím zvýšeno na hodnotu vyšší než 9,5, nejlépe na 12,5. Směs je zkoncentrována a extrahována vhodným rozpouštědlem, jako například EtOAc, a je získán izomerizovaný oxazolinový produkt VI.

15 V kroku A5(i), při přípravě florfenikolu, je izomerizovaný oxazolin VI z kroku A4, v němž R je methansulfonyl, fluorován způsobem, popsaným v US patentu č. 4 876 352, a poté je hydrolyzován kyselinou. Fluorace je s výhodou provedena působením N-1,1,1,2,3,3-diethylaminu na oxazolin VI ve vhodném rozpouštědle, například CH_2Cl_2 , v bombě, při teplotě $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hydrolyza výsledného fluor-oxazolinového meziproductu je s výhodou prováděna přidáním 1 N vodné H_2SO_4 , jež upraví pH na hodnotu 6,5 až 6,0, a poté přidáním AcOH, jež dále okyselí směs na hodnotu pH 5,5 až 5,0.

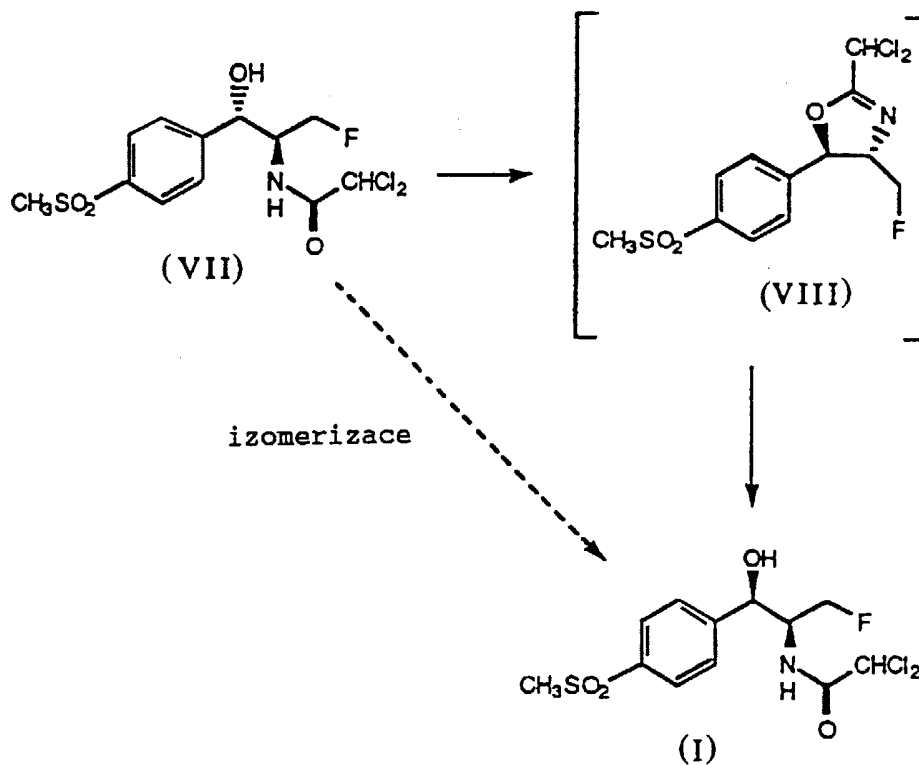
25 V krocích A5(iia) a A5(iib) při přípravě thiamfenikolu a chloramfenikolu je izomerizovaný oxazolin VI z kroku A4 hydrolyzován působením kyseliny a je získán: thiamfenikol, v němž R je methansulfonyl, nebo (b) chloramfenikol, v němž R je nitro. Hydrolyza oxazolinu je s výhodou provedena přidáním 1 N vodné H_2SO_4 , kdy pH je upraveno na hodnotu 6,5 až 6,0, a poté přidáním AcOH, jež dále okyselí směs na pH 5,5 až 5,0.

30 Výchozí sloučeniny vzorce II lze připravit způsoby dobře známými odborníkům v daném oboru, například postupem Preparát 1 (viz níže).

35 V dalším alternativním aspektu, kterým je způsob B, předkládaný vynález zahrnuje způsob, jak je naznačeno v reakčním schématu B, jak přeměnit S,S-izomer florfenikolu (VII) [který je snadno připraven známými postupy z meziproductů, popsaným Clarkem et al. v časopise Synthesis, 1 991, str. 891 až 894], na správný R,S-izomer I. Izomerizace je stereospecifická a probíhá přes oxazolinový meziproduct VIII, který není izolován, ale přímo převeden na florfenikol I.

Reakční schéma B:

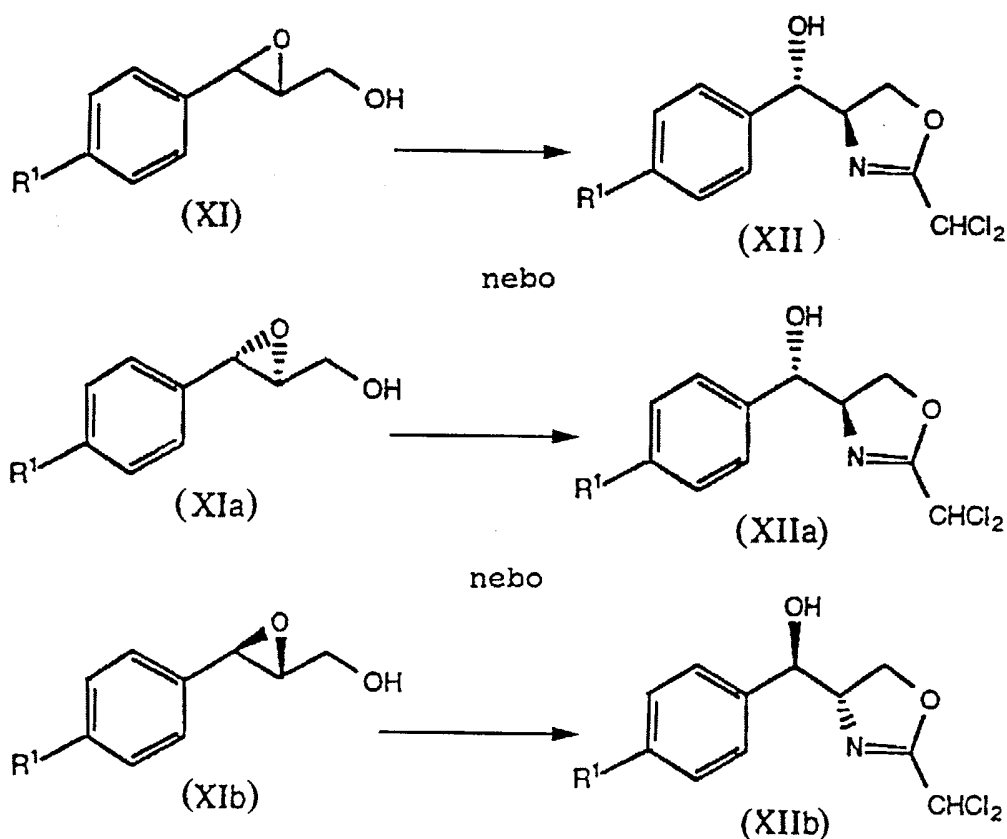
5



Izomerizace způsobem B je prováděna postupem, který je podobný postupu, popsanému ve způsobu A, krok A4. S,S–izomer florfenikolu je smíchán s trialkylaminem, nejlépe triethylaminem, a pyridinem při teplotě místnosti. Směs je ochlazena na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, lépe na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejlépe na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, pomalu je ke směsi přidáván (nejlépe po kapkách) alkylsulfonylchlorid, nejlépe MsCl. Směs je poté míchána po dobu 2 hodin. Směs je alkalizována alkalickým hydroxidem, s výhodou NaOH, který je nejlépe přidáván jako 50 % vodný roztok NaOH, a pH je tak upraveno na hodnotu 12,5, kdy se vytváří oxazolinový meziprodukt VIII. Oxazolin VIII je okyselen přidáním vodného roztoku kyseliny, jako například AcOH, při teplotě místnosti a je získán správný R,S–izomer florfenikolu I.

V třetím aspektu, způsobu C, představuje předkládaný vynález způsob regioselektivního otevření epoxidu vzorce XI, který je formulován v reakčním schématu C, kde R^1 je takové, jako je uvedeno výše, aby byl vytvořen oxazolin vzorce XII, kde R^1 je takové, jako je uvedeno výše. Způsob je regiospecifický a vytváří oxazolinové produkty. Na rozdíl od tohoto způsobu, předchozí stav techniky nabízí pouze otevření molekuly epoxidů XI působením na atom uhlíku v benzyly.

Reakční schéma C:

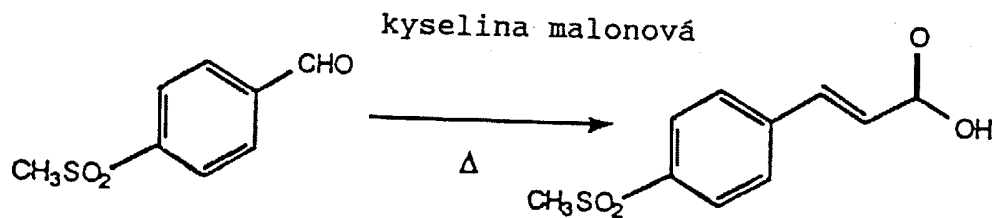


5 (Stereochemická struktura, naznačená ve sloučenině XII, odráží pouze relativní stereochemickou strukturu. Avšak tam, kde je použit chirální epoxid, například XIa nebo XIb, stereochemická struktura oxazolinu reprezentuje jak relativní, tak absolutní stereochemickou strukturu, jak ukazují sloučeniny XII a aXIIb).

10 Otevření epoxidové molekuly podle způsobu C se provádí postupem, popsáním ve způsobu A, krok A3.

Následující preparáty a příklady ukazují způsob tohoto vynálezu:

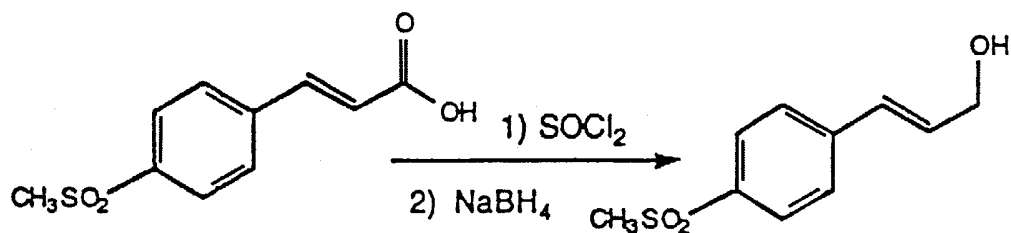
15 Preparát 1



20 Smícháme 312 g (2,99 mol) kyseliny malonové, 596 ml pyridinu, 30 ml piperidinu a 300 g (1,49 mol) p-methylsulfonylbenzaldehydu a směs zahříváme na 95 °C až 100 °C po dobu 4 hodin. Směs ochladíme na teplotu místnosti a pomalu vléváme do 3 l směsi HCl, voda a led. Výslednou sraženinu oddělíme filtrací a vysušíme. Tím získáme 340 g (83 % výtěžek) derivátu kyseliny E-skořicové, mající teplotu tání 294 °C až 296 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 7,96 (s, 4H); 7,78 (d, J=16 Hz, 1H); 6,71 (d, J=16 Hz, 1H); 3,5 (br.s, 1H); 3,25 (s, 3H).

Příklad 1

Krok A:

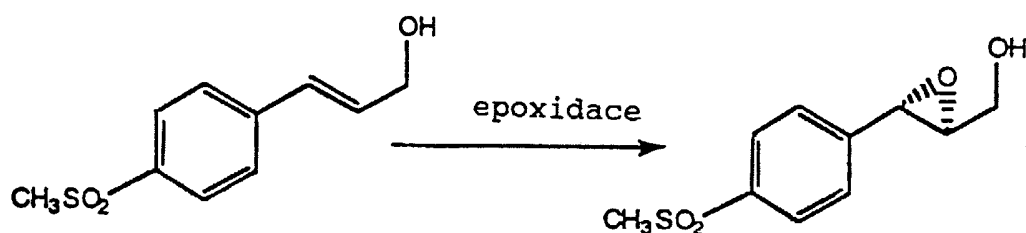


5

Smícháme 96 ml (1,35 mol) SOCl_2 a 50 g (0,225 mol) produktu preparátu 1 a směs zahříváme pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Oddestilujeme nadbytek SOCl_2 a přidáme 100 ml CH_2Cl_2 . Výsledný roztok přidáme po kapkách k vychlazené (na $-5\text{ }^\circ\text{C}$) směsi 42 g (1,1 mol) NaBH_4 a 500 ml EtOH. Směs mícháme 1 hodinu při $10\text{ }^\circ\text{C}$ a ochladíme tím, že ji nalijeme do směsi HCl, voda a led. Extrahujeme pomocí CH_2Cl_2 (3 x 300 ml), pojíme jednotlivé extrakty, zakonzentrujeme a filtrujeme, a tím získáme 28 g (74 % výtěžek) výsledného allylalkoholu o teplotě tání $126\text{ }^\circ\text{C}$ až $127\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,85 (d, $J=9\text{ Hz}$, 2H); 6,52 (d z t, $J=16\text{ Hz}$, 1H); 4,38 (d z d, $J=5\text{ Hz}$, 1 Hz, 2H); 3,05 (s, 3H); 1,93 (br. s, 1H).

15

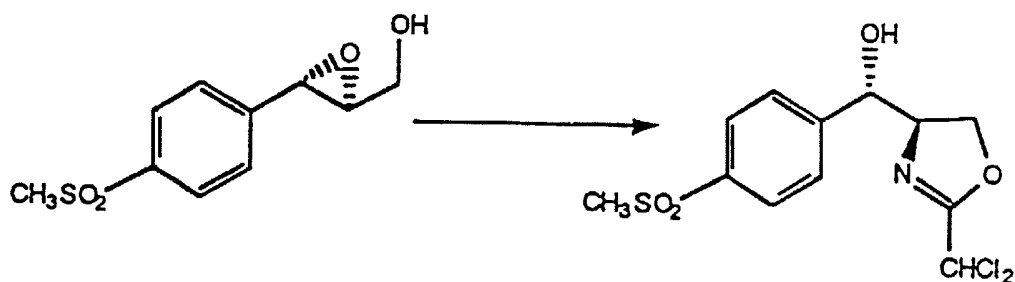
Krok B:



20

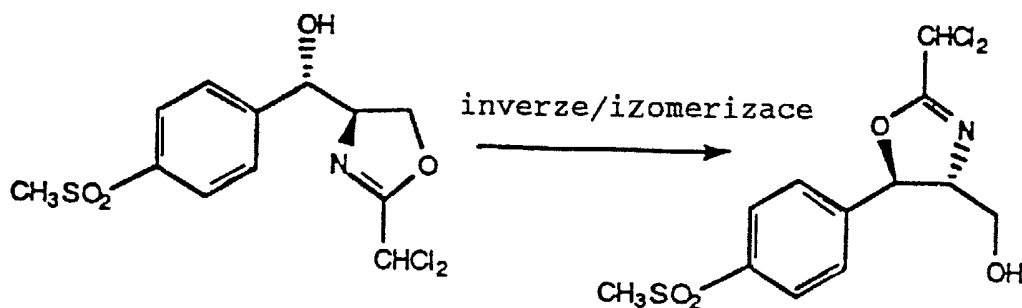
Smícháme 8 g 0,4 nm molekulárních sít, 1,74 g (7,4 mmol) L-DIPT a 2,16 g (7,4 mmol) izopropoxidu titanu (IV) při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ za bezvodných podmínek a mícháme po dobu 30 minut. Po kapkách přidáme roztok 8,1 g (37 mmol) allylalkoholu z t-butylhydroperoxidu v 2,2,4-trimethylpentanu. Směs mícháme 4 hodiny při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a poté srážíme přidáním 6,0 ml DMS. Směs přefiltrujeme, k filtrátu přidáme 250 ml nasyceného vodného roztoku NaF a 16 hodin mícháme při $25\text{ }^\circ\text{C}$. Přefiltrujeme přes Celite^R a filtrát extrahujeme CH_2Cl_2 (3 x 100 ml).
 25 Jednotlivé extrakty spojíme a promyjeme vodou (2 x 100 ml), zakonzentrujeme a přefiltrujeme. Získáme tak 7,15 g (82 % výtěžek) S,S-epoxidu, který má optickou čistotu 97 % e.e. a teplotu tání $104\text{ }^\circ\text{C}$ až $106\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H); 7,49 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H); 4,10 (d z d, $J=17\text{ Hz}$, 3 Hz, 1H); 4,04 (s, 1H); 3,85 (d z d, $J=17\text{ Hz}$, 3 Hz, 1H); 3,20 až 3,17 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 1,88 (br. s, 1H). Optická čistota epoxidu je stanovena chirálním HPLC (kolona Chiracel^R OJ
 30 25 cm x 4,6 mm id, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 : 1 hexan/izopropanol, obsahující 1 % acetonitril).

Krok C:



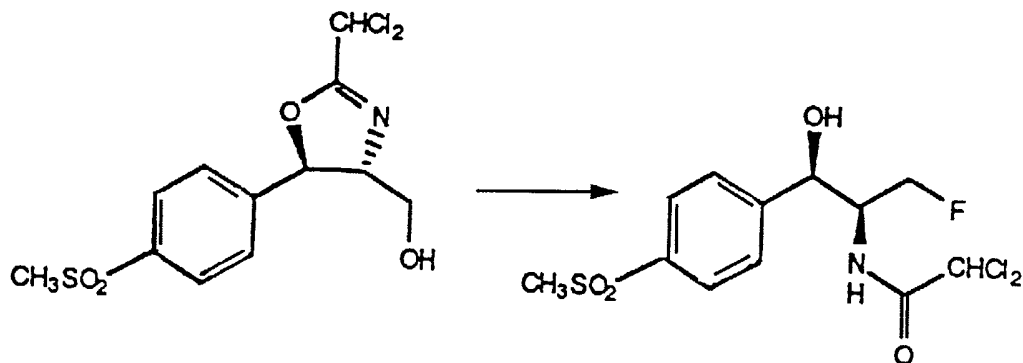
Smícháme 6,1 g (153 mmol) NaH (60 % disperze v oleji) a 90 ml THF a výslednou suspenzi ochladíme na 5 °C. Po kapkách přidáme roztok 30 g (128 mmol) epoxidu z kroku B ve 300 ml THF a směs mícháme při 5 °C 30 minut. Po kapkách přidáme 17,8 g (128 mmol) bezvodného ZnCl₂ v podobě roztoku ve 250 ml THF a mícháme při 5 °C 30 minut. Po kapkách přidáme 17,0 g (153 mmol) CHCl₂CN v podobě roztoku v 10 ml THF, přidáme 1 g 0,4 nm molekulárních sít a pokračujeme v míchání při 5 °C 15 minut. Směs zahřejeme na 55 °C, mícháme 16 hodin, poté ji ochladíme na teplotu místnosti a přidáme vodný NaHCO₃. Extrahujeme EtOAc (4 x 400 ml), spojíme jednotlivé extrakty a zkoncentrujeme k vytvoření sraženiny. Snažíme izopropanolem, sraženinu oddělíme filtrací a vysušením získáme 16,0 g oxazolinu. Oxazolin rekrystalizujeme z MIBK a tím získáme purifikovaný oxazolin (97 % stupeň čistoty), jehož teplota tání je 156,0 °C až 157,0 °C. ¹H NMR (CDCl₃): 7,93 (d, J=8, 4 Hz, 2H); 7,60 (d, J=8, 4 Hz, 2H); 6,26 (s, 1H); 5,14 (d, J=4 Hz, 1H); 4,57 (d z d z d, J=8, 7 Hz, 7,9 Hz, 4,0 Hz, 1H); 4,46 (d z d J=9,7 Hz, 7,9 Hz, 1H); 4,28 (d z d J=9,7 Hz, 8,7 Hz, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,60 (br. s, 1H).

Krok D:



Smícháme 3,5 g (10 mmol) oxazolinu z kroku C, 5 ml pyridinu 2,8 ml triethylaminu při teplotě 25 °C, směs ochladíme na 5 °C a po kapkách přidáváme 0,95 ml (12 mmol) MsCl. Směs mícháme při 5 °C dvě hodiny, poté přidáme 3,0 N vodnou H₂SO₄ a tak upravíme pH na hodnotu 2. Přidáme 5 ml THF, směs ohřejeme na teplotu místnosti a 10 minut mícháme. Přidáním 50 % vodného roztoku NaOH upravíme pH na hodnotu 12,5. Směs zkoncentrujeme a extrahujeme pomocí EtOAc (3 x 40 ml). Extrakty spojíme a zkoncentrujeme, abychom získali produkt, mající optickou čistotu vyšší než 99,9 %. Produkt purifikujeme chromatografií na silikagelu a získáme vyčištěný produkt o teplotě tání rovné 144 °C až 145 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,00 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,26 (s, J=8,3 Hz, 2H); 5,75 (d, J=6,4 Hz, 1H); 5,18 (t, J=5,6 Hz, 1H); 4,10 až 4,05 (m, 1H); 3,75 až 3,65 (m, 1H); ,360 až 3,55 (m, 1H); 3,23 (s, 3H). Optická čistota oxazolinu je určena pomocí chirálního HPLC (kolona Chiracel^R cm x 4,6 mm id, 25 °C, 69:30:1 hexan/izopropanol/acetonitril).

Krok E:

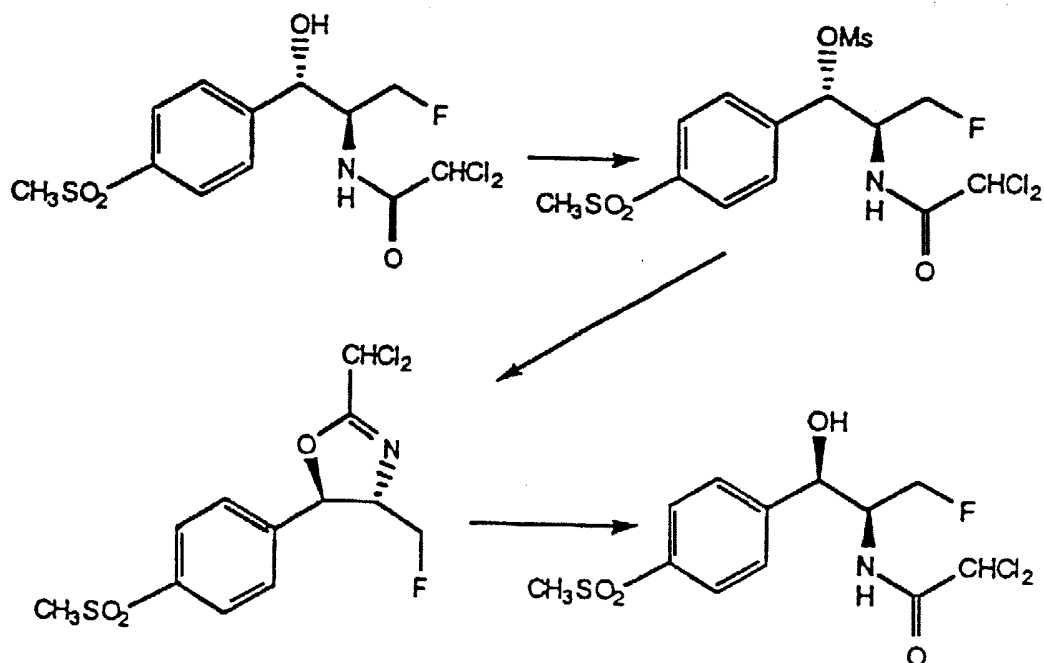


35

Oxazolin z kroku D je fluorován podle způsobu, popsaného v US patentu č. 4 876 352. Výsledný fluoroxazolin je pak hydrolyzován působením 1 N H₂SO₄ a následně AcOH podle postupu, popsaného v příkladu 2.

5

Příklad 2



- 10 Smícháme 3,0 g (8,4 mmol) S,S-izomeru florfenikolu, 3 ml THF, 3 ml pyridinu a 2,3 ml triethylaminu, směs mícháme během ochlazení na 10 °C až 15 °C. Pomalu po kapkách přidáváme roztok 1,9 g (16,8 mmol) MsCl ve 2 ml THF k míchané směsi a teplotu udržujeme na hodnotě 10 °C až 15 °C. Výslednou směs mícháme 30 minut při 10 °C, potom směs ohřejeme na teplotu místnosti a 1 hodinu mícháme. Po této době je tvorba methansulfonátového meziproductu
- 15 ukončena. Přidáme 10 ml vody, směs ochladíme na 10 °C a pomalu po kapkách přidáváme roztok 2,7 g 50 % vodného roztoku NaOH, naředěného v 5 ml vody. Směs 10 minut mícháme při 10 °C a pak přidáme další 0,5 g 50 % NaOH a pokračujeme v míchání dalších 10 minut, abychom dokončili tvorbu meziproductu oxazolinu. Přidáme 1,0 N vodnou H₂SO₄, abychom upravili pH směsi na hodnotu 6,5 až 6,0. Potom směs dále okyselíme přidáním AcOH, až pH dosáhne hodnoty 5,5 až 5,0, kdy se začne vytvářet sraženina. Přidáme aceton, abychom rozpustili sraženinu a směs mícháme při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Směs zkoncentrujeme ve vakuu, abychom odpařili THF, pyridin a aceton a pak mícháme výslednou směs 30 minut při teplotě místnosti. Sraženinu oddělíme filtrací a vysušíme a takto získáme 2,5 g produktu, kterým je florfenicol, který má správné relativní a absolutní stereochemické vlastnosti.

25

- „Bylo zjištěno, že produkt má optickou čistotu vyšší než 99,9 %e.e., jak bylo zjištěno chirální HPLC (Chiracel® OJ 25 cm x 4,6 mm vnitřní průměr kolony, 25 °C, 69 : 30 : 1 hexan-/izopropanol/acetonitril). Spektra ¹H NMR a ¹³C NMR produktu jsou identická se spektry autentického vzorku florfenikolu (NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,17 (s, 3H), 4,2–4,5 (m, 2H), 4,55–4,75 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,17 (d, 1H, j=9Hz), 6,46 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, J=9 Hz), 7,87 (d, 2H, J=9 Hz), 8,62 (d, 1H, J=9 Hz); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 43,5, 54,5, 54,7, 66,1, 69,2, 81,1, 83,4, 126,4, 127,0, 139,4, 147,8, 163,6).“
- 30

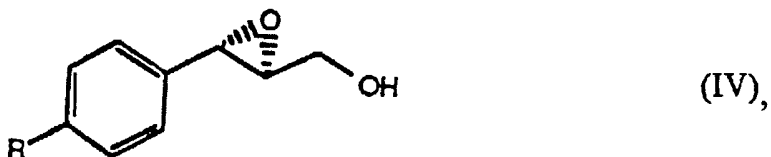
PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy antibiotik, vybraných ze skupiny, obsahující florfenikol, thiamfenikol a chloramfenikol, vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:

10

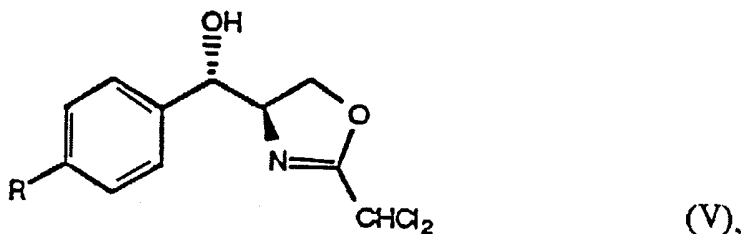
1) regioselektivní otevření chirálního epoxidu vzorce IV



kde R je nitroskupina nebo methansulfonyl,

15

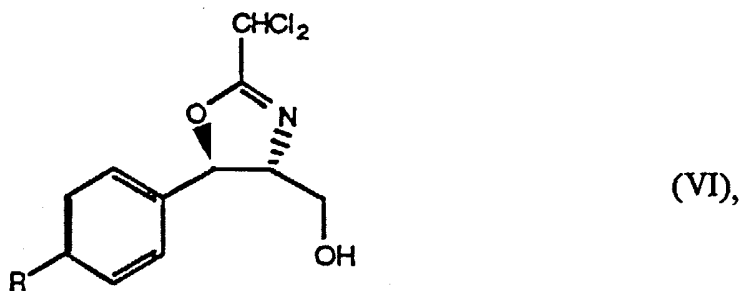
postupným působením silnou bází, vybranou ze skupiny, obsahující hydrid alkalického kovu, C₁₋₆ alkoxid alkalického kovu a C₁₋₆alkyllithium, Lewisovou kyselinou a dichloracetonitrilem za vzniku oxazolinu vzorce V



kde R je takové, jak je uvedeno výše;

20

2) stereoselektivní inverzi/izomerizaci oxazolinu vzorce V z kroku 1) postupným působením: (i) C₁₋₆ alkylsulfonylchloridu a terciální aminové báze; (ii) vodné kyseliny; a (iii) alkalického hydroxidu; za vzniku oxazolinu vzorce VI



25

kde je R stejné, jako je uvedeno výše; a

3) buď:

30

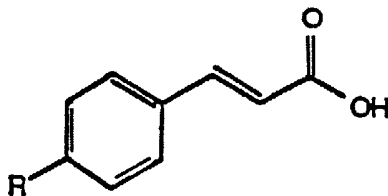
(i) působení fluoračního agensna oxazolin vzorce VI z kroku 2) kde R je methansulfonyl a poté hydrolyzu kyselinou za vzniku florfenikolu; nebo

(ii) hydrolyzu oxazolinu vzorce VI z kroku 2) kyselinou za vzniku:

35

- (a) thiamfenikolu, jestliže R je methansulfonyl; nebo
 (b) chloramfenikolu, jestliže R je nitroskupina.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako chirální epoxid vzorce IV z kroku 1) použije chirální epoxid, připravený z *trans* derivátu kyseliny skořicové vzorce



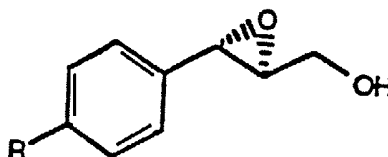
5

kde R je nitroskupina nebo methansulfonyl,

(a) přeměnou kyseliny na chlorid pomocí chloračního agens a redukcí chloridu a *trans* allylalkohol pomocí redukčního agens; a

10

(b) asymetrickou epoxidací allylalkoholu z kroku (a), kdy se vytváří chirální epoxid vzorce



15

kde R je takové, jako je definováno výše.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v kroku b) se použije allylalkohol epoxiduje reakcí s *t*-butylhydroperoxidem v přítomnosti katalyzátoru chirální epoxidace, připraveného z titan (IV)-izopropoxidu a *L*-diizopropylvinové kyseliny za tvorby chirálního epoxidu.

20

4. Způsob podle nároku 2 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako chlorační agens v kroku (a) použije thionylchlorid; jako redukční agens v kroku (a) se použije NaBH₄.

25

5. Způsob podle nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako C₁₋₆ alkylsulfonylchlorid v kroku 2) použije methansulfonylchlorid, jako terciální aminová báze v kroku 2) se použije triethylamin; jako vodná kyselina v kroku 2) se použije kyselina sírová; jako alkalický hydroxid v kroku 2) se použije NaOH; jako fluorační agens v kroku 3) se použije CF₃CH(F)CF₂N(C₂H₅)₂; a jako kyselina v kroku 3) se použije kyselina octová.

30

6. Způsob podle nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v kroku 2) se použije dostatečné množství vodné kyseliny k úpravě pH na hodnotu 1,9 až 4,0 a dostatečné množství alkalického hydroxidu k úpravě pH na hodnotu vyšší než 9,5.

35

7. Způsob podle nároků 1 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako silná báze použije hydrid alkalického kovu a jako Lewisova kyselina se použije chlorid zinečnatý.

40

8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako hydrid alkalického kovu použije NaH.

45

Konec dokumentu
